



위축성 위염, 장상피화생에서 위 내 미생물무리의 변화

신철민

분당서울대학교병원 내과

Alternations of Gastric Microbiota with Mucosal Atrophy and Intestinal Metaplasia

Cheol Min Shin

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Atrophic gastritis (AG) and intestinal metaplasia (IM) are regarded as precancerous lesions of gastric cancer. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is a major cause of AG and IM. Although stomach is a hostile environment for most bacteria, increased microbial diversity with the predominance of Proteobacteria and Actinobacteria is frequently observed in *H. pylori*-uninfected healthy stomach; however, dysbiosis with *H. pylori* predominance occurs in individuals with *H. pylori*-associated active chronic gastritis. *H. pylori* disappear in cases of severe AG and IM or in an environment with high intragastric pH, and consequently, the microbial diversity increases; however, the bacterial composition of these patients differs from that of the individuals with no history of *H. pylori* infection. According to previous studies, the relative abundance of Firmicutes, such as *Streptococcus*, *Lactobacillus*, and *Lactococcus*, was increased with mucosal atrophy and metaplasia. Oral cavity flora, such as *Fusobacterium* and *Veillonella* as well as nitrosating or nitrate-reducing bacteria, other than *H. pylori* could increase in individuals with severe AG and IM. Alternations of the gastric microbiota following mucosal atrophy and metaplasia may play a pivotal role in gastric carcinogenesis. Nevertheless, more well-designed studies with larger sample size focusing on the gastric mucosa-associated microbial profiles of *H. pylori*-negative healthy gastric mucosa, *H. pylori*-infected gastritis, AG, IM with or without *H. pylori*, and gastric cancer are necessary in the future. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:187-195)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastritis, atrophic; Intestinal metaplasia; Microbiota

서론

위축성 위염(atrophic gastritis)과 장상피화생(intestinal metaplasia)은 잘 알려진 위암의 전구 병변(precancerous lesions)이다.¹ 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염은 이러한 위축성, 화생성 변화를 일으키는 주요 원인이다. 한편 헬리코박터 감염이 위암 발생 위험을 증가시키기는 하지만 감염자의 2~3%에서만 위암이 발생하기 때문에 헬리코박터 감염만으로 위암화(gastric carcinogenesis) 과정을 모두 설명하기에는 한계가 있다.²

위 내 미생물의 양은 $10^1 \sim 10^2$ colony forming units (CFU)/g 으로 대장 내 미생물의 양 $10^{11} \sim 10^{12}$ CFU/g에 비해서 월등히 낮지만, 주로 Firmicutes와 Bacteroidetes 문(phylum)으로 구성되어 있는 대장과는 다른 독특한 미생물 구성을 보인다.³ 일반적으로 헬리코박터 감염이 없는 건강한 위 점막은 다양한 미

생물 조성을 보이는데,⁴ 미생물 무리의 다양성(microbial diversity)은 특정 균의 증식을 억제하여 질병 예방에 기여할 것으로 생각된다. 한편 유해균의 증식으로 미생물무리(microbiota)의 조성 및 다양성이 바뀌는 것을 미생물 불균형(microbial dysbiosis)이라고 하는데, 위에서는 헬리코박터 감염이 대표적으로 미생물 불균형을 초래하여 미생물 다양성을 급격하게 감소하게 된다.⁵ 한편, 헬리코박터 감염이 장기화되면 감염 이후 감소되었던 미생물 다양성이 다시 증가하게 되는데 이는 위축성 위염 및 장상피화생과도 밀접하게 연관되어 있다. 흥미로운 것은 위 점막이 위축성, 화생성 변화를 보이고 미생물 다양성이 다시 증가하게 되더라도 건강한 헬리코박터 음성 위 점막과는 다른 미생물 조성을 보인다는 것이다.

과거 배양법(culture method)으로 위 미생물무리를 연구할 때에는 위 내에서 세균이 생존하기 어렵다고 생각하였다.⁶ 하지만 메타지놈(metagenome) 연구 기법의 발달, 특히 16S rDNA 분석을 통해 장내 미생물무리뿐 아니라 위 내 미생물무리 연구에도 획기적인 변화가 생겼다.⁷ 이러한 배경에서 본고에서는 최근 각광받는 메타지놈 연구 결과를 통해 위축성 위염 및 장상피화생에서의 위 내 미생물의 변화 및 그 임상적 의미를 정리

Received: June 8, 2020 Revised: July 6, 2020 Accepted: July 19, 2020

Corresponding author: Cheol Min Shin

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7057, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: scm6md@gmail.com

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

해 보고자 한다.

본 론

1. 위축성 위염 및 장상피화생에서의 위 내 환경 변화

위 점막의 위축성, 화생성 변화는 헬리코박터 감염과 밀접하게 연관되어 있다. 우선 헬리코박터 균은 요소분해효소(urease)를 고농도로 만들어낼 수 있으며, 요소분해효소는 요소(urea)를 암모니아(NH₃)와 이산화탄소(CO₂)로 분해함으로써 일시적으로 위산을 중화시켜 위 내 환경에서 생존할 수 있다.⁸ 이 과정에서 생성된 암모니아와 이산화탄소는 다른 미생물의 대사를 위한 기질(substrate)로 작용할 수 있으므로 위 내 미생물무리의 조성을 변화시킬 수 있다.⁹ 또한 헬리코박터 균에 의해 분비되는 요소분해효소는 단핵구(monocyte), 대식세포(macrophage), 호중구(neutrophil)에서 내재면역반응(innate immune response)을 유도하는 역할을 하며 chemokine, cytokine 및 nitric oxide의 생성이 유도된다.^{10,11} 대표적으로 interleukin (IL)-1β 및 tumor necrosis factor-α와 같은 염증반응을 촉진하는 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)이 분비되는데, 이 두 사이토카인은 염증 반응을 촉진시킬 뿐 아니라 강력한 위산 분비 억제 작용을 한다.^{12,13}

한편, 위 전정부와 위 체부는 위산 분비라는 측면에서 서로 상이하다. 위산 분비를 위해서는 위 내 H⁺, K⁺-ATPase 혹은 양성자펌프(proton pump)의 활성화가 필요하다.¹⁴ 이 효소는 위 체부의 oxyntic gastric gland에 위치하는 벽세포(parietal cell)에만 존재한다. 헬리코박터 균은 산성 환경을 좋아할 것으로 생각되지만 실제로는 neutralophile이므로,¹⁵ 위산 분비가 증가된 산성 환경에서 헬리코박터 균은 pH가 낮은 위 체부보다는 상대적으로 위 pH가 높은 위 전정부에 antrum-predominant gastritis를 일으킨다.¹⁶⁻¹⁸ 한편 헬리코박터 감염으로 인해 위 점막의 위축성, 화생성 변화가 일어나면 위 내 pH가 상승하게(hypochloridia) 되고 헬리코박터 균 집락은 위 체부로 이동하면서 서서히 감소하게 되고,¹⁹ 위 내 미생물의 다양성은 증가하게 된다. 심한 위축성, 화생성 변화로 헬리코박터 균이 위 내에서 거의 사라진 이후에는 헬리코박터 감염의 증거를 종종 헬리코박터 혈청 항체로만 확인할 수 있다.²⁰⁻²² 한편, 위산 분비가 감소된 환경에서는 구강 및 장 내 미생물무리가 위 내에서 집락화(colonization)하기 쉬워지기 때문에 건강한 위 점막에서 관찰되지 않던 세균이 증가할 수 있다.²³ 하지만 이러한 세균들이 위암화 과정에서 어떠한 역할을 하는지는 아직까지 분명하지 않다.

2. 위축성 위염과 장상피화생에서의 위 내 미생물무리의 변화

위축성 위염과 장상피화생에서의 위 내 미생물무리의 변화를 이해하기 위해서는 헬리코박터 감염의 증거가 없는 정상 위 미생물무리가 어떤 조성을 가지고 있는지 확인해 보아야 한다. 정상 위 환경은 1~2 정도의 낮은 pH를 보이는 산성의 환경이다. 그럼에도 불구하고 건강한 위 내에는 다양한 미생물이 생존, 증식할 수 있는데, 대표적으로는 요소분해효소를 분비할 수 있는 *Helicobacter*, *Actinomyces*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* 속(genus)과 위산에도 살아남을 수 있는 *Lactobacillus*, *Yersinia*, *Vibrio* 속이 해당된다.⁴ 즉, 정상 위 내 미생물무리는 장 내 미생물무리와는 달리 Proteobacteria 및 Actinobacteria 문의 비율이 높은 것이 특징이다.⁵

한편, 급성 활동성 위염 상태에서는 헬리코박터 균이 위 내 세균의 72~99%를 차지하게 되어 미생물 불균형이 발생하게 되며, 염증 반응으로 인해 위 내 세균이 서식하기 힘든 환경이 된다. 이후 위염이 만성화되면서 위축성 및 화생성 변화가 일어나면 위 내 pH가 상승하게 되면서 다양한 세균들이 증식하기 시작한다.²⁴⁻²⁶ 즉, 헬리코박터 균은 서서히 사라지고, non-*H. pylori* Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Spirochetes, Acidobacteria 등의 균주가 증가하게 된다.⁵

헬리코박터 균은 대표적인 요소분해효소-생성 균주(urease-producing bacteria)이면서 질산염-환원 세균(nitrosating/nitrate-reducing bacteria)이다. 이러한 헬리코박터 균의 특성이 위암 발생에 기여한다는 것은 잘 알려져 있다. 한편, 위축성 위염 및 장상피화생이 진행함에 따라 위 내 헬리코박터 균이 사라지게 되더라도 헬리코박터 균 이외의 요소분해효소-생성 균주 및 헬리코박터 균 이외의 질산염-환원 세균의 비율이 증가하게 되어 위암화 과정에 기여할 것으로 생각된다. 헬리코박터 음성이거나 헬리코박터 균의 밀도가 낮은 위암 환자의 위액에서 아질산염(nitrite)의 농도가 높은 이유는 위축성, 화생성 변화를 동반하는 위산 분비가 낮은 환경에서 질산염-환원 세균이 더 잘 증식할 수 있기 때문이다.⁵ N-니트로소 화합물(N-nitroso compound)을 섭취하는 것보다 위 내에서 합성되는 아질산염이 위암 위험을 더욱 증가시킨다는 사실과^{27,28} 헬리코박터 균이 주요 세균인 위 내 환경보다 *Clostridium*, *Neisseria*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Veillonella*와 같은 헬리코박터 균 이외의 질산염-환원 세균이 주로 존재하는 환경에서 더 많은 양의 아질산염이 측정되었다는 연구 결과로부터 위암화 과정에서 헬리코박터 균 이외의 질산염-환원 세균이 위암 발생을 촉진시킬 수 있을 것임

을 추론할 수 있다.^{5,29}

다음으로는 이전 연구 결과들을 미생물 다양성 및 미생물 구성의 변화라는 측면에서 정리해 보고자 한다.^{4,7,30,31}

1) 위축성 위염과 장상피화생에서 위 내 미생물 다양성의 변화

전술한 바와 같이 헬리코박터 감염 경과에 따라 위 내 미생물 다양성은 급격한 변화를 보이지만 이전 연구들을 보면 위축성 위염, 장상피화생에 따른 미생물 다양성의 변화를 간단히 정리하기는 쉽지 않다(Table 1).³² 한 소규모 연구에 따르면 microarray G3 PhyloChip을 이용하여 위 점막 연관 마이크로바이옴(microbiome)을 분석하였을 때, 위축성 위염이 없는 대조군과 비교하여 장상피화생 환자의 위에서는 속(genus) 단계의 미생물 다양성이 감소하였다고 보고하였다.³³ 이후 중국에서 시행된 한 연구에서도 만성 표재성 위염만 있는 대조군과 비교하여 장상피화생 및 위암 환자에서 Chao1으로 계산된 미생물 다양성의 감소를 보고하였다.³⁴

한편, 일부 연구에서는 위암화 과정에서 위 내 미생물의 다양성이 증가한다고 보고하였다.^{35,36} Eun 등³⁵은 총 31명의 한국인 만성 위염, 장상피화생, 위암 환자를 대상으로 시행한 연구에서 위염 환자에 비해 위암 환자에서 미생물 다양성이 증가하는 것을 보고하였다. 다만 이 연구에서는 위염 환자와 장상피화생 군 사이에 미생물 다양성의 유의한 차이는 없었다. 몽골인을 대상으로 한 최근 연구에서는 위염 및 위축성 위염 군에서는 위 내 미생물의 다양성이 감소하는 반면, 장상피화생 및 위암 군에서는 위 내 미생물의 다양성이 유의하게 증가하는 양상을 보고하였다.³⁷

최근 Liu 등³⁸은 276명의 환자를 대상으로 위치(정상 위 점막, 위암 주변 점막, 위암 조직)에 따른 위 점막 연관 마이크로바이옴(gastric mucosa-associated microbiome)의 미생물 다양성을 평가하였다. 저자들은 위축성 위염, 위암 여부에 따라서도 미생물 다양성에 차이를 보이지만, 한 환자 내에서도 조직을 얻은 위치에 따른 미세환경의 차이 때문에 미생물의 구성 및 미생물 다양성에도 차이를 보였다고 보고하였다. 일반적으로 위 전정부와 위 체부의 미생물 구성의 차이는 없으나,³⁹ 한 소규모 연구에서는 위 체부는 전정부에 비해 미생물 다양성이 증가한다고 보고한 바 있다.⁴⁰

이처럼 이전 연구에서 위축성 위염, 장상피화생과 같은 위암 전구 병변이나 위암 여부에 따라 위 미생물 다양성의 차이에 대한 결과는 높은 이질성을 보인다. 그 이유는 몇 가지로 설명해 볼 수 있지만, 우선 대조군을 어떻게 설정하였는지가 중요하다. 앞서 설명한 바와 같이 헬리코박터 균 감염이 없는 건강한 위 점막은 미생물의 다양성을 보이는 반면, 헬리코박터 균 감염이 발생하면 초기(급성 위염, 만성 활동성 위염 단계)에서는 헬리코박터 균에 의한 미생물 불균형으로 인해 위 점막의 다양성

이 급격하게 감소하게 된다. 따라서 헬리코박터 균 감염이 있거나 위축성, 화생성 변화를 보이지 않는 환자를 대조군으로 하겠는지, 헬리코박터 감염의 병력이 없고 위축성 위염이나 장상피화생도 없는 건강한 위를 가진 대상자를 대조군으로 하였는지에 따라 결과에 확연한 차이를 보이게 된다. 또한 헬리코박터 감염이 없는 위 점막이라도 나이가 들수록 위 내 미생물 구성의 변화가 나타나며, 미생물 다양성은 점차 감소하게 된다.⁴¹ 따라서 대조군의 특성을 잘 이해해야 정확한 결론을 낼 수 있다.

다른 설명으로는 전술한 바와 같이 헬리코박터 장기 감염으로 인해 위축성 위염이나 장상피화생이 진행하게 되면 헬리코박터 균은 점차 감소하게 되면서 위산 분비의 저하로 인해 다른 세균이 증가하게 된다(미생물 다양성 증가). 하지만 한편으로는 헬리코박터 감염으로 인해 염증이 심해지면 일반적인 세균이 서식하기에는 부적합한 환경이 되어 미생물 다양성을 감소시키는 방향으로 작용할 수 있다(미생물 다양성 감소).⁴² 최근 연구에서는 헬리코박터 균을 제외한 나머지 균주의 다양성을 분석하였을 때에는 위암화 과정이 진행함에 따라 미생물의 다양성이 점차로 감소하게 된다고 보고하였다.³⁷

결국 헬리코박터 균 감염이나 위축성 위염, 장상피화생으로 인한 미생물 다양성 변화는 이러한 측면을 모두 고려하여 해석하는 것이 필요하다. 결국 추가적인 연구가 필요하겠으며, 미생물의 다양성뿐 아니라 위 내 어떤 세균의 비율이 증가하거나 감소하는지를 함께 확인하는 것이 임상적으로는 더 중요할 수 있을 것이다.

2) 위축성 위염과 장상피화생에서 위 내 미생물 조성의 변화

이전 연구를 보면 대조군과 비교하여 위암 환자에서 증가 혹은 감소하는 균주에 대한 연구는 비교적 많이 되어 있다(Table 1).^{32,42} 하지만 위축성 위염이나 장상피화생 여부에 초점을 맞추어 진행된 연구는 그 수가 적으며 대부분은 위암 환자의 위 마이크로바이옴 프로파일 연구의 일부 결과로 제시되어 있다.

헬리코박터 균 감염 이후 위 내 환경 변화, 정확히는 위축성, 화생성 변화 혹은 위 내 pH 변화에 의한 헬리코박터 균의 변화는 전술한 바와 같다. 한편 헬리코박터 균 이외의 미생물 조성 변화를 정확히 분석하려면 헬리코박터 균의 존재 여부에 따라 분석하는 것이 필요하다. 최근 연구에 따르면 헬리코박터 음성 위암 환자에서 *Lactobacilli* 및 *Enterococci* 속이 증가되어 있었으며, 헬리코박터 감염과 무관하게 *Carnobacterium*, *Glutamicibacter*, *Paeniglutamicibacter*, *Fusobacterium*, *Parvimonas* 속이 증가한다고 보고하였다.³⁷ 본 연구자들의 연구에서도 위축성 위염이나 장상피화생이 있는 환자 중, 헬리코박터 균 양성인 경우에는 Firmicutes 문, 특히 *Streptococcus*, *Lactobacillus* 속이 증가하며, 헬리코박터 균 음성인 경우 Firmicutes 문 중에서 *Streptococcus*, *Parvimonas*, *Lactobacillus* 속이 증가하였

Table 1. Summary of the Studies Assessing Microbial Alterations in Gastric Carcinogenesis Using 16S rRNA Gene Sequencing^a

Study	Gastric sample	# of subjects	Country	Microbial diversity	Bacterial compositions	Other findings
Sung et al. ⁴⁶ (2020)	Biopsy	587 HP +ve patients (295 eradication group, 292 placebo); 102 pairs before and after HP eradication, 100 pairs before and after placebo administration	Hong Kong	↑ HP eradication	↑ Oral bacteria (<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Rothia</i>) and ↑ <i>Granulicatella</i> with emergence and persistence of AG/IM	↑ <i>Acinetobacter</i> <i>Iwoffii</i> , ↑ <i>Streptococcus</i> <i>anginosus</i> , ↑ <i>Ralstonia</i> , ↓ <i>Roseburia</i> , ↓ <i>Sphingomonas</i> with persistent inflammation 1 year after HP eradication; ↑ amino acid metabolism, ↑ inositol phosphate metabolism, ↓ folate biosynthesis, ↓ NOD-like receptor signaling in AG/IM
Gantuya et al. ³⁷ (2020)	Biopsy	168 (48 GC, 20 normal gastric mucosa, 20 gastritis, 40 AG, 40 IM)	Mongolia	↓ Gastritis, AG, ↑ IM, GC	↑ Firmicutes, <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> in IM and GC; <i>Carnobacterium</i> , <i>Glutamicibacter</i> , <i>Paeniglutamicibacter</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Parvimonas</i> were associated with GC regardless of HP infection.	↑ Functional metabolic activity of the Embden-Meyerhof-Parnas pathway and the utilization of sugar in GC
Ferreira et al. ⁶¹ (2018)	Biopsy	Discovery cohort: 81 gastritis, 54 GC; validation cohorts: 15 gastritis, 23 GC	Portugal	↓ GC	↑ Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria in GC (non-HP); ↓ Bacteroidetes, Fusobacteria in GC; ↑ <i>Achromobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Phyllobacterium</i> in GC; ↓ <i>Helicobacter</i> , <i>Neisseria</i> in GC	β-diversity indices distinguished GC from gastritis; ↑ MDI in IM, GC; ↑ membrane transport, carbohydrate metabolism, transcription, xenobiotics biodegradation and metabolism, cellular processes and signaling, metabolism, signal transduction, amino acid metabolism and lipid metabolism in GC; ↑ nitrate reductase and nitrite reductase functions in GC.
Park et al. ⁴⁴ (2019)	Biopsy	48 HP -ve SG, 9 HP -ve IM, 25 HP -ve GC, 14 HP +ve SG, 12 HP +ve IM, 32 HP +ve GC	Korea	↓ HP +ve SG, HP +ve IM, GC vs. HP -ve SG	↑ <i>Cyanobacteria</i> in HP -ve SG; ↑ Rhizobiales in IM	↑ Genes encoding T4SS
Coker et al. ³⁴ (2018)	Biopsy	Discovery cohort: 21 SG, 23 AG, 17 IM, 20 GC; validation cohort: 56 SG, 51 AG, 19 GC	Hong Kong	↓ IM, GC vs. SG	↑ Fusobacteria in GC; ↑ <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Mogibacterium</i> in GC vs. SG, AG, IM; ↓ <i>Vogesella</i> , Comamonadaceae and <i>Acinetobacter</i> in GC	β-diversity indices were not different between SG, AG, and IM, but was different between GC and the other groups; ↑ strength in microbial interaction networks with disease progression; ↑ nucleotide/purine metabolism, carbohydrate digestion and absorption, and peptidoglycan biosynthesis in GC.
Hsieh et al. ⁶² (2018)	Biopsy	9 gastritis, 7 IM, 11 GC	Taiwan	NA	↑ <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> in GC; insignificant findings regarding IM	—
Sohn et al. ⁴⁰ (2017)	Biopsy (antrum /body)	2 HP -ve control, 2 HP -ve cancer, 3 HP +ve control, 5 HP +ve cancer	Korea	↑ HP-cancer vs. HP+cancer	↑ number of non-HP UB and non-HP NB in HP -ve cancer than the others; <i>S. pseudopneumoniae</i> , <i>S. parasanguinis</i> , <i>S. oralis</i> in HP-cancer than the others in the body but not in the antrum	Analysis of microbiota from body mucosa could be beneficial to identify a role of non-HP bacteria in the gastric carcinogenesis.

Table 1. Continued

Study	Gastric sample	# of subjects	Country	Microbial diversity	Bacterial compositions	Other findings
Li et al. ³⁹ (2017)	Biopsy	8 healthy, 9 HP gastritis, 9 IM, 7 GC	Hong Kong	↓ HP gastritis, IM, GC vs. normal	13 taxa (Nisseria, Fusobacterium, Haemophilus parainfluenzae, etc.) were increased in GC	After eradication 'normal' gastric microbiota is established
Castañero-Rodríguez et al. ³⁶ (2017)	Biopsy	20 FD, 12 GC	Singapore, Malaysia	↑ GC	↑ <i>Lactococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>unclassified Pasteurellaceae</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Leptotrichia</i> in GC	Functional predictions showed association with HP serological status but not with disease; ↑ pathways of carbohydrate metabolism and carbohydrate digestion and absorption in GC; when HP serology was nested as a subclass; ↑ microbial interaction networks in GC vs. FD
Thorell et al. ⁶⁵ (2017)	Biopsy	5 HP-controls, 6 NAG, 9 low-grade corpus AG, 6 extensive corpus AG, 4 corpus IM	Nicaragua	No significant difference	No significant changes in genera abundance between histopathological diagnosis or in relation to the level of molecular atrophy in the tissue	β-diversity (Bray-Curtis index) was not different between histopathological diagnosis
Parsons et al. ⁶⁴ (2017)	Biopsy	20 normal stomach, 22 HP +ve SG, 23 HP +ve AG	UK	↑ AG vs. SG	↓ <i>Tannerella</i> (<i>Escherichia coli</i> / <i>Shigella</i> / <i>Salmonella</i>), <i>Treponema</i> , and <i>Prevotella</i> in AG vs. normal stomach	↑ Microbial co-occurrence networks in AG vs. SG; ↑ in several dehydrogenases and ↓ glycerate dehydrogenase pathway in AG vs. SG
Jo et al. ⁵⁷ (2016)	Biopsy (antrum)	13 HP -ve control, 19 HP +ve control, 16 HP -ve cancer, 15 HP +ve cancer	Korea	No significant difference between 4 groups	↑ Non-HP NB in GC ↑ Actinobacteria in GC ↑ <i>Staphylococcus epidermidis</i> in GC	β-diversity (unweighted UniFrac) weakly separated control and cancer groups under identical HP infection status
Wang et al. ³¹ (2016)	Biopsy	6 gastritis, 6 GC	China	Gastritis = GC (Shannon index)	Nonsignificant enrichment of <i>Lactobacillus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Nitrospirae</i> , <i>Burkholderia</i> , Lachnospiraceae in GC; <i>Nitrospirae</i> present in all GC and absent in gastritis	—
Eun et al. ³⁵ (2014)	Biopsy	10 gastritis, 10 IM, 11 GC	Korea	↑ GC vs. gastritis, IM = gastritis	↓ Helicobacteraceae in GC vs. gastritis or IM, in <i>Helicobacter</i> -dominant patients; ↑ Streptococcaceae in GC vs. gastritis or IM in HP-dominant patient.	—

Modified from Rajilic-Stojanovic et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:582-602.⁴²

HP, *Helicobacter pylori*; +ve, positive; AG, atrophic gastritis; IM, intestinal metaplasia; NOD, nucleotide-binding oligomerization domain; GC, gastric cancer; MDI, microbial dysbiosis index; -ve, negative; SG, superficial gastritis; T4SS, type-IV secretion system; NA, non-applicable; UB, urease-producing bacteria; NB, nitrosating bacteria; S., *Streptococcus*; FD, patients with functional dyspepsia; NAG, nonatrophic gastritis.

^aOnly studies using next generation sequencing technique were included.

다.⁴¹ 결국 이전 연구와 같이 헬리코박터 균 감염에 관계없이 *Streptococcus* 및 *Lactobacillus* 속이 증가함을 확인하였다. 또한 이전 연구에서는 위 점막의 위축성 변화는 위산 분비 저하를 초래하여 *Bifidobacterium* 속의 증가를 초래한다고 보고하였다.⁴³

한편 최근 Park 등⁴⁴은 장상피화생이 있는 환자에서 Cyanobacteria의 감소 및 Rhizobiales의 증가를 보고하였다. Guo 등⁴⁵은 최근 연구에서 헬리코박터 제균 후 증가하는 총 17개의 속과 헬리코박터 균의 상대적 풍부도(relative abundance) 값을 이용하여 미생물 불균형 지수(microbial dysbiosis index, MDI)를 제시하였는데, 위암화 과정에서의 MDI 값의 변화를 측정하였을 때 위축성, 화생성 변화를 보이는 위 점막에서는 MDI 값이 유의하게 증가하는 것을 보고하였다.

Sung 등⁴⁶의 최근 연구에 따르면 헬리코박터 제균 치료 전후로 위축성 위염, 장상피화생과 연관된 세균이 차이를 보였다. 제균 치료 전(헬리코박터 양성)에는 위축성 위염이 있는 환자의 위 점막에서 *Moraxella*, *Pasteurella*, *Bulleidia*, *Agrobacterium* 속이 증가되어 있었다. 반면 제균 1년 후(헬리코박터 음성) 위축성 위염이 남아 있는 환자의 점막에는 *Granulicatella*, *Streptococcus*, *Rothia*, *Leptorichia* 속과 같은 구강 상재균의 증가되어 있었던 반면, 제균 이후 위축성 위염이 소실된 환자에서는 *Acinetobacter*, *Faecalibacterium*, *Rahnella*, *Kaistobacter*, *Blautia*, *Caulobacter*, *Nocardioideis*, *Brevundimonas* 속의 증가가 관찰되었다. 한편 장상피화생의 경우에는 제균 치료 전(헬리코박터 양성) 장상피화생이 있는 환자의 위 점막에서 *Peptostreptococcus* 속의 증가와 *Leptotrichia* 속의 감소가 보이며, 제균 치료 후(헬리코박터 음성) 장상피화생이 호전되지 않았던 환자의 위 점막에서는 *Pseudomonas*, *Peptostreptococcus*, *Halomonas*, *Parvimonas* 속의 증가가 관찰된 반면, 장상피화생이 호전된 환자의 위 점막에서는 *Lachnospira*, *Kaistobacter*, *Campylobacter*, *Devosia*, *Sphingobium* 속의 증가가 관찰되었다. 한편 제균 이후에 장상피화생이 새로 생긴 환자에서는 *Cupriavidus*, *Mesohizobium* 속의 증가가 관찰되었다. 이러한 연구 결과는 위축성 위염 및 장상피화생과 연관된 위 미생물무리는 헬리코박터 감염 상태뿐만 아니라 제균 치료 여부에 따라서도 영향을 받는다는 것을 보여주고 있다.

한편, 비록 소규모 연구지만 최근 한 연구에서 장상피화생은 위 미생물무리뿐 아니라 십이지장 미생물무리도 변화시킨다는 결과를 보여주었다.⁴⁷ 특히 장상피화생이 있는 환자의 십이지장 점막 내의 *Lactococcus*, *Flavobacterium*, *Psychrobacter*, *Mysroides*, *Enhydrobacter*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* 속의 증가 및 이로 인한 미생물무리의 불균형이 관찰되었는데, 저자들은 이러한 십이지장 미생물무리의 변화가 장상피화생의 한 기전일 것이라고 제시하였다.

3) 위축성 위염과 장상피화생에서 위 내 미생물무리 변화의 임상적 의미

그렇다면 위축성 위염 및 장상피화생에서의 미생물 조성의 변화는 위암화 과정에서 어떤 임상적 의미를 갖는가? 아직까지도 위암화 과정에서의 위 미생물무리의 변화가 원인인지 결과인지 명확하지 않다. 다만 여러 연구에서 위암 환자에서 위축성 위염이나 장상피화생과 연관된 미생물 구성의 변화를 보고하고 있으며, 이와 함께 가능한 기전도 함께 제시하고 있다. 예를 들면 위암 환자에서 *Lactobacillus* 속의 비율이 대조군보다 유의하게 증가한다는 보고가 있다.^{33,35,36} Castaño-Rodríguez 등³⁶은 기능성 소화불량증 환자에 비해 위암 환자의 위 점막에서 *Lactobacillus* 및 *Lactococcus* 속의 상대적 풍부도(relative abundance)의 증가를 보고하였다. *Lactococcus* 및 *Lactobacillus* 속은 젖산(lactic acid)을 생성하며, 젖산이 주요 에너지원인 위 종양의 성장이나 신생혈관생성(angiogenesis)에 기여할 것이라고 제시되고 있다.⁴⁸

한편, 몇몇 연구에서는 위암 환자의 위 점막에서 Lachnospiraceae 과(family)의 증가를 보고하였다.³³ 과거부터 Lachnospiraceae 과에 속하는 세균들이 종종 염증 반응에 관여한다는 연구가 있어, 이들 균주가 위 내 염증 반응의 조절에 중요한 역할을 할 가능성이 있다.⁴⁹ 한편, Wang 등³¹은 Nitrospirae 문의 증가가 위암 환자에서만 관찰되는 반면, 만성 위염을 가진 대조군에서는 관찰되지 않았다고 보고하였다. Nitrospirae 문의 일부 균주는 질산염을 아질산염으로 바꾸는 질산염-환원 세균이며,⁵⁰ N-니트로소 화합물의 섭취가 위암 발생의 위험인자라는 점에서 이들 세균의 작용으로 인한 위 내 아질산염 농도 증가는 위암을 유발할 수 있다.⁵¹

전술한 바와 같이 위 점막의 위축성, 화생성 변화가 나타나게 되면 위 내에 구강 내 상재균의 집락화가 일어날 수 있다. 이전의 한 연구를 보면 구강 내 상재균 중 *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Haemophilus*, *Campylobacter* 속의 균주의 비율이 위암 환자에서 증가되어 있었다.³⁶ 이 중 *Fusobacterium*은 구강 내에서도 염증을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 최근 연구에서 대장암, 유방암, 췌장암과의 연관성이 보고되어 있다.⁵¹ 한편, *Streptococcus bovis*는 이전 연구에서 대장암과의 연관성이 보고되어 왔는데, 한 연구에서 위암 환자에서 이 세균의 증가를 보고한 바 있다.⁴ 또한, 위암 환자의 위 점막에서 *Propionibacterium acnes*와 같은 피부 상재균이 증가하는 것을 보고한 연구가 있는데, 이 균주는 위 내 짧은사슬지방산(short-chain fatty acids)의 농도를 증가시켜 림프구성 위염(lymphocytic gastritis)을 일으키는 것과 연관되어 있다고 보고하고 있다.^{38,52} 한 연구에서는 위암 환자에서 *Sphingobium yanoikuyae*의 감소를 보고하였다. 이 균주는 방향성 탄화수소(aromatic hydrocarbons)를 분해시키는데, 방향족 탄화수소는

암 발생과 연관되어 있다.⁵³ 결국 위 점막의 위축성, 화생성 변화는 구강, 장, 피부 상재균의 위 내 집락화를 초래하며 이들 균주가 직, 간접적으로 위암화 과정에 기여할 수 있으리라 생각된다.

한편 Park 등⁴⁴은 메타지놈 분석을 통해 장상피화생 환자에 서 type IV secretion system (T4SS) 관련 유전자의 증가를 보고하였다. T4SS는 미생물이 세포막을 통해 고분자물질(macro-molecule)을 전달하는 기전의 하나이다.⁵⁴ 많은 병원성 세균들은 T4SS를 통해 병원성 인자(virulence factor)를 전달하고 획득함으로써 병원성을 획득하게 된다.⁵⁵ 헬리코박터 균은 T4SS를 통해 CagA 단백을 위 상피세포 내로 주입시킬 수 있다.⁵⁶ 이러한 견지에서 저자들은 헬리코박터 균과 다른 위 내 미생물 사이의 T4SS를 통한 유전자 전달 과정이 위암화 과정에 기여할 가능성이 있다는 가설을 제시하였다.

하지만 이러한 여러 기전들은 대부분 가설 수준이며, 사실 여러 연구 결과가 서로 이질성을 보이는 것에 주목해야 한다. 같은 한국인에서 진행된 연구에서도 결과가 서로 일치하지 않는다. 이는 검체 채취, 처리, 16s rRNA 분석 기법 등의 차이로 부터 기인하는 것일 수도 있지만, 가장 중요한 원인은 대부분의 연구가 위 미생물무리에 영향을 주는 여러 인자(연령, 기저 질환, 약물 복용 등)의 변인을 잘 통제하지 못한 소규모 연구이기 때문이다.⁵ 위 내 미생물무리의 구성이 위암 발생과는 무관하다는 연구 결과가 있는 반면,^{57,58} 헬리코박터 감염만으로는 위암이 발생하지 않으며 헬리코박터 균과 함께 다른 균주가 동시에 감염되어야 위암이 발생한다는 동물 실험 연구도 있다.^{59,60} 따라서 위축성 위염, 장상피화생에서 보이는 위 내 미생물무리의 변화가 위암을 촉진하는 것인지, 아니면 위산 분비가 감소된 위 내 환경에서 나타나는 하나의 현상일 뿐인지는 현재로서는 결론을 내릴 수 없다.

결 론

본고에서는 위축성 위염, 장상피화생에서의 위 미생물무리의 변화에 대한 최근 연구 결과들을 정리해 보았다. 위축성 위염 및 장상피화생은 위암의 전구 병변이며, 헬리코박터 균에 장기간 감염되면서 위 점막의 위축성, 화생성 변화가 발생하게 된다. 이 과정에서 헬리코박터 감염에 의한 염증 반응 및 위산 분비 저하라는 두 가지 요소가 모두 작용함으로써 이차적으로 위 내 미생물무리의 변화를 초래하는 것으로 이해된다. 최근까지 위암화 과정에서의 위 미생물무리의 변화에 대한 여러 연구가 진행되어 왔고, 위축성위염이나 장상피화생과 관련하여 Firmicutes 속의 세균들, 대표적으로는 *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* 등 일부 균주의 증가, 헬리코박터 균 이외의 질산염-환원 세균의 증가,

구강 내 상재균의 증가 등이 재현되기는 하였으나, 많은 연구 결과들이 서로 이질적이어서 어떤 결론을 내리기는 어렵다. 그럼에도 불구하고 헬리코박터 감염만으로는 위암 발생 기전을 모두 설명할 수 없으며, 위암 발생에는 헬리코박터 균과 다른 균이 함께 필요하다는 일부 동물 실험 결과에 근거하여 위 내 미생물무리 연구는 위암화 과정을 이해하기 위한 좋은 주제로 생각된다. 따라서 향후 이 주제에 대해서는 위 미생물무리에 영향을 주는 여러 요인들을 통제된 대규모 추가 연구가 필요하다.

ORCID

Cheol Min Shin  <https://orcid.org/0000-0003-2265-9845>

REFERENCES

1. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:25-40.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
3. Nardone G, Compare D, Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:298-312.
4. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:732-737.
5. Lee SY. Changes in gastric microbiota during gastric carcinogenesis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:95-102.
6. Monstein HJ, Tiveljung A, Kraft CH, Borch K, Jonasson J. Profiling of bacterial flora in gastric biopsies from patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis and histologically normal control individuals by temperature gradient gel electrophoresis and 16S rDNA sequence analysis. *J Med Microbiol* 2000;49:817-822.
7. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
8. Fahey JW, Stephenson KK, Wade KL, Talalay P. Urease from *Helicobacter pylori* is inactivated by sulforaphane and other isothiocyanates. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;435:1-7.
9. Yu H, Zeng J, Liang X, et al. *Helicobacter pylori* promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by down-regulating programmed cell death protein 4 (PDCD4). *PLoS One* 2014;9:e105306.
10. Gobert AP, Mersey BD, Cheng Y, Blumberg DR, Newton JC, Wilson KT. Cutting edge: urease release by *Helicobacter pylori* stimulates macrophage inducible nitric oxide synthase. *J Immunol* 2002;168:6002-6006.

11. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997;15:323-350.
12. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124:1193-1201.
13. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. Mucosal tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:425-429.
14. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:25-35.
15. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000;287:482-485.
16. Hirschl A, Pötzi R, Stanek G, et al. Occurrence of *Campylobacter pyloridis* in patients from Vienna with gastritis and peptic ulcers. *Infection* 1986;14:275-278.
17. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19: 449-490.
18. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
19. Kang HY, Kim N, Park YS, et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives *Helicobacter pylori* out of the gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51:2310-2315.
20. Galiatsatos P, Wyse J, Szilagyi A. Accuracy of biopsies for *Helicobacter pylori* in the presence of intestinal metaplasia of the stomach. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:19-23.
21. Karnes WE Jr, Samloff IM, Siurala M, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:167-174.
22. Kwak HW, Choi JJ, Cho SJ, et al. Characteristics of gastric cancer according to *Helicobacter pylori* infection status. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1671-1677.
23. Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes* 2013;4:505-531.
24. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the microbiota and gastric disease development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017;400:253-275.
25. Yu G, Hu N, Wang L, et al. Gastric microbiota features associated with cancer risk factors and clinical outcomes: a pilot study in gastric cardia cancer patients from Shanxi, China. *Int J Cancer* 2017;141:45-51.
26. Zhang C, Powell SE, Betel D, Shah MA. The gastric microbiome and its influence on gastric carcinogenesis: current knowledge and ongoing research. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:389-408.
27. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food Chem Toxicol* 2012;50:3646-3665.
28. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006;27:1497-1501.
29. Peng X, Zhou L, Gong Y, et al. Non-*pylori Helicobacters* (NHPHs) induce shifts in gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Front Microbiol* 2017;8:1038.
30. Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 4):509-516.
31. Wang L, Zhou J, Xin Y, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:261-266.
32. Stewart OA, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer. *Gut Microbes* 2020:1-11.
33. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:4202.
34. Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018;67:1024-1032.
35. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19:407-416.
36. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kakkoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:15957.
37. Gantuya B, El Serag HB, Matsumoto T, et al. Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:770-780.
38. Liu X, Shao L, Liu X, et al. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine* 2019;40:336-348.
39. Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:44935.
40. Sohn SH, Kim N, Jo HJ, et al. Analysis of gastric body microbiota by pyrosequencing: possible role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis. *J Cancer Prev* 2017;22:115-125.
41. Shin CM, Kim N, Lee DH. Su1301: Changes of gastric corpus microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Gastroenterology* 2019;156:S535.
42. Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:582-602.
43. Mattarelli P, Brandi G, Calabrese C, et al. Occurrence of *Bifidobacteriaceae* in human hypochlorhydria stomach. *Microb Ecol Health Dis* 2014;25:21379.
44. Park CH, Lee AR, Lee YR, Eun CS, Lee SK, Han DS. Evaluation of gastric microbiome and metagenomic function in patients with

- intestinal metaplasia using 16S rRNA gene sequencing. *Helicobacter* 2019;24:e12547.
45. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut* 2020;69:1598-1607.
 46. Sung JJY, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2020;69:1572-1580.
 47. Gong J, Li L, Zuo X, Li Y. Change of the duodenal mucosa-associated microbiota is related to intestinal metaplasia. *BMC Microbiol* 2019;19:275.
 48. Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N. Microbial carcinogenesis: lactic acid bacteria in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019;1872:188309.
 49. Berry D, Reinisch W. Intestinal microbiota: a source of novel biomarkers in inflammatory bowel diseases? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:47-58.
 50. Winter SE, Winter MG, Xavier MN, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science* 2013;339:708-711.
 51. Chen Y, Peng Y, Yu J, et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* activates beta-catenin signaling in colorectal cancer via a TLR4/P-PAK1 cascade. *Oncotarget* 2017;8:31802-31814.
 52. Montalban-Arques A, Wurm P, Trajanoski S, et al. *Propionibacterium acnes* overabundance and natural killer group 2 member D system activation in corpus-dominant lymphocytic gastritis. *J Pathol* 2016;240:425-436.
 53. Hu YL, Pang W, Huang Y, Zhang Y, Zhang CJ. The gastric microbiome is perturbed in advanced gastric adenocarcinoma identified through shotgun metagenomics. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:433.
 54. Rêgo AT, Chandran V, Waksman G. Two-step and one-step secretion mechanisms in gram-negative bacteria: contrasting the type IV secretion system and the chaperone-usher pathway of pilus biogenesis. *Biochem J* 2010;425:475-488.
 55. Wallden K, Rivera-Calzada A, Waksman G. Type IV secretion systems: versatility and diversity in function. *Cell Microbiol* 2010;12:1203-1212.
 56. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008;10:1573-1581.
 57. Jo HJ, Kim J, Kim N, et al. Analysis of gastric microbiota by pyrosequencing: minor role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2016;21:364-374.
 58. Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. *Helicobacter pylori* eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008;68:3540-3548.
 59. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, et al. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014;63:54-63.
 60. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011;140:210-220.
 61. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018;67:226-236.
 62. Hsieh YY, Tung SY, Pan HY, et al. Increased abundance of *Clostridium* and *Fusobacterium* in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan. *Sci Rep* 2018;8:158.
 63. Thorell K, Bengtsson-Palme J, Liu OH, et al. In vivo analysis of the viable microbiota and *Helicobacter pylori* transcriptome in gastric infection and early stages of carcinogenesis. *Infect Immun* 2017;85:e00031-17.
 64. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006653.