



## REVIEW

# 케피어 유래 효모 *Kluyveromyces marxianus*의 프로바이오틱스 능력을 기반으로 한 산업적 활용에 대한 전망: 총설

윤혜영<sup>1†</sup> · 서건호<sup>1†</sup> · 정동관<sup>2</sup> · 천정환<sup>3</sup> · 정현아<sup>4</sup> · 송광영<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>건국대학교 수의과대학 및 원헬스연구소

<sup>2</sup>고신대학교 식품영양학과

<sup>3</sup>인제대학교 반려동물보건학과

<sup>4</sup>대구한의대학교 반려동물보건학과 및 반려동물산업학과

## Prospects for the Industrial Use of Kefir-Derived Yeast *Kluyveromyces marxianus* Based on Its Probiotic Capacity: A Review

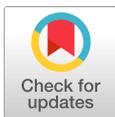
Hye-Young Youn<sup>1†</sup>, Kun-Ho Seo<sup>1†</sup>, Dongkwan Jeong<sup>2</sup>,  
Jung-Whan Chon<sup>3</sup>, Hyeon A Jung<sup>4</sup>, Kwang-Young Song<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine and Center for One Health, Konkuk University, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Food and Nutrition, Kosin University, Busan, Korea

<sup>3</sup>Department of Companion Animal Health, Inje University, Gimhae, Korea

<sup>4</sup>Department of Companion Animal Health and Department of Pet Industry, Daegu Hanny University, Gyeongsan, Korea



Received: December 2, 2024  
Revised: December 12, 2024  
Accepted: December 13, 2024

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this study.

\*Corresponding author :  
Kwang-Young Song  
Department of Companion Animal Health and Department of Pet Industry, Daegu Hanny University, Gyeongsan, Korea  
Tel : +82-53-819-1605  
Fax : +82-53-819-1273  
E-mail : drkysong@gmail.com

Copyright © 2024 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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### ORCID

Hye-Young Youn  
<https://orcid.org/0000-0003-4626-5859>  
Kun-Ho Seo  
<https://orcid.org/0000-0001-5720-0538>

### Abstract

Kefir is a probiotic fermented milk product that provides various health benefits to humans through the symbiotic interaction of lactic acid bacteria, yeast, and acetic acid bacteria. It exhibits antibacterial, antidiabetic, antiobesity, and anti-inflammatory effects. Among the yeasts found in Korean kefir, *Kluyveromyces marxianus* accounts for more than 98% of the total yeast population. As a result, there is growing interest in exploring the potential of this yeast as a probiotic. This review investigates the characteristics of the *K. marxianus* strain isolated from Korean kefir, synthesizing findings from the literature to highlight its probiotic properties. To enable its industrial application in the future, further research on the *K. marxianus* strain is essential.

### Keywords

kefir, yeast, *Kluyveromyces marxianus*, probiotics

## 서론

프로바이오틱스는 일반적으로 적절한 양으로 투여 시 숙주의 건강에 도움이 되는 살아있는 미생물로 정의된다[1]. 많은 연구에서 항균 효과, 장 건강 개선, 면역 반응 및 락토오스 대사, 혈청 콜레스테롤 수치 감소, 급성 설사 질환 치료, 항생제 관련 설사 예방 등을 포함한 프로바이오틱스의 유익한 효과가 조사되고 밝혀졌다[1]. 발효유 제품은 미생물을 사용하여 우유를 발효하고 산성화하여 만들어진다[2]. 이 과정에서 유기산, 엑소폴리사카라이드, 박테리오신, 스펅고지질, 생리활성 펩타이드와 같은 여러 가지 귀중한 제품이 생성되고 우유의 영양소 생물학적 이용 가능성이 증가한다[2].

케피어는 코카서스 산맥에서 유래한 발효 유제품으로, 이름은 “즐거운 맛”을 의미하는 터키어 “케프”에서 유래되었다[3]. 케피어 알갱이는 유산균, 효모, 초산균으로 구성되어 있으며, 유산, 알코올,

Dongkwan Jeong  
https://orcid.org/0000-0002-6305-794X  
Jung-Whan Chon  
https://orcid.org/0000-0003-0758-6115  
Hyeon A Jung  
https://orcid.org/0000-0003-2386-3119  
Kwang-Young Song  
https://orcid.org/0000-0002-5619-8381

초산이 포함된 우유 탄수화물을 발효시킬 수 있다[3]. 향균, 향염, 항산화, 항비만, 항암 활성을 가진 케피어 미생물의 프로바이오틱 기능으로 인해, 케피어는 종종 소비자들에게 여러 질병에 대한 기존 치료법을 보완하는 프로바이오틱 식품으로 선호된다[1,4].

*Kluyveromyces marxianus*는 한국 케피어의 효모 개체군의 98% 이상을 차지하며 인간 대장암 (Caco-2) 세포에 대한 접착 및 향균 및 항산화 효과와 같은 다양한 잠재적인 프로바이오틱 특성을 가지고 있는 것으로 보고되었다[5]. *K. marxianus*는 유럽 식품 안전 기관의 적격 안전성 추정 (qualified presumption of safety, QPS) 목록에 있지만, 최근 연구의 대부분은 케피어 유산균에 초점을 맞추고 있다[6]. 또한, 케피어에서 추출한 *K. marxianus*의 특성은 여전히 불분명하며, 잠재적인 프로바이오틱스 역할은 아직 철저히 평가되지 않았다.

따라서 본 총설의 전반적인 목적은 프로바이오틱스 효모로서 케피어에서 분리한 *K. marxianus*의 다양한 특성 등을 소개하고, 향후 산업적인 활용가능성에 대해서 논하고자 하는 데 있다. 그리고 본 총설논문에서 언급된 모든 내용 등은 이미 발표된 다양한 과학적인 문헌 등을 참고하여 조사한 후 재정리하여 새롭게 서술하였다.

## 본 론

### 1. 케피어

케피어는 박테리아와 효모 종에 의해 생성되는 이국적인 신맛과 알코올 맛이 나는 프로바이오틱 발효 음료이다[4]. 케피어 밀크는 단일 균주의 대사 활동이 아닌 케피어 알갱이에 있는 유산균, 효모, 아세트산 박테리아의 공생 발효의 결과이기 때문에 다른 발효 유제품과 다르다[7]. 케피어 밀크의 산도, 맛, 점도, 영양 성분은 케피어 알갱이의 원산지, 발효 시간 및 온도에 따라 달라질 수 있다[4,7]. 케피어에 존재하는 생물학적 활성 펩타이드, 케피란(가용성 다당류), 미생물 집단, 대사 산물은 유사한 향균, 향염, 항비만 및 장내 미생물 조절 효과를 생성한다[7].

케피어 알갱이는 모양이 불규칙하며 길이가 0.3-3.5 cm이고 외관은 흰색에서 노란색이다[4,7,8]. 알갱이에는 복잡한 당, 다당류 및 카제인 매트릭스 내에 *Lentilactobacillus kefir* 및 *Lactobacillus kefiranofaciens*와 같은 유산균, *K. marxianus* 및 *Saccharomyces unisporus*와 같은 효모, *Acetobacter fabarum* 및 *Gluconobacter frateurii*와 같은 초산균이 포함되어 있다[7,8]. 이러한 미생물을 사용하여 역류 발효를 수행함으로써 케피어 알갱이를 증식하여 원래 알갱이와 유사한 특성을 가진 새로운 세대의 알갱이를 생산할 수 있다[8]. 특히, 케피어 미생물은 유기산, 과산화수소, 에틸 알코올, 다이아세틸, 박테리오신, 펩타이드 등 다양한 물질을 생성할 수 있으며 이는 질병에 대해 긍정적인 효과를 가질 수 있다.

### 2. 케피어 미생물의 종류

#### 1) 케피어 유산균

유산균은 일반적으로 안전한 미생물로 인식되며 요거트, 치즈, 케피어와 같은 유제품 발효에 널리 사용된다[9]. 케피어 알갱이에서 유산균은 일반적으로 케피어 알갱이 1 g당  $10^8$ - $10^9$ 개의 집락형성단위(colony forming unit, CFU) 농도로 존재하며, 케피어 미생물군에서 가장 큰 비중(최대 80%)을 차지한다[1]. 케피어 우유와 알갱이에서 가장 흔한 유산균 속은 *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus* spp.이다[4]. 지금까지 밝혀진 케피어 유산균의 종류에는 *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus psittaci*, *Lactococcus lactis*, *L. kefir*,



*Lentilactobacillus farraginis*, *Lentilactobacillus diolivorans*, *Lentilactobacillus otakiensis*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lentilactobacillus sunkii*, *Lentilactobacillus buchneri*, *Lacticaseibacillus casei*, *Lacticaseibacillus paracasei*, *Levilactobacillus brevis*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Streptococcus thermophilus* 등이 있다[3-5,7,8,10].

이러한 유산균은 항균, 항바이오피름, 항비만, 항염증 및 장내 미생물군 조절 효과를 포함한 다양한 건강상의 이점을 가질 수 있다. 특히, *L. kefiranofaciens*는 D-포도당과 D-갈락토스 잔류물이 동일한 양으로 구성되어 항균, 상처 치유 및 항종양 활동이 있는 케피란으로 알려진 수용성의 다당류를 생성한다[10].

### 2) 케피어 효모

효모는 다양한 환경 스트레스에 대한 뛰어난 저항성과 항생제 내성을 획득하고 전파할 가능성이 낮기 때문에 발효 산업에서 상당한 주목을 받았다[11]. 케피어에서 유래한 대표적인 효모로는 *K. marxianus*, *Kluyveromyces lactis*, *S. unisporus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces cariocanus*, *Torulaspora delbrueckii*, *Zygosaccharomyces rouxii*, *Kazachstania servazzii*, *Candida inconspicua*, *Pichia pseudocactophila*, *Williopsis californica*, *Kazachstania aerobia*, *Lachancea meyersii*가 있다[12]. *K. marxianus*는 유제품 및 생명공학 산업에서 널리 사용되는 한국산 케피어 효모의 주요 집단이다[13]. 그것은 pH를 낮추고 상당량의 아세트알데히드 (6.51-11.64 mg/L), 에탄올(1,250-1,900 mg/L), 이산화탄소(590-2,550 mg/L)를 형성하여 케피어의 맛과 향 형성에 중요한 역할을 한다[14]. 또한, *K. marxianus*는 미생물 안정성, 화학적 특성, 케피어 그레이 미세구조를 포함한 케피어의 특정 특성을 제공하고 상피 세포에 부착하고 항균, 항산화 및 항염 효과를 발휘한다[15]. 다양한 케피어 효모의 기능적인 성질은 Table 1에 정리되어 있다.

### 3) 케피어 아세트산 박테리아

아세트산 박테리아는 단당류와 에탄올에서 아세트산을 생성하며 유제품 산업에서 다방면의 역할을 한다[16]. 케피어의 대표적인 아세트산 박테리아에는 *Acetobacter fabarum*, *Acetobacter lovaniensis*, *Acetobacter syzygii*, *Acetobacter okinawensis*, *Acetobacter orientalis*, *Gluconobacter frateurii*, *Gluconobacter cerinus*, *Tanticharoenia aidae*가 있다. 흥미롭게도 아세트산 박테리아는 아일랜드, 벨기에, 남아프리카의 케피어에는 없지만 한국의 케피어에는 비교적 높은 수준으로 존재한다[8]. 한국 케피어에서 분리된 *Acetobacter fabarum* DH1801은 아세트산, 항균 셀룰로스, 엑소폴리사카라이드, 아스코르브산, 프로토키테추산, 페놀 화합물과 같은 항균 물질

**Table 1.** Functional properties of various kefir yeasts

Previous studies	Type of study	Type of sources	Species of strains	Functional activity
			Yeast	
Goktas et al. [37]	<i>In vitro</i>	Kefir milk	<i>Williopsis californica</i> KY-14	Anti-microbial
Goktas et al. [37]	<i>In vitro</i>	Kefir milk	<i>Pichia pseudocactophila</i> KY-1	Anti-microbial
Goktas et al. [37]	<i>In vitro</i>	Kefir milk	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KY-3, KY-4, KY-7, KY-8, KY-9, KY-12, and KY-13	Anti-microbial
Goktas et al. [37]	<i>In vitro</i>	Kefir milk	<i>Kluyveromyces marxianus</i> KY-6	Anti-microbial
Cho et al. [52]	<i>In vitro</i>	Kefir milk	<i>K. marxianus</i> KU140723-02	Anti-oxidant, Intestinal cell adhesion
Hurtado-Romero et al. [7]	<i>In vitro</i>	Kefir grain	<i>Kluyveromyces lactis</i> BIOTEC009 and BIOTEC010	Anti-microbial
Romanin et al. [15,51]	<i>In vitro</i>	Kefir grain	<i>K. marxianus</i> CIDCA 8154	Anti-inflammatory
	<i>In vivo</i>			Anti-oxidative

을 생성하여 식품 매개 병원균에 대한 항균 활동을 할 수 있다[5]. 한편, *Gluconacetobacter* spp. 사이다 식초에서 분리한 것은 케피어 알갱이의 락토바실러스 속 단백질, 엑소폴리사카라이드 함량, 점도, 관능 점수 및 크기를 현저하게 증가시킬 수 있다[17].

### 3. 케피어 미생물의 공생

유산균, 효모, 아세트산균을 포함한 케피어에서 발견되는 다양한 미생물은 주로 안정된 상태로 존재한다. 결과적으로, 서로 다른 미생물 종은 서로 공생 관계를 형성하고 생물학적 산물, 에너지원, 성장 시뮬레이션 요소를 공유한다[18]. 공생 관계는 종종 pH 변화, 영양 상호작용(다른 유기체의 대사산물로부터 이익을 얻음), 서로 다른 미생물 간의 단백질 분비와 같은 상호 작용을 기반으로 한다 [19]. 비타민과 아미노산을 포함한 효모 균주에서 생성되는 성장 인자는 유산균의 성장과 유산의 생성을 촉진하며, 이는 효모의 에너지원으로도 사용될 수 있다[20]. 예를 들어, *S. thermophilus*는 포름산과 피루브산을 생성하여 *L. bulgaricus*의 성장을 촉진할 수 있는 반면, *L. bulgaricus*는 단백질 분해를 활성화하여 *S. thermophilus*에 발린을 제공한다[21]. 한편, *S. cerevisiae*는 비타민 B6와 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판과 같은 아미노산을 제공하여 *Lactobacillus* spp.의 성장을 촉진할 수 있다[22]. 케피어 미생물 간의 공생 관계에 대한 널리 퍼진 지식에도 불구하고, 잠재적인 케피어 프로바이오틱스에 대한 대부분의 연구는 단일 종이나 균주에 초점을 맞춘다. 케피어 미생물의 공생 효과를 조사한 연구가 제한적이므로, 케피어 미생물의 공생 특성을 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다(Table 2).

### 4. *K. marxianus*의 기능적 특성

#### 1) 생존성, 성장 잠재력 및 세포 부착 활동

건강상의 이점을 제공하기 위해 프로바이오틱스는 위산, 담즙산 및 소화 효소가 포함된 숙주의 혹독한 위장관 환경에서 생존하고 지속되어야 한다[23]. 또한, 장내 미생물 군집을 조절하고 장을 통과할 때 대사 활동을 유지할 수 있는 식민화 능력이 있는 프로바이오틱스 균주를 선택하는 것이 중요하다[23].

케피어 알갱이에서 유래한 10가지 *L. kefir* 및 *Lactocaseibacillus rhamnosus* 균주가 인공 위장 및 장 환경에서 생존할 수 있으며, 각각 최대 1.59 및 3.28 Log CFU/mL의 감소가 있음을 발견하였다[24]. 생존 가능한 케피어 곡물 유래 *S. cerevisiae*는 위장관에서 *L. paracasei* H9의 생존과 Caco-2 세포에 대한 유산균 균주의 부착을 개선하는 것으로 나타났다[25]. 프로바이오틱 균주의 생존 및 성장과 소수성, 자가 응집 및 장 상피 세포 부착 능력 사이에 직접적인 상관 관계가 관찰되었다[26]. 장 점액층의 소수성 특성으로 인해 미생물의 소수성 세포 표면 특성은 장 상피 세포에 대한

**Table 2.** Functional properties due to interaction between kefir-derived lactic acid bacteria and yeast

Previous studies	Type of study	Species and strains		Functional activity
		Yeast	Lactic acid bacteria	
Ghoneum et al. [60]	<i>In vitro</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Kazachstania turicensis</i> , <i>Kazachstania unispora</i>	<i>Lentilactobacillus kefir</i> P-1F, <i>L. kefir</i> P-B1	Anti-carcinogenic
Bae et al. [38]	<i>In vivo</i>	<i>K. marxianus</i> KU140723-05	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> DN1	Anti-microbial
Bolla et al. [39]	<i>In vivo</i>	<i>K. marxianus</i> CIDCA 8154, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CIDCA 8112	83114, <i>L. kefir</i> CIDCA 8348, <i>Lactococcus lactis</i> CIDCA 8221	Anti-microbial

비특이적 결합에 중요한 요소이다[27]. 프로바이오틱스가 장 상피 세포에 접착하고 자가 응집 능력은 연동 운동으로 인한 즉각적인 제거를 방지하고 병원균에 대한 경쟁 우위를 제공하기 때문에 위장관에서 식민지화에도 필수적이다[28].

따라서 케피어 효모는 장내 단백질 분해효소와 폴리사카라이드에 대한 저항성으로 인해 인공 위장관에서 더 나은 생존과 케피어 유산균과 더 큰 상승 효과를 보일 수 있다[25]. 케피어 우유는 케피어 미생물이 생성하는 유기산의 존재로 인해 발효 중에 산성 pH(약 4.5)를 갖는다. 따라서 케피어 효모는 다른 전통적인 프로바이오틱 종보다 더 산에 강할 수 있다[29]. 실제로 케피어 효모는 다른 잠재적인 프로바이오틱 균주와 달리 보호 표면층 분자와 엑소폴리사카라이드를 생성하여 극한 조건에서 생존 가능성을 높이는 것으로 보인다[29]. 케피어 효모는 또한 유산균과 같은 유익한 박테리아의 성장을 촉진하기 위해 트레오닌, 글루타민, 알라닌, 글루타메이트, 세린 및 글리신과 같은 아미노산을 방출한다[30]. 따라서 케피어 효모와 유산균의 공생 관계는 생존성을 높이고, 유익한 미생물의 장 상피에 부착하며, 숙주의 건강상 이점에 기여할 수 있는 대사산물을 생성할 수 있다.

## 2) 항균 활성

최근 수십 년 동안 항생제가 널리 사용되면서 항생제 내성 박테리아의 유행률이 증가하였다. 따라서 프로바이오틱스와 같은 대체 항균 접근 방식을 개발하는 것이 중요하다[31]. 길항 작용과 항균 물질 생성은 프로바이오틱스 균주를 선택하는 데 중요한 기준이다[32]. 많은 연구에서 케피어 발효 중에 젖산 및 아세트산과 같은 유기산과 에탄올이 생성되어 그람 양성 및 그람 음성 병원균에 대한 케피어의 항균 효과를 평가하였다[33].

케피어 밀크는 바실러스 세레우스, 황색포도상구균, 리스테리아 모노사이토게네스, 녹농균과 같은 식품 매개 병원균에 대한 항균 활성이 있는 것으로 나타났다. 이는 케피어의 항균 효과가 발효 중 생성되는 박테리오킨과 엑소폴리사카라이드와 낮은 pH와 관련이 있음을 시사한다[33]. 이전 연구에서 케피어 알갱이에서 분리된 *L. kefiranofaciens* KF16과 *L. lactis* KF48 균주는 다른 분리균과 비교하여 *E. coli* BC1402, *B. cereus* BC6830, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium RSK95091, *Yersinia enterocolitica* ATCC 27729, *S. aureus* ATCC 25923에 대해 가장 강력한 억제 효과를 나타냈다[33]. 케피어는 유기산, 과산화수소, 아세트알데히드, 이산화탄소, 박테리오킨을 통해 항균 효과를 유도한다[34,35].

케피어 효모는 항생제 내성 유전자를 전달하지 않으므로 항생제와 함께 안전하게 사용할 수 있다[36]. 케피어에서 분리한 *K. marxianus* KY-6는 *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium rubens*에 대해 57.52%-65.45%의 항균 효과를 보였다[37]. 또한, 연구에서는 케피어 유산균과 효모 간의 상승작용이 보고되었다. 병아리 부화 후 *L. kefiranofaciens* DN1과 *K. marxianus* KU140723-05를 조기에 처리하면 *Salmonella* Enteritidis의 장내 식민화를 억제하는 것으로 나타났다[38]. 한편, 케피어 분리물(*L. lactis* CIDCA 8221, *Lactiplantibacillus plantarum* CIDCA 83114, *L. kefiri* CIDCA 8348, *K. marxianus* CIDCA 8154, *S. cerevisiae* CIDCA 8112)의 혼합물을 경구 투여하면 햄스터에서 *Clostridioides difficile*로 인한 설사를 예방하는 것으로 나타났다[39]. 케피어 효모(크기: 1-10  $\mu\text{m}$ )는 박테리아(크기: <1  $\mu\text{m}$ )보다 크기가 훨씬 크기 때문에 입체 장애를 통해 항균 효과를 발휘할 수도 있다[38]. 또한 *K. marxianus*의 항균 효과는 미코신 독소 생성에 기인할 수 있다[40]. 효모의 항균 활성의 정확한 메커니즘은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 독소 생성, 세포벽 분해 효소 분비, 영양소 경쟁이 관여하는 것으로 보인다[41]. 따라서 *K. marxianus*는 병원균에 대한 강력한 항균 효과를 가진 효과적인 보충제로 사용되어 항생제를 보완할 수 있으며, 앞으로 숙주에 적용할 수 있는 정확한 항균 물질이 필요하다는 전제 하에 사용할 수 있다.

### 3) 항염증 및 항산화 활동

서구적 생활 방식은 선천 면역 체계와 염증 반응의 비정상적인 활성화를 유발할 수 있으며, 이는 만성 염증성 질환 및 신경 염증성 질환과 같은 건강 문제를 유발하여 전 세계적으로 이환율과 사망률을 높이는 주요 원인이 된다[41]. 병원성 미생물은 숙주의 면역 반응을 악화시킬 수 있으므로 항염증 프로바이오틱스 제제는 이러한 면역 반응을 예방하는 데 도움이 될 수 있다[42]. 프로바이오틱스 균주는 선천 및 적응 면역 반응(예: 단핵구, 대식세포, B 림프구 및 T 림프구)과 상피 세포를 포함한 수많은 세포 유형에 영향을 미쳐 면역 체계에 영향을 미칠 수 있다[43,44]. 흥미롭게도 일부 케피어 미생물과 그 대사산물은 염증성 장 질환에 대한 효능이 입증되었으며 항염제로서의 잠재력이 있을 수 있다[42].

숙주에서 종양괴사인자- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 및 일산화질소와 같은 염증 분자는 반응성 산소종과 반응하여 과산화질소염소산염을 생성하는데, 이는 돌이킬 수 없는 세포막 손상을 초래할 수 있다[45].

초산화물 및 히드록실 자유 라디칼, 히드رو퍼옥실, 퍼옥시 및 알콕시 라디칼을 포함한 반응성 산소종은 세포 대사 중에 지속적으로 생성된다[45]. 자유 라디칼은 신호 전달, 유전자 발현 및 수용체 활성화를 조절하지만, 과잉은 기능적 거대 분자(예: DNA, 단백질 및 지질)에 산화적 손상을 일으킬 수 있으며 당뇨병, 암 및 바람직하지 않은 염증 반응을 포함한 질병과 관련될 수 있다[46]. 따라서 항산화제는 신체를 자유 라디칼로부터 보호하고 항염증 인자로 작용할 수 있다[47].

최근의 시험관 내 및 생체 내 연구에 따르면 케피어는 항염증 매개체를 상향 조절하고 염증성 사이토카인을 하향 조절하여 면역 조절 효과를 발휘할 수 있다[48]. 또한 동결건조 케피어 밀크는 Balb/c 천식 마우스 모델에서 항염증 및 항알레르기 효과를 발휘할 수 있으며, C57BL/6 마우스에 케피어 밀크를 경구 투여하면 TNF- $\alpha$ , 인터루킨(IL)-6, IL-17a와 같은 면역 조절 인자 수치를 감소시킬 수 있다[46]. 케피어 섭취는 글루타치온 퍼옥시다아제 수치를 증가시키고 말론디알데히드를 하향 조절하여 산화 스트레스를 조절하는 데 도움이 된다[49]. 게다가 케피어는 리놀레산 과산화를 억제하고 1,1-디페닐-2-피크릴히드라질 및 슈퍼옥사이드 라디칼을 제거하여 항산화 활성을 나타낸다[50].

*K. marxianus* CIDCA 8154는 IL-1 $\beta$  및 TNF- $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토카인으로 자극된 Caco-2 세포에서 염증 반응을 억제하는 것으로 보고되었다[51]. 또한 케피어에서 추출한 *K. marxianus* KU140723-02는 포도씨 가루나 추출물과 함께 배양했을 때 라디칼을 제거하는 것으로 밝혀졌다[52]. 효모의 항염증 및 면역 조절 활동은  $\beta$ -글루칸에 의해 유도되며, 이는 일산화질소, 일산화질소 합성효소, IL-6, IL-1 $\beta$ 와 같은 항염증 매개체의 생성을 억제할 수 있다[53]. 많은 연구에서 효모와 그 구성 요소의 항염증제로서의 잠재력을 조사했지만, 현재 *S. boulardii*가 유일하게 사용되고 있는 프로바이오틱스 효모이다[48]. 적절한 면역 기능은 건강을 유지하는 데 중요하므로 케피어와 *K. marxianus*의 항염증 메커니즘을 완전히 이해하는 것이 중요하다.

### 4) 항암 활성

세포 증식, 분화 및 성장에 관여하는 유전자의 돌연변이로 인한 암은 전 세계적으로 사망의 주요 원인이다[55]. 유전적 요인이 암 발병에 큰 영향을 미치지만 건강한 생활 방식과 좋은 식습관을 따르면 암 위험을 최대 50%까지 줄일 수 있다[54].

케피어는 다양한 세포 경로와 상호 작용하여 증식, 세포 사멸 및 항산화 활성을 조절할 수 있다[55]. 인간 위 세포주(SGC7901)를 세포가 없는 케피어 분획으로 처리하면 항증식 및 세포 사멸 활성이 나타났는데, 이는 bax 유전자의 상향 조절과 bcl-2 유전자의 하향 조절로 인해 발생하였다[56]. 마찬가지로 케피어 밀크는 종양 크기와 Ki67, NF- $\kappa$ B 및  $\beta$ -카테닌과 같은 종양세포 증식 지표를 감소시켜 대장암으로 유발된 C57BL/6 마우스에서 항암 효과를 유도하는 것으로 밝혀졌다[57]. 선행

연구에 따르면 케피어의 폴리사카라이드, 펩타이드, 스팅고지질과 같은 생리활성 화합물은 유방암, 위암, 대장암과 관련된 종양 세포의 증식을 억제하고 세포사멸을 유도할 수 있다[53]. 케피어 섭취는 형질전환 성장 인자(TGF)- $\alpha$  및 TGF- $\beta$  분비를 감소시켜 암세포에서 항증식 효과를 유도한다[58]. 한편, 활성 케피어 펩타이드는 세포사멸을 유발하고 DNA 절단 중에  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -의존성 엔도뉴클레아제를 활성화한다[49]. 케피어 스팅고미엘린은 암세포에서 항증식 효과를 유도하고 항암 효과를 발휘하는 사이토카인인 인터페론- $\beta$ 를 상향 조절할 수 있다[59,60]. 엑소폴리사카라이드 케피란은 암세포에 직접 작용하기보다는 T 세포 활동을 통해 숙주 면역 체계를 자극하여 항종양 활성을 발휘할 수도 있다[35]. *L. kefir* P-IF, *L. kefir* P-B1, *K. marxianus*, *Kazachstania turicensis*, *K. unispora*를 포함한 케피어 곡물 분리물의 혼합물도 미토콘드리아 막 분극과 Bcl2 유전자 발현을 감소시켜 위암 세포에서 세포 사멸을 유도함으로써 항암 효과를 보였다[60]. 여러 시험관 내 및 생체 내 연구에 따르면 프로바이오틱스 효모는 항독소 효과, 단쇄 지방산과 같은 생리활성 물질 생성, 영양 효과, 발암 화합물 불활성화, 장벽 기능 개선을 포함한 메커니즘을 통해 암을 예방할 수 있다고 한다 [61]. 나아가 다양한 연구에 따르면 효모  $\beta$ -글루칸은 세포 주기 정지, 세포 사멸 및 괴사를 조절하여 항증식 효과가 있는 것으로 나타났다[62]. 이러한 연구를 통해 케피어가 다양한 세포 및 분자 경로를 통해 항암 효과를 발휘하는 천연 치료제가 될 수 있음을 보여주었다. 전통적인 항암제는 악성 세포와 정상 세포를 무차별적으로 죽이기 때문에 부작용을 일으키지 않는 물질을 찾는 것이 중요하다. 따라서 향후 연구는 케피어의 항암 메커니즘을 활용할 수 있는 *K. marxianus*와 같은 프로바이오틱 효모 개발에 집중해야 한다.

## 결론

케피어는 러시아 코카서스 산맥에서 유래한 프로바이오틱 음료로, 최근 보고된 건강상의 이점으로 인해 연구 관심이 증가하고 있다. 케피어에 존재하는 미생물은 환경과 원산지에 따라 다르며, 미생물학적 및 분자적 기술을 사용하여 다양한 건강상의 이점이 확인되었다. 흥미롭게도, *K. marxianus*는 한국 케피어 효모의 98% 이상을 차지하며 인간이 섭취할 수 있는 QPS로 분류되었다. 최근 연구에 따르면 *K. marxianus*는 면역 조절 인자를 조절하고 생리활성 물질을 생성하는 능력으로 인해 항균, 항염증, 항산화 및 항암 활동을 포함한 광범위한 기능적 특성을 가지고 있다. 따라서 *K. marxianus*를 프로바이오틱 효모로 사용하기 전에 추가적인 전임상 및 임상 연구가 필요하다. 프로바이오틱스 제제로서의 잠재력과 생명공학적인 응용 분야를 더 잘 이해하기 위해서는 케피어와 *K. marxianus*에 대한 다양한 정보를 기능적 특성에 따라 평가하는 것이 유용할 것으로 사료된다.

## Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

## 감사의 글

본 과제(결과물)는 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도 대학 육성사업(LINC 3.0)의 연구결과입니다.

## References

1. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K,

- Skarmoutsou N, et al. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr.* 2013;2013:481651.
2. Hadjimbei E, Botsaris G, Chrysostomou S. Beneficial effects of yoghurts and probiotic fermented milks and their functional food potential. *Foods.* 2022;11:2691.
  3. Arslan S. A review: chemical, microbiological and nutritional characteristics of Kefir. *CyTA-J Food.* 2015;13:340-345.
  4. Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H, et al. Kefir and health: a contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53:422-434.
  5. Kim DH, Kim H, Seo KH. Microbial composition of Korean Kefir and antimicrobial activity of *Acetobacter fabarum* DH1801. *J Food Saf.* 2020;40:e12728.
  6. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, et al. Scientific opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017–2019). *EFSA J.* 2020;18:e05966.
  7. Hurtado-Romero A, Del Toro-Barbosa M, Gradilla-Hernández MS, Garcia-Amezquita LE, García-Cayuela T. Probiotic properties, prebiotic fermentability, and GABA-producing capacity of microorganisms isolated from Mexican milk kefir grains: a clustering evaluation for functional dairy food applications. *Foods.* 2021;10:2275.
  8. Korsak N, Taminiau B, Leclercq M, Nezer C, Crevecoeur S, Ferauche C, et al. Short communication: evaluation of the microbiota of kefir samples using metagenetic analysis targeting the 16S and 26S ribosomal DNA fragments. *J Dairy Sci.* 2015;98:3684-3689.
  9. Widyastuti Y, Febrisiantosa A. The role of lactic acid bacteria in milk fermentation. *Food Sci Nutr.* 2014;5:435-442.
  10. Bourrie BC, Willing BP, Cotter PD. The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Front Microbiol.* 2016;7:647.
  11. Tambekar DH, Bhutada SA. An evaluation of probiotic potential of *Lactobacillus* sp. from milk of domestic animals and commercial available probiotic preparations in prevention of enteric bacterial infections. *Recent Res Sci Technol.* 2010;2:82-88.
  12. Loretan T, Mostert JF, Viljoen BC. Microbial flora associated with South African household kefir. *S Afr J Sci.* 2003;99:92-94.
  13. Kim DH, Jeong D, Kang IB, Kim H, Seo KH. Development of a rapid and reliable TaqMan probe-based real-time PCR assay for the detection and enumeration of the multifaceted yeast *Kluyveromyces marxianus* in dairy products. *LWT-Food Sci Technol.* 2018;87:163-168.
  14. Simova E, Beshkova D, Angelov A, Hristozova T, Frengova G, Spasov Z. Lactic acid bacteria and yeasts in kefir grains and kefir made from them. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2002;28:1-6.
  15. Romanin D, Serradell M, Maciel DG, Lausada N, Garrote GL, Rumbo M. Down-regulation of intestinal epithelial innate response by probiotic yeasts isolated from kefir. *Int J Food Microbiol.* 2010;140:102-108.
  16. Kim DH, Jeong D, Song KY, Kang IB, Kim H, Seo KH. Culture supernatant produced

- by *Lactobacillus kefir* from kefir inhibits the growth of *Cronobacter sakazakii*. *J Dairy Res.* 2018;85:98-103.
17. Özdemir N, Kök-Taş T, Guzel-Seydim Z. Effect of *Gluconacetobacter* spp. on kefir grains and kefir quality. *Food Sci Biotechnol.* 2015;24:99-106.
  18. Lopitz-Otsoa F, Rementeria A, Elguezabal N, Garaizar J. Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev Iberoam Micol.* 2006;23:67-74.
  19. Frey-Klett P, Burlinson P, Deveau A, Barret M, Tarkka M, Sarniguet A. Bacterial-fungal interactions: hyphens between agricultural, clinical, environmental, and food microbiologists. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2011;75:583-609.
  20. Simova E, Simov Z, Beshkova D, Frengova G, Dimitrov Z, Spasov Z. Amino acid profiles of lactic acid bacteria, isolated from kefir grains and kefir starter made from them. *Int J Food Microbiol.* 2006;107:112-123.
  21. Zourari A, Accolas JP, Desmazeaud MJ. Metabolism and biochemical characteristics of yogurt bacteria: a review. *Lait.* 1992;72:1-34.
  22. Stadie J, Gulitz A, Ehrmann MA, Vogel RF. Metabolic activity and symbiotic interactions of lactic acid bacteria and yeasts isolated from water kefir. *Food Microbiol.* 2013;35:92-98.
  23. Tuohy KM, Pinart-Gilberga M, Jones M, Hoyles L, McCartney AL, Gibson GR. Survivability of a probiotic *Lactobacillus casei* in the gastrointestinal tract of healthy human volunteers and its impact on the faecal microflora. *J Appl Microbiol.* 2007; 102:1026-1032.
  24. Yusuf D, Nuraida L, Dewanti-Hariyadi R, Hunaefi D. In vitro characterization of lactic acid bacteria from Indonesian kefir grains as probiotics with cholesterol-lowering effect. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30:726-732.
  25. Xie N, Zhou T, Li B. Kefir yeasts enhance probiotic potentials of *Lactobacillus paracasei* H9: the positive effects of coaggregation between the two strains. *Food Res Int.* 2012;45:394-401.
  26. Del Re B, Sgorbati B, Miglioli M, Palenzona D. Adhesion, autoaggregation and hydrophobicity of 13 strains of *Bifidobacterium longum*. *Lett Appl Microbiol.* 2000;31:438-442.
  27. Dianawati D, Mishra V, Shah NP. Survival of microencapsulated probiotic bacteria after processing and during storage: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56: 1685-1716.
  28. Pedersen K, Tannock GW. Colonization of the porcine gastrointestinal tract by lactobacilli. *Appl Environ Microbiol.* 1989;55:279-283.
  29. Shiby VK, Mishra HN. Fermented milks and milk products as functional foods: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53:482-96.
  30. Ponomarova O, Gabrielli N, Sévin DC, Müllereder M, Zirngibl K, Bulyha K, et al. Yeast creates a niche for symbiotic lactic acid bacteria through nitrogen overflow. *Cell Syst.* 2017;5:345-357.e6.
  31. Rodrigues KL, Caputo LRG, Carvalho JCT, Evangelista J, Schneedorf JM. Antimicro-

- bial and healing activity of kefir and kefir extract. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:404-408.
32. Ceugniz A, Coucheny F, Jacques P, Daube G, Delcenserie V, Drider D. Anti-Salmonella activity and probiotic trends of *Kluyveromyces marxianus* S-2-05 and *Kluyveromyces lactis* S-3-05 isolated from a French cheese, Tomme d'Orchies. *Res Microbiol*. 2017;168:575-582.
  33. Purutoğlu K, İspirli H, Yüzer MO, Serencam H, Dertli E. Diversity and functional characteristics of lactic acid bacteria from traditional kefir grains. *Int J Dairy Technol*. 2020;73:57-66.
  34. Kim DH, Jeong D, Kim H, Kang IB, Chon JW, Song KY, et al. Antimicrobial activity of kefir against various food pathogens and spoilage bacteria. *Korean J Food Sci Anim Resour*. 2016;36:787-790.
  35. John SM, Deeseenthum S. Properties and benefits of kefir: a review. *Songklanakarin J Sci Technol*. 2015;37:275-282.
  36. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics-*Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:767-778.
  37. Goktas H, Dikmen H, Demirbas F, Sagdic O, Dertli E. Characterisation of probiotic properties of yeast strains isolated from kefir samples. *Int J Dairy Technol*. 2021;74:715-722.
  38. Bae D, Kim DH, Chon JW, Song KY, Seo KH. Synergistic effects of the early administration of *Lactobacillus kefirianofaciens* DN1 and *Kluyveromyces marxianus* KU140723-05 on the inhibition of *Salmonella Enteritidis* colonization in young chickens. *Poult Sci*. 2020;99:5999-6006.
  39. Bolla PA, Carasi P, de los Angeles Bolla M, De Antoni GL, de los Angeles Serradell M. Protective effect of a mixture of kefir-isolated lactic acid bacteria and yeasts in a hamster model of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2013;21:28-33.
  40. Díaz-Vergara L, Pereyra CM, Montenegro M, Pena GA, Aminahuel CA, Cavaglieri LR. Encapsulated whey-native yeast *Kluyveromyces marxianus* as a feed additive for animal production. *Food Addit Contam: Part A*. 2017;34:750-759.
  41. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Front Immunol*. 2021;12:578386.
  42. Divyashri G, Krishna G, Muralidhara, Prapulla SG. Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: in vitro and in vivo evidence. *J Med Microbiol*. 2015;64:1527-1540.
  43. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:300-310.
  44. Ravipati AS, Zhang L, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Bartlett J, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected Chinese medicinal plants and their relation with antioxidant content. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:173.
  45. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*.

- 1993;49:481-493.
46. Zhang L, Ravipati AS, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Smith PT, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *J Agric Food Chem*. 2011;59:12361-12367.
  47. Ahire JJ, Mokashe NU, Patil HJ, Chaudhari BL. Antioxidative potential of folate producing probiotic *Lactobacillus helveticus* CD6. *J Food Sci Technol*. 2013;50:26-34.
  48. Azizi NF, Kumar MR, Yeap SK, Abdullah JO, Khalid M, Omar AR, et al. Kefir and its biological activities. *Foods*. 2021;10:1210.
  49. Sharifi M, Moridnia A, Mortazavi D, Salehi M, Bagheri M, Sheikhi A. Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Med Oncol*. 2017;34:183.
  50. Liu JR, Lin YY, Chen MJ, Chen LJ, Lin CW. Antioxidative activities of kefir. *Asian Australas J Anim Sci*. 2005;18:567-573.
  51. Romanin DE, Llopis S, Genovés S, Martorell P, Ramón VD, Garrote GL, et al. Probiotic yeast *Kluyveromyces marxianus* CIDCA 8154 shows anti-inflammatory and anti-oxidative stress properties in in vivo models. *Benef Microbes*. 2016;7:83-93.
  52. Cho YJ, Kim DH, Jeong D, Seo KH, Jeong HS, Lee HG, et al. Characterization of yeasts isolated from kefir as a probiotic and its synergic interaction with the wine byproduct grape seed flour/extract. *LWT-Food Sci Technol*. 2018;90:535-539.
  53. Sun Y, Shi X, Zheng X, Nie S, Xu X. Inhibition of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by baker's yeast polysaccharides. *Carbohydr Polym*. 2019;207:371-381.
  54. Weir TL, Trikha SRJ, Thompson HJ. Diet and cancer risk reduction: the role of diet-microbiota interactions and microbial metabolites. *Semin Cancer Biol*. 2021;70:53-60.
  55. Kumar M, Nagpal R, Verma V, Kumar A, Kaur N, Hemalatha R, et al. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr Rev*. 2013;71:23-34.
  56. Gao J, Gu F, Ruan H, Chen Q, He J, He G. Induction of apoptosis of gastric cancer cells SGC7901 in vitro by a cell-free fraction of Tibetan kefir. *Int Dairy J*. 2013;30:14-18.
  57. Zeng X, Jia H, Zhang X, Wang X, Wang Z, Gao Z, et al. Supplementation of kefir ameliorates azoxymethane/dextran sulfate sodium induced colorectal cancer by modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2021;12:11641-11655.
  58. Khoury N, El-Hayek S, Tarras O, El-Sabban M, El-Sibai M, Rizk S. Kefir exhibits anti-proliferative and pro-apoptotic effects on colon adenocarcinoma cells with no significant effects on cell migration and invasion. *Int J Oncol*. 2014;45:2117-2127.
  59. Osada K, Nagira K, Teruya K, Tachibana H, Shirahata S, Murakami H. Enhancement of interferon- $\beta$  production with sphingomyelin from fermented milk. *Biotherapy*. 1993;7:115-123.
  60. Ghoneum M, Felo N. Selective induction of apoptosis in human gastric cancer cells by *Lactobacillus kefir* (PFT), a novel Kefir product. *Oncol Rep*. 2015;34:1659-1666.

61. Saber A, Alipour B, Faghfoori Z, Yari Khosroushahi A. Cellular and molecular effects of yeast probiotics on cancer. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43:96-115.
62. Geller A, Shrestha R, Yan J. Yeast-derived  $\beta$ -glucan in cancer: novel uses of a traditional therapeutic. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3618.