



비피도박테리아가 건강에 미치는 영향에 대한 고찰

송민유 · 박원서 · 유자연 · 함준상*

농촌진흥청 국립축산과학원

A Review on *Bifidobacteria* for Human Health

Minyu Song, Won Seo Park, Jayeon Yoo, and Jun-Sang Ham*

National Institute of Animal Science, RDA, Wanju, Korea

Abstract

The intestinal microbiota has increasingly been shown to have a vital role in various aspects of human health. Among the vast gut bacterial community, *Bifidobacterium* is a genus which dominates the intestine of healthy breast-fed infants whereas in adulthood the levels are lower but relatively stable. Evidence is increasingly accumulating which shows beneficial effects of supplementation with *Bifidobacteria* for the improvement of human health conditions ranging from protection against infection to various positive effects. However, *Bifidobacterium* has not been actively studied while consumption of probiotics has greatly been increased as functional foods in Korea. The aim of this article is to introduce various studies and excellent reviews on the role of *Bifidobacteria* for human health.

Keywords

Bifidobacterium, microbiota, human health

서론

인류 건강에 영향을 미치는 장내 미생물균총 연구는 미생물학 연구에 획기적인 주제가 되었다. 배양에 의존하는 기술을 사용한 선구적 연구에서 현재의 오믹스 방법, 장내 미생물균총의 조성 및 기능성까지 광범위한 연구들이 평가되었다(Lagier *et al.*, 2015). 복잡한 미생물 균총과 질병의 예방 및 저감 역할과의 관계는 많은 연구의 주요 초점이 되었다(Turnbaugh *et al.*, 2009; Qin *et al.*, 2010; Karlsson *et al.*, 2013). 비피도박테리아 속은 사람에서 아주 흔하게 존재하며(Biavatti and Mattarelli, 2006) 출생시부터 장 건강에 중요한 역할을 하는 것으로 확인되었다. 비피도박테리아는 전통적으로 생균제로 관심이 높아 심도있게 연구되었고, 종 조성 변화, 다양성 또는 상대적 풍부성이 인생의 단계와 여러 가지 질병에서 연구되었다. 비피도박테리아는 유년에서 노년까지 연령에 따라 존재하는 종에 변화가 있다(Arbolea *et al.*, 2016). *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, 그리고 *B. bifidum*은 일반적으로 유아에서 우점인 반면, *B. catenulatum*, *B. adolescentis*와 *B. longum*은 성인에서 우점한다. 비피도박테리아 섭취가 건강에 미치는 유용한 효과는 감염에 대한 보호부터 장내외적 긍정적 작용까지 인체건강 증진에 대한 증거가 증가하고 있다. 게다가, 비피도박테리아는 단쇄지방산, CLA(conjugated linoleic acid), 그리고 박테리오파지를 포함하는 다양한 건강증진 대사물질 생산과 관련되어 있다. 본 고에서는 비피도박테리아와 연령 및 질병과 관련한 다양한 연구를 소개하고자 한다.

Received: June 26, 2017

Revised: June 27, 2017

Accepted: June 27, 2017

*Corresponding author :
Jun-Sang Ham, National Institute
of Animal Science, RDA, Wanju,
Korea.

Tel : +82-63-238-7366,

Fax : +82-63-238-7397,

E-mail : hamjs@korea.kr

본 론

1. 장내 미생물균총

장내 미생물균총은 인류의 건강에 중요한 역할을 하며 대사, 보호, 그리고 영양(Guarner and Malagelada, 2003) 같은 기능과 관련이 있으며, 최근에는 장-뇌 또는 간-장 연결과 관련된 기능이 알려지고 있다(Clarke *et al.*, 2014). 현재 염기서열 분석과 다른 '오믹스' 접근법의 급증으로 장내 미생물 균총에 대한 깊은 지식을 얻을 수 있다.

장내 균총의 확립은 처음에는 출생시 발생하는 것으로 생각되었으나, 태반이나 양수에 미생물이 존재한다(Collado *et al.*, 2016)는 것은 일차적인 태아 정착을 제안한다. 게다가, 진행과정은 미생물 항상성에 영향을 미치는 다른 요인에 의해 결정된다(Penders *et al.*, 2006; Faa *et al.*, 2013). Actinobacteria, Proteobacteria, 그리고 Firmicutes가 어릴적 주요 균종이고 낮은 다양성과 복잡성이 특징이다(Koenig *et al.*, 2011; Turrone *et al.*, 2012). 장내 세균총 조성의 주요 변화는 상대적으로 안정성을 얻는 1~2살 때에 첫 번째로 일어난다(Voreades *et al.*, 2014). 장내 미생물균총이 성인 같은 구조는 3년차 이후에 일어나는 것으로 생각되고(Koenig *et al.*, 2011; Yatsunenko *et al.*, 2012), 박테리아, 진핵생물, 바이러스와 고생물류를 합쳐 미생물수가 총 10^{14} 에 도달한다(Mihajilovski *et al.*, 2010; HMP, 2012). 문(phylum) 수준에서, 장내 균총은 80~90% Firmicutes와 Bacteroidetes이다. 성인에서는 종(species)과 스트레인 수준에서 다양성이 매우 높고 개인 간 다양성이 높은 특징이 있다(HMP, 2012). 그런데, 장내 균총의 기능과 대사는 매우 변화가 없다(Qin *et al.*, 2010). Imahori(1992)에 따르면 노화는 "세월의 진행에 의해 동반되는 생리적 기능의 회귀"로 정의된다. 그것은 위장관(GIT, gastrointestinal tract) 변화, 면역력 약화, 영양실조를 수반하는 자연적 과정이다(Woodmansey, 2007; Biagi *et al.*, 2012). 게다가, 생활습관, 식이 및 투약의 변화는 노인 미생물균총 조성 및 기능에 반드시 영향을 미친다(Biagi *et al.*, 2012; Claesson *et al.*, 2012). 미생물 다양성은 연령에 따라 감소되나, Bacteroidetes와 Firmicutes는 우세함을 유지하고 몇몇 다른 종류가 상대적으로 풍부해지는데, 대부분 Proteobacteria(Biagi *et al.*, 2012; Odamaki *et al.*, 2016)이다.

2. 유아형과 성인형 미생물 균총

비피도박테리아는 Actinobacteria 문에 속하는 장관계의 정상적 미생물이다. 통성 혐기성 미생물에 의해 산소가 소진된 후에 비피도박테리아는 건강한 유아 장내에서 가장 풍부한 균종이다(Favier *et al.*, 2002). 성년기 동안 상당히 감소되나, 상대적으로 안정적으

로 유지되었다가 노년기에 다시 감소(Odamaki *et al.*, 2016; Fig. 1)한다. 비피도박테리아의 특정 스트레인은 프로바이오틱으로 널리 사용되며, 안전성은 발효의 오랜 역사적 소비와 비피도박테리아의 생리학 및 유전체에 대한 지식 증가로 지지된다(Arboleya *et al.*, 2016; O'Callaghan과 van Sinderen, 2016). 비피도박테리아 속은 차단 효과, 면역 체계 자극, 유익한 건강 효과와 관련하여 중요한 역할을 보인다(Pacard *et al.*, 2005). 비피도박테리아의 최초 정착은 여러 가지 외부요인에 달려 있으며, 여러 가지 연구에서 비피도박테리아의 전이는 엄마의 생식기, 장관, 모유, 태반 및 양수에서 유아로 이전과 연관된다(Makino *et al.*, 2013; Collado *et al.*, 2016). 탄생기에 특히 제왕절개에 비해 자연분만한 유아에서 비피도박테리아가 증가한 것은 이러한 초기정착에 중요한 영향이다(Dominguez-Bello *et al.*, 2010). 태아기간은 유아 사회화에 대한 영향의 관점에서, 조산아는 많은 연구에서 *Clostridium*과 *Staphylococcus*의 증가, 낮은 수준의 Actinobacteria와 함께 Proteobacteria의 우점으로 특징지어진다. 반면에, 임신기간을 다 채운 유아의 장은 훨씬 많은 수준의 비피도박테리아와 *Bacteroides*와 상관이 있다(Arboleya *et al.*, 2012; Barrett *et al.*, 2013; Arboleya *et al.*, 2015).

모유와 조제유의 급여 효과를 연구하는 많은 연구에서 식이와 관련된 특정 비피도박테리아 종들을 확인하였다(Roger *et al.*, 2010).

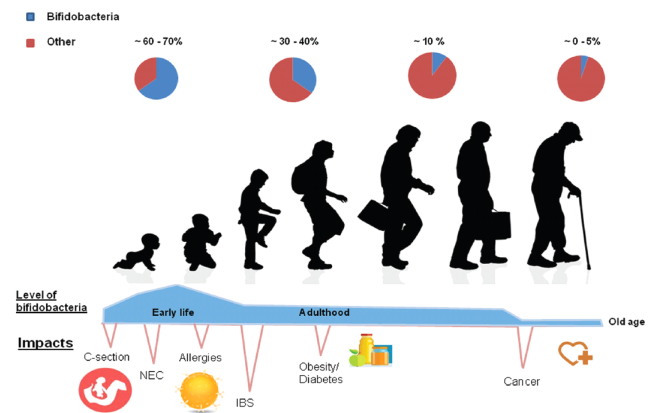


Fig. 1. At birth levels of bifidobacteria are found to be at their highest. In cases of natural childbirth the numbers are highest at birth. In contrast, they are lower in C sectioned babies. Various diseases such as obesity, diabetes and allergies have been associated with lower numbers of bifidobacteria at various stages of life. When weaned onto solid foods diet is more of an intervening factor and an adult-like (stable) microbiota develops. In this figure the authors hypothesize with regard to the relative abundance of bifidobacteria present at each stage of the life cycle, based on the literature cited in the following review by Voreades *et al.* (2014).



배양 및 분자학적 방법을 모두 사용한 연구에서 *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum* ssp. *longum*, 그리고 *B. longum* ssp. *infantis*가 모유나 조제유 섭취 유아에서 모두 발견되었다(Mevissen-Verhage *et al.*, 1987; Klaassens *et al.*, 2009). 그런데, *B. longum* ssp. *infantis*는 모유영양아에서 더 일반적인 반면(Guaraldi와 Salvatori, 2012), 성인에서 주로 발견되는 *B. adolescentis*는 조제유 영양아에서만 발견되었다(Klaassens *et al.*, 2009). 많은 연구에서 유아 장내 미생물군총에 영향을 미치는 비피도박테리아 성장인자에 초점을 맞췄다(Musilova *et al.*, 2014). 모유에서 발견되는 특정 글라이칸(glycans)이 비피도박테리아에 이용되는 것으로 알려졌으나, fucose를 글라이칸으로 전환하는데 관여하는 효소 FUT2(Fucosyltransferase 2) 유전자가 불활성화된 엄마를 가진 유아에서 비피도박테리아 정착이 지연되었다(Lewis *et al.*, 2015). 유사하게, 비피도박테리아는 모유 올리고당(HMOs)의 분해에 중요한 역할을 하며(Garrido *et al.*, 2013), 엄마, 유아, 그리고 미생물종 사이에 명확한 진화적 연관을 창조한다. 실제로, *B. longum* ssp. *infantis*는 여러 가지 모유 올리고당을 소화하는 능력에 대해 연구되었다(Sela *et al.*, 2008). 이 종은 또한 항염증 특성과 장내 투과성을 감소하는 능력과도 관련이 있다(Underwood *et al.*, 2015).

종의 관점에서 *B. longum*, *B. breve*, 그리고 *B. bifidum*이 유아에서 가장 풍부하다(Favier *et al.*, 2002; Gueimonde *et al.*, 2007; Turroni *et al.*, 2012; Table 1). 최근의 연구에서 일란성 쌍둥이(완전히 *B. breve* 우점)와 그들의 형제간(좀더 높은 다양성을 보임)의 생후 1개월에서 비피도박테리아 종에 대한 기술이 있었다(Murphy *et al.*, 2015; Table 1).

성년기에 비피도박테리아 수준은 더 낮지만 안정함을 유지한다(Odamaki *et al.*, 2016). Gueimonde 등(2007)은 q-PCR 기술을 사용하여 성인보다 유아에서 비피도박테리아가 유의적으로 높은 수준임을 확인했으며, 다른 연구와 마찬가지로 *B. longum*이 가장 풍부한 종이라고 주장했다(Gavini *et al.*, 2001; Matsuki *et al.*, 2004). 그런데, Matsuki 등(2004)은 성년에서 *B. adolescentis*와 *B. catenulatum*이 높은 수준이란 것을 관찰하였다. Chaplin 등(2015)은 연령과 함께 *B. bifidum*과 *B. breve*가 감소하며 *B. adolescentis*가 증가하는 경향을 보고하였다. 현재, 고연령 특이 장내 균총 프로파일은 개인 간 변이가 심하고, 식이 및 생활습관이 다르며 “장년”의 정의가 불명확하기 때문에 합의되지 못하고 있다. 그런데, 다양한 기술을 사용한 여러 가지 연구에서 확인된 장년층에서 비피도박테리아 감소같은 몇 가지 경향이 반복적으로 관찰되고 있다(Mitsuoka *et al.*, 1974; Mitsuoka, 1992; Gavini *et al.*, 2001; Hopkins *et al.*, 2001; Gueimonde *et al.*, 2010; Biagi

et al., 2012; Salazar *et al.*, 2013). Woodmansey 등(2004)은 연령과 함께 비피도박테리아 감소는 종 다양성 감소를 동반한다고 보고하였다. 이러한 감소는 장 점막 부착 감소와 관련이 있으나 장내균총 변화 때문인지, 점막 구조 변화 때문인지는 명확하지 않다(He *et al.*, 2001).

백세 인구에서 비피도박테리아 조성도 몇몇 연구에서 보고되었으나 결과는 다소 일관적이지 못하다. 유럽 사람들은 백세 인구의 미생물 조성이 성인과 유사하나(Biagi *et al.*, 2010), 중국의 백세 인구에서 비피도박테리아 비율이 높다는 것이 발견되었다(Zhao *et al.*, 2011). 종 수준에서(Table 1) *B. longum*이 이탈리아 백세 인구에서 가장 풍부하고, 그 다음으로 *B. adolescentis*와 *B. bifidum*이나 중국 백세인구에서는 *B. dentium*이 우점종이다(Wang *et al.*, 2015).

노화와 간접적으로 관련된 다른 외적인 요인도 비피도박테리아 조성에 영향을 미친다. 노인에서 항생제의 과다 사용은 분명히 장내 균총 구성에 막대한 영향을 미쳐 비피도박테리아를 감소시킨다(Woodmansey *et al.*, 2004; O'Sullivan *et al.*, 2013). 항생제가 필수적 의료 수단으로 유지되는 동안 장내 균총 재건 목적의 치료가 탐색되는데, 특히, 항생제 치료 후 장내 미생물총을 변화시키고, 비피도박테리아 불균형을 교정하기 위해 프로바이오틱스가 사용된다(Rondanelli *et al.*, 2015). 노쇠의 관점에서 van Tongeren 등(2005)은 높고 낮은 노쇠 범주로 나눈 그룹 사이에서 비피도박테리아의 차이를 발견하지는 못했으며, Bartosch 등(2004)은 지역사회에 거주하는 사람들과 입원한 사람들 사이에 같은 경향을 관찰하였다.

3. 비피도박테리아와 질병

장내 외 질병은 모두 장관 미생물 조성 및 기능 변경과 관련이 있다(Wu and Lewis, 2013). 비록 ‘잠재적으로 변경된 형태’에 대한 자세한 기술은 없지만, 몇몇 연구자는 장내 미생물의 변경은 광범위한 질병의 전조라고 주장하고 있다(Putignani *et al.*, 2014). 비피도박테리아가 프로바이오틱으로 광범위하게 사용된 후에, 여러 가지 질병에서 비피도박테리아 조성, 다양성, 상대적 풍부성의 변화 등이 집중적으로 연구되었다. 비만은 아이들과 어른 모두에 영향을 미치는 세계적인 질병이고, 일반적으로 미생물총 변경과 관련되어 있다. 몇몇 연구는 비만아에서 enterobacteria나 *Staphylococcus* 우점과 관련하여 비피도박테리아가 낮은 수준임을 보였다(Kalliomaki *et al.*, 2008; Gao *et al.*, 2015). 임신중 체중이 증가한 여성이 건강한 임신부보다 낮은 비피도박테리아 수준을 보인 것은 흥미롭다(8.36 vs. 9.10 log 유전체 당량/g 분변; Santacruz *et al.*, 2010). 이러한 결과는 엄마가 임신 중 유의적인 체



Table 1. (A) Distribution of the most abundant *Bifidobacterium* species in the intestinal microbiota at different stages of life analyzed using different techniques

(A) Human population	<i>Bifidobacterium</i> spp.	Techniques	Reference
Infants			
Breast-fed, 22~24 days of age	<i>B. breve</i> ^a	PCR	Matsuki <i>et al.</i> , 1999
Breast- and formula fed, 28~90 days of age	<i>B. longum</i> ssp. <i>longum</i> , <i>B. longum</i> ssp. <i>infantis</i> ^b	PCR	Haarman and Knol, 2005
Breast-fed, 1 month of age	<i>B. longum</i> ssp. <i>infantis</i> <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> ssp. <i>longum</i>	PCR	Gronlund <i>et al.</i> , 2007
Breast-fed, 3~6 weeks of age	<i>B. longum</i> <i>B. bifidum</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. brebe</i>	PCR	Mikami <i>et al.</i> , 2009
Full-term, 1 month of age	<i>B. breve</i> <i>B. longum</i> ssp. <i>longum</i> , <i>B. longum</i> ssp. <i>infantis</i>	q-PCR	Grzeskowiak <i>et al.</i> , 2015
Preterm, CS, 1 month of age	<i>B. longum</i>		
Preterm, Vaginal, 1 month of age	<i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>		
Twins, 1 month of age	<i>B. breve</i>	16S Metagenomics	Murphy <i>et al.</i> , 2015
Fraternal infant, 1 month of age	<i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> <i>B. dentium</i> , <i>B. adolescentis</i>		
Adults			
23~54 years old, Japanese	<i>B. catenulatum</i> <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i>	PCR	Matsuki <i>et al.</i> , 1999
25~59 years old, Japanese	<i>B. longum</i> <i>B. adolescentis</i> , <i>B. catenulatum</i>	q-PCR	Matsuki <i>et al.</i> , 2004
≤57 years old, Russian	<i>B. adolescentis</i>	MALDI-TOF	Chplin <i>et al.</i> , 2015
20~40 years old, Finnish	<i>B. longum</i> <i>B. catenulatum</i>	q-PCR	Gueinmonde <i>et al.</i> , 2007
18~39 years old, lean subjects (BMI=19.83±0.94 kg/m ²)	<i>B. longum</i>	q-PCR	Mayorga Reyes <i>et al.</i> , 2016
Elderly			
69~89 years old, French	<i>B. adolescentis</i> <i>B. longum</i>	DNA-DNA hybridization	Gavini <i>et al.</i> , 2001
67~75 years old, Scottish	<i>B. angulatum</i> <i>B. longum</i>	Culture-based analyses	Woodmansey <i>et al.</i> , 2004
>70 years old, Finish	<i>B. catenulatum</i> <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>	q-PCR	Gueimonde <i>et al.</i> , 2007
77~95 years old, Spanish	<i>B. longum</i> <i>B. bifidum</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i>	q-PCR	Salazar <i>et al.</i> , 2013
Centenaries			
100~104 years old, Italian	<i>B. longum</i> <i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i>	Culture-based analyses	Drago <i>et al.</i> , 2012
80~108 years old, Chinese	<i>B. dentium</i> <i>B. longum</i>	q-PCR	Wang <i>et al.</i> , 2015
(B) Disease in human population	<i>Bifidobacterium</i> spp.	Techniques	Reference
Infants			
Allergic mothers	↑ <i>B. adolescentis</i>	q-PCR	Gronlund <i>et al.</i> , 2007
Coeliac disease(Non-active)	↓ <i>B. longum</i> ; ↑ <i>B. dentium</i>	q-PCR	Collado <i>et al.</i> , 2008a
Celiac disease	↓ <i>B. longum</i>	q-PCR	Palma <i>et al.</i> , 2012
Allergic disease	↓ <i>B. longum</i> ↑ <i>B. pseudocatenulatum</i> , <i>B. catenulatum</i>	Culture-based analyses	Akay <i>et al.</i> , 2014
Adults			
Allergy	↑ <i>B. adolescentis</i>	PCR-DGGE	Stsepetova <i>et al.</i> , 2007
IBS	↓ <i>B. catenulatum</i>	q-PCR	Kerchhoffs <i>et al.</i> , 2009
IBS	↓ <i>B. catenulatum</i> / <i>pseudocatenulatum</i>	q-PCR	Lyra <i>et al.</i> , 2009
IBS	↓ <i>B. pseudocatenulatum</i> , <i>B. gallicum</i>	HITChip phylogenetic microarray	Rajilic-Stojanovic <i>et al.</i> , 2009
IBS	↑ <i>B. adolescentis</i>	16S Metagenomics	Jeffery <i>et al.</i> , 2012
Hepatitis B virus-related cirrhosis	↑ <i>B. dentium</i> ↓ <i>B. catenulatum</i> , <i>B. longum</i>	PCR-DGGE and q-PCR	Xu <i>et al.</i> , 2012
Obesity	↓ <i>B. animalis</i>	q-PCR	Million <i>et al.</i> , 2013
Cystic fibrosis	↓ <i>B. catenulatum</i> / <i>pseudocatenulatum</i> <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i>	PCR-DGGE	Duytschaever <i>et al.</i> , 2013
Long-term asthma	↑ <i>B. adolescentis</i>	16S Metagenomics	Hevia <i>et al.</i> , 2016

^a First row indicates the most abundant species found. ^b Second row indicates other abundant species found. (B) Studies focusing on *Bifidobacterium* species altered in certain diseases. ↑ Increased levels; ↓ Decreased levels. (Arboleya *et al.*, 2016)



중 증가를 보인 아기에서 비피도박테리아 수준이 감소한 것과 관련이 있다(Collado *et al.*, 2008b). 알레르기 관점에서 Hevia 등(2016)은 장기 천식 환자에서 비피도박테리아 수준이 낮음을 관찰하였다. 동일 연구에서 장단기 천식 환자의 *B. adolescentis* 우점을 보였으며 이는 이전 연구들과 일치하였다(Stsepitova *et al.*, 2007). 이 종은 알레르기가 있으며 모유에 비피도박테리아 수준이 낮은 엄마의 유아에서만 발견된다(Gronlund *et al.*, 2007). 한 특별한 터키 연구에서 알레르기 질병이 있는 어린이와 비교하여 건강한 어린이에서 통계적으로 유의한 *B. longum* 수준 증가를 보였으며, 이는 *B. longum*이 질병에 유익한 역할을 하며 알레르기 예방을 위한 프로바이오틱으로 사용될 수 있음을 제안하였다(Akay *et al.*, 2014). 다른 연구는 장내세균총과 과민성 대장 증상(IBS)의 발병과의 관계에 초점을 맞추어 세균총 변경이 IBS 환자와 비피도박테리아 속의 감소와 관련이 있음을 보였다(Taverniti and Guglielmetti, 2014).

장년의 장내세균총에서 Hopkins와 Macfarlane(2002)은 *Clostridium difficile* 관련 설사의 영향에 집중하여 건강한 대조구에 비해 감염으로 고통받는 장년층에서 비피도박테리아 수의 감소를 보고하였다. 비피도박테리아 수의 감소는 낭포성 섬유증, B형 간염, 그리고 I형 및 II형 당뇨 같은 질병에서도 관찰되었다(Wu *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2012; Duytschaever *et al.*, 2013; Murri *et al.*, 2013). 전체적으로 일반적 질병 상태와 낮은 비피도박테리아 사이에는 반복적인 경향이 있어 건강에서 비피도박테리아의 역할을 추측할 수 있다.

많은 건강 증진 효과는 질병 상태를 교정하기 위한 개입전략에서 프로바이오틱으로 사용한 비피도박테리아 속의 스트레인에 기인한다. 알레르기, celiac disease(소장에서 일어나는 알레르기), 비만, 설사, 배앓이, 감염 또는 신생아 과사성장염같은 질병에서 매우 좋은 결과를 얻었다(Di Gioia *et al.*, 2014). 성인과 장년에서도 장관 및 순환기 질환에 집중적으로 사용되고 있다(Biagi *et al.*, 2012; Malaguarnera *et al.*, 2012; Tojo *et al.*, 2014). 이상지질혈증이 있는 어린이의 혈액에서 발견되는 지방단백질(lipoprotein) 불균형을 회복시키기 위해 Guardamagna 등(2014)은 담즙염 가수분해효소 활성으로 선발한 비피도박테리아를 포함하는 프로바이오틱의 효과를 설명하였고, 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 감소를 발견하였다. 뇌 장애와 관련하여 많은 연구는 비피도박테리아 사용으로 실험동물(BALB/c mice)의 스트레스와 조울증 같은 행동 감소에 정신적 효과(psychobiotic effects)를 설명하였다. 관찰된 행동 효과는 비록 작용기작은 알 수 없지만, 면역 체계에 대한 영향으로 부분적으로 설명된다(Savignac *et al.*, 2014). 게다가, *B. longum*의 특별한 스트레인은 비감염성 장염 모델에서

불안 완화효과를 보였다(Bercik *et al.*, 2011).

비피도박테리아는 특정 압 부위에 정착하는 능력에 대해서도 연구되었다(Nakamura *et al.*, 2002). Cronin 등(2010)은 *B. breve* UCC 2003이 특정 암세포를 갖고 있는 실험동물에서 암세포를 공격할 수 있다는 것을 보였으며, 암세포 특이 T-세포 반응에 영향을 미친다는 것도 보여졌다(Sivan *et al.*, 2015). 비피도박테리아 종은 인류 건강에 유익한 효과를 가져올 수 있으나, 비피도박테리아와 건강에 대한 강력한 관련이 있다면 미래에는 질환의 원인이 되는 바이오마커를 제공할 수 있을 것이다. 게다가 비피도박테리아는 혐기적 성질때문에 암치료제 투여를 위한 운반체로 사용하는 것도 매우 유망하고 안전할 것이다.

결론

비피도박테리아는 건강한 유아 장내에 가장 풍부하고, 건강한 성인의 일생을 통해 미생물 군총의 중요한 부분을 대표하며, 장내 항상성과 건강에 중요한 역할을 한다. 성년기 후반과 여러 가지 질병동안 비피도박테리아 수와 다양성이 감소한다. 최근에 건강과 노화의 관계는 부인할 수 없으나, 원인과 결과의 관계인지는 결론 나지 않았다. 건강한 삶의 다양한 단계에서 비피도박테리아가 우점되고, 많은 건강증진 요인이 그와 관련되면 이들 박테리아가 인류 건강 유지와 보호에 중요한 역할을 한다는 것은 의문의 여지가 없으며, 장래에는 특정 질병에 대한 매우 중요한 바이오마커를 제공할 것이다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구사업(세부과제명:비피도스균의 대량배양 및 유육제품 적용 연구, PJ01196001)과 2017년도 농촌진흥청(국립축산과학원) 전문연구원 과정 지원사업에 의해 이루어진 것임.

References

1. Akay, H. K., Bahar Tokman, H., Hatipoglu, N., Hatipoglu, H., Siraneci, R., Demirci, M., Borsa, B. A., Yuksel, P., Karakullukcu, A., Kangaba, A. A., Sirekbasan, S., Aka, S., Mamal Torun, M. and Kocazeybek, B. S. 2014. The relationship between bifidobacteria and allergic asthma and/or allergic dermatitis: a prospective study of 0~3 years-old children in Turkey. *Anaerobe* 28:98-103.
2. Arboleya, S., Binetti, A., Salazar, N., Fernandez, N.,



- Solis, G., Hernandez- Barranco, A., Margolles, A., de Los Reyes-Gavilan, C. G. and Gueimonde, M. 2012. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol. Ecol.* 79: 763-772.
3. Arboleya, S., Sánchez, B., Milani, C., Duranti, S., Solis, G., Fernández, N., de los Reyes-Gavilan, C. G., Ventura, M., Margolles, A. and Gueimonde, M. 2015. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J. Pediatr.* 166:538-544.
 4. Arboleya, S., Watkins, C., Stanton, C. and Ross, R. P. 2016. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Frontiers in Microbiology* 7:1-9.
 5. Barrett, E., Kerr, C., Murphy, K., O'Sullivan, O., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Murphy, B. P., O'Toole P. W., Cotter, P. D., Fitzgerald, G. F., Ross, R. P. and Stanton, C. 2013. The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 98:F334-F340.
 6. Bartosch, S., Fite, A., Macfarlane, G. T. and McMurdo, M. E. T. 2004. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol.* 70:3575-3581.
 7. Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., Deng, Y., Blennerhassett, P. A., Fahnestock, M., Moine, D., Berger, B., Huizinga, J. D. Kunze, W., McLean, P. G., Begonzelli, G. E., Collins, S. M. and Verdu, E. F. 2011. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol. Motil.* 23:1132-1139.
 8. Biagi, E., Candela, M., Fairweather-Tait, S., Franceschi, C. and Brigidi, P. 2012. Ageing of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age.* 34:247-267.
 9. Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P. and De Vos, W. 2010. Through ageing and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE* 5:e10667.
 10. Biavatti, B. and Mattarelli, P. 2006. "The family Bifidobacteriaceae", in *The Prokaryotes*, 3rd Edn, Vol. 3, eds S. Falkow, E. Rosenberg, K. H. Schleifer, E. Stackebrandt and M. Dworkin (NewYork, NY: Springer-VerlagGmbH), pp. 322-382.
 11. Chaplin, A. V., Brzhozovskii, A. G., Parfenova, T. V., Kafarskaia, L. I., Volodin, N. N., Shkaporov, A. N., Ilina, E. N. and Efimov, B. A. 2015. Species diversity of bifidobacteria in the intestinal microbiota studied using MALDI-TOF mass-spectrometry. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk* 4:435-440.
 12. Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'Sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Deane, J., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., O'Mahony, D., van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan L., Stanton, C., Marchesi, J. R., Fitzgerald, A. P., Shanahan, F., Hill, C., Ross, R. P. and O'Toole, P. W. 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488:178-184.
 13. Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F. and Dinan, T. G. 2014. Minireview: gut-microbiota: the neglected endocrineorgan. *Mol. Endocrinol.* 28:221-1238.
 14. Collado, M. C., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M. and Sanz, Y. 2008a. Imbalances in faecal and duodenal *Bifidobacterium* species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol.* 8:232.
 15. Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K. and Salminen, S. 2008b. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 88:894-899.
 16. Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E. and Salminen, S. 2016. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 6:23129.
 17. Cronin, M., Morrissey, D., Rajendran, S., ElMashad, S. M., van Sinderen, D., O'Sullivan, G. C. and Tangney, M. 2010. Orally administered bifidobacteria as vehicles for delivery of agents to systemic tumors. *Mol. Ther.*



- 18:1397-1407.
18. Di Gioia, D., Aloisio, I., Mazzola, G. and Biavati, B. 2014. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 98:563-577.
 19. Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. and Knight, R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:11971-11975.
 20. Drago, L., Toscano, M., Rodighiero, V., De Vecchi, E. and Mogna, G. 2012. Cultivable and pyrosequenced fecal microflora in centenarians and young subjects. *J. Clin. Gastroenterol.* 46(Suppl.):S81-S84.
 21. Duytschaever, G., Huys, G., Bekaert, M., Boulanger, L., De Boeck, K. and Vandamme, P. 2013. Dysbiosis of *Bifidobacteria* and *Clostridium* cluster XIVa in the cystic fibrosis fecal microbiota. *J. Cyst. Fibros.* 12:206-215.
 22. Faa, G., Gerosa, C., Fanni, D., Nemolato, S., van Eyken, P. and Fanos, V. 2013. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 26(Suppl. 2):35-43.
 23. Favier, C. F., Vaughan, E. E., De Vos, W. M. and Akkermans, A. D. 2002. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl. Environ. Microbiol.* 68:219-226.
 24. Gao, X., Jia, R., Xie, L., Kuang, L., Feng, L. and Wan, C. 2015. Obesity in school-aged children and its correlation with gut *E. coli* and *Bifidobacteria*: A case-control study. *BMC Pediatr.* 15:64.
 25. Garrido, D., Dallas, D. C. and Mills, D. A. 2013. Consumption of human milk glycoconjugates by infant-associated bifidobacteria: Mechanisms and implications. *Microbiology* 159(Pt 4):649-664.
 26. Gavini, F., Cayuela, C., Antoine, J. -M., Lecoq, C., LeFebvre, B., Membré, J. - M., *et al.* 2001. Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different(children, adults, elderly) age groups. *Microb. Ecol. Health Dis.* 13:40-45.
 27. Grönlund, M. M., Gueimonde, M., Laitinen, K., Kocubinski, G., Gronroos, T., Salminen, S. and Isolauri, E. 2007. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the *Bifidobacterium* microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 37:1764-1772.
 28. Grzeskowiak, L., Sales Teixeira, T. F., Bigonha, S. M., Lobo, G., Salminen, S. and Ferreira, C. L. 2015. Gut *Bifidobacterium* microbiota in one-month-old Brazilian newborns. *Anaerobe.* 35(Pt B):54-58.
 29. Guaraldi, F. and Salvatori, G. 2012. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2:94.
 30. Guardamagna, O., Amaretti, A., Puddu, P. E., Raimondi, S., Abello, F., Cagliero, P. and Rossi, M. 2014. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition.* 30, 831-836.
 31. Guarner, F. and Malagelada, J. R. 2003. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 361:512-519.
 32. Gueimonde, M., Debor, L., Tölkö, S., Jokisalo, E. and Salminen, S. 2007. Quantitative assessment of faecal bifidobacterial populations by real-time PCR using lanthanide probes. *J. Appl. Microbiol.* 102:1116-1122.
 33. Gueimonde, M., Ouwehand, A., Pitkälä, K., Strandberg, T., Finne-Soveri, H. and Salminen, S. 2010. Fecal *Bifidobacterium* levels in elderly nursing home patients- Are levels as expected? *Biosci. Microflora.* 29:111-113.
 34. Haarman, M. and Knol, J. 2005. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl. Environ. Microbiol.* 71:2318-2324.
 35. He, F., Ouwehand, A. C., Isolauri, E., Hosoda, M., Benno, Y. and Salminen, S. 2001. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. *Curr. Microbiol.* 43:351-354.
 36. Hevia, A., Milani, C., Lopez, P., Donado, C. D., Cuervo, A., Gonzalez, S., Suarez, A., Turróni, F., Gueimonde,



- M., Ventura, M., Sanchez, B. and Margolles, A. 2016. Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. PLoS ONE. 11:e0147809.
37. HMP. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486:207-214.
 38. Hopkins, M., Sharp, R. and Macfarlane, G. 2001. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance and community cellular fatty acid profiles. Gut. 48:198-205.
 39. Hopkins, M. J. and Macfarlane, G. T. 2002. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. J. Med. Microbiol. 51:448-454.
 40. Jeffery, I. B., O'Toole, P. W., Ohman, L., Claesson, M. J., Deane, J., Quigley, E. M. and Simren, M. 2012. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut. 61:997-1006.
 41. Kalliomäki, M., Collado, M. C., Salminen, S. and Isolauri, E. 2008. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am. J. Clin. Nutr. 87:534-538.
 42. Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergstrom, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., Nielsen, J. and Backhed, F. 2013. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature. 498:99-103.
 43. Kerckhoffs, A. P., Samsom, M., vander Rest, M. E., de Vogel, J., Knol, J., Ben-Amor, K. and Akkermans, L. M. A. 2009. Lower *Bifidobacteria* counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World J. Gastroenterol. 15:2887-2892.
 44. Klaassens, E. S., Boesten, R. J., Haarman, M., Knol, J., Schuren, F. H., Vaughan, E. E. and de Vos, W. M. 2009. Mixed-species genomic microarray analysis of fecal samples reveals differential transcriptional responses of bifidobacteria in breast- and formula-fed infants. Appl. Environ. Microbiol. 75:2668-2676.
 45. Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L. T. and Ley, R. E. 2011. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108(Suppl. 1):4578-4585.
 46. Lagier, J. C., Hugon, P., Khelaifia, S., Fournier, P. E., LaScola, B. and Raoult, D. 2015. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. Clin. Microbiol. Rev. 28:237-264.
 47. Lewis, Z. T., Totten, S. M., Smilowitz, J. T., Popovic, M., Parker, E., Lemay, D. G., et al. 2015. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. Microbiome 3:13.
 48. Lyra, A., Rinttila, T., Nikkila, J., Krogius-Kurikka, L., Kajander, K., Malinen, Matto, J., Makela, L. and Palva, A. 2009. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. World J. Gastroenterol. 15:5936-5945.
 49. Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., Oishi, K., Martin, R., Ben-Amor, K., Knol, J. and Tanaks, R. 2013. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. PLoS ONE 8:e78331.
 50. Malaguarnera, G., Leggio, F., Vacante, M., Motta, M., Giordano, M., Bondi, A., Basile, F., Mastrojeni, S., Mistrretta, A., Malaguarnera, M., Toscano, M. A. and Salmeri, M. 2012. Probiotics in the gastrointestinal diseases of the elderly. J. Nutr. Health Aging. 16:402-410.
 51. Matsuki, T., Watanabe, K., Tanaka, R., Fukuda, M. and Oyaizu, H. 1999. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers. Appl. Environ. Microbiol. 65:4506-4512.
 52. Mayorga Reyes, L., Gonzalez Vazquez, R., Cruz Arroyo, S. M., Melendez Avalos, A., Reyes Castillo, P. A., Charvaro Perez, D. A., Ramos Terrones, I., Ramos Ibanez, N., Rodriguez Magallanes, M. M., Langella, P., Brumdez Humaran, L. and Azaola Espinosa, A. 2016. Corre-



- lation between diet and gut bacteria in a population of young adults. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 67:470-478.
53. Mevissen-Verhage, E. A., Marcelis, J. H., de Vos, M. N., Harmsen-van Amerongen, W. C. and Verhoef, J. 1987. Bifidobacterium, *Bacteroides* and *Clostridium* spp. in fecal samples from breast-fed and bottle-fed infants with and without iron supplement. *J. Clin. Microbiol.* 25:285-289.
 54. Mihajlovski, A., Doré, J., Levenez, F., Alric, M. and Bruggère, J. -F. 2010. Molecular evaluation of the human gut methanogenic archaeal microbiota reveals an age-associated increase of the diversity. *Environ. Microbiol. Rep.* 2:272-280.
 55. Mikami, K., Takahashi, H., Kimura, M., Isozaki, M., Izuchi, K., Shibata, R., Sudo, N, Matsumoto H. and Koga, Y. 2009. Influence of maternal bifidobacteria on the establishment of bifidobacteria colonizing the gut in infants. *Pediatr. Res.* 65:669-674.
 56. Million, M., Angelakis, E., Maraninchi, M., Henry, M., Giorgi, R., Valero, R., Vialettes, B. and Raoult, D. 2013. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37:1460-1466.
 57. Mitsuoka, T. 1992. Intestinal flora and aging. *Nutr. Rev.* 50:438-446.
 58. Mitsuoka, T., Hayakawa, K. and Kimura, N. 1974. [The faecal flora of man. II. The composition of Bifidobacterium flora of different age groups]. *Zentralbl. Bakteriolog. Orig. A.* 226:469-478.
 59. Murphy, K., O'Shea, C. A., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., O'Toole, P. W., Stanton, C. and Ross, R. P. 2015. The gut microbiota composition in dichorionic triplet sets suggests a role for host genetic factors. *PLoS ONE* 10:e0122561.
 60. Murri, M., Leiva, I., Gomez-Zumaquero, J. M., Tina-hones, F. J., Cardona, F., Soriguer, F. and Queipo-Ortuno, M. I. 2013. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 11:46.
 61. Musilova, S., Rada, V., Vlkova, E. and Bunesova, V. 2014. Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Benef. Microbes* 5:273-283.
 62. Nakamura, T., Sasaki, T., Fujimori, M., Yazawa, K., Kano, Y., Amano, J. and Taniguchi, S. 2002. Cloned cytosine deaminase gene expression of *Bifidobacterium longum* and application to enzyme/pro-drug therapy of hypoxic solid tumors. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 66:2362-2366.
 63. Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z. *et al.* 2016. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: across-sectional study. *BMC Microbiol.* 16:90. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5
 64. O'Sullivan, O., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., Conde, S., Claesson, M. J., Cusack, S., Fitzgerald, A. P., O'Toole, P. W., Stanton, C., Ross, R. P. and ELDER-MET Consortium. 2013. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 68:214-221.
 65. Palma, G. D., Capilla, A., Nova, E., Castillejo, G., Varea, V., Pozo, T., Garrote, J. A., Polanco, I., Lopez, A., Ribes-Koninckx, C., Marcos, A., Garcia-Novo, M. D., Calvo, C., Ortigosa, L., Pena-Quintana, L., Palau, F. and Sanz, Y. 2012. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PLoS ONE* 7:e30791.
 66. Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P. A. and Stobberingh, E. E. 2006. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 118:511-521.
 67. Picard, C., Fioramonti, J., Francois, A., Robinson, T., Neant, F. and Matuchansky, C. 2005. Review article: bifidobacteria as probiotic agents-physiological effects and clinical benefits. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22: 495-512.
 68. Putignani, L., Del Chierico, F., Petrucca, A., Vernocchi, P. and Dallapiccola, B. 2014. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr.*



- Res. 76:2-10.
69. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J. M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H. B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Dore, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pefersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., MetaHIT Consortium, Bork, P., Ehrlich, S. D. and Wang, J. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59-65.
 70. Rajilic-Stojanovic, M., Heilig, H. G., Molenaar, D., Kajander, K., Surakka, A., Smidt, H. and de Vos, W. M. 2009. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ. Microbiol.* 11:1736-1751.
 71. Roger, L. C., Costabile, A., Holland, D. T., Hoyles, L. and McCartney, A. L. 2010. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology* 156:3329-3341.
 72. Rondanelli, M., Giacosa, A., Faliva, M. A., Perna, S., Allieri, F. and Castellazzi, A. M. 2015. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J. Clin. Cases* 3:156-162.
 73. Salazar, N., Lopez, P., Valdes, L., Margolles, A., Suarez, A., Patterson, A. M., Cuervo, A., de los Reyes-Gavilan, C. G., Ruas-Madiedo, P., Gonzalez, S. and Gueimonde, M. 2013. Microbial targets for the development of functional foods accordingly with nutritional and immune parameters altered in the elderly. *J. Am. Coll. Nutr.* 32:399-406.
 74. Santacruz, A., Collado, M. C., Garcia-Valdes, L., Segura, M. T., Martin-Lagos, J. A., Anjos, T., Marti-Romero, M., Lopez, R. M., Florido, J., Campoy, C. and Sanz, Y. 2010. Gut microbiota composition is associated with body weight, weightgain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutr.* 104:83-92.
 75. Savignac, H. M., Kiely, B., Dinan, T. G. and Cryan, J. F. 2014. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 26:1615-1627.
 76. Sela, D. A., Chapman, J., Adeuya, A., Kim, J. H., Chen, F., Whitehead, T. R. et al. 2008. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105:18964-18969.
 77. Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., Benyamin, F. W., Lei, Y. M., Jabri, B., Alegre, M. L., Chang, E. B. and Gajewski, T. F. 2015. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 350:1084-1089.
 78. Stjepetova, J., Sepp, E., Julge, K., Vaughan, E., Mikkelsen, M. and deVos, W. M. 2007. Molecularly assessed shifts of *Bifidobacterium* ssp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 51:260-269.
 79. Taverniti, V. and Guglielmetti, S. 2014. Methodological issues in the study of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20:8821-8836.
 80. Tojo, R., Suarez, A., Clemente, M. G., delos Reyes-Gavilan, C. G., Margolles, A., Gueimonde, M. and Ruas-Madiedo, P. 2014. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J. Gastroenterol.* 20:15163-15176.
 81. Turrioni, F., Peano, C., Pass, D. A., Foroni, E., Severgnini, M., Claesson, M. J., Kerr, C., Hourihane, J., Murray, D., Fuligni, F., Gueimonde, M., Margolles, A., De Bellis, G., O'Toole, P. W., van Sinderen, D., Marchesi, J. R. and Ventura, M. 2012. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS ONE* 7:e36957.



82. Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, D. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henriksat, B., Heath, A. C., Knight, R. and Gordon, J. I. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457:480-484.
83. Underwood, M. A., German, J. B., Lebrilla, C. B. and Mills, D. A. 2015. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr. Res.* 77:229-235.
84. van Tongeren, S. P., Slaets, J. P., Harmsen, H. J. and Welling, G. W. 2005. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl. Environ. Microbiol.* 71:6438-6442.
85. Voreades, N., Kozil, A. and Weir, T. 2014. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front. Microbiol.* 5:494.
86. Wang, F., Huang, G., Cai, D., Li, D., Liang, X., Yu, T., Shen, P., Su, H., Liu, J., Gu, H., Zhao, M. and Li, Q. 2015. Qualitative and semiquantitative analysis of fecal *Bifidobacterium* species in centenarians living in Bama, Guangxi, China. *Curr. Microbiol.* 71:143-149.
87. Woodmansey, E. J. 2007. Intestinal bacteria and ageing. *J. Appl. Microbiol.* 102:1178-1186.
88. Woodmansey, E. J., McMurdo, M. E., Macfarlane, G. T. and Macfarlane, S. 2004. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl. Environ. Microbiol.* 70:6113-6122.
89. Wu, G. D. and Lewis, J. D. 2013. Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11:774-777.
90. Wu, X., Ma, C., Han, L., Nawaz, M., Gao, F., Zhang, X., Yu, P., Zhao, C., Li, L., Zhou, A., Wang, J., Moore, J. E., Millar, B. C. and Xu, J. 2010. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr. Microbiol.* 61:69-78.
91. Xu, M., Wang, B., Fu, Y., Chen, Y., Yang, F., Lu, H., Chen, Y., Xu, J. and Li, L. 2012. Changes of fecal *Bifidobacterium* species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Microb. Ecol.* 63:304-313.
92. Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, R. and Gordon, J. I. 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 486:222-227.
93. Zhao, L., Qiao, X., Zhu, J., Zhang, X., Jiang, J., Hao, Y. and Ren, F. 2011. Correlations of fecal bacterial communities with age and living region for the elderly living in Bama, Guangxi, China. *J. Microbiol.* 49:186-192.