

중국 네트워크약리학 데이터베이스 구축 현황 및 TCMSP의 활용가능성 검토 - 사상체질의학의 약물을 중심으로 -

황상문 · 백종민 · 서수연 · 권영규*

부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학부

Status of Construction of TCM Network Pharmacology Databases and Potential Application of TCMSP to Korean Traditional Medicine - mainly with Sasang-related Herbs

Sang Moon Hwang, Jongmin Beck, Su Yeon Suh, Young Kyu Kwon*

Division of Longevity and Biofunctional Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

The purpose of this study was to understand how the network pharmacology databases of traditional medicine in China are established and provide suggestion for successful implementation in Traditional Korean Medicine. We searched for network-pharmacology-related TCM Databases provided on the internet, and analysed their contents. Then, we compared herbs related to Sasang with herbs of the TCM Databases. We chose 8 network-pharmacology-related TCM Databases. They shared information about compounds, herbs, formulae, drugs, targets and diseases, and provided interaction networks between these components. In comparison with herbs related to Sasang, TCMSP Database did not have information about 99 herbs in total, and 25 herbs included in major Sasang formulae. The implications and recommendations for Traditional Korean Medicine researches were discussed. Based on the results of this primary study, more related studies should be carried out in the future.

keywords : Network pharmacology, Systems biology, TCMSP, TCM, Traditional Korean medicine, Sasang Medicine

서 론

한의학은 예로부터 ‘소우주(小宇宙)’ 개념의 인체관을 통하여 같은 질병이라도 개개인의 상태에 맞게 차별된 치료법을 시행하여 왔으며, 인체를 유기체로서 바라보는 전체론적인 관점(Holistic Approach)과 ‘변증논치(辨證論治)’라는 고유의 체계를 바탕으로 질병을 진단하고 치료하는 특성을 가진다¹⁾. 이러한 특성으로 인하여 한의학적 연구라는 주제는 현대과학, 특히 분석적인 방법론과 상충되는 것으로 간주되고, 이의 과학화에 회의적인 시각으로 간주되고 있는 실정이다.

한편, 환원주의적 생명과학 연구는 20세기 후반부터 인간 유전자의 구성을 밝히는 것을 비롯하여 그 동안 해결하지 못했던 여러 생물학적 문제를 밝히고, 질병의 진단과 치료에 획기적 진보를

가져오는 엄청난 공헌을 하였다²⁾. 그러나 다른 한편으로 영국 옥스퍼드대학의 생리학자 Denis Noble 교수가 『The Music of Life: Biology Beyond Genes』에서 지적하였듯이 현대 생물학의 환원주의적 관점은 한 개체의 생명현상을 설명하는데 한계가 있으며, 생명현상은 DNA뿐만 아니라 세포, 조직 등 인체의 다양한 구성인자들의 상호 작용에 의해 좌우되기 때문에 거시적이며 통합적인 접근이 요구된다. 최근에는 생명과학 연구에서 종전의 환원주의적 미시생물학 일색의 관점에서 융합 학문, 거시적·통합적 패러다임으로 전환되면서 시스템생물학(Systems Biology)적 접근이 각광받고 있다. 인간게놈프로젝트와 함께 기능적 시스템을 기반으로 개체를 이해하고자 하는 피지옴(Physiome) 연구가 두각을 나타내고³⁾, 생체 실험 위주의 연구 풍토를 벗어나, 컴퓨터를 이용한 생체 시뮬레이션 모델의 구축과 이를 활용한 연구에 많은 연구진이 참

* Corresponding author

Young Kyu Kwon, Division of Longevity and Biofunctional Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, Korea

E-mail : kwon@pusan.ac.kr ·Tel : +82-51-510-8471

Received : 2015/05/20 ·Revised : 2015/11/16 ·Accepted : 2015/11/24

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

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2015.12.12.29.6.443>

Available online at <http://www.hantopic.com/kjopp/KJOPP.htm>

여하고 있다⁴⁾.

반면, 한의학 연구 분야에서 피지옴 연구나 네트워크 약리학과 같이, 시스템 생리학적 방법론을 활용한 연구는 드문 실정이다. 전세계적으로 가상심장 관련 피지옴 연구는 선도적 분야로 인정받으며 시뮬레이션, 모델링, 분자 레벨의 시스템적 접근 등 미국, 영국, 일본 등에서 여러 관련 연구가 진행되고 있고⁵⁾ 한의학 분야에서는 Shim⁶⁾의 연구에서 사상의학에 대한 피지옴적 접근의 필요성이 제기된 바 있다. 그러나 정체관이라는 한의학과 피지옴의 공통점에도 불구하고 한의학 연구에 있어서 시스템 생리학적 접근을 활용한 연구⁷⁾는 드물다. 특히, 피지옴 개발과 같이 Bottom-up 방식으로 한의학에 시스템 생리학적인 접근을 시도하는 경우 외에, Top-down 방식으로 시스템 생리학적 연구 방법론을 한의학에 적용하여 한약의 효능 연구 등을 수행할 수 있기 때문에 한의학 연구에 시스템 생리학적 접근법의 활용 가치는 매우 높다고 할 수 있다.

우리의 현황과 달리, 중국에서는 여러 가지 목적과 연구 방법에 따라 TCM 관련 데이터베이스가 다양하게 구축되어 활용되고 있는데, 처방, 약물, 성분에 대한 자료만 제공하는 데이터베이스나 약물과 성분에 대한 자료를 제공하는 경우뿐만 아니라 처방, 약물, 성분, 표적, 질병 등의 관련성에 대하여 통합적인 정보를 제공하는 데이터베이스가 구축되어 전통 약물의 효과와 안전성에 대한 근거 마련과 더불어 통합적인 연구의 기반으로 활용되고 있다. 중국은 국가 주도의 전통의학 연구와 지원이 활발하여 다양한 방면에서 연구 성과를 보이고 있는 반면, 국내에서는 기구축된 시스템 생리학

데이터베이스 기반의 전통약물에 대한 시스템 생물학적 효능 연구가 미흡하다. 특히, 중국의 TCMSPT(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform)에서는 상용 전통 약물에 대한 성분, 질병 표적에 대한 통합적인 분석 자료를 제공하고 있어 다양한 연구 성과로 귀결되고 있다.

이에 따라, 본 연구는 우리 한의학계에서도 시스템 생리학적 연구방법론의 도입 및 활용에 대한 필요성을 검토하고, 중국의 네트워크 약리학 연구 사례를 중심으로 전통의약학과 시스템생물학 연구 현황을 소개함으로써, 관련 연구가 부족한 국내의 현실을 개선하고 한의학의 새로운 근거 창출에 기여할 수 있는 기초연구 분야에서 시스템생물학의 도입 필요성 및 가능성을 제시하고자 한다.

본 론

1. TCM 네트워크 약리학 관련 Database 구축 현황 및 Target Database 선정

중국의 시스템생물학적 방법론을 도입한 분야는 전통약물에 대한 스크리닝 혹은 안전성 확보 등 다양한 목적으로 시스템을 구축하고 있는데, 특히 네트워크약리학이라는 방법론을 도입하여 TCM 연구를 수행하기 위한 많은 데이터베이스 및 리소스를 확보하고 있다. Li⁸⁾는 중국과 대만의 TCM 관련 데이터베이스를 크게 3부류로 나누었는데, 구체적으로 약물 관련 데이터베이스, 생체분자 네트워

Table 1. Public databases and resources related to TCM network pharmacology⁸⁾

Category	Name	Description	Web
Herb related databases	TCM-ID9 (Traditional Chinese Medicine Information Database)	Contains 1197 formulae, 1098 medicinal herbs and 9852 herbal ingredients	http://tcm.cz3.nus.edu.sg/group/tcm-id
	TCM Database@Taiwan ¹⁰⁾	Contains more than 20000 pure compounds isolated from 453 TCM ingredients	http://tcm.cmu.edu.tw
	TCMGeneDIT ¹¹⁾	Provides association among TCM and genes, diseases, TCM effects and TCM ingredients through text-mining	http://tcm.lifescience.ntu.edu.tw
	CHMIS-C ¹²⁾ (Comprehensive Herbal Medicine Information System for Cancer)	Contains 203 cancer-related molecular targets, 527 anticancer herbal formulations, 937 individual ingredients and 9366 phytochemicals	http://sw16.im.med.umich.edu/chmis-c
	TCMID ¹³⁾ (Traditional Chinese Medicines Integrated Database)	Contains 47000 prescriptions, 8159 herbs, 25210 compounds, 6828 drugs, 3791 diseases and 17521 related targets collected from different resources and through text-mining	http://www.megabionet.org/tcmid
Biomolecular network resources (only shows protein-protein interaction databases)	HPRD ¹⁴⁾ (Human Protein Reference Database)	Human protein-protein interaction data manually extracted from the literature	http://hprd.org
	MINT ¹⁵⁾ (Molecular Interaction database)	Focuses on experimentally verified protein-protein interactions in scientific literature	http://mint.bio.uniroma2.it/mint
	STRING ¹⁶⁾ (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins)	A database of known and predicted protein interactions derived from four sources: Genomic Context, High-throughput Experiments, Coexpression and Previous Knowledge	http://string-db.org
	DIP ¹⁷⁾ (Database of Interacting Proteins)	Experimental protein-protein interaction data	http://dip.doe-mbi.ucla.edu
	BioGRID ¹⁸⁾	Integrates protein-protein interaction data through comprehensive curation efforts	http://thebiogrid.org/
Phenotype network resources	OMIM ¹⁹⁾ (Online Mendelian Inheritance in Man)	A comprehensive, authoritative compendium of human genes and genetic phenotypes	http://www.omim.org
	UMLS ²⁰⁾ (Unified Medical Language System)	Contains more than 2 million names for 900000 concepts from biomedical vocabularies, and 12 million relations among these concepts	http://www.nlm.nih.gov/research/umls
	HPO ²¹⁾ (Human Phenotype Ontology)	Uses information from OMIM and the medical literature and contains approximately 10000 terms	http://www.human-phenotype-ontology.org

크 리소스, 표현형 네트워크 리소스 등이다(Table 1).

이 중, 약물 관련 데이터베이스는 중의학의 처방, 처방을 구성하는 약물, 약물의 구성 성분에 대한 정보를 제공하는 것으로 한다. 또한 구성 성분과 인체의 표적(단백질) 사이의 관계, 표적과 질병 사이의 관계 및 네트워크 분석 등에 대한 정보를 통합적으로 제공하고 있다. 또한, 생체분자 네트워크 리소스는 성분과 단백질, 유전자 등 표적들 사이의 관계에 대한 정보를 제공하며 문헌 조사, 실험, 다른 리소스로부터 얻은 지식을 기반으로 한다. 마지막으로, 표현형 네트워크 리소스는 단백질, 유전자 등의 표적과 질병, 표현형 사이의 관계에 대한 정보를 제공하는데 이는 문헌 조사, 임상, 다른 리소스로부터 얻은 지식을 기반으로 한다.

Table 1에 열거된 데이터베이스를 포함하여, 중국과 대만에서는 TCM 데이터베이스가 다수 운영되고 있다. 이 중, 최근에 구축되어 TCM 네트워크 약리학 연구에 직접 활용 가능한 데이터베이스로는 TCM-ID, TCM Database@Taiwan, TCMGeneDIT, CHMIS-C, TCMID, TCMSP, Chem-TCM, HIT와 같이 총 8개의 데이터베이스를 들 수 있는데, 이들은 각각 다양한 목적과 연구방법에 따라 구축되어 있다(Table 2). TCM-ID, TCM Database@Taiwan과 같이 약물 및 성분에 대한 자료를 중점적으로 제공하는 데이터베이스가 있는 반면, TCMGeneDIT, CHMIS-C, TCMID, TCMSP, Chem-TCM, HIT와 같이 약물 및 성분 뿐만 아니라 표적, 질병의 관련성에 대해서 통합적인 정보를 제공하는 데이터베이스도 있다.

이들을 구체적으로 살펴보면, 2005년 구축된 TCM-ID (Traditional Chinese Medicine Information Database)는 1197개 처방과 1098개의 약용 약물 및 9852개의 성분을 포함하고 있으나 성분과 표적 사이의 관계는 나와 있지 않다⁹⁾. TCM Database@Taiwan은 453개의 TCM 성분에서 분리된 20000개의 단일 성분에 대한 내용을 제공하고 있으며 다수 성분에 대한 자세한 정보를 제공하는 반면 성분과 관련된 약물-표적 간의 정보는 정리되어 있지 않고 주요 성분의 특징 및 2D, 3D 구조 위주의 정보를 제공한다²²⁾. 2008년 구축된 TCMGeneDIT는 TCM과 유전자, 질병, TCM의 효과 및 약물 성분에 관하여 텍스트-마이닝을 통한 상관관계를 제공한다¹¹⁾. 2005년 구축된 CHMIS-C는 203개의 암 관련 분자 표적과 527개의 항암 약물 제제들, 그리고 937개의 개별 성분과 9366개의 식물성 화학물질에 대한 정보를 가지고 있으며¹²⁾, 2013년에 시작된 TCMID는 다양한 리소스와 텍스트-마이닝을 통해 수집된 47000개의 처방, 8159개의 약물(Herbs), 25210개의 성분, 6828개의 약(Drugs), 3791개의 질병과 17521개의 관련 표적들에 관한 정보를 제공하며 성분-표적-질병 간의 네트워크를 보여주며

TCM과 현대 생명공학을 잇는 다리역할을 하고 있다¹³⁾. 이상 5개의 데이터베이스는 Li⁸⁾의 분류 중 약물 관련 데이터베이스에 해당한다 (Table 1).

TCMSP (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)는 2012년에 구축되어, 499개의 약물(Herbs), 29384개의 성분, 3311개의 표적, 837개의 질병에 대한 내용을 포함하며 약물 및 성분들의 구조와 약동학 속성, 그리고 성분-표적-질병 간의 네트워크 정보를 제공한다. TCMSP는 TCM 이론에 기반한 새로운 방제를 개발하고, 활성 성분을 기반으로 약물을 식별하고 선별하는 등 시스템 약리학 연구의 통합플랫폼으로서의 역할을 목표로 구축되었다²³⁾. 2007년 구축된 CHEM-TCM(<http://chemtcm.com/database.html>)은 TCM과 서양의학을 분자레벨에서 연계시켰다²⁴⁾. 2010년에 구축된 HIT(<http://lifecenter.sgst.cn/hit>)는 약물의 활성성분과 표적을 연결하는데, 1300개의 약물과 586개의 성분, 1301개의 표적 정보를 포함한다²⁵⁾.

본 연구에서는 TCM 관련 데이터베이스 중 TCMSP의 사례를 중심으로 구체적인 현황을 분석하고 한의학에 적용시 고려사항을 도출하였는데, 다양한 데이터베이스 중 TCMSP를 선정하게 된 근거는 Ru²³⁾의 연구에서 기술된 TCMSP의 특징에 기인한다. 우선, TCMSP에서는 흡수, 분포, 대사, 배설과 같은 약물의 약동학적 정보를 포함한 데이터베이스의 양이 방대하다. 또한, 이를 직접 활용하여 2012년부터 2014년 말까지 총 20편의 약물 효능 연구 논문을 지속적으로 발표하였다. 이처럼 TCMSP는 시스템 약리학을 기반으로 약물의 활동성 물질, 약효성분의 표적을 밝혀 약효물질과 질병과의 관계를 밝히고 있다. TCMSP의 데이터베이스는 약물-표적 간의 네트워크와 약물-질병 간의 네트워크를 통해 중약의 효능과 독성을 예측하고 약물의 기전을 밝히며 TCM 이론을 규명하고 중약 기반의 새로운 신약 개발을 가능케 하는 기초연구를 위한 기반을 마련하고 있으므로, 이를 한의학에 적용할 경우, 한의학의 분자생물학적인 미시 분석적 연구 방법론에 직접 활용 가능하다. 또한, 해당 웹사이트(<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)를 통해 TCMSP에서 구축한 알고리즘 기반으로 약물 효과에 대한 통합적인 정보 분석 결과를 제공하고 있다는 점에서 향후 한의약 효능의 근거 마련 및 신약 개발을 위한 연구에 참고할 가치가 있기 때문이다.

TCMSP에 대해 구체적으로 살펴보면, Ru²³⁾는 TCMSP 데이터베이스가 총 3개의 카테고리 분류된다고 밝히고 있다. TCMSP는 ① 성분(Compounds), 표적, 질병의 정보, ② 약물 성분(Herbal ingredients)의 약동학 관련 정보(Fig. 1. C1), ③ 성분-표적 간의 관계(Fig. 1. C2)와 표적-질병 간의 관계(Fig. 1. C3)를 다루고 있

Table 2. Summary and comparison of TCM network pharmacology DBs

	Formulae	Herbs	Compounds	Drug	Target	Disease	기타/비고
TCM-ID ⁹⁾	o	o	o				
TCM Database@Taiwan ¹⁰⁾		o	o				성분들의 구성, 구조
TCMGeneDIT ¹¹⁾		o	o		o	o	
CHMIS-C ¹²⁾	o	o	o		o	o	암 관련
TCMID ¹³⁾	o	o	o	o	o	o	네트워크 분석 제공
TCMSP ²³⁾	o	o	o		o	o	성분들의 구조, 속성 네트워크 분석 제공
CHEM-TCM ²⁴⁾		o	o		o		
HIT ²⁵⁾		o	o		o		

다. 약물의 효능은 ③의 성분-표적 관계(Fig. 1. C2)와 표적-질병 관계(Fig. 1. C3)를 비교하여 성분-표적-질병의 관계를 도출함으로써 분석되는데, 이 때, ①과 ②의 정보가 사전 작업을 위한 데이터로 활용된다. 이 때, DrugBank, PubChem 등의 외부 데이터베이스의 정보를 참조하게 된다.

TCMSP를 활용한 약물의 효능 연구 과정을 감초의 사례를 통해 설명하면, Fig. 2와 같다. 감초에 함유된 280개 성분 중 약동학적 스크리닝 작업을 통해 선별된 69개의 유효성분은 성분-표적 네트워크와 표적-질병 네트워크를 통해 서로 연계된다. 이러한 약물-성분-표적-질병 간의 연결 작업을 통해 약물에 포함된 다양한 성분의 효능이 밝혀지게 된다. 이 때, Fig. 1의 데이터베이스가 활용되는데, 유효성분 선별시 ② 약물 성분(Herbal ingredients)의 약동학 관련 정보(Fig. 1. B1 B2 B3)가 활용되고, 약물-성분-표적-질병 간의 연결 작업시 ③ 성분-표적 간의 관계(Fig. 1. C2)와 표적-질병 간의 관계(Fig. 1. C3) 정보가 활용된다. ① 성분(Compounds), 표적, 질병의 정보는 모든 과정의 기본 데이터로 활용된다.

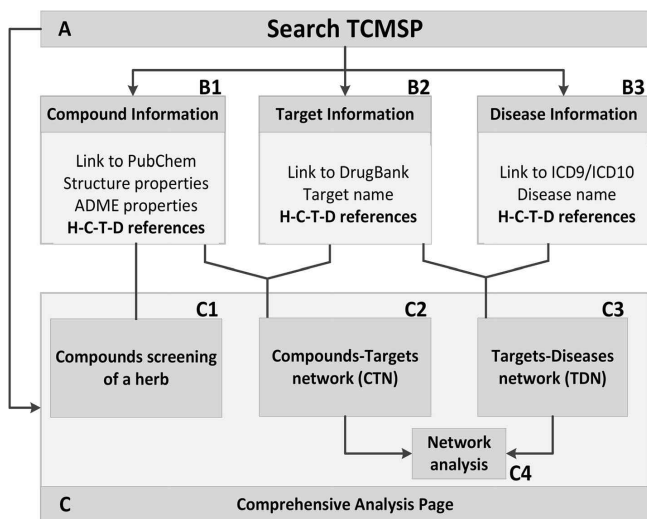


Fig. 1. Database scheme and search flow chart.

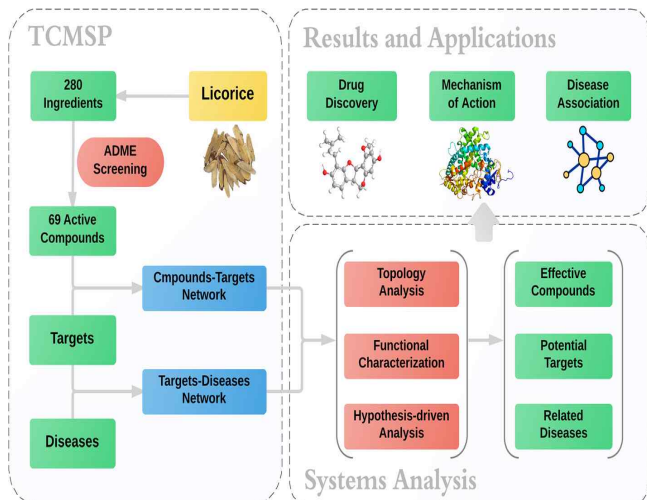


Fig. 2. Workflow of the general TCMSP based research.

Table 3. Comparison between Sasang herbs and TCMSP DB

	Total amount of Sasang Herbs		Main Sasang Formulae	
	Sasang Herbs	Herbs in TCMSP DB (499)	Herbs in major Sasang-formulae	Herbs not in TCMSP DB
SE type	83	66	46	7
SY type	88	55	31	4
TE type	98	55	44	14
TY type	10	4		
Total	279	180	121	25

Table 4. Sasang Herbs of main Sasang formulae which are not in TCMID DB

	Sasang herbs Korean name	TCMID name
SE type (7 herbs)	백하수오	何首烏 Polygonum multiflorum
	적하수오	何首烏 Polygonum multiflorum
	산사	山楂 Crataegus pinnatifida
	보골지	補骨脂 Psoralea corylifolia
	적석지	赤石脂 Halloysitum Rubrum
	청밀	蜂蜜 Apis cerana
	계육	雞肉 Gallus gallus domesticus
SY type (4 herbs)	석고	石膏 Gypsum Fibrosum
	생지황	生地黃 Radix Rehmanniae
	활석	滑石 Talcum
	인동등	忍冬藤 Lonicera japonica
TE type (14 herbs)	녹용	鹿茸 Cervus nippon, Cervus elaphus
	오미자	五味子 Schisandra chinensis
	맥문동	麥冬 Ophiopogon japonicus
	원지	遠志 Polygala tenuifolia
	용안육	龍眼肉 Arillus Longan
	제조	蟻蟻 Holotrichia diomphalia
	행인	杏仁 Prunus armeniaca
	지근백피	樺根皮 Cortex Toonae Sinensis
	사각	犀角 Rhinoceros unicornis, Rhinoceros sondaicus, Rhinoceros sumatrensis
	대두황권	大黃豆卷 Semen Sojae Germinatuae
영양각	羚羊角 Cornu Saigae Tataricae	
TY type (4 herbs)	사향	Moschus moschiferus, Moschus berezovskii, Moschus sifanicus
	금박	金箔 Aurum
	웅담	Selenarctos thibetanus, Ursus arctos

2. 사상체질의학에 대한 TCMSP 데이터베이스의 활용 가능성

TCMSP와 같은 시스템 생물학 기반의 약물 데이터베이스를 한의학 연구에 직접 적용하기 위해서는 중의학과 차별화되는 한의학의 특징에 기존 데이터베이스를 최적화하는 작업이 필요하다. 이러한 한의학의 차별화된 특징으로는 사상체질의학을 들 수 있는데, 사상체질의학 약물과 TCMSP 데이터베이스의 약물을 상호 비교함으로써 TCMSP와 같은 중의학 데이터베이스를 활용하여 한의학 데이터베이스를 설계시 고려되어야 할 사항을 도출하였다. 이를 통해, 중국에 비하여 아직 미흡한 우리 한의학의 시스템 생물학 기반의 효능 연구의 차별화 가능성을 검토하고자 하였다.

우선, 사상체질의학에서 쓰이는 약물과 TCMSP 데이터베이스의 약물 499개와 비교하여, 한의학 연구에 TCMSP를 적용하기 위해 TCMSP에 추가로 정보 반영이 필요한 약물을 도출하였다. 사상체질의학 약물에 해당하는 소음인 약물 83개, 소양인 약물 88개,

태음인 약물 98개, 태양인 약물 10개 중 TCMSP 데이터베이스에서 제공되고 있는 약물은 각각 66개, 55개, 55개, 4개이다(Table 3). 전체 사상체질의학 약물 279개 중 TCMSP에 포함된 약물의 수는 총 180개로 64.5%의 사상체질의학 약물이 이미 TCMSP에 반영되어 있었으며, 35.5%(99개)의 사상체질의학 약물이 추가로 TCMSP에 반영이 필요하였다.

그리고 약물의 범위를 좀 더 축소하여, 사상체질의학의 주요 처방에 활용된 약물과 TCMSP의 약물을 비교함으로써, TCMSP가 반영해야할 사상체질의학 약물의 최소 범위를 산출하였다. 사상체질의학의 주요 처방인 소음인 27개, 소양인 16개, 태음인 24개 처방에 사용되는 사상체질의학 약물은 소음인 46개, 소양인 31개, 태음인 44개 약물인데, 이 중에서 TCMSP 데이터베이스에서 제공되지 않는 약물은 소음인 7개, 소양인 4개, 태음인 14개로 산출되었다(Table 3). 즉, 사상체질의학 주요 처방에 활용된 약물 121개 중 이미 TCMSP에 반영된 약물은 79.3%(96개)이므로, 최소 20.6%(25개)의 약물이 추가로 TCMSP에 반영되어야만 TCMSP를 활용하여 사상체질의학의 주요 처방에 대한 시스템생물학적 효능 연구가 가능하다.

다만, 사상인의 주요 처방에 쓰이는 약물 중에서 TCMSP 데이터베이스에서 찾을 수 없는 약물 25개를 TCMSP의 499개 약물보다 더 많은 8159개의 약물 데이터베이스를 가진 TCMID에서는 모두 포함하고 있었다. 이들을 약물이름을 기준으로 검색한 결과는 Table 4와 같다.

고찰

한의계에서 연구가 본격적으로 시작된 이래 과학적 방법론을 도입한 연구는 실험연구가 주를 이루고 있다. 의미가 있는 연구 성과가 도출되고 있음에도 불구하고 방법론이나 과학화라는 지향에 대하여 회의적인 견해 혹은 보완 필요성은 여전히 제기되고 있다. 특히, 분자수준의 실험연구 방법론이나 연구결과가 바로 신체 차원의 결과로 해석되는 문제와 임상 적용의 한계에 대한 문제 제기는 한의계에서 지속되었다. 최근에는 서양과학계를 비롯하여 의학계에서도 이에 대한 논의가 이루어지고 있으며 한의학이론과 시스템생물학의 유사성에 대한 제언도 있다^{8,26)}. 특히 주목할 점은 과학계와 의학계에서는 단순한 문제 제기에 그치지 않고, 다차원적 고려와 접근을 통한 문제해결의 가능성을 구체적인 방법론과 함께 제시하고 있다는 점이다.

시스템 생물학은 기존 의학의 'One Disease-One Target', 'One-Size-Fits-All' 개념 중심의 질병 치료가 개인맞춤의학으로 변화하는 과정에서 대안이 될 수 있는데, 예를 들어 당뇨병을 비롯하여 만성질환의 치료에 있어서 영양, 심리, 라이프 스타일 등의 요인을 고려하는 개인맞춤치료에서 중요한 역할을 하며, 한약 처방의 '다중 표적 약리학'에서 기전을 이해하는데 유용하며, 실제 류마티스 관절염 환자를 세부 유형으로 구분하여 치료하는 중의학 이론의 구체적인 근거²⁷⁾가 되고 있으므로, 개인맞춤의학에 대한 시스템 생물학적 접근 가능성을 높이 평가하고 있다²⁸⁾.

또한 질병에 대한 개념 차이가 있는 증(證)에 대한 연구를 비

롯하여 유사 처방의 적응증 차이에 대한 연구를 시스템생물학적으로 접근함으로써 한열개념이나 대시호탕과 소시호탕의 비교에 대한 과학적 근거를 제시하고 있다.

2007년 Li²⁹⁾는 신경-내분비-면역(NEI:Neuro-Endocrine-Immune) 시스템의 네트워크 분석을 통하여 한증은 호르몬과 열증은 면역과 연관되며 이들 두 네트워크는 신경전달물질(Neuro-transmitters)에 의해 연결되어 있음을 제시함으로써 중의병리학의 중요한 개념인 증(證)에 대한 시스템생물학적인 접근을 제안하였다. 이외에도 네트워크 약리학 혹은 시스템생물학의 방법론을 도입하여 연구가 이루어지고 있는데, 다양한 질병에 대응되는 복합처방의 기전이나 새로운 약물의 탐색^{30,31)}을 비롯하여 질병에 효과적인 약물의 분자(molecules), 세포(cells), 장기(organs) 수준별 효과에 대한 연구³²⁻³⁵⁾가 이루어지고 있다. 또한 Li³⁶⁾는 대시호탕과 소시호탕의 9개 약물에 대한 성분, 표적, 질병을 네트워크에서 연계하여 약동학적으로 비교함으로써 표적 생리활성에 있어서 유사점과 차이점을 분석하여 기본 약물은 치료효과를 담당하고 추가약물은 기본 약물과 추가 약물 사이에 동일 또는 보완적인 단백질을 목표로 삼음으로써 상승작용에 의한 치료효과를 보강한다는 결론을 얻음으로써 처방 최적화의 새로운 방법론이 될 수 있음을 확인하였다.

이처럼 중국에서는 시스템생물학의 방법론을 전통의학에 구체적으로 적용하여 다양한 약물 데이터베이스를 구축하고 해외에서 개발된 공개 데이터베이스와 연계시켜 중의학의 경험에 대한 근거를 확보하거나 새로운 약물을 탐색하는 실용적인 논문을 발표하고 있는데 국내 한의계는 이에 대한 기반조성이나 연구가 미흡한 실정이다. 이러한 상황에서 중의학과 차별적이고 새로운 연구 영역에 대한 연구 가능성 및 데이터베이스 개발 필요성을 검토하기 위하여 사상체질의학의 약물과 주요 처방의 약물 이름을 기준으로 중국의 TCMSP에서 검색한 결과, 사상의학 약물 279개중 99개가 포함되지 않았고 주요처방의 약물 121개 중에서도 25개가 포함되지 않았음을 확인하였다. 또한 주요 처방의 약물 25개에 대하여 TCMID에서도 검색한 결과 약물 이름을 기준으로 할 때, 백수오와 적하수오를 하수오로 통칭하여 약물 구분이 불가능한 경우가 있었고, 서각, 사향, 녹용 등은 기원약물이 다양하여 구분이 모호한 경우가 있었다.

Li⁸⁾는 네트워크 약리학은 유효 약물과 시너지 효과가 있는 처방 조합을 확인할 수 있고, 전통처방의 한약제제의 조합 원칙을 이해할 수 있고, 처방-증후간의 연계 관계를 설명할 수 있으며, 한약제제로부터 새로운 약물을 탐색하는 최적화를 가능하게 한다고 전망하고 있다(Fig. 3).

이와 같이 사상체질의학에도 네트워크 약리학의 방법론을 응용한다면 중의학과 차별된 사상체질의학의 특성을 밝히는데 도움이 될 수 있다고 판단된다. 특히, 사상체질의학은 병증보다 개인의 특성을 중시한다는 점은 '처방-증후'의 관계를 넘어 '처방-증후-개인 특성'의 관계를 설명할 수 있을 것이다. 또한, 개인특성이 잘 변하지 않는다는 점을 강조하는 사상체질의학의 특성을 서양의학의 유전적 특성 및 발현과 질병과의 관계에 대한 연구에 근거하여 이해할 수 있으며, 무엇보다 사상인마다 사용할 수 있는 약물을 구별하는 임상적 우수성을 '약물-성분-표적-질병' 네트워크에서 전혀 다

른 약물들 사이에 성분, 네트워크 표적 및 질병의 관계에서 ‘겹침’의 양상이나 동일한 사상인의 다른 증들 사이 혹은 다른 사상인의 유사 증 사이에 ‘겹침’의 양상을 분석함으로써 개인차에 대한 설명이 가능할 것이다. 마지막으로 사상체질의학에서 성정의 변화를 중시한다는 이론이나 성정의 편차가 사상인을 결정하며 병증의 근본원인이라는 점에 대하여 사상처방의 ‘약물-성분-표적-질병’ 네트워크와 신경정신과 질환 사이에 관련성 또는 ‘겹침’을 분석하여 검증을 하거나 새로운 질병예방 및 정신과 영역의 새로운 처방조합이나 약효를 예측할 수 있을 것이다.

비록 초보적인 검토 결과이지만, 국내에서도 중국 데이터베이스에서 미처 구축하지 않은 사상체질의학의 약물을 기준으로 데이터베이스를 구축하면 중의학과 다른 한의학의 특징을 시스템생물학 특히 네트워크약리학적으로 접근할 수 있게 됨으로써, 사상체질의학과 중의학의 변증과 상관관계에 대한 비교가 가능하고, 사상체질 처방과 후세방 및 고방의 약물조합의 차별성을 이해할 수 있으며, 사상체질의학의 사상인별 소증과 변증의 증후와 상관관계를 약물-증후의 연관관계로 분석할 수 있으며, 특히, 해외 유전학관련 데이터베이스와 연계시키면 ‘약물-증후-유전’의 관계로 ‘사상처방(약물)-소증-유전인자’로 설명할 수 있을 것이다.

뿐만 아니라, 중국과 다른 별도의 데이터베이스구축과 관계없이 한의학 본초방제의 유효성과 안전성에 대한 분자단위의 실험적 연구와 병행하여 시스템 차원에서 보완하는 연구는 중국의 TCM 데이터베이스와 같은 시스템을 활용할 필요가 있다고 본다.

다만, 본 연구는 관련 선행연구가 부족하여 중국 데이터베이스 사례의 전반적인 상황에 대한 현황을 파악하는 수준에 머물렀으며 중국 데이터베이스 구축의 핵심 알고리즘 및 데이터베이스 구축 기술에 대한 정보는 획득할 수 없었다.

결 론

한의학의 전체론적 성격은 한학을 과학화하는 데에 걸림돌로 여겨져 왔다. 하지만 환원주의적 현대 생명과학의 한계를 거시적, 통합적인 접근법으로 극복하고자 하는 시스템생물학이 발전하면서 한학을 현대적으로 새롭게 발전시킬 수 있는 방법론으로 주목받고 있다. 한약의 네트워크 약리학 연구가 대표적이다.

중국에는 TCM 네트워크 약리학 연구를 위한 데이터베이스가 8개 구축되어 ‘성분-약물-방제-표적-질병’ 등에 대한 정보와 각 요소들 간의 상호 관계를 보여 주는 네트워크 분석을 제공한다. 또한 이를 바탕으로 한 많은 수의 논문이 발표되고 있다.

사상의학의 개인맞춤의학으로서의 면모는 네트워크 약리학을 사상의학에 응용할 수 있는 가능성을 높인다. 하지만 아직 국내에는 한약의 네트워크 약리학 연구를 위한 데이터베이스가 구축되어 있지 않다. TCMSF 데이터베이스와 비교해 본 결과 총 279개의 사상약물 중 99개를 찾을 수 없었으며, 사상 주요 처방에 포함된 121개의 약물 중에서도 25개가 포함되어 있지 않아 바로 사상의학 연구에 이용하기에는 어려움이 있었다.

우리 한의계에서 본 연구 결과를 기초로 하여 관련 학문과의 협동연구를 통해 우리나라 한의약 경험에 근거한 최적의 시스템을 구

축하고 이에 대한 체계적인 연구를 진행시킬 수 있으리라 기대된다.

References

- Han, J.M., Yang, W.M. A Review on Korean medicine and personalized medicine: Syndrome-based personalized medicine on the basis of syndrome differentiation and treatment. *J Korean Med.* 35(3):40-48, 2014.
- Earm, Y.E. New trend of life science, *Physiome. Journal of the KSME.* 49(4):26-32, 2009.
- Shim, E.B. Physiome - New tides in life science, *Journal of Mechanics,* 47(11):89-92, 2007.
- Kim, Y.S., Lim, K.M. Patient-specific heart simulation research. *Korea Information Processing Society Review.* 21(5):82-91, 2014.
- Leem, C.H. World trends in research and development of Physiome. *Journal of the KSME.* 49(4):39-45, 2009.
- Shim, E.B., Lee, S., Kim, J.Y. & Earm, Y.E. Physiome and sasang constitutional medicine. *The Journal of Physiological Sciences.* 58(7):433-440, 2008.
- Lee, S.H., Kim, C.E., Lee, I.S., Jung, W.M., Kim, H.G., Jang, H., Kim, S.J., Lee, H., Park, H.J., Chae, Y. Network analysis of acupuncture points used in the treatment of low back pain. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013: 402180, 2013.
- Li, S., Zhang, B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chin J Nat Med.* 11(2):110-120, 2013.
- Ji, Z.L., Zhou, H., Wang, J.F., Han, L.Y., Zheng, C.J., Chen, Y.Z. Traditional Chinese medicine information database. *J Ethnopharmacol.* 103(3):501, 2006.
- Chen, C.Y. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico. *PLoS One.* 6(1):e15939, 2011.
- Fang, Y.C., Huang, H.C., Chen, H.H., Juan, H.F. TCMGeneDIT: a database for associated traditional Chinese medicine, gene and disease information using text mining. *BMC Complement Altern Med.* 8: 58, 2008.
- Fang, X., Shao, L., Zhang, H., Wang, S. CHMIS-C: a comprehensive herbal medicine information system for cancer. *J Med Chem,* 48(5):1481-1488, 2005.
- 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.* 41(Database issue):D1089-1095, 2013.
- Goel, R., Harsha, H.C., Pandey, A., Prasad, T.S. Human Protein Reference Database and Human Proteinpedia as

- resources for phosphoproteome analysis. *Mol Biosyst.* 8(2):453-463, 2012.
15. Licata, L., Briganti, L., Peluso, D., Perfetto, L., Iannuccelli, M., Galeota, E., Sacco, F., Palma, A., Nardoza, A.P., Santonico, E., Castagnoli, L., Cesareni, G. MINT, the molecular interaction database: 2012 update. *Nucleic Acids Res*, 40: D857-D861, 2012.
 16. Franceschini, A., Szklarczyk, D., Frankild, S., Kuhn, M., Simonovic, M., Roth, A., Lin, J., Minguez, P., Bork, P., von Mering, C., Jensen, L.J. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Res*, 41: D808-D815, 2013.
 17. Xenarios, I., Salwinski, L., Duan, X.J., Higney, P., Kim, S.M., Eisenberg, D. DIP, the Database of Interacting Proteins: a research tool for studying cellular networks of protein interactions. *Nucleic Acids Res*, 30(1):303-305, 2002.
 18. Chatr-Aryamontri, A., Breitkreutz, B.J., Heinicke, S., Boucher, L., Winter, A., Stark, C., Nixon, J., Ramage, L., Kolas, N., O'Donnell, L., Reguluy, T., Breitkreutz, A., Sellam, A., Chen, D., Chang, C., Rust, J., Livstone, M., Oughtred, R., Dolinski, K., Tyers, M. The BioGRID interaction database. *Nucleic Acids Res*, 41: D816-D823, 2013.
 19. Hamosh, A., Scott, A.F., Amberger, J.S., Bocchini, C.A., McKusick, V.A. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*, 33: D514-D517, 2005.
 20. Bodenreider, O. The Unified Medical Language System (UMLS): integrating biomedical terminology. *Nucleic Acids Res*, 32: D267-D270, 2004.
 21. Robinson, P.N., Mundlos, S. The Human Phenotype Ontology. *Clin Genet*, 77: 525-534, 2010.
 22. Chen, C.Y.C. TCM Database@ Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico. *PLoS one*. 6(1):e15939, 2011
 23. Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., Li, P., Guo, Z., Tao, W., Yang, Y., Xu, X., Li, Y., Wang, Y., Yang, L. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J. Cheminformatics*, 6(1):13, 2014.
 24. Ehrman, T.M., Barlow, D.J., Hylands, P.J. Phytochemical databases of Chinese herbal constituents and bioactive plant compounds with known target specificities. *Journal of chemical information and modeling*. 47(2):254-263, 2007.
 25. Ye, H., Ye, L., Kang, H., Zhang, D., Tao, L., Tang, K., Liu, X., Zhu, R., Liu, Q., Chen, Y.Z., Li, Y., Cao, Z. HIT: linking herbal active ingredients to targets. *Nucleic acids research*, 39(suppl 1):D1055-D1059, 2011.
 26. Kim, J.Y. Duong Duc Pham, Understanding Oriental Medicine Using a Systems Approach, *eCAM 2009*: 1-4, 2009.
 27. van Wietmarschen, H., Yuan, K., Lu, C., Gao, P., Wang, J., Xiao, C., Yan, X., Wang, M., Schroën, J., Lu, A., Xu, G., van der Greef, J. Systems Biology Guided by Chinese Medicine Reveals New Markers for Sub-Typing Rheumatoid Arthritis Patients, *J Clin Rheumatol*, 15: 330-337, 2009.
 28. Jan van der Greef. All systems go, *Traditional Asian Medicine outlook*, S86|NATURE| 480: 22-29, 2011.
 29. Li, S., Zhang, Z.Q., Wu, L.J., Zhang, X.G., Li, Y.D., Wang, Y.Y. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network, *IET Syst Biol*. Jan:1(1):51-60, 2007.
 30. Li, J., Lu, C., Jiang, M., Niu, X., Guo, H., Li, L., Bian, Z., Lin, N., Lu, A. Traditional Chinese Medicine-Based Network Pharmacology Could Lead to New Multicompound Drug Discovery, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012:149762, 2012. doi: 10.1155/2012/149762.
 31. Yue, Q.X., Cao, Z.W., Guan, S.H., Liu, X.H., Tao, L., Wu, W.Y., Li, Y.X., Yang, P.Y., Liu, X., Guo, D.A. Proteomics characterization of the cytotoxicity mechanism of ganoderic acid D and computer-automated estimation of the possible drug target network. *Mol Cell Proteomics*, 7(5):949-961, 2008.
 32. Wang, L., Zhou, G.B., Liu, P., Song, J.H., Liang, Y., Yan, X.J., Xu, F., Wang, B.S., Mao, J.H., Shen, Z.X., Chen, S.J., Chen, Z. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia, *Proc Natl Acad Sci USA*. 105(12):4826-4831, 2008.
 33. Zhang, A., Sun, H., Yang, B., Wang, X. Predicting new molecular targets for rehin using network pharmacology. *BMC Syst Biol*. 6: 20, 2012.
 34. Dai, W., Chen, J., Lu, P., Gao, Y., Chen, L., Liu, X., Song, J., Xu, H., Chen, D., Yang, Y., Yang, H., Huang, L. Pathway pattern-based prediction of active drug components and gene targets from H1N1 influenza's treatment with Maxingshigan-Yinqiaosan Formula. *Mol Biosyst*, 9(3):375-385, 2013.
 35. Tao, W., Xu, X., Wang, X., Li, B., Wang, Y., Li, Y., Yang, L. Network pharmacology-based prediction of the

- active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease. *J Ethnopharmacol*, 145(1):1-10, 2013.
36. Li, B., Tao, W., Zheng, C., Shar, P.A., Huang, C., Fu, Y., Wang, Y. Systems pharmacology-based approach for dissecting the addition and subtraction theory of traditional Chinese medicines: An example using Xiao-Chaihu-Decoction and Da-Chaihu-Decoction, *Comput Biol Med*. 53: 19-29, 2014.