

염증성 장질환과 장내 미생물무리

한양대학교 의과대학 미생물학교실

김 정 목

Inflammatory Bowel Diseases and Enteric Microbiota

Jung Mogg Kim, M.D.

Department of Microbiology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Intestinal mucosal layers are colonized by a complex microbiota that provides beneficial effects under normal physiological conditions, but is capable of contributing to chronic inflammatory disease such as inflammatory bowel disease (IBD) in susceptible individuals. Studies have shown that the enteric microbiota may drive the development of the gut immune system and can induce immune homeostasis as well as contribute to the development of IBD although the precise etiology is still unknown. Therefore, intestinal microbes seem to play a key role in the disease pathogenesis. Especially, dysbiosis, which is a shift in the composition of enteric microbiota to a nonphysiologic composition, is associated with one or more defects in mucosal immune functions, including microbe recognition, barrier function, intercellular communication, and anti-microbial effector mechanisms. This review focuses on the impact of enteric microbiota on the development and perpetuation of IBD. In addition, interactions with enteric bacteria and mucosal cells, including intestinal epithelial cells, dendritic cells, and T cells, to induce immune responses at mucosal surfaces have been discussed in the point of IBD pathogenesis. Further extension of the knowledge of enteric microbiota may lead to insights on the pathogenesis and new therapeutic strategies for IBD. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:4-18**)

Key Words: Dysbiosis; Inflammatory bowel disease; Intestinal mucosal layer; Microbiota

서 론

사람 장점막 표면에 정착하고 있는 장내 미생물무리 (enteric microbiota)는 장관 내부 생태계(ecosystem)를 구성하면서 숙주 면역반응을 조절하는 역할을 한다. 그런데 병원균(pathogen)에 의한 숙주반응에 대해서는 비교적 잘 알려진 반면, 장내 미생물무리와 숙주와의 관계에 대해서는 연구가 대단히 미약하다. 또한 아직까지 정상적인 장내 미생물무리

구성이 명확하게 확립되어 있지 않다. 그럼에도 불구하고 장내 미생물무리의 조성 변화(dysbiosis)와 염증성장질환 (inflammatory bowel disease, IBD)이 깊은 관련이 있을 것이라는 이론이 구체화되고 있다.

IBD의 병인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않고 있으나, 다양한 환경 요인들이 장점막의 면역반응을 왜곡시킴으로써 초래되는데, 이때 유전적인 감수성이 있는 개체에서 질병 발현이 높아진다는 것이 일반적인 개념으로 정립되고 있

연락처: 김정목, 133-791, 서울시 성동구 행당동 17번지
한양대학교 의과대학 미생물학교실
Tel: (02) 2290-0645, Fax: (02) 2282-0645
E-mail: jungmogg@hanyang.ac.kr

* 본 연구는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(09172KFDA996)에 의해 수행되었음.

Correspondence to: Jung Mogg Kim, M.D.
Department of Microbiology, Hanyang University College of Medicine, 17, Haengdang-dong, Sungdong-gu, Seoul 133-791, Korea
Tel: +82-2-2290-0645, Fax: +82-2-2282-0645
E-mail: jungmogg@hanyang.ac.kr

다.¹ 환경 요인의 대표적인 예로 장내 미생물무리의 조성 변화를 들 수 있다. 즉, IBD에서는 장내 미생물무리의 조성이 변화되어 있고 장점막에 부착된 군수가 증가되어 있다.^{2,3} 면역학적인 관점에서 볼 때, 크론병(Crohn's disease)은 interferon (IFN)- γ 와 tumor necrosis factor (TNF)- α 및 조직에 침윤한 T helper 17 (Th17) 세포의 증가를 특징으로 하는 Th1과 유사한 면역반응(Th1-like immune response)을 보이는 반면,⁴ 궤양성대장염(ulcerative colitis)은 Th17 세포의 발현 증가뿐만 아니라 비정상적인 IL-13의 증가와 같은 Th2와 유사한 면역반응을 보이고 있다.^{5,6} 즉, 이같은 비정상적인 면역반응은 장내 미생물무리의 조성이 왜곡되어 유발된다는 이론이 대두되고 있다. 예를 들어 크론병 환자에서 회장(ileum) 절제 후 수술 말단부위로부터 대변의 이동경로를 전환시키면 IBD의 재발이 차단되는 반면,⁷ 제거한 회장에 있는 장내용물(intestinal contents)을 다시 주입(infusion)시키면 수술 후 재발(postoperative recurrence) 현상이 관찰된다.⁸ 이와 같은 연구들은 장내 미생물무리가 IBD 발현의 근본 원인은 아닐지라도 IBD와 밀접하게 관련되어 있음을 시사해 주고 있다. 이번 종설에서는 정상적인 장내 미생물무리와 IBD의 병인론과의 관련성에 대하여 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 장내 미생물무리의 복잡성(Complexity of enteric microbiota)

사람의 장관 내에는 약 500-1,000개의 세균종(bacterial species)이 정착하고 있다.⁹ 이들은 매우 다양하고 복잡한 생태계를 형성하며, 장관 내부를 무산소환경(anaerobic environment)으로 유지함과 동시에 영양분의 흡수와 면역 반응 조절 등의 기능을 수행하고 있다. 장내 미생물 집단은 주로 4 종류의 문(phylum)으로 구성되어 있다. 즉, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria와 Actinobacteria이다. 장내 미생물의 99%가 절대무산소균(obligate anaerobes)이고, 1% 미만인 대장균(*Escherichia coli*)과 같은 조건무산소균(편성무산소균, facultative anaerobes), 그리고 매우 낮은 비율의 미세산소균(microaerophilic aerobes)과 산소균(호기균, aerobes)으로 구성된다.¹⁰ 이들 중 절대무산소균으로 그람음성막대균(gram-negative rod)인 genus *Bacteroides*와 genus *Parabacteroides*가 장내 미생물 집단의 약 30%를 점유하고 있다.¹¹ 그런데 *B. fragilis*의 분포는 장내 genus *Bacteroides*의 1% 미만임에도 전신적인 *Bacteroides* 감염증의 대부분을 차지하고 있다. 이와 같은 현상은 *B. fragilis*가 다른 *Bacteroides* species에 비해 장점막의 항-미생물 장벽(antibacterial barrier)을 효과적으로 극복하는 능력을 지니고 있음을 시사해 준다.

오늘날 장내 미생물무리의 약 80%는 전통적인 균배양법과 무관한 기술(culture-independent technique)로 예측하고 있다.^{12,13} 그러나 분자생물학적 연구를 토대로 장내 미생물무리의 조성이 매우 복잡하다는 점을 확인할 수 있으나, 아직도 많은 균들이 배양되지 않고 있기 때문에 IBD 병인과 관련된 역할을 확실하게 알아낼 수 없는 것이 현실이다. 최근 장내 미생물무리의 복잡성을 연구하는 대표적인 연구방법으로 metagenomics라는 기법이 소개되었다. Metagenomics란 meta-analysis (메타분석, 별개의 통계들을 통합하여 종합적인 결론을 얻는 기법)와 genomics의 합성어이다. 이 방법은 이미 잘 확립된 16S 리보솜 DNA 염기서열(16S rRNA sequence) 뿐만 아니라 whole-genome shotgun method를 이용한다.^{12,14} 이같은 배양에 의존하지 않는 기법(culture-independent technique)을 통한 연구 결과, 장관 내에는 주로 Firmicutes와 Bacteroidetes가 분포하고 있는 반면, Actinomycetes, Methanogens와 곰팡이(fungi) 등은 매우 소수 집단을 형성하고 있음이 밝혀졌다.^{12,15} 앞으로 이 방법을 포함한 다양한 기술을 이용하여 배양이 불가능한 균들의 정보가 확보될 경우, IBD 병인과 관련된 장내 미생물무리의 역할을 보다 명확하게 규명할 수 있을 것으로 기대한다.

2. IBD 환자에서의 장내 미생물무리의 조성변화(dysbiosis)

건강한 사람과 IBD 환자 사이에 장내 미생물의 다양성이 차이를 나타낸다는 연구가 많이 발표되고 있다. 이 연구 결과들을 근거로 하여, 정상이라고 간주되는 장내 미생물무리의 조성이 변화함으로써 IBD가 발생한다는 이론이 매우 논리적으로 제시되고 있다. 즉, 건강인에서는 장내 미생물들의 균형이 잘 이루어져 정상적인 장기능을 수행하고 있음에 비하여, 이 균형이 파괴되는, 즉 dysbiosis라는 현상이 일어나면 정상적인 면역반응을 유도할 수 있는 균에 비해 '천염증성(proinflammatory) 면역반응'을 유도하는 세균들이 장관에 정착하고, 그 결과 IBD와 관련된 염증반응이 증가한다는 가설이다(Fig. 1).¹⁶ 이 가설을 지지하는 연구들을 종합해보면, 대체적으로 IBD 환자의 장관에서는 정상적인 장기능 유지에 관여하는 세균의 다양성이 감소되어 있고,¹⁷⁻¹⁹ 곰팡이 집단이 증가하거나,^{20,21} methanogen 다양성이 감소되었음을¹⁷ 보고하고 있다. 예를 들어, IBD 환자에서 Bacteroidetes와 Lachnospiraceae의 현저한 감소를 보일 뿐만 아니라,¹⁹ 크론병 환자의 생검조직에서는 정상대조군에 비하여 세균 다양성이 감소하였고 특히 *Bacteroides*, *Eubacterium* 및 *Lactobacillus* species가 감소하였다는 보고를 들 수 있다.²² 그런데 동물모델 연구에서 장내 미생물무리의 특정조합(specific subsets)이 장염을 유도하는데 훨씬 효과적이었고, 이 모델의 장내 미생물무리를 조작할 경우 장염이 더욱 심

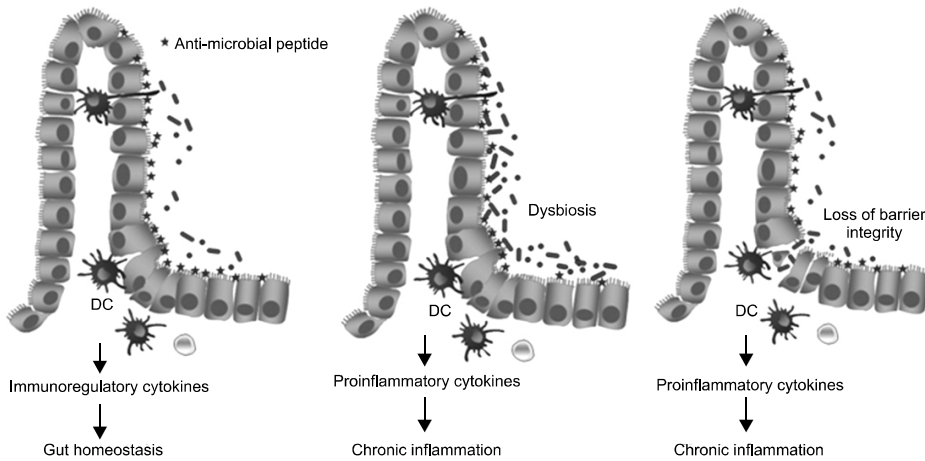


Fig. 1. Simple model for the relationship between enteric microbiota and mucosal immune reactions. DC, dendritic cells.

하게 나타났다.²³ 또한 크론병 환자의 대변을 검사한 결과, 이 질환의 재발기와 활동기(relapse and active disease state)에서는 세균 다양성이 감소되는 반면, 이 시기 이외에는 일시적으로 안정된 상태를 보인다는 점에서,²⁴ 장내 미생물무리의 변동과 이에 의한 면역반응의 왜곡이 상호 관련성이 있을 가능성을 제시해 준다.

오늘날 이런 dysbiosis 현상이 숙주의 유전적 손상과 결합될 때, IBD가 발생 확률이 높아질 수 있다는 이론으로 발전되고 있다. 예를 들어, 그리고 IL-10 knock-out 동물 모델에서 장염을 유도하는데 *E. faecalis*라는 단일 균이 *E. coli*보다 효과적이었다.^{25,26} 뿐만 아니라 IL-10 knock-out 동물 모델과 T 세포 결핍 동물 모델에서 *Helicobacter*의 존재는 장염을 유도할 수 있었다는 보고들이 대표적이라고 할 수 있다.²⁷

그러나 'dysbiosis에 의한 IBD 발생' 이론을 부정하는 논문들도 발표되고 있음을 주목할 필요가 있다. 즉, 크론병 환자의 생검조직을 검사한 결과, 정상대조군에 비하여 세균다양성에서 별다른 차이가 관찰되지 않는다는 보고가 있다.²⁸ 한편 in situ hybridization 방법을 이용해 크론병 환자 조직에서 부착된 균의 수가 정상인보다 높다는 결과를 직접 눈으로 확인한 연구도 있지만,²⁹ 크론병 환자의 궤양부위와 비궤양 부위를 비교한 결과, 세균 다양성이 증가하고 두 그룹 간에 양적인 차이는 없다는 보고들도 있다.³⁰⁻³² 이와 같은 부정적인 연구결과들로 미루어, 점막의 궤양은 dysbiosis에 의한 것이 아니라 dysbiosis 현상은 점막 면역반응의 변화로 인해 이차적으로 나타날 수 있다고도 추론할 수 있다. 즉, IBD 환자의 저변에 깔린 면역학적 왜곡과 환경적 요인이 합해져서 dysbiosis라는 현상이 나타날 수도 있다. 그러나 현재까지도 'dysbiosis에 의한 IBD 발생' 이론을 지지하는 논문들이 계속 발표되고 있고, 무엇보다 '정상적인 미생물무리의 조성이 어떤 것인가'라는 근본적인 문제가 해결되어 있지 않기 때문에 'dysbiosis에 의한 IBD 발생' 이론은 오늘날 거부할 수 없는 논쟁 대상이라는 점을 밝히고자 한다.

3. 특정 장내세균과 IBD와의 연관성

장내 미생물무리 중에서 IBD와 관련 있다고 알려진 균으로는 부착 및 침습성 대장균(adherent and invasive *Escherichia coli*), *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Candida albicans*와 enterotoxigenic *B. fragilis* 등이 거론되고 있다. 이들 중 대표적인 몇 개의 균들을 대상으로 IBD와의 관련성에 대해 고찰해 보기로 한다.

1) 부착 및 침습성 대장균(adherent and invasive *Escherichia coli*, AIEC)

*E. coli*는 IBD와 관련된 균들 중 최초로 보고된 균으로, 오늘날까지 다른 균에 비해 가장 연구가 많이 진행되어 있다.³³⁻³⁸ 즉, adhesive *E. coli*가 궤양성대장염 환자의 대변 68% (대조군 6%)에서 분리되었다는 보고가 초기 연구의 대표적인 예라고 할 수 있다.³⁹ 그렇지만 후속 연구에서 *E. coli* 부착능(adherence) 증가가 관찰되지 않았고,^{40,41} 궤양성대장염 환자 조직 내에서 *E. coli*의 항원이 존재하지 않는다는 보고⁴²로 인해 대장균과 IBD와의 관련성은 점차 잊혀져 가고 있었다. 그러나 장내 미생물무리에 대한 metagenomics 등과 같은 신기술의 발달은 *E. coli*에 대한 관심을 다시 불러일으키게 되었다. 예를 들어, 활동성 크론병 환자에서 대변 장내세균(fecal enterobacteria)의 수가 증가하고 *Enterobacter*와 *Clostridium*에 대한 편모단백(flagellar protein, flagellin)에 대한 항체가 증가한다는 보고를 들 수 있다.⁴³ 특히 직장 생검조직에 대한 형광현미경을 이용한 연구를 통해 Mylonaki 등³⁷은 궤양성대장염에서는 *E. coli*와 *Clostridium*의 정착이 정상대조군에 비해 상대적으로 증가하고 있음을 보고하였다. 또한 만성 회장점막 질환(chronic ileal mucosal lesion) 환자에서의 *E. coli*는 총 세균의 약 50-100%를 차지한다고 한다.⁴⁴ 이뿐만 아니라 *E. coli*에 대한 항체 증가를 보고한 논문

들도 많이 있다. 즉, IBD 환자 혈청에서 *E. coli*의 외막포린 단백질 C (outer-membrane porin C)에 대한 항체와 핵주변부 항-호중구 세포질 항체(perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody)가 증가하는데,⁴⁵ 궤양성대장염 환자의 60-90%에서 이런 항체가 발견되고 이 항체가 인지할 수 있는 세균 단백질에 대한 반응성이 증가할수록 질병의 악성도도 증가한다.⁴⁶

한편 회장 병변을 지닌 크론병 환자의 36%에서 AIEC가 발견된다. 이 균들은 대식세포 내에서도 죽지 않고 생존할 수 있다.^{47,48} 따라서 AIEC가 대식세포에 감염될 경우 육아종(granuloma)을 형성할 수 있을 뿐만 아니라 많은 양의 TNF- α 를 분비할 수 있다. 세포벽이 없는 L-form의 *E. coli* 또한 IBD 환자에서 발견된다.⁴⁹ L-form은 세포벽 항원이 결핍되어 있기 때문에 면역세포가 이 균을 인지할 수 없다. 따라서 숙주 세포 내에서는 L-form의 *E. coli*가 장기간 생존할 수 있다. 그러므로 L-form의 *E. coli*도 AIEC와 동일한 기전으로 IBD에 관여할 수 있을 것으로 보인다.

*E. coli*의 침입에 의한 대식세포의 감염사례는 궤양성대장염보다 크론병에서 뚜렷하게 관찰된다. 즉, Sasaki 등의 연구에 의하면⁵⁰ 크론병 환자에서 발견되는 침습성 세균의 98%가 AIEC로 확인된 반면, 궤양성대장염 환자에서는 42%, 대조군에서는 2%에 불과하였다. 또한 크론병 환자뿐만 아니라 궤양성대장염 환자에서 분리한 *E. coli* 균주 모두 대식세포주(macrophage cell line)에서 TNF- α 를 많이 발현시키고 있었다. 무엇보다 분리한 *E. coli* 균주가 점막상피세포층의 trans-epithelial resistance와 apical junction complex로부터의 작동단백(effector protein) ZO-1와 E-cadherin 발현을 감소시키는 것으로 미루어 이 균이 상피세포층의 방어기능을 파괴하는 역할도 수행하는 것으로 보인다.⁵⁰ 점막-연관 대장균(mucosa-associated *E. coli*)은 IL-8 발현을 증가시킨다.⁵¹ 호중구의 침윤은 IBD 질환의 기본적인 지표라는 점에서 IL-8 발현 증가는 중요한 의미를 지닌다고 할 수 있다. 이와 같은 IL-8 발현은 세균의 편모단백(flagellin)에 의해 초래되는 것으로 보이는데, 특히 상피세포층이 파괴되었을 때 Toll-like receptor-5 (TLR-5)를 통해 이루어지는 것으로 추정하고 있다. 한편 크론병 환자에서 편모단백(flagellin CBir1)에 대한 특이항체의 증가도 보고되고 있다.⁵² 즉, 편모(flagella)를 보유한 *E. coli* O83:H1은 편모를 보유하지 않은 균에 비해 IEC에 쉽게 부착(adherence)되어 내부로 침입(invasion)하고, 그 결과 염증성 cytokine의 발현을 촉진시킨다.⁵³

최근 IBD 환자의 조직에서는 정상인들보다 장내세균수가 3-4배 더 많고, 무엇보다 계통발생학적(phylogenetic) B2+D group에 속하는 *E. coli*의 수가 더 많이 분포할 뿐만 아니라 이것이 독성인자로 작용할 수 있다는 논문이 발표되었다.³³ 또한 IBD 환자에서 분리되는 *E. coli*는 serine protease auto-

transporter protein (SPATE)을 지닌 균주들이 대조군에 비해 더 많다. SPATE 단백질은 세균의 외막(outer membrane)을 통한 물질수송에 관여하는 단백질로 장관의 cell junction의 파괴, 장벽기능(barrier function)의 소실, mucin 분해효소(mucinase) 기능을 나타내므로, IBD 진행에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

지금까지 *E. coli*가 IBD 발현에 관여할 수 있을 것이라는 보고들을 고찰해 보았다. 그러나 IBD와의 연관성을 주장하는 다른 균들과 마찬가지로 AIEC가 IBD 발현 시작에 정말로 관여할 수 있는지는 아직까지 확실한 증거가 없다. 따라서 앞서 기술한 바와 같이 AIEC가 면역반응의 왜곡 또는 점막과외의 결과로 인해 이차적으로 장관 점막에 존재할 가능성을 배제할 수 없다는 점을 재차 지적하고자 한다.

2) Mycobacteria

아주 오랜 기간 동안 *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)가 크론병과 관련되어 있을 것이라는 이론이 제시되고 있다.⁵⁴ 이 이론이 나오게 된 초기 이유는 MAP가 반추동물(ruminant)의 Johne's disease라는 질병의 원인균이기 때문이었다. 즉, 이 질병은 사람의 크론병과 유사하게 육아종 및 장관내 염증(transmural inflammation)을 특징으로 한다.^{55,56} 보다 구체적인 증거로써 IBD 환자의 일부에서 염증조직으로부터 MAP을 분리하였고,⁵⁷⁻⁶¹ anti-MAP 항체의 증가와⁶² 분자생물학적 연구 결과⁶³⁻⁶⁷를 들 수 있다. 그러나 MAP이 IBD 발현에 구체적으로 어떤 역할을 하는지에 대한 연구가 미약할 뿐만 아니라, 이 균이 일차적으로 질병을 일으킬 수 있는지 아니면 염증을 지속시키는 이차적인 기회감염균(secondary opportunistic pathogen) 역할을 하는지에 대한 연구가 미약하다는 점에서 아직까지 MAP은 확실한 IBD 원인으로 인정받지 못하고 있다. 그럼에도 불구하고 MAP이 IBD 발현과 관련이 있을 것이라는 연구결과들을 고찰해 보기로 한다.

균 배양법을 이용한 연구를 소개하면, 크론병 환자 말초혈액에서 MAP의 분포는 50%인데 비하여 궤양성대장염 환자에서는 22%, 건강대조군에서는 0%로 보고한 것이 대표적이다.⁵⁷ 또 다른 연구에서는 크론병 환자 조직의 20%에서 MAP을 분리하였고, 이 균은 숙주 세포 내부에서 증식하므로 점막 깊숙한 곳에 존재한다는 점에서 조직을 잘라 배양할 경우에는 86%에서 균이 분리되었다고 보고하고 있다.⁶¹ 그런데 크론병 환자에서 MAP의 분리가 건강 대조군에 비해 높다는 연구 결과가 나오는 있지만, 많은 수의 크론병 환자에서는 이 균이 분리되지 않고 있다. MAP의 존재를 확인하기 어려운 이유는 이 균이 매우 늦게 자라는 균이기 때문에 분리배양이 어렵다.⁶⁸ 또한 크론병 환자에서 분리된 대부분의 MAP은 세포벽이 소실된 형태(cell wall-defective

organism)를 나타낸다. 따라서 이 균이 *Mycobacteria*에 속함에도 불구하고 acid-fast 염색방법(Ziehl-Neelsen stain)에서 음성으로 나타나는 경우가 흔하다.^{69,70} 따라서 크론병 환자 조직에 이 균이 실제로 존재한다고 하더라도 검출률이 낮게 나타날 수도 있을 가능성을 배제할 수 없다.

분리배양과 조직에서의 확인이 어려운 MAP의 연구를 위해 다양한 분자생물학적 기법과 혈청학적 방법이 이용되고 있다. 예를 들어 MAP에 특이한 insertion element IS900을 타겟으로 하는 polymerase chain reaction (PCR) 방법⁷¹⁻⁷³ 또는 digoxigenin-IS900-specific DNA-labeled probe를 이용한 in situ hybridization 방법⁷⁴을 들 수 있다. 이런 연구 방법을 통해 크론병 환자 조직에서의 MAP DNA 양성률은 궤양성대장염 환자 또는 대조군에 비해 높다는 연구 결과들이 발표되었다.^{59,63,75} 그러나 IS900과 유사한 DNA가 일반 환경에 존재하는 *Mycobacteria*에서도 발견된다는 점에서,^{76,77} MAP DNA를 이용한 연구 결과의 신빙성에 대한 논란이 있다.

혈청학적 연구의 대표적인 예로, 재조합(recombinant) p35 및 p36 MAP 항원에 대한 항체 양성률은 크론병 환자(77%)에서 궤양성대장염(8%)과 대조군(0%)에 비해 매우 높다는 연구 결과를 들 수 있다.⁶² 그러나 크론병 환자에서는 다른 *Mycobacteria*에 대한 항원과 *Saccharomyces cerevisiae* 항원에 대한 항체도 높게 나타난다.⁷⁸ 무엇보다 캐나다인 집단을 대상으로 한 대규모 연구에서 MAP 항체가 분포는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.⁷⁹ 그리고 28개의 환자-대조군 연구(case-control study)에 대한 메타 분석 결과, MAP이 IBD 발생 이전부터 존재하는 것인지 명확하지 않았다.⁶⁴ 이와 같은 연구들을 종합해 볼 때, 혈청학적 연구 결과로 본 균이 IBD와 관련 있다는 결론을 내리기에는 아직까지 미흡한 것으로 보인다.

마지막으로 MAP이 어떻게 장점막 염증반응을 유도하는지에 관한 분자생물학적 연구결과를 소개하고자 한다. 즉, MAP-양성 크론병 환자에서 채취한 점막조직을 배양하면 TNF- α 생성이 MAP-음성 크론병 환자, 궤양성대장염 환자 및 대조군에 비해 월등히 높게 나타나는 것으로 보아 크론병 환자에서의 MAP은 염증반응과 밀접한 관련성을 맺고 있음을 추측하게 해준다.⁸⁰ 그런데 크론병 환자에서는 세포질 내부에서 병원균을 인지할 수 있는 수용체(intracellular pathogen recognition receptor)인 nucleotidebinding oligomerization domain containing 2 (NOD2)에 변이(mutation)를 나타내는 경우가 있다.⁸¹ NOD2는 장조직에 존재하는 면역세포와 장상피세포(intestinal epithelial cell, IEC)에 존재하며 세균의 muramyl dipeptide (MDP)를 인지하여 cytokine을 비롯한 염증성 물질을 생성하게 한다. NOD2 변이를 지닌 크론병 환자에서는 변이가 없는 환자보다 MAP 검출률이 높다.⁸² 그런데 MAP이라는 균을 인지할 수 있는 방법으로는 NOD2

뿐만 아니라 TLR2와 TLR4와 같은 다른 유형인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR)도 관여한다.⁸³ 이와 같은 결과들에 근거하여 크론병 환자에서 MAP을 인식하는 여러 PRR의 변이가 발병기전(pathogenesis)에 관여할 것이라는 이론이 성립되었다. 그런데 MAP에 존재하는 mannan은 탐식세포에 의한 세균파괴를 억제할 뿐만 아니라 탐식작용 자체를 억제한다는 점에서 크론병 질환의 원인으로 거론되고 있기도 하다.⁸⁴ 따라서 크론병 환자에서 MAP을 인식하고 제거하는 기전이 저하된 경우에는 이 균에 의한 염증반응이 더욱 높게 나타날 것이다. 이와 같은 논리에 입각하여 크론병 환자에서 MAP을 제거하는 치료요법은 이론적 타당성을 지니고 있지만, 아직 이 치료법에 대한 효과에 대해서는 결론을 내리기 힘든 상황이다.⁶⁸

3) 황산염 환원 세균(sulfate-reducing bacteria)

세균의 황산염 대사과정(bacterial sulfate metabolism)이 IBD, 특히 궤양성대장염의 원인 또는 이 질환의 지속과 밀접한 관련이 있다는 연구보고들이 있다. 예를 들어, 동물 모델에 sulfated amylopectin, sodium lignosulfonate과 degraded carrageenan과 같은 여러 종류의 황산염 중합체(sulfated polymer)를 식수에 포함시켜 구강 투여할 경우 장염이 발생하고, 이 질환의 중증도(disease severity)는 중합체에 존재하는 황산염의 양과 비례하였다.⁸⁵⁻⁸⁷ 비록 이들 동물모델의 장염이 사람의 궤양성대장염과 양상이 비슷하기는 해도 약간의 차이를 보인다. 즉, 사람의 궤양성대장염에서는 말단부 대장(distal colon)에서부터 염증반응이 시작되는 것에 비해 동물모델에서는 맹장(cecum)에서부터 시작하여 점차 말단(distal)으로 확대되어 간다. 아무튼 동물 모델의 발병기전에 대해서는 아직까지 확실하지 않음에도 불구하고, 투여한 황산염을 장내세균이 처리하는 과정에서 면역활성을 일으키는 물질이 생성되고 그 결과 점막손상이 초래된다는 이론이 제시되고 있다.⁶⁸ 이에 대한 연구들을 고찰해 보기로 한다.

황산염 환원 세균(sulfate-reducing bacteria, SRB)은 유전학적으로 genus *Desulfovibrio*에 속하는 세포내 그람음성 병원균(intracellular gram-negative pathogen)으로 ileal symbiont intracellularis (ISI)라고도 한다. 이 세균은 동물에서 혈액설사증, 식욕부진 및 체중감소 등을 일으키는 전염성 균이다.^{88,89} 그런데 이 균에 의해 발현되는 소견(예를 들어 crypt abscess profusion, epithelial hyperplasia, goblet cell depletion 및 염증세포 침윤 등)은 사람의 IBD와 대단히 유사하다는 점에서 이 균이 IBD의 원인균일 가능성이 제시되고 있다. 예를 들어 궤양성대장염 질환의 활동기에는 95%에서 SRB를 갖고 있는 반면, 무활동기에서는 55%에서만 이 균을 보유하고 있었다는 보고와⁹⁰ genus *Desulfovibrio* 양성률이 건강 대조군(12%)에 비해 IBD 환자군(55%)에서 매우 높다는 연

구결과를 들 수 있다.⁹¹

이 균은 대사과정에서 sulfate를 terminal electron acceptor로 이용한다. 그 결과 sulfate를 sulfide로 환원시킨다. 대사산물인 sulfide의 독성은 cyanide와 거의 동일 수준으로 IEC에 대단히 toxic하다.^{92,93} Sulfide는 장점막에서 다양한 기능을 나타내는데, 예를 들어 sulfide가 butyrate oxidation를 억제함으로써 IEC의 에너지 생성을 억압할 뿐만 아니라, 탐식작용과 세균과괴능력도 저하시킨다.⁹⁴ 또한 sulfide는 IEC의 과증식(hyperproliferation)과 대사과정의 왜곡 등을 유도하는데,⁹⁵ 이와 같은 현상들은 사람의 궤양성대장염 질환에서도 동일하게 관찰된다. 특히 치료를 하지 않은 궤양성대장염 환자의 대변 내에서의 sulfide 농도는 건강 대조군에 비해 매우 높다는 점과⁹⁰ 궤양성대장염 질환 치료에 사용되는 5-ASA는 sulfide 생성(sulfidogenesis)을 억제한다는 점에서^{90,96} SRB에 의한 sulfide 생성과 궤양성대장염 질환과의 관련성을 제시하고 있다. 이 뿐만 아니라 Oghe 등의 보고에 의하면,⁹⁷ 장관의 낭염(pouchitis) 환자에서는 SRB 군수와 sulfide 생성이 월등히 높았고, 항생제인 metronidazole과 ciprofloxacin로 증상이 호전되었을 뿐만 아니라 이 증상 호전은 SRB 군수와 sulfide 농도와 반비례하였다. 한편 대변 치료를 대상으로 연구한 결과에 의하면 SRB의 군수는 건강대조군에 비해 궤양성대장염 환자에서 더 낮았으나, 분리한 세균의 sulfate 환원력은 궤양성대장염 환자에서 분리한 균주가 대조군보다 높게 나타났다.⁹⁸ 또한 궤양성대장염 환자에서 분리한 SRB 군주는 sulfate 농도가 낮은 조건에서도 적응을 잘하여 높은 증식속도를 나타냈다는 점에서 SRB는 장내 염증이라는 환경에서 생태학적으로 선택(ecological selection)된 것으로 추정된다.

4) *Saccharomyces cerevisiae*

크론병 환자에서는 *Saccharomyces cerevisiae* 균 분리가 높을 뿐만 아니라²¹ 항-*Saccharomyces cerevisiae* 항체(anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody, ASCA)도 증가해 있다.⁹⁹ ASCA는 균체 성분 중 mannan이라는 물질에 대한 항체로써, 대식세포에서 균 파괴 기능을 억제시킨다. 이런 현상들이 IBD의 병인과 관련된다는 가설이 제시되고 있다 그러나 ASCA와 반응하는 항원결정기(epitope), 즉 mannan 구조는 *Candida albicans*, MAP과 같은 균들에게도 존재한다.⁸⁴ 따라서 비정상적인 면역반응을 초래할 수 있는 혈중 항체의 증가는 단일 항원에 대한 반응이라기보다는 다양한 균무리들로부터 나오는 다수의 항원복합체에 의한 것이라는 가설로 발전되고 있다.¹⁰⁰ 그러므로 단일균에 의한 IBD 발병기전을 설명하기에는 아직까지 그 논리가 부족하다고 할 수 있다.

5) 장독성 *B. fragilis* (enterotoxigenic *B. fragilis*)

*B. fragilis*는 사람의 정상적인 장내 미생물무리의 구성원으로 잘 알려져있다. 그런데 동일종(species)에 속하는 균으로 enterotoxigenic *B. fragilis* (ETBF)가 보고되었고, 이 균의 독성인자(virulence factor)로 알려진 장독소(enterotoxin, BFT)는 분자량이 약 20,000 dalton인 zinc-dependent metalloprotease이다.¹⁰¹ 그런데 활동성 IBD 환자에서 ETBF 검출률이 높게 나타났다는 보고로 미루어,^{102,103} ETBF 감염증이 IBD와 관련성이 높다는 가설이 제기되고 있다. 또한 동물실험모델에서 ETBF 자체가 장염을 일으킬 뿐만 아니라 dextran sodium sulfate (DSS)로 유도한 장염을 더욱 악화시킨다.¹⁰⁴ 따라서 ETBF가 장관 내에 정착할 경우 IBD의 유발 가능성이 높아질 뿐만 아니라 장염을 더욱 악화시키는 인자로 작용하는 것 같다.

ETBF에 의한 염증발현은 세균에서 분비한 BFT를 통해 이루어진다. 즉, BFT와 접촉한 IEC는 초기에 NF- κ B 신호 전달을 통해 IL-8을 증가시켜 호중구의 침윤과 점막염증을 위한 시그널을 생성할 뿐만 아니라, cyclooxygenase (COX)-2를 통한 점액 분비 기능도 나타낸다.¹⁰⁵⁻¹¹⁰ 또한 BFT와의 접촉시간이 길어지면 IEC는 apoptosis로 이어진다.¹¹¹ 이와 같은 여러 반응들은 IBD의 발병기전과 유사하다고 할 수 있다. 최근 동물모델에서 ETBF 감염증은 대장암 발생을 유도할 수 있음이 증명되어,¹¹² 오늘날 ETBF는 IBD 병인과 관련된 신중 후보 세균으로 등장하고 있다.

4. 장내 미생물무리에 대한 숙주 면역반응

장내 미생물무리는 영양소의 소화/흡수 과정에 도움을 줄 뿐만 아니라 병원균과의 영양 경쟁, 항-미생물 인자(antimicrobial substance)의 분비 등을 통해 병원균의 정착을 방어하는 기능도 수행한다. 또한 혈관생성(angiogenesis)과 IEC의 발생(development)을 촉진하기도 한다.¹¹³ 이와 같은 기능들은 장관 내의 정상적인 면역반응을 구성하는 데 대단히 중요하다. 정상적인 면역반응이라 함은 정상적인 장내 미생물무리, 즉 비병원성 공생균(commensal)에 대해서는 면역관용(tolerance)을 유지함과 동시에 병원균에 대해서는 효과적인 방어면역이 발현되는 것을 의미한다. 이런 면역반응의 균형이 장관의 항상성(gut homeostasis)을 유지하는 데 대단히 중요하다. 특히 장내미생물에 대한 숙주반응이 적절한 균형을 유지할 경우 IBD 발현이 억제된다는 점에서, 이 균형 파괴가 IBD 병인론의 중요한 인자로 간주되고 있다(Fig. 1).¹¹⁴ 그 예로써, IBD 환자에서 관찰되는 미생물무리에 대한 왜곡된 면역반응에 대해 고찰하고자 한다.

1) 장내 미생물무리와 장상피세포와의 관계

IEC는 장관 내부와 고유층(lamina propria)에 있는 면역세

포 사이의 장벽(barrier) 역할을 한다. 건강한 상태에서는 숙주에서 유도되는 feedback mechanism이 장내 미생물무리에 대한 과도한 IEC 반응을 억제하는 반면, 만성염증에서는 이와 같은 통제 능력이 감소되어 있다.¹¹⁵ 앞서 기술하였듯이 IEC와 면역세포는 TLR, Nod2, C-type lectins과 integrin과 같은 PRR을 보유하고 있는데, 이런 수용체가 미생물을 인지하여 면역반응을 조절한다.¹¹⁵⁻¹²¹ 그런데 PRR에 의해 촉발되는 숙주면역반응은 어떤 특정 세균을 대상으로 한다기보다 다수의 세균을 목표로 하고 있으므로 비병원성 공생균과 병원균 사이의 차별성은 제공하지 않는다.^{115,122}

병원균이 비병원성 공생균과 다른 점은 점막표면에 정착할 수 있는 능력과 점막 내부로의 침입 능력이라고 할 수 있다. 정상개체는 이 둘을 구분하여 면역반응을 조절해야 하는데, 그 기전으로 PRR의 구분(compartmentalization)과 PRR 신호 전달의 선별적인 조절(differential regulation)이 거론되고 있다.^{115,123} 예를 들어, 만성염증에서는 TLR과 NF- κ B 활성이 정상보다 증가하는 반면, 건강한 개체의 장관에서는 A20, ST2, PPAR γ 와 같은 분자가 TLR과 NF- κ B 신호 경로를 정상 수준으로 억제하는 방향으로 작용한다.^{124,125} 따라서 건강한 개체의 장내 미생물무리는 IEC에서 염증성 시그널의 발현이 제한적일 수밖에 없다. 즉, 정상 상태에서는 앞서 언급한 분자들에 의해 ubiquitin-proteasome system과 NF- κ B 활성이 적절하게 억제/통제되기 때문이다.¹²⁴⁻¹²⁶ 이외에도 특정 세균물질성분이 장관 내에 지속적으로 존재하는데, 이들이 IEC에서 TLR2와 TLR4의 발현을 억제하고, 그 결과 낮은 반응성(hyposponsiveness)을 유도하여 과도한 면역반응에 대한 완충장치 역할을 한다.¹²⁷ 이러한 과정은 장점막 내부에 존재하는 수직상세포(dendritic cell, DC), 대식세포, T 및 B 세포와 같은 작동세포(effector cell)들을 통해 이루어진다.¹¹³ 즉, 장내 미생물무리와 접촉한 IEC는 면역반응을 조절할 수 있는 cytokine (immunoregulatory cytokine)을 발현시켜 작동세포들의 면역반응을 조절하게 된다(Fig. 1).

한편 IBD 환자에서는 숙주 면역체계를 조절하는 유전자의 돌연변이가 자주 발견된다. 가장 잘 알려진 것이 *NOD2/CARD15* 돌연변이로, 이로 인해 장내 미생물무리의 인지가 결핍되어 면역반응이 왜곡되는 경우이다. *NOD2/CARD15*는 세균 세포벽의 peptidoglycan 구성성분인 MDP를 인지하는 PRR이다. 즉, MDP가 이 PRR과 결합하면 그 시그널이 NF- κ B와 연결되어 친염증 cytokine을 생성하여 세균제거(bacterial clearance) 기능을 한다. 이 수용체는 단핵세포, Paneth cell 그리고 IEC 등의 세포에 존재한다. 따라서 이와 같은 신호전달경로를 조절하는 유전자의 손상은 결국 IBD이 발생과 이 질환을 지속시키는데 관여할 것이다.

(1) **염증성 장질환과 장상피세포에 의한 물리적 장벽:** IEC는 장내미생물의 translocation을 방지하기 위하여 대단히

춤춤하게 밀착하여 물리적인 장벽을 형성하고 있다. 이와 같은 물리적 장벽을 유지하기 위해 *DLG5*, *SLC22A4*와 *MDR1*과 같은 많은 유전자들이 관여한다.¹²⁸⁻¹³² 만일 이 유전자에 손상이 생길 경우 물리적 장벽이 파괴되어 IBD가 발생할 수 있다. 물리적 장벽의 파괴는 결국 장투과성(intestinal permeability)의 증가로 이어진다. 예를 들어, 크론병 환자와 그 가계에서는 장투과성이 증가할 뿐만 아니라,¹³³ 장투과성 정도가 본 질환의 재발(relapse)에 대한 예측 인자일 것이라는 견해도 제시되고 있다.^{134,135} 그 결과 symbiosis가 초래되고 장내미생물의 translocation이 일어나 IBD 질환을 지속시키는 데 관여한다.⁹

(2) **염증성 장질환과 장점막의 화학적 장벽:** 장내미생물의 translocation을 방지하기 위하여 물리적인 장벽 이외에도 IEC는 화학물질을 생성하여 이중의 장벽을 만들고 있다. 즉, IEC와 세균과의 접촉을 제한하여 면역반응을 낮추는 인자로 IgA와 mucus, 그리고 anti-microbial peptide를 들 수 있다. 예를 들어 IgA 결핍 마우스에서는 특정세균의 팽창을 유도하는 반면, 장내 고유층에서의 IgA 생성을 재건하였다니 장내 미생물무리의 조성이 정상으로 회복된다는 보고로 미루어 장연관 림프조직(gut-associated lymphoid tissue, GALT)에서의 IgA 합성은 장내 미생물무리를 정상적으로 유지하는데 대단히 중요하다고 할 수 있다.¹³⁶

IEC로부터 생성되는 또 다른 인자로 anti-microbial peptide가 있다.¹³⁷ 대표적인 anti-microbial peptide는 defensins, cathelicidin LL-37, lysozyme과 phospholipase A를 들 수 있다. 이외에도 ubiquicidin, ribosomal protein, 호산구(eosinophil)에서 분비되는 각종 단백, hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatic-associated protein (HIP/PAP), histone 등도 자신의 고유 기능 이외에 항-미생물 기능을 나타낸다.^{118,138,139} 이 중에서 defensin에 대해 기술하고자 한다.

Defensin은 그람양성 및 음성균, 곰팡이, 원생생물과 외피를 갖는 바이러스(enveloped virus)에 대해 항-미생물효과를 나타낸다. 그 기전은 막투과(membrane permeabilization)의 증가, 세포벽 파괴효소의 활성화, 막부착 효소 및 세포내 기전의 방해 등을 통해 이루어진다.^{140,141} 사람 장관에서 지속적으로(constitutive) 발현되는 defensin으로는 Paneth cell로부터 발현되는 human defensin (HD)5와 HD6, 그리고 IEC로부터 발현되는 human β -defensin (HBD)-1을 들 수 있다. 반면 IEC로부터 발현되는 HBD-2와 HBD-3는 특정 cytokine과 염증 반응을 통해 유도(induction)되는 antimicrobial peptide이다. 특히 크론병에서는 이들 defensin과 LL-37의 발현이 감소된 예가 흔하다는 점에서,^{142,143} anti-microbial peptide의 발현을 감소시키는 인자는 IBD와 밀접한 관련성이 있음을 알 수 있다.

예를 들어 *NOD2* knock-out 마우스는 Paneth cell의 de-

fensin 생성이 감소되어 *Listeria monocytogenes*의 장관내 감염이 증가할 뿐만 아니라 사람의 크론병과 비슷한 장내 질환이 발견된다.¹⁴⁴ IBD 환자의 생검조직 연구 결과, HD5 발현이 감소되어 있었다.^{145,146} 무엇보다 *CARD15* 유전자의 결함이 발견된 환자들은 유전적 결함이 없는 환자들보다 HD5 발현이 더욱 감소하였다.¹⁴⁶ 그리고 크론병 환자의 장조직에서 HBD-2에 대한 유전자 copy-number가 낮게 나타난다.¹⁴⁷ 이와 같은 연구들은 유전적 요인에 의한 defensin의 발현 감소가 dysbiosis를 유발하여 ICE와 장내 미생물무리와의 접촉 빈도를 증가시키고, 그 결과 IBD 발생 또는 증상을 더욱 악화시킬 것이라는 이론으로 발전하게 된다.

2) 장내 미생물무리와 수지상세포와의 관계

IEC와 같이 DC도 TLR, NOD, C-type lectin, integrin과 같은 PRR을 보유하고 있다. 그런데 장점막 근처에 위치한 DC는 IEC 사이로 수지상돌기를 돌출시켜 장관 안에 있는 미생물 항원을 획득할 수 있다(Fig. 1).^{148,149} 따라서 PRR을 통해 인지한 다양한 미생물무리 항원은 면역반응으로 이어지게 되는데, 장점막 면역계에서 DC는 선천면역(innate immunity)과 적응면역(adaptive immunity)을 유도하는 데 결정적인 역할을 한다.¹⁵⁰ 예를 들어, IEC의 신호를 받은 DC는 IL-10을 증가시키고 IL-12를 낮춤으로써 장내 미생물무리에 대한 면역관용을 유도한다.¹⁵¹ 또한 외부 자극이 없이도 점막 내 DC는 thymic stromal lymphopoietin 등을 지속적으로 분비시킴으로써 비염증성 혹은 면역관용 DC (non-inflammatory or tolerogenic DC)를 유도한다.¹⁵¹ 이와 같은 면역조절 기능은 미생물무리와 접촉한 IEC와의 cross-talk을 통해 이루어진다.

세균이 DC의 성숙(maturation)을 유도하는 능력은 특정 세균의 표면인자(예를 들어 그람음성균의 LPS)에 달려있다.¹⁵² 만일 이와 같이 잘 조절되고 있는 면역반응이 왜곡될 경우 IBD가 초래될 수 있다. 그런데 probiotics의 일종인 *Bifidobacterium breve*의 발효산물은 DC의 성숙, 활성화 및 생존을 조절할 수 있다.¹⁵³ 특히 그람음성균 중 젖산균(lactic acid-producing probiotic bacteria)은 오히려 면역관용 DC를 유도한다. 그리고 이런 면역관용 DC를 마우스에 도입하면 화학적으로 유도되는 장염을 방어할 수 있다는 보고로 미루어¹⁵⁴ 장내 미생물무리의 조성에 따라 실험적 IBD가 유도되거나 억제되는 방향으로 나아갈 수 있다는 점에서 DC는 IBD 치료방법의 수단으로 각광을 받고 있다.

3) 장내 미생물무리와 T 세포와의 관계

장내 미생물무리는 장기간에 걸쳐 숙주 내에서 생존/진화하면서 장관 내의 복잡한 환경에 생존할 수 있는 능력을 획득한 것으로 보인다. 이와 같은 공생자(symbiont)의 정착에 관한 분자생물학적 기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지

않으나, 대단히 섬세한 T 세포 표현형(phenotype)의 균형 때문으로 추측하고 있다. 예를 들어, 무균 마우스(germ-free mice)에서는 IL-17, IFN- γ , TNF- α 및 IL-10을 생성할 수 있는 CD4+ T 세포의 비율이 낮다는 보고로 미루어 장내 미생물무리는 CD4+ T 세포의 발달에 관여할 것으로 보인다.^{155,156} 그리고 장내 미생물무리는 염증성 물질을 생성하는 CD4+ T 세포의 증식을 촉진할 것으로 예상하고 있다.^{155,157,158}

최근 IBD 병인론에서 Th17 세포의 중요성이 거론되고 있다. Th17 세포는 IL-17을 분비하는 T 세포로 자가면역질환(autoimmune disease)의 원인으로 알려져 있다. 그런데 정상 장점막에서 Th17 세포는 항-미생물 면역반응(anti-microbial immunity)을 나타내기도 한다. 즉, IL-22 등을 분비하여 IEC를 자극함으로써 anti-microbial peptide를 분비시키고, 그 결과 장내 병원균을 제거함과 동시에 미생물무리의 수를 적정 수준으로 유지시킨다. 그렇지만 적정 수준 이상의 과도한 Th17 세포 반응은 IBD 질환과 연결된다. 즉, 장내 미생물무리로부터 생성되는 ATP는 고유층 내부에 있는 CD70^{high} CD11^{low} 세포를 활성화시키고 Th17 세포의 분화를 더욱 촉진시킨다.¹⁵⁹ 한편 대표적인 비병원성 공생균인 *B. fragilis*는 장관 내에서 친염증성 Th17 세포를 억제시키고, IL-10을 생성할 수 있는 CD4+ T 세포를 활성화시켜 면역관용을 유도한다.¹⁶⁰ 그렇지만 BFT를 분비하는 ETBF는 Th17 CD4+ 세포 반응을 통해 IBD와 대장암을 유발하기도 한다.¹¹²

Th17 세포 이외에도 Foxp3 regulatory T 세포(Treg)의 역할도 거론되고 있다. 즉, 동물모델에서 Treg을 제거하면 IBD가 발현되는 반면,¹⁶¹ probiotics인 *Lactobacillus acidophilus*는 TGF- β 의 발현 증가를 통해 Treg의 기능을 회복시켜 IBD 증상을 완화시킨다.¹⁶² 이와 같은 여러 결과들을 종합해 볼 때, Th17:Treg 균형과 장내 미생물무리의 조성은 밀접한 관계를 갖고 있다고 할 수 있다. 따라서 장내 미생물무리의 조성 변화, 즉 dysbiosis는 면역기능의 균형 파괴와 연결되어 IBD의 발현과 증상 악화로 연결될 수 있을 것이다.

결 론

숙주가 장내 미생물무리를 유지하는 이유는 영양소의 소화와 흡수, 병원균의 정착 방해, 정상적인 면역반응의 유지 등을 들 수 있다. 그렇지만 개체에 따라서는 장내 미생물무리에 대한 면역반응이 질병으로 발전할 가능성이 있다. 이와 같은 병적인 기능을 차단하기 위하여 숙주는 장관 미생물무리에 대한 면역반응을 적절히 통제하고 있다. 즉, 미생물무리와 숙주 면역반응 사이에는 균형이 형성되어 있다고 할 수 있다. 이 균형이 파괴되면 미생물무리의 조성 변화(dysbiosis)가 초래되어 만성 염증으로 이어진다. 따라서

dysbiosis를 초래할 수 있는 인자들과 균의 IEC 부착 그리고 장점막 내부로의 침입을 증가시킬 수 있는 요인들은 IBD 발생과 지속을 위한 중요한 인자라고 할 수 있다. 이번 중설에서는 장내 미생물무리에 의한 IBD 연관성에 대해 고찰하였다. 앞으로 숙주-미생물무리의 상호관계에 관한 연구가 더욱 진행될 경우 IBD 발병기전을 보다 정확하게 규명하게 될 것이고, 그 결과 새로운 치료방법의 확립에 기여할 것으로 보인다.

참고문헌

- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134:577-594.
- Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-211.
- Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1034-1041.
- Pène J, Chevalier S, Preisser L, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008;180:7423-7430.
- Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008;1682-1689.
- Shale M, Ghosh S. Beyond TNF, Th1 and Th2 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;1349-1351.
- Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991;28;338:771-774.
- D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:262-267.
- Salzman NH, Bevins CL. Negative interactions with the microbiota: IBD. *Adv Exp Med Biol* 2008;635:67-78.
- Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe* 2005;11:247-251.
- Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:685-693.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
- Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Lett Appl Microbiol* 2007;44:343-350.
- Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res* 2007;14:169-181.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13780-13785.
- Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut* 2004;53:1057.
- Scanlan PD, Marchesi JR. Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces. *ISME J* 2008;2:1183-1193.
- Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:1319-1323.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13780-13785.
- Kühbacher T, Ott SJ, Helwig U, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut* 2006;55:833-841.
- Ott SJ, Kühbacher T, Musfeldt M, et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:831-841.
- Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:685-693.
- Rath HC, Schultz M, Freitag R, et al. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun* 2001;69:2277-2285.
- Scanlan PD, Shanahan F, O'Mahony C, Marchesi JR. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2006;44:3980-3988.
- Balish E, Warner T. *Enterococcus faecalis* induces inflammatory bowel disease in interleukin-10 knockout mice. *Am J Pathol* 2002;160:2253-2257.
- Kim SC, Tonkonogy SL, Albright CA, et al. Variable phenotypes of enterocolitis in interleukin 10-deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria. *Gastroenterology* 2005;128:891-906.

27. Burich A, Hershberg R, Waggle K, et al. *Helicobacter*-induced inflammatory bowel disease in IL-10- and T cell-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:764-778.
28. Prindiville T, Cantrell M, Wilson KH. Ribosomal DNA sequence analysis of mucosa-associated bacteria in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:824-833.
29. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005;43:3380-3389.
30. Seksik P, Lepage P, de la Cochetière MF. Search for localized dysbiosis in Crohn's disease ulcerations by temporal temperature gradient gel electrophoresis of 16S rRNA. *J Clin Microbiol* 2005;43:4654-4658.
31. Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, et al. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2006;44:4136-4141.
32. Bibiloni R, Mangold M, Madsen KL, Fedorak RN, Tannock GW. The bacteriology of biopsies differs between newly diagnosed, untreated, Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *J Med Microbiol* 2006;55:1141-1149.
33. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepehri S, Krause DO. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56:669-675.
34. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, et al. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology* 2004;127:80-93.
35. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127: 412-421.
36. Conte MP, Schippa S, Zamboni I, et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1760-1767.
37. Mylonaki M, Rayment NB, Rampton DS, Hudspith BN, Brostoff J. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:481-487.
38. Burke DA, Axon AT. Adhesive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease and infective diarrhoea. *BMJ* 1988;297:102-104.
39. Giaffer MH, Holdsworth CD, Duerden BI. Virulence properties of *Escherichia coli* strains isolated from patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992;33:646-650.
40. Hartley MG, Hudson MJ, Swarbrick ET. Adhesive and hydrophobic properties of *Escherichia coli* from the rectal mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:63-67.
41. Schultsz C, Moussa M, van Ketel R, Tytgat GN, Dankert J. Frequency of pathogenic and enteroadherent *Escherichia coli* in patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Clin Pathol* 1997;50:573-579.
42. Walmsley RS, Anthony A, Sim R, Pounder RE, Wakefield AJ. Absence of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Klebsiella pneumoniae* antigens within inflammatory bowel disease tissues. *J Clin Pathol* 1998;51:657-661.
43. Subramanian S, Campbell BJ, Rhodes JM. Bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:475-484.
44. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:1405-1413.
45. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000;68:1542-1548.
46. Abad E, Tural C, Mirapeix E, Cuxart A. Relationship between ANCA and clinical activity in inflammatory bowel disease: variation in prevalence of ANCA and evidence of heterogeneity. *J Autoimmun* 1997;10:175-180.
47. Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1277-1283.
48. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, et al. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun* 2001;69:5529-5537.
49. Belsheim MR, Darwish RZ, Watson WC, Schieven B. Bacterial L-form isolation from inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 1983;85:364-369.
50. Sasaki M, Sitaraman SV, Babbin BA, et al. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Lab Invest* 2007;87:1042-1054.
51. Subramanian S, Rhodes JM, Hart CA, et al. Characterization of epithelial IL-8 response to inflammatory bowel disease mucosal *E. coli* and its inhibition by mesalamine. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:162-175.
52. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004;113: 1296-1306.
53. Eaves-Pyles T, Allen CA, Taormina J, et al. *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal

- epithelial cells. *Int J Med Microbiol* 2008;298:397-409.
54. Dalziel TK. Chronic intestinal enteritis. *Br Med J* 1913;2: 1068-1070.
 55. Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis and Johne's disease. *Lancet Infect Dis* 2003;3:507-514.
 56. Scanu AM, Bull TJ, Cannas S, Sanderson JD, et al. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in irritable bowel syndrome and comparison with Crohn's and Johne's diseases: common neural and immune pathogenicities. *J Clin Microbiol* 2007;45:3883-3890.
 57. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004;364: 1039-1044.
 58. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, Coutu JA. Spheroplastic phase of mycobacteria isolated from patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 1986;24:357-363.
 59. Sechi LA, Scanu AM, Molicotti P, et al. Detection and Isolation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from intestinal mucosal biopsies of patients with and without Crohn's disease in Sardinia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1529-1536.
 60. Elshagier A, Prantera C, Moreno C, Ivanyi J. Antibodies to *Mycobacterium paratuberculosis*-specific protein antigens in Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1992;90:503-508.
 61. Schwartz D, Shafraan I, Romero C, et al. Use of short-term culture for identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in tissue from Crohn's disease patients. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:303-307.
 62. Naser S, Shafraan I, El-Zaatari F. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Crohn's disease is serologically positive. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:282.
 63. Abubakar I, Myhill D, Aliyu SH, Hunter PR. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:401-410.
 64. Mendoza JL, Lana R, Díaz-Rubio M. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and its relationship with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:417-422.
 65. Hulten K, El-Zimaity HM, Karttunen TJ, et al. Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Crohn's diseased tissues by in situ hybridization. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1529-1535.
 66. Dell'Isola B, Poyart C, Goulet O, et al. Detection of *Mycobacterium paratuberculosis* by polymerase chain reaction in children with Crohn's disease. *J Infect Dis* 1994;169:449-451.
 67. Lisby G, Andersen J, Engbaek K, Binder V. *Mycobacterium paratuberculosis* in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:923-929.
 68. Macfarlane S, Steed H, Macfarlane GT. Intestinal bacteria and inflammatory bowel disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009;46:25-54.
 69. Markesich DC, Graham DY, Yoshimura HH. Progress in culture and subculture of spheroplasts and fastidious acid fast bacilli isolated from intestinal tissues. *J Clin Microbiol* 1988;26:1600-1603.
 70. Gitnick G, Collins J, Beaman B, et al. Preliminary report on isolation of mycobacteria from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:925-932.
 71. Green EP, Tizard MLV, Moss MT, et al. Sequence and characteristics of IS900, an insertion identified in a human Crohn's disease isolate of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Nucleic Acid Res* 1989;17:9063-9073.
 72. Kunze ZM, Wall S, Appelberg R, et al. IS901, a new member of a widespread class of atypical insertion sequences is associated with pathogenicity in *Mycobacterium avium*. *Mol Microbiol* 1991;5:2265-2272.
 73. Hermon-Taylor J, Bull TJ, Sheridan JM, et al. Causation of Crohn's disease by *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Can J Gastroenterol* 2000;14:521-539.
 74. Jeyanathan M, Alexander DC, Turenne CY, Girard C, Behr MA. Evaluation of in situ methods used to detect *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in samples from patients with Crohn's Disease. *J Clin Microbiol* 2006;44:2942-2950.
 75. Sanderson JD, Moss MT, Tizard ML, Hermon-Taylor J. *Mycobacterium paratuberculosis* DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992;33:890-896.
 76. Cousins DV, Whittington R, Marsh I, et al. Mycobacteria distinct from *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* isolated from the faeces of ruminants possess IS900-like sequences detectable by IS900 polymerase chain reaction: implications for diagnosis. *Mol Cell Probes* 1999;13:431-442.
 77. Englund S, Bolske G, Johansson KE. An IS900-like sequence found in a *Mycobacterium* sp. other than *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *FEMS Microbiol Lett* 2002;209:267-271.
 78. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J*

- Gastroenterol 2001;96:730-734.
79. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:1129-1135.
 80. Clancy R, Ren Z, Turton J, Pang G, Wettstein A. Molecular evidence for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) in Crohn's disease correlates with enhanced TNF- α secretion. *Dig Liver Dis* 2007;39:445-451.
 81. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frame shift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.
 82. Sechi LA, Gazouli M, Ikonopolous JC, et al. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, genetic susceptibility to Crohn's disease, and Sardinians: the way ahead. *J Clin Microbiol* 2005;43:5275-5277.
 83. Ferwerda G, Kullberg BJ, de Jong DJ, et al. *Mycobacterium paratuberculosis* is recognized by Toll-like receptors and NOD2. *J Leucocyte Biol* 2007;82:1011-1018.
 84. Mpofo CM, Campbell BJ, Subramanian S, et al. Microbial mannan inhibits bacterial killing by macrophages: a possible pathogenic mechanism for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;133:1487-1498.
 85. Marcus R, Watt J. Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals. *Lancet* 1969;2:489-490.
 86. Marcus AJ, Marcus SN, Marcus R, Watt J. Rapid production of ulcerative disease of the colon in newly-weaned guinea-pigs by degraded carrageenan. *J Pharm Pharmacol* 1989;41:42342-42346.
 87. Watt J, Marcus R. Experimental ulcerative disease of the colon in animals. *Gut* 1973;14:506-510.
 88. Gebhart CJ, Barns SM, McOrist S, Lin GF, Lawson GHK. Ileal Symbiont Intracellularis, an obligate intracellular bacterium of porcine intestines showing a relationship to *Desulfovibrio* species. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43:533-538.
 89. Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, et al. Intracellular *Campylobacter*-like organism from ferrets and hamsters with proliferative bowel disease is a *Desulfovibrio* spp. *J Clin Microbiol* 1994;32:1229-1237.
 90. Pitcher MCL, Beatty ER, Cummings JH. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:64-72.
 91. Loubinoux J, Bronowicji JP, Pereira IAC, Moungenel JL, Faou AE. Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Ecol* 2002;40:107-112.
 92. Pitcher MCL, Beatty ER, Harris RM, Waring RH, Cummings JH. Sulfur metabolism in ulcerative colitis. Investigation of detoxification enzymes in peripheral blood. *Dig Dis Sci* 1998;43:2080-2085.
 93. Levitt MD, Furne J, Springfield J, Suarez F, DeMaster E. Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa. *J Clin Invest* 1999;104:1107-1114.
 94. Gardiner KR, Halliday MI, Barclay GR, et al. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;36:897-901.
 95. Christl S, Eisner HD, Kasper H, Scheppach W. Antagonistic effects of sulfide and butyrate on proliferation of colonic mucosa: a potential role for these agents in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:2477-2481.
 96. Dzierzewicz Z, Cwalina B, Weglarz L, Wisniowska B, Szczerba J. Susceptibility of *Desulfovibrio desulfuricans* intestinal strains to sulfasalazine and its biotransformation products. *Med Sci Mon* 2004;10:185-190.
 97. Oghe H, Furne J, Springfield J, et al. Association between fecal hydrogen sulfide production and pouchitis. *Dis Col Rect* 2005;48:469-475.
 98. Gibson GR, Cummings JH, Macfarlane GT. Growth and activities of sulphate reducing bacteria in gut contents from healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiol Ecol* 1991;86:103-112.
 99. McKenzie H, Main J, Pennington CR, Parratt D. Antibody to selected strains of *Saccharomyces cerevisiae* (baker's and brewer's yeast) and *Candida albicans* in Crohn's disease. *Gut* 1990;31:536-538.
 100. Adams RJ, Heazlewood SP, Gilshenan KS, et al. IgG antibodies against common gut bacteria are more diagnostic for Crohn's disease than IgG against mannan or flagellin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:386-396.
 101. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:349-369.
 102. Prindiville TP, Sheikh RA, Cohen SH, et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. *Emerg Infect Dis* 2000;6:171-174.
 103. Basset C, Holton J, Bazeos A, et al. Are *Helicobacter species* and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2004;49:1425-1432.
 104. Rabizadeh S, Rhee KJ, Wu S, et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a potential instigator of colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1475-1483.
 105. Kim JM, Oh YK, Kim YJ, Oh HB, Cho YJ. Polarized secretion of CXC chemokines by human intestinal epithelial

- cells in response to *Bacteroides fragilis* enterotoxin: NF- κ B plays a major role in the regulation of IL-8 expression. Clin Exp Immunol 2001;123:421-427.
106. Kim JM, Cho SJ, Oh YK, et al. Nuclear factor- κ B activation pathway in intestinal epithelial cells is a major regulator of chemokine gene expression and neutrophil migration induced by *Bacteroides fragilis* enterotoxin. Clin Exp Immunol 2002;130:59-66.
 107. Kim JM, Jung HY, Lee JY, et al. Mitogen-activated protein kinase and activator protein-1 dependent signals are essential for *Bacteroides fragilis* enterotoxin-induced enteritis. Eur J Immunol 2005;35:2648-2657.
 108. Kim JM, Lee JY, Yoon YM, et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces cyclooxygenase-2 and fluid secretion in intestinal epithelial cells through NF-kappaB activation. Eur J Immunol 2006;36:2446-2456.
 109. Kim JM, Lee DH, Kim JS, et al. 5,7-dihydroxy-3,4,6-trimethoxyflavone inhibits the inflammatory effects induced by *Bacteroides fragilis* enterotoxin via dissociating the complex of heat shock protein 90 and I κ B α and I κ B kinase-gamma in intestinal epithelial cell culture. Clin Exp Immunol 2009;155:541-551.
 110. Wu S, Powell J, Mathioudakis N, et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 through mitogen-activated protein kinases and a tyrosine kinase-regulated nuclear factor- κ B pathway. Infect Immun 2004;72:5832-5839.
 111. Kim JM, Lee JY, Kim YJ. Inhibition of apoptosis in *Bacteroides fragilis* enterotoxin-stimulated intestinal epithelial cells through the induction of c-IAP-2. Eur J Immunol 2008;38:2190-2199.
 112. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. Nat Med 2009;15:1016-1022.
 113. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat Rev Immunol 2008;8:411-420.
 114. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:390-407.
 115. Clavel T, Haller D. Bacteria- and host-derived mechanisms to control intestinal epithelial cell homeostasis: implications for chronic inflammation. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1153-1164.
 116. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. Gut 2005;54:1182-1193.
 117. Cario E, Podolsky DK. Intestinal epithelial TOLLerance versus inTOLLerance of commensals. Mol Immunol 2005;42:887-893.
 118. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. Science 2006;313:1126-1130.
 119. Gironella M, Iovanna JL, Sans M, Gil F, et al. Anti-inflammatory effects of pancreatitis associated protein in inflammatory bowel disease. Gut 2005;54:1244-1253.
 120. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. J Exp Med 2003;197:1107-1117.
 121. Underhill D, Braun J. Current understanding of fungal microflora in inflammatory bowel disease pathogenesis. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1147-1153.
 122. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 2006 24;124:837-848.
 123. Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. Semin Immunol 2007;19:106-115.
 124. Kelly D, Campbell JI, King TP, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol 2004;5:104-112.
 125. Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. Trends Immunol 2005; 26:326-333.
 126. Kumar A, Wu H, Collier-Hyams LS, et al. Commensal bacteria modulate cullin-dependent signaling via generation of reactive oxygen species. EMBO J 2007;26:4457-4466.
 127. Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hypersensitiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. Gastroenterology 2004;126:1054-1070.
 128. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, et al. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. Nat Genet 2004;36:476-480.
 129. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. Nat Genet 2004;36:471-475.
 130. Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, et al. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. Gut 2006;55:1114-1123.
 131. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, et al. The con-

- tribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:1854-1864.
132. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004;5:530-539.
 133. Katz KD, Hollander D, Vadheim CM, et al. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. *Gastroenterology* 1989;97:927-931.
 134. Arnott ID, Kingstone K, Ghosh S. Abnormal intestinal permeability predicts relapse in inactive Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1163-1169.
 135. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993;341:1437-1439.
 136. Tsuji M, Suzuki K, Kinoshita K, Fagarasan S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin Immunol* 2008;20:59-66.
 137. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006;169:1901-1909.
 138. Howell SJ, Wilk D, Yadav SP, Bevins CL. Antimicrobial polypeptides of the human colonic epithelium. *Peptides* 2003;24:1763-1770.
 139. Tollin M, Bergman P, Svenberg T, et al. Antimicrobial peptides in the first line defence of human colon mucosa. *Peptides* 2003;24:523-530.
 140. Sahl HG, Pag U, Bonness S, et al. Mammalian defensins: structures and mechanism of antibiotic activity. *J Leukoc Biol* 2005;77:466-475.
 141. Hale JD, Hancock RE. Alternative mechanisms of action of cationic antimicrobial peptides on bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:951-959.
 142. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:215-223.
 143. Schaubert J, Rieger D, Weiler F, et al. Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:615-621.
 144. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:731-734.
 145. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004;53: 1658-1664.
 146. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18129-18134.
 147. Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, et al. A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006;79:439-448.
 148. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361-367.
 149. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005;307:254-258.
 150. Pulendran B, Tang H, Denning TL. Division of labor, plasticity, and crosstalk between dendritic cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2008;20:61-67.
 151. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol* 2005;6:507-514.
 152. Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Dewulf J, Pot B, Granette C. Differential crosstalk between epithelial cells, dendritic cells and bacteria in a co-culture model. *Int J Food Microbiol* 2009;131:40-51.
 153. Hoarau C, Martin L, Faugaret D, et al. Supernatant from bifidobacterium differentially modulates transduction signaling pathways for biological functions of human dendritic cells. *PLoS One* 2008;3:2753.
 154. Foligne B, Zoumpopoulou G, Dewulf J, et al. A key role of dendritic cells in probiotic functionality. *PLoS One* 2007;2: 313.
 155. Niess JH, Leithäuser F, Adler G, Reimann J. Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions. *J Immunol* 2008;180:559-568.
 156. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinate maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009;31:677-689.
 157. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4:337-349.
 158. Chow J, Mazmanian SK. Getting the bugs out of the immune system: do bacterial microbiota "fix" intestinal T cell

- responses? *Cell Host Microbe* 2009;5:8-12.
159. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature* 2008;455:808-812.
160. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;453:620-625.
161. Himmel ME, Hardenberg G, Piccirillo CA, Steiner TS, Levings MK. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease. *Immunology* 2008;125:145-153.
162. Torii A, Torii S, Fujiwara S, et al. *Lactobacillus Acidophilus* strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines. *Allergol Int* 2007;56:293-301.
-