

한의학 이론 연구를 위한 새로운 방법: 네트워크 약리학을 활용한 약물중심 접근법

이원용 · 김창엽* · 이충열*

가천대학교 한의과대학 생리학교실

A Novel Method to Investigating Korean Medicine Theory : Drug-centered Approach Employing Network Pharmacology

Won Yung Lee, Chang Eop Kim*, Choong Yeol Lee*

Department of Physiology, College of Korean Medicine, Gachon University

The scientific understanding of Korean medicine theory remains largely unknown, since there is a lack of proper methods to investigate its complex and unique characteristics. Here, we introduce a drug-centered approach, a novel method to investigate Korean medicine theory by analyzing the mechanisms of herbal medicines. This method can be effectively conducted by employing network pharmacology that can analyze the systems-level mechanisms of herbal medicines on a large scale. Firstly, we introduce the method of network pharmacology that are applied to analyze the mechanisms of herbal medicines in a step-by-step manner. Then, we show how the drug-centered approach employing network pharmacology can be applied to investigate Korean medicine theory by describing studies that identify the biological correlates of the cold-hot nature of herbs, spleen qi deficiency syndrome, or Sasang constitution. Finally, we discuss the limitations and future directions of the proposed approach in two aspects: The methods of network pharmacology for a drug-centered approach and the process of inferring Korean medicine theory through it. We believe that a drug-centered approach employing network pharmacology will provide an advanced scientific understanding of Korean medicine theory and contribute to its development by generating biologically plausible hypothesis.

keywords : Korean medicine theory, Network pharmacology, Drug-centered approach

서론

한의학은 오랜 역사적 경험을 바탕으로 고유의 이론적 체계를 발전시켜 왔다. 예를들어, 질병의 진단과 치료과정에서 사용되는 변증론치는 한의사가 질병의 특성을 종합한 뒤, 이를 바탕으로 전인적, 통합적인 치료전략을 선택할 수 있게 도와준다.¹⁾ 현대에 접어들어 한의학이 지닌 가치를 규명하기 위하여 한의학 이론을 현대화하고 한의학 이론의 과학적 근거를 확보하려는 노력이 계속되었다. 하지만, 기존의 환원주의에 기반한 연구방식은 한의학 이론에 대응하는 생체분자나 기능 체계 등의 생물학적 상관물을 파악하고 검증하기 어려워, 이를 보완할 수 있는 새로운 접근방식이 필요하다.

정신의학에서 질환의 병태생리를 추론하기 위해 사용하는 약물

중심 접근법 (drug-centered approach)은 임상에서 사용하는 약물이나 처방을 통해 한의학 이론을 연구할 수 있는 새로운 가능성을 제시해준다.²⁾ 약물중심 접근법은 정신병의 치료에 합성약물을 사용하면서 발전해왔다. 예를들어, 정신병 최초의 항정신병약인 클로르프로마진 (Chlorpromazine)은 조현병에 사용되지만, 어떤 기전으로 조현병에 대한 치료효과를 보이는지는 알지 못하였다. 그러던 중, 클로르프로마진과 이와 유사한 구조를 갖는 약물들이 공통적으로 도파민 수용체에 작용한다는 것을 알게 되어, 이후 다양한 실험들을 통해 조현병이 도파민 수용체 신경전달의 과다 활성화로 인해 나타난다는 도파민 가설이 제안되었다. 이 같은 약물중심 접근법은 한약을 중요한 치료수단으로 사용하는 한의학 연구에도 활용할 수 있으며, 한약에 대한 약리기전을 종합적으로 분석함으로써

* Corresponding author

Chang-Eop Kim, College of Korean Medicine, Gachon University, 1342 Seongnamdaero, Sujeong-gu, Seongnam-si, Republic of Korea

E-mail : eopchang@gachon.ac.kr Tel : +82-31-750-5493

Choong-Yeol Lee, College of Korean Medicine, Gachon University, 1342 Seongnamdaero, Sujeong-gu, Seongnam-si, Republic of Korea

E-mail : cylee@gachon.ac.kr Tel : +82-31-750-5419

Received : 2021/10/05 Revised : 2021/10/22 Accepted : 2021/10/22

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2021.10.35.5.125>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr> & <http://jppkm.org>

한의학 이론과 이에 대응하는 생물학적 상관물을 탐구하는데 적용할 수 있다.

네트워크 약리학은 시스템 생물학의 접근방식에 기반하여 약물의 기전을 분석하는 방식으로, 2008년 A.L. Hopkins가 기존의 단일 표적기반의 약물 접근방식의 대안으로 네트워크 상의 다중표적을 고려한 약물개발 전략을 제안하면서 그 용어가 정립되었다.^{3,4)} 약물의 작용기전을 상호 연결된 생물학적 네트워크상에서 파악하는 네트워크 약리학은 복잡성분으로 구성되어 다중표적에 작용하는 것으로 알려진 한약의 효능을 탐색하기에 적합한 방식이다.⁵⁾ 또한, 네트워크 약리학은 지금까지 축적된 실험결과와 인공지능 예측결과를 활용하여 한약 기전에 대한 대단위 분석(large-scale analysis)을 빠른 시간 안에 수행할 수 있어 한의학 이론을 탐구할 수 있는 효율적인 도구로 주목받고 있다.

본 연구에서는 네트워크 약리학 기법을 활용하여 한의학 이론에 대한 약물중심 접근법이 어떻게 가능한지, 어떤 방법으로 수행될 수 있는지를 그 동안 이루어진 연구예제를 통해 살펴보고자 한다. 그리고 앞으로 이 방법이 한의학 이론 연구의 현대화 연구에 어떻게 활용될 수 있으며 활용시 보완, 개선이 필요한 부분은 무엇인지에 대해 기술하려고 한다.

본 론

1. 한약효능 분석에 사용되는 네트워크 약리학 방법의 소개

1) 네트워크 약리학을 활용한 한약효능 분석의 개념과 순서

네트워크(network)는 그래프 이론에서 유래된 방식으로, 복잡한 자연 및 사회현상을 간단히 표현하기 위해 이를 점(node)과 점들을 잇는 선(edge)으로 나타낸 것이다. 네트워크 약리학에서 네트워크는 한약과 질환사이의 복잡하고 다양한 생물학적 연결관계를 수학적으로 계산 가능한 형태로 나타내기 위해 사용된다. 한약에 대한 네트워크에서 점은 일반적으로 한약, 한약성분, 그리고 인체 단백질을 나타내며, 한약이 포함하는 한약성분 정보와 한약성분이 작용하는 인체 단백질 표적은 이들을 연결하는 선으로 나타낸다.

한약에 대한 네트워크 분석은 한약-성분 네트워크와 성분-표적 네트워크를 구축한 뒤 이들을 통합하여 한약-성분-표적 네트워크를 구축하는 것으로 시작된다(Fig. 1A). 이후, 구축된 네트워크를 분석하여 한약의 표적과 관련된 생물학적 기능(biological process), 신호전달경로(signaling pathway)를 파악할 뿐만 아니라 새로운 적응증이나 독성을 예측하고 설명하는데 이용된다(Fig. 1B). 본 단락에서는 한약에 대한 네트워크 약리학 분석의 각 단계에서 사용되는 통상적인 기법에 대한 개념과 특성을 분석순서에 맞추어 소개하고자 한다. 이에 앞서, 언급된 데이터베이스 및 플랫폼들이 제공하는 정보와 특성을 Table 1에 정리하였다.

2) 한약-성분 네트워크 구축

한약-성분 네트워크를 구축하는 것은 한약에 대한 네트워크 분석에서 가장 우선적으로 수행되는 단계이다. 이 네트워크를 구축하기 위해서는 본초(처방의 경우 본초들의 조합)에 대한 성분정보가 필요한데, HPLC와 같은 실험적 기법을 이용하거나 TCMSP(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)⁶⁾나 TCMID

(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)⁷⁾와 같은 이미 구축되어 있는 데이터베이스를 활용하는 것이 일반적이다. TCMSP는 중국약전을 기반으로 499종의 본초에 대한 성분과, 성분의 표적 예측결과 및 관련 질환에 대한 정보를 제공한다. TCMID는 1,356종의 본초에 대한 종합적인 성분데이터를 포괄하고 있다. 최근 개발된 SymMap v2 (<http://www.symmap.org/>)⁸⁾의 경우 한의 증후에 대응하는 서양의학의 질병과 증상을 연결시켜 제공하고 있고, TCMSP와 TCMID 등의 데이터베이스에서 본초에 대한 성분정보를 가져와 통합하여 제공하고 있다. 이 외에도, 김 등⁹⁾은 2015년에 크로마토그래피 실험 근거를 바탕으로 536종의 약용 작물에 대한 성분정보를 정리하여 정보를 제공하고 있다.

연구자들은 종종 경험법칙이나 머신러닝 기법을 이용하여 한약 성분의 약동학적·약력학적 특성을 파악하여, 약물 유사성이 높거나 약물 생용성(bioavailability)이 좋은 성분만을 네트워크 약리학 분석에 포함시킨다. 이때 사용되는 약물 유사성의 지표로는 수소결합의 doner, acceptor, 분자량, 소수성을 고려하는 리핀스키 규칙(Lipinski's rule of five)이나 FDA에서 기 승인된 약물들간의 구조적 유사성을 고려하는 약물유사도(drug-likeness)가 있다. 생용성의 지표로는 머신러닝 기법에 기반한 예측모델을 이용하는 방식이 주로 사용되는데, TCMSP에서 제공해주는 oral-bioavailability¹⁰⁾나 Swiss Institute of Bioinformatics에서 제공해주는 BOILED-Egg¹¹⁾ 등이 있다. 특히 후자의 경우 웹 기반 서버인 SwissADME¹²⁾를 이용하여 분석하고자 하는 성분정보에 대한 생용성을 예측할 수 있어 그 활용도가 높다.

3) 성분-표적 네트워크 구축

한약성분이 어떤 인체 단백질에 작용하는지를 파악하는 것은 네트워크 약리학 분석에서 가장 중요하면서도 도전이 필요한 단계이다. 왜냐하면, 성분-표적 네트워크를 구축하기 위해 필요한 한약성분에 대한 실험적으로 검증된 표적 정보가 매우 부족하기 때문이다. 예를 들어, 한약성분의 표적정보를 종합한 데이터베이스 Herbal Ingredient Target (HIT)¹³⁾에 따르면, 검증된 인체표적을 갖는 한약성분은 전체 한약성분 중 8%에 지나지 않는다고 한다. 한약의 기전을 분석하기 위하여 수백종의 한약성분에 대한 후보표적을 모두 실험적으로 검증하는 것은 시간적, 물질적으로 막대한 비용이 필요하기 때문에, 연구자들은 인공지능이나 시뮬레이션 기법에 기반한 표적 예측 기법을 이용하여 부족한 성분-표적 정보를 보충하는 방법을 사용한다.

한약성분에 대한 인공지능 예측기법은 크게 화학유전체학 접근 방식(chemogenomic approach), 도킹시뮬레이션 접근방식(docking simulation approach), 그리고 리간드 기반 접근방식(ligand-based approach)으로 나눌 수 있다. 간단히 서술하면, 화학유전체학 접근방식은 약물과 성분의 정보, 그리고 알려진 약물-성분 상호작용 쌍을 이용하여 잠재적인 성분-표적 쌍을 발굴해내는 방식이다.¹⁴⁾ TCMSP와 BATMAN-TCM 등에서 제공하는 한약성분에 대한 표적 예측 서비스가 이 방법에 속한다. 도킹시뮬레이션 기반 접근방식은 단백질 표적에 안정적으로 결합하는 한약성분이 그 표적에 영향을 끼칠 것이라는 가정 하에, 분자도킹(molecular docking)을 이용하여 binding conformation을 예측하는 방식이

다.¹⁵⁾ 높은 컴퓨팅 자원의 요구량으로 인해, 이 방식은 주로 다른 예측방식이나 텍스트마이닝으로 얻어진 성분-표적 관계가 실제로 가능한지 추가적으로 검증하기 위해 주로 사용된다. 마지막으로, 리간드 기반 방식은 형태적, 물리화학적으로 유사한 성질을 갖는 저분자 화합물들이 유사한 단백질에 결합할 확률이 높다는 가정 하에 단백질에 결합하는 리간드들과 분석하고자 하는 저분자 화합물 간의 유사도를 측정하는 방식인데¹⁶⁾, PharmMapper¹⁷⁾에서 제공하는 서비스가 이 방식에 속한다. 한약성분의 표적예측 방식에 대한 보다 자세한 내용은 이전 연구들에서 참조할 수 있다.^{5,18)}

4) 구축된 네트워크의 해석

위의 과정을 통해 구축된 한약-성분 네트워크 및 성분-표적 네트워크를 통합하여 한약-성분-표적 네트워크를 구축할 수 있으며, 구축된 네트워크를 분석함으로써 한약의 인체에 대한 작용을 분석할 수 있다. 한약 효능의 분석을 위해 다용되는 방식은 표적 네트워크에서 얻어진 표적 리스트들을 대상으로 유전자 집합 농축 분석 (gene set enrichment analysis, GSEA)를 수행하는 것이다. GSEA는 유전자 발현 데이터를 분석하여 표현형이 다른 두 종류의 표본들 간에 발현 값들의 차이가 통계적으로 유의미한지 평가하는 방법이다.¹⁹⁾ 한약 분석시 GSEA 방식은 한약성분이 영향을 미칠 것으로 파악된 표적 리스트들과 분석하고자 하는 생물학적 기능, 경로 및 질환 등과 관련된 유전자 집합을 비교하게 된다. 이때, 한약과 관련된 생물학적 경로, 신호전달 경로 및 질환 등을 파악하기 위해 Gene ontology (GO), Kegg pathway 혹은 OMIM등의 데이터셋이 자주 사용된다.

Table 1. The public databases related to THM-NP studies

Name	Providing information			Description	Website
	H-C	C-T	TI		
TCMSP ⁶⁾	○	○	○	한약재의 성분, 성분의 약동학 특성, 표적 및 질병에 대한 정보를 제공하는 시스템 약리학 플랫폼	https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php
TCMID ⁷⁾	○	○	○	다양한 자원과 텍스트 마이닝 방식을 통해 한약, 한약의 성분, 이들의 표적 및 관련 정보를 저장하는 통합 데이터베이스	http://www.megabionet.org/tcmid/
Symmap ⁸⁾	○	○	○	현대 의학의 임상증상과 한의학 증후, 그리고 한약, 한약성분, 표적, 질환 사이의 종합적 정보를 제공하는 데이터베이스	http://www.symmap.org/
PharmMapper ¹⁷⁾		○		약리단(pharmacophore) 모델에 기반하여 화합물에 대한 잠재적 약물 표적을 제공하는 웹 서버	http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/
HIT ¹³⁾	○	○	○	텍스트마이닝 기반으로 한약 성분의 포괄적인 단백질 표적 정보를 선별하여 제공하는 데이터베이스	http://lifecenter.sgst.cn/hit/
KEGG ²¹⁾		○	○	생체분자에 대한 생물학적 기능과 경로에 대한 종합적인 정보를 제공하는 데이터베이스	https://www.genome.jp/kegg/
Gene ontology ²⁰⁾		○	○	유전자 기능에 대한 종합적인 정보를 포함하고 있는 대표적인 데이터베이스	http://geneontology.org/
OMIM ²²⁾		○	○	인간 유전자와 질환에 대한 유전적 표현형에 대한 포괄적이고 권위있는 데이터베이스	https://www.omim.org/

H-C, herb-compound network construction; C-T, compound-target network construction; TI, target interpretation; PMID, PubMed ID.

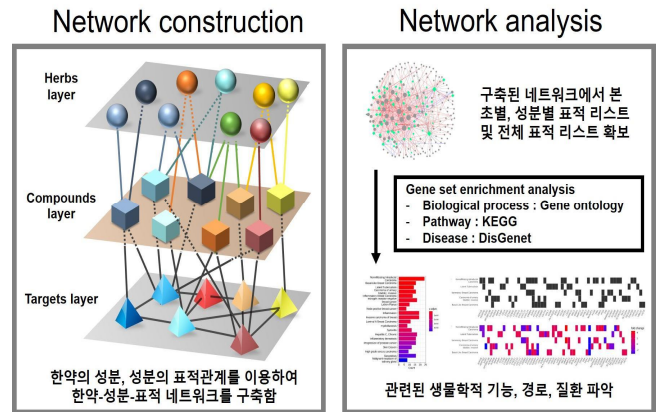


Fig. 1. General workflow of network pharmacology analysis for herbal medicine.

2. 연구사례를 통한 네트워크 약리학 기반 한의학 이론의 약물중심 접근법 소개

1) 한약의 한열 성질에 대한 생물학적 상관물 규명

기미론은 한약의 성미를 溫·涼·寒·熱의 네가지 성질과 酸·苦·甘·辛·鹹의 다섯가지 맛으로 구분하는 이론으로, 처방 구성에 필요한 한약재를 선택하는 근거를 제공해준다. 특히, 한약의 네 가지 성질에 대응하는 생물학적 상관물을 파악하는 것은 기미론 뿐만 아니라 한의학에서 범용적으로 사용되는 寒과 熱의 개념에 대한 과학적인 근거를 제공할 수 있을 것이다. Fu 등²³⁾은 寒性·熱性·平性에 속하는 한약재에 포함된 2만여개 이상의 한약 성분을 대상으로 분석하여 각 성질에 따른 물리화학적 특성 (physicochemical property), 성분구조, 단백질 표적, 관련 기능, 그리고 관련 질환의 차이를 규명하였다. 성질을 대표하는 일부 한약재들을 선정하여 분석한 결과로 기미론 전체의 특성을 유추하던 기존연구와는 달리, 이들은 대단위의 한약성분의 표적을 in silico 방식으로 예측하고 분석함으로써, 기미론의 四氣에 대한 보다 일반적인 의미를 파악할 수 있었다.

연구진들은 먼저 성분의 유사도를 기반으로 각 성분들의 거리를 계산하였는데, 그 결과 寒性·熱性·平性의 성질별로 각기 다른 군집을 이루고 있는 것을 발견하였다. 이어 연구진들은 성질에 따라 구조적, 물리화학적 특성을 파악한 결과, 寒性과 관련된 성분은 지질친화도를 나타내는 logP값이 낮고, 지방족 링 (aliphatic ring) 이 더 많은 것, 熱性과 관련된 한약성분은 분자량이 낮고, 방향족 고리 (aromatic ring)이 더 많은 것을, 平性과 관련된 한약성분은 높은 극성 표면적 (polar surface area)를 가지며, 시클로헥센 부분 (cyclohexene meity)을 더 자주 갖는다는 것을 규명하였다. 다음으로, 이들은 한약성분에 대해 예측된 표적정보를 기반으로 관련된 생물학적 기능을 분석하였는데, 寒性과 관련된 성분은 detoxification, heat-clearing, heart development process와 관련되며, 진통효과를 가지며, 熱性과 관련된 한약성분은 몸의 온도를 조절하고, cardio protection 기능을 가지며, 생식력 및 성기능의 강화, 그리고 흥분성 혹은 활성 기능을 갖는 것을, 平性과 관련된 한약성분은 기억 기능과 관련된다는 것을 밝혔다. 마지막으로, 이들은 ICD-10의 기준에 따라 관련 질환을 분석하여 寒性과

관련된 성분은 정신 및 행동장애 (Mental and behavioral disorders), 熱性和 관련된 성분은 내분비, 영양 및 대사 질환 (Endocrine, nutritional and metabolic disease), 그리고 平性和 관련된 성분은 신경 퇴행성 질환에 응용될 수 있음을 보여주었다.

이와 같이 Fu 등의 연구에서는 한약성분에 대한 네트워크 약리학 분석을 통해 기미론의 寒熱 성질과 관련된 단백질 표적, 생체 기능, 그리고 질환에 대한 특징적인 생물학적 상관물을 규명하였다. 이와같은 접근방식은 기미론의 寒熱溫涼 四氣 외에도 酸·苦·甘·辛 鹹의 五味나 해표, 발한과 같은 한약의 효능에 대한 생물학적인 상관물을 규명하는 데에도 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

2) 비기허증에 대한 생물학적 기반과 한약 치료전략 탐구

변증은 한의학의 진단과 치료과정에서 근간이 되는 방법 중 하나로, 한의사는 환자의 증후에 기반하여 질병상태의 특성이나 병변의 위치를 고려한 변증을 진행하고, 변증을 통해 밝혀진 證에 기초하여 처방이나 경혈을 선택한다. 따라서, 변증에 대한 분자생물학적 기초를 밝히는것은 한의학의 진단 및 치료과정에 대한 과학적 근거를 확보하는데 기여할 수 있다. Shao Li 교수와 그 연구진들은 이전에 脾胃虛冷과 脾胃濕痰으로 진단된 만성 위염(chronic gastritis)환자에 대한 전사체를 측정하고 이 둘을 서로 비교하여 변증에 대한 네트워크 수준의 biomarker를 규명한 바 있는데, 최근 이 데이터와 脾氣虛證의 임상증상 및 소화기 질환과 관련된 단백질, 그리고 네트워크 약리학 기법을 활용하여 얻어진 한약의 분자생물학적 기전을 종합하여 네트워크수준에서의 脾氣虛證에 대한 생물학적인 기반과 질병-증후-한약을 연결하는 분자생물학적 기전을 파악할 수 있는 전략을 탐구하고자 하였다.²⁴⁾

이들은 脾氣虛에 관련된 증후들에 대한 단백질 유전자를 파악함으로써, 이들이 면역 조절 (immune regulation), 산화적 스트레스 (oxidative stress), 그리고 지방 대사 (lipid metabolism)와 유의하게 관련된 것을 확인하였다. 또한, 만성 위염환자나 과민성 대장 증후군 (irritable bowel syndrome)을 보이는 환자들에게서 脾氣虛證과 관련된 생체분자 (biomolecule) 네트워크 중 선천적 면역과 산화적 손상에 관련된 유전자들의 발현량이 낮아진 것을 확인하였는데, 이 결과는 이들 질환들과 脾氣虛證이 서로 관련이 있다는 것을 나타낸다. 한편, 이들은 네트워크 약리학을 이용하여 얻어진 한약에 대한 네트워크 약리학 분석 결과를 이용하여 황기 (Radix Astragali)를 포함한 脾氣虛證에 사용되는 한약재들이 脾氣虛證과 관련된 생체분자 네트워크에 유의하게 작용한다는 것을 확인하였다. 특히 황기에 포함된 활성성분이 대식세포 (macrophage) 및 림프구 (lymphocyte)의 분화와 같은 면역 기능을 향상시키는 것을 실험적으로 확인하였는데, 이는 脾氣虛證의 생물학적인 근간이 대식세포 활동과 림프구 분화의 감소와 같은 불충분한 면역 반응과 밀접하게 관련되어 있다는 것을 나타낸 것이다.

이 연구를 통해 Shao Li 교수와 그 연구진들은 전사체학, 네트워크 약리학, 그리고 생명정보학 기법을 종합하여 변증에 대한 생물학적인 기반을 규명하고, 질병-증후-한약 사이의 관련된 분자생물학적 기전을 파악할 수 있는 종합적인 전략을 제안하였다. 이와 같은 전략을 응용하면 脾氣虛證 외에도 다른 변증에 적용하여, 변증의 생물학적 상관물과 해당 변증에 사용되는 한약에 대한 치료

기전을 종합적으로 분석할 수 있을 것으로 기대된다.

3) 사상체질에 대한 바이오마커 규명

사상의학은 한국 한의학의 고유의 이론으로, 이는 한의사에게 체질별 장부대소로 나타나는 특징적인 병증과 위험요소를 식별하고 환자에게 개별화된 치료를 제공할 수 있는 이론적 바탕을 제공해준다. Lee 등²⁵⁾은 사상의학의 保命之主 개념에 착안하여 이를 통해 사상체질에 대한 생물학적 상관물을 찾고자 하였다. 즉, 네트워크 약리학 기법을 활용하여 체질별로 偏小之臟의 기능을 돕거나 강화시키는 한약재들의 분자생물학적 기전을 파악하고 이를 비교분석함으로써 사상체질에 대해 단백질 표적, 생물학적 기능과 같은 바이오마커(biomarker)를 규명할 수 있을 것이라 기대하였다.

이들은 28개의 保命之主를 돕거나 강화하는 한약재를 비교 분석하여, 소음체질 관련 371개, 소양체질 관련 185개, 태음체질 관련 146개, 태양체질 관련 89개의 표적 단백질을 발견하였다. GSEA 분석을 통해 각 체질의 표적과 관련된 생물학적 기능을 분석한 결과, 각 체질은 체질별로 독특한 생물학적 기능과 관련되어 있음을 밝혀냈다. 또한, 각 체질에 관련된 질환을 분석한 결과 소음체질은 소화계통의 질환 (disease of digestive system), 소양체질은 신경계통의 질환 (disease of the nervous system), 태음체질은 내분비, 영양 및 대사질환 (endocrine, nutritional, and metabolic diseases), 태양체질은 선천 기형, 변형 및 염색체이상 (congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities)의 질환과 주로 관련이 있는 것으로 나타났다.

Lee 등의 연구는 단순히 사상체질에 대한 생물학적 상관물을 밝혀낸 것뿐만 아니라, 사상체질의 保命之主를 돕거나 강화하는 약물을 분석하는 접근방식을 통해 임상현장에서 사용되는 사상체질의 생리적, 병리적 특성을 설명할 수 있음을 보인 연구라고 할 수 있다. 이 연구에서 밝혀진 사상체질의 바이오마커는 체질별 병증에 대한 보다 자세한 병태생리를 추론하거나 체질진단에 사용될 수 있는 진단지표의 발굴에 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

3. 네트워크 약리학을 활용한 한의학 이론 규명에 대한 제약과 개선방향

앞의 두 장에서는 네트워크 약리학 기법을 활용하여 한약에 대한 효능을 분석하는 과정과 이를 활용하여 본초의 성질, 변증과 사상체질에 대한 생물학적 기반을 규명한 연구를 소개하였다. 네트워크 약리학을 통한 약물중심 접근법은 한의학 이론과 이에 대응하는 생물학적 상관물을 규명하여 한의학 이론을 현대화하고 과학적 근거를 확보할 수 있는 유용한 방법이다. 하지만, 한의학 이론을 더욱 심도있게 탐색하기 위해서는 현재 네트워크 약리학분석에 동원되는 방법론에 대한 발전이 또한 필요하다. 본 장에서는 네트워크 약리학을 활용하여 한의학 이론에 대한 연구시 나타날 수 있는 제약과 이를 극복할 수 있는 기술적 개선방향에 대해 살펴보고자 한다.

1) 네트워크 약리학 기반 한약효능 분석방식의 제약과 발전방향

네트워크 약리학을 활용한 한약 효능의 분석방식은 실제 한약의 기전을 온전히 설명해내기엔 부족한 점이 많고 개선해야 할 부분이 많다. 약물중심 접근법으로 한의학의 이론에 대한 과학적 근거를 확보하기 위해서는 보다 현실에 가까운 효과를 예측할 수 있

는 네트워크 약리학 방법론의 발전이 필요하다. 이에 대한 문제 중 하나로, 한약에 대한 유효성분을 파악할 수 있는 체계적인 방법이 수립되어야 한다. 구체적으로, 현재 네트워크 약리학 방법론에서는 한약에 포함된 수백가지의 성분들 중 생물학적 활성을 가지는 유효성분을 파악하기 어렵다. 예를 들어, Park 등^{26,27)}이 수행한 네트워크 약리학을 활용한 연구 수행시 인삼이나 EIF와 같은 처방단위 수준에서 알려진 성분은 수백여종이었으며, 이들 중 일부는 화학적으로 검출이 어렵거나 생물학적 활성을 가지기엔 낮은 농도를 갖는 성분을 포함하고 있는 경우가 있었다. 네트워크 약리학에서 사용되는 생용성이나 약물유사성을 고려하는 방식은 합성의약품에서 유래된 지표로서, 보다 한약의 특수성을 고려한 유효성분을 검출하는 방법론이 필요하다.

최근 중국을 중심으로 활발히 연구되는 Quality-marker (이하 Q-marker)에 대한 개념은 한약의 유효성분을 파악할 수 있는 새로운 가능성을 제시해준다. Q-marker는 한약의 체계적인 질 관리에 필요한 새로운 지표성분의 발굴을 위해 천진대학약학원의 Changxio Liu 교수가 제안한 개념이다. 그는 크로마토그래피 결과상에서 특이적으로 검출 가능하며 약물의 생물학적 활성도 혹은 성질에 유의하게 관여하는 성분을 Q-marker라 정의하였다. Q-marker의 기준 중에는 알려진 한약 적응증에 대한 유효성분을 발굴하는 과정도 포함되어 있어 참조할 가치가 높다. 예를 들어, 중국약과대학의 Zunjian Zhang, Fengguo Xu 교수와 그 연구진들은 네트워크 약리학을 활용하여 대승기탕의 장폐색에 대한 유효성분을 예측한 뒤, 유효성분들의 조합과 대승기탕 추출물이 생물학적 활성이 동등하다는 것을 보여주었다.²⁸⁾ 이와같이, Q-marker의 개념을 참조하여 한약의 약리효능을 대표하는 한약성분을 파악한다면, 한약의 효능을 대표하는 물질을 파악함으로써 보다 효율적인 약물중심 접근법을 수행할 수 있을 것이다. Q-marker에 대한 개괄적인 고찰과 가이드라인은 최근 출판된 논문에서 확인해 볼 수 있다.^{29,30)}

두번째로, 기존의 네트워크 약리학 분석에 사용되는 성분-표적 예측 방식은 단순히 성분과 표적 사이의 상호작용만을 알려준다는 점이다. 이러한 성분-표적 예측 방법은 한약성분의 표적에 대한 정확한 작용기전을 알기 어렵기, 한의학 이론 규명에 한정적인 역할을 할 수 밖에 없다. 이에, Lee 등³¹⁾은 자연어 처리 모델 중 하나인 mol2vec과 유전체 변이 전사체 데이터를 조합하여, 한약성분에 대해 활성-억제 표적을 예측해주는 인공지능 모델을 개발하였다. 이 모델은 단순히 훈련 데이터 세트 안에서의 성능 뿐만 아니라, COVID-19에 사용되는 약물-표적쌍을 포함한 다양한 독립 데이터 세트에서도 높은 정확도를 나타내어, 개발된 모델이 범용적인 성능을 보일 수 있음을 보여주었다. 이러한 성분-표적 예측 모델의 발전은 한약 성분에 대한 작용기전을 예측함으로써, 한의학 이론 연구에 사용될 수 있는 풍부한 정보를 제공해 줄 것으로 기대된다.

2) 약물중심 접근법을 통한 한의학 이론 추론 과정에서의 제약과 발전방향

약물중심 접근법은 한약의 기전을 기반으로 한의학 이론을 연구하는 방법으로, 연구과정에서 발생할 수 있는 문제점이나 제약도 검토해볼 필요가 있을 것이다. 먼저, 한의학 이론의 변천과 주요 개념

의 의미변화가 있을 수 있음을 충분히 고려하여 연구에 임해야 한다는 점이다. 예를 들어, 한의학 병증 중 하나인 鬱證은 《황제내경》과 같은 초기에는 독립된 병증이 아니라 뻣뻣하게 막히거나 답답한 자연현상이라는 사전적 의미로 주로 사용되었다. 이후, 《단계심법》에서 <육울(六鬱)>이라는 목차가 나오면서 鬱證 자체에 대한 병리적인 논의가 확장되었으며, 《경약전서》에 이르러서는 정서적인 요인이 鬱證의 원인으로 추가되었다.³²⁾ 만약 이런 鬱證에 대한 시대적인 변화를 고려하지 않은 채 鬱證에 사용되는 한약의 기전을 분석하여 鬱證에 대한 생물학적 상관물을 탐구한다면, 이는 현대의 鬱證의 개념과 다른 결과를 도출할 위험이 있을 것이다.

또한, 약물중심 접근법을 통해 얻어진 한의학 이론에 대해 생물학적 상관물을 어떻게 해석할 수 있는지를 생리적, 병리적, 진단의 관점에서 확인해보는 과정이 필요하다. 앞에서 소개한 脾氣虛證에 대한 생물학적 기반과 한약 치료전략 탐구 연구²⁴⁾에서는, 脾氣虛證에 사용된 약물의 기전을 통해 파악한 생물학적 상관물이 脾氣虛證 증상과 관련된 단백질과 脾氣虛證과 밀접하게 관련된 질환인 만성위염과 과민성 대장 증후군 환자의 전사체 데이터와 밀접하게 관련된다는 것을 상호 확인하고 있다. 이처럼 한약의 기전을 바탕으로 추론된 생물학적 상관물에 대해서는 검증하는 과정이 반드시 필요하며 이를 통해 약물중심 접근법의 신뢰성을 높일 수 있을 것이다.

결론

본 연구에서는 네트워크 약리학을 이용한 한약 연구방법을 소개하고, 네트워크 약리학에 기반한 약물중심 접근법이 한의학 이론 연구에 어떻게 활용될 수 있는지 연구사례들을 통해 그 가능성을 살펴보았다. 그리고 앞으로 약물중심 접근법으로 한의학 이론연구가 활성화되기 위해 어떤 문제가 해결되고 개선되어야 할지 검토해보았다. 네트워크 약리학은 한약-성분-표적 네트워크의 구축과 구축된 네트워크의 분석을 통해 시스템수준에서 한약의 기전을 파악할 수 있는 유용한 도구이다. 최근 이를 활용하여 한의학의 기미론, 변증, 사상체질과 같은 한의학 이론에 대한 연구가 이루어졌다. 주로 한약의 한열 성질과 비기허 등 변증, 사상체질과 관련된 생물학적인 상관물을 찾는데 초점이 맞추어져 있다. 이와 같은 약물중심 접근법에 입각한 한의학 이론 연구는 기존의 한의학 이론의 현대화 연구나 과학적 근거를 확보하는 연구에 새로운 방법론을 제공할 수 있을 것이다. 앞으로 이런 방식의 연구가 활성화되기 위해서는 네트워크 약리학 기법 그 자체에 대한 보완과 최근 발전하고 있는 인공지능 등 새로운 데이터 사이언스 방법들과의 접목도 필요하다. 이러한 연구들을 통해 한의학 이론에 대한 수준높은 과학적 근거가 확보되기를 기대한다.

Acknowledgement

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술 연구개발사업 지원(HF20C0087), 그리고 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원(2017R1C1B5018100)을 받아

수행된 연구임.

References

1. Lee S. Understanding Cold and Hot Pattern Classification Based on Systems Biology. *J Physiol Pathol Korean Med.* 2016;30(6):376-84.
2. Moncrieff J. Research on a “drug-centred” approach to psychiatric drug treatment: Assessing the impact of mental and behavioural alterations produced by psychiatric drugs. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(2):133-40.
3. Zhang R, Zhu X, Bai H, Ning K. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Front Pharmacol.* 2019;10(123):1-14.
4. Hopkins AL. Network pharmacology. *Nature Biotechnology.* 2007.
5. Lee WY, Lee CY, Kim YS, Kim CE. The methodological trends of traditional herbal medicine employing network pharmacology. *Biomolecules.* 2019;9(8):362.
6. Ru J, Li P, Wang J, Zhou W, Li B, Huang C, et al. TCMSp: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J Cheminform.* 2014;6(1):1-6.
7. Xue R, Fang Z, Zhang M, Yi Z, Wen C, Shi T. TCMID: Traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(D1):1089-95.
8. Wu Y, Zhang F, Yang K, Fang S, Bu D, Li H, et al. SymMap: An integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D1110-7.
9. Kim SK, Nam SJ, Jang H, Kim A, Lee JJ. TM-MC: A database of medicinal materials and chemical compounds in Northeast Asian traditional medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(1):1-8.
10. Xu X, Zhang W, Huang C, Li Y, Yu H, Wang Y, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability. *Int J Mol Sci.* 2012;13(6):6964-82.
11. Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem.* 2016;11(11):1117.
12. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-13.
13. Ye H, Ye L, Kang H, Zhang D, Tao L, Tang K, et al. HIT: Linking herbal active ingredients to targets. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(SUPPL. 1):1055-9.
14. Ding H, Takigawa I, Mamitsuka H, Zhu S. Similarity-based machine learning methods for predicting drug-target interactions: A brief review. *Brief Bioinform.* 2013;15(5):734-47.
15. Lengauer T, Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6(3):402-6.
16. Vidal D, Garcia-Serna R, Mestres J. Ligand-Based Approaches to In Silico Pharmacology. In: Bajorath J, editor. *Cheminformatics and Computational Chemical Biology.* 1st ed. Totowa: Humana Press; 2010. p. 489-502.
17. Liu X, Ouyang S, Yu B, Liu Y, Huang K, Gong J, et al. PharmMapper server: A web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(SUPPL. 2):5-7.
18. Fang J, Liu C, Wang Q, Lin P, Cheng F. In silico polypharmacology of natural products. *Brief Bioinform.* 2017;19(6):1153-71.
19. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(43):15545-50.
20. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(suppl_1):D258-61.
21. Ogata H, Goto S, Sato K, Fujibuchi W, Bono H, Kanehisa M. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 1999;27(1):29-34.
22. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(suppl_1):D514-7.
23. Fu X, Mervin LH, Li X, Yu H, Li J, Mohamad Zobir SZ, et al. Toward Understanding the Cold, Hot, and Neutral Nature of Chinese Medicines Using in Silico Mode-of-Action Analysis. *J Chem Inf Model.* 2017;57(3):468-83.
24. Wang X, Wu M, Lai X, Zheng J, Hu M, Li Y, et al. Network Pharmacology to Uncover the Biological Basis of Spleen Qi Deficiency Syndrome and Herbal Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2974268:1-20.
25. Lee WY, Lee CY, Kim CE, Kim JH. Investigating the Biomarkers of the Sasang Constitution via Network Pharmacology Approach. *Evidence-based Complement*

- Altern Med. 2021;6665130:1-10.
26. Park SC, Trinh TA, Lee WY, Baek JY, Lee S, Choi K, et al. Effects of estrogen inhibition formula herbal mixture for danazol-induced precocious puberty in female rats: an experimental study with network pharmacology. *Integr Med Res.* 2021;10(3):1-9.
27. Park SY, Park JH, Kim HS, Lee CY, Lee HJ, Kang KS, et al. Systems-level mechanisms of action of Panax ginseng: a network pharmacological approach. *J Ginseng Res.* 2018;42(1):98-106.
28. Li D, Lv B, Wang D, Xu D, Qin S, Zhang Y, et al. Network Pharmacology and Bioactive Equivalence Assessment Integrated Strategy Driven Q-markers Discovery for Da-Cheng-Qi Decoction to Attenuate Intestinal Obstruction. *Phytomedicine.* 2020;72(153236):1-9.
29. Zhang T, Bai G, Han Y, Xu J, Gong S, Li Y, et al. The method of quality marker research and quality evaluation of traditional Chinese medicine based on drug properties and effect characteristics. *Phytomedicine* [Internet]. 2018;44(15):204-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.02.009>
30. Yang W, Zhang Y, Wu W, Huang L, Guo D, Liu C. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2017;7(4):439-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2017.04.012>
31. Lee W-Y, Lee C-Y, Kim C-E. Predicting activatory and inhibitory drug-target interactions based on mol2vec and genetically perturbed transcriptomes. *bioRxiv.* 2021.
32. Kim S, Choi Y, Jung I-C, Lee MY, Yang C. A Review on the Concept Establishment of Stagnation Syndrome. *Korean Soc Orient Neuropsychiatry.* 2020;31(2):121-33.