



Maternal–Neonatal Microbiome Axis: Integrating Multiomics and Artificial Intelligence for Next-Generation Microbiome Research

Jae Kyoong Hwang, MD, PhD, Hyun-Kyung Park, MD, PhD

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

The maternal–neonatal microbiome axis has emerged as a critical biological framework linking maternal health, early-life microbial colonization, neonatal immune and metabolic programming, and disease susceptibility. Maternal microbial reservoirs in the gut, vagina, oral cavity, skin, and breast milk contribute to the assembly of the neonatal microbiome through vertical and environmental transmission. Maternal conditions such as gestational diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, obesity, fetal growth restriction, and antibiotic exposure may alter microbial composition and function, thereby influencing neonatal microbial programming and subsequent health trajectories. In preterm infants, delayed microbial maturation and dysbiosis are frequently observed and are associated with neonatal morbidities. Recent domestic cohort studies further suggest that distinct neonatal phenotypes, including prematurity, intrauterine growth status, cardiovascular instability, respiratory disease, and antibiotic exposure, are accompanied by characteristic microbial signatures and altered ecological network structures. Beyond compositional profiling, microbiome research is rapidly expanding toward multiomics integration, including metagenomics, metabolomics, transcriptomics, and host clinical data. These approaches are increasingly complemented by artificial intelligence-based analysis to characterize microbial maturation trajectories, identify disease-associated biomarkers, and improve predictive modeling. In particular, non-invasive technologies such as electronic nose-based microbial volatile organic compound monitoring represent promising tools for neonatal microbiome surveillance in the neonatal intensive care unit. This review summarizes current evidence on the maternal–neonatal microbiome continuum, highlights cohort-based insights into neonatal microbiome development and disease-associated dysbiosis, and discusses how artificial intelligence-driven multiomics approaches may advance microbiome-based precision diagnostics and precision medicine in neonatology.

Received: 10 March 2026

Revised: 27 April 2026

Accepted: 18 May 2026

Correspondence to

Hyun-Kyung Park, MD, PhD
Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8397
E-mail: neopark@hanyang.ac.kr

Copyright© 2026 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

Key Words: Microbiota, Pregnancy, Neonate, Artificial intelligence, Multiomics

서론

인간 마이크로바이옴은 면역 발달, 대사 조절, 장 장벽 기능 및 감염 방어에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹ 특히 출생 직후 형성되는 초기 마이크로바이옴은 평생 건강에 영향을 줄 수 있는 중요한 생물학적 기반을 형성한다.² 이러한 초기 마이크로바이옴 형성은 단순히 출생 이후 환경에 의해 결정되는 것이 아니라 모체 마이크로바이옴과의 상호작용을 통해 형성되는 산모-신생아 마이크로바이옴 연속체(maternal–neonatal microbiome continuum)의 일부로 이해되고 있다.³

모체 마이크로바이옴이 신생아 마이크로바이옴 형성에 기여한다는 개념은 다양한 연구에서

보고되었다.⁴ 이 연구는 장(gut), 질(vagina), 피부 등 다양한 모체의 미생물 서식처(microbial niches)가 신생아 마이크로바이옴 형성에 기여할 수 있음을 보여주었다. 특히 임신성 당뇨(gestational diabetes mellitus, GDM), 전신홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 부당경량아(small-for-gestational-age, SGA)와 같은 임신 합병증은 모체 마이크로바이옴의 변화를 유발하며, 이는 태아 및 신생아 마이크로바이옴 형성에 영향을 줄 수 있다.^{4,5}

또한 미숙아에서는 장 마이크로바이옴의 성숙이 지연되고 미생물 불균형(dysbiosis)이 흔하게 나타나며, 이러한 변화는 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA), 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC) 등 다양한 신생아 질환과 연관될 수 있다.⁶⁻¹⁰

최근에는 모체 마이크로바이옴이 단순한 미생물 공급원(microbial source)이 아니라 태아 및 신생아 면역 발달을 조절하는 중요한 생물학적 신호 시스템으로 작용할 수 있다는 개념이 제시되고 있다.¹¹

또한 모체와 신생아의 마이크로바이옴 사이의 수직 전달(vertical transmission)은 다양한 미생물 계(microbial kingdom)에서 관찰되는 중요한 생물학적 과정으로 이해되고 있다.¹² 이러한 연구들은 임신 중 모체 건강 상태가 신생아 마이크로바이옴 형성 및 신생아 질환 발생에 영향을 줄 수 있다는 가능성을 제시한다. 특히 GDM, 자가면역 질환, 비만, 항생제 노출 등은 모체 마이크로바이옴 변화를 유발할 수 있으며, 이러한 변화는 신생아 미생물 생태계 형성 프로그래밍(neonatal microbiome programming)에 영향을 줄 수 있다.^{11,13-18}

최근 마이크로바이옴 연구는 메타게놈학(metagenomics), 전사체학(transcriptomics), 단백체학(proteomics), 대사체학(metabolomics) 등을 포함하는 다중오믹스(multiomics) 분석과 인공지능(artificial intelligence, AI) 기반 분석 기술의 발전으로 크게 확장되고 있다.¹⁹⁻²¹ 이러한 접근은 마이크로바이옴 구성뿐만 아니라 기능적 변화까지 이해하는 데 중요한 역할을 한다.

이 논문에서는 산모-신생아 마이크로바이옴 축(maternal–neonatal microbiome axis) 개념을 중심으로 저자의 국내 코호트 연구 경험을 살려 산모 질환, 신생아 마이크로바이옴 형성, 신생아 질환 발생 간의 연관성을 살펴보고, AI 기반 분석과 다중오믹스 접근법이 향후 신생아학 분야에서 정밀 진단(precision diagnostics)에 어떻게 기여할 수 있는지에 대한 방향을 제시하고자 한다.

산모-신생아 마이크로바이옴 축

산모-신생아 마이크로바이옴 축은 임신 중 모체의 다양한 미생물 생태계가 출생 전후 시기를 거쳐 신생아의 초기 마이크로바이옴 형성과 면역 및 대사 발달에 영향을 미치는 연속적인 생물학적 상호작용 체계를 의미한다. 이러한 개념은 단순한 미생물 전달을 넘어, 모체의 대사 상태, 면역 환경, 그리고 미생물 유래 대사산물이 태아 및 신생아의 생리적 프로그래밍에 영향을 미치는 복합적인 상호작용 네트워크로 이해되고 있다. 최근 연구에서는 모체의 장, 질, 구강(oral) 마이크로바이옴 뿐 아니라 태반(placenta)과 모유(breast milk)까지 포함한 통합적 산모 미생물 생태계(maternal microbial ecosystem)가 신생아 마이크로바이옴 형성의 중요한 공급원으로 작용한다.⁴ 최근 연구에서는 이러한 모체 미생물 저장원이 다양한 경로를 통해 신생아 마이크로바이옴 형성에 기여할 수 있음을 보고했다.²²⁻²⁶

특히 질 분만 과정에서 신생아는 모체의 질 미생물군(maternal vaginal microbiota)과 직접 접촉하며 초기 마이크로바이옴 정착(microbiome colonization)이 이루어진다. 반면 제왕절개 분만의 경우 이러한 미생물 노출(microbial exposure)이 감소할 수 있으며, 이는 신생아 마이크로바이옴 구성에 영향을 줄 수 있다.^{27,28}

모유 역시 중요한 미생물 전달 경로로 작용할 수 있다. 모유에는 다양한 미생물과 미생물 유래 대사산물(microbial metabolites)이 포함되어 있으며, 이는 신생아 장내 마이크로바이옴 성숙(neonatal gut microbiome maturation)에 영향을 줄 수 있다.^{29,30}

산모 질환과 신생아로의 마이크로바이옴 전달

산모의 다양한 질환 상태는 마이크로바이옴의 구성과 기능적 특성에 변화를 유도할 수 있으며, 이러한 변화는 신생아 마이크로바이옴 형성과 초기 생리적 프로그래밍에 영향을 미칠 가능성이 있다. 다만, 현재까지 보고된 연구들은 주로 관찰 연구에 기반하고 있어 미생물 변화와 질병 발생 사이의 직접적인 인과관계를 확립하기에는 한계가 있다. 따라서 아래에서 기술하는 결과들은 연관성을 중심으로 해석되어야 하며, 향후 전향적 및 중재 연구를 통한 검증이 필요하다.³¹⁻³⁴

1. 임신성 당뇨와 마이크로바이옴 프로그래밍

GDM은 임신 중 가장 흔한 대사질환으로, 산모 장 마이크로바이옴의 구성 변화를 유발하는 것으로 보고되고 있다.³⁵ Koren 등³⁶은 임신 후반기에는 장 마이크로바이옴 다양성(diversity)이 감소하고, 염증 유발성 세균 군집(pro-inflammatory bacterial taxa)이 증

가한다고 보고하였다. 이 연구에서는 GDM 발생 이전 단계에서 이미 미생물군 매개 염증(microbiota-mediated inflammation)이 관찰될 수 있음을 보고하였다. 이는 마이크로바이옴 변화가 단순한 결과가 아니라 질병 발생 과정에 관여할 가능성을 시사한다.³⁷

또한 GDM에서는 장 마이크로바이옴의 대사적 특성이 변화할 수 있다는 보고가 있다.³⁸ 이 내용은 뒤에서 다시 자세히 논의하려고 한다.

GDM 산모에서 태어난 신생아에서도 마이크로바이옴 변화가 관찰될 수 있으며, *Bacteroides* 감소, *Enterobacteriaceae* 증가, 장 마이크로바이옴 성숙 지연으로 요약된다. 이러한 변화는 면역 반응 및 대사 조절과 관련될 수 있다.^{39,40}

2. 산모의 면역 질환(maternal autoimmune disease: SLE)

자가면역 질환 역시 산모 마이크로바이옴 변화와 관련될 수 있다. SLE 산모의 마이크로바이옴 변화는 최근 관심이 증가하고 있는 연구 분야이다. Hevia 등⁴¹은 SLE 환자에서 장 마이크로바이옴 불균형이 관찰된다고 보고하였다.

또한, SLE 산모에서는 다음과 같은 질 마이크로바이옴의 변화가 보고되었다. *Lactobacillus* 감소, *Enterococcus* 증가, *Streptococcus* 증가이다. *Lactobacillus*는 질 내 산성 환경을 유지하고 병원균 증식을 억제하는 중요한 균으로 알려져 있다.⁴² 따라서 이러한 변화는 질 내 미생물 환경 안정성 감소와 초기 신생아 미생물 노출 변화를 유발할 가능성이 있다.

최근 연구에서는 자가면역 질환 환자에서 장 및 질 마이크로바이옴의 불균형이 면역 조절과 관련될 수 있음을 보고하고 있다.^{43,44} 특히 SLE 환자에서는 *Lactobacillus* 감소와 기회 병원균(opportunistic pathogen) 증가가 반복적으로 관찰되었다. 이러한 변화는 질 내 미생물 환경 안정성을 저해하고 초기 신생아 마이크로바이옴에 영향을 미칠 가능성이 있다.

이와 일관되게, 본 연구진의 코호트 분석에서도 SLE 산모 및 신생아에서 특이적인 마이크로바이옴 변화가 관찰되었으며, 미생물 네트워크 연결성(microbial network connectivity) 감소와 *Lactobacillus* 우점 소실이 확인되었다. 그러나 이러한 결과는 관찰 연구에 기반한 것으로 인과관계를 입증하는 것은 아니며, 향후 대규모 연구를 통한 검증이 필요하다.

3. 태아 성장 상태와 초기 장내 마이크로바이옴 발달

본 절에서는 게재 예정인 본 연구진의 연구 결과를 바탕으로 태아 성장과 마이크로바이옴의 상관관계를 본 연구 결과로 제시한다. 태아 성장 상태 역시 신생아 초기 장내 마이크로바이옴 형성에 영향을 미칠 수 있다.⁴⁵ 최근 저자는 출생 체중-재태연령 기준(SGA; appropriate-for-gestational-age, AGA; large-for-gestational-

age, LGA)에 따라 신생아 장내 미생물 발달 궤적이 서로 다르게 나타날 수 있음을 관찰할 수 있었다. 이러한 차이는 단순한 출생 체중의 차이뿐 아니라 임신 중 모체의 대사 및 영양 환경과 관련된 태내 발달 프로그래밍(intrauterine developmental programming)의 영향을 반영할 가능성이 있다. 위 연구를 통해, 출생 후 초기 시기 동안 SGA, AGA, LGA 신생아의 장내 미생물 다양성과 군집 구조는 서로 다른 발달 패턴을 보였다. 미생물 풍부도와 다양성은 SGA와 AGA 영아에서 시간에 따라 증가하는 경향을 보였으나, LGA 영아에서는 상대적으로 낮은 수준이 유지되었으며, β -diversity 분석에서도 SGA 영아는 다른 군과 구별되는 독특한 미생물 군집 구조를 형성하였다. 또한 초기 장내 군집에서는 *Enterococcus*가 공통적으로 우세하게 나타났으며, 이후 성장 과정에서 *Streptococcus*와 *Lactobacillus* 등의 Firmicutes 계열 균이 점차 증가하면서 장내 미생물 생태계가 보다 안정된 구조로 전환되는 양상이 관찰되었다.⁴⁶

이러한 결과는 출생 시 성장 상태가 초기 장내 마이크로바이옴 성숙 과정과 미생물 상호작용 네트워크 형성에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 특히 SGA 영아에서는 초기 미생물 군집 안정화가 상대적으로 지연되는 경향이 관찰되어 장내 dysbiosis에 대한 취약성이 존재할 가능성이 제기된다. 더 나아가 미생물 기능 분석에서는 체중 증가(catch-up growth)와 관련된 아미노산 및 에너지 대사 경로가 특정 성장군에서 강화되는 양상이 나타나, 초기 마이크로바이옴의 기능적 특성이 이후 성장 및 대사 발달과 연관될 가능성을 보여준다. 이러한 발견은 태내 성장 환경과 신생아 마이크로바이옴 형성 사이의 상호작용이 장기적인 건강 궤적에 영향을 줄 수 있음을 시사할 수 있었다.

신생아 마이크로바이옴 형성과 발달: 저자의 코호트 기반 분석 포함

신생아 마이크로바이옴은 생후 초기 수개월 동안 빠르게 변화하며 일정한 성숙 궤적(maturation trajectory)을 보이고, 이 과정은 면역계 교육과 대사 조절에 중요한 역할을 한다.^{2,47} 모체 마이크로바이옴에서 전달된 미생물 군집(microbial communities)은 신생아 장내 생태계(neonatal gut ecosystem) 형성에 중요한 역할을 한다.²⁶ 또한 모체 마이크로바이옴 구성은 신생아 면역 관용(neonatal immune tolerance) 형성에도 영향을 줄 수 있다.¹¹

본 절에서 제시하는 일부 결과는 저자의 코호트 기반 분석을 포함하고 있으며, 기존 문헌에서 보고된 연구 결과와 함께 해석되어야 한다. 이러한 결과들은 신생아 마이크로바이옴 발달에 대한 추가적인 통찰을 제공할 수 있으나, 관찰 연구에 기반하고 있어 인과관계를 직접적으로 입증하기에는 제한이 있다. 따라서 본 결과는 가설 생성

수준의 근거(hypothesis-generating evidence)로 해석되어야 하며, 특히 인간 대상 연구에서는 향후 독립 코호트 및 중재 연구를 통한 기능적 검증이 필수적이다.^{23,48}

1. 미숙아에서의 마이크로바이옴 발달 지연

미숙아는 미성숙한 장관 구조와 면역 체계를 가지며 신생아중환자실(neonatal intensive care unit, NICU) 환경, 항생제 사용, 의료적 처치 등에 노출되기 때문에 만삭아에 비해 낮은 다양성, *Proteobacteria* 우점, 장 마이크로바이옴 성숙 지연과 같은 특징적인 마이크로바이옴 패턴을 보인다. Arrieta 등⁴⁹은 초기 마이크로바이옴 발달이 면역계 교육에 중요한 역할을 한다고 보고하였다.

본 연구진은 Oxford Nanopore Technologies (ONT) 기반 long-read 시퀀싱과 illumina short-read 시퀀싱을 이용하여 미

숙아와 만삭아의 초기 장내 마이크로바이옴을 비교 분석한 바 있다.⁹ 출생 후 7일 시점에서는 만삭아와 미숙아 모두에서 Firmicutes가 주요 우점 군주로 나타났으며, *Staphylococcus*와 *Enterococcus*가 높은 비율을 차지하였다. 그러나 생후 28일 시점에서는 두 군 사이에 뚜렷한 차이가 나타났다. 만삭아에서는 *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*과 같은 유익균의 증가와 함께 다양성이 증가하는 양상을 보였다. 반면 미숙아에서는 *Proteobacteria* 계열의 군주와 *Klebsiella*와 같은 잠재적 병원균의 증가가 관찰되었으며, 미생물 다양성의 증가가 제한적인 양상을 보였다. 이러한 결과는 미숙아에서 장내 마이크로바이옴 성숙 과정이 지연되거나 왜곡될 수 있음을 시사하였다(Fig. 1).⁹

본 연구에서는 ONT 기반 long-read 시퀀싱과 기존 illumina short-read 시퀀싱 결과를 비교한 결과, 두 기술 간 분류학적 프로

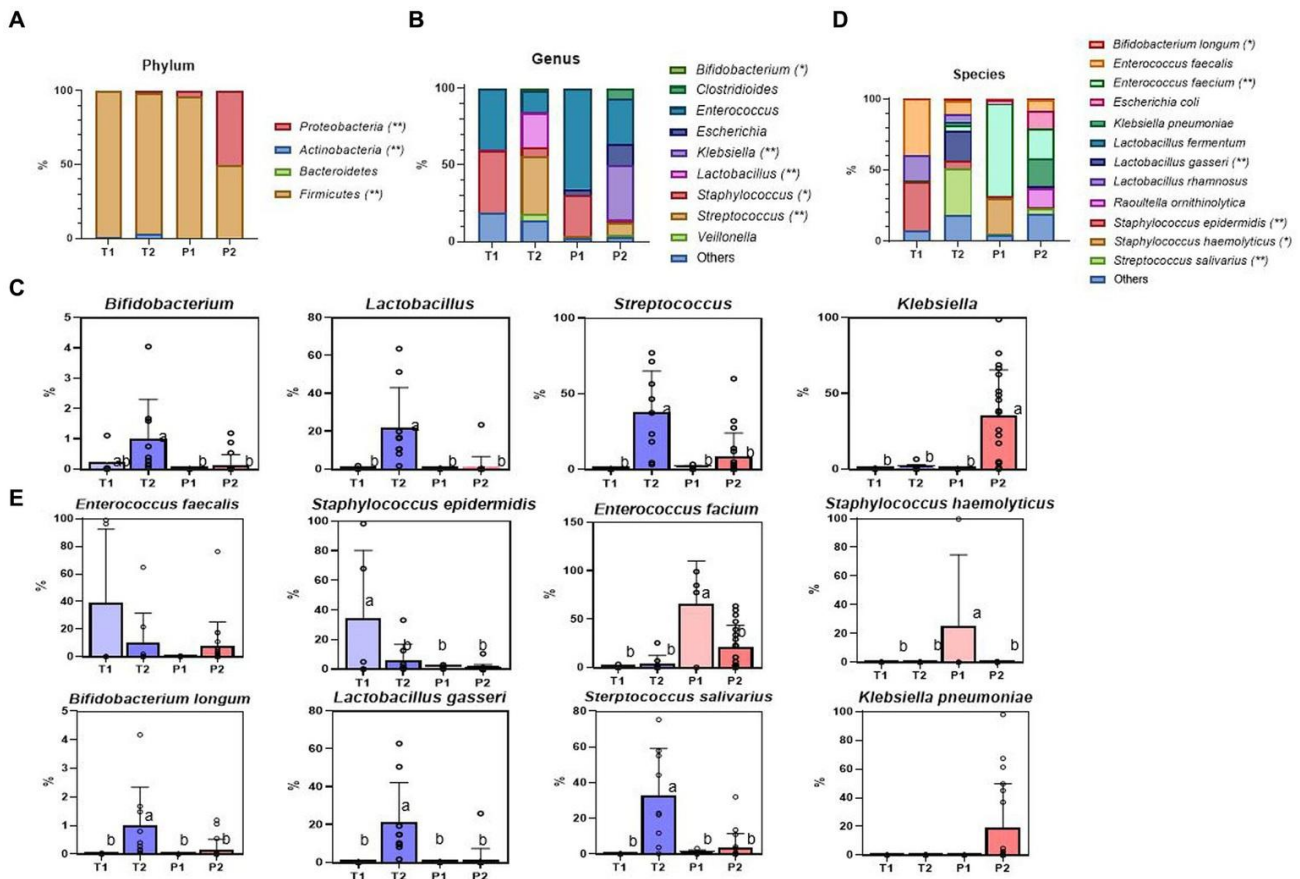


Fig. 1. Relative abundance of the most dominant bacterial communities, analyzed by Nanopore long-read sequencing. (A) Relative abundance at the phylum level. (B) Relative abundance at the genus level. (C) The specific bacterial population at the genus level (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*) (D) Relative abundance at the species-level. (E) The specific bacterial population at the species-level (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus salivarius*, *Klebsiella pneumoniae*). Treatment groups: T1, term group in period 1; T2, term group in period 2; P1, preterm group in period 1; P2, preterm group in period 2. *, **, *** indicate significant differences between groups ($P<0.05$, and $P<0.01$, and $P<0.001$, respectively). ^{a,b} Mean values within a row having different superscript letters are significantly different ($P<0.05$). Adapted from Cha et al. Front Microbiol 2023;14:1148466, according to the Creative Commons license.⁹

파일링(taxonomic profiling)이 높은 상관성을 보였으며(genus level log-transformed Pearson $r^2=0.926$), ONT 시퀀싱은 종(species) 수준의 미생물 분류와 병원균 탐지에 유용한 잠재력을 가질 수 있음을 확인했다. 이러한 결과는 신생아 마이크로바이옴 연구에서 차세대 및 3세대 시퀀싱 기술이 초기 미생물 군집 형성과 질병 관련 병원균 탐지 연구에 중요한 도구가 될 수 있음을 보여준 바 있다.

특히 NICU 환경에서는 항생제 사용, 분유 수유, 침습적 처치 등이 마이크로바이옴 형성에 영향을 줄 수 있음은 이미 잘 알려져 있다.⁵⁰⁻⁵²

2. 동맥관 개존증에 따른 미숙아 장내 마이크로바이옴 성숙 지연: heart-gut axis적 접근

PDA는 미숙아에서 흔한 심혈관 질환으로 장관 혈류와 산소 공급에 영향을 줄 수 있으며, 이러한 생리적 변화는 초기 장내 미생물 생태계 형성에 영향을 미칠 가능성이 있다. 본 연구진은 미숙아를 대상으로 PDA의 생리적 상태에 따라 hemodynamically significant PDA (hsPDA), delayed-closure PDA (dPDA), 그리고 조기 자연 폐쇄군(control)으로 분류하고 출생 직후부터 생후 2개월까지의 분변 샘플을 종단적으로 분석하여 장내 마이크로바이옴 발달 양상을 비교하는 연구를 진행하고 있다.

위 연구 결과 hsPDA 영아에서는 초기 생후 기간 동안 미생물 다양성이 감소하고 *Proteobacteria*가 증가하는 dysbiosis 양상이 관찰되었다. 특히 *Enterobacter*와 같은 기회성 미생물 군집(opportunistic taxa)이 우세하게 나타났으며, 장내 미생물 군집 구조 역시 다른 군과 구별되는 β -diversity 패턴을 보였다. 반면 dPDA 영아는 마이크로바이옴 구성과 발달 궤적이 대체로 정상 대조군과 유사한 양상을 보여, 단순한 동맥관 개존 상태 보다는 혈액학적 부담의 정도가 마이크로바이옴 발달에 중요한 영향을 미칠 수 있음을 시사하고 있다.

또한, 미생물 공존 네트워크 분석과 기능 예측 분석에서는 hsPDA 영아에서 미생물 네트워크가 단순화되고 특정 우점 균주 중심의 생태 구조가 형성되는 특징이 나타났다. *Enterobacter*가 우세한 군집에서는 세포벽 합성, 스트레스 반응 및 항생제 내성 관련 대사 경로가 상대적으로 증가하는 경향이 관찰되었다. 이러한 결과는 hsPDA가 단순한 일시적 dysbiosis라기보다는 장내 마이크로바이옴의 생태학적 및 기능적 성숙이 지연되는 상태와 관련될 수 있음을 시사하며, 심혈관 생리가 초기 장내 미생물 생태계 형성에 영향을 미칠 수 있다는 heart-gut axis 개념을 뒷받침한다.

3. 신생아 호흡곤란 증후군에 의한 마이크로바이옴 변화: gut-

lung axis적 접근

RDS는 미숙아에서 흔히 발생하는 호흡기 질환으로, 최근 연구에서는 이러한 폐 질환이 장내 미생물 생태계 형성에도 영향을 미칠 수 있음이 보고되고 있다.⁷ 저자는 출생 후 48시간 이내의 분변 샘플을 분석하여 RDS 영아에서 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*과 같은 유익균의 감소와 *Enterococcus*, *Klebsiella* 등 잠재적 병원균의 증가가 나타나는 장내 dysbiosis 양상을 확인하였다. 이러한 변화는 장-폐 축(gut-lung axis)을 통해 폐 질환과 장내 미생물 생태계가 상호 영향을 받을 수 있음을 시사하며, 초기 신생아 마이크로바이옴 형성이 전신 생리 상태와 밀접하게 연관될 수 있음을 보여준다.

또한, RDS 치료를 위해 시행되는 계면활성제 보충 요법(surfactant replacement therapy)은 장내 미생물 구성에도 영향을 미쳐 불균형을 부분적으로 회복시키는 경향을 보였다. 더 나아가 RDS 영아에서 감소된 핵심 공생균인 *Limosilactobacillus fermentum*과 *Bifidobacterium longum*을 이용한 probiotic 접근은 장내 미생물 구성 회복과 함께 장 장벽 기능 및 면역 반응을 개선하는 효과를 나타냈다. 이러한 결과는 신생아 초기 마이크로바이옴이 폐 질환과 치료 과정에 의해 영향을 받을 수 있으며, 마이크로바이옴 기반 중재가 장-폐 축을 통한 신생아 면역 및 장 기능 회복 전략으로 활용될 가능성을 제시한다.

4. 항생제 노출과 신생아 마이크로바이옴 불균형(antibiotics-induced gut dysbiosis)

NICU에서 흔히 시행되는 경험적 항생제(empirical antibiotics) 치료는 초기 미생물 정착 과정에 중요한 교란 요인으로 작용할 수 있다. 저자는 생후 10일 이내의 영아 분변 샘플을 분석한 결과, 항생제를 투여받은 미숙아에서 장내 미생물 구성이 뚜렷하게 변화하며 Firmicutes 감소와 *Proteobacteria* 증가가 나타나는 불균형 양상을 보고하였다(Fig. 2).⁵³ 이러한 변화는 장내 미생물 생태계의 초기 형성 과정이 임상적 치료와 밀접하게 연관되어 있음을 시사한다.

또한, 미생물 기능 예측 분석에서는 항생제 치료를 받은 미숙아에서 heme 생합성(biosynthesis) 관련 미생물 대사 경로가 증가하고, 동시에 헤모글로빈 수준이 감소하는 경향이 관찰되었다. 이러한 결과는 장내 미생물 구성 변화가 숙주의 철 대사 및 혈액학적 지표와 연관될 수 있음을 시사하며, 초기 마이크로바이옴 불균형이 미숙아에서 빈혈과 같은 임상적 결과와도 연결될 가능성을 제기한다. 따라서 신생아 초기 항생제 사용은 감염 예방이라는 임상적 이점과 함께 장내 미생물 발달 및 대사 환경에 미치는 잠재적 영향을 고려해 신중하게 적용될 필요가 있다.

5. 마이크로바이옴-장-뇌 축: psychobiotics 개념 기반 접근

본 연구진은 종설 게재를 통해 attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) 질환에 대해 다음과 같은 psychobiotics 개념을 제시한 바 있다.⁵⁴ 신생아 장내 마이크로바이옴은 출생 직후부터 급격한 변화를 거치며 약 생후 2–3년 동안 점차 성인과 유사한 구조로 안정화되는데, 이 초기 미생물 정착 과정은 면역계 성숙, 대사 조절, 그리고 신경 발달에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 초기 마이크로바이옴 프로그래밍은 장기적인 건강과 질병 위험에 중요한 역할을 한다. 초기 생애 동안 형성된 장내 미생물 생태계는 숙주의 면역 발달과 대사 조절뿐 아니라 신경 발달에도 영향을 미칠 수 있는 중요한 생물학적 기반으로 제시되고 있다.

이 논문에서는 장내 미생물과 중추신경계 사이의 상호작용을 설명하는 마이크로바이옴–장–뇌 축이 신경 발달 과정에서 중요한 역할을 한다는 점을 강조하고 있다. 장내 미생물은 단쇄지방산(short-chain fatty acids, SCFAs), 아미노산 대사산물, 신경전달물질 전구체 등을 생성하여 면역계, 내분비계, 미주신경 경로를 통해 뇌 기능과 행동 조절에 영향을 줄 수 있다. 이러한 상호작용은 신생아기와 영아기의 미생물 군집 형성이 향후 신경 발달과 질병 위험에 중요한 critical developmental window로 작용할 수 있음을 시사하

며, 초기 마이크로바이옴 불균형은 자폐스펙트럼장애(autism spectrum disorder)나 ADHD와 같은 신경발달 질환과도 연관될 가능성을 제기하였다.

마이크로바이옴 기반 정밀 진단: microbiome-derived metabolites and immune signaling as emerging targets

본 절에서는 GDM 관련 마이크로바이옴 연구를 살펴보고자 하며, 본 연구진의 최신 연구 성과를 소개하고자 한다. 최근 연구에서는 마이크로바이옴이 생성하는 대사산물과 면역 신호 전달 경로를 통합적으로 이해하는 마이크로바이옴–대사산물–면역 축(microbiome-metabolite-immune axis)이 새로운 진단 및 치료 표적으로 주목받고 있다. 이러한 접근은 미생물 유래 대사산물(microbial metabolite) 조절, 수용체 기반 신호 조절, 면역 반응 조절, 그리고 다중오믹스 기반 바이오마커 탐색 등을 포함한다.⁵⁵ 다만 현재까지의 근거는 대부분 전임상 연구 또는 초기 단계 연구에 국한되어

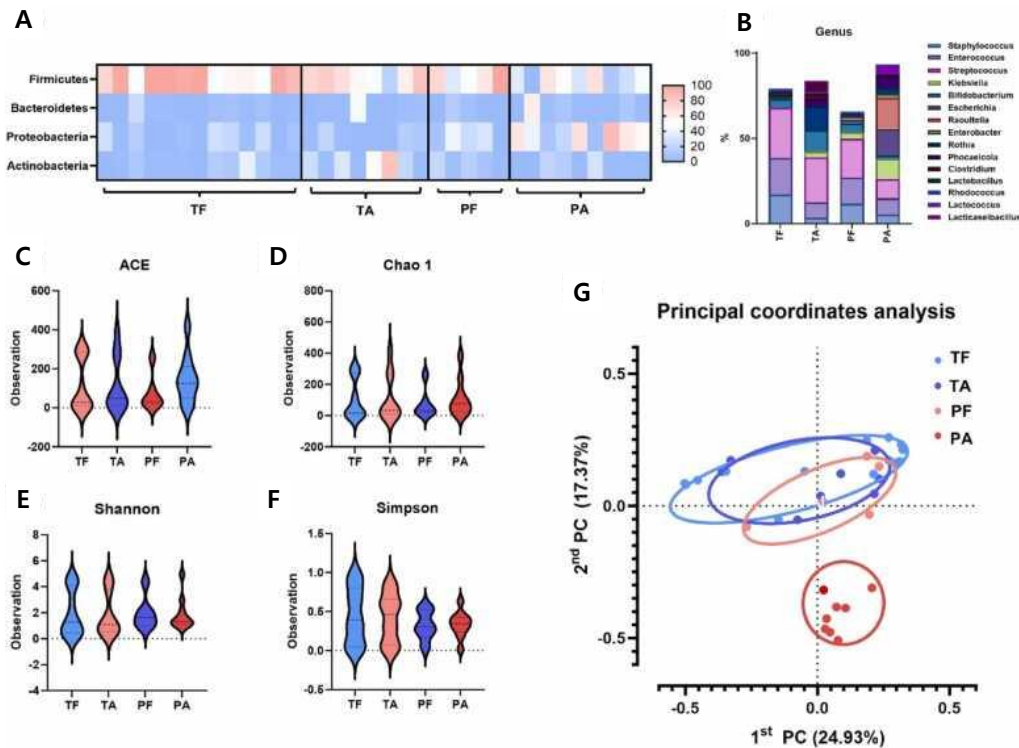


Fig. 2. Gut microbial populations and diversity of TA, TF, PA, and PF groups. (A) gut microbial composition at the phylum level (B) gut microbial composition at the genus level (C–F) α -diversity (ACE, Chao 1, Shannon, and Simpson) indices (G) principal coordinates analysis of gut microbial communities in TA, TF, PA, and PF groups. TA, term infant with empirical antibiotics; PA, preterm infant with empirical antibiotics; TF, term infant without empirical antibiotics; PF, preterm infant without empirical antibiotics. Adapted from Kim et al. Comput Struct Biotechnol J 2025;27:937–45, according to the Creative Commons license.⁵³

있으며 연구 설계와 결과의 일관성도 제한적이다. 특히 임신이라는 특수한 생리적 환경에서는 산모-태아 안전성, 임신 시기, 그리고 장기적인 대사 및 면역 영향 등을 고려한 신중한 위험-이익 평가가 필요하다.^{56,57} 따라서 이러한 전략은 현재로서는 임상 적용보다는 향후 연구 방향으로 제시되는 개념적 접근으로 이해될 필요가 있으며, 표준화된 임상 지표와 충분한 규모의 임상시험이 요구된다.

게다가 현재까지 보고된 대부분의 연구는 관찰 연구 또는 전임상 모델에 기반하고 있어, 마이크로바이옴 변화와 질병 발생 사이의 인과관계는 제한적으로만 규명되어 있다. 일부 동물 모델과 기전 연구에서는 미생물 대사산물 및 면역 신호 경로를 통한 인과적 연결 가능성이 제시되고 있으나, 인간 대상 연구에서는 여전히 상관관계 수준의 근거가 대부분이다. 특히 교란 요인들(예: 식이, 항생제 사용, 유전적 요인, 환경 노출 등)의 영향으로 인해 마이크로바이옴 변화가 질병의 원인인지 결과인지 명확히 구분하기 어려운 경우가 많다. 따라서 현재의 근거는 association-driven evidence로 해석되어야 하며, 인과관계 규명을 위해서는 엄격히 통제된 종단 코호트 연구(well-controlled longitudinal cohort), 기전적 검증(mechanistic validation), 그리고 무작위중재연구(randomized intervention study)가 필수적이다.⁵⁸⁻⁶⁰

1. GDM에서 미생물 대사 신호와 수용체 매개 대사 조절 경로

장내 미생물이 생성하는 SCFAs와 2차 담즙산은 숙주 대사 항상성을 조절하는 중요한 신호 분자로 알려져 있다. SCFAs는 식이 섬유 발효 과정에서 생성되며, 장 상피의 tight junction 단백질 발현을 증가시켜 장 장벽 기능을 강화하고 면역 반응을 조절하는 역할을 한다.^{55,61} 또한 이러한 대사산물은 FFAR2 (GPR43)와 FFAR3 (GPR41)와 같은 G-protein-coupled receptor의 ligand로 작용하여 장내 L-cell에서 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)과 peptide YY의 분비를 촉진함으로써 인슐린 분비와 포도당 대사 조절에 기여할 수 있다.⁶²

동물 연구에서는 GDM 환경에서 SCFA 수준 감소와 GPR43 신호 저하가 관찰되었으며, 이는 모체 대사 이상뿐 아니라 자손의 장기 발달에도 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되었다. SCFA 보충이나 미생물군(microbiota) 조절을 통해 이러한 대사 경로가 부분적으로 회복될 수 있다는 보고도 있으나, 이러한 결과의 임상적 적용 가능성은 아직 명확하지 않다.⁶³

한편 장내 미생물에 의해 생성되는 2차 담즙산(deoxycholic acid, lithocholic acid 등)은 FXR과 TGR5와 같은 수용체를 활성화하여 대사 신호 전달에 관여한다. 특히 TGR5 활성화는 cAMP-PKA 경로를 통해 GLP-1 분비를 증가시키고 인슐린 감수성을 개선하는 것으로 알려져 있다.⁵⁶ 최근 연구에서는 혈중 총 담즙산(total bile acid) 농도가 GDM 위험과 관련될 수 있다는 보고도 있어 담즙

산 대사 경로가 잠재적인 바이오마커 또는 치료 표적으로 제시되고 있다.⁶⁴ 그러나 이러한 수용체 기반 전략은 임신 환경에서의 안전성과 태아 영향에 대한 검증이 충분하지 않기 때문에 신중한 임상 평가가 필요하다.

2. GDM에서 면역 조절과 미생물 매개 후성유전학적 영향

마이크로바이옴 유래 대사산물(microbiome-derived metabolites)은 대사 조절뿐 아니라 면역 반응 조절에도 중요한 역할을 한다. GDM에서는 태반에서 interleukin (IL)-1 β -Toll-like receptor 4-nuclear factor kappa B (NF- κ B) 신호 경로를 중심으로 한 만성 염증 반응이 보고되었으며, 산모 마이크로바이옴 불균형에서 유래한 lipopolysaccharide가 이러한 염증 신호를 증폭시킬 수 있다. 이러한 염증 경로는 cytokine 차단 전략이나 NF- κ B 신호 억제 전략과 같은 잠재적 치료 표적을 제공한다.⁶⁵

또한 특정 유익균, 특히 *Bifidobacterium*은 SCFA 생성 증가를 통해 염증 반응을 억제하고, 대사 내독소증을 감소시키는 데 기여할 수 있다. 이러한 대사산물은 GPR41/43 경로를 통해 NLRP3 inflammasome 및 NF- κ B 신호를 억제하며 면역 항상성을 유지하는 데 관여한다. 더 나아가 일부 연구에서는 *Bifidobacterium*이 dendritic cell과 macrophage 기능을 조절하고 regulatory T cell 형성을 촉진하여 장내 면역 균형을 회복하는 데 기여할 수 있음을 제시하였다.^{55,62,66}

종합하면 마이크로바이옴 유래 대사산물과 면역 조절 경로는 향후 중요한 진단 및 치료 전략으로 발전할 가능성이 있다. 그러나 임신 중 면역 환경의 특수성과 태아 발달에 미칠 수 있는 잠재적 영향을 고려할 때, 이러한 접근은 엄격한 임상 검증과 장기 안전성 평가를 통해 신중하게 발전되어야 할 것이다.

3. GDM에서 정밀 위험도 분류를 위한 다중오믹스 통합 분석과 대사산물 기반 바이오마커

최근 대사체학 연구에서는 아미노산, 지질, 그리고 담즙산 대사 경로의 변화가 임신 초기 단계에서 이미 나타나며 GDM 발생 이전에 관찰될 수 있음이 보고되고 있다.⁶⁷ 일부 전향적 연구에서는 다중 대사산물 패널이 GDM 발생을 높은 정확도로 예측할 수 있음을 보여주었으며, 분지사슬 아미노산(branched-chain amino acids), 불포화 지방산, 그리고 담즙산 대사 변화가 주요 예측 지표로 제시되고 있다.⁶⁸ 또한 choline은 GDM 위험 증가와 관련되는 반면 betaine이나 carnitine은 보호적 역할을 할 수 있다는 결과도 보고되었다.⁶⁹ 이러한 대사산물 변화는 잠재적인 조기 바이오마커 및 치료 표적으로 제시되고 있으나 임상 적용을 위해서는 추가적인 검증이 필요하다.

최근에는 마이크로바이옴, 대사산물(metabolome), 그리고 숙

주 유전체학(host genomics) 데이터를 통합하는 다중오믹스 접근이 GDM 위험 예측 전략으로 제시되고 있다.⁷⁰ 일부 중단 연구에서는 GDM으로 진행된 여성에서 임신 초기부터 장내 미생물 군집의 안정성과 역동성이 감소하는 경향이 관찰되었으며, 미생물군 정보와 SCFA 및 염증성 cytokine 데이터를 결합한 모델에서 비교적 높은 예측 정확도가 보고되었다.³⁵ 또한 ADIPOQ와 같은 숙주 유전 변이(host genetic variant)가 adiponectin signaling 및 태반 혈류와 연관될 수 있음이 보고되면서 숙주-마이크로바이옴 상호작용이 GDM 위험 평가에 기여할 가능성이 제시되고 있다.⁷⁰

현재 진행 중인 대규모 코호트 연구에서는 연속혈당측정(continuous glucose monitoring)과 다중오믹스 데이터를 통합해 임신 중 대사 변화를 정밀하게 분석하고 있으며, 이러한 접근은 향후 정밀 영양(precision nutrition) 및 개인화된 위험 예측 모델 개발에 기여할 것으로 기대된다. 그러나 이러한 다중오믹스 기반 전략은 아직 연구 단계에 있으며, 임상 적용을 위해서는 추가적인 전향적 검증과 임신 특이적 안전성 평가가 필요하겠다.

임신성 당뇨병의 발병에는 마이크로바이옴-대사산물-면역 축이 주요 기전으로 작용하며, 이는 중요한 치료적 함의를 가진다(Table 1).^{55,56,62–66,71,72}

마이크로바이옴 연구에서 AI-다중오믹스 기반 분석 전략

최근 마이크로바이옴 연구는 대규모 염기서열 분석(sequencing) 데이터를 기반으로 하는 다중오믹스 분석과 AI 기반 분석으로 확장되고 있으며, 앞서 제3절에서 일부 논의되었다. 다중오믹스 접근법으

로는 메타게놈학, 메타전사체학, 단백체학, 대사체학 등을 포함하며, 다중오믹스 분석은 마이크로바이옴의 구성뿐 아니라 기능 및 대사 경로를 이해하는 데 중요하다.^{19,73} 이러한 다양한 분석 방법을 연계적으로 분석하고 수천 종의 미생물 분류군(microbial taxa)을 포함하는 마이크로바이옴 염기서열 분석 데이터를 효율적으로 분석하기 위해서는 전통적인 통계 분석만으로는 해석이 어려울 수 있다. AI 기반 분석은 마이크로바이옴 구성 및 기능과 질병 간의 복잡한 관계를 분석하는 데 활용될 수 있다.⁷⁴ 이러한 접근은 미생물 바이오마커 발견과 질병 예측 모델 개발에 중요한 역할을 한다. 또한 마이크로바이옴 데이터와 임상 데이터를 통합하는 AI 기반 분석은 마이크로바이옴 성숙 궤적(microbiome maturation trajectory) 분석, 질병 예측 모델 개발, 미생물 바이오마커 개발에 활용될 수 있다.²⁰

이러한 다중오믹스 통합 분석과 AI 기반 접근은 기존의 단일 오믹스 분석으로는 파악하기 어려웠던 미생물의 기능적 네트워크와 대사 경로를 보다 정밀하게 이해할 수 있게 하며, 질병 예측 모델과 바이오마커 개발에 중요한 도구로 활용되고 있다.^{75,76}

1. AI 기반 마이크로바이옴 패턴 인식: non-invasive microbiome monitoring

최근 마이크로바이옴 대사산물을 이용하고 AI를 적용해 마이크로바이옴 패턴을 분석하는 새로운 진단 기술이 개발되고 있다. 본 연구진은 전자코(electronic nose)라는 마이크로바이옴 유래 대사산물을 반영하는 휘발성 유기화합물(volatile organic compounds) 패턴을 실시간으로 분석할 수 있는 비침습적 진단 방법을 제시하고 다양한 질환의 바이오마커로 활용될 가능성을 보여준 바 있다.⁷⁷ 이러한 접근은 NICU 환경에서 신생아 질환(폐혈증, NEC 등) 조기 진

Table 1. Microbiome–Metabolite–Immune Signaling Pathways and Therapeutic Implications in GDM

Target	Key mediators	Specific receptors/ pathways	Proposed mechanisms & effects	Key evidence
Metabolic signaling	SCFAs (butyrate, propionate)	FFAR2/3 (GPR43/41)	Triggers GLP-1/PYY secretion via Akt-STAT3 axis; improves maternal glucose tolerance; recovers GPR43 for offspring development.	Singh et al. ⁵⁵ , Wang et al. ⁶² , Wang et al. ⁶³
Bile acid homeostasis	Secondary BAs (LCA, DCA)	TGR5, FXR	Activation of cAMP-PKA pathway; enhances systemic insulin sensitivity; TMAO reduction; TBA as a clinical biomarker.	Fan et al. ⁵⁶ , Parsaei et al. ⁶⁴ , Mao et al. ⁷¹
Inflammatory axis	LPS (Endotoxemia)	TLR4-NF-κB axis	Activates RELA/CD14; establishes a self-sustaining inflammatory loop (IL-1β, IL-6, TNF-α) in the placenta; barrier disruption.	Zgutka et al. ⁶⁵ , Ramesh et al. ⁶⁶
Epigenetic/ tolerance	Bifidobacterium metabolites/EVs	TRIB1 methylation; reg induction	Reduces TRIB1 DNA methylation to modulate COX-2; induces Foxp3+ Tregs; dampens Th17/Th2 programs.	Wang et al. ⁶² , Gavzy et al. ⁷² , Singh et al. ⁵⁵

Pathways and mechanisms summarized in this table are derived from a combination of human observational studies, preclinical experiments, and mechanistic *in vitro* models. While these findings support biologically plausible links between microbiome-derived metabolites and immune–metabolic signaling in GDM, direct causality in human pregnancy has not been fully established. Therapeutic implications remain investigational and require validation in adequately powered, pregnancy-specific clinical trials.

GDM, gestational diabetes mellitus; SCFA, short-chain fatty acid; FFAR2/3, free fatty acid receptor 2/3; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PYY, peptide YY; LCA, lithocholic acid; DCA, deoxycholic acid; TGR5, Takeda G protein–coupled receptor 5; FXR, farnesoid X receptor; LPS, lipopolysaccharide; TLR4, Toll-like receptor 4; NF-κB, nuclear factor kappa B; RELA, v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A; IL, interleukin; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; COX-2, cyclooxygenase-2; Treg, regulatory T cell; Th17, T helper 17 cell.

단 및 모니터링에 활용될 가능성이 있다.^{78,79}

2. AI 기반 신생아 장내 마이크로바이옴 성숙 궤적 분석

저자는 AI 모델을 이용해 영유아 마이크로바이옴 성숙 궤적(infant microbiome maturation trajectory)에 대한 분석을 시도하고 있다. 최근 마이크로바이옴 연구에서 대규모 염기서열 분석 데이터를 기반으로 한 다중오믹스 접근과 AI 기반 분석이 결합되면서 장내 미생물 생태계의 시간적 변화와 기능적 특성을 보다 정밀하게 분석하게 된 점에서 착안하였다. 미숙아, 건강한 만삭아, 그리고 질환이 동반된 만삭아의 분변 마이크로바이옴 데이터를 대상으로 계통학적 정보를 반영한 미생물 행렬을 구축한 후, 이를 이미지 형태로 변환하여 ResNet 기반 convolutional neural network를 이용한 AI 분석을 수행하였다. 이후 t-distributed stochastic neighbor embedding을 활용하여 미생물 군집 구조를 시각화하고, 반복적으로 수집된 종단적 샘플을 통해 개별 영아의 마이크로바이옴 변화 궤적을 추적하였다. 이러한 분석 프레임워크는 메타게놈학 데이터뿐 아니라 대사체학, 전사체학 등 다양한 다중오믹스 정보를 통합해 마이크로바이옴 기능과 대사 네트워크의 변화를 분석할 수 있는 확장 가능성을 갖춘다.

AI 기반 분석 결과, 미숙아, 정상 만삭아, 그리고 질환이 동반된 만삭아 사이에서 서로 구별되는 마이크로바이옴 군집 패턴을 관찰할 수 있었고, 특히 미숙아에서는 미생물 군집이 상대적으로 밀집된 클러스터를 형성하며 장내 미생물 성숙이 지연되거나 변형된 양상을 보였다. 반면, 정상 만삭아에서는 보다 넓고 서로 중첩되는 분포가 나타나 장내 미생물 정착 과정이 비교적 균질하게 진행되는 것으로 나타났다. 종단 분석에서는 생후 약 60일 이후 미생물 군집의 점진적인 분화와 성숙이 확인되었으며, 이러한 결과는 AI 기반 분석과 다중오믹스 통합 접근이 신생아 장내 마이크로바이옴 성숙 궤적을 이해하고 질환 관련 마이크로바이옴 변화를 조기에 탐지하는 데 중요한 도구가 될 수 있음을 시사한다.

결론

산모-신생아 마이크로바이옴 축은 모체 건강 상태, 초기 미생물 전달, 신생아 면역·대사 발달, 그리고 질환 발생을 연결하는 핵심 개념이다. GDM, SLE, SGA, 미숙아, PDA, RDS, 항생제 노출과 같은 다양한 임상 상황은 신생아 장내 마이크로바이옴의 형성과 성숙에 영향을 미치며, 이는 질환 취약성에도 연결될 수 있다.

이 논문에서 정리한 국내 코호트 연구들은 신생아 마이크로바이옴이 단순한 동반 현상이 아니라 생리적·병적 상태를 반영하는 역동적 생태계임을 보여준다. 특히 미숙아와 질환군에서 반복적으로

관찰되는 미생물 불균형, 유익균 감소, *Proteobacteria* 증가, 네트워킹 단순화는 초기 생애 미생물 프로그래밍의 중요성을 시사한다.

향후 다중오믹스와 AI 기반 분석을 통합해 마이크로바이옴의 구조와 기능을 함께 해석하고, 이를 조기 진단, 위험도 예측, 맞춤형 중재로 연결하는 연구가 필요하다. 이러한 접근은 궁극적으로 신생아 학 분야에서 마이크로바이옴 기반 정밀 진단과 정밀의학적 접근을 실현하는 데 중요한 기반이 될 것이다.

ORCID

Jae Kyoon Hwang, <https://orcid.org/0000-0003-0312-567X>

Hyun-Kyung Park, <https://orcid.org/0000-0001-5956-9208>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgements

This work was funded by Hanyang University MEB (Global Center for Developmental Disorders, HY-20240000 0002957). The funder had no role in the conceptualization of the study, data collection, or writing of the manuscript.

References

- 1) de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;71:1020-32.
- 2) Robertson RC, Edens TJ, Carr L, Mutasa K, Gough EK, Evans C, et al. The gut microbiome and early-life growth in a population with high prevalence of stunting. *Nat Commun* 2023;14:654.
- 3) Bogaert D, van Beveren GJ, de Koff EM, Lusarreta Parga P, Balcazar Lopez CE, Koppensteiner L, et al. Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites. *Cell Host Microbe* 2023;31:447-60.
- 4) Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2018;24:133-45.
- 5) Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013;11:e1001631.

- 6) Robertson KM, Cermack K, Woodruff T, Carter SR, Jala VR, Buonpane C. Review: microbial metabolites: a key to address gut inflammation and barrier dysfunction in the premature infant. *Gut Microbes* 2025;17:2551117.
- 7) Fu Y, Wang X, Nie L, Wang Z, Ma X, Wu L, et al. Gut microbiota characteristics in neonatal respiratory distress syndrome and the therapeutic potential of probiotics in recovery. *Front Microbiol* 2025;16:1544055.
- 8) Li F, Hooi SL, Choo YM, Teh CSJ, Toh KY, Lim LWZ, et al. Progression of gut microbiome in preterm infants during the first three months. *Sci Rep* 2025;15:12104.
- 9) Cha T, Kim HH, Keum J, Kwak MJ, Park JY, Hoh JK, et al. Gut microbiome profiling of neonates using Nanopore MinION and Illumina MiSeq sequencing. *Front Microbiol* 2023;14:1148466.
- 10) Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbo N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014;5:427.
- 11) Al Jehani AN, Shuaib M, Alsharif A, Alsubaie KA, Khraisat A, Alsharif A, et al. Impact of maternal microbiota composition on neonatal immunity and early childhood allergies: a systematic review. *Pediatr Rep* 2025;17:67.
- 12) Flores Ventura E, Esteban-Torres M, Gueimonde M, van Sinderen D, Koren O, Hall LJ, et al. Mother-to-infant vertical transmission in early life: a systematic review and proportional meta-analysis of Bifidobacterium strain transmissibility. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2025;11:121.
- 13) Beckers KF, Flanagan JP, Sones JL. Microbiome and pregnancy: focus on microbial dysbiosis coupled with maternal obesity. *Int J Obes (Lond)* 2024;48:439–48.
- 14) Xiao Y, Shi Y, Ni Y, Ni M, Yang Y, Zhang X. Gestational diabetes-combined excess weight gain exacerbates gut microbiota dysbiosis in newborns, associated with reduced abundance of Clostridium, Coriobacteriaceae, and Collinsella. *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14:1496447.
- 15) Zhang L, Tan X, Guo Z, Liang L, Yi B, Liu X, et al. Effects of gestational diabetes mellitus on the intestinal microbiota of the offspring. *Sci Rep* 2025;15:39934.
- 16) Dias S, Pheiffer C, Adam S. The maternal microbiome and gestational diabetes mellitus: cause and effect. *Microorganisms* 2023;11:2217.
- 17) McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:47.
- 18) Lu X, Shi Z, Jiang L, Zhang S. Maternal gut microbiota in the health of mothers and offspring: from the perspective of immunology. *Front Immunol* 2024;15:1362784.
- 19) Muller E, Shiryan I, Borenstein E. Multi-omic integration of microbiome data for identifying disease-associated modules. *Nat Commun* 2024;15:2621.
- 20) Rozera T, Pasolli E, Segata N, Ianiro G. Machine learning and artificial intelligence in the multi-omics approach to gut microbiota. *Gastroenterology* 2025;169:487–501.
- 21) Topçuoğlu BD, Lesniak NA, Ruffin MT, Wiens J, Schloss PD. A framework for effective application of machine learning to microbiome-based classification problems. *mBio* 2020;11:e00434–20.
- 22) Rackaityte E, Halkias J, Fukui EM, Mendoza VF, Hayzelden C, Crawford ED, et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nat Med* 2020;26:599–607.
- 23) Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth: first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol* 2019;27:131–47.
- 24) Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 2019;574:117–21.
- 25) Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019;68:1108–14.
- 26) Yang R, Wang Y, Ying Z, Shi Z, Song Y, Yan J, et al. Inspecting mother-to-infant microbiota transmission: disturbance of strain inheritance by cesarian section. *Front Microbiol* 2024;15:1292377.
- 27) Lai C, Huang L, Wang Y, Huang C, Luo Y, Qin X, et al. Effect of different delivery modes on intestinal microbiota and immune function of neonates. *Sci Rep* 2024;14:17452.
- 28) Jurgiel J, Gromowski T, Król J, Bomba-Oporó D, Kościółek T, Wielgoś M. The impact of maternal microbial transfer on the infant gut microbiome after cesarean delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2026;233:S541.e1–S541.e16.
- 29) Dombrowska-Pali A, Wiktorczyk-Kapischke N, Chrustek A, Olszewska-Słonina D, Gospodarek-Komkowska E, Socha MW. Human milk microbiome—a review of scientific reports. *Nutrients* 2024;16:1420.
- 30) Wang R, Sun S, Zhang Q, Wu G, Ren F, Chen J. Maternal milk orchestrates the development of infant gut microbiota: implications for health and future research directions. *Research (Wash D C)* 2025;8:0558.
- 31) Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105:265–77.
- 32) Mukherjee A. The maternal-infant microbiome axis as an epigenetic and immunometabolic orchestrator: redefining early-life programming and precision interventions for lifelong women's and children's health. *Infect Immun* 2026;94:e0050225.
- 33) Sugino KY, Friedman JE. Developmental programming and the microbiome: how the maternal environment and early life shape the infant gut microbiome pathway(s) and risk of disease. In: Poston L, Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA, editors. *Developmental origins of health and disease*. Cambridge University Press; 2022. p. 66–74.
- 34) Walter J, Armet AM, Finlay BB, Shanahan F. Establishing or exaggerating causality for the gut microbiome: lessons from human microbiota-associated rodents. *Cell* 2020;180:221–32.
- 35) Pinto Y, Frishman S, Turjeman S, Eshel A, Nuriel-Ohayon M, Shrossel O, et al. Gestational diabetes is driven by microbiota-induced inflammation months before diagnosis. *Gut* 2023;72:918–28.
- 36) Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150:470–80.
- 37) Koren O, Konnikova L, Brodin P, Mysorekar IU, Collado MC. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024;21:35–45.
- 38) Garcia-Gutierrez E, O'Mahony AK, Dos Santos RS, Marroquí L, Cotter PD. Gut microbial metabolic signatures in diabetes mellitus and potential

- preventive and therapeutic applications. *Gut Microbes* 2024;16:2401654.
- 39) Ionescu RF, Enache RM, Cretoiu SM, Gaspar BS. Gut microbiome changes in gestational diabetes. *Int J Mol Sci* 2022;23:12839.
 - 40) Liu J, Chen Y, Laurent I, Yang P, Xiao X, Li X. Gestational diabetes exacerbates intrauterine microbial exposure induced intestinal microbiota change in offspring contributing to increased immune response. *Nutr Diabetes* 2024;14:87.
 - 41) Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio* 2014;5:e01548-14.
 - 42) Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4680-7.
 - 43) Miyauchi E, Shimokawa C, Steimle A, Desai MS, Ohno H. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2023;23:9-23.
 - 44) Ling Z, Cheng Y, Gao J, Lei W, Yan X, Hu X, et al. Alterations of the fecal and vaginal microbiomes in patients with systemic lupus erythematosus and their associations with immunological profiles. *Front Immunol* 2023;14:1135861.
 - 45) Blakstad EW, Korpela K, Lee S, Nakstad B, Moltu SJ, Strømmen K, et al. Enhanced nutrient supply and intestinal microbiota development in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2019;86:323-32.
 - 46) Hwang JK, Lim SM, Kwak MJ, Kim SH, Kang Y, Mustafa G, et al. Distinct early-life gut microbiota patterns across SGA, AGA, and LGA infants. *Eur J Pediatr* 2026;185:279.
 - 47) Hickman B, Salonen A, Ponsero AJ, Jokela R, Kolho KL, de Vos WM, et al. Gut microbiota wellbeing index predicts overall health in a cohort of 1000 infants. *Nat Commun* 2024;15:8323.
 - 48) Fasano A, Chassaing B, Haller D, Flores Ventura E, Carmen-Collado M, Pastor N, et al. Microbiota during pregnancy and early life: role in maternal-neonatal outcomes based on human evidence. *Gut Microbes* 2024;16:2392009.
 - 49) Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015;7:307ra152.
 - 50) Pärnänen KMM, Hultman J, Markkanen M, Satokari R, Rautava S, Lamendella R, et al. Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load. *Am J Clin Nutr* 2022;115:407-21.
 - 51) Thänert R, Schwartz DJ, Keen EC, Hall-Moore C, Wang B, Shaikh N, et al. Clinical sequelae of gut microbiome development and disruption in hospitalized preterm infants. *Cell Host Microbe* 2024;32:1822-37.
 - 52) Kiu R, Darby EM, Alcon-Giner C, Acuna-Gonzalez A, Camargo A, Lamberte LE, et al. Impact of early life antibiotic and probiotic treatment on gut microbiome and resistome of very-low-birth-weight preterm infants. *Nat Commun* 2025;16:7569.
 - 53) Kim SH, Kwak MJ, Hwang JK, Keum J, Jin HY, Lee CY, et al. Altered heme metabolism and hemoglobin concentration due to empirical antibiotics-induced gut dysbiosis in preterm infants. *Comput Struct Biotechnol J* 2025;27:937-45.
 - 54) Kwak MJ, Kim SH, Kim HH, Tanpure R, Kim JI, Jeon BH, et al. Psychobiotics and fecal microbial transplantation for autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: microbiome modulation and therapeutic mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1238005.
 - 55) Singh P, Elhaj DAI, Ibrahim I, Abdullahi H, Al Khodor S. Maternal microbiota and gestational diabetes: impact on infant health. *J Transl Med* 2023;21:364.
 - 56) Fan HM, Mitchell AL, Williamson C. Endocrinology in pregnancy: metabolic impact of bile acids in gestation. *Eur J Endocrinol* 2021;184:R69-83.
 - 57) Sokou R, Moschari E, Palioura AE, Palioura AP, Mpakosi A, Adamakidou T, et al. The impact of gestational diabetes mellitus (GDM) on the development and composition of the neonatal gut microbiota: a systematic review. *Microorganisms* 2024;12:1564.
 - 58) Vujkovic-Cvijin I, Sklar J, Jiang L, Natarajan L, Knight R, Belkaid Y. Host variables confound gut microbiota studies of human disease. *Nature* 2020;587:448-54.
 - 59) Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:639-47.
 - 60) Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:55-71.
 - 61) Roy R, Nguyen-Ngo C, Lappas M. Short-chain fatty acids as novel therapeutics for gestational diabetes. *J Mol Endocrinol* 2020;65:21-34.
 - 62) Wang S, Cui Z, Yang H. Interactions between host and gut microbiota in gestational diabetes mellitus and their impacts on offspring. *BMC Microbiol* 2024;24:161.
 - 63) Wang H, Kang T, Li W. Reduced maternal SCFAs in GDM diminish GPR43 signaling and induce offspring CAKUT. *Commun Biol* 2025;8:1063.
 - 64) Parsaei M, Dashtkoobi M, Haddadi M, Rashidian P, Mansouri Z, Hantoushzadeh S. The association of serum total bile acid levels with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2024;24:744.
 - 65) Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, Piotrowska K, Ustianowski P, Pawlik A, et al. Gestational diabetes mellitus-induced inflammation in the placenta via IL-1b and toll-like receptor pathways. *Int J Mol Sci* 2024;25:11409.
 - 66) Ramesh A, Subbarayan R, Srinivasan D, Balakrishnan R, Shrestha R, Chauhan A. Gut microbiota-mediated oncogenesis in hepatocellular carcinoma: a new avenue for therapeutic intervention. *Int J Surg* 2026;112:4725-50.
 - 67) Zhu Y, Barupal DK, Ngo AL, Quesenberry CP, Feng J, Fiehn O, et al. Predictive metabolomic markers in early to mid-pregnancy for gestational diabetes mellitus: a prospective test and validation study. *Diabetes* 2022;71:1807-17.
 - 68) Susarla SM, Fiehn O, Thiele I, Ngo AL, Barupal DK, Chehab RF, et al. Microbiome-derived metabolites in early to mid-pregnancy and risk of gestational diabetes: a metabolome-wide association study. *BMC Med* 2024;22:449.
 - 69) Wu Y, Bai H, Lu Y, Peng R, Qian M, Yang X, et al. Associations of plasma gut microbiota-derived TMAO and precursors in early pregnancy with gestational diabetes mellitus risk: a nested case-control study. *Nutrients* 2025;17:810.

- 70) Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, et al. gestational diabetes mellitus is associated with reduced dynamics of gut microbiota during the first half of pregnancy. *mSystems* 2020;5:e00109-20.
- 71) Mao L, Gao B, Chang H, Shen H. Interaction and Metabolic Pathways: elucidating the role of gut microbiota in gestational diabetes mellitus pathogenesis. *Metabolites* 2024;14:43.
- 72) Gavzy SJ, Kensiski A, Lee ZL, Mongodin EF, Ma B, Bromberg JS. Bifidobacterium mechanisms of immune modulation and tolerance. *Gut Microbes* 2023;15:2291164.
- 73) Wagner J, Kancherla J, Braccia D, Matsumara J, Felix V, Crabtree J, et al. Interactive exploratory data analysis of Integrative Human Microbiome Project data using Metaviz. *F1000Res* 2020;9:601.
- 74) Hernández Medina R, Kutuzova S, Nielsen KN, Johansen J, Hansen LH, Nielsen M, et al. Machine learning and deep learning applications in microbiome research. *ISME Commun* 2022;2:98.
- 75) Zhou T, Zhao F. AI-empowered human microbiome research. *Gut* 2026;75:1432–46.
- 76) Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019;4:293-305.
- 77) Lee S, Ahn BJ, Ha J, Kim AJ, Park H, Jang Y. Microbial volatile organic compound fingerprints for non-contact and real-time infection monitoring using electronic nose in infant incubator. *Sens Actuators B Chem* 2025;444:138376.
- 78) Othman Kombo K, Nur Hidayat S, Puspita M, Kusumaatmaja A, Roto R, Nirwati H, et al. A machine learning-based electronic nose for detecting neonatal sepsis: analysis of volatile organic compound biomarkers in fecal samples. *Clin Chim Acta* 2025;565:119974.
- 79) de Kroon RR, Frerichs NM, Struys EA, de Boer NK, de Meij TGJ, Niemarkt HJ. The potential of fecal volatile organic compound analysis for the early diagnosis of late-onset sepsis in preterm infants: a narrative review. *Sensors (Basel)* 2024;24:3162.