

REVIEW

바이러스성 위장염에 효과를 가지는 프로바이오틱스: 총설

천정환¹ · 윤혜영² · 김현진² · 오형석² · 강석형^{3,4} · 황원욱³ · 정하정³ · 김현주⁵ · 서건호² · 송광영^{2,3*}

¹인제대학교 반려동물보건학과
²건국대학교 수의과대학 및 원헬스연구소
³서정대학교 반려동물과 및 동물보건과
⁴건국대학교 동물자원학과
⁵부천대학교 반려동물과

Anti-Viral Activities of Probiotics against Viral Gastroenteritis: A Review

Jung-Whan Chon¹, Hye-Young Youn², Hyeon-Jin Kim², Hyungsuk Oh², Seok-Hyeong Kang^{3,4}, Won-Uk Hwang³, Hajeong Jeong³, Hyun-Ju Kim⁵, Kun-Ho Seo², and Kwang-Young Song^{2,3*}

¹Department of Companion Animal Health, Inje University, Gimhae, Korea
²Center for One Health and College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea
³Department of Companion Animal and Department of Animal Health, Seojeong University, Yangju, Korea
⁴Department of Animal Science and Technology, Konkuk University, Seoul, Korea
⁵Department of Companion Animal, Bucheon University, Bucheon, Korea



Received: August 21, 2023
Revised: September 18, 2023
Accepted: September 18, 2023

*Corresponding author :
Kwang-Young Song
Department of Companion Animal and
Department of Animal Health, Seojeong
University, Yangju, Korea
Tel : +82-31-860-5075
Fax : +82-31-860-5074
E-mail : drkysong@gmail.com

Copyright © 2023 Korean Society of
Dairy Science and Biotechnology.
This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>)
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is
properly cited.

ORCID

Jung-Whan Chon
<https://orcid.org/0000-0003-0758-6115>
Hye-Young Youn
<https://orcid.org/0000-0003-4626-5859>
Hyeon-Jin Kim
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7771>
Hyungsuk Oh
<https://orcid.org/0000-0002-1213-9515>

Abstract

Globally, acute gastroenteritis is responsible for two million pediatric deaths. In particular, viral gastroenteritis is the most common cause of acute diarrhea, and most children aged <5 years are infected at least once. The common symptoms include profuse watery diarrhea, vomiting, abdominal pain, and fever. Viral gastroenteritis is generally caused by rotavirus, norovirus, astrovirus, and adenovirus. Recently, probiotics use has increased rapidly worldwide due to its inhibitory effect against viral gastroenteritis. In addition, probiotics are known to have anti-inflammatory and anti-allergic effects and enhance immunity without any side effects. Therefore, this review focuses on the anti-viral effects of probiotics on viral gastroenteritis. Furthermore, this review would provide basic data that could be used for developing new products that have improved functionality by addition of probiotics to milk and dairy food.

Keywords

enteric viruses, gastroenteritis, probiotics, microbiota, rotavirus, norovirus

서론

20세기 초에 러시아 과학자 메치니코프는 발효 유제품을 섭취하는 사람들이 왜 건강한지에 대한 연구를 진행하였다[1,2]. 근래에는 발효 식품의 다양한 이로인 효과 가운데 특히, 프로바이오틱 특성을 갖는 비피도박테리아, 락토바실러스 그리고 다른 유산균(lactic acid bacteria)의 역할을 확인하고 규명하였다[2]. 일반적으로 인간의 주된 미생물 군집을 이루는 두 종류의 속(genus)은 그람 양성 균인 비피도박테리아와 락토바실러스이다[1,2].

인간은 출생부터 2년 동안 지속되는 신생아 위장관의 균체 형성, 발달, 성숙은 수많은 요인에 의해 조절되는데, 이러한 요인에는 분만 방식, 수유 방식, 모성 식단과 체중, 프로바이오틱스(probiotics)

Seok-Hyeong Kang
https://orcid.org/0000-0001-6210-5092
Won-Uk Hwang
https://orcid.org/0000-0002-7793-1650
Hajeong Jeong
https://orcid.org/0000-0001-6346-5081
Hyun-Ju Kim
https://orcid.org/0009-0005-7784-6121
Kun-Ho Seo
https://orcid.org/0000-0001-5720-0538
Kwang-Young Song
https://orcid.org/0000-0002-5619-8381

와 프리바이오틱스(prebiotics)의 사용, 출생 전후 항생제 노출 등이 포함된다[3]. 특히 이러한 미생물균총은 병원균에 대한 숙주 방어에 주요 역할을 할 수 있으며, 또한 이러한 미생물균총은 장내 환경의 건강을 유지하고 장의 병원균에 대해 방어 준비상태를 보존하고, 심지어는 장 관련 만성 질환을 예방할 수도 있다[4]. 미생물 농도는 소화관을 따라 분포하는데, 예를 들면, 십이지장과 위장에 1 mm³당 10³개의 세균 세포, 공복 장폐색 및 말단 회장에서 1 mm³당 10²-10³개의 세균 세포, 결장에서 1 mm³당 10¹⁰-10²⁰개의 세균 세포가 존재하고 있다[5]. 하지만 잘못된 급식체제로 인해 인간은 전염병을 포함한 질병의 증가와 관련된 주요한 미생물균총을 잃어 가고 있다[1]. 이러한 주요 미생물균총을 복원하기 위해서 다양한 보건 관련 기관에서는 프로바이오틱스를 식이 보충제로 사용할 것을 적극적으로 제안하고 있다[1-4].

2020년부터 지속되고 있는 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19) 환자는 대부분 호흡기 증상을 나타내지만 위장관 증상도 단독으로 또는 호흡기 증상과 함께 나타나기도 한다[6]. 즉, COVID-19의 전형적인 호흡기 증상은 위장관 증상을 동반하는 경우가 상당히 많다. 예를 들면, 메스꺼움 및 구토가 가장 흔하고, 설사와 복통 등이 뒤따른다[6].

따라서 본 총설에서는 프로바이오틱스가 바이러스성 위장염에 대한 항바이러스제로서의 다양한 효과와 가능성 등에 대해서 자세하게 설명될 것이다. 또한 본 총설 논문에서 인용된 모든 자료들은 이미 발표된 여러가지 과학적인 자료 및 문헌 등을 조사하여 재정리하였다.

본 론

1. 미생물균총의 중요성

다양한 연구에서 인간 숙주에게 이로운 장내 미생물 간의 공생관계를 증명하였다. 장내 미생물균총으로 언급되는 장내 미생물은 장 건강을 유지하는 몇 가지 작용메커니즘을 가지고 있다. 장내 미생물균총은 섬유질 같은 소화되지 않는 식이 물질을 분해하고, 그것을 장 세포와 면역 시스템을 위한 에너지원으로 전환한다[7].

장내 미생물균총의 다른 역할은 장 면역 시스템을 발달시키는 것이다. 무균 감염된 쥐가 야생형 쥐에 비해 면역 반응이 심하게 손상되고, 분비 면역글로불린 A(IgA) 수준과 장내 T 세포 수가 감소된다고 밝혀졌다[8]. 또한 장내 미생물균총은 장내 상피세포가 안지오킨과 C형 렉틴 RegIII γ 와 같은 항균성의 단백질을 분비하도록 유도함으로써 병원균으로부터 숙주를 보호할 수 있다[8].

2. 장내 미생물균총의 조직혈액형항원 및 그람 음성 세균

인간 적혈구에서 ABO형이나 “혈액형 항원”은 1990년에 발견되었다. 그 후에 조직혈액형항원(histo-blood group antigens)이라 불리는 이러한 종류의 항원은 장과 타액과 같은 다른 조직 및 생물학적 체액에서 발견되었다. 일부 숙주는 *fut1* 유전자의 기능이 부족하여 “비분비 숙주”라고 불린다. 조직혈액형항원의 생물학적 기능은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 감염성 질환에서 A 및 B 조직혈액형항원의 존재는 암세포의 시험관 내 운동성을 저해할 수 있고, 하지만 이들의 부재는 바람직하지 않은 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[9]. 감염성 질환으로 되돌아가는 조직혈액형항원은 세균과 바이러스 발병에 중요한 역할을 한다. 특정 병원체 균주는 조직혈액형 계열의 탄수화물에 결합한다. 여러 연구에 따르면 *Escherichia coli* R45, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* Typhimurium, *Campylobacter jejuni*의 요로 병원성 균주와 같은 많은 병원균이 발병의 첫 단계로 조직혈액형에 결합하는 것으로 나타났다[10].

조직혈액형항원은 병원균 자체에 존재할 수 있기 때문에 병원균에 부착 수용체만을 제공하지는 않는다. 그람 음성균은 이러한 유형의 항원을 나타낼 수 있다(일부 균주에서는 지질 다당류 분자 상에

있을 수도 있다)[11]. 따라서 체액성 면역 반응이 생성될 수 있다. 예를 들어 *E. coli* 086은 B 조직형 액형항원을 나타낸다. 따라서 A 및 O 조직형액형항원 각각에서 항-B 반응이 유발된다. 그래서 B 그룹 각각은 *E. coli* 086에 의한 감염에 더 취약하다[12]. 또한 바이러스 감염에서 조직형액형항원의 역할 등에 관해서도 설명이 될 것이다.

3. 바이러스성 위장염과 장내 미생물군총의 그람 음성균의 역할

장내 미생물군총은 많은 미생물을 포함하고, 인간과 동물의 가장 커다란 생태계를 형성한다. 위장 감염은 선진국과 개발도상국 모두에서 공중 보건에 상당한 영향력을 가지고 있다. 바이러스는 특히 영유아에서 위장염과 관련된 가장 흔한 원인균이다[13]. 장내 바이러스(enteric viruses)의 원인은 일반적으로 구강 내 경로를 통한 섭취를 통해 오염된 음식과 물이다[14].

감염 발생 후 증상 치료는 감염 합병증을 예방하는 유일한 방법이다. 해열제 외에도 재수화(rehydration) 치료는 바이러스성 위장염에 대한 가장 일반적인 치료법이다. 장내 바이러스에 대한 특정 항바이러스제가 없기 때문에 이러한 감염을 예방하거나 치료할 수 있는 대안을 찾아야 할 것이다[15].

장내 바이러스의 정의는 몇 가지의 유형만이 위장염의 원인일지라도 장 상피에서 복제할 수 있는 바이러스이다. 노로바이러스(noroviruses), 로타바이러스(rotaviruses), 아르보바이러스(arboviruses), 장의 아데노바이러스(adenoviruses), 엔테로바이러스(enteroviruses)는 전 세계적으로 위장 질환을 가장 많이 일으키는 바이러스이다[16]. 레오바이러스(reoviruses)는 장관에서 복제되는 많은 장내 바이러스 중 하나이지만 일반적으로 증상은 없다. 소아마비바이러스(poliovirus)와 같은 다른 종류의 장내 바이러스는 말초 조직에 전파된 후 심각한 질병을 일으킬 수 있다[16]. 쥐 유선 종양 바이러스(mouse mammary tumor virus)를 포함하는 특정 레트로바이러스(retroviruses)는 감염된 산모로부터 모유를 통해 구강으로 전염될 수 있으며, 그 후 위장관을 감염시킨다[17].

장내 바이러스를 섭취하면 바이러스는 장 내강에 상주하는 장내 미생물군총과 “상호작용”을 하며, 이는 숙주마다 다르다. 이러한 상호작용의 결과는 미생물군총의 구성에 따라 달라질 수 있다. 일부 숙주에서는 좋은 미생물군총(많은 수의 공생균)에 문제를 일으킬 수도 있겠지만, 다른 숙주에서는 복잡한 미생물군총(다양한 미생물 속과 종을 포함)이 장내 바이러스를 방어하고 바이러스성 위장염을 예방하는 데 도움이 되기도 한다. 즉, 이러한 가설은 장내 미생물군총이 매우 중요하고 장내 바이러스의 감염을 줄이는 데 다양한 역할을 한다는 것이 다양한 많은 연구에 의해서 입증되고 있다[16].

장내 바이러스성 감염의 지속성에 있어서 공생균의 역할은 장내 바이러스 모델로 소아마비바이러스, 레오바이러스, 쥐 유선종양바이러스를 사용한 다양한 연구에 의해서 이미 증명되었다[18].

장내 소아마비바이러스의 복제는 항생제 처리된 쥐에서 감소되었지만, 장내 미생물군총의 재구성은 소아마비바이러스 감염을 회복시켰다. 또한 소아마비바이러스의 복강 내 감염이 장내 미생물군총의 유무와 무관하다 밝혔는데, 이는 소아마비바이러스 감염을 줄이는 데 있어서 미생물군총의 중요한 역할을 강조하였다[18]. 또한 로타바이러스에 감염된 쥐 모델에서 광범위한 항생제를 사용하면 최후의 감염성이 감소하는 것으로 나타났다. 바이러스 항원이 배설물에서 감소했으며, 대조 쥐 그룹과 비교하여 바이러스 배출이 지연되었다고 보고하였다[18].

또 다른 연구에서 무린 노로바이러스(murine norovirus)를 사용하여 바이러스 감염에서 장내 미생물군총의 중요성을 조사하였다. 장내 미생물군총의 고갈(소모)은 대조군에 비해 회장 말단, 장간막 림프절 및 결장에서 무린 노로바이러스의 복제를 감소시킨다는 것을 보여주었다[19]. 이식된 쥐와 비교하여 항생제 처리된 쥐가 배출한 대변에서 무린 노로바이러스가 감소되었다고 보고하였다[20]. 쥐에게 광범위한 항생제를 사용하는 것이 무린 노로바이러스가 지속적인 감염을 확립하는 데 도움이 되지 않는다는 것을 보여주었으며, 반면에 다른 건강한 쥐의 장내 미생물군총을 이식하면 이 바이러스의 감염성을 감소할 수 있다는 것을 보여주었다[21]. 또한, 그들은 무린 노로바이러스의 전신 감염

이 소아마비바이러스 감염으로 나타나는 장내 미생물균총의 유무와 무관하다고 보고하였다[21].

4. 장내바이러스 감염을 높이는 장내 미생물균총의 직접 및 간접적 작용 메커니즘

비리온 안정화 및 바이러스 부착 촉진은 장내 미생물균총이 장내 미생물 감염을 향상시키는 두 가지 직접적인 작용메커니즘이다. 이러한 결과는 생체 내 소아마비바이러스 모델(쥐)과 시험관 모델(세포 배양 테스트)을 사용하여 조사되었다. 장내 미생물의 존재 또는 부재 하에서 소아마비바이러스 비리온의 안정성을 연구하였다[22]. 그들은 균집을 이루는 쥐에서 소아마비바이러스를 분리(자손 비리온 생산 전)하면 생존 가능성이 더 높고 고온에 대한 내성이 있으며, 포백제 내성이 있다는 것을 발견하였다. 이러한 결과는 소아마비바이러스를 죽은 그람 음성균과 함께 배양되었을 때도 나타났다[22]. 장내 미생물의 작용 메커니즘에 대한 심층 연구를 수행하였다. 그람 음성균의 표면 화합물이 소아마비바이러스 안정성에 중요한 역할을 한다는 것을 발견하였다[23]. 즉, 세균의 지질 다당류가 트레오닌 99에서 바이러스 단백질(viral protein 1)에 결합한다는 것을 보여주었다[23]. 지질 다당류 결합 바이러스는 바이러스 계층 방출을 감소시킬 뿐만 아니라 열 안정성과 염소 저항성을 증가시킨다. 또한, 그람 음성균/또는 지질 다당류 분자로 소아마비바이러스 입자를 전처리하면 숙주 세포에 대한 소아마비바이러스의 부착이 촉진된다. 소아마비바이러스 수용체는 위에서 언급한 숙주 세포 부착에서 중요한 요소인 것으로 보인다. 소아마비바이러스가 항-소아마비바이러스 수용체 항체로 전처리된 허용 세포에 부착할 수 없음을 보여주었다. 이러한 결과는 소아마비바이러스에 결합하는 지질 다당류의 존재와는 관련이 없었다. 또한, 비소아마비바이러스 수용체 발현 세포도 동일한 결과를 보였다. 또 다른 바이러스 모델을 사용하고 체외 배양의 오랜 역사를 겪은 후, B 세포는 쥐 노로바이러스에 대한 허용 세포인 것으로 여겨진다[19]. 인간과 쥐 노로바이러스가 인간 B 세포를 감염시키기 위해 공생 세균이 필요하다. 이러한 발견은 감염된 대변을 0.22 μm 필터로 여과했을 때 노로바이러스 감염률의 감소로 뒷받침되었다[24]. 살아있는/죽은 공생균이 대변에 추가되면 감염성이 되살아났다. 지질 다당류 분자가 노로바이러스 감염에서 보조인자 역할을 하는 세균 화합물이 아니라는 것을 보여주었다. 노로바이러스와 B 세포를 지질 다당류와 함께 배양하였던 결과 지질 다당류가 노로바이러스 감염을 개시하지 않는 것으로 나타났다. 더욱이 조직혈액형항원 글리칸이 노로바이러스 감염의 보조인자임을 보여주었다[24]. 그리고 다양한 공생균이 이러한 글리칸을 발현하고 바이러스 균주별 방식으로 노로바이러스에 결합할 수 있다. 즉, 그람 음성균의 대부분은 다양한 연구에서 알 수 있듯이 이러한 종류의 글리칸을 발현한다[19].

장내 미생물균총은 간접적인 작용 메커니즘을 통해 항바이러스의 면역 반응을 저해하고/혹은 감소시킬 수 있다. 장내 미생물균총은 때때로 바이러스가 세포를 감염시키고 항바이러스 항체 생산을 억제하는 데 도움이 되는 면역억제원의 미세 환경을 생성할 수 있으며, 때로는 바이러스 유도 인터페론(interferon) 신호를 차단할 수도 있다[16].

1) 면역억제원의 미세환경

장내 미생물균총, 특히 그람 음성균은 지속적인 장 바이러스 감염을 허용하는 면역억제원의 미세 환경을 유도한다[25]. 간단히 말해서, 장내 바이러스가 지질 다당류-바이러스 단백질(lipopolysaccharide-viral protein)에 의해 그람 음성균에 결합하는 능력은 면역반응을 왜곡시킬 수 있다. 장내 바이러스가 미생물균총 지질 다당류에 결합하면서 이야기가 시작된다. 지질 다당류는 인터루킨-6(interleukin-6)의 생산을 유도하는 톨유사수용체-4(toll-like receptor 4)에 의해 인식된다. B 세포는 인터루킨-6 수용체(interleukin-6 receptor)를 가지고 있다. 인터루킨-6이 B 세포의 인터루킨-6 수용체에 결합하면 B 세포는 항염증 사이토카인인 인터루킨-10을 생성한다. 이 작용은 항바이러스 면역반응을 차단하고 바이러스 지속성을 이끈다. 이 정보는 각각 솔레노사이트 및 B세포 배양에서



쥐 유선종양바이러스 및 노로바이러스 모델을 사용한 여러 연구에 의해 뒷받침된다[26]. 또 다른 연구에서 노로바이러스 감염은 인터루킨-10의 생산이 부족한 무균 쥐에서 발생했다. 이 연구는 장내 미생물균총, 특히 그람 음성균의 존재에 의한 인터루킨-10의 생산이 면역허용원의 미세환경의 생성을 통한 바이러스 지속성에 필수 핵심임이 확인되었다[27].

2) 바이러스 항체 생산

로타바이러스 감염의 경우, 배설물 및 혈청 IgA 역가가 대조군 쥐 그룹에 비해 무균 쥐에서 더 높음을 보여주었다[18]. 이 데이터는 장내 미생물균총이 항바이러스 체액 반응을 억제함을 시사한다. 로타바이러스 경우와 달리 항생제 처리된 쥐의 무린 노로바이러스 감염은 집락화된 쥐 그룹에 비해 감염 35일 후 혈청 IgG 역가를 감소시켰다[18]. 이러한 발견은 이 작용 메커니즘을 담당하는 세균 화합물을 정확히 구별하고 이러한 상호 작용이 바이러스 균주에 특이적 방식으로 발생했는지 확인하기 위해 심층적으로 조사될 것이다.

3) 인터페론(interferon) 신호의 차단

여러 연구에서 인터페론의 III형으로 간주되는 인터페론람다(IFN λ)가 다양한 표적세포에서 항바이러스 활성을 포함한 다른 인터페론 유형과 동일한 세포 내 신호전달경로 및 많은 동일한 생물학적 활성을 활성화한다고 보고했다[28]. 바이러스 지속성뿐만 아니라 무린 노로바이러스 감염을 줄이는데 인터페론 유형 I, II 및 III 반응의 중요성을 보고하였다[21]. 톨유사수용체-4는 바이러스 지속성의 세균 조절에 필요하다. 따라서, 지질 다당류/그람 음성균의 존재는 이 규정에서 필요하지 않았다.

또한 다른 연구에 의하면 III형 인터페론 반응이 결장(colon)에서 무린 노로바이러스 감염을 감소시키는 데 필수적이라는 사실이 밝혀졌다[29]. 간단히 말해서 장 바이러스는 톨유사수용체-3, 톨유사수용체-9 등과 같은 다양한 톨유사수용체에 의해 인식된다. 이러한 톨유사수용체는 B세포 또는 기타 분비세포에 의한 인터페론 생산을 자극한다. 인터페론, 특히 III형 인터페론감마(IFN γ)는 장 세포에 존재하는 인터페론 수용체에 결합하여 바이러스 지속성을 감소시킬 수 있다. 여러 연구에서 톨유사수용체-4에 의해 인식되는 공생 세균, 특히 그람 음성균이 장 바이러스에 결합하여 면역체계가 왜곡될 것이라고 보고하였다. 따라서, 톨유사수용체-4는 인터페론감마의 생성을 억제하여 바이러스 지속성을 허용한다. 무린 노로바이러스를 장 바이러스 모델로 사용하여 확인되었다[29]. 또한 인터페론감마는 쥐에서 로타바이러스 감염을 조절한다고 보고하였다[30]. 그러므로 이 반응이 장내 바이러스와 공생 세균 사이의 상호작용에 의해 유사하게 조절되는지 여부를 결정하는 것은 흥미로운 것이다.

5. 장내 미생물균총에서 프로바이오틱스의 역할

프로바이오틱스의 면역조절 효과 외에도 이 유익균은 장내 병원균과 감염을 방어하는 여러 작용 메커니즘을 가지고 있다.

이전 부분에서 연구는 장내 미생물균총의 구성이 장내 바이러스가 지속되도록 돕고 때로는 감염성을 증폭시킬 수 있음을 보여주었다[15]. 놀랍게도 미생물균총에 그람 음성균의 존재는 장 바이러스의 감염을 보호하는 데 필수적이다. 그러므로 장내 미생물균총 조성을 변경하는 것은 장내 바이러스 감염의 예방 또는 억제에 효과적인 것으로 보인다. 그렇지 않으면 그람 양성균의 높은 비율이 바이러스성 위장염 치료 및/또는 예방의 해결책이 될 수 있다. 이 가설로부터 이러한 유형의 감염을 예방하고 심지어 치료하는 데 있어 그람 양성 박테리아, 특히 일반적으로 안전하다고 볼 수 있는 식품원료(generally recognized as safe)로 간주되는 유산균(LAB)의 중요성이 이 부분에서 논의될 것이다. 소화관에 프로바이오틱스를 이식하는 것은 프로바이오틱스가 장 세포에 생물막을 형성하고 그람 음성균과 같은 다른 세균의 부착 및 증식을 방지하는 능력을 갖기 때문에 분명히 유익하다[31]. 또한

프로바이오틱스는 면역조절 효과(면역 생물 작용), pH 감소, 항균 화합물(과산화수소, 유산, 비리보솜 펩타이드, 박테리옌 등)의 생성, 영양 경쟁, 생물막 형성(수용체 경쟁)과 같은 몇 가지 작용 메커니즘으로 공생 및 병원성 세균을 배제할 수 있다[32].

1) 항 장내 바이러스 프로바이오틱스

항 장내 바이러스 프로바이오틱스(anti-enteric viruses probiotics)는 직접 또는 간접적인 항바이러스 작용 메커니즘에 따라 두 가지 범주로 나뉜다. “추가 항바이러스/항 장내 바이러스 프로바이오틱스”라고 불리는 항바이러스 효과가 있는 프로바이오틱스는 몇 가지 직접적인 작용메커니즘을 통해 바이러스 감염을 억제할 수 있다[1, 15]. 이것은 이러한 프로바이오틱스에 의해 분비되는 항바이러스 화합물에 의한 것이다. 그 중에서도 면역 조절과 물리적 상호 작용에 관해서 자세하게 살펴볼 것이다.

2) 항 장내 바이러스 프로바이오틱스의 간접적인 작용 메커니즘

미생물군총의 다양성과 구성은 바이러스 감염을 포함한 위장염 발병률과 직접적으로 관련이 있다. 예를 들어, 영아의 장내 미생물군총에서 첫 달 동안 비피도박테리아 속(genus)의 존재는 대부분의 장 감염을 예방할 수 있다[33]. 따라서, 거의 모든 장내 프로바이오틱스는 간접적인 작용 메커니즘에 의해 바이러스성 위장염을 예방하거나 치료하는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 이러한 프로바이오틱스는 그람 음성균과 일부 공생 세균에 각각 존재하는 지질 다당류 및 조직혈액형항원 분자인 “바이러스 감염 보조인자”를 감소시킨다[16]. 그렇지 않으면, 경구 투여된 프로바이오틱스는 프로바이오틱 세포의 수를 늘리고 공생 및 그람 음성균을 감소시켜 장내 미생물군총의 구성을 변경할 수 있다.

3) 항 장내 바이러스 프로바이오틱스의 직접적인 작용 메커니즘

직접적인 작용메커니즘의 의미는 장 바이러스가 프로바이오틱 세포 및/또는 대사 화합물과 직접 상호작용할 때이다. 프로바이오틱스는 여러 작용 메커니즘에 의해 상호작용하고 장내 바이러스를 억제할 수 있다. 이러한 활력은 특이성 프로바이오틱 균주 및 바이러스 유형에 따라 달라질 수 있다. 따라서 이러한 프로바이오틱스의 직접적인 작용 메커니즘 또는 직접적인 상호작용에 관해 설명하기 전에 반드시 바이러스 감염 단계를 제시해야 한다. 일반적으로 장내 바이러스는 바이러스 복제주기라고 하는 5단계로 표적 세포를 감염시킬 수 있다. 바이러스 복제 주기는 (1) 숙주 세포에 대한 바이러스 부착으로 시작되고, (2) 침투 및 코팅 해제, (3) 바이로프라즘(바이러스 복제 및 조립 시 세포에서 형성되는 봉입체) 형성, (4) 바이러스 입자 성숙으로 마무리, 그리고 (5) 방출이다[34]. 각각의 장내 바이러스에는 감염 작용메커니즘 및/또는 복제 주기에서 고유의 특이성이 있다.

6. 로타바이러스 감염에 대한 프로바이오틱 균주의 효과

로타바이러스는 영유아의 설사와 급성 위장염의 주요 원인으로 알려져 있다[34]. 로타바이러스는 dsRNA를 포함하고 캡시드 주위에 지질 외피가 없기 때문에 네이키드(naked) 바이러스이다. 로타바이러스 비리온 또는 입자는 3중층 입자라고 하는 3개의 단백질층으로 구성되어 있다. 바이러스 단백질과 비구조 단백질(nonstructural protein)은 로타바이러스에서 발견되는 두 가지의 주요 바이러스 단백질이다. 3중층 입자의 경우 외부층을 형성하는 주요 단백질은 바이러스 단백질7이며, 바이러스 단백질4는 바이러스 스파이크를 형성한다. 바이러스 단백질6는 로타바이러스 입자의 두 번째 층을 형성한다. 따라서, 바이러스 단백질6 층은 로타바이러스의 2중층 입자를 구성한다. 활발하게 전사하는 2중층 입자에서 중간 바이러스 단백질-6 층 순서가 감소하고 코어 수가 증가하는 것을 보고하였다 [35]. 따라서, 이러한 코어에서 방출된 전사 mRNA는 나중에 숙주 세포에서 바이러스 단백질과 비구

조 단백질로 번역된다[35].

로타바이러스 복제주기는 로타바이러스의 침투 및 코팅 해제에서 역할을 하는 바이러스 단백질4와 바이러스 단백질7 분자에 의해 매개되는 숙주 세포 부착으로 시작한다. 세 번째 단계는 바이러스 단백질1, 바이러스 단백질2, 바이러스 단백질3 분자에 의해 매개되는 ssRNA(mRNA)의 합성으로 구성된다. 바이로프라즘 형성(바이러스 단백질, 비구조단백질2, 비구조단백질5과 바이러스 RNA가 상호작용하여 세포질 봉입체를 형성), RNA 패키징, ssRNA 합성(RNA 복제) 및 2중층 입자 형성이 네 번째 단계를 구성한다. 마지막으로, 로타바이러스는 바이러스 입자의 성숙(2중층 입자에서 3중층 입자P로) 후 숙주 세포에서 방출된다[35].

여러 연구에서 로타바이러스 감염을 포함한 급성 설사의 치료 및 예방에 프로바이오틱스의 효과가 입증되었다. 인간, 쥐와 동물 및 돼지 로타바이러스가 연구에 사용되었다. 대부분의 조사는 설사 기간, 입원 기간, 대변에서 바이러스 배출, 때로는 면역 조절과 같은 증상을 기반으로 하였다. 또한 일부 연구에서는 약간의 프로바이오틱스의 작용 메커니즘, 특히 바이러스-프로바이오틱-숙주 세포 간의 상호작용에 대한 심층 조사가 수행되기도 하였다.

1) 임상시험을 활용한 연구동향

로타바이러스 감염에서 가장 많이 연구된 속(genus)은 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium* 균주이다. 그 중에서 *Lacticaseibacillus rhamnosus*(구 *L. rhamnosus* GG는 가장 잘 연구된 프로바이오틱으로 설사 기간과 로타바이러스 감염률을 크게 감소시켰다. 로타바이러스에 대한 다양한 프로바이오틱 균주의 효과는 1991년부터 이중 맹검 위약 대조 무작위 시험을 사용하여 수행되었다[36]. *L. rhamnosus* GG 투여는 로타바이러스에 감염된 신생아 환자의 설사 기간을 감소시켰다[36].

49명의 어린이에서 10^{10} - 10^{11} CFU/mL의 *L. rhamnosus* GG를 매일 2회 5일 동안 투여하면 급성 설사 기간이 2.7일에서 1.8일로 감소했으며, IgA 특이적 반응이 증가하였다[37]. 다른 무작위 배정 임상시험에서 *L. rhamnosus* GG는 로타바이러스 위장염으로 인한 설사 기간을 줄이고, 감염된 어린이의 건강 회복을 개선시켰다.

L. reuteri SD 2222 균주는 로타바이러스로 인한 수성 설사가 있는 6-36개월의 환자에게 투여되었다. 이 균주는 최대 5일까지 설사 기간을 크게 감소시켰다[38]. 많은 연구보고에 의하면 *Streptococcus thermophilus*, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 12246, 및 *Lactobacillus acidophilus* La5 같은 프로바이오틱 균주의 임상 시험에서 항 로타바이러스의 활성을 보여주었다. 또 다른 연구에 따르면 *L. rhamnosus* GG 균주와 *Lacticaseibacillus casei* Shirota는 로타바이러스 및 전염성 위장염 바이러스에 대해 항 바이러스 활성을 보였다. *L. rhamnosus* GG 균주는 다른 세포주에 대한 가장 강력한 부착 능력으로 인해 가장 강력한 활성을 나타냈다. 부착 효과 외에도 활성산소 방출 유도가 이러한 활동에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 28일에서 24개월 사이의 75명의 볼리비아 어린이를 대상으로 무작위 단일 맹검 대조 시험을 실시하였다[39]. 1 g의 프로바이오틱 균주 혼합물을 프로바이오틱 그룹(n=25)에 5일 동안 투여하였다. 혼합물에는 *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, 및 *Saccharomyces boulardii* 등의 균주가 포함되었다. 두 번째 그룹(n=25)은 15 mg/kg의 용량으로 항기생충제인 니타조사나이드를 투여하였다. 세 번째 그룹(n=25)은 일반적인 재수화 프로토콜을 받았다. 그 결과, 니타조사나이드 및 재수화 그룹의 경우 설사기간이 각각 54시간 및 79시간이었지만, 프로바이오틱스 균주 혼합물의 경우에는 설사 기간이 48시간으로 단축되었음을 보여주었다[39]. 또한 *S. boulardii* 단독 및 *S. boulardii*와 프로바이오틱 균주의 혼합물을 사용한 로타바이러스 감염에 대한 무작위 이중 맹검 대조 시험에서 프로바이오틱스 균주의 효과를 보여주었다[40]. 결과적으로 두 가지 프로바이오틱스 제제가 감염 증상을 감소시키는 것으로 나타났다. Probio-16이라고 불리는 *L. reuteri*는 돼지 로타바이러스에 대해 항 바이러스 활성을 보였다[41].

L. reuteri DSM 17938은 로타바이러스에 감염된 74명의 어린이에 대한 무작위 배정 임상시험에

서 평가되었으며, 그 결과 급성 설사 환자 수가 감소한 것으로 나타났다. 로타바이러스에 감염된 73명의 어린이를 대상으로 무작위 배정 임상시험을 실시하였다. 아이들은 열 처리된 *L. acidophilus* LB 세포 10^9 개와 이중으로 농축되고 중화된 세포가 없는 배양액 160 mg이 들어 있는 6개의 주머니를 투여 받았다. 설사 기간이 74시간에서 42.9시간으로 감소하였다[42].

다른 연구에서는 로타바이러스 입자와 프로바이오틱 균주 간의 상호작용에 대한 심층 조사가 이루어졌다. 세포 배양은 로타바이러스 입자와 프로바이오틱 균주 사이에서 일어나는 일을 입증하는 데 사용되었다. 다양한 세포주가 평가되었고, 일부 연구에서는 돼지와 인간 상피 세포를 사용하였다. *L. rhamnosus* GG 및 *L. casei* Shirota 존재가 활성산소 방출을 감소시켜 세포 손상을 줄일 수 있음을 보여주었다[43]. 로타바이러스 감염 시 *L. rhamnosus* GG가 선천적 면역에 미치는 영향을 연구하기 위한 모델로 돼지 소장 상피 세포주라는 새로운 세포주에서 *L. rhamnosus* GG의 항바이러스 활성 작용 메커니즘을 연구하였다[44]. *L. rhamnosus* GG 존재가 로타바이러스로 유도된 인터루킨-6 반응을 감소시킨다는 것을 증명하였다.

2) 동물모델을 활용한 연구동향

동물모델은 다양한 이유 등으로 이미 잘 확립되어 있다. 첫째로는 동물 모델을 통해 바이러스 감염 전후의 프로바이오틱 균주의 작용 메커니즘에 대한 심층조사를 수행할 수 있다. 또한 동물 모델(생체 내 모델)은 동물의 생애주기동안 프로바이오틱스의 효과를 모니터링 할 수 있도록 한다. 항바이러스 활성이 있는 프로바이오틱스는 대부분의 연구에서 쥐 모델을 사용하여 생체 내에서 평가되었다. 신생아 생쥐와 쥐가 로타바이러스 감염 및 이 감염 동안 면역반응을 연구하기 위한 신뢰할 수 있는 동물모델을 통해서 확인할 수 있었다[45]. 쥐과 동물 감염 모델에서 *L. rhamnosus* GG는 쥐과 동물 장의 장벽 투과성과 공장의 상피 세포 형성을 모두 감소시켰다. 더욱이 *L. rhamnosus* GG는 급성 설사의 지속 시간을 감소시킬 수 있었고, 마침내 *L. rhamnosus* GG는 IgA의 분비를 자극할 수 있었다. *L. casei* DN-114,001은 로타바이러스에 더 많이 감염된 무균 젖먹이 쥐에게 투여되었다. 그 결과 *L. casei* DN-114,001은 장 용모의 형태를 변화시키고 장 세포 병변을 감소시켰다. *L. reuteri* DSM 17938은 로타바이러스에 감염된 정상 쥐에서도 평가되었다. *L. reuteri* DSM 17938이 장 세포 병변을 감소시켜 결과적으로 급성설사의 기간을 감소시켰음을 보여주었다.

또한 돼지 로타바이러스에 감염된 젖을 떼 새끼 돼지의 장내 생리학, 형태 및 일차 면역 특이 반응에 대한 *L. rhamnosus* GG의 효과를 연구하였다[46]. 젖을 떼 새끼 돼지 그룹의 *L. rhamnosus* GG 투여가 로타바이러스 특이적 IgA 분비를 증가시킴으로써 특정 면역반응을 향상시킨다는 것을 보여주었다. 또한 *L. rhamnosus* GG는 로타바이러스 감염에 의해 유도된 공장 점막에서 2중층 입자가 바이로프라즘(viroplasm, 바이러스 복제 및 조립시 세포에서 형성되는 봉입체를 말함)과 상호작용하고 세포 내 Ca^{2+} 와 RNA 복제를 조절하는 데 필수적인 세포 내 수용체로 간주되는 비구조단백질 4(로타바이러스 장 독소)를 감소시켰다. 뮤신1과 뮤신2의 생성과 공장 점막의 형태학적 개선을 *L. rhamnosus* GG 존재 하에 평가하였다. 그 결과 *L. rhamnosus* GG가 로타바이러스에 대한 형태학적 공장 방어를 돕는 폐쇄 및 기타 유전자 발현을 자극하여 뮤신 생성을 향상시키고 용모와 단단한 접합부의 완전성을 회복시켰음을 보여주었다.

그럼 음성 프로바이오틱 균주인 *E. coli* Nissle은 신생아 무균 새끼 돼지에서 단독으로 또는 *L. rhamnosus* GG와 함께 평가되었다. 바이러스 방출 역가는 *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* GG+*E. coli* Nissle, 프로바이오틱 균주가 없는 경우에 비해 *E. coli* Nissle을 사용할 때 더 낮았다. 이 결과는 *E. coli* Nissle 집락화 된 새끼 돼지의 소장에서 특정 IgA 반응의 감소와 관련이 있다. 단핵 세포 배양, *E. coli* Nissle을 사용한 실험관 연구에서 인터루킨-6 및 인터루킨-10과 같은 항염증성 사이토카인 생성에 대한 자극 효과가 나타났다. 이러한 발견은 그럼 음성균이 다양한 직·간접 작용메커니즘에 의해 바이러스 감염을 개선한다는 가설을 뒷받침한다[16].

백신 접종된 무균의 돼지에서 인간 로타바이러스 백신에 대한 식이 쌀겨의 영향을 평가하였다[47]. 쌀겨가 보충된 식단이 무균 돼지의 백신 접종 반응을 향상시킨다는 것을 발견하였다. 또한, CD4⁺와 CD8⁺에서 인터페론감마 생산 수준은 장 및 전신 림프 조직에서 증가하였다. 쌀겨가 일부 프로바이오틱 균주의 프리바이오틱 역할을 한다는 것을 보여주었다. *L. rhamnosus* GG와 *E. coli* Nissle 집락화된 무균 돼지에게 매일 쌀겨를 보충한 다음 인간 로타바이러스를 경구로 투여하였다. 쌀겨는 장에서 *L. rhamnosus* GG와 *E. coli* Nissle의 성장을 촉진하는 프리바이오틱 효과를 보였다. 더욱이, 쌀겨를 먹인 돼지는 더 낮은 유사 분열 지수와 용모 폭을 가졌다. 쌀겨 및/또는 프로바이오틱 균주는 인터페론감마(IFN γ) 및 인간 로타바이러스-항체의 분비를 증가시켜 면역조절을 증가시켰다[47].

L. ruminis 종은 인간 로타바이러스 Wa 균주에 대해 처음으로 항 바이러스 활성을 보였다. *L. ruminis* SPM0211은 I형 인터페론 면역반응을 향상시키는 면역 조절 효과로 설명되는 항 인간 로타바이러스 활성을 나타냈다. *L. rhamnosus* GG의 항 바이러스 작용 메커니즘에 대한 더 심도 깊은 정확한 규명하기 위해서, 병원균과 프로바이오틱 사이의 유익한 상호작용을 파악하기 위한 새로운 실험 모델이 개발되었다. Lgr5⁺ 줄기 세포에서 유래한 장내 오가노이드라고 불리는 생체 외 실험이 수행되었다[48]. *L. rhamnosus* GG 균주는 다른 톨유사수용체 유전자 발현의 변화 없이 생체 내 및 생체 외 실험 모두에서 무린 장에서 톨유사수용체-3 유전자 발현의 증가를 보여주었다. 톨유사수용체-3은 로타바이러스를 인식한 후 선천적인 면역반응의 필수 요소이다. 더욱이 *L. rhamnosus* GG는 인터페론- α 와 호중구 케모카인의 mRNA 수준을 증가시켰다. 또한, 다른 프로바이오틱 균주인 *Bifidobacterium bifidum* 및 *Lactobacillus paracase*는 생체 외에서 톨유사수용체-3 mRNA 수준을 증가시키지 못하였다. 이러한 발견은 바이러스에 대한 프로바이오틱 균주의 특이성에 대한 가설을 확인하였고, 따라서, 항 바이러스 활성은 “바이러스 균주에 특이적인 방식”으로 발생하는 것이다[48].

비피도박테리아 프로바이오틱 균주는 시험관 내 및 생체 내 실험을 사용하여 로타바이러스에 대해 평가되었다. *B. longum* SPM1205 및 SPM1206은 감염된 신생아 쥐 모델 및 Caco-2 세포에서 인간 로타바이러스 Wa 균주에 대한 항 바이러스 활성을 나타내었다. 두 가지 비피도박테리아 균주는 I형 인터페론 면역 반응에 대한 면역조절 효과를 나타내었다. *B. longum* subsp. *Infantis* CECT 7210의 완전한 계놈 서열에 연구가 수행되었다[49]. 이 균주는 이전에 시험관 내(MA-104 및 HT-29 세포 배양) 및 생체 내(McN 쥐 모델) 실험 모두에서 로타바이러스 균주에 대해 직접적인 영향력을 보여주었다. 면역조절 메커니즘은 이 균주의 주요 효과였다. *B. longum* subsp. *Infantis* CECT 7210 균주의 완전한 시퀀싱 후, *B. longum* 157F의 완전한 계놈 서열과 비교하여 이 균주에 360개 이상의 요인(유전자)이 있다고 보고하였다[49]. 따라서, 항 바이러스 활성, 보다 구체적으로는 항- 인간 로타바이러스 활성의 상세한 작용 메커니즘을 확인하기 위해 이 균주에 대해 보다 심층적인 연구가 수행되어야 한다.

7. 노로바이러스 감염에 대한 프로바이오틱 균주

노로바이러스는 calicivirus 계열에 속하는 노출형 RNA 바이러스이다. 노로바이러스는 대변-구강 경로를 통해 전파되며 24-48시간 동안 지속되는 구토 및 급성설사와 함께 위장질환을 유발한다[50]. 노로바이러스는 매년 2억 7천만 건의 감염과 20만 명 이상의 사망을 유발하며, 대부분 영유아와 노인에서 발생한다. 노로바이러스는 감염주기를 시작하기 위해 숙주 수용체가 필요하다. 조직혈액형항원은 노로바이러스의 주요 수용체, 특히 대부분의 노로바이러스 감염을 유발하는 것으로 간주되는 GII.4(genogroup II genotype 4) 유전자형에 대해 점막 표면에서 발현되는 다양한 탄수화물 계열이라고 보고하였다[50]. 이것은 인구의 대다수(80%)인 A, B, O 분비선에 결합할 수 있기 때문이다. 조직혈액형항원의 발현은 푸코실 전달 효소라고 하는 효소를 암호화하는 *fut2* 유전자에 의존한다. GI.1 유전자형(norwalk 바이러스)은 기능이 없는 *fut2* 유전자(“비 분비 숙주”라고 불리는)를 가

진 환자를 감염시킬 수 없다. 그러나 일부 노로바이러스 균주는 루이스 탄수화물과 같은 다른 수용체와 결합할 수 있다[51].

면역 반응은 노로바이러스 감염 및 바이러스 확산을 차단하는 데 매우 중요하다. IgA 유전자그룹 특이적 분비는 노로바이러스에 대한 주요 체액성 면역 반응이다. CD4⁺Th1 반응은 인터페론감마 및 인터루킨-2 생산을 증가시키는 노로바이러스에 대한 세포 면역 반응에 필수적이다.

노로바이러스 감염과 싸우기 위한 항바이러스 치료제와 백신의 개발은 극단적인 유전적 다양성으로 인해 방해를 받아왔다. 또한 B세포 모델을 사용하여 노로바이러스의 배양 불가능한 특성을 해결하였다. 즉, 세포 배양과 동물 모델에서 병인과 복제 주기는 많은 부분 규명되었다. 예방 전략은 주로 영유아와 노인에게 가장 효과적인 것으로 보인다. 노로바이러스를 예방하고 치료하기 위해 여러 연구자가 이러한 감염에서 프로바이오틱스의 역할을 연구하였다. 노로바이러스 감염에서 프로바이오틱 효과는 시험관 내 및 생체 내 실험과 임상시험을 모두 사용하여 평가되었다.

발효유에 주입된 *L. casei* Shirota는 노로바이러스 감염 노인 환자의 발열을 완화시켰다. 프로바이오틱 그룹(n=39)은 대조군에 비해 빠른 회복을 보였다. 또한 대변의 아세트산 농도가 증가하여 비피도박테리아와 락토바실러스 속(genus)이 우세해졌다. Takeda 등은 *L. casei* Shirota의 투여는 *L. casei* Shirota에 반응하여 대식세포에 의해 인터루킨-12를 생성함으로써 자연살해(natural killer) 세포 활성을 향상시킨다고 보고하였다.

유산균 균주인 *Lactococcus lactis* ssp. *Lactis* LM0230은 인간 노로바이러스 대체제인 고양이 칼리시바이러스에 대한 항 바이러스 활성에 대해 평가되었다. 3가지("균주", "세균세포현탁액" 및 그의 대사산물, "세균성장배지무세포여과물")를 크랜텔-리스 고양이 신장 세포주에 첨가하였다. 결과는 세균세포현탁액 및 세균성장배지무세포여과물에 의해 전처리된 크랜텔-리스 고양이 신장에서 고양이 칼리시바이러스 역가의 유의미한 감소가 발생함을 보여주었다. 세균세포현탁액에 의한 고양이 칼리시바이러스의 전처리는 24시간 후에 감소된 고양이 칼리시바이러스 역가를 초래하였다. 크랜텔-리스 고양이 신장 세포에서 고양이 칼리시바이러스와 세균세포현탁액의 공동배양은 100% 바이러스 역가 감소(7.5 log TCID₅₀/0.1 mL)를 보였다[52]. 프로바이오틱 세포와 노로바이러스 입자 사이의 물리적 상호작용을 조사하기 위해 노로바이러스 바이러스 단백질1 캡시드 단백질의 C 말단의 돌출된 P-도메인에서 설계된 p-입자 모델을 사용하였다[53]. p-입자는 바이러스 유사 입자의 동일한 표면 형태를 나타내므로 이러한 p-입자는 조직혈액형항원에 결합할 수 있다. 이 연구에서는 다음의 11개 프로바이오틱 균주가 검사되었다. *E. coli* Nissle 1917, *L. lactis* MG1363, *L. acidophilus* LA-5, *Lactobacillus bulgaricus* ATCC11842T, *Lactobacillus plantarum* 299v, *L. plantarum* 299v Adh-(접착력이 감소된 299v 균주의 동위원소 유도체), *L. casei* 431 ATCC55544, *L. casei* BL23 CECT5275, *L. casei* VSL#3, *L. rhamnosus* GG ATCC53103, *L. rhamnosus* HN001 등이다. Norwalk 바이러스(GI.1) 및 GII.4(인간 노로바이러스)가 이 실험에 사용되었다. 결과는 프로바이오틱 균주가 GI.1 및 GII.4 p-입자 모두에 결합하는 능력을 가지고 있음을 보여주었다. 또한 *L. rhamnosus*, *L. casei* BL23 CECT5275, *L. casei* VSL#3은 두 p-입자에서 가장 높은 결합효과를 나타냈다. 예상치 못한 결과로 그람 음성 프로바이오틱 *E. coli* Nissle 1917는 GI.1 및 GII.4에 대한 가장 낮은 결합 능력을 보였지만, 다른 연구에서는 그람 음성균이 지질 다당류 분자 또는 조직혈액형항원을 통해 장내 바이러스에 결합할 수 있음을 보여주었다[16]. 대조적으로, HT-29 배양세포에서 *E. coli* Nissle 1917은 노로바이러스 p-입자 차단에 더 효율적이어서 숙주세포 결합이 낮고 다른 프로바이오틱 균주는 낮은 억제 효과를 나타냈다. 숙주 세포에 대한 프로바이오틱 균주의 낮은 접착력은 p-입자 결합에 영향을 미치지 않았다. 이것은 *L. plantarum* 99v(정상 부착 능력)에 비해 높은 GI.1 p-입자 결합을 나타내는 *L. plantarum* 299v adh-(낮은 부착 능력을 가진 프로바이오틱 균주)에 의해 확인되었다. 프로바이오틱 균주와 노로바이러스 p-입자 사이의 상호작용을 보다 심도 있게 조사하기 위해, 배제 분석(세균과 함께 배양된 HT-29 세포에 이어 p-입자 챌린지) 및 치환 테스트

(p-입자와 함께 배양된 HT-29 세포에 이어 세균 챌린지)가 수행되었다. 프로바이오틱 균주가 단층 표면의 노로바이러스 p-입자 부착을 향상시켰음을 보여주었다. 부착된 프로바이오틱 균주가 펩티도 글리칸(테이코 산)의 노로바이러스 p-입자에 결합하여 HT-29 표면에서 더 높은 p-입자 유지를 이끌 수 있다는 것이다[53]. 하지만 정확한 메커니즘을 알기 위해서는 추가적인 연구가 반드시 필요하다.

또한 무린 노로바이러스에 대해 3D8 scFv 단백질(숙주 세포에 침투하여 핵산 분자를 가수분해할 수 있는 항 바이러스 단백질)을 생성할 수 있는 *L. paracasei*의 유전자 조작된 프로바이오틱 균주를 평가하였다. *L. paracasei* 3D8 scFv가 세포 침투 효과를 유지하여 세포 내 핵산이 가수분해되었음을 보여주었다. 이 유전자 조작된 프로바이오틱 균주를 사용한 RAW264.7 세포의 전처리는 무린 노로바이러스 감염으로 인한 세포 자살을 방지할 수 있었다. 또한, *L. paracasei* 3D8 scFv는 바이러스 캡시드 단백질(바이러스 단백질1)의 mRNA 발현을 감소시켰다[54].

*B. adolescentis*는 인간 노로바이러스 대체제로서 무린 노로바이러스에 대한 항 바이러스 활성을 보였다. 바이러스 결합 단계에서 역제가 일어나지 않았음을 보여주었다. 바이러스 유사 입자 모델을 사용하여 *B. adolescentis*는 Caco-2 및 HT-29세포 모두에 대한 인간 노로바이러스 GI.1 바이러스 유사 입자의 부착을 감소시켰지만 GII.4 바이러스 유사 입자의 존재에서는 효과가 나타나지 않았다 [55].

8. 다른 장 바이러스와 프로바이오틱스

아스트로 바이러스는 +ssRNA가 있는 외피가 없는 바이러스이다. 아스트로바이러스과는 포유류 및 조류 종을 기준으로 각각 마마스트로 바이러스와 아바스트로 바이러스의 두 속(genus)으로 구성된다[55]. 아스트로 바이러스는 고양이, 개, 생쥐, 양, 소와 같은 다양한 포유류 종을 감염시킬 수 있다. 이 포유류는 항상 인간과 직접적으로 접촉한다. 인간 아스트로 바이러스는 신생아 및 유아 환자에서 급성 위장염의 중요한 원인 중 하나이다. 종(species) 간 전파는 빈번하며, 특히 조류 종인 가금류와 포유류 종인 돼지, 고양이 및 인간 사이에서 자주 발생한다. 따라서 이러한 바이러스의 동물 감염 가능성은 높으며, 미래의 비인간과 인간 간의 전파가 발생할 가능성이 있다[55]. 여러 단계에서 장내 바이러스의 생물학적 주기를 방해할 수 있는 프로바이오틱스가 장내 바이러스 감염을 예방 그리고/또는 치료하기 위한 조치로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

E. faecium NCIMB 10415는 새끼 돼지를 포함한 동물용 프로바이오틱 사료 첨가제로 유럽연합에서 승인한 최초의 프로바이오틱 균주이다[56]. *E. faecium* NCIMB 10415는 여러 연구에서 면역 조절 효과를 보여주었다. 장내 병원성 코로나바이러스인 전염성 위장염 바이러스는 심각한 위장염 이후 신생아 돼지에서 100% 사망률을 유발한다. 또한 전염성 위장염 바이러스는 경우에 따라 호흡기 조직을 감염시킬 수도 있다. 또한 시험관 내에서 돼지 고환 세포주를 사용하여 전염성 위장염 바이러스에 대한 *E. faecium* NCIMB 10415의 항바이러스 활성을 보여주었다. 이 균주가 두 가지의 항 바이러스 작용메커니즘을 가지고 있음이 밝혀졌다. 첫 번째는 균주가 바이러스 입자를 세포벽에 가두어 감염을 예방할 수 있다는 것이며, 두 번째는 일산화질소, 인터루킨-6 및 인터루킨-8을 생성하는 진행세포의 자극이다.

위장 감염 외에도 장내 바이러스는 장의 감염을 일으킬 수도 있다. 구강 경로를 통해 쿡사키 바이러스 A형 16 및 장내 바이러스 71은 수족구질환을 유발할 수도 있다[57]. 이 바이러스 감염은 아시아 태평양과 유럽을 포함한 여러 지역에서 발병률과 사망률을 초래한다. 수족구질환은 급성 장내 바이러스 71 감염으로 인한 신경학적 합병증 및 심폐기능 장애를 유발할 수 있다[57]. 3상 임상 시험을 완료한 장내 바이러스 71에 대하여 2가 백신을 시험하였다. 쿡사키 바이러스 A형 16과 장내 바이러스 71은 구강 내 경로로 작용하므로, 시험관 내에서 인간 골격근과 결장 세포주를 사용하여 수족구질환에 대한 프로바이오틱 균주의 대량 서식의 영향을 평가하였다[58]. *L. reuteri* Protectis ATCC 55730의 사용이 바이러스 부하를 감소시켰음을 보여주었다. 또한 이 항 바이러스 활성은 용량에

따라 다르다. *L. reuteri*가 콕사키 바이러스 A형 66, 콕사키 바이러스 A형 16 및 장내 바이러스 71과 물리적으로 상호작용하고 진핵세포로의 바이러스 진입을 방해한다고 제안하였다. 이 항바이러스 활성은 다른 프로바이오틱 균주 *L. casei* Shirota의 존재 하에 콕사키 바이러스 B 균주 2(표적 바이러스)를 사용하여 항바이러스 효과가 나타나지 않았기 때문에 바이러스 프로바이오틱 균주에 특이적인 것으로 보인다[59].

결론 및 요약

프로바이오틱스는 장내 바이러스를 억제하는 직·간접적 작용메커니즘을 나타낸다. 장내 환경에서 프로바이오틱스의 효과는 호흡기 감염에서 프로바이오틱스에 사용할 수 있는 거의 유일한 작용 메커니즘인 면역 조절을 포함한 여러 가지 작용메커니즘에 의해 바이러스 감염과 상호 작용하기 때문에 더 관련이 있다. 장내 바이러스의 영향력은 미생물 구성을 변경하여 줄일 수 있다. 그렇지 않으면 조직혈액형항원과 지질 다당류는 그람 음성균에 의해 나타날 수 있는 분자이며, 노로바이러스와 로타 바이러스와 같은 장내 바이러스에 대한 2차 수용체로 간주된다. 이러한 이유로 프로바이오틱스를 사용하면 미생물균총을 그람 양성 우점 세균총으로 변화시켜 바이러스 감염의 그람 음성 보조인자를 차단할 수 있다. 또한, 프로바이오틱스의 물리적 상호작용은 일부 프로바이오틱 균주가 바이러스를 포획하는 능력을 확인하는 여러 연구에서 확인되었다. 바이러스성 위장염에서 항생제를 사용하는 것은 양날의 검이다. 광범위한 항생제 치료는 프로바이오틱 균주를 죽이거나 증식을 억제한다. 대조적으로, 항 그람 음성 항생제(예를 들면, 폴리믹신 B 또는 기타 비 광범위 항생제 등)를 사용하는 것은 바이러스 주기를 차단하는 데 중요한 요소가 될 수 있다. 또한, 바이러스성 위장염을 치료할 때 항생제 내성이 있는 프로바이오틱 균주를 사용하여 프로바이오틱스가 살도록 유지하고 그람 음성 상주 미생물균총을 저감화(제거 또는 억제)하는 것도 동시에 고려되어야 할 것이다. 또한 여기에 관련된 추가적이고 지속적인 연구가 반드시 수행되어야 할 것이다. 결론적으로 본 총설의 내용들은 향후 프로바이오틱스를 이용하는 유제품 가공 분야뿐만 아니라 식품 산업 분야에서 프로바이오틱스 활용시 기초적인 정보로 이용될 수 있을 것으로 평가된다.

Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by grant from Inje University, 2023.

References

1. Al Kassaa I. Antiviral probiotics: a new concept in medical sciences. In: Al Kassaa I, editor. New insights on antiviral probiotics. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2017. p. 14-46.
2. Gordon S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. Eur J Immunol. 2008;38:3257-3264.
3. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota. Gut Microbes. 2012;3:203-220.

4. Collado MC, Isolauri E, Salminen S, Sanz Y. The impact of probiotic on gut health. *Curr Drug Metab.* 2009;10:68-78.
5. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
6. Zoghi G, Moosavy SH, Yavarian S, HasaniAzad M, Khorrami F, Sharegi Brojeni M, et al. Gastrointestinal implications in COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1135.
7. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-249.
8. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol.* 2003;4:269-273.
9. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1473:247-266.
10. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:S8-S17.
11. Aspinall GO, Monteiro MA. Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO19: structures of the O antigen and core oligosaccharide regions. *Biochemistry.* 1996;35:2498-2504.
12. Andersson M, Carlin N, Leontein K, Lindquist U, Slettengren K. Structural studies of the O-antigenic polysaccharide of *Escherichia coli* O86, which possesses blood-group B activity. *Carbohydr Res.* 1989;185:211-223.
13. Menon VK, George S, Sarkar R, Giri S, Samuel P, Vivek R, et al. Norovirus gastroenteritis in a birth cohort in Southern India. *PLOS ONE.* 2016;11:e0157007.
14. Joshi SS, Howell AB, D'Souza DH. Reduction of enteric viruses by blueberry juice and blueberry proanthocyanidins. *Food Environ Virol.* 2016;8:235-243.
15. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chihib NE, Drider D. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2014;6:177-185.
16. Karst SM. The influence of commensal bacteria on infection with enteric viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:197-204.
17. Javier B, Rodríguez-Díaz J. Molecular virology of enteric viruses (with emphasis on caliciviruses). In: Goyal SM, editor. *Viruses in foods.* New York, NY: Springer; 2006. p. 43-100.
18. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, Gewirtz AT. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis.* 2014;210:171-182.
19. Jones MK, Watanabe M, Zhu S, Graves CL, Keyes LR, Grau KR, et al. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science.* 2014;346:755-759.
20. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94-98.

21. Baldridge MT, Nice TJ, McCune BT, Yokoyama CC, Kambal A, Wheadon M, et al. Commensal microbes and interferon- λ determine persistence of enteric murine norovirus infection. *Science*. 2015;347:266-269.
22. Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, Pruijssers AJ, Frierson JM, Hooper LV, et al. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science*. 2011;334:249-252.
23. Robinson CM, Jesudhasan PR, Pfeiffer JK. Bacterial lipopolysaccharide binding enhances virion stability and promotes environmental fitness of an enteric virus. *Cell Host Microbe*. 2014;15:36-46.
24. Tan M, Jiang X. Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle. *Trends Microbiol*. 2005;13:285-293.
25. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*. 2013;153:812-827.
26. Wilks J, Lien E, Jacobson AN, Fischbach MA, Qureshi N, Chervonsky AV, et al. Mammalian lipopolysaccharide receptors incorporated into the retroviral envelope augment virus transmission. *Cell Host Microbe*. 2015;18:456-462.
27. Kahan SM, Liu G, Reinhard MK, Hsu CC, Livingston RS, Karst SM. Comparative murine norovirus studies reveal a lack of correlation between intestinal virus titers and enteric pathology. *Virology*. 2011;421:202-210.
28. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30:555-564.
29. Nice TJ, Baldridge MT, McCune BT, Norman JM, Lazear HM, Artyomov M, et al. Interferon- λ cures persistent murine norovirus infection in the absence of adaptive immunity. *Science*. 2015;347:269-273.
30. Pott J, Mahlaköiv T, Mordstein M, Duerr CU, Michiels T, Stockinger S, et al. IFN- λ determines the intestinal epithelial antiviral host defense. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:7944-7949.
31. Howarth GS, Wang H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. *Nutrients*. 2013;5:58-81.
32. Al Kassaa I, Hamze M, Hober D, Chihib NE, Drider D. Identification of vaginal lactobacilli with potential probiotic properties isolated from women in North Lebanon. *Microb Ecol*. 2014;67:722-734.
33. Liepke C, Adermann K, Raida M, Mägert HJ, Forssmann WG, Zucht HD. Human milk provides peptides highly stimulating the growth of bifidobacteria. *Eur J Biochem*. 2002;269:712-718.
37. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res*. 2014;190:75-96.
35. Kam J, Demmert AC, Tanner JR, McDonald SM, Kelly DF. Structural dynamics of viral nanomachines. *Technology*. 2014;2:44-48.
36. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:54-60.



37. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;20:333-338.
38. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:399-404.
39. Teran CG, Teran-Escalera CN, Villarroel P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. *Int J Infect Dis.* 2009;13:518-523.
40. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis.* 2010;10:253.
41. Seo BJ, Mun MR, Rejish Kumar VJ, Kim CJ, Lee I, Chang YH, et al. Bile tolerant *Lactobacillus reuteri* isolated from pig feces inhibits enteric bacterial pathogens and porcine rotavirus. *Vet Res Commun.* 2010;34:323-333.
42. Simakachorn N, Pichaipat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:68-72.
43. Maragkoudakis PA, Chingwaru W, Gradisnik L, Tsakalidou E, Cencic A. Lactic acid bacteria efficiently protect human and animal intestinal epithelial and immune cells from enteric virus infection. *Int J Food Microbiol.* 2010;141:S91-S97.
44. Liu F, Li G, Wen K, Bui T, Cao D, Zhang Y, et al. Porcine small intestinal epithelial cell line (IPEC-J2) of rotavirus infection as a new model for the study of innate immune responses to rotaviruses and probiotics. *Viral Immunol.* 2010;23:135-149.
45. Hagbom M, Sharma S, Lundgren O, Svensson L. Towards a human rotavirus disease model. *Curr Opin Virol.* 2012;2:408-418.
46. Mao X, Gu C, Hu H, Tang J, Chen D, Yu B, et al. Dietary *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation improves the mucosal barrier function in the intestine of weaned piglets challenged by porcine rotavirus. *PLOS ONE.* 2016;11:e0146312.
47. Yang X, Twitchell E, Li G, Wen K, Weiss M, Kocher J, et al. High protective efficacy of rice bran against human rotavirus diarrhea via enhancing probiotic growth, gut barrier function and innate immunity. *Sci Rep.* 2015;5:15004.
48. Aoki-Yoshida A, Saito S, Fukiya S, Aoki R, Takayama Y, Suzuki C, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG increases Toll-like receptor 3 gene expression in murine small intestine ex vivo and in vivo. *Benef Microbes.* 2016;7:421-429.
49. Chenoll E, Rivero M, Codoñer FM, Martínez-Blanch JF, Ramón D, Genovés S, et al. Complete genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* strain CECT 7210, a probiotic strain active against rotavirus infections. *Genome Announc.* 2015;3:e00105-15.
50. Debbink K, Lindesmith LC, Donaldson EF, Baric RS. Norovirus immunity and the great escape. *PLOS Pathog.* 2012;8:e1002921.
51. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et al. Human

- susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med.* 2003;9:548-553.
52. Aboubakr HA, El-Banna AA, Youssef MM, Al-Sohaimy SAA, Goyal SM. Antiviral effects of *Lactococcus lactis* on feline calicivirus, a human norovirus surrogate. *Food Environ Virol.* 2014;6:282-289.
 53. Rubio-del-Campo A, Coll-Marqués JM, Yebra MJ, Buesa J, Pérez-Martínez G, Monedero V, et al. Noroviral P-particles as an in vitro model to assess the interactions of noroviruses with probiotics. *PLOS ONE.* 2014;9:e89586.
 54. Hoang PM, Cho S, Kim KE, Byun SJ, Lee TK, Lee S. Development of *Lactobacillus paracasei* harboring nucleic acid-hydrolyzing 3D8 scFv as a preventive probiotic against murine norovirus infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99:2793-2803.
 55. Bosch A, Pintó RM, Guix S. Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:1048-1074.
 56. Ganesh B, Richter J, Blaut M, Loh G. *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 does not protect interleukin-10 knock-out mice from chronic gut inflammation. *Benef Microbes.* 2012;3:43-50.
 57. Nguyen NTB, Pham HV, Hoang CQ, Nguyen TM, Nguyen LT, Phan HC, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011. *BMC Infect Dis.* 2014;14:341.
 58. Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74:6032-6040.
 59. Ang LYE, Too HKI, Tan EL, Chow TKV, Shek PCL, Tham E, et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virol J.* 2016;13:111.