2025년 석학 커리어 디시전스

과 학 기 술 정 책 제 언

AI 시대의 인체 마이크로바이옴 연구: 예방에서 진단, 치료 및 예후까지

김지현(농수산학부 정회원, 연세대학교)

KAST 한국과학기술한림원
The Korean Academy of Science and Technology

발행처
한국과학기술한림원
031) 726-7900
kast@kast.or.kr

발행일
2025년 12월

홈페이지
http://www.kast.or.kr

디자인/인쇄
경성문화사

이 보고서의 모든 저작권은 한국과학기술 한림원에 있습니다.

GREAT SCHOLAR CAREER DECISIONS

석학 커리어 디시전스 정책제언 보고서는

과학기술석학의 연구성과 뒤에는 잘 알려지지 않은
수많은 선택과 실패의 경험이 존재합니다.
여기서 얻은 노하우를 폭넓게 공유함으로써 건강한 연구문화와
창의적 연구개발생태계 조성에 일조할 수 있는 방법을 고민했습니다.

동 보고서는 과학기술석학의 전공 학문 분야의 과거 발전사와
국내외 현황을 파악하고 해당 분야를 선도하기 위해 장애물을
찾아, 그 극복 방안 도출을 위한 정책제언 보고서이며
정부 및 학계, 언론, 대중 등에 전파하여 그 쓰임을 다하고자 합니다.

석학 커리어 디시전스 사업이 젊은 과학자들과 대학(원)생,
미래 인재들의 동기 부여와 현명한 결정을 돕고,
나아가 정책입안자와 과학행정가들에게도 유용한 정보를 제공할 수 있기를 기대합니다.

– 한국과학기술한림원 –

김 지 현
연세대학교 교수
(농수산학부 정회원)

김지현 연세대학교 연세 이윤재 펠로우 교수 겸 마이크로바이옴연구원장은 미생물유전체학과 시스템/합성생물학 분야에서 “개밥바라기”처럼 빛나는 석학 연구자로서, 유전체의 진화 원리 및 마이크로바이옴과 인체·동식물·해양의 상호작용을 규명하여 생명체의 생리적 기능과 진화 및 생태적 함의를 새롭게 해석하는데 중요한 기여를 해왔다. 김 교수는 강원도 태백 출생으로 장성국민학교를 다니고 남대문중학교와 서울대학교사범대학부속고등학교를 나와 서울대학교 농생물학과 식물병리전공에서 학사와 석사 학위를 취득한 후, 특수전문요원과 농업연구사를 거쳐 국비유학으로 미국 코넬대학교에서 병원성 섬(PAI, pathogenicity island) 내에 존재하는 “과수 화상병균 및 채소 무름병균 *hrp* 병원성 유전자의 분자유전학 연구(Journal of Bacteriology 1998 등)”로 분자식물병리학 박사학위를 받고 박사후연구원으로 재직했다. 2000년 한국생명공학연구원으로 귀국하여 2012년 연세대로 자리를 옮긴 김 교수는 복잡한 생명시스템을 통합적으로 이해하고자 하는 연구 여정을 통해, 학문과 산업·환경의 경계를 잇는 융합적 과학 통찰의 비전을 제시하고자 한다. 특히 미생물 개체와 군집의 유전적·기능적 특성을 통합적으로 분석해 생태·진화와 연결하고, 이를 생명시스템 전반의 동역학과 연결하는 연구를 통해 생명과학과 생명공학을 아우르는 융합적 접근을 개척해왔다. 이러한 연구는 지속가능한 생명자원의 활용, 환경위기와 초고령사회 대응 및 미래 생명과학의 방향 설정에도 큰 시사점을 제공하고 있다.

김지현 교수는 미생물 유전체 진화와 환경 적응 메커니즘을 연구하면서 장기간 실험진화 시킨 대장균의 유전체를 분석하여, 유전적 변이와 환경 적응도의 관계가 단순히 비례하지 않고 훨씬 더 복잡하고 역동적으로 일어난다는 사실을 밝혀냈다. 생명 진화의 원리를 규명하는 데 중요한 기여를 한 이 연구는 2009년 Nature에 아티클 논문으로 발표되어 1,400회(연 90회) 이상 인용되며 큰 주목을 받았으며, F1000 Prime에서 “Exceptional” 논문으로 선정되고 《Brock Biology of Microorganisms》, 《Evolution》, 《Evolution: Making Sense of Life》, 《세균에서 생명을 보다》 등 전공서적과 교양서적에도 실리는 등 창의성과 중요성을 인정받았다. 이와 함께 대장균 세포공장의 다중오믹스 정보를 시스템 수준에서 분석(Journal Molecular Biology 2009, Genome Biology 2012)하고 막단백질 고발현 기작을 규명하는 등 독창적이고 탁월한 연구 성과로 2019년 제64회 대한민국학술원상 자연과학기초부문을 수상했다. 또한, 2018년 Nature Biotechnology 표지 소개 아티클 논문에서 토마토 근권 마이크로바이옴이 풋마름병 저항성에 중요한 역할을 한다는 사실을 메타유전체 분석과 토양 미생물군집 이식 및 핵심 미생물 배양과 접종 등으로 증명했다. 이는 식물 마이크로바이옴이 병저항성을 결정하는 핵심 요인임을 입증한 획기적 성과로 The Economist 등에 신개념 “식물 프로바이오틱스”로 소개되고 900회(연 130회) 이상 인용되어 Web of Science "Highly Cited Paper"로 선정되었으며, 지속가능 친환경 농업과 생물학적 방제 전략에 중요한 토대를 마련했다. 뿐만 아니라, Gut (2022), Microbiome (2021, 2022a, 2022b) 등에 게재한 논문 등을 통해 장내 마이크로바이옴이 위암, 대장암 및 노화 등 질환을 예방, 진단하고 개선할 수 있는 가능성을 개척했다. 이 외에도 동식물, 인체 병원성 미생물(Trends in Genetics 2001, Nucleic Acids Research 2007, Plant Disease 2021 등)과 해양·극지 미생물(Nucleic Acids Research 2005, Genome Biology and Evolution 2013, Nature Communications 2016 등)을 비롯한 다양한 원핵·진핵 미생물의 유전체 및 마이크로바이옴 분석과 생명시스템의 기능·생태·진화에 대한 통찰에 근거한 핵심 유전자 발굴 및 유용 단백질과 대사물질 규명 연구를 수행해오면서, 생명과학과 생명공학의 발전에 기여한 공로로 한국미생물학회, 한국미생물·생명공학회, 한국생물정보시스템생물학회 등에서 최고 학술상을 수상했다.

인공지능 시대의 인체 마이크로바이옴 연구개발 비전을 제시하는 이 보고서를 제작하기 위한 자료 수집 및 원고 작성에는 연세대 김지현 교수 연구실 소속의 이보영(역사 및 참고문헌 정리), 송주연(연구 현황), 윤재경(인체 건강 및 인류 복지) 연구교수와 장래근(질환 진단·예방·치료·예후 연구), 이현권(인공지능 시대의 마이크로바이옴 생명 정보) 박사후연구원 및 경상국립대 권순경 교수 연구실 소속 김기태(합성생물학과 마이크로바이옴 신약) 연구교수 등이 참여하였으며, 본 저자는 이분들의 수고와 기여에 깊이 감사드린다. 아울러 《마이크로바이옴 치료제 시장 및 최신 생명윤리 동향 안내서》를 보내주신 "마이크로바이옴기반 차세대치료원천기술개발사업" 총괄운영과제책임자 이주훈 서울대 교수와 인체 마이크로바이옴 연구개발 관련 소중한 자료를 제공해주신 한국연구재단과 (주)에이치앤피파트너스 관계자 및 기획 참여자, 그리고 이 보고서 초안에 대해 조언과 제언을 아끼지 않으신 감수자께도 심심한 사의를 표하는 바이다.

AI 시대의 인체 마이크로바이옴 연구: 예방에서 진단, 치료 및 예후까지

1. 들어가는 말 04

2. 마이크로바이옴 연구 역사 08

3. 국내외 마이크로바이옴 연구 현황 14

4. 인체 마이크로바이옴을 이용한 질환 진단·예방·치료·예후 연구 현황 20
   - 1) 마이크로바이옴 기반 질환 진단·예측 연구
   - 2) 질환 예방·위험 예측을 위한 연구개발
   - 3) 질환 치료 예후 예측을 위한 연구개발
   - 4) 마이크로바이옴 치료제 연구개발
   - 5) 국내 연구개발 동향
   - 6) 규제·산업 동향과 연구개발에 대한 시사점
   - 7) 결론 및 향후 전망

5. 마이크로바이옴과 인체 건강 및 인류 복지 34
   - 1) 나이에 따라 변화하는 장내 마이크로바이옴
   - 2) 노인성 질환과 장내 마이크로바이옴
   - 3) 마이크로바이옴 조절을 통한 건강한 노화
   - 4) 결론: 마이크로바이옴과 인류 복지

6. 합성생물학과 마이크로바이옴 신약 48
   - 1) 장내 마이크로바이옴의 생리적 중요성과 치료 타깃으로서의 잠재력
   - 2) 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료 플랫폼의 등장
   - 3) 유전자 논리회로 기반 스마트 프로바이오틱스 설계
   - 4) 마이크로바이옴 엔지니어링을 위한 유전체 편집 기술의 발전
   - 5) 합성생물학을 활용한 마이크로바이옴 기반 치료제 개발 사례
   - 6) 차세대 치료용 마이크로바이옴을 위한 합성생물학적 과제
   - 7) 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료제의 전망

7. 인공지능 시대의 마이크로바이옴 생명 정보 56
   - 1) 마이크로바이옴 빅데이터의 계산적 복잡성과 인공지능
   - 2) 인공지능 기반 메타유전체 분석: 파이프라인의 혁신
   - 3) DNA 언어 모델과 파운데이션 모델의 등장
   - 4) 대규모 메타유전체 분석 및 멀티모달 파운데이션 모델 기반 임상 응용
   - 5) 기술적 도전과제: 실제 연구 사례 중심
   - 6) 결론: 컴퓨터생물학의 패러다임 전환

8. 맺음말 72

< 참고문헌> 76

1

들어가는 말

2025년 석학 커리어 디시전스

과 학 기 술 정 책 제 언

들어가는 말

지구에 가장 먼저 출현하여 40억 년 동안 진화해온 미생물은 생물권(biosphere)에서 생물 총량(biomass)의 대부분을 차지할 뿐만 아니라, 지구의 물질과 에너지 순환에 결정적 역할을 수행하며, 동·식물을 비롯한 다른 생명체의 생존과 번식에 필수적이다. 지구에서 가장 많은 수를 차지하는 생물종은 프로테오로돕신을 가지고 있고 2×10^{28} 개체로 플랑크톤 수의 25%를 차지하는 "*Candidatus* Pelagibacter communis"이고, 그다음은 3×10^{27} 개체로 광합성을 통한 산소 생산 총량의 13~48%를 담당하는 식물성 플랑크톤인 남세균 *Prochlorococcus*이다. 지구에서 가장 큰 생명체는 미국 오레곤주에서 측정된 꿀버섯(*Armillaria ostoyae*)이라는 곰팡이로서, 축구장 1,600개보다 크고 대왕고래 200마리보다도 무겁다.

세균(bacteria), 고균(archaea), 원생생물(protists), 곰팡이(진균, fungi) 등 다양한 종류의 미생물들은 입, 코, 귀와 소화기, 호흡기, 피부, 비뇨생식기 등 우리 몸 표면 모든 곳에서 번성하고 있고, 이들 각각을 숙주로 삼는 박테리오파지(bacteriophage, phage)와 같은 수많은 종류의 바이러스도 있다. 이러한 미생물과 그들이 만드는 생체물질의 복잡계 즉 '미생물 소우주'를 우리는 마이크로바이옴(microbiome)이라고 부른다. 인체의 미생물은 대다수가 소화기 특히 대장에 분포하고 있는데, 무게로는 뇌 무게와 비슷하게 1kg이 넘어 장내 마이크로바이옴을 "보이지 않는 장기"라고도 부른다. 한편, 음식의 소화와 흡수를 담당하는 위장관은 면역세포의 70% 이상이 몰려 있는 면역 조절의 핵심 기관이고, 다양한 호르몬을 생산하는 내분비기관일 뿐만 아니라, 장신경계는 척수보다 많은 신경세포로 온몸이 뇌인 성게처럼 독립된 신경망을 이루어 "제2의 뇌"라고 부르기도 한다.

우리 몸은 미생물 배양기나 다름없다. 인간은 태어나면서 미생물의 세례를 받고, 음식과 주변 환경에서 미생물들을 만나 함께 평생을 동거하며 깊은 영향을 주고받는다. "음식이 너의 약이 되고, 약이 너의 음식이 되게 하라."고 한 "의학의 아버지" 히포크라테스의 철학과 동아시아 최고의 의서인《동의보감》에 "약식동원(藥食同源)"이라고 쓴 허준의 사상을 현대에서 재해석한 "모든 질병은 장에서 시작된다(All disease begins in the gut)." 또는 "행복은 건강한 장에서 시작된다 – 속이 편해야 행복하다(Happiness begins with a healthy gut)."라는 문구는 음식과 장이 인체 건강 유지와 각종 질병 예

방 및 치료에 중요한 역할을 함을 잘 보여준다. 일리야 메치니코프(Ilya Ilyich Mechnikov 또는 Élie Metchnikoff)는 그의 저서 《생명연장》(The Prolongation of Life: Optimistic Studies, 1907)에서 "대장은 부패균의 저장소이며, 그 독소의 흡수가 노화의 주요 원인"이라고 규정하며, "노화는 장에서 시작된다(Aging begins in the gut)."는 새로운 관점의 명제를 제시했다. 이러한 그의 생각은 오늘날 프로바이오틱스(probiotics)와 면역/대사 조절과 "장-뇌 축(gut-brain axis)" 등 마이크로바이옴이 인체 기능에 미치는 영향에 대한 연구의 뿌리가 되었다.

고대 의학과 역사 기록을 살펴보면 똥은 단순한 배설물이 아니라 질병을 진단하고 치료하는 중요한 자료로 활용되었음을 알 수 있다. 기원전 1550년경의 《에베르스 파피루스(Ebers Papyrus)》에는 대변으로 장 질환과 기생충 감염을 판별한 기록이 남아 있으며, 중국의 《사기(史記)》에는 월왕 구천이 오왕 부차의 대변을 맛보아 병세를 살피는 내용이 전해진다. 또한 《조선왕조실록》 특히 《중종실록》과 《동의보감》에는 야인건수(野人乾水)와 인중황(人中黃) 같이 대변을 약재로 활용한 사례가 기록되어 있는데, 이는 인체의 배설물이 질병의 원인과 치료에 직접 연결된다고 본 전통적 인식의 반영이다. 이렇게 이집트·중국·조선에 이르기까지 다양한 문화권에서 대변은 진단과 치료의 도구로 활용되며 의학사의 독특한 한 장면을 이루었다.

사람 세포에는 약 30억 염기쌍의 유전체에 2만 개 남짓의 유전자가 깃들어 있는데 반해, 이들 반려 미생물은 종마다 수천 개의 유전자를 지니고 있어 다 합치면 수백만에 이르고 이 "제2의 유전체"가 만들어 내는 수많은 단백질과 대사물질은 인체의 건강 유지와 질환 발생 및 관해에 큰 영향을 미친다. 인체에 서식하는 미생물은 인간의 건강 유지뿐만 아니라 면역질환, 대사질환, 심혈관질환, 근골격질환, 뇌신경정신질환, 암 등 각종 질환과 노화에도 깊이 관여한다. 이에 따라 초유기체(superorganism) 또는 완전체로서의 인체-마이크로바이옴 홀로바이옴(holobiome)에 대한 관심과 연구 지원이 확대되고 있으며, 이는 암, 치매, 근감소증 등 난치성 질환 제어와 노화 극복을 위한 신개념(new modality) 생명과학적 접근 방식으로 주목받고 있다.

이 보고서에서는 인공지능(AI, artificial intelligence)과 컴퓨터생물학(computational biology) 기반 시스템생물학(systems biology) 및 합성생물학(synthetic biology) 시대의 인체 마이크로바이옴 연구개발 현황을 살펴보고 마이크로바이옴 기반 질환 예방, 진단, 치료 및 예후에 대한 미래 비전을 제시하고자 한다.

2

마이크로바이옴 연구 역사

2025년 석학 커리어 디시전스

과 학 기 술 정 책 제 언

GREAT SCHOLAR CAREER DECISIONS

마이크로바이옴 연구 역사

마이크로바이옴은 특정 환경의 미생물 구성원 및 구성원 간의 상호작용, 유전자 구성, 기능적 네트워크와 대사물질 및 환경조건까지 포괄하는 생태계의 단위로, 1988년 식물 근권(rhizosphere)의 미생물생태학(microbial ecology)을 연구하는 존 휩스(John M. Whipps) 등이 처음으로 소개했다(Whipps et al., 1988). 연구진은 마이크로바이옴을 "micro"와 "biome"의 합성어로 설명하며, "특징적인 미생물군집"이 "명확히 정의된 물리·화학적 특성을 가진 서식지" 안에서 활동하는 공간을 그들의 "활동 무대(theatre of activity)"라고 명명했다.

이후 2000년대 초반 조슈아 레더버그(Joshua Lederberg)가 "한 생체 공간 또는 환경 내 공생하고 있는 미생물의 공동체"로 보는 생태학적 관점을 포함한 개념으로 재도입하면서 현대적 의미의 마이크로바이옴이 자리 잡게 되었다(Lederberg & McCray, 2001). 2020년에는 유럽연합이 지원하는 국제 전문가 패널이 마이크로바이옴의 정의에 대한 논의 결과를 발표했다(Berg et al., 2020). 이들은 휩스 등이 제시한 설명을 바탕으로, 최신 기술 발전과 연구 성과를 반영한 새로운 권고안을 추가하여 마이크로바이옴에 대한 재정의를 제안하면서, 미생물군집(microbial community)을 일컫는 마이크로바이오타(microbiota)와 명확히 구분하고, 미생물군집의 구성, 시간과 공간에 따른 이질성과 동역학, 미생물 네트워크의 안정성과 회복력, 핵심 마이크로바이옴(core microbiome)의 정의, 기능적으로 중요한 핵심종(keystone species), 그리고 미생물-숙주 및 종간 상호작용의 공진화(co-evolution) 원리까지 포괄적으로 논의했다.

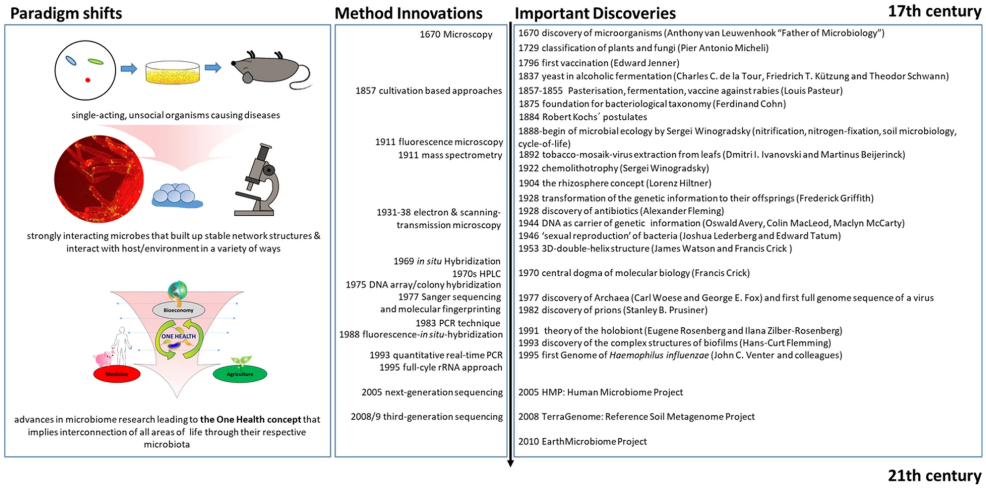
마이크로바이옴 연구의 역사는 처음으로 미생물을 관찰한 1600년대로 거슬러 올라갈 수 있다 [그림 1]. 1670년대 미생물을 발견한 네덜란드 학자인 안토니 판 레이우엔훅(Antonie van Leeuwenhoek)이 다양한 환경에서 "animalcules(작은 동물)"이라고 부른 미생물을 관찰하고 생물막(biofilm)을 발견하며 미생물들이 복잡한 군집 안에서 상호작용을 하고 있다는 첫 근거를 제시했다.

1800년대 후반부터는 병원균 중심의 미생물 연구가 활발했으며, "미생물학의 아버지" 루이 파스퇴르(Louis Pasteur)에 이어 로베르트 코흐(Robert Koch)에 의해 "세균설 또는 병원균설(germ theory)"이 정립되면서 현대 미생물학이 시작되었다고 볼 수 있다. 이 시기 미생물은 질병의 원인이

라는 개념이 강했지만, 1907년 러시아 학자인 일리야 메치니코프가 발효식품에 포함된 유산균(lactic acid bacteria)이 건강의 증진에 도움을 줄 수 있다는 것을 제안함으로써 미생물이 질병만을 일으키는 것이 아니라 건강에 긍정적인 영향도 미칠 수 있는 존재임을 각인시켰고, 이는 프로바이오틱스 개념의 시초로 여겨진다. 이후 마이크로바이옴 연구는 약 한 세기 동안의 다양한 과학적·기술적 도약을 거치며 병원성 중심의 관점에서 벗어나 미생물이 다양한 생태 환경에서 숙주 및 다른 미생물들과 어떤 상호작용을 하는지에 대해 탐구하는 방향으로 변화되기 시작했다.

마이크로바이옴 연구 발전에는 기술의 혁신이 결정적 역할을 하였으며, 새로운 기술의 등장으로 연구 가능한 미생물군의 범위가 비약적으로 확장되었다. 초기 마이크로바이옴 연구는 배양 기반 기술에 크게 의존하여 전체 미생물 다양성 중 극히 일부분만을 관찰할 수 있었으나, DNA의 발견 및 구조 규명, 복제(cloning) 기술, 염기서열 해독(sequencing) 기술, 증폭(PCR, polymerase chain reaction) 기술 등이 개발되며 배양 의존적 방법의 한계를 넘어설 수 있게 되었다. 이를 바탕으로 DNA 및 RNA 기반 접근법을 통해 군집으로서의 미생물과 유전정보 전체, 즉 마이크로바이옴 수준에서 연구할 수 있는 길이 열렸다.

그림 1 17세기부터 현대에 이르는 마이크로바이옴 연구의 변천사. 미생물을 질병을 일으키는 존재로 보던 관점에서 벗어나, 미생물이 인간·동물·환경을 포괄하는 원헬스(One Health) 개념의 중심 요소로서 우리 삶의 모든 영역을 긍정적으로 연결하는 존재라는 시각으로 패러다임이 전환되어 온 과정을 보여줌



출처: Berg et al., 2020

1977년 칼 우즈(Carl R. Woese)가 제안한 16S rRNA 분자계통학(molecular phylogenetics)은 배양 불가능한 미생물 분류군까지 포착할 수 있는 전환점을 마련했다(Woese & Fox, 1977). 이후 1990~2000년대 초반에 등장한 메타유전체학(metagenomics)의 등장으로, 하나의 시료 안에 존재하는 모든 미생물의 마커 유전자 또는 유전체 서열이 해독 가능해졌다(Handelsman et al., 1998; Tyson et al., 2004). 메타유전체(metagenome)의 개념은 1998년 조 한델스만(Jo Handelsman)에 의해 처음 제안되었으며(Handelsman et al., 1998), 이는 환경 전체의 유전체를 통합 분석한다는 새로운 연구 방향을 제시하여, 미생물군집을 종 수준이 아닌 기능적 유전체 단위로 이해할 수 있는 새로운 패러다임을 열었다(Handelsman et al., 1998; Tyson et al., 2004). 이러한 메타유전체 분석이 현실화되기 위해서는 미생물의 유전체를 대량으로, 빠르게, 효율적으로 해독할 수 있는 기술적 기반이 필수적이었다. 이를 가능하게 한 것이 2003년 파이로시퀀싱(pyrosequencing) 기반의 Roche 454 GS20과, 2006년 합성에 의한 시퀀싱 기반의 Solexa Genome Analyzer 플랫폼을 시작으로 한 차세대 염기서열 분석(NGS, next-generation sequencing) 기술의 등장과 생명정보학(생물정보학, bioinformatics)의 발전이다. 이 기술적 혁신은 인간을 포함한 다양한 환경에서 이루어진 대규모 마이크로바이옴 프로젝트를 촉발했다. 2007년 미국 국립보건원(NIH, National Institute of Health)에서 시작한 인체 마이크로바이옴 프로젝트(HMP, Human Microbiome Project)는 그 정점으로 인간과 미생물의 공존을 의료와 건강의 문제로 재구조화했으며, 해양(Tara Oceans), 토양, 식물 근권, 도시 등 다양한 환경에서의 마이크로바이옴 프로젝트가 전 지구적 규모로 확장되었다(Huttenhower et al., 2012).

NGS에 의해 마이크로바이옴 연구에서 대규모의 서열 생산이 가능해졌고, 2010년대 초반 이후에는 긴 서열(long-read) 시퀀싱 기술이 개발되어 미생물 유전체 연구의 정밀도를 한 단계 끌어올렸다. 고품질의 미생물 유전체 조립과 구조적 변이, 이동성 유전인자(mobile genetic element)와 플라스미드(plasmid) 등을 좀 더 쉽게 알아내고, 종 수준의 구분을 넘어 균주 수준으로 메타유전체를 복원하는 등 메타유전체 지도의 정확도를 획기적으로 높여 미생물군집 내의 계통 다양성, 유전자의 흐름, 기능적 구분을 깊게 탐구할 수 있게 되었다. 실제로 메타유전체학 기반 접근은 단순히 중요한 미생물 종류를 제시하는 수준을 넘어서 기능적 핵심균을 규명하고 분리하여 생태학적 기능을 검증하는 연구로 이어졌다. 예컨대 토마토 근권 메타유전체 연구에서는 *Flavobacteriaceae* 계열의 균주를 메타유전체 서열조립(sequence assembly)을 통해 규명한 뒤 분리·배양하여 해당 균주가 토마토 병원균에 대한 병저항성을 유도한다는 사실을 실험적으로 확인한 바 있다(Kwak et al., 2018).

2010년대 이후에는 메타유전체학과 함께 다중오믹스(multi-omics) 기술이 도입되어 마이크로바이옴 연구를 “구성원 목록 알아내기”로부터 “기능적 생태계 연구”로 전환시키는 결정적 요인이 되었다. 메타전사체(metatranscriptome), 메타단백질체(metaproteome), 메타대사체((meta)metabolome) 등 모든 정보가 통합된 다층적 분석을 통해 미생물 군집의 확성, 생물학적 기능, 상호작용 네트워크, 숙주와의 대사 교차점을 고해상도로 이해할 수 있게 되었다(Franzosa et al., 2018).

최근 2020년대에는 머신러닝(machine learning)과 딥러닝(deep learning) 기반의 AI 분석 기술이 마이크로바이옴 연구 분야에 본격적으로 도입되며 새로운 장을 열고 있다. 대규모의 NGS 데이터와 임상·환경 데이터의 통합 분석, 메타유전체 기능 예측, 종 풍부도, 바이오마커 탐지, 숙주-미생물 상호작용 모델링 등이 AI 기반 방식으로 모색되고 있다. 이러한 기술들을 통해 기존에 설명하지 못했던 고차원적 상호작용 구조나 패턴을 해석할 수 있게 될 것이고, 마이크로바이옴 정밀의학(precision medicine), 개인 맞춤형 영양학(personalized nutrition), 환경미생물공학(environmental microbial engineering), 미생물-식물 상호작용(microbe-plant interaction) 기반 농업환경 개선 등으로의 확장을 계속할 수 있게 될 것이다.

기술의 혁신은 마이크로바이옴 연구를 단순한 다양성 조사와 분류학 수준에서 생태학적, 기능적, 계산 생물학적 통합 프레임 안에서 이해하도록 패러다임의 전환을 이끌었고 그 결과 현재의 마이크로바이옴 연구는 미생물군집의 구성뿐 아니라 기능, 동역학, 상호작용, 진화를 설명할 수 있는 정교한 시스템생물학 분야로 자리 잡게 되었다.

3

국내외 마이크로바이옴 연구 현황

2025년 석학 커리어 디시전스

과 학 기 술 정 책 제 언

국내외 마이크로바이옴 연구 현황

마이크로바이옴은 인체 건강, 환경 생태계, 농생명 분야에 이르기까지 생명 현상을 이해하는 핵심 생물학적 정보를 제공하며, 이를 응용한 바이오 기반 기술과 산업이 빠르게 성장함에 따라 미래 바이오 경제(bioeconomy)의 주요 자원으로 부상하였다. 미생물군집의 구성과 기능적 특성은 생리, 대사, 면역, 식물 생장, 토양 건강, 환경 복원 등 다양한 생물학적·환경적 과정과 직결되기 때문에, 마이크로바이옴 연구는 의약학, 농수축산업, 식품과학, 환경과학 등 여러 산업 분야에서 혁신적 가치를 창출하는 기반 기술로 인식되고 있다.

이러한 중요성 때문에 최근 연구는 단순한 미생물군집 조성 파악을 넘어, 전 메타유전체 분석을 중심으로 메타전사체, 메타단백체, 메타대사체 등 메타오믹스(meta-omics) 정보를 통합하여 미생물 기능과 숙주와의 상호작용을 정교하게 규명하는 방향으로 발전하고 있다. 특히 단세포(single-cell) 메타유전체학, 공간오믹스(spatial omics), 염색체 구조 포획(chromosome conformation capture) 기반의 균주 단위 메타유전체학(strain-resolved metagenomics) 등의 새로운 기술이 등장함에 따라 미생물 생태의 계층적·동적 구조를 종합적으로 분석할 수 있는 시스템미생물학(systems microbiology)으로 확장되고 있다. 이러한 패러다임의 전환은 질병 치료, 건강 증진, 작물 생산성 향상, 토양·환경 회복 등 다양한 분야에서 마이크로바이옴을 활용한 정밀 맞춤 솔루션 제시를 가능하게 하며, 학문·산업·정책을 연결하는 핵심 생태계를 형성한다.

이 중에서도 인체 마이크로바이옴은 의약산업과 직접적으로 연결된 분야로 가장 큰 비중을 차지하고 있는데, 이를 연구하기 위해서는 생물학·의학·정보과학·통계학·화학 등 다학제적 역량을 바탕으로 한 종합적 연구 인프라가 필수적이다. 대규모 임상 코호트, 고성능 시퀀싱·전산 인프라, 전문 인력, 분석 표준화 체계, 임상·환경 데이터를 통합하는 메타데이터(metadata) 인프라가 유기적으로 결합되어야만 고품질의 마이크로바이옴 연구가 가능하다. 이러한 복합적 요구 때문에 주요 국가들은 국가 전략에 기반한 대형 프로젝트를 적극적으로 추진하였고, 2008년 출범한 국제 인체 마이크로바이옴 컨소시엄(IHMC, International Human Microbiome Consortium)과 같은 학술 합의체를 통해 글로벌 표준을 구축해 왔다.

미국은 HMP를 추진하여 인체 마이크로바이옴 연구의 기반 구조를 확립하였다. 2007년 시작된 1단계 HMP는 구강, 비강, 위장관, 피부, 비뇨생식기 등 주요 신체 부위에서 242명의 건강한 성인을 대상으로 시료를 수집하고, 미생물군집 구조와 균주별 유전체를 분석하여 2012년 주요 연구 결과를 발표하면서 인체 마이크로바이옴 참조 데이터베이스(Human Microbiome Reference Genomes)를 구축하였다(HMP Consortium, 2012). 이 참조 라이브러리(reference library)는 약 3,000개 이상의 다양한 인간 공생 미생물의 고품질 유전체를 포함하고 있어, 이후 QIIME2, MetaPhlAn, HUMAnN, Kraken2 등 세계적으로 널리 사용하는 분석 툴에서 분류 정확도, 기능 예측 정확도, 균주 수준 해상도(strain-level resolution) 향상에 핵심적인 기반이 되었으며, 사실상 "글로벌 마이크로바이옴 분석의 표준 데이터세트"로 자리매김하였다.

이어 2단계 HMP (iHMP, Integrative Human Microbiome Project)는 마이크로바이옴 연구의 결정적 전환점을 가져왔다. iHMP는 기존 단일 시점 관찰(snapshot) 중심 연구의 한계를 극복하기 위해 다중오믹스 시계열(time-series) 디자인을 도입한 세계 최초의 대형 프로젝트였으며, 임신·조산, 염증성 장질환(IBD, inflammatory bowel disease), 제2형 당뇨병(T2D, type 2 diabetes) 등 주요 질환 코호트에서 수년 단위의 시계열 데이터를 수집하여 숙주·미생물·환경 간의 동적 상호작용을 규명하였다(Integrative HMP et al., 2014). 이 접근은 질환 발병 직전의 미생물 교란(microbial perturbation), 기능적 변화, 숙주 면역 활성화 등의 시간 분해적(time-resolved) 인과신호(causal signal)를 탐지할 수 있게 했으며, 마이크로바이옴 연구를 단순 상관관계 분석에서 질병 기전 규명 중심의 정밀의학 패러다임으로 견인했다.

2016년 미국 정부는 국가 마이크로바이옴 이니셔티브(NMI, National Microbiome Initiative)를 출범시키며 마이크로바이옴 연구를 인체에서 환경·식품·농업·해양·에너지 생산 등 다양한 영역으로 확장하였다(Bouchie et al., 2016). NIH·DOE·NSF·NASA·USDA 등 연방기관의 공동 투자와 민간 기업의 대규모 참여를 통해 미국은 세계에서 가장 넓고 깊은 마이크로바이옴 연구 생태계를 구축했고, 특히 AI 기반 메타유전체 분석 기술과 고속 고해상도 시퀀싱 기술을 결합하여 다양한 환경의 정밀 분석 생태계를 완성하였다.

유럽연합(EU)은 국제 협력·표준화·바이오뱅킹을 중심으로 마이크로바이옴 연구 분야에서 영향력을 확대해왔다. MetaHIT 프로젝트를 통해 3천3백만 개의 장내 미생물 유전자 카탈로그를 구축하고 혈액형처럼 *Bacteroides*, *Prevotella* 등을 기반으로 한 장내 미생물 분류 체계인 장형(enterotype) 개념을 정립함으로써 인체 마이크로바이옴 연구의 바탕을 마련했다(Qin et al., 2010). 또한, EU

FP7 지원 아래 설립된 국제 인체 마이크로바이옴 표준(IHMS, International Human Microbiome Standards)은 시료 채취, 저장 조건, DNA 추출, 라이브러리 제작, 시퀀싱 파라미터, 메타데이터 표준 등 전 과정의 표준운영절차(SOP, standard operating procedure)를 정의하여 국제적 재현성과 데이터 통합성을 크게 향상시켰다.

이어 EU는 마이크로바이옴을 One Health 전략의 핵심 데이터 인프라로 정의하고, 인간·동물·식품·환경에서 생성되는 마이크로바이옴 데이터를 단일한 표준 체계에서 관리·연계하는 정책 구조를 구축하였으며, 아울러 Human Microbiome Action (HMA)을 통해 연구 데이터 통합 표준을 정립하고, MetaCardis, MicroB-Predict 등으로 질환 연관성 연구를 심화하였다. 이와 함께 MICROBE 프로젝트로 바이오뱅킹 인프라를 구축하고, Microbiome4Life를 활용하여 식품 산업과 정책에 마이크로바이옴 연구를 반영함으로써 EU 식품 시스템의 지속 가능성을 높이고 있다. 표준화, 바이오뱅킹, 정책 간의 유기적 구조는 EU 마이크로바이옴 연구의 지속성과 국제적 영향력을 뒷받침하고 있다.

아시아에서는 중국이 국가 전략에 따라 빠르게 마이크로바이옴 연구 역량을 확장하고 있다. 중국은 MetaHIT 프로젝트와의 국제 협력을 통해 축적한 인체 마이크로바이옴 연구 경험을 바탕으로 자체적인 대규모 코호트를 구축하고, 지역·연령·식습관·질병 상태에 따른 중국인 마이크로바이옴의 특성을 정밀 분석해왔다. Westlake Gut Project (WeGut)는 중국 17개 성·대도시를 아우르는 7개 핵심 코호트와 3만 2천여 명의 참가자를 기반으로 장내 미생물과 건강 간의 관계를 규명하는 대규모 연구를 수행하며, 마이크로바이옴 역학 컨소시엄을 통해 연구자 간 협력을 촉진하고 있다(Gou et al., 2022). 한편 Chinese Gut Microbial Reference (CGMR)는 중국 전역에서 수집한 3천여 개의 대변 샘플로부터 10만 개 이상의 고품질 메타유전체 조립 유전체(MAG, metagenome-assembled genome)를 구축하여 중국인 장내 미생물 연구의 유전체적 기반을 마련하였다(Huang et al., 2024). 이처럼 중국은 대규모 역학 코호트 및 유전체 참조 데이터베이스를 확장, 구축함으로써 글로벌 마이크로바이옴 연구의 주요 국가로 부상하고 있다.

일본은 일본 인체 메타유전체 컨소시엄(HMGJ, Human MetaGenome Consortium Japan)을 중심으로 연구생태계를 구축하고(Mullard et al., 2008), 정부와 민간기업이 연계하여 장내 미생물 치료제 개발 등 산업화 중심의 응용 연구를 적극 추진하고 있다. 일본이 주도하는 아시아인 마이크로바이옴 프로젝트(AMP, Asian Microbiome Project)는 아시아 10개국의 다양한 연령층과 지역을 대상으로 장기간에 걸쳐 아시아인의 식습관·유전적 배경·환경·장내 미생물 간의 상관성을 종합적으로 규명하는 대형 국제 공동 프로젝트로(Nakayama et al., 2015), 글로벌 마이크로바이옴 데이터에서 부족했

던 아시아 중심 참조데이터를 제공하는 중요한 역할을 맡고 있다.

전 세계적으로 마이크로바이옴의 중요성이 확대됨에 따라 미국, 유럽, 캐나다, 중국, 일본, 호주, 한국이 참여하는 IHMC가 2008년 구성(필자는 한국 대표로 참석)되어, 인체 마이크로바이옴 데이터 공유, 표준화, 분석 기술 확산, 국제 학술대회 개최 등을 통해 글로벌 연구 생태계의 협력 체계를 공고히 해나가고 있다. 국내에서도 마이크로바이옴 연구의 필요성이 커지면서 2017년 제3차 생명공학육성기본계획에서 "마이크로바이옴 통합 분석"이 미래 유망 기술로 선정되었고, 이후 과기정통부·보건복지부·농식품부·환경부·산업부·식약처 등 여러 부처에서 부문별 정책을 수립하며 본격적인 지원이 이루어지고 있다. 과기정통부와 복지부는 인체·질환 중심의 연구 인프라 구축, 코호트 확충, 분석 표준화, AI 기반 해석 기술 확보 등을 추진하고 있으며, 농식품부와 환경부는 작물·토양·생태계 마이크로바이옴을 기반으로 한 농업 혁신 및 환경 관리 기술을 확대하고 있고, 해수부는 해양 마이크로바이옴 프로젝트를 지원하고 있다. 산업부는 바이오소재·장비의 국산화 및 산업화 기반을 마련하고, 식약처는 마이크로바이옴 기반 치료제·기능식품·생물제제의 규제 과학 및 법적 기준을 구축하여 연구·산업·규제가 유기적으로 연계된 전주기 생태계를 조성하고 있다.

향후 국내 마이크로바이옴 연구가 국제 수준으로 도약하기 위해서는 국가 단위의 한국인 마이크로바이옴 빅데이터 확보·분석 및 데이터 통합 플랫폼 구축, 인체·작물·토양·환경 등 전 영역의 코호트 확충 및 고도화된 분석 표준 및 SOP 마련, 대규모 바이오뱅크(biobank) 구축, AI 기반 기능 예측 기술 고도화, 산업·임상 적용 생태계 확대가 필수적이다. 또한 국내 연구자·기관·산업계·정부 부처가 참여하는 국가 규모의 범부처 프로젝트로 마이크로바이옴 컨소시엄을 본격적으로 운영하여 국가적 연구·산업 경쟁력을 집약하는 전략이 요구된다.

4

인체 마이크로바이옴을 이용한 질환 진단·예방·치료·예후 연구 현황

• 마이크로바이옴 기반 질환 진단·예측 연구
• 질환 예방·위험 예측을 위한 연구개발
• 질환 치료 예후 예측을 위한 연구개발
• 마이크로바이옴 치료제 연구개발
• 국내 연구개발 동향
• 규제·산업 동향과 연구개발에 대한 시사점
• 결론 및 향후 전망

인체 마이크로바이옴을 이용한 질환 진단·예방·치료·예후 연구 현황

인체 마이크로바이옴은 구강, 위, 장과 같은 소화기와 피부 및 비뇨생식기, 호흡기, 순환기 등 인체 내부와 외부에서 인간과 공존하는 미생물 생태계와 생산되는 생체분자(biomolecule) 모두를 가리킨다. 인간 유전체 프로젝트 이후 메타유전체, 메타전사체, 메타대사체 및 단세포 유전체 분석 기술이 급속히 발전하면서, 마이크로바이옴은 단순한 공생 미생물이 아니라 인간 숙주와 상호작용하는 적극적인 조절자로 인식되기 시작했다.

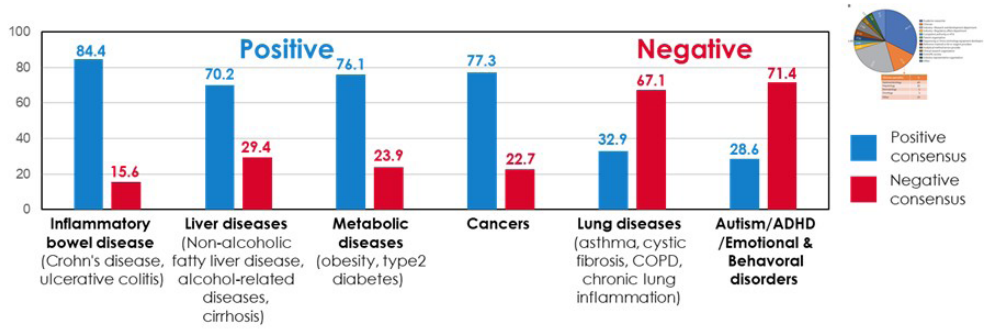
특히 지난 10여 년간 축적된 근거에 따르면, 마이크로바이옴이 IBD, 재발성 *Clostridioides difficile* 감염(rCDI, recurrent *Clostridioides difficile* infection), 면역질환, 대사질환, 심혈관질환, 신경퇴행성 질환, 자폐 스펙트럼 장애(ASD, autism spectrum disorder), 암 등 다양한 질환의 발생과 진행, 치료 반응에 관여하고 있음을 알 수 있다. 이런 다양한 연구 결과는 마이크로바이옴이 인체 생리의 핵심 요소로 자리 잡고 있으며, 동시에 진단·예방·치료의 새로운 축, 즉 방법론(new modality)으로 부상하고 있음을 보여준다. 이 장에서는 인체 마이크로바이옴을 활용한 질환 진단·예방·치료 연구개발의 최신 동향을 정리하며 특히 기전 및 연구개발 내용에 초점을 맞추고, 이로부터 도출되는 마이크로바이옴 연구개발의 방향성과 핵심 내용을 정리한다.

01 마이크로바이옴 기반 질환 진단·예측 연구

4.1.1. 진단 연구의 핵심 동향: 구성에서 기능으로

장내 미생물군집 및 메타유전체 데이터는 마이크로바이옴 바이오마커 기반 질환 진단에서 가장 활발히 활용되는 재료이다 [그림 2]. 이는 국가 단위로 진행된 대형 프로젝트를 통해 많은 데이터가 축적되어 왔으며, 최근의 메타유전체 분석 및 데이터베이스 구축 사례로는 인체 장 마이크로바이옴 아틀라스(Human Gut Microbiome Atlas)를 들 수 있다(Lee et al., 2024).

그림 2 식단에 따른 개인 맞춤형 마이크로바이옴 및 숙주 반응



데이터 출처: Rodriguez et al., 2025

초기 연구는 "종 수준(species-level)" 데이터에 집중했다. 치 수(Qi Su) 등이 2,320명의 데이터를 사용해 장내 미생물 풍부도만으로 대장암(CRC, colorectal cancer), 크론병 등 여러 질환을 높은 정확도(AUROC 0.90~0.99)로 동시 분류하는 모델을 발표한 것(Su et al., 2022)이 대표적이다. 하지만 이러한 모델은 다른 국가나 센터의 데이터(독립 코호트)에 적용할 때 성능이 급격히 저하되는 일반화(generalization) 문제를 보였다. 이는 장내 미생물 구성이 식습관, 환경, 인종, 시료 처리 및 분석 방법의 차이에 매우 민감하기 때문이다. 따라서 실제 임상 적용을 위해서는 다국가·다기관 코호트와 표준화된 분석 프로토콜이 필수적이다(Li et al., 2023). 이러한 한계로 인해, 최근 연구의 중심은 미생물 생태계의 "분류학적 구성"에서 구성원의 복잡한 "기능"으로 이동하고 있다. 기능 정보란 DNA에 새겨진 유전자와 이의 발현산물인 RNA, 효소를 비롯한 단백질, 지질, 다당류, 그리고 다양한 저분자 대사물질(metabolite)과 대사회로 등을 포함한다.

CRC 연구에서는 여러 국가의 코호트를 메타분석(meta-analysis)한 결과, 특정 균주보다 단백질·뮤신 분해, 콜린 대사(*cutC* 유전자), 2차 담즙산 대사(*bai* operon) 등 공통적인 '기능 경로'의 변화가 더 일관되게 관찰되었다(Thomas et al., 2019; Wirbel et al., 2019). 또한, IBD 연구에서 메타유전체와 메타대사체를 통합 분석한 결과, 스핑고지질, 담즙산 등 "기능의 최종 출력"인 대사체(metabolome)가 질환 상태를 강력하게 반영하는 변수임이 확인되었다(Franzosa et al., 2019). 이처럼 마이크로바이옴 진단 연구는 "어떤 균이 있는가?"를 넘어 "균이 무엇을 하는가?"를 중심으로 발전하고 있으며, 기능 유전자와 대사경로, 대사물질이 핵심 진단 인자로 부상하고 있다.

4.1.2. DTC 상용 장내 미생물 검사의 한계

현재까지 미국 식품의약국(FDA, Food and Drug Administration)이나 유럽 의약품청(EMA, European Medicines Agency)이 승인한 "마이크로바이옴 기반 진단"은 주로 특정 병원체나 독소 유전자를 검출하는 시험(예: toxigenic *C. difficile* 검출)에 집중되어 있으며, 마이크로바이옴 전체 패턴을 이용하는 임상용 *in vitro* 진단 제품은 극히 제한적이다. 이는 규제 관점에서 재현성, 임상적 유효성, 기준 범위가 분명해야 한다는 요구 때문이기도 하다.

반면, 소비자 직접 판매(DTC, direct-to-consumer) 상용 장내 미생물 검사 키트는 규제의 틈새에서 빠르게 확산되었다. 최근 파마바이오틱 연구소(PRI, Pharmabiotic Research Institute)와 이를 다룬 르몽드, 가디언 등 유럽 언론 보도에 따르면, 동일한 대변 샘플을 6개 업체에 보내 분석한 결과, 미생물 다양성 지수 평가가 "매우 우수"에서 "불량"까지 제각각이었고, *Faecalibacterium*과 같은 핵심 균주의 정량값 역시 업체 간 편차가 매우 큰 것으로 나타났다(Rodriguez et al., 2024). 일부 업체는 우울증, 암, 치매 등 중증 질환의 위험을 단정적으로 언급하는 등 과장된 해석을 제공하기도 했다. 연구팀은 현재 문헌과 데이터 수준으로는 개인의 마이크로바이옴이 정상인지 비정상인지를 임상적으로 의미 있게 판정하기 어렵다고 결론 내렸다.

종합하면, 마이크로바이옴 기반 진단·예측 연구는 다질환 동시 분류 모델의 부상, 기능 중심 접근의 확산, 코호트 간 이질성 문제의 지속적 확인, 그리고 의료용 진단기술과 상업적 DTC 서비스 간의 간극 확대라는 특징을 가지며, 실제 임상 적용을 위해서는 표준화된 분석 체계와 규제 기반의 품질 관리가 반드시 요구된다.

02 질환 예방·위험 예측을 위한 연구개발

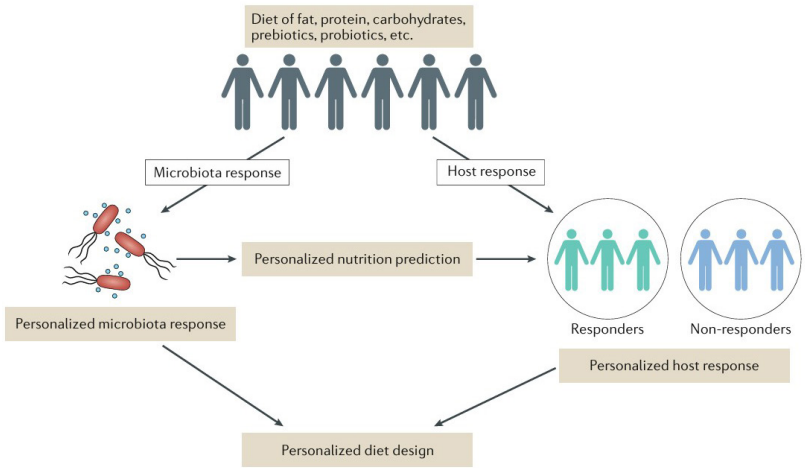
마이크로바이옴은 질병이 발현된 후의 진단과 치료 및 예후뿐 아니라, 질병이 발생하기 전 단계에서의 위험 예측과 예방 전략 설계에서도 중요한 역할을 한다. 특히 개인 맞춤 영양과 특정 집단을 장기간 추적 조사하여 얻은 데이터(장기 코호트)를 기반 위험 예측 모델 개발이 활발하다.

이스라엘 와이즈만 연구소(Weizmann Institute)와 킹스 칼리지 런던(King's College London)의 연구에 따르면, 동일한 음식을 섭취하더라도 개인별 혈당 및 대사 반응은 크게 다르게 나타나며, 이러한 차이는 장내 마이크로바이옴의 구성 및 기능과 밀접하게 연관되어 있다(Zeevi et al., 2015). 실

제로 장내 미생물 상태와 임상·유전 정보, 생활 습관 등을 통합한 머신러닝 모델을 활용하면 식후 혈당 반응을 정밀하게 예측할 수 있다. 이를 통해 설계된 개인별 최적화 식단은 체중 감량과 대사 지표 개선에 탁월한 효과가 있음이 입증되고 있다(Berry et al., 2020; Li et al., 2022). 더 나아가 유럽과 미국에서 진행 중인 대규모 장기 코호트 연구에서는 식이, 환경 노출, 약물 사용 등 방대한 데이터를 수년간 추적하여 T2D, 비만, 비알코올성 지방간(MASLD, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease), 심혈관질환 등의 발생 위험을 예측하는 모델을 구축하였다(Walker et al., 2021). 이러한 모델은 단순히 질병 가능성을 경고하는 수준을 넘어, "어떤 생활 습관의 변화가 어떤 마이크로바이옴 변화를 거쳐 실제 질병 위험을 얼마나 낮출 수 있는지"를 구체적으로 제시하는 정밀 의료의 도구로 진화하고 있다(Ben-Yacov et al., 2023; Quinn-Bohmann et al., 2024; Wang et al., 2022).

산업계에서는 장내 마이크로바이옴 분석과 식후 혈당 반응 데이터를 기반으로 맞춤형 식단 추천을 제공하는 디지털 헬스 서비스가 등장하고 있다. 이러한 서비스들은 현재 주로 개인 맞춤 영양과 생활습관 개선을 목표로 하고 있으며, 연구 기반 알고리즘을 토대로 식사 구성, 섭취 패턴, 기본적인 생활습관 조정에 대한 권고를 제시하는 수준이다 [그림 3]. 다만 이러한 플랫폼이 정식 의료 진단 도구나 보험·건강검진 체계와 연계될 만큼 충분한 임상적 검증과 규제 근거를 확보한 단계는 아니며, 장기적 임상 유효성과 비용 효과성에 대한 연구가 추가로 필요하다.

그림 3 식단에 따른 개인 맞춤형 마이크로바이옴 및 숙주 반응



출처: Kolodziejczyk et al., 2019

식단은 장내 마이크로바이옴의 구성과 기능을 개인별로 상이하게 변화시키며, 이는 식단 개입 전의 특정 마이크로바이옴 상태와 관련이 있음. 또한 식단은 숙주 반응(예: 혈당 반응)에 있어 매우 큰 개인차를 유발하는데, 이는 숙주가 가진 고유의 마이크로바이옴 특성을 통해 정확하게 예측할 수 있음. 이 두 가지 측면을 활용함으로써, 개인의 마이크로바이옴을 조절하고 특정 식단에 대한 반응을 더욱 개선하기 위한 개인 맞춤형 영양 전략을 수립할 수 있음.

03 질환 치료 예후 예측을 위한 연구개발

암 환자 중 상당수가 항암제 투여, 방사선 조사, 제거 수술 등 치료 후 질환의 조기 재발과 진행을 겪고 면역항암제에 대한 반응성도 개인차가 매우 큰데, 이에는 장내 마이크로바이옴의 차이가 중요할 수 있다.

CRC로 진단받은 환자 333명을 대상으로 하여 수술 전 2주 이내에 대변 샘플을 채취하여 미생물 군집을 분석하고 이들의 항암 치료에 대한 반응성, 재발 여부 및 생존기간을 비교한 결과, 장내 미생물의 종류와 풍부도가 환자의 임상적 예후와 유의하게 연관됨이 밝혀졌고, 이를 기반으로 한 예후 예측 지표는 CRC 진행을 정확히 예측했으며, CEA (carcinoembryonic antigen), 림프관 침범 등 기존의 임상 바이오마커보다 우수한 성능을 보였다(Huh et al., 2022). 연구진은 한 걸음 나아가 티아민 재활용과 L-히스티딘 분해 경로가 예후 차이에 기여할 가능성이 있음을 제시했다.

장내 미생물군집은 면역관문억제제(ICI, immune checkpoint inhibitors) 치료 성과와 환자 생존율을 예측하는 데에도 중요한 바이오마커로 활용될 수 있는데, 미국 텍사스대 연구진에 따르면 흑색종 환자에서 장내 미생물 다양성이 높을수록 PD-1 단백질(programmed cell death 1 protein) 억제제 치료 반응과 생존율이 우수하다고 하였고(Gopalakrishnan et al., 2018), 프랑스 연구진은 *Akkermansia muciniphila* 등과 같은 특정 장내 세균이 ICI 치료 반응성과 연관됨을 밝혔으며(Routy et al., 2018), 시카고대 연구진도 장내 미생물군집 조성이 PD-1 억제제 반응 여부를 결정한다고 하여(Madson et al., 2018), 맞춤형 마이크로바이옴 기반 치료 전략의 근거를 마련했다.

04 마이크로바이옴 치료제 연구개발

4.4.1. rCDI에서의 상용화: Rebyota와 Vowst

현재까지 미국 FDA가 승인한 마이크로바이옴 치료제는 두 가지가 대표적이다 [표 1]. 하나는 Rebyota, 다른 하나는 Vowst다. Rebyota는 Ferring Pharmaceuticals가 개발한 대변 유래 미생물 치료제로, 성인 rCDI 환자에서 재발을 예방하기 위한 적응증으로 2022년 11월 FDA 승인을 받았다. 제품명은 fecal microbiota, live-jslm이며, 단일 공여자의 대변을 표준화된 공정을 통해 처리한 150 mL 현탁액 형태로, 직장 투여로 한 번에 투여한다. FDA 승인 문서와 제약사 자료에 따르면 Rebyota는 다섯 개의 임상시험, 1,000명 이상을 포함하는 프로그램을 통해 유효성과 안전성을 평가했으며, 표준 항생제 치료 이후 재발률을 유의하게 감소시켰다. Vowst는 Seres Therapeutics와 Nestlé Health Science가 공동 개발한 SER-109의 상품명으로, 장내 *Firmicutes* 포자를 정제한 경구용 생균치료제(LBP, live biotherapeutic product)이다. 2023년 FDA 승인을 받았으며, 동일하게 성인 rCDI 환자의 재발을 줄이기 위해 사용된다. ECOSPOR III 임상시험에서 Vowst는 8주 내 CDI 재발률을 위약 대비 27% 이상 줄였고, 재발 위험 상대 감소가 68%에 달했다.

두 제품은 서로 다른 형태를 취하지만, 공통적으로 rCDI라는 상대적으로 기전이 명확한 적응증에서 출발했다. 항생제 사용 후 장내 미생물 다양성이 급격히 감소하고, 담즙산 대사 경로와 틈새(niche) 경쟁 구조가 깨지면서 *C. difficile*이 과도하게 생장하는 기전이 비교적 잘 정리되어 있었기 때문에, 정상적인 장내 미생물군집을 회복시키거나 포자 단계에서 경쟁을 유도하는 치료 전략이 타당성을 인정받을 수 있었다.

4.4.2. 정의된 생균 치료제 컨소시엄과 유전자 재조합 미생물 치료제

마이크로바이옴 치료제 개발은 대변 미생물군집 이식(FMT, fecal microbiota transplantation)의 높은 효능을 근거로 한 대변 유래 치료제를 넘어, 조성이 명확한 생균 치료제 컨소시엄(live biotherapeutic consortium)과 기능을 정밀하게 조절한 유전자 조작 세균으로 확장되고 있다. 정의된 생균 컨소시엄 의약품은 균주의 정체성, 조성 비율, 기능적 특성이 명확히 기술되어 재현성이 높고 규제 친화적이라는 점에서 차세대 표준으로 평가된다. Vedanta Bioscience의 VE303은 이러한 접근의 대표적 사례로, 여덟 개의 특성이 명확히 파악된 균주로 구성되어 있으며, 임상 2상에서 rCDI의 재발률을 위약 대비 약 31.7% 감소시키는 효과가 관찰되었다. 고정된 균주 조성과 의약품 제조 및 품질 관리의 우수 제조관리 기준(GMP, good manufacturing practices) 기반 대량 생산이 가능하다는 점에서, 대변 유래 제품보다 규제적 일관성을 확보한 플랫폼으로 평가된다.

정의된 컨소시엄을 기반으로 한 접근과 함께, 특정 기능을 수행하도록 미생물을 설계하는 유전자 재조합 미생물 치료제(engineered microbial therapeutics) 개발도 빠르게 성장하고 있다. 이러한 플랫폼은 대사 기능 조절, 병원체 타깃 제거, 면역 경로 조정 등 기존 치료제로는 구현이 어려운 기능을 체내에서 직접 수행하도록 설계할 수 있다는 점에서 높은 치료 잠재력을 가진다. 유전자 조작 세균의 대표적 기업으로는 Synlogic Therapeutics, Eligo Bioscience, Novome Biotechnologies가 있으며, 세 기업은 서로 다른 기술적 전략을 통해 유전자 조작 LBP의 가능성을 확장하고 있다. Synlogic은 합성생물학에 기반한 “Synthetic Biotics” 플랫폼을 구축하여, 인체 내에서 특정 대사산물을 분해하거나 생성하도록 설계된 균주를 개발하고 있다. 대표 파이프라인은 질소 대사 이상(NH_3 축적)이나 페닐케톤뇨증(PKU, phenylketonuria)과 같이 대사성 희귀질환을 표적으로 하며, 재조합된 균주가 체내에서 부족한 대사 기능을 보완하는 것을 목표로 한다. Synlogic은 독성 대사물 제거, 아미노산 대사 조절, 면역 조절 신호 분비 등 기능을 조절한 균주를 설계했으며, 일부 프로그램은 임상 단계에서 안전성과 약리활성을 입증했다. 이러한 전략은 장내 세균을 “체내 대사 조절 장치”로 활용한다는 점에서, 균주 기능을 직접 설계하는 합성생물학의 전형적 형태로 평가된다. Eligo Bioscience는 CRISPR-Cas 시스템을 탑재한 Eligobiotics을 개발하여 병원체 선택적 제거를 목표로 한다. 이 접근은 숙주의 장내 미생물군집 전체를 변화시키는 대신, 문제를 일으키는 특정 균주나 특정 유전자만을 정밀하게 표적한다는 점에서 기존 항생제의 광범위한 미생물 파괴 문제를 해결할 수 있다. Eligo의 핵심 개념은 Cas 단백질 유도 유전체 절단을 통해 특정 병원성 세균만 사멸시키는 기술로, 항생제 내성균 또는 병원성 독소 유전자 보유 세균을 정밀하게 억제하는 방향으로 응용되고 있다. 이는 마이크로바이옴 엔지니어링 기

술이 단순한 균주 보충을 넘어 병원성 균주의 "선택적 제균(selective decolonization)" 수준으로 발전하고 있음을 보여준다. Novome Biotechnologies는 이를 "유전자 재조합 미생물 의약품(GEMMs, genetically engineered microbial medicines)"이라는 개념으로 정식화하고, 장내에서 안정적으로 조절 가능한 수준으로 집락화할 수 있는 플랫폼을 개발한 기업이다. Novome는 특정 공생 균주를 선택하고, 해당 균주만이 이용할 수 있는 다당류 기반의 맞춤형 프리바이오틱(nutrient niche)을 제공하는 방식을 통해, 환자마다 장내 생태계가 달라도 치료용 균주가 일정한 수준으로 유지되도록 설계하였다. 대표 파이프라인인 NOV-001은 옥살산을 분해하는 효소를 지속적으로 생산하도록 설계된 균주로, 장성 고옥살산뇨증(enteric hyperoxaluria) 환자에서 과옥살산증 조절을 목표로 한다. 1상 임상시험에서 안전성과 장내 정착 가능성이 확인되어 현재 2a상 단계로 진입했으며, Genentech와의 협업을 통해 IBD 등 면역 관련 질환으로 적응증을 확장하고 있다.

Synlogic, Eligo Bioscience, Novome Biotechnologies의 재조합 미생물은 각각 대사 기능 보완, 병원체 선택적 제거, 생태학적 틈새 기반의 정밀 균주 정착이라는 서로 다른 기술 철학을 기반으로 발전하고 있지만, 세 접근 모두 "기전을 명확히 정의하고, 균주의 동작 방식을 설계 가능한 형태로 만든다."는 점에서 기존 LBP와 근본적으로 구별된다. 이러한 플랫폼들은 치료 효과를 세밀하게 조절할 수 있다는 측면에서 차세대 마이크로바이옴 치료제의 핵심 기술로 평가되지만, 동시에 장기간 정착에 따른 생태학적 영향, 유전자 이동 위험성, 조절 실패 가능성 등 고도화된 규제 기준을 요구한다. 따라서 재조합 세균의 임상·산업적 성공 여부는 기능 기반 설계의 효능뿐 아니라 안전성 평가와 규제를 감안한 과학적 근거 구축에 달려 있다.

표 1 주요 마이크로바이옴 치료제 개발 현황 및 기술적 특징

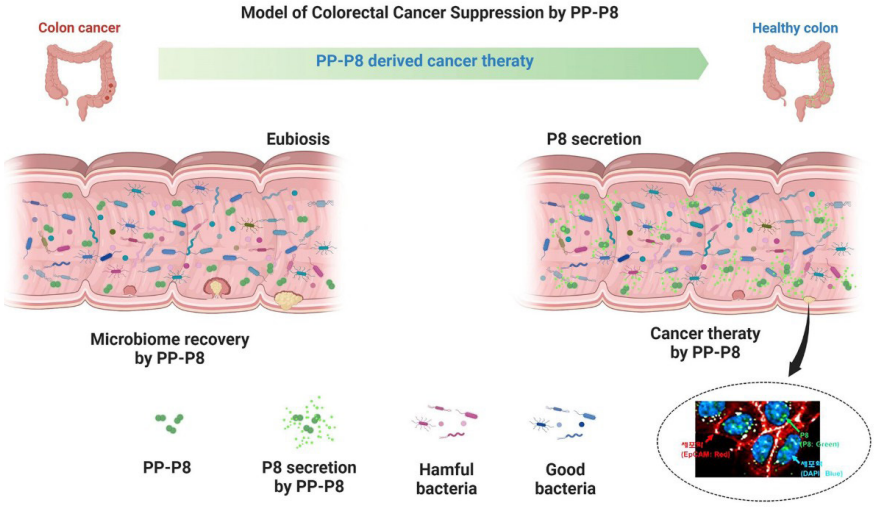
구분	제품/플랫폼	개발사	핵심기술	적응증/현황
대변 유래	Rebyota	Ferring	– 단일 공여자 분변 유래 현탁액	– rCDI 예방/FDA 승인 (2022)
포자 기반	Vowst	Seres	– Firmicutes 포자 정제 (LBP)	– rCDI 예방/FDA 승인 (2023)
정의된 컨소시엄	VE303	Vedanta	– 특성이 잘 규명된 8개 균주 조합	– rCDI 예방/임상 2상 완료, 3상 진행
재조합(대사조절)	Synthetic Biotics	Synlogic	– 합성생물학 기반 대사 경로 설계	– 희귀 대사질환/ 임상 단계
재조합(정밀제거)	Eligobiotics	Eligo	– CRISPR-Cas 시스템 탑재; 특정 병원균·내성 유전자만 선택적 제거	– 감염 질환; 병원성 세균 정밀제어/전임상 단계
재조합(정착제어)	GEMMs	Novome	– 맞춤형 영양분 이용; 장내 정착 및 효소 생산 조절	– 장내 옥살산 관련 질환/임상 1·2a 진행

05 국내 연구개발 동향

인체 마이크로바이옴을 활용한 질환 진단·예방·치료·예후 국내 연구는 과거 단순한 상관성 분석 위주의 기초연구에서 벗어나 현재는 명확한 작용기전 규명과 원천기술 확보를 통한 실질적인 치료제 개발 및 상용화 단계로 빠르게 전환되고 있다. 연구 분야는 IBD, 아토피 피부염과 같은 면역질환과 기존 면역항암제의 효과를 극대화하기 위한 병용 요법 연구가 주를 이루는 가운데, 비만, 당뇨 등 대사질환과 파킨슨병, ASD 등 뇌신경질환을 타깃으로 한 장-뇌 축 기반 치료제 개발로 영역이 확장되고 있다.

이러한 흐름에 맞춰 국내 주요 기업들은 독자적인 신약 발굴 플랫폼을 기반으로 글로벌 시장 진출을 꾀하고 있다. 대표적인 예로 지놈앤컴퍼니는 위암과 담도암을 타깃으로 하는 면역항암제 GEN-001과 자폐증 치료제 SB-121을, 고바이오랩은 건선 치료제 KBLP-001을 필두로 천식 및 ASD 치료제를 개발 중이다. 또한 CJ바이오사이언스는 고형암 대상의 면역항암제 CJRB-101을, 이뮤노바이옴은 항암 및 자가면역질환 치료제를 보유하고 있으며, 쎌바이오텍은 유전자 재조합 유산균을 활용한 CRC 신약 PP-P8의 임상을 본격화하는 등 다양한 난치성 질환 대상의 임상 파이프라인을 확보하고 있으나 [그림 4], 지속적인 성장을 위해서는 규제 가이드라인 확립, 대량 생산을 위한 공정 기술 확보, 그리고 심도 있는 기전 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

그림 4 대장암 치료를 위한 합성 프로바이오틱스(PP-P8)의 작용 기전 및 마이크로바이옴 조절 효과



출처: Chung et al., 2021

항암 단백질 P8을 고효율로 분비하도록 유전자 재조합된 *Pediococcus pentosaceus* CBT-SL4 (PP-P8)는 장내 유익균 증가 및 단쇄지방산 생성을 촉진하여 장내 환경을 개선할 뿐만 아니라, PP-P8에서 분비된 P8 단백질은 CRC 세포 내로 침투하여 p21의 인산화를 억제하고 핵 내 축적을 유도함. 이는 암세포의 세포주기를 G2/M 단계에서 정지시켜 사멸을 유도하는 핵심 기전으로, 임상 1상의 주요 유효성 근거가 됨.

06 규제·산업 동향과 연구개발에 대한 시사점

미국 FDA는 LBP를 생물의약품(biological products, biologics)으로 분류하고, 균주 정의, 유전적 안정성, 제조 공정, 품질 관리, 유효성·안전성 평가에 대한 세부 기준을 제시하고 있다. Rebyota와 Vowst 승인 과정에서 축적된 심사 사례는 후속 개발자들에게 "어떤 수준의 데이터와 공정이 요구되는지"에 대한 가이드라인 역할을 한다. EMA 역시 2023년 마이크로바이옴 기반 의약품 가이드라인을 통해 FMT 제품과 LBP에 대한 공통 심사 원칙을 정리했다. WHO는 FMT 안전성 프레임워크를 제정하여 공여자 선정, 병원체 검사, 장기 추적에 대해 권고하고 있다.

이러한 국제 규제 프레임워크는 앞으로 마이크로바이옴 치료제 개발에서 규제과학(regulatory science)의 중요성을 크게 높이고 있다. 산업 측면에서 보면, CDI를 대상으로 한 1세대 제품 이후, IBD, 이식편대숙주질환(GVHD, graft-versus-host disease), 암 면역항암제, 대사질환, 신경질환 등으로 적응증이 확장되는 추세다. 대형 제약사는 자체적으로 마이크로바이옴 플랫폼을 구축하기보다는, Vedanta, Seres, Enterome 등 특화된 기업과 파트너십을 맺고 기술을 도입하는 방식이 많다. 이는 마이크로바이옴 분야가 여전히 높은 전문성을 요구하는 영역임을 보여준다. 연구개발 측면에서 도출되는 시사점은 명확하다. 첫째, 마이크로바이옴 치료제 개발은 생명정보학, 미생물학, 면역학, 약제학, 제조공학, 규제과학이 모두 결합된 고난도 작업이라는 점이다. 둘째, 단순히 유망한 균주를 찾는 것만으로는 부족하고, 정의된 컨소시엄 설계, GMP 생산, 안정성 평가까지 이어지는 통합 플랫폼이 있어야 글로벌 경쟁력을 가질 수 있다. 셋째, 규제기관과의 초기 소통과 규제 경로 설정이 연구 초기 단계부터 병행되어야 한다.

07 결론 및 향후 전망

마이크로바이옴을 이용한 질환 진단·예방·치료 연구개발의 전반적 흐름을 정리하면, 진단에서는 기능 중심·다질환·다기관 모델로, 예방에서는 장기 코호트와 정밀 생활습관 처방으로, 치료에서는 rCDI를 출발점으로 IBD·암·대사·신경질환으로의 확장과 정의된 LBP·재조합 미생물 개발로 요약할 수 있다. 향후 5~10년의 연구개발 방향을 좀 더 구체적으로 그려보면 다음과 같은 단계적 이행안이 그려진다.

우선, 질환별로 충분한 크기와 다양한 배경을 가진 대규모 코호트를 구축하고, 장기 추적 데이터를 확보하는 일이 가장 우선이다. 이는 진단 모델과 위험 예측 모델의 일반화 성능을 높이는 데 필수적인 기반이다. 이어서, 메타유전체, 메타오믹스, 전장 유전체, 전사체, 대사체, 임상 정보와 생활습관·환경 데이터를 통합한 다중오믹스 분석을 통해, 질환 관련 마이크로바이옴 시그니처와 기능 경로를 정교하게 규명해야 한다. 다음 단계는 인과성 검증이다. 인간 마이크로바이옴 연관 마우스, 오가노이드(organoid), 장기모사 칩(organ-on-a-chip), CRISPR-Cas 기반 유전자 편집 등 실험 플랫폼을 활용해, 특정 균주·컨소시엄·대사체가 어떤 면역·대사·신경 경로를 통해 질환을 유발하거나 억제하는지 기전 수준에서 확인해야 한다. 이런 기전 연구 결과와 임상 연관성을 결합하면, 치료 표적으로서의 타당성을 갖춘 후보군이 도출된다. 후보물질이 선정되면, 정의된 LBP 혹은 재조합 균주의 형태로 개발을 진행하고, GMP 공정, 제형화, 안정성 평가를 거쳐 임상시험에 진입하게 된다. 이때 베이스라인(baseline) 마이크로바이옴, 대사체, 유전정보를 활용해 반응성이 높을 것으로 예상되는 환자 아형을 선별하고, 이를 동반 진단으로 개발하는 전략이 중요해질 것이다. 이러한 정밀 환자 분류는 임상시험 성공률을 높이고, 실제 임상 현장에서 치료 효과를 극대화하는 데 필수적이다.

장기적으로 마이크로바이옴 기술은 정밀의학의 네 축, 즉 유전체, 단백질체, 대사체, 마이크로바이옴 중 하나로 확고히 자리 잡을 가능성이 크다. 질환의 조기 진단과 위험 예측, 생활습관 개입, 약물 반응 예측, 치료제 자체로서의 역할까지 고려하면, 마이크로바이옴은 진단-예방-치료-모니터링 전 주기에 걸쳐 활용될 수 있는 플랫폼 기술이기 때문이다. 이를 실현하기 위해서는 고품질 데이터, 체계적인 기전 연구, 표준화된 개발 플랫폼, 합리적 규제 프레임워크, 다양한 전문 분야 간의 긴밀한 협력이 필수적이다. 요약하면, 인체 마이크로바이옴 연구개발은 아직 해결해야 할 과제가 많지만, 이미 rCDI에서 상업적 성공과 규제 승인이라는 중요한 이정표를 세웠고, 질환 진단과 예방, 정밀 치료 분야에서 새로운 가능성을 열고 있다. 향후 10년은 이 가능성이 실제 임상과 보건의료 시스템 속에서 어느 정도까지 구현될 수 있는지가 시험대에 오르는 시기가 될 것이다.

5

마이크로바이옴과 인체 건강 및 인류 복지

• 나이에 따라 변화하는 장내 마이크로바이옴
• 노인성 질환과 장내 마이크로바이옴
• 마이크로바이옴 조절을 통한 건강한 노화
• 결론: 마이크로바이옴과 인류 복지

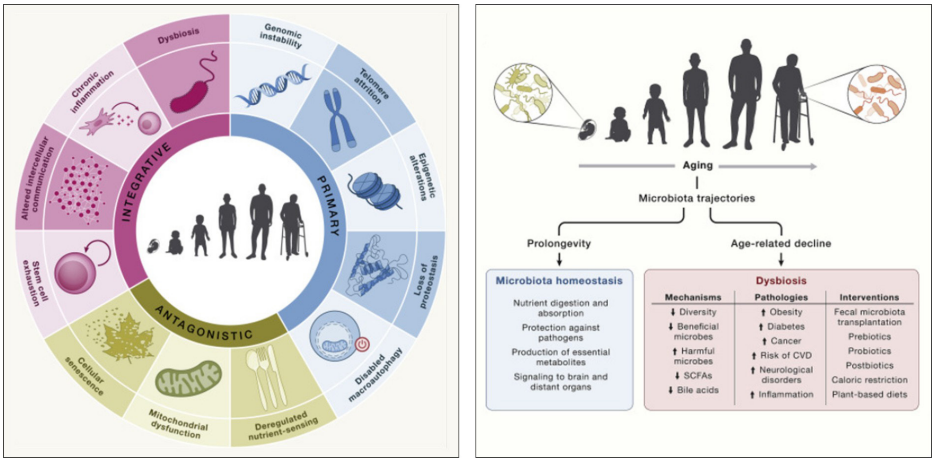
GREAT SCHOLAR CAREER DECISIONS

마이크로바이옴과 인체 건강 및 인류 복지

“노화는 다른 질병과 마찬가지로 치료되어야 할 질환이다.” – 일리야 일리치 메치니코프

1908년에 식세포 작용(phagocytosis)으로 노벨 생리의학상을 수상한 메치니코프는 생애 후반을 노화 연구에 바쳤다. 그는 장내 세균과 생체 노화 사이에 밀접한 연관이 있는 것을 발견했고, 장의 변화가 노화의 중요한 단서가 될 수 있다고 생각했다. 현대 의학의 발달로 평균수명은 늘어났지만, 노년기에 질병 없이 건강하게 보내는 기간을 최대화하는 것은 사회적으로 중요한 과제이다. 전 세계적으로 2050년이면 60세 이상 인구가 20억 명을 넘길 것으로 예상된다(Partridge et al., 2018). 고령사회에서 노인의 삶의 질 향상과 의료비용 절감을 위해서는 새로운 접근법이 필요하다. 최근 노화연구에서는 장내 미생물 변화가 노화의 징표(hallmark)로 거론될 만큼 마이크로바이옴이 노화 생물학의 핵심요소로 인식되고 있으며(López-Otín et al., 2023) [그림 5], 노화 과정에서 면역·대사·신경 기능과 맞물려 노화의 속도와 질을 좌우할 수 있는 중요한 축으로 주목받고 있다(Bosco & Noti, 2021).

그림 5 노화의 핵심 요소 중 하나인 장내 마이크로바이옴 변화



출처: López-Otín et al., 2023

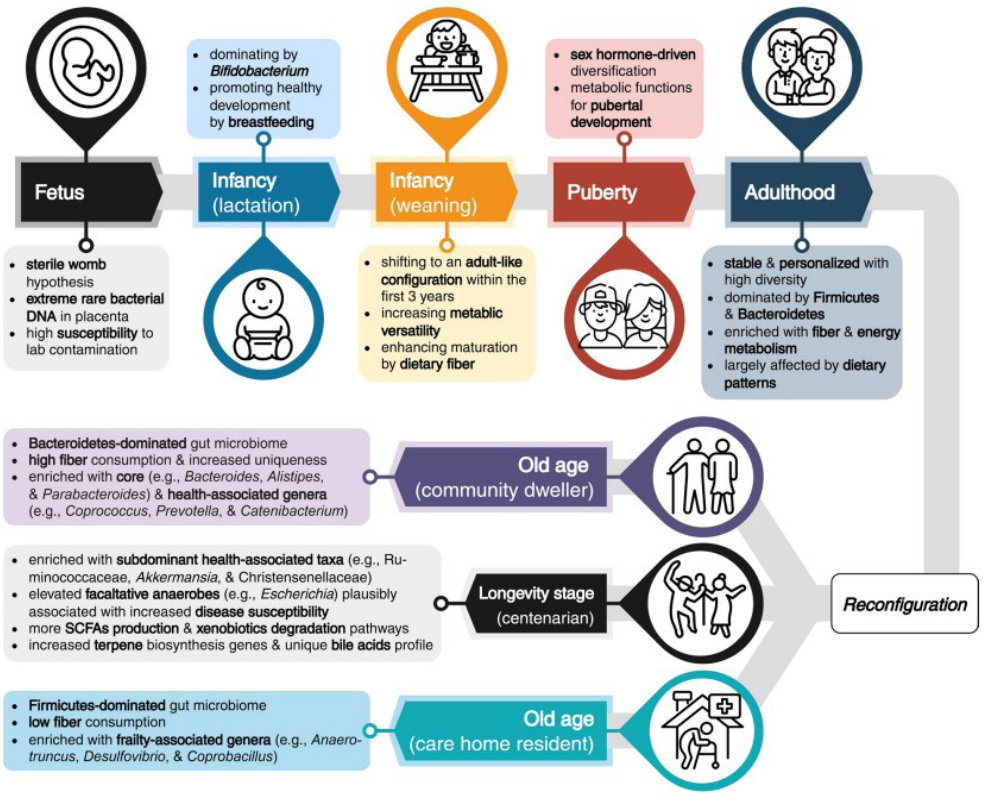
좌. 노화의 징표(hallmarks of aging). 12가지 노화 징표는 유전체 불안정성, 텔로미어 소실, 후성유전학적 변화, 단백질 항상성 상실, 자가포식 기능 저하, 영양 감지 이상, 미토콘드리아 기능장애, 세포 노화, 줄기세포 고갈, 세포 간 소통 이상, 만성 염증, 그리고 장내 미생물 불균형으로 구성되며, 주요 표지(primary), 길항적 표지(antagonistic), 통합적 표지(integrative)의 세 가지 범주로 분류됨.

우. 장내 마이크로바이옴 불균형과 노화와 관련된 여러 병리적 상태. 인간의 장내 미생물군집은 노화가 진행됨에 따라 현저한 변화를 보이며, 그 결과 미생물 생태계의 전반적인 다양성이 감소함. 이러한 마이크로바이옴 변화의 주요 기전과 건강한 노화를 촉진할 수 있는 장내 미생물군집 조성 개입의 몇 가지 예가 오른쪽 패널 하단에 제시되어 있음. CVDs, cardiovascular diseases; SCFAs, short-chain fatty acids.

01 나이에 따라 변화하는 장내 마이크로바이옴

장내 마이크로바이옴은 일생 동안 계속 변화한다. 일반적으로 청년기에 가장 다양하고 안정적인 미생물 구성을 유지하다가, 고령이 되면 미생물 다양성이 전반적으로 감소하는 경향이 보고된다 [그림 6]. 흥미롭게도 100세 이상 장수한 사람의 장내 미생물은 오히려 다양성이 높고 특정 유익균이 풍부하게 존재하여, 건강하게 오래 산 사람일수록 마이크로바이옴의 다양성과 균형을 비교적 잘 유지하고 있는 것으로 나타났다(Pang et al., 2023). 한 연구에서는 80대 이상의 노인 중에서 장내에 젊은 성인기에 흔한 *Bacteroides* 균이 계속 우세한 이들은 그렇지 않은 이들보다 4년 내 사망률이 높다는 보고도 있어(Wilmanski et al., 2021), 나이에 맞는 마이크로바이옴의 재구성 여부가 건강한 노화에 중요한 요인임을 시사한다.

그림 6 사람의 생애주기에 따른 장내 미생물군집 구성 변화



출처: Tseng & Wu, 2025

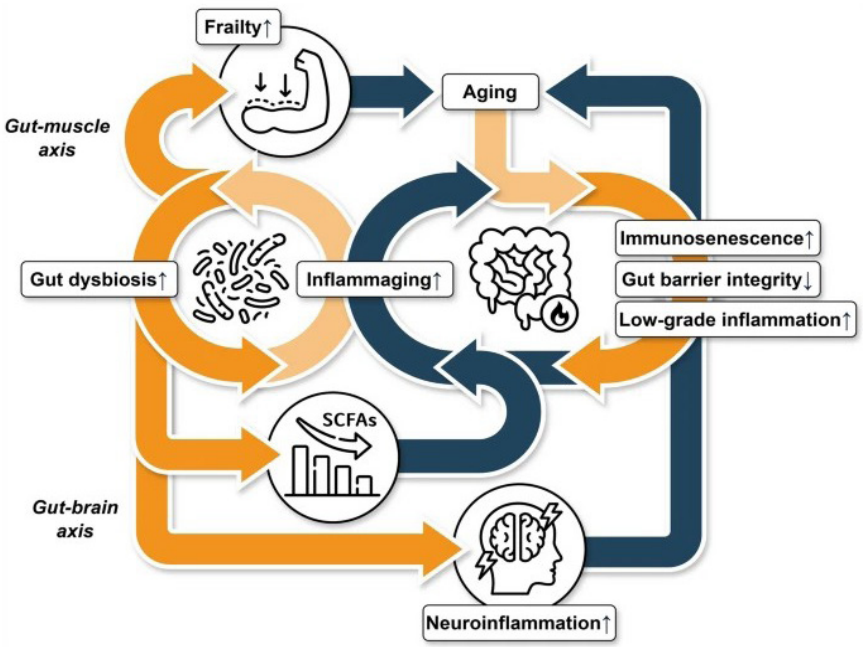
유년기의 장내 미생물은 모유와 분만 방식 등 초기 환경에 영향을 받아 *Bifidobacterium*과 같은 균이 우세하지만, 성장함에 따라 음식물 섭취가 다양해지면서 미생물군집도 보다 다양하고 복잡한 성인형으로 성숙함. 성인기에는 섬유소 분해를 통해 부티레이트와 같은 단쇄지방산(SCFA)을 만들어내는 유익균들이 풍부하지만, 노년기로 접어들면서 마이크로바이옴은 큰 변화를 겪음. 특히 장내 주요 SCFA 생산균들이 점차 줄고 그 자리를 이전에는 소수였던 다른 균들이 대신하는 재구성(reconfiguration) 단계가 나타나며, 이 재구성의 성공 여부에 따라 노년기의 마이크로바이옴이 건강한 노화 경로로 갈지, 아니면 질환에 취약한 노화로 접어들지 갈라질 수 있음. 실제로 노년층에서도 비교적 건강한 이들은 장내 미생물군 구성이 서로 개인별 고유양상을 보이며 면역·대사에 이로운 균주를 유지하는 반면, 취약하거나 병환이 있는 노인들은 특정 병원성 세균이 늘고 유익균이 줄어드는 불균형이 두드러짐.

마이크로바이옴의 이러한 연령별 변화에는 다양한 환경 요인이 관여한다. 사람마다 식습관, 생활 환경, 복용 약물 등에 따라 노화 시기의 장내 미생물 변화 양상이 다르게 나타날 수 있다. 예를 들어, 섬유소 섭취가 풍부한 식단을 유지하면 노년기에도 유익균이 비교적 풍부하지만, 섬유질이 부족하고 단조로운 식사를 하는 경우 마이크로바이옴의 다양성 감소와 염증 유발균 증식이 가속화될 수 있다. 또 장기간 요양시설에 머무르는 고령자는 가정에서 지내는 동년배보다 마이크로바이옴 다양성이 낮고 기회감염 균주가 늘어나는 경향이 있는데(Claesson et al., 2012), 이는 고령자의 건강 상태와 활동성 저하, 항생제 노출 증가 등이 복합적으로 작용한 결과일 수 있다. 나이가 들며 동반되는 생리적 변화도 영향을 준다. 소화액 분비와 장 운동이 느려지고 장 점막 면역이 약해지면, 젊은 시절과는 다른, 미생물이 번성하기 쉬운 환경이 형성된다. 이처럼 나이 들며 장내 마이크로바이옴이 변화하는 것은 노화의 자연스러운 현상이지만, 그 속도와 방향은 개인의 생활 습관과 건강관리에 따라 크게 달라질 수 있다.

02 노인성 질환과 장내 마이크로바이옴

장내 마이크로바이옴의 변화는 여러 노인성 질환의 위험도와도 연결된다. 마이크로바이옴은 면역력 약화, 만성 염증, 대사 이상, 신경염증 등 전신의 약한 고리들을 건드린다 [그림 7]. 그 결과 치매와 같은 퇴행성 신경질환, 당뇨병과 같은 대사질환, 심혈관계 질환의 발생과 진행에 영향을 줄 수 있다. 실제로 인체 연구에서 장내 미생물 다양성 감소와 염증 관련 균 증가가 심혈관질환, 치매, 노쇠(frailty) 등의 위험 증가와 상관성이 있다는 보고가 늘고 있다. 물론 아직 이러한 상관관계가 모두 인과관계로 입증된 것은 아니며, 어떤 미생물 변화가 질병의 원인인지 아니면 질병의 결과인지 명확하지 않은 경우들도 있다. 그럼에도 불구하고, 장내 미생물–노화–질병 간 연결고리에 대한 과학적 이해는 깊어지고 있다. 앞으로 개별 질환에 특이적인 장내 미생물 요인들을 밝히고, 그것을 표적으로 한 맞춤형 미생물 치료법까지 개발된다면 노인의학(geriatric medicine, geriatrics) 분야는 한층 더 발전할 것이다.

그림 7 장내 미생물이 노화 과정에 기여하는 기전적 경로



출처: Tseng & Wu, 2025

노화가 진행됨에 따라 면역노쇠(immunosenescence)가 발생하고 장 장벽의 무결성이 저하되며, 저등급 염증 반응이 시작되어 염증노화(inflammaging)로 이어짐. 이는 장내 미생물군의 불균형을 유발하고 SCFA 생성 감소를 초래하여 염증노화를 더욱 악화시킴. 이러한 불균형 장내 미생물군은 노화 속도를 가속화하며, 장-근육 축(gut-muscle axis)을 통해 근육 손실과 노쇠를 유도하고, 장-뇌 축(gut-brain axis)을 통해 신경 염증을 일으켜 인지기능 저하(cognitive decline)에 기여함.

5.2.1. 면역 기능 저하와 만성염증

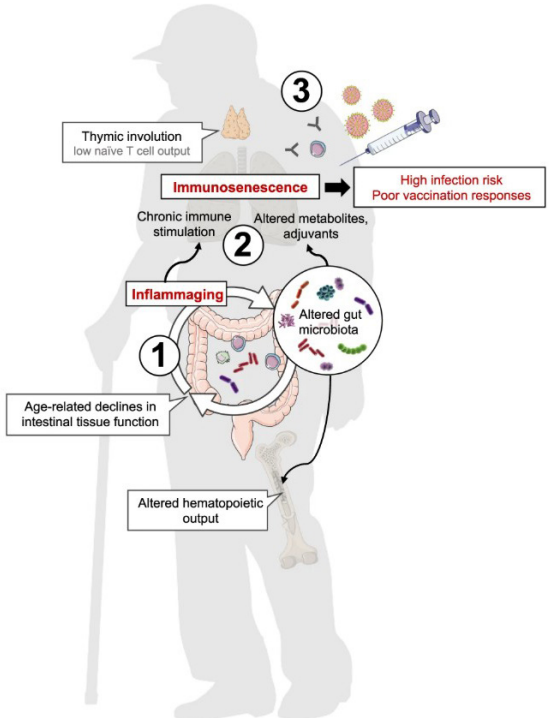
노화의 특징 중 하나는 전신 면역 기능의 약화와 만성 저강도 염증의 상승이다. 이를 각각 면역노화(immunosenescence)와 인플라메이징(inflammaging)이라고 부른다 [그림 8]. 장내 마이크로바이옴은 이러한 현상과 연결되어 있다.

마이크로바이옴은 고령으로 갈수록 미생물 다양성의 감소와 특정 균주의 불균형이 발생한다. 특히 유익균으로 알려진 일부 단쇄지방산(SCFA, short-chain fatty acid) 생성 세균(*A. muciniphila, Butyricimonas* 등)의 풍부도가 줄어들고, 기회병원균(opportunistic pathogens) 등의 염증 유발 균주 비율이 증가하여 장내 마이크로바이옴 불균형(dysbiosis)이 나타난다. 이러한 변화로 장 점막 장벽

이 약화되어 “새는 장(leaky gut)” 현상이 심화되고 장내 미생물이 면역계에 지속적 자극을 주는 상황이 발생한다. 그 결과 만성 염증 반응이 촉진되고 전신적인 노화 현상을 악화시키는 악순환이 유발될 수 있다. 실제로 한 연구에서는 늙은 마우스의 장 미생물군집을 젊은 무균 마우스에 이식하였더니, 전신 염증 매개물질 수치가 상승하며 염증성 노화가 촉진됨을 확인하였고, 이는 노화된 미생물군집이 숙주의 만성 염증 상태를 주도할 수 있음을 시사한다.

반면, 노화로 인한 면역세포의 기능 저하와 림프조직 위축은 장내 면역 균형을 무너지게 하고 유해균 증식을 효율적으로 억제하지 못하게 한다. 예를 들어, 노년층에서는 장점막의 IgA 분비 감소 및 장내 대식세포·림프구 기능 약화가 보고되는데, 이는 미생물군집 조절력 상실로 이어져 기회병원균의 과증식을 허용하고 추가적인 염증 유발 인자를 제공하게 된다. 이처럼 노화된 면역계와 장내마이크로바이옴 불균형은 서로 악순환을 이루며 염증성 환경을 조성하게 된다.

그림 8 마이크로바이옴 노화와 숙주 면역



노화에 따른 장내 미생물군 변화와 장 조직 기능 저하는 염증노화를 악화시키며, 이는 숙주–미생물 상호작용에 영향을 주는 악순환을 유발할 수 있음. 지속적인 저등급 전신 염증과 대사체 및 미생물 자극 변화는 면역노화를 촉진하고, 흉선 위축이나 조혈 기능 변화 등 면역 재생의 장애와 함께 고령층에서 감염 위험 증가와 백신 반응 저하로 이어짐.

출처: Fransen et al., 2017

5.2.2. 대사 및 심혈관 건강에 미치는 영향

나이가 들면서 나타나는 마이크로바이옴의 변화는 대사 건강에도 영향을 미친다. 일반적으로 장내 미생물의 다양성 감소와 불균형은 에너지 소모 감소, 인슐린 저항성 증가 등 대사기능 저하와 관련이 있다. 노년층에서 흔한 T2D나 대사증후군 환자를 살펴보면, 장내 유익균(*Fecalibacterium* 등)과 그 대사산물이 부족하고, 염증을 유발하는 내독소 생성균 등이 상대적으로 많은 경향이 보고된다(Chong et al., 2025). 노화 관련 장내 미생물 불균형은 만성 염증을 통해 췌장의 인슐린 분비나 근육의 당 흡수 능력을 떨어뜨려 혈당 조절 악화로 이어질 수 있다. 한 연구에서는 늙은 마우스의 장내 미생물을 이식받은 젊은 마우스에서 혈당 항상성이 손상되고 혈관 기능이 저하되는 등 대사적 노화 현상이 유발되었다고 한다(Cheng et al., 2024). 이렇듯 장-대사 축의 교란은 노년층에서 당뇨병 발생 위험을 높이고 노화로 인한 심혈관계 손상을 가속화하는 기전으로 작용할 수 있다.

마이크로바이옴은 또한 심장 및 혈관 건강과 밀접한 관련이 있다. 특히 장내 세균이 음식물로부터 만들어내는 대사산물 중에는 심혈관질환의 위험을 높이는 물질도 있다. 대표적인 예가 트라이메틸아민 N-옥사이드(TMAO, trimethylamine N-oxide)로, 장내 미생물이 육류 등에 함유된 영양소를 분해하여 생성한 TMAO가 혈중에 쌓이면 죽상동맥경화(atherosclerosis)를 촉진하고 심혈관질환 위험을 높일 수 있다(Koeth et al., 2013). 노화된 마이크로바이옴은 TMAO와 같은 유해 대사물질의 과다 생성을 초래해 내피세포 기능을 손상시키고 혈관 노화를 부추길 수 있다는 연구 결과도 있다(Brunt et al., 2020). 게다가 앞서 언급한 장 누수증후군으로 지질다당체(LPS, lipopolysaccharide) 등 장내 세균 유래 독소가 혈류로 유입되면, 염증성 면역반응이 활성화되어 고혈압, 심근염 등 심혈관계 질환의 위험이 증가한다. 결국 장내 미생물 생태계의 변화는 포도당 대사에서 혈관 기능까지 폭넓게 영향을 미치며, 나쁜 방향으로 변화되면 노년기의 당뇨병, 동맥경화, 심부전 등의 발병 소인을 높이는 요소로 작용할 수 있다. 반대로 건강한 장내 미생물 생태계를 유지하면 대사호르몬의 분비와 혈관 건강이 개선되어 이러한 질환들을 예방하는 데 도움이 될 것으로 기대된다.

5.2.3. 뇌 건강과 인지 기능: 장-뇌 축의 역할

제2의 뇌로 불리는 장은 뇌와 양방향으로 소통하며, 이 연결을 매개하는 장-뇌 축에는 뇌 노화와 인지 기능 저하 또한 장내 마이크로바이옴과 긴밀한 연관성이 밝혀지고 있다. 장과 뇌는 미주신경, 면역계, 그리고 미생물 대사산물을 매개로 쌍방향 소통을 하는데, 이를 "장-뇌 축"이라고 부른다. 장내 미

생물이 생성하는 여러 신경신호 물질과 SCFA, 트립토판과 같은 대사산물 등이 미주신경 자극이나 면역매개체를 통해 뇌 기능에 영향을 주고, 반대로 스트레스 호르몬 등 뇌에서 나오는 신호가 장내 미생물에 영향을 준다.

2021년 Nature Aging에 발표된 마우스 실험은 장-뇌 축이 노화에 미치는 영향을 극적으로 보여주었다. 이 연구에서 젊은 마우스의 장내 미생물군집을 늙은 마우스에 이식했더니, 늙은 마우스에서 뇌의 염증 반응이 감소하고 해마의 유전자 발현이 젊은 수준으로 회복되며 학습·기억 능력 등 인지 기능이 개선되었다(Boehme et al., 2021). 반대로 늙은 마우스의 미생물을 젊은 마우스에 주입했을 때는 중추신경계에 염증 반응이 촉발되고 망막 퇴행 및 장 장벽 누수 현상이 가속화되어, 장내 미생물군집이 노화 관련 뇌신경 손상에 인과적 역할을 함을 시사한다(Parker et al., 2022). 이는 장내 미생물 조작을 통해 뇌의 노화 속도를 늦추거나 관련 질환을 완화할 수 있음을 보여준다.

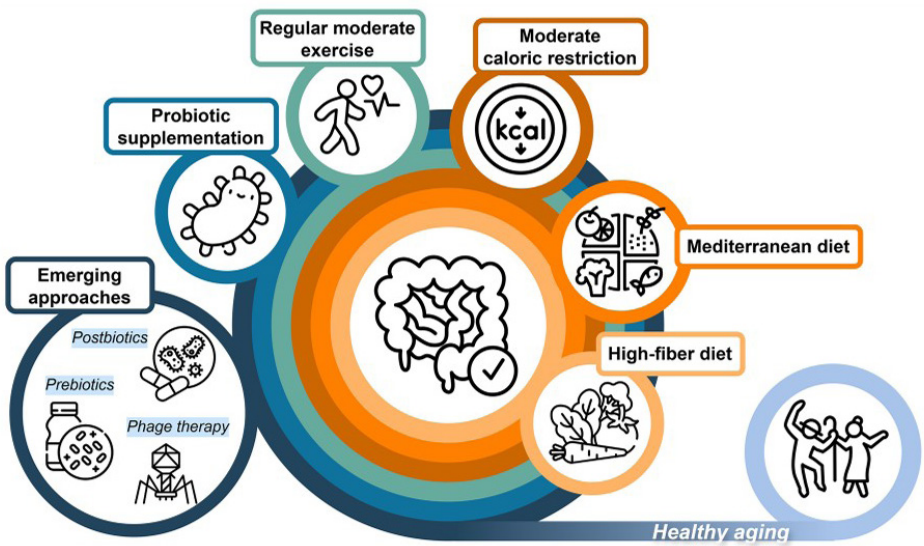
또한 일부 연구는 장내 미생물이 알츠하이머병이나 파킨슨병의 병리 진행에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 실제로 치매 환자들의 장내 미생물을 조사한 연구들에서 유해균의 비율이 높아지고 항염증 작용을 하는 SCFA 생성균이 감소하는 경향이 보고되어, 미생물 불균형이 뇌 노화를 앞당기는 요인 중 하나로 지목된다(Haran et al., 2019). 반대로 프로피온산, 부티르산 등의 장내 미생물의 대사산물이 뇌의 면역세포(microglia)의 발달과 기능을 유지하는 데 필수적이라는 사실도 밝혀졌다(Erny et al., 2015; Colombo et al., 2021). 즉 충분한 유익균이 있어 SCFA 등 신경 보호 물질이 잘 공급되면 뇌 염증이 억제되고 인지 기능 유지에 도움이 되지만, 장내 미생물군집이 무너져 이런 물질이 결핍되면 신경 퇴행이 가속화될 위험이 있다. 장내 미생물-뇌 연결고리에 대한 이해가 깊어지면서 노년기에 인지 기능을 유지하고 치매 발병을 지연시키는 데에 마이크로바이옴을 활용하여 치매 예방 또는 치료 보조 전략에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

한편, 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 퇴행성 신경정신질환 외에도 ASD, 우울증, 불안장애, 조현병(schizophrenia), 다발성 경화증(MS, multiple sclerosis), 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke), 뇌전증(epilepsy) 등 다양한 신경정신 관련 질환과 장내 마이크로바이옴의 연관성이 제시되고 있으나, 아직 대부분의 연구가 상관관계 분석 수준에 머물러 있고 개인별 식습관·약물·환경 요인이 장내 미생물군집에 큰 영향을 주어 일관된 바이오마커 개발이 어렵고, 인과성을 입증하는 무작위대조시험도 부족하다.

03 마이크로바이옴 조절을 통한 건강한 노화

최근 다양한 연구들은 식이, 운동, 프로바이오틱스 등 비교적 간단한 개입부터 시작해서 보다 전문적인 미생물 치료에 이르기까지 다양한 방법으로 노화의 궤적을 긍정적으로 바꿀 수 있음을 시사한다 [그림 9].

그림 9 건강한 노화를 위한 장내 미생물 조절 전략



출처: Tseng & Wu, 2025

장내 미생물군은 주로 식이 패턴에 의해 조절되며, 고식이섬유 식단과 지중해식 식단은 건강한 노화에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나타남. 근육 손실 위험을 고려하여 칼로리 제한은 신중하게 시행해야 하며, 중강도의 규칙적인 운동이 권장됨. 프로바이오틱스 보충은 다양한 임상 설계에 따라 효과에 차이가 있지만 전반적으로 유익한 영향을 줌. 최근에는 프리바이오틱스, 포스트바이오틱스 보충 및 박테리오파지 요법 등 새로운 접근법도 제안되고 있으나, 이들의 안전성과 유효성을 검증하기 위한 추가 임상 연구가 필요함.

우선 식습관 개선은 비교적 손쉬우면서도 효과가 큰 개입 방법으로 주목받는다. 섬유질과 발효식품이 풍부한 식단은 장내 유익균의 먹이를 제공하여 노년기에도 장내 미생물 다양성을 유지하고 항염증 대사산물 생성을 돕는다. 특히 지중해식 식단은 전 세계적으로 건강 장수 식이로 잘 알려져 있는데,

올리브유·채소·통곡물·견과류 위주의 이 식단을 고령자가 1년간 지속했더니 인지 기능이 향상되고 염증 및 노쇠 지표가 개선되었다는 대규모 임상시험 결과가 보고되었다. 해당 연구에서 지중해식 식단을 따른 노인들의 장내 미생물은 SCFA 생성능이 증진되고 유익균이 늘어, 식이가 마이크로바이옴을 통해 신체 기능 개선에 기여했음을 보여주었다. 이처럼 고섬유질·다양한 식품 섭취는 장내 환경을 젊게 유지하는 핵심으로 꼽히는 반면, 고령자가 단백질과 섬유질 섭취를 극도로 줄이면 장내 미생물의 다양성 상실이 가속되어 건강에 해로울 수 있다.

이와 함께 칼로리 제한도 노화를 늦추는 방법으로 연구되어 왔는데, 지나친 열량 제한은 노인에게 근감소증을 악화시킬 우려가 있어 신중한 접근이 필요하다. 실제로 중년 마우스에 40% 칼로리 제한을 했을 때 수명이 가장 크게 늘었지만(Di Francesco et al., 2024), 이러한 효과가 장내 미생물 조성 변화 때문이라기보다 신체 대사 개선을 통한 간접 효과로 보인다는 연구가 있다(Litichevskiy et al., 2025). 사람에서는 비만 청소년을 대상으로 한 1년간의 칼로리 제한 식이 실험에서 부티르산 생산균이 늘어났지만(Ruiz et al., 2017), 고령자 대상의 칼로리 제한 시험은 아직 부족하다. 따라서 지나친 열량 제한보다는 균형 잡힌 영양 섭취와 규칙적인 운동을 병행하는 것이 바람직하다.

신체 활동 역시 장내 미생물을 건강하게 유지하는 데 중요하다. 규칙적인 유산소 운동은 장내 *Akkermansia*와 같이 항염증 및 대사 이득을 주는 균의 증식을 도와주고, 장내 다양성을 높이는 것으로 나타났다(Bressa et al., 2017). 실제로 고령자 대상 6개월 운동 프로그램을 시행한 연구에서 운동 그룹은 장내 *Bifidobacterium*, *Oscillospira*, *Anaerostipes* 같은 유익균이 증가하고 부티르산 수치가 상승하여, 운동하지 않은 대조군에 비해 젊은이와 유사한 마이크로바이옴 구성을 보였다(Erlandson et al., 2021). 규칙적으로 산책이나 체조를 하는 60대 이상 노인들은 운동을 거의 하지 않는 동년배에 비해 장내 미생물 다양성이 높고, 전반적인 장 건강 지표도 양호하다는 보고가 있다(Zhu et al., 2020). 다만 지나치게 고강도 운동을 할 경우 일시적으로 장 점막 스트레스와 장 투과도 증가가 나타나 염증을 일으킬 수 있어, 노년기에는 무리가 가지 않는 선에서 꾸준한 중등도 운동을 하는 것이 권장된다.

프리바이오틱스(prebiotics)와 프로바이오틱스 섭취도 하나의 방법이 될 수 있다. 프리바이오틱스는 장내 유익균의 먹이 역할을 하는 비소화성 식이성분으로, 갈락토올리고당, 이눌린 등이 대표적인 예이다. 연구에 따르면 갈락토올리코당을 포함한 식이섬유 보충은 노인 장내 *Bifidobacterium* 등의 유익균을 증가시켜 장 장벽 기능을 강화하고 염증을 감소시키는 효과가 있었다(Vulevic et al., 2015). 65세 이상 노인 200명을 대상으로 3개월간 혼합 프리바이오틱스를 투여한 시험 결과, 프리바이오

틱스를 섭취한 그룹에서 신체 노쇠 지표가 유의하게 개선되었고 보행속도와 악력 등이 향상되었다. 또한 프리바이오틱스 섭취로 장내 미생물군집이 변화하고 만성 염증 상태가 개선되었다(Yang et al., 2024). 프로바이오틱스는 유익한 생균제를 직접 투여하는 것으로, 면역조절과 항염 효과를 기대할 수 있다. 최근 시행된 연구에서 특정 유산균(*Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9) 균주를 만성 경증 염증 상태가 있는 70세 이상 노인들에게 4주간 투여한 결과, 혈중 염증표지자인 CRP (C-reactive protein) 수치 감소 등 장내 염증이 완화되었음을 확인했으며, 또한 해당 프로바이오틱스 투여군에서 인지 기능 점수가 다소 향상되는 경향도 관찰되어, 뇌 기능에도 영향을 줄 수 있음을 시사했다(Lazou-Ahrén et al., 2024). 여러 연구 결과가 프로바이오틱의 효과와 잠재력을 보여주고 있으며, 항노화 효과를 검증하기 위한 연구들도 활발히 진행되고 있다(Hussain et al., 2025). 하지만 사람마다 마이크로바이옴이 다르기 때문에, 프로바이오틱 균주의 생착률과 그 효과는 가변적일 수 있다는 한계점이 있다(Zmora et al., 2018).

건강한 노화를 회복할 수 있는 방안으로 젊은이의 대변 미생물 이식이 잠재적 방안으로 주목받고 있다(Ghost et al., 2022; Novelle et al., 2025). 어린 마우스의 장내 미생물군집을 나이 든 마우스에 이식했을 때 근육의 근섬유 두께와 근력, 피부의 각질층 두께와 수분 함유량이 개선되는 것을 확인하여, 근육·피부 노화가 장내 미생물을 통해 가역적으로 회복될 수 있음이 규명됐다(Kim et al., 2022). "노화 예정(programmed aging) 이론"에 따르면 노화는 생물학적 프로그램에 따라 진행되지만, 장내 미생물 조절을 통해 젊음을 되돌릴 수 있음을 시사한다.

04 마이크로바이옴과 인류 복지

장내 마이크로바이옴은 노화의 속도와 질을 좌우하는 조절 가능한 변수이다. 다양한 연구들은 식이, 운동, 프리바이오틱스, 프로바이오틱스 등의 마이크로바이옴 중재가 염증, 장 장벽, 백신 반응 등 여러 노화 지표를 개선시키는 것을 확인하였으며, 여러 동물 연구에서는 젊은 미생물군집을 이식받은 노화 개체에서 수명 및 신체 기능이 향상될 수 있음을 보고하였다. 이는 향후 노인에게 적용할 마이크로바이옴 기반 치료법 개발의 과학적 기반을 제공하며, 공중보건 차원에서 적절히 개입하면 만성질환 부담을 낮추고 건강 수명을 늘림으로써 인류 복지 향상에 기여할 수 있다.

최근 복지·보건 분야에서는 개인의 유전·환경·생활습관을 반영한 개인맞춤의학(personalized

medicine)이 주목받고 있다. 마이크로바이옴은 이 흐름 속에서 중요한 타깃 중 하나가 될 수 있다. 개인의 마이크로바이옴을 분석하여, 염증성 신호, 장벽 기능 저하, SCFA 결핍 등 위험 패턴을 조기에 포착하고, 그에 맞춰 맞춤형 식이·프로바이오틱스·생활습관 처방을 제시하는 접근을 시도할 수 있다. 이러한 개인화 전략은 노인의 만성질환 예방과 관리 효율을 높여, 궁극적으로 의료비 절감과 삶의 질 향상이라는 공중보건 목표에 이바지할 수 있다. 또한 마이크로바이옴을 노화 지표(biomarker)로 활용하는 시도도 가능하다. 대변 검사를 통해 장내 미생물 다양성 지수나 특정 노화 관련 균의 증감 여부를 모니터링하면 개인의 노화 진행 상태를 가늠할 수 있고, 개인의 노화 진행 상태와 생리적 회복탄력성을 가늠할 수 있다. 이를 정기 건강검진이나 고위험군 스크리닝에 포함할 경우, 나이가 들기 전 또는 증상이 악화되기 전에 생활습관 교정·영양·운동·약물 조정을 시작하는 조기 개입 플랫폼으로 활용할 수 있을 것이다.

마이크로바이옴 연구는 노화에 대한 패러다임 전환에 기여하고 있다. 과거에는 노화를 피할 수 없는 일방향적 퇴행으로 여겼다면, 이제는 노화 자체를 조절 가능한 과정으로 보고, 장내 미생물 등 환경적 요인 개입을 통해 노화의 경로와 속도를 바꿀 수 있다는 인식이 확산되었다. 마이크로바이옴은 우리에게 노화를 늦추고, 더 건강하게 늙어갈 수 있는 실마리를 제공해 준다. 장내 마이크로바이옴을 표적으로 한 중재는 건강수명을 연장하고 노년기 삶의 질을 향상시킬 수 있는 좋은 선택지이며, 노화와 마이크로바이옴의 다학제적 연구와 임상시험, 그리고 이를 뒷받침하는 공중보건 정책을 통해 인류 복지 향상에 실질적으로 도움이 될 것으로 기대된다.

6

합성생물학과 마이크로바이옴 신약

- 장내 마이크로바이옴의 생리적 중요성과 치료 타깃으로서의 잠재력
- 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료 플랫폼의 등장
- 유전자 논리회로 기반 스마트 프로바이오틱스 설계
- 마이크로바이옴 엔지니어링을 위한 유전체 편집 기술의 발전
- 합성생물학을 활용한 마이크로바이옴 기반 치료제 개발 사례
- 차세대 치료용 마이크로바이옴을 위한 합성생물학적 과제
- 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료제의 전망

GREAT SCHOLAR CAREER DECISIONS

합성생물학과 마이크로바이옴 신약

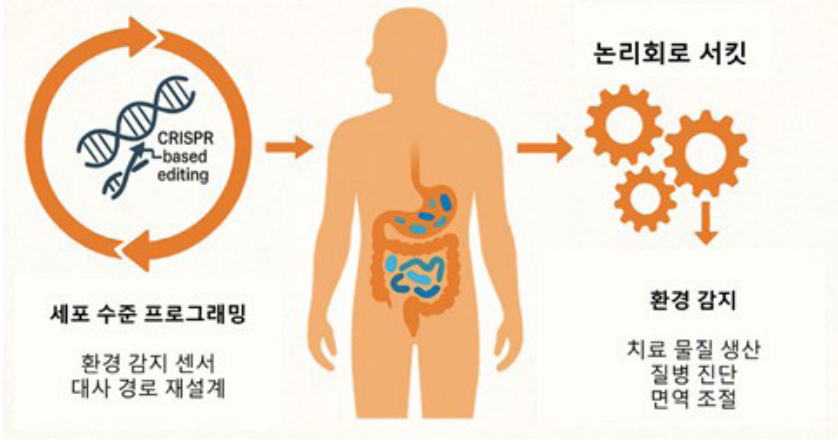
01 장내 마이크로바이옴의 생리적 중요성과 치료 타깃으로서의 잠재력

장내 마이크로바이옴은 인간의 생리적 기능 전반을 조절하는 복잡한 생태계로, 단순한 공생체를 넘어 인체 장기와 유사한 수준의 생물학적 영향력을 갖는 것으로 평가되고 있다. 이들은 숙주의 소화, 흡수 과정뿐 아니라 대사, 면역, 신경 생리에 깊이 관여하여 다양한 생체 기능을 조절한다. 특히 장내 미생물이 생성하는 다당류, SCFA, 인돌 유도체 등은 대사 항상성 유지, 지방 축적 억제, 인슐린 감수성 향상, 면역세포 분화 조절, 장 점막 장벽 강화 등 다양한 생리활성을 조절하는 것으로 알려져 있다. 국내외 대규모 코호트 연구들을 통해 장내 미생물군의 조성의 변화가 비만, T2D, 지방간, 심혈관질환, 알레르기 질환, IBD, 자가면역질환뿐 아니라 신경·정신질환까지 다양한 질병 위험과 연관되어 있다는 사실이 밝혀졌다. 이를 바탕으로 장내 미생물을 치료용 플랫폼으로 재설계하려는 연구가 빠르게 확장되고 있다.

02 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료 플랫폼의 등장

합성생물학은 생명체의 유전회로를 공학적으로 설계·재구성하고 새로운 기능을 구현하는 학문 분야로, 생명체를 “프로그래밍 가능한 플랫폼”으로 전환하고자 하는 목적을 가지고 있다. 센서(sensor), 논리 게이트(logic gate), 출력 모듈(output module)을 조합한 합성 유전자 회로는 미생물이 환경 정보를 감지하고, 내부적으로 연산을 수행한 뒤, 특정 조건에 맞게 적절한 반응을 유도하도록 설계할 수 있다 [그림 10].

그림 10 합성생물학을 이용한 장내 미생물 조작 및 기능 프로그래밍.



예를 들어, 특정 대사산물 농도가 증가하거나 염증성 사이토카인이 분비될 때 활성 되는 프로모터를 구성하거나, 병원균에서만 분비되는 군집 감지(quorum sensing) 신호를 탐지하는 센서를 삽입하여, 미생물은 숙주 상태를 실시간으로 모니터링하고 필요할 때에 치료 물질을 생산할 수 있다. 이러한 방식은 기존 약물과 달리 투여 시점·농도·작동 위치 등을 세포 내부 논리회로에 따라 자동적으로 조절할 수 있는 강점을 가진다. CRISPR-Cas 기반 유전체 편집(genome editing) 기술의 등장은 여러 세균 종에서 유전자를 정밀하게 삽입·제거·수정할 수 있게 하여, 다양한 미생물을 치료 목적에 맞게 변형하는 데 중요한 역할을 하고 있다. 특히 논리회로의 안전성과 안정성을 향상시키기 위한 유전체 내 삽입, 회로 잡음 최소화, 발현 수준 조절, 종 특이적 프로모터 개발 등이 활발히 이루어지고 있다. 이러한 기술적 발전은 장내 미생물을 치료제·진단 플랫폼·면역 조절 생물체로 설계할 수 있는 기반을 마련하며, 기존 약물로는 구현하기 어려웠던 고정밀 생체 치료의 시대를 열고 있다.

03 유전자 논리회로 기반 스마트 프로바이오틱스 설계

합성생물학의 발전은 마이크로바이옴 기반 치료 전략에 근본적인 변화를 가져왔다. 미생물 내부에 삽입되는 합성 유전회로(genetic circuit)는 환경을 감지하는 센서 모듈, 신호를 조합하는 논리 게이트, 특정 생물학적 반응을 유도하는 출력 모듈로 구성되며, 이를 통해 미생물은 특정 상황에서만 당류 대

사, 항균 물질 생성, 면역 조절 단백질 분비 등 원하는 기능을 수행하도록 프로그래밍할 수 있다. 더 나아가 Boolean 논리(AND, OR, NOT, NAND, NOR 등)에 기반한 회로 설계는 복수의 신호를 조합하여 특정 조건에서만 반응을 유도하여, 기존의 약물 기반 접근 방식으로는 구현하기 어려웠던 정밀한 치료를 가능하게 만든다 [표 2]. Cello와 같은 자동화 회로 설계 도구는 전자 회로 언어를 기반으로 이를 실제 세포에서 작동 가능한 DNA 회로로 변환하는 기능을 제공함으로써, 복잡한 생물학적 논리 회로 제작의 생산성과 정확성을 크게 향상시켰고, 이러한 설계 방식을 통해 약물의 오작동을 방지하고, 부작용을 최소화하며, 조건 의존적 약물 전달을 가능하게 한다.

표 2 Boolean 논리 게이트 종류

논리 게이트	연산 조건(입력 조건)	생물학적 의미
AND 게이트	입력 A AND 입력 B	두 신호가 모두 존재해야 반응
OR 게이트	입력 A OR 입력 B	둘 중 어느 신호가 있어도 반응
NOR 게이트	NOT(입력 A OR 입력 B)	특정 신호가 없을 때만 반응
NAND 게이트	NOT(입력 A AND 입력 B)	두 신호가 모두 있을 때는 발현 억제
XOR 게이트	A와 B가 서로 다를 때(A≠B)	한 신호만 존재할 때 선택적 반응
XNOR 게이트	A와 B가 동일할 때	두 신호의 동일성을 감지
NOT 게이트	입력 A의 부재를 감지	특정 신호가 없어야 반응

04 마이크로바이옴 엔지니어링을 위한 유전체 편집 기술의 발전

장내 미생물군을 치료 플랫폼으로 전환하기 위해서는 다양한 종의 세균에서 작동 가능한 유전체 편집 기술이 필수적이며, 최근 이러한 도구가 비약적으로 발전하면서 엔지니어링 가능한 미생물의 범위가 크게 확대되었다. 가장 널리 사용되는 CRISPR-Cas9 시스템은 이중가닥 절단을 유도하여 표적 유전자 제거 혹은 새로운 유전 요소 삽입을 가능하게 하며, 자연적으로 CRISPR 방어 체계를 보유한 미생물에서는 고유 Cas 단백질(Cas12, Cas3 등)을 그대로 활용해 종 특이적 편집 효율을 높일 수 있다(Hidalgo-Cantabrana et al., 2019). 또한 DNA 절단 없이 염기 치환을 유도하는 Cas 기반 베이스 에디터(base editor)와 단일 뉴클레오티드 수준의 교정을 가능하게 하는 프라임 에디터(prime editor)는 생존율 저하를 최소화하면서 특정 아미노산 변화나 조절 서열 최적화를 수행할 수 있어, 생

리적 조작이 민감한 장내 미생물에서 특히 유용하다(Komor et al., 2016, Anzalone et al., 2019). 최근에는 이중가닥 절단이 치명적인 종을 대상으로 CRISPRi/CRISPRa와 같은 전사 수준의 조절 도구가 적극적으로 활용되고 있으며, 이를 통해 필수 유전자 조절, 대사 흐름 재배치, 병원성 인자 억제 등 회로 기반 제어가 가능해지고 있다.

CRISPR-Cas 외에도 장내 미생물 특성을 고려한 대안적 편집 시스템을 통해 엔지니어링 가능성이 더욱 확대되고 있다. 예를 들어 λ-Red 기반 재조합 시스템은 유전체 엔지니어링과 큰 사이즈의 DNA 재배열에 강점을 가지며, 특히 *E. coli* 계열 프로바이오틱스를 설계할 때 널리 사용된다(Kalantari et al., 2023). 또한 제한·수정(restriction-modification) 시스템을 우회하기 위해 합성된 메틸화 플라스미드, 특정 종에서 높은 생존율을 보이는 전기천공(electroporation)·접합 기반 DNA 전달 도구, 그리고 장내 세균 특이적으로 최적화된 형질전환 벡터 등이 지속적으로 개선되고 있다(Jack et al., 2023). 이러한 다양한 유전체 편집 도구의 발전은 장내 미생물군을 보다 광범위한 종 수준에서 정밀하게 설계할 수 있는 기반을 마련하였고, 결과적으로 치료 목적에 최적화된 새로운 "스마트 프로바이오틱스(smart probiotics)" 개발을 가능하게 하고 있다.

05 합성생물학을 활용한 마이크로바이옴 기반 치료제 개발 사례

이러한 기술적인 발전 속에서 다양한 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료 전략이 개발되고 있다 [표 3]. 대표적인 예로, *E. coli* Nissle 1917에 페닐알라닌 분해 경로를 삽입하여 PKU 모델에서 과도한 페닐알라닌을 제거하는 기능을 수행하도록 설계한 사례가 있다(Isabella et al., 2018). 이 연구는 합성생물학적으로 개조된 미생물이 숙주의 혈액 내 독성 물질을 직접 분해함으로써 대사질환을 치료할 수 있음을 보여주었다. 또 다른 예로, *Vibrio cholerae*의 군집 감지 신호를 탐지하는 센서 회로를 *Lactococcus lactis*에 도입해 감염된 동물의 대변에서 리포터 신호를 비침습적으로 검출하는 시스템이 있다(Mao et al., 2018). 이는 개량된 미생물을 감염 진단 도구로 활용할 수 있음을 보여준 중요한 사례이다. 이와 더불어 젖산 생성 회로를 과발현시킨 균주를 이용해 병원균을 억제하는데 사용할 수 있으며(Gong et al., 2016), 종양 미세환경에서만 선택적으로 활성화되는 세균을 이용한 항암요법은 종양 조직 내에서 국소적으로 항암인자를 분비하는 방식으로 새로운 암 치료 전략의 가능성을 제시했다(Liu et al., 2025).

표 3 합성생물학을 적용한 마이크로바이옴 기반 질병 치료/완화 전략

사례	사용 균주	합성생물학적 적용	참조
페닐케톤뇨증 완화	*E. coli* Nissle 1917	Phe 분해효소 PAL/LAAD 경로 삽입	https://www.nature.com/articles/nbt.4222
종양 검출	*E. coli* Nissle 1917	LuGal 기반 검출	https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaa3519
콜레라 감염 감지	*Lactococcus lactis*	Quorum-sensing 신호 감지 회로 + 리포터 발현	https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aao2586
IBD 반응 완화	*E. coli* Nissle 1917	염증성 NO 감지 → anti-TNFα 나노바디 생산	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssynbio.4c00036

06 차세대 치료용 마이크로바이옴을 위한 합성생물학적 과제

최근 연구는 장내에서 복잡한 유전 회로가 장기간 안정적으로 작동할 수 있도록 회로의 안정성 제고, 대사 부담 감소, 발현 최적화, 그리고 환경 변화에 대한 회로의 안정성을 향상시키는 방향으로 확장되고 있다. 장내 환경은 pH 변화, 산소 농도 차이, 대사산물 농도 변화, 다른 미생물과의 상호작용 등 다양한 생태학적 변수가 존재하여 시험관 내에서 안정적으로 작동하는 회로가 실제 장내에서는 동일하게 작동하지 않을 수 있다. 특히 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*과 같은 주요 유익균은 형질전환 효율이 낮고 유전체 편집 도구의 적용성이 제한적이기 때문에 복잡한 회로를 도입하는 데에는 기술적 어려움이 있다. 플라스미드 안정성도 중요한 문제로, 장내 환경에서는 플라스미드 손실이 증가해 장기간 유지가 어려워지는 경우가 많다. 이러한 기술적 제약은 스마트 프로바이오틱스의 임상 전환을 가로막는 주요 장애 요소로 지적되고 있으며, 이를 해결하기 위해 유전체 통합 기반의 안정 회로 구축, 종 특이적 프로모터 개발, 독립된 대사 부하 감소 전략, 그리고 장 모사 칩(gut-on-a-chip), 혐기성 연속배양(anaerobic continuous culture) 등 장내 생태계를 재현하는 실제적인 실험 조건 개발 등이 필수적이다.

07 합성생물학 기반 마이크로바이옴 치료제의 전망

그럼에도 불구하고 합성생물학과 마이크로바이옴 연구의 융합은 기존 치료 방식의 한계를 극복할 수 있는 새로운 패러다임을 제공하고 있다. 자연 미생물군의 조성을 단순히 조절하는 수준을 넘어 특정 질병 신호를 감지하고 그에 따라 치료 물질을 생산하는 기능성 미생물을 직접 설계할 수 있게 됨으로써, 환자의 생체 신호를 실시간으로 감지하고 반응하는 고정밀 치료 플랫폼을 구축할 수 있다. 이는 질병의 개인별 다양성을 반영한 맞춤형 의료로 확장될 가능성을 갖는다. 이미 PKU, 감염, IBD, 종양 모델 등 다양한 동물 모델에서 마이크로바이옴 치료제의 치료 효과가 검증되고 있어 임상 적용 가능성은 점차 증가하고 있다. 앞으로는 장내 미생물 엔지니어링 기술을 확립하고, 체내에서 발현되는 치료 단백질의 안정성 확보, 장기적 안전성 평가, 표적화 정확도 향상, 숙주-미생물 간 상호작용의 세밀한 이해 등을 바탕으로 실제 임상에서 활용 가능한 수준의 차세대 마이크로바이옴 치료제를 개발하는 것이 핵심 과제가 될 것이다.

7

인공지능 시대의 마이크로바이옴 생명 정보

• 마이크로바이옴 빅데이터의 계산적 복잡성과 인공지능

• 인공지능 기반 메타유전체 분석: 파이프라인의 혁신

• DNA 언어 모델과 파운데이션 모델의 등장

• 대규모 메타유전체 분석 및 멀티모달 파운데이션 모델 기반 임상 응용

• 기술적 도전과제: 실제 연구 사례 중심

• 결론: 컴퓨터생물학의 패러다임 전환

인공지능 시대의 마이크로바이옴 생명 정보

01 마이크로바이옴 빅데이터의 계산적 복잡성과 인공지능

마이크로바이옴 데이터는 고차원성(high-dimensionality), 희소성(sparsity), 조성성(compositionality), 개인 특이성, 그리고 강한 비선형성을 특징으로 한다. 전장 메타유전체 서열의 데이터는 적게는 수백 기가바이트(GB, gigabyte)에서 많게는 테라바이트(TB, terabyte)에 달하며, 대규모의 데이터 처리를 위한 고급통계 기법과 고성능 계산 인프라가 필수적이다. 수백에서 수천 종의 미생물이 형성하는 복잡한 상호작용 네트워크와 이들의 기능적 산물인 대사물질이 숙주의 건강과 환경에 미치는 다층적이고 동적인 관계는 선형적인 통계 방법론만으로는 어려움이 있다. 이에 머신러닝 또는 딥러닝 기반 AI 접근법이 각광을 받고 있다.

그래픽 처리 장치(GPU, Graphics Processing Unit) 기반 병렬 연산 기술의 발전은 메타유전체 분석 전반에 거쳐 혁신을 가져왔다. 서열 조립, 유전체 단위 분류(binning), 기능 주석화(annotation), 기능 추론(functional inference)에 이르는 전 과정에서 계산 효율과 정확도가 증가했으며, 단백질 구조 정보를 활용한 단백질 기능 예측 정확도가 획기적으로 개선되었다. 즉, 계산 효율성을 높인 데이터 분석 기법 개발이 활발하게 이루어지고 있으며, 복잡한 분석 과정으로 인해 휴먼 에러가 발생할 확률이 높아 오류 가능성을 최소화한 분석 파이프라인 구축에 대한 필요성이 높다. 마이크로바이옴 빅데이터를 효과적으로 다루기 위해서는 분석 정확도와 계산 효율성을 고려하여 최적의 분석 방법들을 이용하는 것이 중요하다. 이에 본 연구진은 메타유전체 전체 분석 과정과 데이터 시각화를 통합한 파이프라인 metaFun을 개발하고(Lee et al., 2026), 이를 활용하여 실제 대장암과 연관된 미생물 종, 기능, 미세다양성(strain-level microdiversity analysis) 등 마이크로바이옴의 변화를 정확하게 파악할 수 있게 하였다. 특히 딥러닝 기반 프로그램의 우수성을 벤치마킹 실험을 통해 검증하고 활용함으로써, 인공지능 기반 방법론이 마이크로바이옴 연구에 효율적으로 활용될 수 있음을 확인하였다.

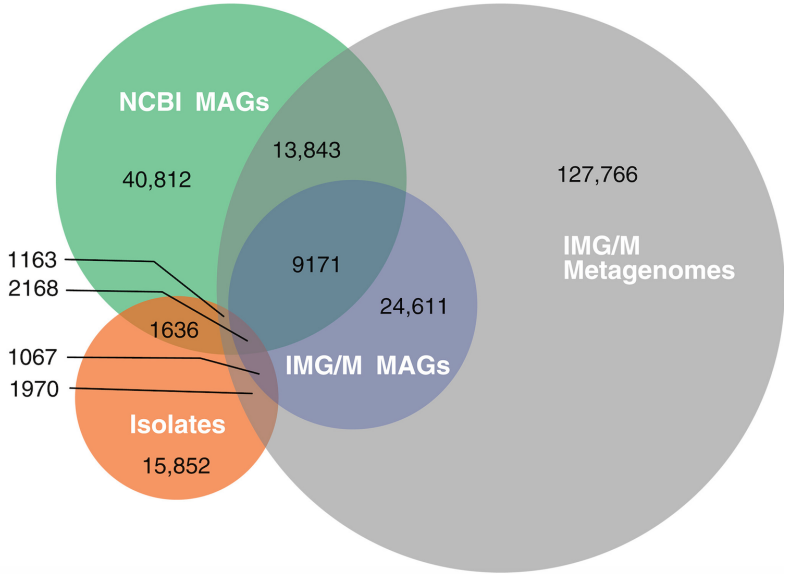
더 나아가 현대 마이크로바이옴 연구는 다층데이터 통합을 요구한다. 메타전사체, 메타단백체, 메타대사체를 통합한 다중오믹스 데이터에 더해, 인체 신호 측정기록, 영상, 경동맥 초음파, 웨어러블 기

기 데이터, 전자건강기록(EHR, electronic health record), 식이 데이터, 환경 측정 데이터 등 다양한 유형의 멀티모달(multi-modal) 데이터의 통합 분석이 요구된다. 이러한 이질적인 데이터를 특징 공간(feature space)에 임베딩(embedding)하고, 유전자형에서 표현형까지의 완전한 그림을 그리는 것은 AI 기술을 통해 이루어지고 있다.

02 인공지능 기반 메타유전체 분석: 파이프라인의 혁신

메타유전체 분석의 전통적인 워크플로우는 서열 데이터의 조립, 컨티그의 유전체 분류, 유전자 예측 및 기능 주석화, 최종적으로 단백질 구조 유사성 추정을 통한 기능 추론의 단계로 구성된다. 각 단계에서 AI 기술의 도입은 정확도와 효율성에서 큰 개선을 가져왔다. 특히 유사성 기반 전통적 방법은 급증하는 서열 데이터베이스의 크기로 인해 실용적인 계산 시간의 문제가 발생하고 있다. 또한, Wu 등이 2025년 Science Advances에 발표한 연구에 따르면, 미국 Joint Genome Institute의 IMG/M 데이터베이스에서 180만 개 이상의 세균 및 고균 유전체와 메타유전체를 분석한 결과, 분류 마커 유전자 기반 분석에서 세균 다양성의 약 42%가 실물 분리와 메타유전체 조립 모두에서 확인되지 않은 채로 남아있다 [그림 11]. 이러한 대규모 신규 유전정보의 발굴과 거대해진 데이터베이스로 인해 초고성능 계산 서버를 활용하더라도 기존의 유사성 비교 방법으로는 시간적으로 불가능한 연산이 증가하고 있으며, *k*-mer, minhashing 등의 효율적인 계산 기법과 딥러닝 모델링은 필수적인 요소가 되었다.

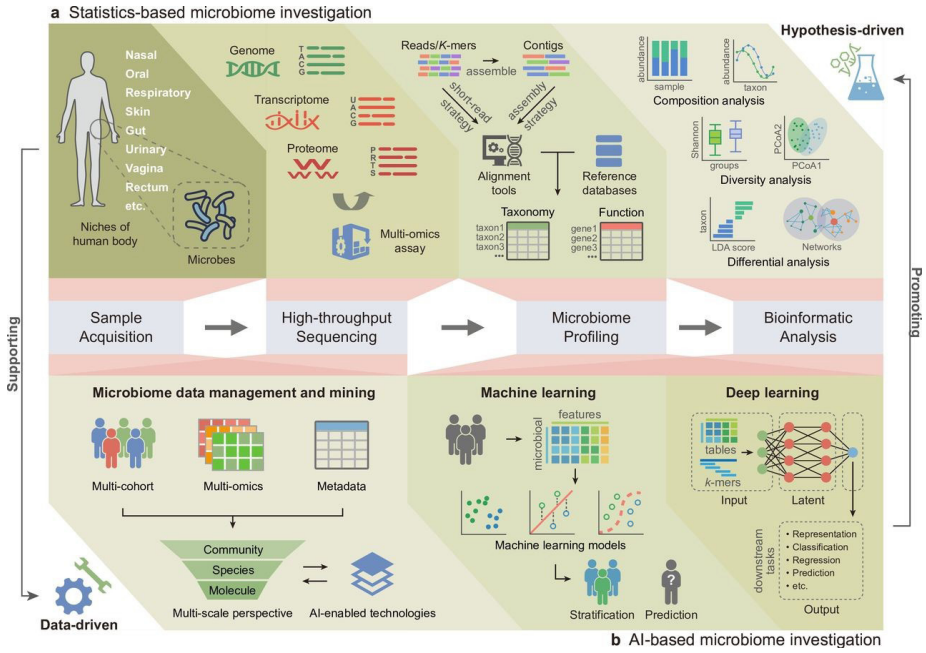
그림 11 메타유전체에 있는 조립되지 않은 분류군(OTUs, operational taxonomic units)



출처: Wu et al., 2025

서열 조립 단계에서 MetaVelvet-DL은 CNN (convolutional neural network)과 LSTM (long short-term memory) 기반 모델을 활용하여 CAMI (critical assessment of metagenome interpretation) 모의 메타유전체 데이터세트에서 그래프 분할 노드를 학습함으로써 오조립이 감소했고, 단일 종 합체서열(contig) 길이가 향상되었다 [그림 12]. 분류 단계에서는 VAMB (variational autoencoder for metagenomic binning)가 오토인코더(autoencoder)를 사용하여 *k*-mer 분포와 서열 커버리지 정보를 통합하였으며, CAMI 데이터와 다수의 개인 장 샘플에서 기존의 방법과 비교하여 거의 완전한 MAG 수가 29~98% 증가했다. SemiBin은 시암 신경망(Siamese neural network)과 대조학습(contrastive learning)을 활용하여 CAMI 시뮬레이션과 다중 환경(인간/개 장, 해양, 토양)의 모든 테스트에서 타 도구 대비 MAG 회수율이 향상되었으며, 유전적으로 복잡한 샘플에서 고품질 MAG 생성수가 34.6% 증가했다. GraphMB는 그래프 신경망(GNN, graph neural network)을 사용하여 어셈블리 그래프를 활용한 비지도 학습을 수행하였고, PacBio와 Nanopore 플랫폼의 긴 서열 메타유전체에서 고품질 MAG 수가 평균 17.5% 증가했다.

그림 12 인체 마이크로바이옴 연구 프레임워크



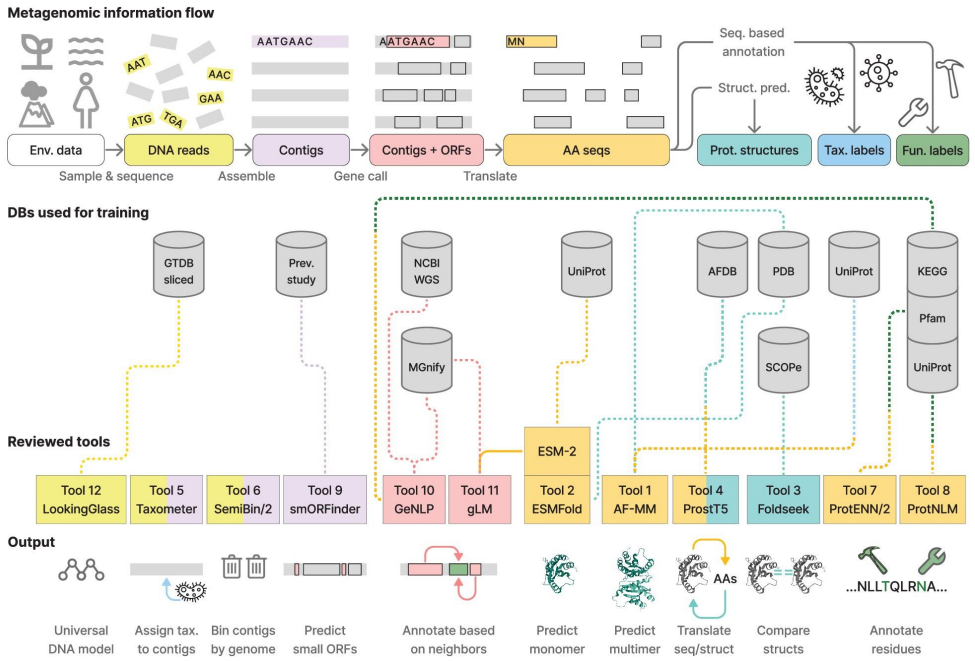
출처: Zhou & Zhao. 2025

a. 가설 기반·통계적 접근. 다양한 인체 환경에서 샘플 수집 후 메타오믹스(메타유전체, 메타전사체, 메타프로테옴, 대사체) 데이터를 확보하여, 데이터 조립·주석화 후 통계 분석을 수행하고 머신러닝 모델(분류, 회귀 등)로 고차원 데이터의 분류, 예측, 잠재 특징을 추출함.

b. 데이터 기반·AI 접근. 다중 코호트·다중 오믹스 데이터를 중앙 저장소에 통합하여, AI 모델(딥러닝, 생성형 AI)로 미생물 특징 추출, 복잡한 상호작용 해독, 동역학 예측, 임상 결과와 연결함. LDA, linear discriminant analysis; PCoA, principal coordinate analysis.

기능 주석화 단계에서도 AI를 활용한 프로그램의 성능의 우수성을 보였다. DeepARG는 심층 신경망(DNN, deep neural network)을 사용하여 CARD 등 30개 항생제 내성 범주의 알려진 항생제 저항성 유전자(ARG, antimicrobial resistance gene) 서열 카탈로그 기반으로 학습하였으며, 30개 ARG 부류에서 평균 정밀도 97% 이상, 재현율 90% 이상을 달성하여 기존 서열유사도 기반 best-hit 방식 대비 위음성율을 크게 감소시켰다. DeepVirFinder는 CNN을 활용하여 RefSeq의 바이러스 데이터와 메타바이옴(metabiome) 유래 바이러스 서열 수백만 개로 학습하였고, AUROC 약 0.95~0.98의 값으로 VirFinder 대비 정확도가 향상되었다. 또한, AlphaFold2는 트랜스포머(transformer) 기반 DNN을 활용하여 PDB의 약 17만 단백질 서열을 학습하고 UniRef, MGnify 등 대형 서열 데이터베이스를 활용한 다중 서열 정렬을 통해 CASP14에서 단백질 유사도를 추정하는 GDT_TS (global distance test – total score) 중위값 92점 이상을 달성하여 높은 수준의 단백질 구조 예측 정확도를 보였다. 이러한 도구들은 전통적인 HMM (hidden Markov model), BLAST 기반 서열 유사성 비교가 지닌 한계를 극복하고, AI 기반 분석을 통해 미지의 단백질과 유전 요소의 기능을 높은 정확도로 예측할 수 있음을 증명하였다. 향상된 효율성과 정확성으로 인해 딥러닝 기반 프로그램의 활용은 메타유전체 분석 전반에 적용되고 있다 [그림 13].

그림 13 딥러닝 기반의 메타유전체 분석 도구들



출처: Karin & Steinegger, 2025

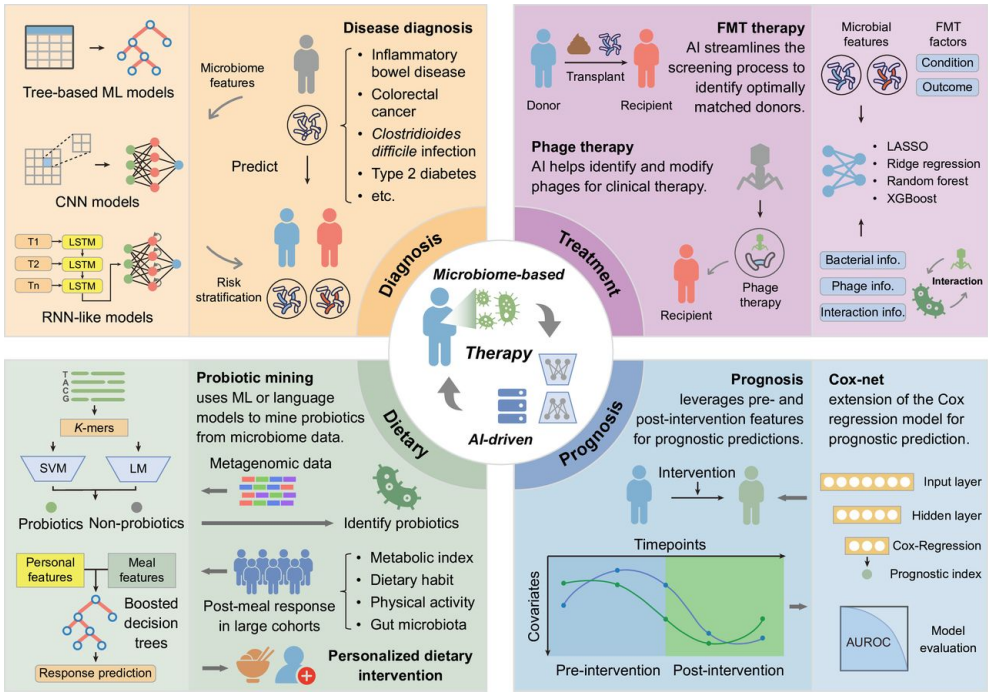
03 DNA 언어 모델과 파운데이션 모델의 등장

2021년 DNABERT의 등장은 DNA 서열 분석에 트랜스포머 기반 언어 모델(language model)이 본격적으로 사용된 대표적 사례이다. 노스웨스턴대학 연구팀이 개발한 DNABERT는 BERT (bidirectional encoder representations from transformers) 아키텍처를 DNA 서열 분석에 적용하여, *k*-mer 토큰화 방식으로 DNA 서열을 처리하고 인간 참조 유전체로 사전학습(pre-training) 된 후 특정 과제에 맞게 미세 조정된다. DNABERT는 프로모터 예측에서 기존의 방법에 비해 높은 정확도를 달성했으며, 전사인자 결합 부위 예측에서 F1-score 0.90 이상의 우수한 성능을 보였다. 사전학습의 핵심은 대규모 유전체 데이터로부터 DNA 서열의 기본적인 문법과 구조를 학습하는 것이며, 이를 통해 모델은 특정 과제에 대해 상대적으로 적은 데이터로도 높은 성능을 달성할 수 있다. 이는 많은 희귀 미생물에 대해 주석이 달린 데이터가 부족한 마이크로바이옴 연구에서 유용하게 활용될 수 있다.

2024년 Arc Institute와 스탠포드 대학의 연구팀이 70억 파라미터 규모의 유전체 기반 파운데이션 모델(foundation model)인 Evo를 발표했다. StripedHyena 아키텍처를 기반으로 약 3,000억 토큰의 OpenGenome 데이터세트(270만 원핵생물 및 파지 유전체)로 학습되었으며, 최대 131,072의 입력 토큰 문맥 길이(context length)를 달성했다. Evo는 DNA, RNA, 단백질에 걸친 멀티모달 학습과 일반화 능력을 보여주었고, 단백질 특이적 모델인 ESMFold에 필적하는 사전학습만으로 새로운 작업을 수행하는 성능 즉 제로샷(zero-shot) 성능을 달성했다. 2025년 발표된 Evo 2는 이를 더욱 발전시켜 400억 파라미터 규모로 확장되었고, StripedHyena 2 아키텍처를 사용하여 트랜스포머의 자기-어텐션(self-attention) 메커니즘과 상태 공간 모델(state space model)을 결합한 하이브리드 구조로 $O(n^2)$ 계산 복잡도를 $O(n)$으로 줄여 최대 1,048,576 길이의 서열을 한 번에 처리할 수 있게 되었다. Evo 2는 약 9.3조 개의 염기쌍 데이터(12만8천개 이상의 종)로 학습되었으며, 세균, 고균뿐만 아니라 인간, 식물을 포함한 진핵생물 도메인까지 포괄한다.

Evo 2의 가장 흥미로운 응용은 생성적(generative) 유전체 설계 능력이다. 미토콘드리아와 *Mycoplasma genitalium* 유전체, 효모 염색체 등 다양한 수준의 유전적 복잡성을 개체들을 직접 AI로 설계하는 실험을 수행했다. 미토콘드리아 유전체 설계에서는 전자전달계의 모든 구성 요소를 코딩하는 유전자들이 AlphaFold 3로 예측된 구조와 일치하는 방식으로 구성되었고, 효모 염색체에서는 인트론을 포함한 복잡한 유전체 구조가 생성되었다. 실험적으로 검증된 새로운 CRISPR-Cas 시스템과 전이효소(transposase) 서열을 생성했으며, 마이크로바이옴 분야에서는 특정 대사산물을 효율적으로 생성하거나 병원균의 성장을 억제하는 합성 프로바이오틱스를 디자인하는 데 활용될 수 있다. 이는 단순히 DNA 서열을 분석하는 것을 넘어 새로운 서열을 설계하는 단계로의 진화를 의미하며, 합성생물학의 새로운 장을 약속하고 있다.

그림 14 마이크로바이옴 기반 치료에서의 AI 활용



출처: Zhou & Zhao. 2025

1) 예측 진단: ML, CNN, RNN 모델로 마이크로바이옴 데이터를 분석해 질병을 예측.

2) 치료 개입: AI가 FMT 공여자 선택, 파지 엔지니어링 등 맞춤 치료 전략 최적화.

3) 질병 예후: Cox-net 모델로 시계열 마이크로바이옴 데이터를 분석해 환자 예후를 예측, 장기 치료 효과 평가 지원.

4) 식이 개입: *k*-mer 기반 방법(SVM 등)과 LLM으로 프로바이오틱스 식별, 트리 기반 모델로 대규모 코호트의 식후 반응 분석 후 개인 맞춤형 식이 추천 제공.

AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CNN, convolutional neural network; FMT, faecal microbiota transplantation; LASSO, least absolute shrinkage and selection operator; LLMs, large language models; LM, language model; LSTM, long short-term memory network; ML, machine learning; RNN, recurrent neural network; SVM, support vector machine.

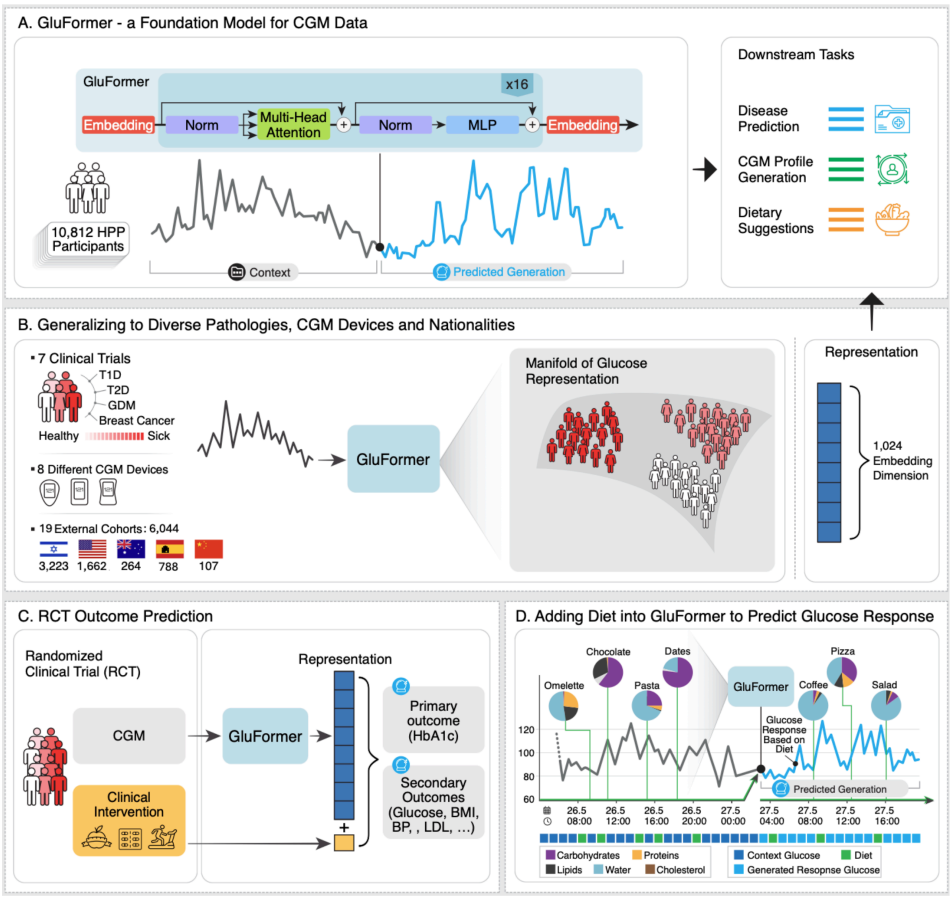
04 대규모 메타유전체 분석 및 멀티모달 파운데이션 모델 기반 임상 응용

기존의 머신러닝 기법인 random forest, support vector machine, XGBoost, elastic net 등은 마이크로바이옴 기반 질병 예측에 효과적으로 활용되어 왔다 [그림 1]. Segata 연구팀이 2025년 Nature Medicine에 발표한 연구는 18개 메타유전체 데이터세트에서 CRC 환자 1,471명, 선종 환자 702명, 건강한 대조군 1,568명을 포함한 3,741개의 대변 메타유전체 데이터를 분석하여 CRC 진단 모델을 개발했다. 이 연구는 장 메타유전체 정보를 기반으로 평균 AUC 0.85의 예측 정확도를 달성했으며, 19개의 새롭게 프로파일링된 종과 *Fusobacterium nucleatum*의 distinct clade들의 기여를 강조했다. 모델 분석을 통해 *F. nucleatum*, *Parvimonas micra* 등의 병원성 세균이 CRC와 강하게 연관되어 있으며, 아미노산 분해 경로와 이차 담즙산 합성 경로가 중요한 기능적 마커임이 밝혀졌다. 특정 장내 미생물 종들은 좌측 대장암과 우측 대장암을 구별할 수 있었고(AUC 0.66), 구강 유래 미생물의 증가가 관찰되었다. *Ruminococcus bicirculans*와 *Faecalibacterium prausnitzii*는 후기 CRC와 연관된 균주 특이적인 시그니처를 보였다.

이에 더해 최근에는 멀티모달 파운데이션 모델의 등장을 통해 이질성의 데이터 통합이 효율적으로 이루어지고 있다. 2025년 Nature Medicine에 발표된 Human Phenotype Project (HPP)는 약 28,000명의 참가자가 등록하고 13,000명 이상이 초기 방문을 완료한 대규모 심층 표현형(deep-phenotype) 전향적(prospective) 코호트 연구이다. HPP의 독특한 특징은 의료 이력, 생활습관 및 영양 습관, 활력징후, 인체계측, 혈액 검사, 연속 혈당 및 수면 모니터링, 영상(망막 영상, 경동맥 초음파), 그리고 전사체, 유전체, 장내·질·구강 마이크로바이옴, 대사체, 면역 프로파일링을 포함한 다중오믹스 데이터에 이르는 심층적이고 종단적인 프로파일링이다. 이는 30종 이상의 서로 다른 데이터 유형(modality)을 포괄한다.

HPP 연구팀은 이러한 방대한 데이터를 활용하여 여러 파운데이션 모델을 개발했다. GluFormer는 10,812명의 HPP 참가자로부터 수집된 1,000만 개 이상의 연속 혈당 측정값으로 훈련된 트랜스포머 기반 생성형 모델이다 [그림 15]. 이 모델은 자기지도학습(self-supervised learning)을 통해 다음 혈당값을 예측하는 방식으로 훈련되었으며, CGM 데이터만으로 다양한 임상 지표를 예측할 수 있는 표현을 생성한다. 337명의 전당뇨 환자를 대상으로 한 분석에서, GluFormer 기반 예측 상위 25%는 2년 후 HbA1c가 평균 0.18% 상승한 반면, 하위 25%는 0.13% 감소했다. 식이 데이터를 추가하여 만든 멀티모달 GluFormer는 식사 시점 전후의 혈당 반응 예측 정확도를 크게 향상시켰다(Lutsker et al., 2025).

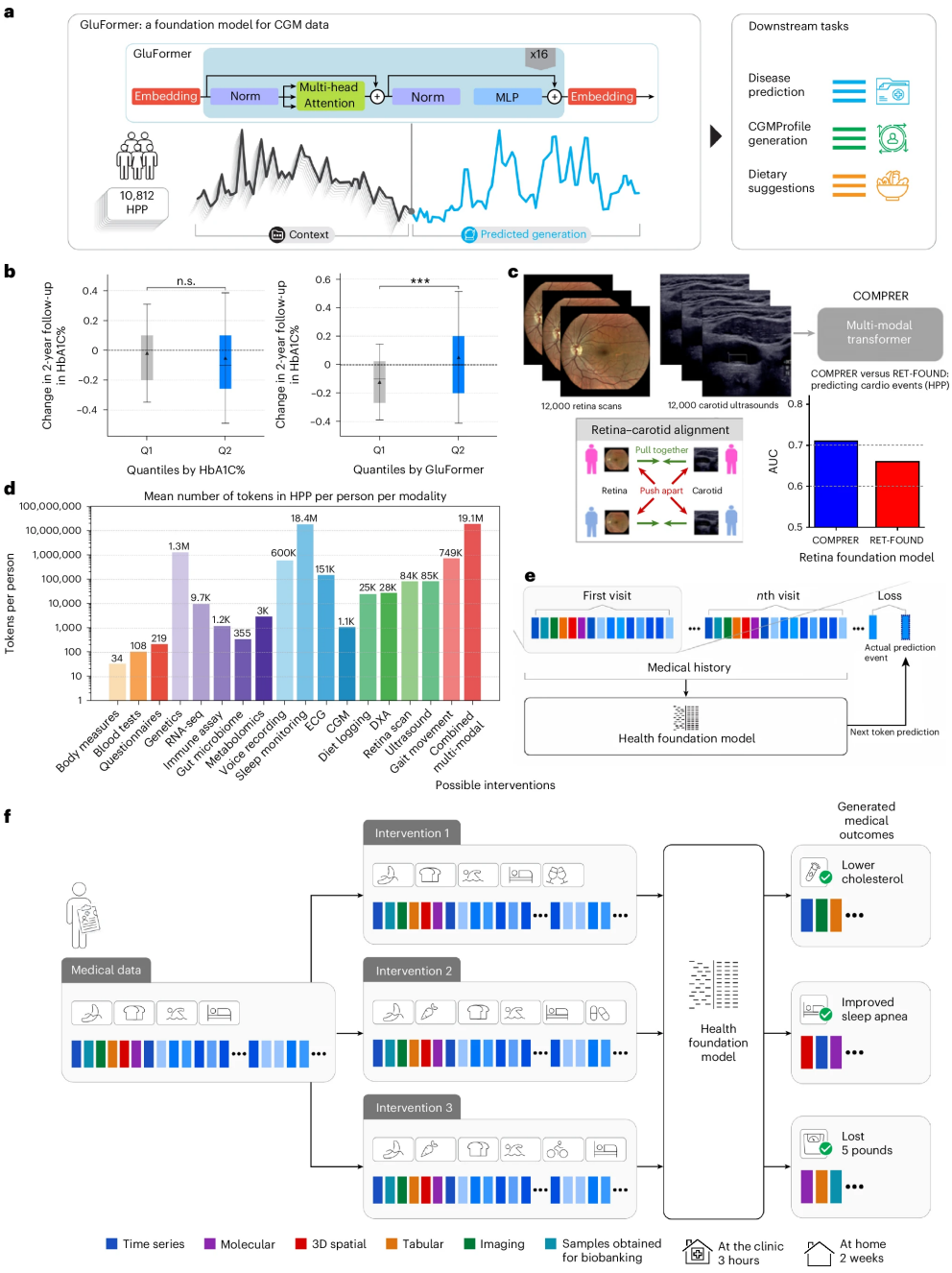
그림 15 혈당 수치를 예측하는 생성형 AI 모델 GluFormer



출처: Lutsker et al., 2024

COMPRER는 망막 영상과 경동맥 초음파 이미지를 대조 학습으로 통합한 멀티모달 파운데이션 모델로 심혈관질환 예측에서 기존 방법을 능가하는 성능을 보였다 [그림 16]. 연구팀은 또한 LightGBM 모델을 사용하여 각 데이터 모달리티의 예측 기여도를 체계적으로 평가했다. 심혈관계 측정값과 RNA-seq 유전자 발현 데이터 각각을 기반으로 생물학적 나이를 예측하고, 식이·마이크로바이옴·임상 데이터로부터 혈청 대사체 수준을 예측하는 등 모달리티별 분석을 수행했다. 이를 통해 생물학적 노화가 가속화된 개인들이 중성지방 상승, 혈당 증가, 허리둘레 증가, HbA1c 상승과 같은 임상 지표에서 일관되게 나쁜 수치를 나타냄을 밝혔고, 생물학적 노화를 건강 위험의 강력한 예측인자로 확립했다.

그림 16 다양한 데이터를 통합한 AI 멀티모달 헬스 파운데이션 모델



출처: Reicher et al., 2025

HPP의 궁극적인 목표는 사람의 모든 데이터를 입력하여 디지털트윈(digital twin)을 구축함으로써 개인에게 일어날 수 있는 변화를 예측하고 질병 예측과 치료에 적용하는 것이다. 이는 단순히 "무엇이 잘못되었는가?"를 진단하는 것을 넘어 "무엇이 잘못될 수 있는가, 그리고 어떻게 막을 것인가?"를 예측하는 패러다임으로의 전환을 의미한다.

05 기술적 도전과제: 실제 연구 사례 중심

마이크로바이옴 연구의 가장 큰 도전은 "작은 n, 큰 p" 문제이다. 샘플 수에 비해 측정 변수가 훨씬 많아 과적합(overfitting)의 위험이 크며, 수백 명의 참가자에서 수천 종의 미생물과 수만 개의 유전자, 수백 개의 대사 경로를 측정하면 우연히 발견되는 가짜 상관관계가 빈번해진다. Wu 등의 2025년 연구는 다양한 유전체 시퀀싱 및 조립의 노력에도 불구하고 여전히 약 42%의 세균 다양성이 공공 데이터베이스에 존재하지 않는 것으로 추정하였다. 이러한 "암흑물질(dark matter)"의 존재는 현재 모델들이 알려진 생물학의 일부만을 기반으로 학습되고 있음을 의미하며, 샘플링을 위한 노력, 대규모 데이터 처리, 효율적인 계산 방법의 활용과 머신러닝과 딥러닝 등 AI 기반 분석이 필수적임을 시사한다.

이질적인 코호트 구성, 시퀀싱 플랫폼, 실험 프로토콜, 분석 파이프라인으로 생성된 데이터는 품질과 해상도가 다르며, 이러한 배치 효과(batch effect)는 메타분석의 가장 잘 알려진 걸림돌 중 하나이다(Rodriguez et al., 2025). Segata 연구팀의 CRC 연구는 다국가 18개 코호트를 통합하면서 배치 효과를 보정하고, 표준화된 샘플 수집, DNA 추출, 시퀀싱, 데이터 처리 프로토콜의 확립과 ComBat, Harmony 같은 표준화된 데이터 분석을 통해 표준화된 데이터 생산을 위해 노력했다. 그럼에도 불구하고 질병 예측 정확도는 기존의 다른 연구 결과와 유사한 평균 AUC 0.85를 달성했고, 전통적인 머신러닝 기반 분석의 한계가 존재함을 보여주었다. 일반적으로 특정 지역이나 인구 집단에서 훈련된 모델이 다른 집단에서는 성능이 저하되며, 이는 지리적, 식이적, 개인화된 특성, 사람의 유전적 차이가 마이크로바이옴 구성에 영향을 미친다는 것을 시사한다.

계산 자원에 대한 접근 문제 또한 심각하다. 수백 GB에서 수 TB에 달하는 데이터를 처리하는 메타유전체의 특성상 TB 수준의 메모리와 고성능 CPU (central processing unit) 서버가 필수적이었다. GPU 대여 서비스의 일반화와 분석 기술의 발달로 속도와 성능 면에서 경쟁력을 확보할 수 있지만, 고비용과 접근권한의 문제가 있다. VAMB와 같은 도구는 표준 하드웨어에서도 실행 가능하도록 설계되

었지만, 파운데이션 모델의 생성을 위해서는 대규모 GPU 자원이 필요하다. Evo 2와 같은 대규모 파운데이션 모델은 2,000개 이상의 H100 GPU에서 수개월간 훈련되었으며, 매우 큰 비용이 소요되었을 것으로 추정된다. 이러한 계산 자원의 불평등은 AI 기반 마이크로바이옴 연구에 대한 접근성 문제를 야기한다.

해석 가능성(interpretability)은 임상 응용에서 가장 중요한 도전과제 중 하나이다. 딥러닝 모델은 높은 예측 성능을 보이지만, 왜 그러한 예측을 했는지 설명하기 어려운 "블랙박스(black box)" 문제가 있다. HPP 연구팀은 SHAP (Shapley additive explanations)를 활용하여 모달리티별 기여도를 해석했으며, Arc Institute는 Goodfire와 협력하여 Evo 2의 기계적 해석 가능성(mechanistic interpretability)을 위한 희소 오토인코더(sparse autoencoder)를 개발했다. 이를 통해 α-helix, β-sheet, tRNA와 같은 생물학적 특징들을 추출하고, 이러한 특징 활성화를 AlphaFold 3의 구조 예측과 겹쳐 표시함으로써, 해당 모델이 DNA 서열이 하위의 RNA 및 단백질 산물에 어떻게 영향을 미치는지를 깊이 추론할 수 있음을 보여주었다. 그러나 이러한 설명 가능한(explainable) AI 기법들은 여전히 발전 중이며, 연구자, 의사, 환자가 진단 근거를 이해하고 신뢰할 수 있는 수준에 도달하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

06 결론: 컴퓨터생물학의 패러다임 전환

AI는 마이크로바이옴 연구를 분석에서 예측 및 확인을 넘어 생성으로 발전하는 패러다임의 전환을 보여주며 근본적으로 변화시키고 있다. 마이크로바이옴의 서열 조립 기능 예측 분석 등 전반적인 과정에서 활용된 딥러닝 기반 분석은 보다 정밀한 분석을 가능하게 했다. 머신러닝 기반의 마이크로바이옴 데이터를 활용한 질병 예측은 현재 다양한 질병에서 활용되며 높은 진단 정확도를 보여주고 있다.

이에 더해 멀티모달 파운데이션 모델의 등장으로 향후 사람의 건강 상태를 예측하는 방법에 혁신이 일어나고 있다. 대표적으로 상술한 Human Phenotype Project는 28,000명 규모의 코호트에서 30종 이상의 데이터 모달리티를 통합하여 분석하고, 다양한 파운데이션 모델들을 개발했으며, 디지털 트윈 구축을 통한 개인 맞춤형 의학의 미래를 제시했다. 이는 단순히 마이크로바이옴 데이터만을 사용하는 것을 넘어, 유전체, 전사체, 대사체, 면역 프로파일링, 연속 생리학적 모니터링, 영상 데이터, 생활습관 정보를 통합하여 개인의 건강 궤적을 예측하고 중재할 수 있는 가능성을 보여준다. 멀티모달 통합

을 통해 유전자형에서 표현형까지의 완전한 이해에 더불어 건강 예측 예방 치료를 위한 효율적인 방법론임을 보여준다.

그럼에도 불구하고 해결해야 할 도전과제들이 존재한다. 많은 부분을 차지할 것으로 예상되는 동정되지 못한 미생물의 다양성과 유전체 데이터베이스의 불완전함은 현재 모델들이 생물학적 공간의 일부만을 커버하고 있음을 의미한다. 작은 샘플 크기 대비 큰 특징(feature) 수, 데이터 이질성과 배치 효과, 계산 자원의 불평등, 모델 해석 가능성의 한계는 마이크로바이옴 데이터 분석에서 여전히 중요한 기술적 장벽이다. 특히 해석 가능성은 임상 적용을 위해 명백하게 해결되어야 하며, SHAP, LIME, 어텐션 시각화(attention visualization)와 같은 설명 가능한 AI 기법의 지속적인 발전이 필요하다. 또한 개인 간 편차가 매우 큰 마이크로바이옴 데이터의 특성으로 인한 과적합 위험과 샘플링을 위한 지속적인 노력, 데이터 정규화와 일반화를 위한 연구자와 사용자들의 노력이 필수적이다.

향후 초국가적인 대형 프로젝트를 통해 더 큰 규모의 파운데이션 모델, 더 많은 데이터, 더 나은 해석 가능성, 그리고 학제간 융합을 통해 성능의 개선을 이룰 수 있다. Evo 2가 보여준 생성형 AI의 가능성은 단순히 자연을 이해하는 것을 넘어 원하는 특질을 설계하는 단계로의 진화를 의미하며, 합성 프로바이오틱스, 맞춤형 미생물 치료제, 바이오연료 생산 미생물의 설계 등 실용적 응용으로 이어질 것이다. 멀티모달 파운데이션 모델의 발전은 개인의 전체 생물학적 상태를 통합적으로 이해하고 예측하는 개인맞춤의학의 실현을 앞당길 것이다. 마이크로바이옴 AI 연구는 단순한 과학적 호기심을 넘어, 인류와 생태계의 건강 증진에 핵심 동력이 될 것이다.

8

맺음말

2025년 석학 커리어 디시전스

과 학 기 술 정 책 제 언

맺음말

인체 마이크로바이옴은 인간의 건강 유지와 함께 저속 노화를 위한 대사·면역·생리와 밀접한 관련이 있으며, 면역질환, 대사질환, 심혈관질환, 근골격질환, 뇌신경정신질환, 암 등 다양한 질환의 원인이 되기도 한다. 따라서 마이크로바이옴을 기반으로 하는 차세대 신개념 질환 예방, 진단, 치료 및 예후 기술 개발이 절실히 요구되고 있는 상황이다.

하지만 지금까지의 여러 공공 지원과 높은 국민적 관심에도 불구하고 국내 마이크로바이옴 연구개발 투자 열기가 최근에 다소 식은 것은 매우 아쉽고 우려할 일이다. 국내의 경우, 몇몇 병원에서 제한적으로 시행되고 있는 FMT 외에 마이크로바이옴 기반 치료제 개발은 몇몇 코스닥 상장기업에서 파이프라인의 개발이 중단되거나 일정이 지연되는 사례가 발생하고 있으며, 일부 벤처기업의 치료제 개발도 기대했던 것만큼 속도를 내지 못하고 있다. 뿐만 아니라, 최초로 편의성을 개선하여 상업화에 성공한 CDI 치료제도 매출이 기대에 못 미친다는 평가를 받고 있어 마이크로바이옴 기반 신약 개발에 대한 의구심이 커지고 있는 것도 사실이다.

큰 잠재력에도 불구하고 질환 예방, 진단, 치료 및 예후 기술개발의 속도와 진전이 기대에 미치지 못하는 것은 미생물 및 유전자 구성의 개인 간 차이가 크고, 근거 기반 예방·진단·치료·예후 연구개발을 위한 기초 코호트 데이터가 부족할 뿐만 아니라 표준화된 분석 프로토콜이 부재하여 코호트 간 비교가 어려운 현실과 후보 미생물 또는 대사물질의 약리적 작용기전이 명확히 규명되지 않아 효능 재현성과 안전성이 담보되지 않는다는 측면이 있다. 이를 타개하기 위해서는 “국가 통합 바이오 빅데이터 구축 사업”과 같이 산·학·연·병·민·관이 참여하는 국가 수준의 대규모 코호트를 대상으로 고품질의 마이크로바이옴 빅데이터를 확보하고, 분자 기전을 효과적으로 규명하기 위한 기초연구·중개연구·임상연구의 체계적 협업 시스템을 구축하는 것이 필수적이다.

다행히도 이재명 정부에서는 AI 고속도로 구축, AI 기반 과학기술 혁신, AI 기본사회 구현 등 범국가적 AI 대전환을 설계하며, 그 선봉에 AI 적용 파급효과가 큰 바이오 분야를 내세운 “AI 바이오 국가전략”을 추진하고 있다. 주지하듯이 파운데이션 모델 Evo 등을 만들 때 딥러닝 학습 데이터로 메타유전체 연구로 축적된 수백만 개의 미생물 유전체 정보가 활용된 바 있고(Nguyen et al., 2024), 보건

관련 인류 난제를 해결하고 인류 복지를 증진하는 "뉴모달리티(new modality)"로서 미생물 생태계 및 마이크로바이옴 복잡계는 AI와 양자컴퓨터(quantum computer)의 도움이 꼭 필요하고 가장 잘 쓰일 수 있는 분야이기도 하다.

마지막으로 인공지능, 양자컴퓨팅과 합성생물학으로 새로운 기회와 무한한 가능성이 펼쳐지고 있는 이 시기에, 우리나라의 인체 마이크로바이옴 연구개발을 촉진하고, 마이크로바이옴 기반 차세대 의료 시스템 구축을 위해서는 인체 마이크로바이옴 분야의 체계적이고 조직적인 국가 R&D 콘트롤타워 구축 또한 시급한 과제임이 분명하다.

참고문헌

이주훈. 2023. 마이크로바이옴 치료제 시장 및 최신 생명윤리 동향 안내서 - 마이크로바이옴 기반 치료제. 서울대학교 산학협력단.

이주훈. 2024. 마이크로바이옴 치료제 시장 및 최신 생명윤리 동향 2차 안내서. 서울대학교 산학협력단.

이주훈. 2025. 마이크로바이옴 치료제 시장 및 최신 생명윤리 동향 3차 안내서. 서울대학교 산학협력단.

Anzalone et al. 2019. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. Nature 576:149-157.

Ben-Yacov et al. 2023. Gut microbiome modulates the effects of a personalised postprandial-targeting (PPT) diet on cardiometabolic markers: A diet intervention in pre-diabetes. Gut 72:1486-1496.

Berg et al. 2020. Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges. Microbiome 8:103.

Berry et al. 2020. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. Nature Medicine 26:964-973.

Boehme et al. 2021. Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits. Nature Aging 1:666-676.

Bosco et al. 2021. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. Genes & Immunity 22:289-303.

Bouchie et al. 2016. White House unveils national microbiome initiative. Nature Biotechnology 34:580-581.

Bressa et al. 2017. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. PLoS One 12:e0171352.

Brixi et al. 2025. Genome modeling and design across all domains of life with Evo 2. bioRxiv https://doi.org/10.1101/2025.02.18.638918.

Brunt et al. 2020. Trimethylamine-N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans. Hypertension 76:101-112.

Cheng et al. 2024. Aged gut microbiome induces metabolic impairment and hallmarks of vascular and intestinal aging in young mice. Antioxidants 13:1250.

Chong et al. 2025. A systematic review on gut microbiota in type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Endocrinology 15:1486793.

Chung et al. 2021. A synthetic probiotic engineered for colorectal cancer therapy modulates gut microbiota. Microbiome 9:122.

Claesson et al. 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature 488:178-184.

Colombo et al. 2021. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote Aβ plaque deposition. eLife 10:e59826.

Di Francesco et al. 2024. Dietary restriction impacts health and lifespan of genetically diverse mice. Nature 634:684-692.

Erlandson et al. 2021. An exercise intervention alters stool microbiota and metabolites among older, sedentary adults. Therapeutic Advances in Infectious Disease 8:20499361211027067.

Erny et al. 2015. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nature Neuroscience 18:965-977.

Fransen et al. 2017. Aged gut microbiota contributes to systemical inflammaging after transfer to germ-free mice. Frontiers in Immunology 8:1385.

Franzosa et al. 2018. Species-level functional profiling of metagenomes and metatranscriptomes. Nature Methods 15:962-968.

Franzosa et al. 2019. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. Nature Microbiology 4:293–305.

Ghosh et al. 2020. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status. Gut 69:1218–1228.

Ghosh et al. 2022. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 19:565–584.

Gong et al. 2016. Achieving high yield of lactic acid for antimicrobial characterization in cephalosporin–resistant *Lactobacillus* by co–expression of phosphofructokinase and glucokinase. Journal of Microbiology and Biotechnology 26:1148–1161.

Gopalakrishnan et al. 2018. Gut microbiome modulates response to anti–PD–1 immunotherapy in melanoma patients. Science 359:97–103.

Gou et al. 2022. Westlake gut project: a consortium of microbiome epidemiology for the gut microbiome and health research in China. Medicine in Microecology 14:100064.

Handelsman et al. 1998. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier. Microbiology and Molecular Biology Reviews 5: R245–R249.

Haran et al. 2019. Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti–inflammatory P–glycoprotein pathway. mBio 10:10–1128.

Hidalgo–Cantabrana et al. 2019. Genome editing using the endogenous type I CRISPR–Cas system in *Lactobacillus crispatus*. Proc Natl Acad Sci USA 116:15774–15783.

Huang et al. 2024. Gut microbial genomes with paired isolates from China illustrate probiotic and cardiometabolic effects. Cell Genomics 4:6.

Huh et al. 2022. Enterotypical *Prevotella* and three novel bacterial biomarkers in preoperative stool predict the clinical outcome of colorectal cancer. Microbiome 10:203.

Human Microbiome Project Consortium. 2007. NIH launches the Human Microbiome Project. https://www.genome.gov/26524200/2007–release–nih–launches–human–microbiome–project.

Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486:207–214.

Hussain et al. 2025. Deciphering the anti–aging potential of probiotics: A narrative review on gerobiotics. The Microbe 9:100607.

Huttenhower et al. 2012. Structure, function, and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486:207–214.

Integrative HMP et al. 2014. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome–host omics profiles during periods of human health and disease. Cell Host & Microbe 16:276–289.

Isabella et al. 2018. Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. Nature Biotechnology 36:857–864.

Jack et al. 2023. Genetic engineering of resident bacteria in the gut microbiome. Journal of Bacteriology 205:e00127–23.

Ji et al. 2021. DNABERT: pre–trained Bidirectional Encoder Representations from Transformers model for DNA–language in genome. Bioinformatics 37:2112–2120.

Kalantari et al. 2023. Robust performance of a live bacterial therapeutic chassis lacking the colibactin gene cluster. PLoS One 18:e0280499.

Karin & Steinegger. 2025. Cutting–edge deep–learning based tools for metagenomic research. National Science Review 12:nwaf056.

Kim et al. 2022. Gut microbiota of the young ameliorates physical fitness of the aged in mice. Microbiome 10:238.

Koeth et al. 2013. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Medicine 19:576-585.

Kolodziejczyk et al. 2019. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. Nature Reviews Microbiology 17:742-753.

Komor et al. 2016. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. Nature 533:420-424.

Kwak et al. 2018. Rhizosphere microbiome structure alters to enable wilt resistance in tomato. Nature Biotechnology 36:1100-1109.

Lazou-Ahrén et al. 2024. Probiotic-Reduced inflammaging in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Probiotics and Antimicrobial Proteins 17:3429-3439.

Lederberg et al. 2001. 'Ome Sweet 'Omics: A genealogical treasury of words. The Scientist 15:8.

Lee et al. 2024. Global compositional and functional states of the human gut microbiome in health and disease. Genome Research 34:967-978.

Lee et al., 2026. metaFun: An analysis pipeline for metagenomic big data with fast and unified functional searches. Gut Microbes. Accepted.

Li et al. 2022. Machine learning for data integration in human gut microbiome. Microbial Cell Factories 21:241.

Li et al. 2023. Performance of gut microbiome as an independent diagnostic tool for 20 diseases: cross-cohort validation of machine-learning classifiers. Gut Microbes 15:2205386.

Litichevskiy et al. 2025. Gut metagenomes reveal interactions between dietary restriction, ageing and the microbiome in genetically diverse mice. Nature Microbiology 10:1240-1257.

Liu et al. 2025. Precision tumor treatment utilizing bacteria: principles and future perspectives. Applied Microbiology and Biotechnology 109:2.

Lopez-Otin et al. 2023. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell 186:243-278.

Lutsker et al. 2024. From glucose patterns to health outcomes: A generalizable foundation model for continuous glucose monitor data analysis. arXiv https://doi.org/10.48550/arXiv.2408.11876.

Madson et al. 2018. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science 359:104-108.

Mao et al. 2018. Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. Science Translational Medicine 10:eaao2586.

Meyer et al. 2022. Critical assessment of metagenome interpretation: the second round of challenges. Nature Methods 19:429-440.

Mullard. 2008. Microbiology: The inside story. Nature 453, 578-580.

Nakayama et al. 2015. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. Scientific Reports 5:8397.

Nguyen et al. 2024. Sequence modeling and design from molecular to genome scale with Evo. Science 386:eado9336.

Novelle et al. 2025. Fecal microbiota transplantation, a tool to transfer healthy longevity. Ageing Research Reviews 103:102585.

Pang et al. 2023. Longevity of centenarians is reflected by the gut microbiome with youth-associated signatures. Nature Aging 3:436-449.

Parker et al. 2022. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain. Microbiome 10:68.

Partridge et al. 2018. Facing up to the global challenges of ageing. Nature 561:45-56.

Piccinno et al. 2025. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes for strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. Nature Medicine 31:2416-2429.

Qin et al. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 464:59–65.

Quinn–Bohmann et al. 2024. Microbial community–scale metabolic modelling predicts personalized short–chain fatty acid production profiles in the human gut. Nature Microbiology 9:1700–1712.

Reicher et al. 2025. Deep phenotyping of health–disease continuum in the Human Phenotype Project. Nature Medicine 31:3191–3203.

Rodriguez et al. 2024. Microbiome testing in Europe: navigating analytical, ethical and regulatory challenges. Microbiome 12:258.

Rodriguez et al. 2025. State of the art and the future of microbiome–based biomarkers: a multidisciplinary Delphi consensus. The Lancet Microbe 6:100948.

Routy et al. 2018. Gut microbiome influences efficacy of PD–1–based immunotherapy against epithelial tumors. Science 359:91–97.

Ruiz et al. 2017. One–year calorie restriction impacts gut microbial composition but not its metabolic performance in obese adolescents. Environmental Microbiology 19:1536–1551.

Su et al. 2022. Faecal microbiome–based machine learning for multi–class disease diagnosis. Nature Communications 13:6818.

Thomas et al. 2019. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross–cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. Nature Medicine 25:667–678.

Tseng & Wu. 2025. From dysbiosis to longevity: a narrative review into the gut microbiome's impact on aging. Journal of Biomedical Science 32:1–21.

Vulevic et al. 2015. Influence of galacto–oligosaccharide mixture (B–GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. British Journal of Nutrition 114:586–595.

Walker et al. 2021. Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease. Genome Medicine 13:188.

Wang et al. 2022. Microbial risk score for capturing microbial characteristics, integrating multi–omics data, and predicting disease risk. Microbiome 10:121.

Whipps et al. 1988. The Rhizosphere. In Plant–Microbe Interactions. Cambridge University Press.

Wilmanski et al. 2021. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. Nature Metabolism 3:274–286.

Wirbel et al. 2019. Meta–analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures specific for colorectal cancer. Nature Medicine 25:679–689.

Woese et al. 1977. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. Proceedings of the National Academy of Scicence USA 74:5088–5090.

Wu et al. 2025. A metagenomic perspective on the microbial prokaryotic genome census. Science Advances 11:eado2166.

Yang et al. 2024. Prebiotics improve frailty status in community–dwelling older individuals in a double–blind, randomized, controlled trial. The Journal of Clinical Investigation 134.

Zeevi et al. 2015. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. Cell 163:1079–1094.

Zhou & Zhao. 2025. AI–empowered human microbiome research. Gut gutjnl–2025–335946 published online ahead of print.

Zhu et al. 2020. Effects of exercise frequency on the gut microbiota in elderly individuals. MicrobiologyOpen 9:e1053.

Zmora et al. 2018. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. Cell 174:1388–1405.

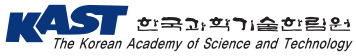
KAST

한국과학기술한림원은

대한민국 과학기술분야를 대표하는 석학단체로서 1994년 설립되었습니다.
우리나라 과학기술계를 대표하는 석학집단으로서,
1,200여명의 과학기술분야 석학들이 한국과학기술한림원의 회원이며,
대한민국이 과학기술 선진국으로 도약하여
글로벌 난제를 해결할 수 있는 최첨단 과학기술 업적을 창출할 수 있도록
창의와 도전의 연구개발 생태계를 만드는 데 기여하고자 합니다.

한국과학기술한림원 더 알아보기

홈페이지 www.kast.or.kr
블로그 kast.tistory.com
포스트 post.naver.com/kast1994
페이스북 www.facebook.com/kastnews



93560
9 791194 027089
ISBN 979-11-94027-08-9

이 사업은 복권기금 및 과학기술진흥기금의 지원을 통한 사업으로 우리나라의 공익적 가치 증진에 기여하고 있습니다.