

# 장내 마이크로바이옴과 차세대 프로바이오틱스 연구 현황

Recent advances on next-generation probiotics linked to the gut microbiome

최학종<sup>1,\*</sup>  
Hak-Jong Choi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>세계김치연구소 연구개발본부  
<sup>1</sup>R&D Division, World Institute of Kimchi

## Abstract

Gut microbiome have recently provided evidence that the gut microbiota are capable of greatly influencing all aspects of physiology and immunology. Although a number of recent studies have shown that probiotics can modulate gut microbiota structure, the mechanism underlying this effect remains to be elucidated. In a disease state, the relative abundances of beneficial gut bacteria are generally reduced, which is restored by constant probiotic supplementation. Oral administration of probiotics improved the disease state by (1) inducing differentiation and function of regulatory T cells, (2) reducing inflammatory response, (3) modulating the gut environment, and (4) increasing the proportions of short-chain fatty acid- or benefi-

cial metabolite-producing gut microbiota including the genera *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, etc. In this review, current knowledge on how probiotics can influence host's health by altering gut microbiota structure and on how probiotics and beneficial gut bacteria can be applied as next-generation probiotics will be discussed.

Key words: gut microbiome, next-generation probiotics, functionality

## 서론

프로바이오틱스(Probiotics)는 체내에서 숙주의 건강에 이로운 역할을 하는 살아있는 미생물을 뜻하는 것으로 pro(호의적인)와 biotics(생명체)의 합

\*Corresponding author: Hak-Jong Choi  
World Institute of Kimchi, Gwangju, 61755, Korea  
Tel: 82-62-610-1729  
Fax: 82-62-610-1850  
E-mail: hjchoi@wikim.re.kr  
Received August 25, 2019; revised September 16, 2019; accepted September 16, 2019

성어이다. 이와 반대 의미인 항생제(antibiotics)는 반생명체라는 의미로 미생물의 생육을 저해하는 물질을 말한다. 프로바이오틱스는 러시아 미생물학자인 메치니코프(Metchnikoff)가 1908년 그의 저서 “수명연장(The Prolongation of Life)”을 통해 불가리아 지방의 농부들이 장수하는 이유는 *Lactobacillus* 속 유산균에 의해 발효된 발효유를 섭취하기 때문일 것이라고 소개하면서 알려지기 시작하였다. 프로바이오틱스는 다양한 기능을 나타내는데, 가장 잘 알려진 것이 장내 유해균의 생육을 저해하여 정상 작용을 한다는 것이다. 현재 식약처에 등록되어 있는 고시형 프로바이오틱스의 기능성은 “유산균 증식, 유해균 억제 및 배변활동 원활에 도움을 줄 수 있음”으로 *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* 및 *Bifidobacterium* 속 미생물을 원재료로 한다(표1). 이에 더하여 프로바이오틱스는 다양한 기능을 나타내는데, 과민성면역반응(아토피 피부염, 천식) 개선, 비만(혈중 콜레스테롤 감소, 지방축적 감소) 개선, 항돌연변이 효과, 항염증 작용, 양모 촉진 효과, 관절염 개선, 우울증 개선, 항암 효과 등이 보고되었다. 그러나 이들 기능성 중 국내에 개별인정형으로 그 기능성이 입증된 경우는 과민면역 반응 개선, 과민피부상태 개선, 항비만 효과뿐이다.

표 1. 식약처 고시형 프로바이오틱스 종류

속(Genus)	종(Species)
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>Lc. lactis</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>

최근 들어 next generation sequencing(NGS) 기술이 비약적으로 발전함에 따라 우리 몸에 공생하는 미생물의 종류가 밝혀지고 있다. 특히, 우리 몸에 존재하는 미생물 집합체를 인간 마이크로바이옴(human microbiome)이라 명명하는데, 이들 미생물 중 95%는 소화기관에 서식하고 있으며, 이외에도 호흡기, 구강, 피부, 생식기 등에도 분포한다. 최근 연구결과에 따르면 인체에 공생하는 미생물의 수는 전체 체세포 수보다 조금 많은 약  $4 \times 10^{13}$ 이 존재하는 것으로 알려졌다. 특히, 장내에는 가장 다양한 미생물이 서식하고 있는데, 문(phylum) 수준에서 Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria 및 Verrucomicrobia 등이 존재하는 것으로 알려졌다. 이들의 분포는 유전적 요인, 식습관, 건강 상태에 따라 달라지는데, 특히 질병 상태에 따라 이들 미생물군집(microbiota) 구조가 급격히 바뀌기도 한다. 이러한 상태를 장내 미생물군집의 불균형(dysbiosis)이라 표현한다. 최근 연구에 의하면 프로바이오틱스는 불균형 상태의 장내 미생물군집의 구조를 섭취 시 복원할 수 있는 것으로 알려졌다. 예전까지 프로바이오틱스라 하면 대부분 유산균과 바실러스(*Bacillus*) 등을 일컫었으나, 근래 마이크로바이옴 연구가 활발히 진행되면서 인체의 건강에 이로운 역할을 하는 장내 공생 미생물이 발견되었다. 지금까지 알려진 공생 프로바이오틱스(commensal probiotics)는 *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* 속 미생물 등으로 이들은 단쇄지방산(short-chain fatty acid) 및 신체에 이로운 대사체 등을 장에서 생산 또는 하여 우리 몸의 면역 및 대사를 조절한다.

본 총설에서는 장내 마이크로바이옴을 조절하는 프로바이오틱스의 종류와 이들의 다양한 기능성 중 면역활성조절과 항비만 효능을 살펴보고, 더 나아가 차세대 프로바이오틱스 연구 동향을 고찰함으로써 건강기능식품으로서의 프로바이오틱스를 넘어 치료제로서의 프로바이오틱스 개발 방안을 제시하고자 한다.

## 본론

### 1. 프로바이오틱스의 건강기능성

#### (1) 면역활성조절

프로바이오틱스의 면역활성조절 연구는 1976년에 구강 유래의 유산균의 세포 구성 성분이 면역세포를 활성화하였다는 보고(Wicken과 Knox, 1976) 이후 *L. acidophilus*의 세포 추출물이 대식세포(macrophage)의 식세포(phagocytosis) 작용을 촉진시키는 연구가 진행되면서 폭넓게 이루어졌다(Hatcher와 Lambrecht, 1993). 선천적 면역(innate immunity)은 우리 몸이 외부 침입에 대한 첫 번째 방어기작으로 외부 침입 물질의 형식(pattern)에 빠르게 대응할 뿐만 아니라 후천적 면역(adaptive immunity)을 촉발시킨다. 선천적 면역세포로는 항원제시세포(antigen-presenting cell, APC)인 대식세포, 수지상세포(dendritic cell, DC), B 세포 그리고 자연살상세포(natural killer cell) 및 호산구(neutrophil)와 같은 비항원제시세포로 나뉜다. 선천적 면역에 관여하는 세포들은 대부분 톨유사수용체(toll-like receptor, TLR)를 세포표면에 발현하는데, 대표적으로 TLR은 그람음성균의 세포외막에 존재하는 lipopolysaccharide(LPS)를 인식하여 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인(cytokine)의 분비를 촉진한다. 프로바이오틱스 역시 우리 몸의 선천적 면역세포의 TLR에 의하여 인식되어 tumor-necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , interleukin(IL)-6, IL-12와 같은 전염증성 사이토카인의 생산 및 식세포 작용을 촉진시킨다. 비교적 최근까지 다양한 프로바이오틱스의 선천적 면역활성조절 연구가 진행되었는데, 프로바이오틱스 균주인 *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101를 식이한 마우스는 수지상세포의 비율 및 성숙도가 높아졌으며, 자연살해세포의 세포독성(cytotoxicity) 작용 역시 활성화된 것으로 나타났다(Tsai 등, 2008), *L. casei* 및 *Bifidobacterium longum*의 세포 추출물을 식이 한 마우스 역시 자연살해세포

의 세포독성 활성이 증가되었으며, 암세포를 이식한 마우스의 생존 기간을 연장시키기도 하였다(Lee 등, 2004). 이와 유사한 흥미로운 연구가 진행되기도 하였는데, *in vitro*에서 자연살상세포 배양시 프로바이오틱스는 가하였을 때, 자연살상세포의 세포독성 반응이 촉진되었다(Cheon 등, 2011). 이는 프로바이오틱스가 자연살상세포의 기능을 직간접적으로 조절할 수 있음을 시사한다. 자연살상세포뿐만 아니라 프로바이오틱스는 항원제시세포들과 반응하여 선천적 면역을 또한 조절할 수 있는데, 최근 연구에 따르면 김치에서 분리한 *Weissella cibaria* 균주 및 *L. sakei* 균주 모두 수지상세포와 반응하여 IL-12 뿐만 아니라 IL-10 분비를 강하게 촉진시키고, 수지상세포를 관용수지상세포(tolerogenic DC)로 전환시켜 naive CD4 T 세포를 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)로 분화시킨다(Kwon 등, 2018; Lim 등, 2017). 이러한 프로바이오틱스의 선천적 면역조절능은 프로바이오틱스의 세포벽 구성성분이 직접적으로 관여한다는 것이 밝혀졌는데, TLR2와 TLR4가 knockout된 수지상세포에 *L. pentosus*를 처리한 결과 IL-12 분비능이 유의적으로 감소하였고, 이는 세포벽 성분이 TLR의 ligand로 작용한다는 연구 결과가 보고되었다(Koizumi 등, 2008; Masuda 등, 2011). TLR2 및 TLR4뿐만 아닌 TLR9 역시 프로바이오틱스에 의하여 활성화되기도 하는데, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* 속 균주와 같은 구균들만이 수지상세포의 TLR9과 반응하여 제1형 인터페론(type I interferon) 사이토카인의 분비를 촉진시킨다(Jounai 등, 2012).

후천적 면역은 수지상세포와 같은 항원제시세포가 T 세포와 만나 T 세포 면역반응을 촉발함으로써 다양한 외부 침입 물질에 특이적 면역반응을 나타낸다. 항원 특이적이라 함은 수지상세포가 외부 침입 물질을 항원으로 가공하고 주요조직적합복합체(major histocompatibility complex)를 통하여 항원을 T 세포에 전달함으로써 T 세포가 특정 항원에만 활성을 나타내는 것으로 우리 몸의 후천적 면역은 대부분 항원 특

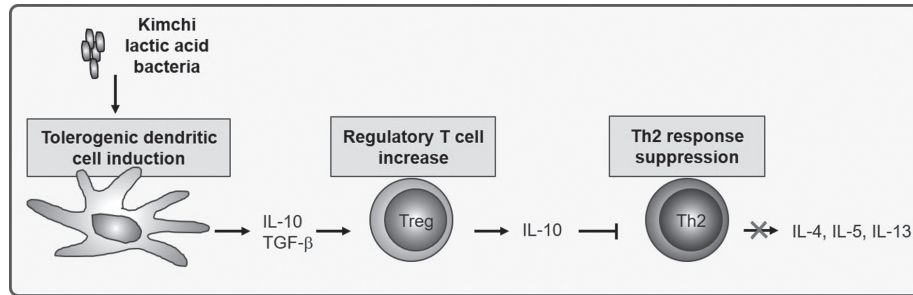


그림 1. 김치 유산균에 의한 Treg 분화 및 기능 촉진 메커니즘

이적 반응이다. 그러나 이와는 반대로 수지상세포의 TLR과 같은 형식인식 수용체에 강력한 신호가 올 경우 수지상세포가 IL-12와 IL-18 등의 사이토카인을 동시에 분비하며, 항원의 인식 여부와는 상관없이 T 세포가 활성화된다. 후천적 면역세포로는 T 세포와 B 세포가 있으며, 이 중 T 세포 면역반응은 CD8<sup>+</sup> T 세포에 의한 세포독성 반응과 CD4<sup>+</sup> T 세포의 도움 T 세포(T helper, Th) 반응과 면역을 제어하는 Treg 반응으로 나뉜다. Th 반응 역시 세포독성 반응을 돕는 Th1 면역반응과 항체생산 반응을 돕는 Th2 면역반응 및 자가면역 반응 및 염증 반응에 관여하는 Th17로 나뉜다. CJLP133으로 잘 알려진 김치에서 분리한 *L. plantarum* 균주는 Th1/Th2 균형을 Th1로 전향시켜 과민 Th2 반응(알러지 반응으로 아토피 피부염 및 천식 등이 포함됨)을 억제하는 것으로 보고되었으며(Won 등, 2011), 인체시험을 통하여 식약처 개별인정을 획득함으로써 과민성 피부면역반응 개선 프로바이오틱스 제품으로 현재 판매되고 있다. 다양한 프로바이오틱스는 각기 다른 후천적 면역조절능을 보이기도 하는데, 인간의 장에서 분리된 *L. plantarum* W21 균주와 *B. lactis* W52 균주를 혈액 유래 단구세포에 처리하였을 시 위 균주들은 Treg의 분화를 촉진시키고, *Streptococcus thermophilus* W67은 Th2, *Lactococcus lactis* W19 균주는 Th1, *L. salivarius* W57은 Th17 세포의 분화를 촉진시키기도 하였다(de Roock 등, 2011).

프로바이오틱스의 면역 반응 중 인체에 가장 직

접적으로 영향을 주는 반응으로는 프로바이오틱스에 의한 Treg의 분화 및 기능 촉진을 들 수 있다. 특히, 장속에 존재하는 다양한 미생물에 의하여 장내에서는 항상 강한 면역반응이 일어나는데, IL-10 knockout 마우스의 경우 장에서 면역제어가 되지 않아 항상 colitis가 유발되어있다. 따라서 장내의 면역항상성(homeostasis)이 장 건강에 매우 중요할 수 있다. 프로바이오틱스를 섭취할 경우, 장내에 도달된 프로바이오틱스는 장조직 안쪽에 존재하는 수지상세포에 의하여 인식되고, 앞서 기술한 바와 같이 프로바이오틱스를 인식한 수지상세포는 관용수지상세포 또는 조절수지상세포(regulatory DC)로 전환되어 Treg의 활성을 촉진시켜(IL-10의 분비) 면역항상성을 유지시킨다. 이뿐만 아니라 프로바이오틱스에 의해 분화된 Treg은 과민성면역을 억제함으로써 알러지 질환뿐 아니라 자가면역질환을 개선시키기도 한다. 따라서 면역제어능을 갖는 프로바이오틱스에 대한 연구가 지금까지 폭넓게 진행되어왔는데, 5가지 유산균 복합체인 IRT5를 마우스에 섭취하였을 때 장간막림프절(mesenteric lymph node) 내에 Treg의 분포가 증가하였으며(Kwon 등, 2010), *P. acidilactici* R037 균주는 제1형 조절 T 세포(IL-10 양성, Foxp3 음성; Tr1)의 분화를 촉진시켜 자가면역질환을 개선하는 효과를 나타냈고, 이는 R037 균주에 의해 분화된 Tr1이 자가면역질환 특이적 IL-17 및 interferon(IFN)- $\gamma$ 의 생산을 강하게 억제하여



개선 효과를 갖는 것으로 보고되었다(Tanaka 등, 2011). 최근에는 김치에서 분리한 *Weissella cibaria* 및 *L. sakei* 균주들이 Treg의 분화를 촉진시켜 아토피 피부염을 개선시키는 연구가 보고되었는데(Lim 등, 2017; Kwon 등, 2018), 앞서 기술한 바와 같이 위 균주들은 장에서 수지상세포와 반응하여 관용 수지상세포를 생성하고, 이는 Treg의 분화 및 기능을 촉진하여 과민성 Th2 면역반응인 아토피 피부염을 개선하는 기작이 규명되었다(그림1). 이와 유사하게 크림 치즈 유래의 *Lc. chungangensis* CAU 28 균주(Kim 등, 2019), *L. rhamnosus* Lcr35 균주(Kim 등, 2012; Kim 등 2014), *L. salivarius* LS01와 *B. breve* BR03 균주(Iemoli 등, 2012) 역시 Treg의 활성을 촉진시켜 아토피 피부염을 개선시키는 효과를 나타내었다. 아토피 피부염뿐 아니라 프로바이오틱스는 식품 매개 알러지도 개선시키는 효과를 나타내기도 하는데, 새우의 tropomyosin 단백질로 유도된 식품 알러지 동물모델에서 프로바이오틱스 균주인 *Bacillus coagulans* 09.712의 식이는 Treg을 활성화하여 Th1/Th2 균형을 개선시키고 Th17 반응을 억제하여 알러지 반응을 억제한다. 특히, 09.712 균주는 mTOR 신호전달을 억제함으로써 이러한 효과를 나타내는 것으로 보고되었다(Fu 등, 2017). 이처럼 Treg은 과민성 면역을 정상으로 복원시키는데 중추적인 역할을 하며, 프로바이오틱스는 이러한 Treg의 분화와 기능을 촉진시켜 다양한 면역질환을 개선시킨다. 최근 매우 중요한 연구 결과가 보고되었는데, 프로바이오틱스 균주인 *B. bifidum*이 세포 표면에 생산하는  $\beta$ -glucan/galactan 다당류가 수지상세포의 TLR2의 ligand로 작용하여 Treg의 분화 및 기능을 촉진시켜 대장염을 개선시킬 수 있다는 것이다(Verma 등, 2018). 흥미롭게도 프로바이오틱스 유래의  $\beta$ -glucan/galactan 다당류만 식이 하여도 유사한 면역제어 효과가 나타난다는 것이다. 이 결과는 프로바이오틱스 균주뿐만 아니라 프로바이오틱스 유래의 물질을 면역제어 식의약 소재로 개발

할 수 있다는 것을 시사한다.

최근 연구에 의하면 면역 불균형은 장내미생물군집에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 자가면역 질환인 루푸스 신장염(lupus nephritis) 유발 마우스에 혼합 프로바이오틱스(*L. oris*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. johnsonii* 및 *L. gasseri*)의 식이는 Treg이 활성화되어 Th17 반응이 감소되며, 장내미생물의 경우 Clostridiales 목(order), Erysipelotrichales 목 세균의 빈도가 프로바이오틱스 식이에 의하여 증가하였다(Mu 등, 2017). 하지만 이들 세균은 목 수준으로 너무 광범위하여 루푸스 신장염과 관계한 핵심세균을 제시하진 못하였다. 이와 다르게 아토피 피부염 마우스 모델에서는 피부염이 진행될 수록 *Ruminococcus* 속 세균이 장에서 감소하였으며, *L. sakei* 식이는 *Ruminococcus*의 빈도를 복원하였으며, 아토피 피부염 증상도 개선되었다(Kwon 등, 2018). 이 결과는 *Ruminococcus*가 마우스 아토피 피부염에서 질병의 개선과 관계 있는 핵심미생물임을 제시한다.

## (2) 항비만 효과

비만은 대사증후군과 가장 밀접한 연관을 지니고 있으며, 비만으로 인한 인슐린 저항성이 도래하여 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 등의 한꺼번에 나타날 수 있다. 이러한 대사증후군은 심각한 합병증을 동반하는데, 중풍이나 심근경색 같은 심뇌혈관 질환이 발생할 수도 있다. 우리나라는 매년 비만 인구가 급증하고 있는 추세로 더 이상 비만에 안전한 나라가 아니다. 최근 들어 프로바이오틱스의 항비만 연구 결과가 보고되고 있는데, t10,c12-conjugated linoleic acid를 분비하는 특징을 갖는 사람 유래 프로바이오틱스 *L. rhamnosus* PL60 균주를 고지방식이(high-fat diet, HFD)를 섭취한 비만 마우스에 섭취하였을 때, 간에서 지방대사를 촉진시키고 지방생합성을 억제함으로써 항비만 효과를 나타내었다(Lee 등, 2006). *L. paracasei* ST11 균주 역시 장기

간 비만 유발 흰쥐에 식이를 하였을 때 체중 및 복부지방 무게가 감소하였으며, 이는 프로바이오틱스가 자율신경계에 영향 주어 지방분해가 촉진됨으로써 나타나는 현상이라 구명하였다(Tanida 등, 2008). *L. rhamnosus* GG와 *L. sakei* NR28 복합균주 역시 비만 유도 마우스에서 항비만 효과를 나타내었으며, 간조직에서 지방대사와 관련된 효소인 acetyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase 및 stearyl-CoA desaturase의 발현이 감소되었다(Ji 등, 2012). 이와 유사하게 식물 유래 프로바이오틱스인 *P. pentosaceus* LP28 균주는 고지방 식이에 따른 비만 및 비만에 따른 지방간을 간에서 CD36과 stearyl-CoA desaturase 1의 발현을 억제하여 지방축적을 억제시킴으로써 항비만 효과를 나타내는 것으로 보고하였다(Zhao 등, 2012). 이외에도 *L. plantarum* TN8(Ben Salah 등, 2013), *L. gasseri* BNR17(Kang 등, 2013), *P. acidilactici* M76(Moon 등, 2014), *L. casei* Shirota 균주(Karimi 등, 2015) 등이 동물모델에서 항비만 효능을 나타내었다. 최근에는 김치에서 분리한 *L. plantarum* 복합균주가 비만 감소 효과를 보이며, 마이크로바이옴 분석으로 약 3개월 간 식이 시 고지방식이에 의해 장내에 존재하는 *Akkermansia muciniphila*와 *Anaerostipes* 속 균의 빈도를 복원시키는 것으로 보고하였다(Lee 등, 2018). 이들 장내 미생물은 대사를 통해 단쇄지방산을 직·간접적으로 생산하는 것으로 알려졌는데, 장내 단쇄지방산의 농도가 높아질수록 이들의 수용체인 G protein-coupled receptor(GPCR)의 발현 및 장상피세포의 junction 단백질인 occludin 발현도 증가하였다. 이와 유사하게 항비만 효능을 보이는 세 가지 프로바이오틱스(*L. paracasei* CNCM I-4270, *L. rhamnosus* I-3690 및 *B. animalis* subsp. *lactis* I-2494) 복합균주는 *Barnesiella* 속 장내미생물의 빈도를 높이기도 하였다(Wang 등, 2015). 하지만 *A. muciniphila*의 빈도는 변화가 없었다. 이는 서로 상이한 마이크로바이옴 분석 기기를 사용하였

기 때문인 것으로 판단된다. 하지만 비교적 최근에 비만과 제2형 당뇨 환자의 분변에서 장내 마이크로바이옴 비교하였을 때는 *A. muciniphila*가 위의 질병과 음의 상관관계가 있는 장내 미생물로 나타났다. 유산균 위주의 프로바이오틱스뿐 아니라 장내 공생 미생물을 이용한 항비만 연구도 진행되었는데, 장내미생물인 *Bacteroides uniformis* CECT 7771을 HFD 유도 비만 마우스에 식이 한 결과, 체중, 간경화도, 혈중 콜레스테롤 수치 및 중성지방 수치가 감소하였고, 염증 반응 역시 감소하는 것으로 나타났다(Gauffin Cano 등, 2012). 또한 비만 동물모델에서 사람의 장에서 분리한 *A. muciniphila*의 식이는 비만 및 제2형 당뇨를 억제하며, 지방조직 내의 염증반응까지 낮추는 것으로 나타났다. 흥미롭게도 이러한 효과는 오로지 생균을 식이 하였을 때만 나타났는데, 열처리한 사균을 식이 한 경우 항비만 효능이 나타나지 않았다(Everard 등, 2013). 이들 연구는 중요한 의미를 내포하는데, 유산균 등으로 이뤄진 프로바이오틱스뿐 아니라 장내 공생미생물의 식이 역시 대사질환의 개선 및 치료에 직접 관여할 수 있다는 것이다. 따라서 약 10여년부턴 인간에게 이로운 장내미생물을 공생 프로바이오틱스(commensal probiotics)라고 명명하기도 하였다. 하지만 최근에는 이들이 차세대 프로바이오틱스의 일부라 보는 견해가 지배적이다.

## 2. 차세대 프로바이오틱스

차세대 프로바이오틱스(Next-generation probiotics, NGPs)는 생물을 이용한 치료제(live biotherapeutic products, LBP)와 거의 같은 개념으로 미국 FDA는 LBP를 “살아있는 제제로 1) 세균과 같은 살아있는 생물체를 포함하고, 2) 인간의 질병의 예방, 치료의 목적으로 사용되며, 3) 백신이 아니어야 한다”라고 정의한다(O'Toole 등, 2017). 그렇다면 왜 굳이 같은 개념인데 NGPs란 용어가 필요한지 의



문이 들 수 있다. LBP는 넓은 범위의 미생물제제를 뜻하고, NGPs는 마이크로바이옴과 프로바이오틱스 연구에 기반한 미생물제제라 할 수 있을 것이다. 또한 NGPs는 건강기능식품 또는 식품에 사용되던 기존 유산균 등과 같은 프로바이오틱스와는 다르게 의약품처럼 전임상, 독성시험, 약물역학, 3단계의 임상시험을 거쳐야 한다. 따라서 유산균을 질병의 치료제로 사용하기 위하여는 의약품에 준하는 허가를 얻어야만 한다. 현재까지 임상 3상을 통과한 NGPs는 전무하나 여러 장 유래의 NGPs 후보 미생물이 보고되었다.

지금까지 가장 잘 알려진 NGPs는 오랫동안 아시아 일대에서 사용되어 온 *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 균주일 것이다. 주로 영유아에게 사용되어 왔는데, 비교적 근래의 보고에 의하면 본 균주는 *Clostridioides difficile* 및 *Helicobacter pylori* 감염에 효과적이며, 콜레스테롤 수치를 낮추는 것으로 나타났다(Woo 등, 2011; Shimbo 등, 2008).

모유 수유 영아로부터 분리된 *Bacteroides fragilis* ZY-312 균주는 장세포 및 대식세포와 공배양 시 대식세포의 식세포 기능을 촉진시킨다 보고되었으며(Deng 등, 2016), 또 다른 *Bac. fragilis* 균주는 polysaccharide A(PSA)를 분비함으로써 장내 Treg의 분화 및 기능을 촉진시켜 면역을 조절하는 것으로 나타났다(Mazmanian 등, 2005). 사람의 분변에서 분리된 *Bac. xylanisolvens* DSM 23964 균주는 *Bac. fragilis* 처럼 PSA를 분비하지 않으나, Thomsen-Friedenreich 항원(TF $\alpha$ )을 장에서 생산함으로써 이 항원에 대한 IgM 항체를 생산하게 하며, 이 항체는 자가 항암 면역을 촉진시켜 암을 예방하는 효과가 있다 보고되었다(Ulsemmer 등, 2016). 이와 유사하게 *Bac. ovatus* D-8 균주 역시 마우스에 식이 시 anti-TF $\alpha$  IgM과 IgG의 농도가 증가되는 것으로 나타났다(Ulsemmer 등, 2013). 또 다른 *Bacteroides* 속 미생물로 *Bac. dorei* D8 균주는 콜레스테롤을 coprostanol로 전환하여 심혈관계 질병을 개선할 수 있는 것으로 보고되기도 하

였다(Gérard 등, 2007).

사람의 장에 비교적 높은 빈도로 존재하는 *Faecalibacterium prausnitzii*의 경우도 NGPs의 후보 미생물로 최근 들어 폭넓게 연구되고 있다. *F. prausnitzii*는 염증성 장염(inflammatory bowel disease, IBD) 환자의 분변에서 빈도가 급격히 감소하는 현상이 나타나며(Sokol 등, 2008), 동물 IBD 모델에서 *F. prausnitzii*의 식이는 염증성 및 전염증성 싸이토카인을 감소시킴으로써 IBD의 치료 효과가 나타났다(Rossi 등, 2016).

프로바이오틱스는 GRAS(generally-recognized as safe) 균주들로 사람에게 사용할 때 재조합 균주의 사용은 금지되어왔으나, NGPs는 의약품에 준하는 허가를 득하여 하기 때문에 재조합 균주의 개발에 대한 연구 역시 진행되었다. 대표적으로 사람 IL-10을 생산하는 재조합 *Lactococcus lactis* 인데, 본 균주는 식품 알러지에 대한 감수성을 높이는 효과가 나타났다(Frossard 등, 2007). 장내 유래 *Bac. ovatus* 균주를 이용한 재조합 균주 제조에 대한 연구 역시 활발히 진행되었는데, IL-2 생산 재조합 균주(Farrar 등, 2005)를 시작으로 keratinocyte growth factor-2(KGF-2) 및 transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1) 생산 재조합 균주들이 개발되었다(Hamady 등, 2010; Hamady 등, 2011). 특히, TGF- $\beta$ 1 생산 재조합 *Bac. ovatus* 균주는 마우스 IBD 모델에서 IBD 치료 효과가 기존 steroid 치료법보다 뛰어나다 보고하였다(Hamady 등, 2011).

최근 항암치료에 있어서 장내미생물의 중요성이 대두되고 있다. 특히, immune checkpoint inhibitor (ICI) 중 PD-1 항체 처리에 의한 차세대 암치료법은 현재 임상시험을 진행 중에 있다. PD-1은 암세포의 표면에 발현하는 공조자극분자(co-stimulatory molecule)의 일종으로 수지상세포를 포함한 항원전달세포에 발현되는 카운터파트인 PL-L1과 반응하여 암주변의 면역을 무력화한다. PD-1 치료법은 장내미생물의 영향을 받는 것으로 보고되었는

데, 흑색종 마우스 모델에서 *B. breve* 및 *B. longum* 을 식이 하였을 경우 PD-1 항체에 의한 항암효과가 증진되었다. 특히, 위의 균주들은 흑색종 특이적 CD8<sup>+</sup> T 세포의 활성을 증진시키는 것으로 나타났다(Sivan 등, 2015). 또 다른 연구에 의하면 PD-1 면역치료 시 장내미생물인 *A. muciniphila*의 존재 여부에 따라 PD-1 항체의 치료 효과가 달라진다는 것을 발견하였다. 저자들은 마우스 MCA205 sarcoma 이식 암모델에서 *A. muciniphila*의 식이 여부에 따라 PD-1 항체의 효능이 달라진다는 것을 규명하고 더 나아가서 *A. muciniphila*가 함유된 분변을 이식하였을 때도 같은 효과를 확인하였다. 특히, *A. muciniphila*의 존재여부에 따라 암 특이적 CD4<sup>+</sup> T 세포가 암조직에 유입되는 것을 발견하였다(Routy 등, 2018). 이 뿐 아니라 담즙산을 2차 담즙으로 분해하는 *Clostridium scindens*는 마우스 간암 모델에서 자연살상 T 세포의 활성을 촉진시켜 간암을 치료하는 효능을 나타내었다. *C. scindens*에 의해 분해된 2차 담즙은 간으로 이동하여 케모카인(chemokine)인 CXCL16의 발현을 촉진하여 자연살상 T 세포가 간으로 유입되게 도와주는 역할을 한다(Ma 등, 2018). 이처럼 다양한 암모델에서 장내 미생물은 약물에 의한 치료 효과에 직·간접적으로 관여하여 중요한 역할을 하며, NGPs의 후보로 현재 몇몇은 임상시험이 진행되고 있다.

### 요약

NGS 기술이 발전함에 따라 우리 몸의 생리와 면역조절에 있어서 장내미생물의 중요성이 알려지면서 서부터 장내미생물군집의 구조를 직접 조절할 수 있는 프로바이오틱스의 중요성 역시 재조명 받고 있다. 인류는 프로바이오틱스를 오랫동안 발효식품 등을 통하여 섭취하였는데, 프로바이오틱스는 식품의 보존성 및 영양성을 높일 뿐 아니라 인체의 건강에 이로운 역할을 한다. 특히 프로바이오틱스의

섭취는 생체 내에서 Treg의 기능을 활성화하여 장내 환경을 개선시켜 유익한 장내미생물의 생육을 도우며, 염증반응, 알러지질환, 자가면역질환 등을 완화시키는 효과가 있다. 특히 프로바이오틱스는 장내 유익균인 *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* 및 *Bacteroides* 속 미생물의 빈도를 증가시키고, 이들은 단쇄지방산 및 신체에 이로운 대사체 등을 생산한다. 지금까지 프로바이오틱스는 대부분 건강기능식품으로 사용되어 왔으나, 최근 들어 장내 유익균에 대한 기능성이 알려지면서 기존 프로바이오틱스를 포함한 장내 미생물을 이용한 NGPs 개발이 활발히 진행되고 있다. 하지만 NGPs 개발에는 여전히 한계가 존재한다. 아직까지 장내 미생물의 분리, 동정은 일반 세균 배양에 비해 매우 까다롭고, 특별한 배양 기술이 필요하므로 현재까지 NGPs로 활용될 수 있는 장내 미생물은 매우 제한적이다. 또한 기존 프로바이오틱스와는 다르게 NGPs는 의약품처럼 전임상, 독성시험, 약물역학, 3 단계의 임상시험을 거쳐야 한다. 하지만 기존 프로바이오틱스의 질병 개선 효과를 뛰어넘어 고형암, 대사질환 및 면역질환의 차세대 치료제로서의 활용 가능성이 매우 높기 때문에 앞으로 더 폭넓은 연구가 진행되어야 할 것이다.

### 감사의 글

본 연구는 세계김치연구소 주요사업(KE1902-1)의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Ben Salah R, Trabelsi I, Hamden K, Chouayekh H, Bejar S. *Lactobacillus plantarum* TN8 exhibits protective effects on lipid, hepatic and renal profiles in obese rat. *Anaerobe*. 23: 55-61 (2013)
- Cheon S, Lee KW, Kim KE, Park JK, Park S, Kim CH, Kim D, Lee HJ, Cho D. Heat-killed *Lactobacillus acidophilus* La205 enhances NK cell cytotoxicity through increased granule exocytosis. *Immunol. Lett*. 136: 171-176 (2011)
- Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E,





- Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chilloux J, Hoyles L: MICRO-Obes Consortium, Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 65: 426–436 (2016)
- de Roock S, van Elk M, Hoekstra MO, Prakken BJ, Rijkers GT, de Kleer IM. Gut derived lactic acid bacteria induce strain specific CD4<sup>+</sup> T cell responses in human PBMC. *Clin. Nutr.* 30: 845–851 (2011)
- Deng H, Li Z, Tan Y, Guo Z, Liu Y, Wang Y, Yuan Y, Yang R, Bi Y, Bai Y, Zhi F. A novel strain of *Bacteroides fragilis* enhances phagocytosis and polarises M1 macrophages. *Sci. Rep.* 6: 29401 (2016)
- Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110: 9066–9071 (2013)
- Farrar MD, Whitehead TR, Lan J, Dilger P, Thorpe R, Holland KT, Carding SR. Engineering of the gut commensal bacterium *Bacteroides ovatus* to produce and secrete biologically active murine interleukin-2 in response to xylan. *J. Appl. Microbiol.* 98: 1191–1197 (2005)
- Frossard CP, Steidler L, Eigenmann PA. Oral administration of an IL-10-secreting *Lactococcus lactis* strain prevents food-induced IgE sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119: 952–959 (2007)
- Fu L, Peng J, Zhao S, Zhang Y, Su X, Wang Y. Lactic acid bacteria-specific induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells ameliorates shrimp tropomyosin-induced allergic response in mice via suppression of mTOR signaling. *Sci. Rep.* 7: 1987 (2017)
- Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya Á, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS One* 7: e41079 (2012)
- Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. *Bacteroides* sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 5742–5749 (2007)
- Hamady ZZ, Scott N, Farrar MD, Lodge JP, Holland KT, Whitehead T, Carding SR. Xylan-regulated delivery of human keratinocyte growth factor-2 to the inflamed colon by the human anaerobic commensal bacterium *Bacteroides ovatus*. *Gut* 59: 461–469 (2010)
- Hamady ZZ, Scott N, Farrar MD, Wadhwa M, Dilger P, Whitehead TR, Thorpe R, Holland KT, Lodge JP, Carding SR. Treatment of colitis with a commensal gut bacterium engineered to secrete human TGF-β1 under the control of dietary xylan 1. *Inflamm. Bowel Dis.* 17: 1925–1935 (2011)
- Hatcher GE, Lambrecht RS. Augmentation of macrophage phagocytic activity by cell-free extracts of selected lactic acid-producing bacteria. *J. Dairy Sci.* 76: 2485–2492 (1993)
- Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, Rizzardini G, Clerici M, Ricci E, Fusi A, De Vecchi E, Piconi S, Drago L. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 46 Suppl: S33–S40 (2012)
- Ji YS, Kim HN, Park HJ, Lee JE, Yeo SY, Yang JS, Park SY, Yoon HS, Cho GS, Franz CM, Bomba A, Shin HK, Holzapfel WH. Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti-obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28. *Benef. Microbes.* 3: 13–22 (2012)
- Jounai K, Ikado K, Sugimura T, Ano Y, Braun J, Fujiwara D. Spherical lactic acid bacteria activate plasmacytoid dendritic cells immunomodulatory function via TLR9-dependent crosstalk with myeloid dendritic cells. *PLoS One* 7: e32588 (2012)
- Kang JH, Yun SI, Park MH, Park JH, Jeong SY, Park HO. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One.* 8: e54617 (2013)
- Karimi G, Sabran MR, Jamaluddin R, Parvaneh K, Mohtarrudin N, Ahmad Z, Khazaai H, Khodavandi A. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food. Nutr. Res.* 59: 29273 (2015)
- Kim HJ, Kim YJ, Kang MJ, Seo JH, Kim HY, Jeong SK, Lee SH, Kim JM, Hong SJ. A novel mouse model of atopic dermatitis with epicutaneous allergen sensitization and the effect of *Lactobacillus rhamnosus*. *Exp. Dermatol.* 21: 672–675 (2012)
- Kim HJ, Kim YJ, Lee SH, Yu J, Jeong SK, Hong SJ. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on allergic march model by suppressing Th2, Th17, and TSLP responses via CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Tregs. *Clin. Immunol.* 153: 178–186 (2014)
- Kim JH, Kim K, Kim W. Cream cheese-derived *Lactococcus chuangensis* CAU 28 modulates the gut microbiota and alleviates atopic dermatitis in BALB/c mice. *Sci. Rep.* 9: 446 (2019)
- Koizumi S, Wakita D, Sato T, Mitamura R, Izumo T, Shibata H, Kiso Y, Chamoto K, Togashi Y, Kitamura H, Nishimura T. Essential role of Toll-like receptors for dendritic cell and NK1.1<sup>+</sup> cell-dependent activation of type 1 immunity by *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84. *Immunol. Lett.* 120: 14–19 (2008)
- Kwon HK, Lee CG, So JS, Chae CS, Hwang JS, Sahoo A, Nam JH, Rhee JH, Hwang KC, Im SH. Generation of regulatory dendritic cells and CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107: 2159–2164 (2010)
- Kwon MS, Lim SK, Jang JY, Lee J, Park HK, Kim N, Yun M, Shin MY, Jo HE, Oh YJ, Roh SW, Choi HJ. *Lactobacillus sakei* WIKIM30 ameliorates atopic dermatitis-like skin lesions by inducing regulatory T cells and altering gut microbiota structure in mice.

- Front. Immunol. 9: 1905 (2018)
- Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 1761: 736-744 (2006)
- Lee J, Jang JY, Kwon MS, Lim SK, Kim N, Lee J, Park HK, Yun M, Shin MY, Jo HE, Oh YJ, Ryu BH, Ko MY, Joo W, Choi HJ. Mixture of two *Lactobacillus plantarum* strains modulates the gut microbiota structure and regulatory T cell response in diet-induced obese mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 62: e1800329 (2018)
- Lee JW, Shin JG, Kim EH, Kang HE, Yim IB, Kim JY, Joo HG, Woo HJ. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J. Vet. Sci.* 5: 41-48 (2004)
- Lim SK, Kwon MS, Lee J, Oh YJ, Jang JY, Lee JH, Park HW, Nam YD, Seo MJ, Roh SW, Choi HJ. *Weissella cibaria* WIKIM28 ameliorates atopic dermatitis-like skin lesions by inducing tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells in BALB/c mice. *Sci. Rep.* 7: 40040 (2017)
- Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M, Agdashian D, Terabe M, Berzofsky JA, Fako V, Ritz T, Longerich T, Theriot CM, McCulloch JA, Roy S, Yuan W, Thovarai V, Sen SK, Ruchirawat M, Korangy F, Wang XW, Trinchieri G, Greten TF. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science* 360: eaan5931 (2018)
- Masuda Y, Takahashi T, Yoshida K, Nishitani Y, Mizuno M, Mizoguchi H. TLR ligands of *Lactobacillus sakei* LK-117 isolated from seed mash for brewing sake are potent inducers of IL-12. *J. Biosci. Bioeng.* 112: 363-368 (2011)
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 122: 107-118 (2005)
- Moon YJ, Baik SH, Cha YS. Lipid-lowering effects of *Pediococcus acidilactici* M76 isolated from Korean traditional makgeolli in high fat diet-induced obese mice. *Nutrients* 6: 1016-1028 (2014)
- Mu Q, Zhang H, Liao X, Lin K, Liu H, Edwards MR, Ahmed SA, Yuan R, Li L, Cecere TE, Branson DB, Kirby JL, Goswami P, Leeth CM, Read KA, Oestreich KJ, Vieson MD, Reilly CM, Luo XM. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome* 5: 73 (2017)
- O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat. Microbiol.* 2: 17057 (2017)
- Rossi O, van Berkel LA, Chain F, Tanweer Khan M, Taverne N, Sokol H, Duncan SH, Flint HJ, Harmsen HJ, Langella P, Samsom JN, Wells JM. *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. *Sci. Rep.* 6: 18507 (2016)
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquilot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryffel B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Loriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raouf D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359: 91-97 (2018)
- Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, Nakajima K, Koide A, Koyama H, Saisho H. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J. Gastroenterol.* 11: 7520-7524 (2005)
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 350: 1084-1089 (2015)
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105: 16731-16736 (2008)
- Tanida M, Shen J, Maeda K, Horii Y, Yamano T, Fukushima Y, Nagai K. High-fat diet-induced obesity is attenuated by probiotic strain *Lactobacillus paracasei* ST11 (NCC2461) in rats. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2: I-II (2008)
- Takata K, Kinoshita M, Okuno T, Moriya M, Kohda T, Honorat JA, Sugimoto T, Kumanogoh A, Kayama H, Takeda K, Sakoda S, Nakatsuji Y. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. *PLoS One* 6: e27644 (2011)
- Tsai YT, Cheng PC, Fan CK, Pan TM. Time-dependent persistence of enhanced immune response by a potential probiotic strain *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101. *Int. J. Food Microbiol.* 128: 219-225 (2008)
- Ulsemer P, Henderson G, Toutounian K, Löffler A, Schmidt J, Karsten U, Blaut M, Goletz S. Specific humoral immune response to the Thomsen-Friedenreich tumor antigen (CD176) in mice after vaccination with the commensal bacterium *Bacteroides ovatus* D-6. *Cancer Immunol. Immunother.* 62: 875-887 (2013)
- Ulsemer P, Toutounian K, Kressel G, Goletz C, Schmidt J, Karsten U, Hahn A, Goletz S. Impact of oral consumption of heat-treated



- Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 on the level of natural TFA-specific antibodies in human adults. *Benef. Microbes* 7: 485–500 (2016)
- Verma R, Lee C, Jeun EJ, Yi J, Kim KS, Ghosh A, Byun S, Lee CG, Kang HJ, Kim GC, Jun CD, Jan G, Suh CH, Jung JY, Sprent J, Rudra D, De Castro C, Molinaro A, Surh CD, Im SH. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Sci. Immunol.* 3: eaat6975 (2018)
- Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, Rocher E, van-Hylckama Vlieg JE, Strissel K, Zhao L, Obin M, Shen J. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J.* 9:1–15 (2015)
- Wicken AJ, Knox KW. Immunogenicity of cell wall and plasma membrane components of some oral lactic acid bacteria. *J. Dent. Res.* 55: C34–C41 (1976)
- Won TJ, Kim B, Song DS, Lim YT, Oh ES, Lee DI, Park ES, Min H, Park SY, Hwang KW. Modulation of Th1/Th2 balance by *Lactobacillus* strains isolated from Kimchi via stimulation of macrophage cell line J774A.1 in vitro. *J. Food Sci.* 76: H55–H61 (2011)
- Woo TD, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Yonezawa H, Kamiya S. Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *J. Med. Microbiol.* 60: 1617–1625 (2011)
- Zhao X, Higashikawa F, Noda M, Kawamura Y, Matoba Y, Kumagai T, Sugiyama M. The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived *Pediococcus pentosaceus* LP28 in high fat diet-induced obese mice. *PLoS One* 7: e30696 (2012)