

II 기도 마이크로바이옴 연구의 동향: 천식을 중심으로

강혜련

서울대학교병원 알레르기내과

Asthma is a heterogeneous chronic airway diseases include various phenotypes and endotypes. Once airway of healthy individuals was considered as sterile. However, it is known that airway is full of commensal and symbiotic microorganisms, i.e. 'microbiome'. Currently, microbiome has emerged as a missing piece which can explain the pathogenesis of diverse chronic diseases. Microbiome research in asthma has been focused on the association between characteristics of airway microbiome and the development, severity, and treatment response of asthma. Proteobacteria is found to be increased in asthmatic airways but its role in the development and exacerbation of asthma is not clearly validated. More intensive research focused on the functional aspect of microbiome related with inception and exacerbation of asthma according to subtypes based on pathophysiologic features are needed in order to uncover the pathogenesis of asthma.

Key Words: Airway, Microbiome, Asthma

Corresponding author: Hye-Ryun Kang, M.D., Ph.D.

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

1. 서론

천식은 알레르기질환의 일종으로 다른 질환에 비해 강한 가족력을 나타내는 등 유전적 소인이 질병 발생에 큰 역할을 할 것으로 추정되었다. 이는 인간 게놈프로젝트(human genome project)와 맞물려 천식 관련 유전자 분석을 통해 천식의 발생 기전을 이해하고 진단 및 치료에 있어 획기적인 발전을 가져올 수 있을 것으로 예상하였다. 실제 최근 10여 년간 기관지 천식 연구 분야에서 유전자연관분석(genetic linkage study, GLS)과 전장유전체연관성분석(genome-wide association study, GWAS) 연구를 통해 수많은 후보유전자(asthma candidate gene)가 확인되었으나¹ 아직까지 천식의 병태생리를 이해하고 이에 대한 치료계획을 세우는 것은 요원하다. 최근에는 천식이 하나의 단일 질환이 아니고, 기도과민성과 기도의 만성 염증이라는 유사한 특성을 보이지만 다양한 표현형(phenotype) 및 내재형(endotype)을 가지는 이질적인(heterogenous) 질환이라는 개념이 대두되었으나, 각 분류에 대한 표지자(biomarker)가 확립되어 있지 않으며, 치료법에 있어서도 진전이 더딘 상태이다^{2,3}.

마이크로바이옴(microbiome)은 사람의 장, 호흡기, 피부, 생식기 등의 인체 상피세포에 주로 존재하는 세균, 바이러스, 곰팡이 등 모든 미생물군의 집합체를 의미한다. 최근 인간 마이크로바이옴이 각종 만성질환을 이해하고 이를 극복하는 데 있어 수 있는 단서가 될 것으로 기대하고 있다. 전통적으로 기도에는 세균이 없다고 믿어왔으나, 마이크로바이옴 연구를 통해 기도에도 많은 균들이 상재하고 있음을 알게 되었으며, 이러한 균들이 기도 질환의 발현 과정에서 갖는 역할에 대하여 관심이 집중되고 있다⁴. 실제 영유아기 인간 마이크로바이옴이 면역 체계의 성숙 및 만성 호흡기·알

레르기질환의 발병에 미치는 영향, 마이크로바이옴 구성 비율과 각 질환과의 연관성을 예측하는 연구 등의 성과도 나타나고 있다^{5,8}.

2. 천식에서 마이크로바이옴

1980년대 후반 출생 초기의 감염, 가족 구성원의 수, 태어난 순서 등의 요소가 면역계 발달에 영향을 미친다고 생각하였다. 이에 근거하여 현대 사회에서는 항생제, 백신, 핵가족화 등으로 감염의 기회가 감소하여 알레르기질환이 증가한다는 이른 바 ‘위생 가설’이 제기되었으며 천식 유병률의 증가를 설명하는 가설로 각광 받았다^{9,11}. 위생 가설은 알레르기질환 증가의 역학적 소견과 함께 정설로 받아들여지는 듯 하였으나, 후속연구들이 발표되면서 천식의 발생이 가족 구성원의 수 증가, 교외 생활, 항생제 함유 비누 사용 자제 등으로 설명되기에는 여러 가지 다른 요인들이 작용함이 알려졌다¹². 최근 개인 위생의 향상, 미생물 환경의 교란, 항생제 사용의 증가 등은 인체와 미생물 간의 항상성(homeostasis)을 저해하여 면역계 변화를 가져올 것이라는 주장이 설득력을 얻고 있으며, 이러한 변화는 천식에도 적용이 가능하다는 여러 가지 근거가 보고되고 있다. 오랜 시간 동안 인류의 체내에서 인류와 공존하였던 상재균들이 여러 가지 요인에 의해 항상성과 다양성의 변화, 즉 정상 상재균의 감소와 특정 미생물의 증가로 인해 체내 면역계가 변하면서 천식과 알레르기질환의 발생 위험을 증가에 기여했을 것으로 보는 “loss of old friend hypothesis” 주장이 설득력을 얻고 있다^{12,13}.

3. 장내 마이크로바이옴과 천식

장내 마이크로바이옴은 여러 기관의 미생물 군집 중 연구가 가장 활발하게 이루어진 분야이다. 일례로 신생아의 구강, 피부, 위장관의 마이크로바이옴은 상당 부분이 출생 시 제왕절개 또는 질식 분만 여부에 의하여 영향을 받는데, 제왕절개로 태어난 신생아는 질식 분만으로 태어난 신생아에 비하여 알레르기 감작의 위험도가 더 높다는 것이 잘 알려져 있다¹⁴. 질식 분만을 통하여 태어난 신생아는 산모의 질에 존재하는 *Lactobacillus* 속이 우세한 반면 제왕절개로 태어난 신생아는 *Staphylococcus*, *Streptococcus* 등 피부에 존재하는 미생물이 우세하다¹⁵. 또한 제왕절개로 태어난 신생아의 장관에는 *Clostridium difficile* 속이 우세하며 이는 이후 천식 및 아토피의 발생과 연관되어 있다¹⁶.

출생 이후 신생아의 장내 마이크로바이옴은 식이, 항생제의 사용 등에 영향을 받으며 수년에 걸쳐 성인의 마이크로바이옴 패턴과 유사해진다¹⁷. 이 과정에서 출생 초기 항생제의 사용은 마이크로바이옴에 대한 영향을 끼치며 이후 학동기 천식의 발생에 영향을 미친다^{8,18}. 장내 마이크로바이옴은 알레르기 감작(sensitization)에 영향을 미친다¹⁹. 역학 연구에서 장내세균 다양성의 감소는 알레르기 감작 증가와 연관성을 보였으며²⁰ 동물실험에서도 이와 같은 연관성이 보고되었다²¹. 장내 마이크로바이옴은 호흡기 감염에 대한 숙주의 면역학적 방어기전에도 관여하며²² 특정 균주의 섭취로 이를 조절할 수 있음이 보고되었다²³. 이 밖에 장내 마이크로바이옴이 대사체를 통해 기도 점막의 반응을 조절한다는 보고도 있다. 고섬유질 식사를 한 쥐는 장내에서 *Bacteroidaceae*와 *Bifidobacteriaceae*의 비중이 증가하며, 이로 인해 IL-4, 5, 13, 17A의 발현 및 집먼지진드기에 대한 감작이 감소하였다²⁴. 이와 같은 소견은 장내 마이크로바이옴 제어가 천식의 예방 및 치료로 활용할 수 있으리라는 가능성을 시사한다.

4. 기도 마이크로바이옴과 천식

최근 기도내 마이크로바이옴이 직접적으로 천식 및 그 표현형과 면역 기능의 형성 및 알레르기 감작 등에 미치는 영향에 관한 연구도 증가하고 있다²⁵. 기본적으로 천식 환자는 정상인에 비하여 기도세균의 총 양이 증가하며, 많은 연구에서 공통적으로 천식 환자에서 *Proteobacteria*가 증가되어 있음이 보고되어 있다^{5,6,26-28}. 특히 *Proteobacteria*에 속하는 *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Oxalobacteraceae* 등의 균종은 천식의 특징적인 소견인 기관지 과민성과 강한 연관성을 가진다²⁸. 이 밖에 코티코스테로이드 저항성, 폐기능 저하, 객담의 호중구 수 증가 등 여러

가지 천식의 표현형이 기관지 마이크로바이옴 변화와 연관성을 보였으며, *Proteobacteria*의 일종인 *Haemophilus para-influenzae*가 증가와 연관성을 보였다^{7,27}. 천식에서 기도는 실제 질병이 존재하는 기관이라는 점에 착안하여 질병과 마이크로바이옴의 직접적인 상호작용을 살펴본 연구도 있다. *Moraxella catarrhalis*의 존재는 천식 환자의 특정 유전자 발현의 증가와 관련이 있어 마이크로바이옴 내 특정 세균이 해당 숙주와 상호작용하였음을 시사하였다²⁹.

천식과 기도 마이크로바이옴의 관련성에 대한 연구들은 초창기에는 기관지 내시경을 이용한 기관지 검체를 이용하여 진행되었지만 최근에는 상대적으로 비침습적이고 채취가 용이한 유도 객담으로 대체되고 있는 추세이다. Marri 등²⁶은 유도객담을 이용한 분석을 통하여 천식 환자에서 *Proteobacteria*가 증가한 반면 *Actinobacteria*와 *Firmicutes*는 감소하였다는 것을 확인한 바 있으며 다른 연구에서는 유도객담을 이용하여 마이크로바이옴을 분석하였을 때 하기도 검체를 이용한 분석과 같이 천식 표현형에 따른 마이크로바이옴 조성의 차이를 확인할 수 있음을 보고하였다³⁰.

5. 결론

현재까지 천식 관련 마이크로바이옴 연구는 역학적인 연관성에 대한 보고가 많았으나 최근 천식의 세부 표현형, 천식 치료에 대한 반응성 등과 마이크로바이옴의 관계 및 그 상호작용의 기전에 대한 연구들이 보고되고 있다. 그러나 아직까지 마이크로바이옴과 관련하여 천식의 병인기전에 대한 이해와 진단, 치료를 획기적으로 변화시키기에는 밝혀지지 않은 부분들이 많다. 이에 단순한 연관성 분석이 아닌 기도에서 특정 세균총의 역할에 대한 기능적 분석이 필요할 것으로 생각한다. 천식과 관련한 마이크로바이옴 연구는 이제 긴 여정의 시작점을 막 지났다. 앞으로 큰 발전의 가능성이 잠재되어 있는 분야로 많은 연구가 필요하다.

References

1. Park HW, Tantisira KG, Weiss ST. Pharmacogenomics in asthma therapy: where are we and where do we go? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:129-47.
2. Sim DW, Lee JH. Biomarkers of adult asthma and personalized medicine. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:4-13.
3. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
4. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978-88.
5. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
6. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with sub-optimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-81.e1-3.
7. Goleva E, Jackson LP, Harris JK, Robertson CE, Sutherland ER, Hall CF, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1193-201.
8. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-50.
9. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
10. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
11. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27:235-6.
12. Webley WC, Aldridge KL. Infectious asthma triggers: time to revise the hygiene hypothesis? *Trends Microbiol* 2015;23:389-91.
13. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860-5.

14. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38:634-42.
15. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565-76.
16. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:948-55.e1-3.
17. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S29-34.
18. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13:440-7.
19. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders J, Reimerink J, van Ree R, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during the first 2 yr of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:983-9.
20. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.e1-5.
21. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:198-205.
22. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:5354-9.
23. Yasui H, Kiyoshima J, Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:675-9.
24. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
25. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
26. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:346-52.e1-3.
27. Green BJ, Wiriyaichaiyorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One* 2014;9:e100645.
28. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:874-84.
29. Castro-Nallar E, Shen Y, Freishtat RJ, Pérez-Losada M, Manimaran S, Liu G, et al. Integrating microbial and host transcriptomics to characterize asthma-associated microbial communities. *BMC Med Genomics* 2015;8:50.
30. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* 2016;47:792-800.