

방제 연구를 위한 새로운 접근: 네트워크 약리학

한상용 · 김윤경*

원광대학교 약학대학 한약학과 및 원광한약연구소

New Approach for Herbal Formula Research: Network Pharmacology

Sang Yong Han, Yun Kyung Kim*

Department of Herbal Medicine, College of Pharmacy, Wonkwang University
& Wonkwang Korean Medicines Research Institute, Wonkwang University

It is a fact that the existing pharmacological research method is difficult to explain the effect and mechanism of action of herbal formula of Korean medicine. We are now very pleased with the development of modern science and the development of a methodology for studying herbal formula characterized by network targets and multi-component therapeutics over the human body. In this review, systems pharmacology or network pharmacology is demonstrated how these are applied to explain the effectiveness of herbal medicine. The post-genomic era provides a unique opportunity for the two fields to understand and benefit from each other. In particular, recent research trends, research methodology, useful databases and results of research on herbal formula are introduced. China already has a policy of scientific development of traditional chinese medicine (TCM) and the development of Chinese medicine industry with a focus on herbal formula research at national level, and in Korea, it is urgent to support and nurture the methodology appropriate to the characteristics of the herbal formula in order to study the safety and efficacy of Korean medicine.

keywords : Network Pharmacology, Herbal Formula, Korean Medicine, TCM, Multi-target

서 론

한약은 의약품으로서 안전성, 유효성에 대한 입증에 해야 할 필요가 있다. 그러나 종래의 약리학적인 one drug, one target 이론으로는 multi compound, multi target인 한약의 효능을 제대로 입증할 수가 없었다. 기존의 천연물화학적 방법으로 한약재의 성분을 분리하여 연구를 할 경우에도 한약의 복합성분의 시너지 효과와 전체 작용을 밝혀낼 수 없었는데, 일례로 Stermitz의 Berberis fremontii (Frémont's mahonia)에 대한 연구가 있다¹⁾. 여기서는 주성분인 berberine의 항균효과가, 같은 약재의 성분이며 활성이 없으나 multidrug pump inhibitor로 작용하는 5'-methoxyhydnocarpin과 함께 사용할 경우 100배 이상 증가하는 것이 알려져 한약재의 복합성분이 시너지 효과를 나타낸다는 것을 밝혔다.

2001년 HGP(Human Genome Project)의 성공 이후 단일유전자로는 질병을 전체적으로 설명할 수 없다는 인식이 확산되었고 genomics, proteomics, metabolomics등의 Omics과학의 발달과 함께 방대한 데이터가 나오게 되면서 시스템 생물학이 각광을 받고

있다. 시스템생물학은 유전자, 단백질, 대사체 등의 발현 및 각종 상호관계를 연구 함으로써 유전체와 대사경로 등의 체계적인 이해에 도움을 주는 생물학 연구의 확장된 분야²⁾. Hiroaki Kitano가 생체분자(biomolecule)의 기능을 이해하기 위해 시스템적인 단계에서의 접근을 제시하였으며, '시스템 생물학'이라는 용어를 사용하기 시작하였다³⁾. 시스템 생물학은 개별적인 분자의 요소보다는 전체적인 네트워크를 바탕으로 생물의 체계에 대한 포괄적인 연구가 필요하다는 것으로 유전자와 단백질을 확인하는 것은 생물학적 시스템에 있어서 기본적인 부분의 목록을 작성하는 것일 뿐이고, 각 부분에 대한 설명은 복잡하게 구성되어 있는 생명체를 충분히 이해하기에는 부족한 점이 많다는 것이다. 시스템생물학 연구를 하기 위해서는 많은 데이터들을 처리할 수 있는 대량 분석 기술이 필요하고, 이것을 바탕으로 생체 분자 및 여러 상호 작용에 관한 포괄적인 데이터베이스를 구축해야 하며, 이를 토대로 분자의 기능 및 상호 작용 등과 관련된 여러 예측이 가능해야 한다⁴⁾.

시스템 약리학(systems pharmacology)은 이 시스템 생물학을 약리학에 반영한 것으로, 약물의 활성, 효과, 타겟을 연구하기 위해 큰 규모의 실험연구와 모델에 기반한 컴퓨터 분석을 결합시킨

* Corresponding author

Yun-Kyung Kim, Department of Herbal Medicine, College of Pharmacy, Wonkwang University, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do, 54538, Republic of Korea

E-mail : hestia@wku.ac.kr Tel : +82-63-850-6803

Received : 2016/12/06 Revised : 2016/12/14 Accepted : 2016/12/19

© 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.2016.12.30.6.385

Available online at https://kmpath.jams.or.kr

것으로 정의된다⁵⁾. 또한 공학과 약리학 이론을 참고로 하여 개별 성분의 행태보다는 시스템 전체의 행태를 이해하기 위한 약물과 생체시스템 사이의 동적인 상호작용의 정량분석으로 정의되기도 한다⁶⁾. 따라서 시스템 약리학은 종래의 특정 약물 - 단백질 상호 작용의 결과인 약물의 효과를 고려하는 대신, 약물의 효과를 약물이 가질 수 있는 전체 상호 작용 네트워크의 결과라고 간주한다. 이 같은 특성은 한의학(또는 중의학)의 약물사용 특성과도 부합되는 점이 있기 때문에 이러한 방법론을 이용하여 한약(중약)을 연구하는 것이 합리적이라는 인식이 생긴 것으로 보인다. 따라서 시스템 약리학 용어가 사용된 초기인 2005년부터 중의약과 관련성 또는 접목가능성을 논의하는 논문들이 이미 나오기 시작했다⁷⁾. 이 논문의 교신저자인 van der Greef는 이후 지속적으로 metabolomics와 proteomics를 이용하여 시스템 약리학과 중의학을 연결지어 연구하고 논문을 내고 있다⁷⁻¹²⁾.

또한 네트워크 약리학(network pharmacology)이라는 용어도 사용되고 있다¹³⁾. 최근 고속대량 스크리닝이나 약물디자인 등의 기술발전과 노력에도 복합질환에 대한 신약개발이 정체되고 있는데¹⁴⁾, 네트워크 약리학은 시스템 생물학, 네트워크 생물학, 화학생물학의 빠른 진보에 힘입어 현재 약물의 발견과 개발에 최첨단 연구 분야가 되고 있다. 환원주의적 접근과 시스템적인 접근, 컴퓨터를 이용한 방법과 전통적 실험방법을 묶어서 사용함으로써 네트워크 약리학은 약물연구의 차세대 방법론이 될 가능성을 가지고 있다. One drug, one target 에서 multicomponent therapeutics, network target으로 패러다임의 변화를 강조하며 정체적인 사고를 중시하는 것이 네트워크 약리학의 특징이다¹⁵⁾.

본고에서는 이러한 시스템 또는 네트워크 약리학이 한의학(중의약) 방제와 어떻게 연결되어 방제의 다성분다효능을 입증하는데 활용되고 있는지를 살펴보고, 특히 최근의 연구흐름과 방제학 연구 성과들을 소개하고자 한다.

본 론

1. 중국의 정책적 방제연구 지원

중의약 산업의 수준을 더욱 제고하고 세계 전통의학 시장을 선도하기 위해서는 국가전략 차원의 중의약발전계획이 필요하다는 의견이 지속적으로 제기됨에 따라, 중국정부는 2016년 2월 22일, 중국 최초의 “국가급 중의약발전전략”이라 할 수 있는 《중의약발전전략규획강요(2016-2030년)》를 발표하였다. 향후 15년 동안의 중의약 발전 방향과 중점 목표를, 중의약 의료서비스, 중의약 양생보건, 중의약의 계승과 발굴, 중의약 과학연구, 중약산업, 중의약 문화전파, 중의약 세계화 등 7개 분야에 걸친 24개 중점사업으로 확정하였다. 여기에서 ‘중의약 과학연구를 강화한다’는 목표 아래 ‘현대과학기술과 전통중의약 연구방법을 운용하여 중의기초이론, 변증론치 방법연구를 심화하고, 경혈 특이성과 침구치료 기전, 중약약성이론, 방제배이론, 중약복방 약효의 물질 기초와 작용기전 등의 연구를 전개하고, 명확한 개념과 합리적 구조를 가진 이론프레임 체계를 건설한다.’고 기술하고 있다(한약제제산업 활성화를 위한 제도개선 연구 보고서).

이런 방향을 잘 보여주는 것이 Science Advances에서 ‘The Art and Science of Traditional Medicine’이라는 이름으로 나온 특별판이다. 2014년 12월과 2015년 1월에 ‘파트 1: 오늘의 중의학 - 통합을 위한 사례(TCM Today - A Case for Integration)’와 ‘파트 2: 전통의학연구를 위한 다학제적 접근 (Multidisciplinary Approaches for Studying Traditional Medicine)’으로 나누어 출판되었으며 2015년 11월에는 ‘파트 3: 전통의학의 전세계적 영향 (The Global Impact of Traditional Medicine)’이 출판되었다. 여기에도 OMICS와 systems biology를 활용한 연구성과들이 흥미진진하다. 이 특집판의 스폰서들은 1,2편은 북경중의약대학과 홍콩침회대학이며 3편은 중의약규범연구학회(GP-TCM)였고, 편집자들은 다음의 여섯 사람이다. 의사인 Anlong Xu 북경중의대 학장과 Aiping Lu 홍콩침회대학(Hongkong Baptist University) 학장, Liang Liu 마카오과학기술대학(Macau University of Science and Technology)의 학장들이 모두 참여하고 있으며 미국 NIH NCCAM센터장인 Josephine Briggs(M.D.)와 앞에서 언급한 네덜란드의 시스템약물학 연구자 Jan van der Greef(Ph.D. University of Leiden and TNO)가 참여하고 영국 캠브리지 대학의 Tai-Ping Fan(Ph.D. University of Cambridge, UK)이 객원 프로젝트 편집자로 대표를 맡고 있다. 이들의 면면을 보면 중국에서 중의약의 과학화와 표준화, 세계화를 이끄는 사람들이 누구이며 어떤 방향으로 이끌고 있는지 미루어 짐작할 수 있다. 또한 집필자들은 전세계의 명망있는 중의약 연구자들을 모두 한자리에 모았다고 할 수 있다. 특별판에 참여한 한국사람으로는 파트 3에 “인삼, 동아시아와 북미를 연결하는 만병통치약인가? (Ginseng: A panacea linking East Asia and North America?)”를 기고참여한 서울대학교 약학대학의 김영식 교수와 장일무 교수가 있다. 이 중 파트 1은 번역되어 한의신문에 연재되기도 하였으며 (<http://www.akomnews.com/?p=328546>) 중의약 연구의 흐름과 현재를 생생하게 알 수 있으니 시간이 있으면 일독해 보기를 권한다. 이 시리즈 특별판에서도 시스템 약리학 또는 네트워크 약리학의 방법을 사용하여 약성, 포제, 방제배이론과 신약개발을 연구한 논문들이 소개되며 흐름을 주도하고 있고 사향보심환이나 황금탕(PHY906), 지오심혈강(地奧心血康 Diao Xin Xue Kang (DXXX)) 등의 사례가 분석되고 있다.

또한 이보다 전인 2014년 2월에는 eCAM(evidence-based complementary and alternative medicine) 저널에 역시 스페셜 이슈로 중의학의 네트워크약리학(network pharmacology in TCM) 판이 실리기도 하였다. 객원편집자는 Shao Li, Tai-Ping Fan, Wei Jia, Aiping Lu, Weidong Zhang이며 총 논문은 28편인데 이 중 중의학과 네트워크 약리학에 대하여 중의학이론과 임상에 근거한 네트워크 약리학 연구패러다임, 사용가능한 데이터베이스와 중의약 네트워크약리학에서 사용가능한 컴퓨터적인 도구들, 한약유효성분들의 표적규명방법과 리간드-단백질 네트워크 활용법, 중의약에 네트워크 약리학의 적용과 신약개발등을 설명하는 4편의 리뷰논문들이 실렸고 10개의 중약처방에 대하여 네트워크약리학으로 유효성분규명과 작용기전을 연구한 연구도 있다. 전체 호가 역시 eCAM페이지에 공개되어 있으므로 관심있는 이들은 찾아서 읽어보는 것도 좋겠다.

네트워크 약리학을 연구하는 주요 중의학연구자 중 돋보이는 사람은 Li Shao(李梢)로 그는 국의대사 리지런(李濟仁)의 아들이며 북경 중의대를 졸업한 중의사로서 현재 청화대 자동화계 (Department of Automation) TNLIST(Tsinghua National Laboratory for Information Science and Technology), Ministry of Education Key Laboratory of Bioinformatics and Bioinformatics Division의 Deputy Director로 근무하고 있다. 그는 생물정보학과 네트워크 약리학이 주된 연구분야로 2006년부터 network 위주의 연구를 진행해왔으며 2013년 즈음부터 network pharmacology를 전면에 내세워 연구를 하고 있다^{16,17}. 국의대사이며 비증, 위증 연구에 괄목할 만한 성과를 낸 아버지의 영향을 받은 것인지 관절염에 대한 한열 증후 및 기전 연구^{18,19}와 처방연구^{17,19,20}등을 계속하며 중약의 네트워크 약리학연구를 이끌어 나가고 있는 학자이다.

또 한 명의 주목할 만한 학자는 Wang Yonghua(왕용화)인데 그는 산시성 Northwest A&F 대학교 생명과학대학 생물정보학센터에서 시스템 약물학 관련 연구를 하고 있다. 2012년부터²¹ 관련 논문을 40편가량 활발하게 발표하고 있는데 여기에는 마황탕과 소시호탕 대시호탕, 서각지황탕등 많은 처방에 대한 시스템 약리학 연구가 있으며 데이터베이스 TCMS²², CancerHSP²³를 개발한 사람이기도 하다.

2. 네트워크 약리학연구를 위한 한약 데이터베이스

시스템 생물학적 방법을 사용하기 위해서는 한약에 대한 데이터를 수집한 데이터베이스의 구축이 필수적이다. TCM 관련 데이터베이스 중 현재까지 약물 관련하여 TCM 네트워크 약리학 연구에 활용 가능한 데이터베이스로는 TCM-ID, TCM Database@Taiwan, TCMGeneDIT, CHMIS-C, TCMID, TCMS²², Chem-TCM, HIT, CancerHSP, TarNet과 같은 총 10개의 데이터베이스가 있다. 이런 데이터베이스에서 가장 핵심적인 부분은 성분이라고 할 수 있겠다. 성분이 한약재나 한약처방과, 질병관련 표적과 효능정보를 연결시켜 줄 수 있는 공통분모가 될 수 있기 때문이다. 초기의 TCM-ID²⁴, TCM Database@Taiwan DB²⁵(<http://tcm.cmu.edu.tw>)는 한약재와 성분에 대한 정보제공을 목적으로 한 약물 DB인 반면에 TCMGeneDIT²⁶ (<http://tcm.lifescience.ntu.edu.tw>)부터는 표적과 질환에 대한 정보도 제공하여 네트워크 약리학에 활용할 수 있도록 한 DB이다. CHEM-TCM²⁷ (<http://chemtcm.com/database.html>)은 약물의 활성성분과 단백질 표적을 연결하는 DB이다. CHMIS-C²⁸ (<http://sw16.im.med.umich.edu/chmis-c>)는 암 관련 분자 표적과 항암 약물 제제들, 그리고 개별성분과 식물성 화학물질에 대한 정보를 가지고 있는 암전문 DB이다.

최근 DB로는 TCMS²² 연구자들이 2015년 암치료 신약개발에 활용하기 위해 만든 항암허브 DB인 CancerHSP²³(<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/CancerHSP.php>)가 있는데 2439개 항암한약과 3575개의 항암성분과 492개의 암세포와의 관계와 표적에 대한 정보를 제공한다. HIT²⁹(<http://lifecenter.sgst.cn/hit>)는 586개 성분에 대한 1301개의 알려진 단백질 표적과의 관계를 제공한다. TCMID³⁰(<http://www.megabionet.org/tcmid>)는 47000개

처방정보와 6828개의 약에 대한 정보를 제공하는 특징을 가진 방대한 DB이며 TCMS²²(<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)는 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 마련하는 시스템 약리학(SP) 연구의 통합플랫폼으로서의 역할을 목표로 구축되었다³¹.

TarNet³²(<http://www.herbbol.org:8001/tarnet>)은 2016년 중국, 일본, 유럽, 미국 약전의 894개 약제에 대하여 식물-성분-타겟(단백질)- 단백질상호작용 네트워크(PPI networks)/질환의 분석 파이프라인을 제공하여 네트워크 약리학 연구자들에게 처방이나 복합성분 약이 어떻게 기능하는지에 대한 일리스트를 제공하기 위해 디자인된 DB이다.

최근 우리나라에서도 한의학연구원이 PubMed로부터 448개의 한약재와 관련된 논문들을 수집 후, 수집된 논문들에 대한 문헌 분석을 통해 추출된 한약재 관련 화합물 95,925건, 유전자/단백질 21,962건 그리고 생물학적 상호작용 정보 29,479건을 저장 및 관리하는 한약재 정보 데이터베이스를 구축했다. 또한, 연구자들에게 구축한 한약재 정보 데이터베이스에 대한 직관적 분석을 제공하기 위해 화합물, 유전자 그리고 생물학적 상호작용 정보 간 계층구조를 기반으로 네트워크를 구성 후, 해당 네트워크에 대한 다차원 분석을 제공하는 시스템을 개발했다³³. 향후 이 시스템으로 좀 더 연구에 도움을 주기 위해 고차원 네트워크 분석기능제공이 요구되며 개발한 시스템에 대한 신뢰성 확보가 요구되므로 대용량 생물학적 네트워크 내에서 사용자가 관심을 갖는 서브 네트워크 및 유사 네트워크를 효율적으로 탐색하는 기능을 추가할 계획이라고 한다.

3. 네트워크 약리학과 약대연구

2015년 KAIST 이상엽 교수연구팀이 한약에서 유래한 성분들과 허가받은 단일성분 의약품들을 인체 대사 산물과 비교하여 구조 유사도(structural similarity)를 분석한 논문(논문명 'A systems approach to traditional oriental medicine')을 생명공학 분야 저널인 '네이처 바이오테크놀로지(Nature Biotechnology)' 3월호에 게재하였다³⁴. 이 교수팀은 미래창조과학부의 유전자동의보감 사업단(<http://www.biosynergy.re.kr>)에서 연구비를 지원받고 있는데 이 사업단은 효능이 경험적으로 입증된 천연물의 복합성분이 인체에 작용하는 다중성분-다중표적(MCMT) 원리를 컴퓨터 가상인체, 시스템생물학, 다중표적 분자이미징, 멀티오믹스 등 첨단 IT-BT융복합 전략으로 규명하는 원천기술개발을 목표로 하고 있다. 이 논문에서는 한약재의 배합과 군신좌사 이론에 대해서 언급하고 있는데 한의계는 다양한 효과를 가진 한약재를 복합적으로 처방해 독성을 줄이고 효과를 높이는 한의학의 처방원리인 '군신좌사(君臣佐使)'의 유용성이 과학적으로 입증되었다며 환영하였다. 이 논문은 합성약 개발에서 중요한 전략인 대사산물 유사성 (metabolite-likeness)을 적용하여 한약과 양약을 분석한 후 한약의 성분들이 구조유사성이 높았으며 복합성분에서 사용한 배합전략들이 한의학이 현대적인 약물개발연구에 통합되는 것(integration of Traditional Oriental Medicine into modern drug

discovery and development)을 더욱 가속화시킬 것이라고 하고 있다. 이처럼 네트워크 약리학 방법론을 이용하여 연구자들은 복합 질환에 대해 시너지효과가 있는 약물배합을 찾아내는 데에 한의학 을 활용하기도 하며 복합처방의 효과를 설명하는 데에 이러한 방법론을 사용하기도 한다^{35,36}).

4. 네트워크 약리학의 방제연구방법

방제 연구에 네트워크 약리학적 방법론을 적용한다는 것은 어떤 것일까. 최근의 연구³⁷⁾에서 사용된 integrated system-based pharmacology approach 방법을 살펴보자. 여기서는 13개의 약재로 이루어진 위구르의학의 심혈관질환(CVD) 특효방인 복방홍화방(compound saffron formula:CSF)을 연구하였다. 이 처방을 네트워크 약리학적 방법으로 연구하는 것은 아래 Fig. 1(이하 그림 출처) 모두³⁷⁾의 과정으로 이루어졌다.

1) 먼저, 복방홍화방 처방안에 포함된 西红花, 玫瑰, 苹果, 小茴香 등 13개 약재 모두에 대하여 TCMSP DB를 이용하여 화학성분을 조사하여 총 375개 성분의 분자적인 데이터베이스를 만든다. 약재 각각의 주요성분뿐 아니라 β -sitosterol처럼 몇 개의 약재에서 공통되는 성분들도 20개 이상 있었다.

2) 위의 데이터베이스에서 실제 유효한 성분을 스크리닝할 수 있도록 PreOB (predict oral bioavailability), PreDHL (predict drug half-life), PreDL (predict drug-likeness)으로 이루어진 ADME system 을 이용하여 약물동력학적인 특성을 평가한다. 약물 타겟팅 프로세스와 결합된 ADME 시스템 분석에 의해 103 개의 잠재적 활성 성분을 찾아내었다.

3) 성분-타겟-기능 연관성을 밝힐 수 있도록 컴퓨터를 이용한 모델링을 하여 target-fishing과 기능적 분석을 한다. 타겟이 없는 3 개의 성분을 제외하고 활성성분 100개에 상응하는 219 개의 직접 타겟을 검색하였다. 그결과 1291개의 성분-타겟간의 상호작용 (DTI:Drug Target Interaction)이 나오게 되었다. GOBP

enrichment analysis 를 하여 이 상호작용 중 심혈관계질환과 관련있는 생물학적 과정인 혈관확장조절, 혈압조절, 심수축력조절, 염증성반응 조절등에 작용하는 타겟들이 있다는 것을 알아내었다. 후속작업으로 functional annotation clustering analysis를 하여 이 생물학적 과정들을 나누어 효소합성이나 활성조절, 대사조절, 염증조절, 세포사, 혈관과 근육수축력 조절 등의 몇몇 기능적 모듈로 모았다. 예를 들자면, Blood-borne inflammation은 염증조절 모듈에 속하는데, 동맥경화성 관상동맥질환의 최초병변부터 최종혈전합병증까지 모든 단계에서 존재한다. AOC3 (Membrane primary amine oxidase)는 지방세포와 평활근세포에서 활성을 갖는데 신약개발과정에서 항염증표적으로 입증되었다.

4) 약물-타겟 상호작용을 실험적으로 밸리데이션한다. 이는 wet science로 실험실에서 이루어지는 과정으로, 밝혀진 몇 가지 주요 상호 작용을 실험적으로 검증하였다. 중의약 네트워크 약리학에서 주로 사용하는 전략은 네트워크기반 컴퓨터 예측과 실험적 검증을 결합하는 것이다.

따라서 예측된 주요 약물-타겟 상호작용에 대하여 실제 각 성분이 관련된 타겟에 대하여 저해효과가 있는지를 실험적으로 ligand binding assay를 하여 이론적 예측으로 얻은 약물-타겟 상호작용이 신뢰할 수 있다는 것을 확인하였다.

5) 성분-타겟-기능 네트워크(C-T-F network): 심혈관질환을 치료하는 CSF의 분자 작용기전을 그림으로 그려 network를 구축하고 분석하여 약물의 약리작용을 설명한다. 100개의 성분과 219개의 타겟후보, 상응하는 9개의 기능 모듈로 그린 네트워크가 아래 Fig. 2의 a이며, 성분이 타겟에 작용하면 성분과 타겟을 연결한 것이다. 비슷한 방식으로 타겟이 속한 기능모듈도 서로 연결하여 표시하였다. 성분마다 13개의 상호작용 degree, 타겟 단백질마다 평균 5.9의 degree를 보였다. 그림 b는 성분-표적관계로 유효성분으로는 MOL178성분이 56개의 가장 높은 타겟 상호작용 degree를 보이는 등 성분들의 상호작용 degree가 높아 multi-target특성을

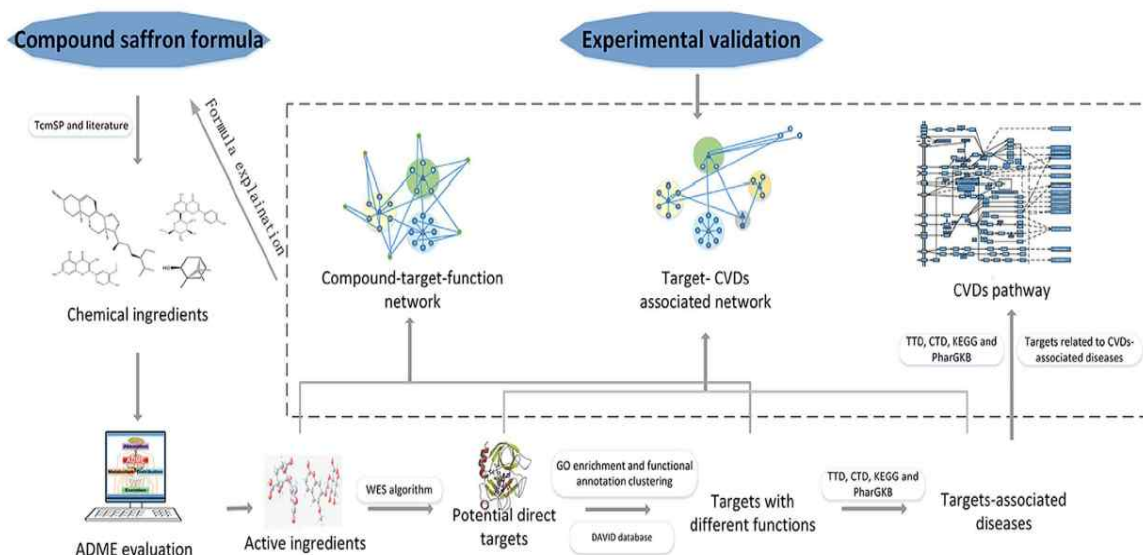


Fig. 1. Workflow for CSF in treating CVDs from 37)³⁷⁾

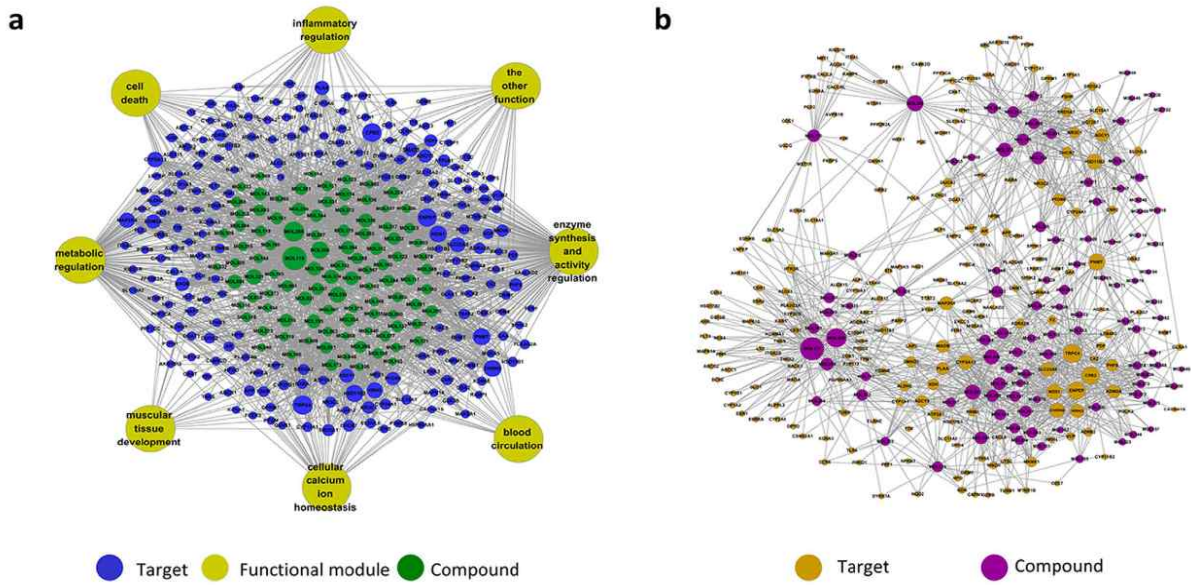


Fig. 2. (a) Compound-target-function network³⁷. (b) Compound-target relationship³⁷.

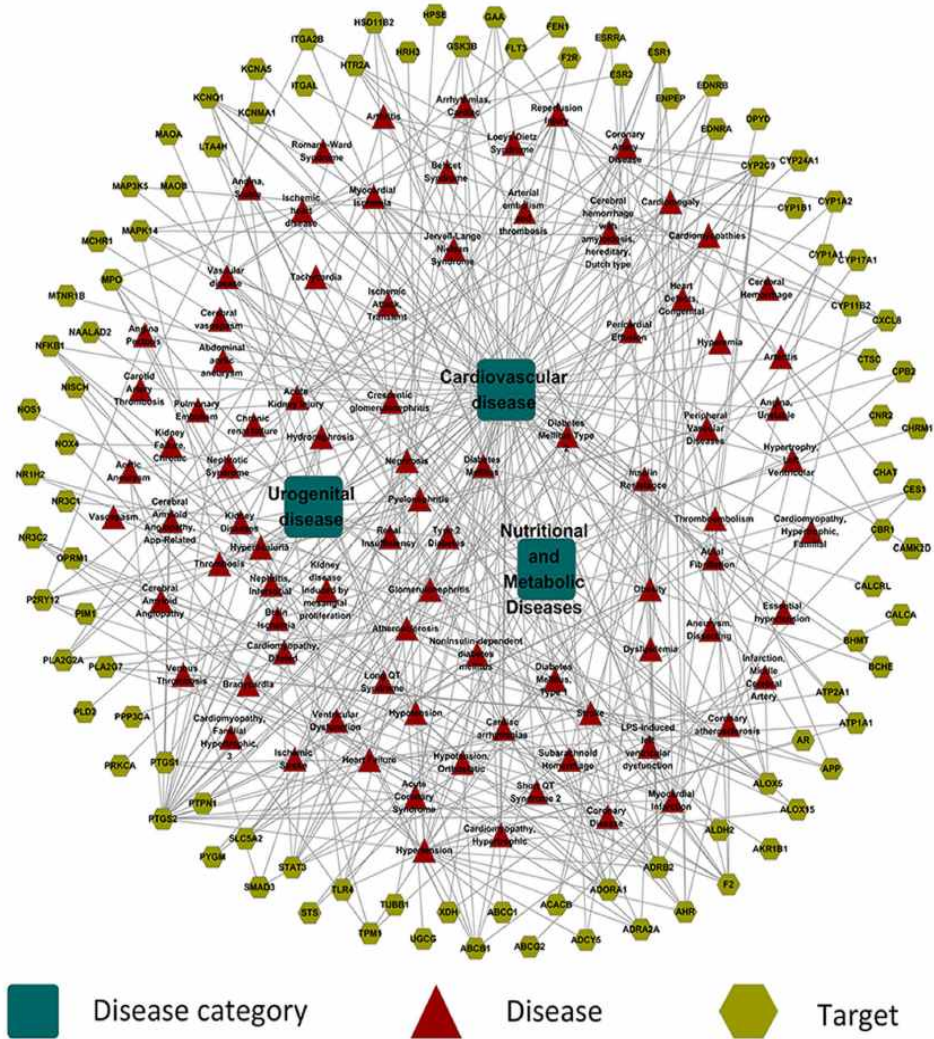


Fig. 3. Target-CVDs associated disease network³⁷.

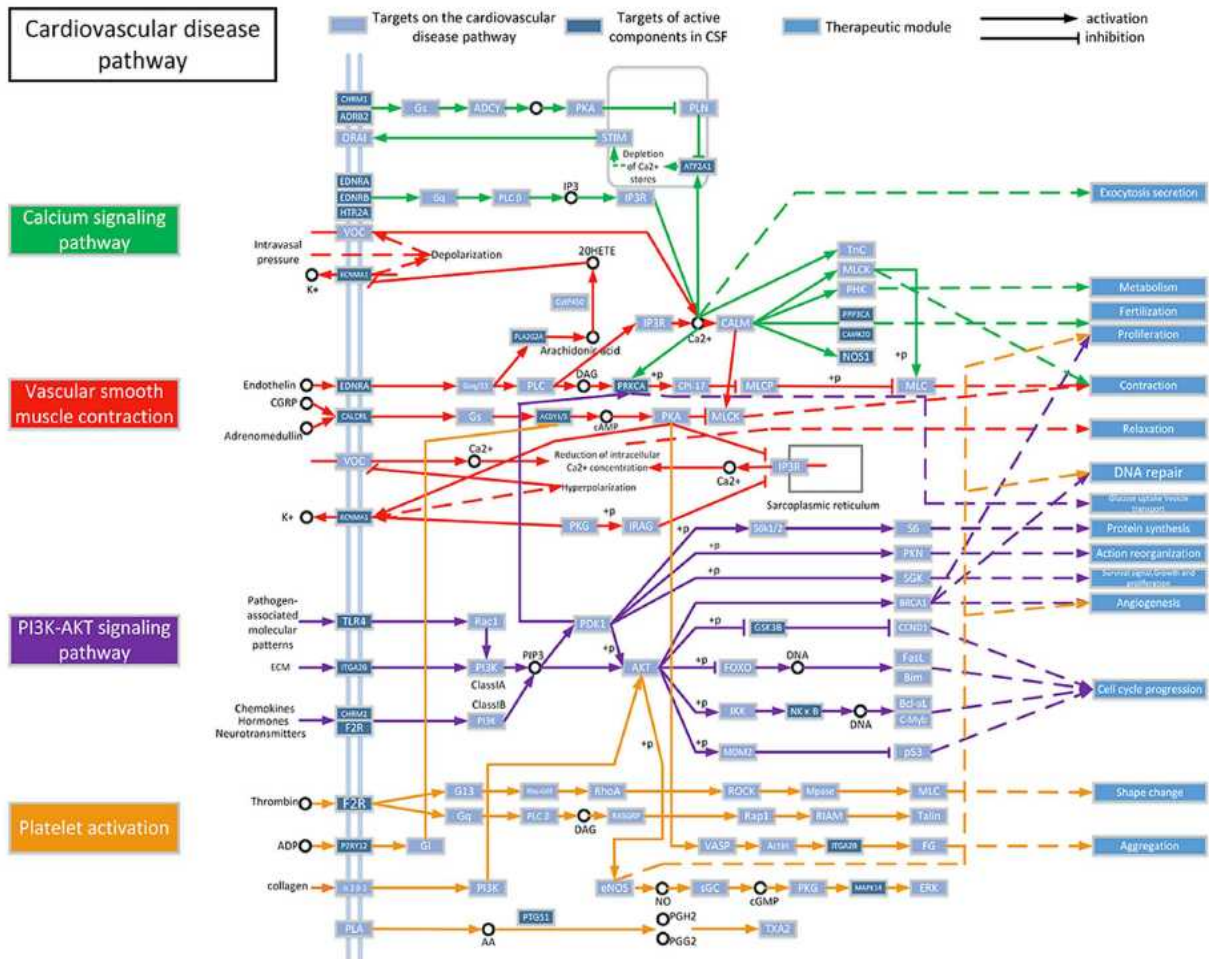


Fig. 4. CVDs pathway and therapeutic modules³⁷⁾.

보였다. 타겟 후보로서는 TRPC4(Short transient receptor potential channel 4)가 41 degree로 가장 높은 상호작용 관계를 가지고 있는 등 복합홍화방의 치료효능이 이러한 주요단백질의 작용일 가능성을 보여주었다.

타겟-심혈관질환 네트워크(Target-CVDs network) : 가능성있는 타겟의 작용기전을 그림으로 보여주기 위해 주요심혈관질환과 관련된 타겟을 타겟-심혈관질환 네트워크를 구축하였다. 아래 Fig. 3에서 노란색의 타겟 단백질은 상응하는 질환과 연결되어 있고 각 질환은 각각 해당하는 질환분류와 연결되어 있다. 예를 들어 동물 실험에서 NOX4(NADPH oxidase 4)의 과다활성은 혈압이 높은 조건에서 심장기능의 손상을 가중시킨다.

한편 심혈관질환의 발병은 다중요인과 다른 종류의 질환과의 상호작용에 의한 것이다. 따라서 이 질환들이 공유하고 있는 타겟 단백질은 전반적인 관점에서 심혈관질환 치료에서 잠재적으로 가능성있는 치료표적이 될 것이다. 예를 들어, PTGS2(Cyclooxygenase-2)는 심혈관질환의 이환율과 예후에 있어 위험인자 중 하나인데, 그 산물인 Prostaglandin E2는 혈관 평활근 세포의 염증 과정에 관련되어 있다. 이 타겟은 혈전증, 만성 신부전, 심근 병증, 죽상 동맥 경화증, 당뇨병 및 비만과 같은 T-D 네트워크의 22가지 심혈관질환 관련 질환과 연계되어 있다. 임상 연구에

따르면 제1형 당뇨병 환자는 말초 혈액 단핵구(PBMCs)에서 PTGS2의 발현을 증가시켜 PBMCs의 기능 장애를 일으킨다. 또한 PTGS2 단백질 수준의 증가가 건강한 사람에 비해 죽상 동맥 경화증 환자에서 PBMC와 죽상동맥경화증 혈전에서도 검출되었다. 따라서, PTGS2의 저해는 PBMCs 활성의 회복 및 죽상동맥경화증의 과정에 필수적이다. 이 연구에서 MOL178은 PTGS2 단백질 수준을 감소시켜 이러한 CVDs 관련 질병에 치료 효과를 나타낼 것으로 예측되었다. 이러한 방법으로 처방의 multi-effect와 효능을 보일 가능성이 있는 질환을 예측할 수 있다.

6) 마지막으로, 신호전달 경로 레벨의 여러 기능적 모듈의 타겟 단백질들의 regulatory mode를 밝히기 위해 pathway integration analysis를 한다. 다양한 병리학적 특징 - 관련 생물학적 과정에서 CSF의 치료 효과를 분석하기 위해 여러 조절 모듈로 구성된 "심혈관질환 경로"가 구성되었다. 이 경로는 염증, 심근 수축, DNA 복구, 단백질 합성, 혈관 신생, 응집, 수축, 이완 등으로 나누어졌다. 이중 주요한 대표모듈인 혈압조절, 혈소판응집, 혈관신생에 집중하여 복합홍화방의 주요성분의 타겟과 치료효과를 분석하였다(Fig. 4).

이 연구결과는 여러 약제로 구성된 복합홍화방이 뇌혈관질환 관련 생물학적 과정을 조절하는데 있어 다중 규모(multi-scale) 치

로 작용을 하고 있음을 보여 주며, 이는 현대 의학의 복합질환 치료에 있어 새로운 치료방법의 가능성을 보여준다.

5. 네트워크 약리학 방법론으로 연구된 주요 방제

이러한 방식으로, 2012년 이후 방제 연구에 네트워크 약리학을 응용한 연구결과들이 여러편 나오기 시작하였다. 비로소 다성분을 함유하고 있는 방제의 연구에 적합한 연구방법이 개발된 것이다. 우리나라에서 심적환으로 판매되고 있는 복방단삼적환을 필두

로 하여 마황탕, 소시호탕등 기본적인 명방에서부터 복합홍화방등의 특수처방에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 2015년에는 이러한 중의약 네트워크 약리학 방법론을 방제의 중국발음(Fangji)을 활용하여 Fangjiomics로 명명한 연구도 출현하였다³⁸⁻⁴⁰⁾. 아래의 표에 지금까지 발표된 처방에 대한 연구를 정리하였다. 연구마다 약간의 차이는 있지만, 대체로 사용한 방법은 비슷하여 이제 네트워크 약리학의 방제학적 적용방법이 정리가 되어가고 있는 것으로 보인다(Table 1).

Table 1. Recent researches of herbal formula with network pharmacological approach

방제명	교신저자	발표년도	주요 연구내용
Compound Danshen Formula (복방단삼적환) ²¹⁾	Luqi Huang, Yonghua Wang	2012/09 PLOS ONE	심혈관질환에 광범위하게 사용되는 복방단삼적환(심적환)효과의 작용기전을 밝히기 위해 시스템약리학적 방법 사용. 주요성분과 단백질표적을 이용해 compound-target associations, compound-pathway connections, disease-target interactions 등 네트워크를 구축함.
Qing-Luo-Yin (청락음) ¹⁷⁾	Shao Li	2013/05 ECAM(Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine)	Systematic manner로 한약방제를 분석하여 유효성분과 시너지적인 배합, 네트워크 조절 기전을 잡아낼 네트워크 약리학 플랫폼 개발. 류마티스관절염관련 중요과정인 혈관신생, 염증반응, 면역반응에 대한 청락음의 표적네트워크를 밝혀냄. 이 플랫폼으로 방제의 시스템적인 연구와 예측가능한 한약신약개발을 가능케 함.
Ma-huang Decoction (마황탕) ⁴¹⁾	Yonghua Wang	2013/11 Journal of Ethnopharmacology	약동학적 분석, 약물타겟, 약물-타겟-질병 네트워크 분석방법으로 대표처방 마황탕 분석. 4약재의 효율적인 결합이 약리학적 시너지와 생체이용률을 증가시켜 질환을 치료함.
Huang-lian-jie-du-tang (황련해독탕) ⁴²⁾	Weidong Zhang, Jing Zhao	2013/12 ECAM	항류마티스작용을 나타내는 청열해독약 황련해독탕의 치료기전을 단백질 네트워크 수준에서 연구함. 황련해독탕은 3타입 항류마티스약물과 5개의 타겟단백질을 공유하며, 각 약재의 효과는 미약하나 방제의 효과는 높아 다성분다효능의 시너지 효과를 시사하고 열중류마티스에서 주요경로의 허브 노드에 작용함.
Ge-ge-qin-lian decoction (갈근금련탕) ⁴³⁾	Shao Li, Xiaolin Tong	2014/02 ECAM	갈근금련탕에서 항당뇨성분을 결정하는데 네트워크 약리학 방법론을 도입하여 모든 알려진 구성성분에 대한 타겟 프로파일을 예측하고 FDA승인 항당뇨약물 성분의 타겟프로파일과 클러스터링함. 갈근금련탕의 작용기전을 설명하기 위해서는 구성한약성분과 약리작용사이의 링크를 평가하기 위해 네트워크 타겟분석을 수행. 결과에 의한 같은 새로운 항당뇨성분, 4-Hydroxymephenytoin이 RIN-5F세포에서 인슐린분비를 촉진하고 3T3-L1 지방세포에서 인슐린 저항성을 향상시킴을 확인.
Liu-Wei-Di-Huang pill (육미지황환) ⁴⁴⁾	Shao Li	2014/02 Molecular bioSystems	한약처방의 복잡성에 의해 각각의 성분의 효과를 따져서는 그 효과를 제대로 설명할 수 없었음. 화학적인 특성과 치료적인 특성을 네트워크 약리학과 연결하여 방제의 성분과 타겟의 중요성을 평가하였음. 육미지황환을 이용하여 핵심분자타겟과 약리효능의 과정 네트워크를 밝혀내고 치료적응증을 추론하였음
Xiao-Chaihu-Decoction and Da-Chaihu-Decoction (소시호탕과 대시호탕) ⁴⁵⁾	Yonghua Wang	2014/10 Computers in Biology and Medicine	맞춤의학과 구성약물의 적합성에 핵심적인 이론인 기본방제에 대한 가감이론을 입증하고자 함. 약물의 경우복용, 반감기, 타겟 상호작용이 약효에 영향을 미치는지 드러내는데 시스템약리학 플랫폼을 사용하여 대시호탕과 소시호탕분석. 유효성분후보, 주요분자표적과 상호작용네트워크를 발견하여 약리적 특성과 치료적응증을 밝혀 기본방은 주요치료효과와 관련있고 가미약재는 동일하거나 보완적인 단백질을 타겟함으로써 시너지있게 치료효능을 증강시킨다는 결과를 보임.
Wu-tou decoction (오두탕) ²⁰⁾	Na Lin, Shao Li	2015/03 SCIENTIFIC REPORTS	관절염치료에 사용되어 온 오두탕 성분들의 잠재적 타겟목록을 drugCIPHER-CS를 이용해 예측하고 오두탕 타겟과 알려진 관절염관련 타겟의 상호작용 네트워크를 구축하여 허브노드를 식별함. 허브상호작용 네트워크를 구축한 후에 각 허브의 4개의 위상학적 특징을 계산하여 79개의 주요허브가 오두탕의 타겟후보로 규명됨. 이것을 신경내분비면역계의 불균형에 참여시켜 관절염 경과동안 주요병리적 변화를 주었음. 실험적 검증은 콜라겐유도 관절염 흰쥐 모델에서 염증과 관절파괴에 대한 오두탕의 예방효과와 in vitro와 in vivo 시스템에서 타겟 후보에 대한 조절효과를 시연함. 결론적으로 통합적 분석으로 오두탕이 관절염에서 신경내분비면역계의 균형을 회복하고 관절염경과의 병리변화를 회복시켜 관절염을 지연시킨다는 확실한 근거를 제공함.
Zhi-Zi-Da-Huang Decoction (치자대황탕) ⁴⁶⁾	Li An, Fang Feng	2015/04 ECAM	치자대황탕은 알코올성간질환치료에 사용되는데, 항산화기전을 탐구하기 위해 분자도킹과 네트워크 분석을 수행하였음. 에탄올 유도 산화 스트레스 손상과 관련된 4가지 주요 효소에 기반해 주요활성성분을 스크리닝하고, 약물-타겟 네트워크로 상호작용 예측. 일부결과는 실험적 약리연구로 검증됨. xanthine oxidase와 eriocitrin등 성분과의 상호작용은 처음 보고됨.
Xiao-Ke-An (소갈안) ³⁸⁾	Zheng Li	2015/06 Acta Pharmacologica Sinica	소갈안은 2형당뇨치료에 활용되는 방제. 고지방식이를 준 KKAY mice를 2형당뇨모델로 사용하여 32일간 소갈안투여 후 간에서 Microarray mRNA발현데이터를 취득하고 소갈안 성분은 LC-MS 분석으로는 DB에서 수집. 차별발현유전자와 문헌조사 또는 한약타겟 DB정보를 결합하여 성분과 타겟의 관계를 확립하고 의미있는 주요경로는 KEGG 경로 분석으로 규명함. LC분석성분-타겟-경로 네트워크로 20개 성분, 46타겟, 36개 2형당뇨 관련 경로 규명한 반면 DB성분으로 수행한 결과 40성분, 68타겟, 21경로 규명함. 소갈안은 주로 탄수화물과 지방 대사를 통해 작용하고, 인슐린저항성, 염증과 당뇨병성혈관병증을 개선함.
Bufeif Yishen formula (보폐익신방) ⁴⁷⁾	Jiansheng Li, Yonghua Wang	2015/10 SCIENTIFIC REPORTS	만성폐쇄성폐질환을 치료하는 보폐익신방의 활성성분과 치료타겟을 밝히기 위해 시스템약리학을 활용함. 또한 담배연기와 박테리아감염유도 만성폐쇄성폐질환 흰쥐 모델을 확립하여 효능기전을 검증함. 216개의 유효성분과 195개의 잠재적 타겟이 도출되었고 성분-타겟 네트워크로 각각의 구성약재가 비슷한 타겟에 작용하여 시너지가능성 제안됨. 대부분의 타겟은 MAPK와 MMP의 활성화와 관련됨. 타겟-질환 네트워크 분석결과 호흡기질환, 면역질환, 심혈관질환 등 다양한 질환을 치료할 가능성이 있다는 것을 발견. 게다가 동물실험에서 만성폐쇄성질환과 심실비대과 같은 합병증을 예방할 수 있음. 기전으로는 염증성사이토카인, 미세RNA 발현등을 저해함.
Tianshu formula	Yonghua Wang	2015/11	편두통은 흔한 신경혈관계 질환으로 효과적인 치료제가 없음. 약동학적 필드링과 타겟 피싱, 네

(천서교낭) ⁴⁸⁾		J Ethnopharmacol.	트위크 분석으로 천궁과 천마로 구성된 천서교낭을 연구하여 유리한 약동학적 프로파일을 가진 20개의 활성성분과 48개의 편두통관련 타겟과의 상호작용을 보임. 게다가 천궁은 군약으로 PTGS2, ESR1, NOS2, HTR1B, NOS3같은 주요타겟을 거쳐 혈관과 신경계,염증과 통증관련 경로를 조절함. 반면 신약인 천마는 군약을 도울 뿐만 아니라 ABAT, HTR1D, ALOX15, KCND3와 같은 멀티타겟을 조절하여 편두통에 수반된 구토, 현훈과 소화기 증상을 조절함.
Bufeijianpi formula (보폐견비방) ⁴⁹⁾	Jiansheng li, Yonghua Wang	2015/12 International Journal of COPD	만성폐쇄성폐질환을 치료하는 보폐견비방의 활성성분과 치료기전을 밝히기 위해 시스템약리학을 활용함. 담배연기와 박테리아감염유도 만성폐쇄성폐질환 환쥐 모델에서 보폐견비방의 효능기전을 검증함. 145개 성분과 175개 잠재타겟을 밝혔고 약제들간에 타겟중복이 심했음. 타겟-질환 네트워크상 호흡기뿐 아니라 신경계 질환이나 심혈관계질환에도 사용가능함. 작용기전은 염증반응활성화, 면역반응, MMP등과 관련되며 이는 동물실험으로 확인됨.
Compound Saffron Formula (위구르처방·복합홍화방) ³⁷⁾	Hongcai Shang, Yonghua Wang	2016/01 SCIENTIFIC REPORTS	앞의 논문에서 자세히 설명하였음
Danggui-shaoyao-san decoction (당귀작약산) ⁵⁰⁾	Wang, Qi Zhang, Yongbin	2016/02 J Ethnopharmacol.	신경퇴행성질환은 시간의존적인 코스로 우선 뇌속의 뉴런에 영향을 미치고 중국에는 신경세포의 진행하는 사멸과 퇴행, 인지기역기능의 감소결과를 낳음. 현재 치료제가 없으나 당귀작약산은 여기에 활용되어 온 한약방제로 경구 생체이용률 스크리닝, 약 유사도 평가, 타겟중복과 네트워크 분석을 통한 시스템 약리학적 접근으로 신경퇴행성질환에 대한 잠재적 기전을 밝힘.
Xijiao Dihuang Decoction (서각지황탕) ⁵¹⁾	Yonghua Wang	2016/03 ECAM	바이러스성 출혈열은 발열과 출혈을 특징으로 하는 전신질환으로 높은 이환율과 사망률로 공공보건에 무서운 위협이 됨. 효과적인 치료제인 서각지황탕의 작용기전을 밝히기 위해 흡수, 분포, 대사, 배설 스크리닝과 약물타겟팅, 네트워크와 경로분석을 통합한 시스템약리학 방법을 개발하여 23개의 활성성분과 118개의 출혈열관련 타겟이 상호작용하는 것이 규명됨. 약물-타겟 네트워크와 경로분석으로 면역체계 부스팅, 염증반응 억제, 혈관계 복원, 바이러스 확산 차단 등의 작용기전을 알아냄.
Naoxintong Capsule (뇌심통캡슐) ⁵²⁾	Xiaoying Wang	2016/03 ECAM	뇌심통은 중국 FDA에서 허가받은 중풍과 관상동맥질환에 사용되는 16개 약재의 의약품임. 흡수되는 성분, 잠재적 타겟, 관련 경로를 밝히기 위해 네트워크 약리학 방법 활용하고 UPLC/Q-TOF-MS로 성분분석함. 약물흡수 5원칙에 의해서 총 81개의 화학성분 중에서 혈중으로 흡수되는 구성성분 63개를 밝히고 123개의 타겟과 77개 경로를 유의하게 조절하는 것을 네트워크로 규명함. 효능과 관련있는 주요 성분은 유기산, 사포닌, 탄닌, 생리활성 성분 등이 더 많고 타겟과 경로도 많아 가장 중요한 약제임.
XuanHuSuo Powder (현호색산) ⁵³⁾	Yun Wang, Yikun Sun	2016/03 ECAM	골관절염에 이환된 환자수는 매우 많으며 현호색산이 여기에 많이 활용되는데 네트워크 약리학을 이용하여 약리학적 기전을 연구함. 네가지 구성약재와 성분타겟과 골관절염 타겟사이의 관계 네트워크를 작성함. 경로분석으로 유의한 네트워크는 염증조절, IL-1β 생성, 산화질소 합성경로, 사이토카인 또는 에스트로겐 자극 반응, 항세포사멸의 조절이었음.
Si-Jun-Zi-Tang and Si-Wu-Tang formulae (사군자탕과 사물탕) ⁵⁴⁾	Yongsheng Fan, Zhijun Xie	2016/09 SCIENTIFIC REPORTS	기허와 혈허는 각각 사군자탕과 사물탕으로 치료되는데, 특징적인 임상증상이 있음. 각 처방의 성분의 타겟을 분석해서 기허/혈허의 가능성있는 작용기전을 밝히고자함. TCMD를 이용해서 성분을 추출하고 STITCH를 이용하여 유전자타겟을 선택함. GO와 DAVID분석을 하여 KEGG를 이용, 해석하고 네트워크를 그림. 사물탕은 195개성분에 의한 243개 유전자 타겟을, 사군자탕은 61개 성분에 의한 209개 유전자타겟을 얻음. 6개의 대사경로와 2개의 환경정보 가공경로가 사군자탕과 사물탕처방의 2개이상의 약재와 타겟과 관련있었음.
Yin-Chen-Hao Tang (인진호탕) ⁵⁵⁾	Dong Shang	2016/10 Frontiers in Pharmacology	인진호탕은 염증질환치료에 활용된 처방으로 중증 급성 췌장염에 대한 효과와 기전을 연구함. 네트워크 약리학 시뮬레이션으로 잠재적 타겟을 예측한 결과 인진호탕이 세포사멸 유도, 항염증, 항산화와 혈중지질조절을 통해 중증급성췌장염을 지연한다고 제안됨. 이를 동물에서 검증하여 유의적인 췌장세포 보호와 효소분비억제, 세포사를 유도하고 TUNEL양성세포를 늘림, 손상된 췌장에 대한 호중구 침윤을 뚜렷히 억제하고 염증반응 감소등의 작용을 확인함. NfκB/PPARγ signal pathway조절을 통한 세포사유도, 염증억제, 산화스트레스 경감, 지질대사조절 등으로 췌장염을 지연시킴.

고찰

서양의학에서는 그동안 성공적이었던 마법탄환(magic bullet)을 개발하는 신약개발 방식으로는 현재 더 이상 신약개발이 용이하지 않다는 점이 고민이다. 단일표적을 스크리닝하여 매우 특이적인 약품을 개발하는 전략을 광범위하게 사용하여 왔으나¹⁴⁾ 실제 최근 신약개발의 소요비용과 실패율은 감당하기 어려울 만큼 높으며, 연구자들은 새로운 방법을 찾아 헤매고 있다. 이 결과로 새롭게 대두된 것이 multi-target drug design 개념이며 시스템 약리학 또는 네트워크 약리학이다.

One drug, one target 에서 multicomponent therapeutics, network target⁵⁶⁾으로 패러다임의 변화를 강조하며 정제적인 사고를 중시하는 것이 네트워크 약리학의 특징이다. 이는 한의학(중의학)과의 공통점이다. 한의학은 정제성을 핵심이론으로 하여 질환을 치료해 왔으며 복합질환에 대한 복합처방 사용경험이 풍부하므로, 한약처방은 시스템적인 방법으로 복합질환을 치료하는 데에 도움이 될 수 있을 것이다. 따라서 네트워크 약리학적 방법론을 도입하

면, 한약처방으로 인체의 복잡한 생체시스템기반에서 내인성/외인성 바이오마커나 활성있는 유효성분을 발견하거나, 수많은 한약처방과 한약재의 작용기전을 밝히고 과학적 근거를 탐구하는데 새로운 기회를 만들 수 있을 것이라 생각된다. 또한 풍부한 사용경험의 한약처방과 네트워크 약리학의 결합은 네트워크 약리학 자체를 실질적으로 발전시키는 효과도 있을 것이다¹⁵⁾. 네트워크 약리학을 이용한 방제연구방법은 한의학 내부에서도 그동안 과학적으로 입증해 내기 어려웠던 한약방제의 한의학적 효능들을 한의학적 특성을 살려 입증할 수 있는 방법론이 개발되었다는 점에서 매우 고무적인 일이며 한의약에 적합한 연구방법이기도 하지만, 방제의 multi-compound, multi-target, multi-pathway 특성으로 대사 질환이나 심혈관계질환 같은 만성복합질환 치료를 입증하는 것은 서양의학의 신약개발에도 새로운 희망을 가능하게 하는 일이다.

이러한 네트워크 약리학을 응용하려면 우선 방제중의 구성성분이 많이 연구되어 있어야 하며 이것을 총망라한 데이터베이스가 필요하다. 네트워크약리학이 천연물화학처럼 방제의 효능을 개별성분으로 귀납시켜 설명하지는 않지만, 방제효과의 총합을 설명하기 위

해서는 개별성분들의 구성과 그 상호작용이 필요한 것이다. 중국과 대만 등에는 이미 한약재와 한약처방의 알려진 구성성분을 모두 데이터베이스에 담아 연구에 활용할 수 있도록 하고 있다. 데이터베이스에 국적이 있는 것은 아니나, 우리나라에 고유한 한약재나 방제 등은 외국의 데이터베이스에서 찾을 수 없으니³¹⁾ 국내에서도 국내 상황에 적합한 데이터베이스를 구축할 필요가 있다고 생각된다.

또한 한약방제에 포함된 수많은 성분들이 실제 모두 인체에 흡수되어서 사용된다고는 할 수 없으므로 실제 흡수되어서 약효를 나타내는 성분들에 가중치를 줄 필요가 있다. 이를 위해서 위의 방제 연구논문들 중에는 ADME 평가 시스템, 생체이용률, 약동학적 필터링 등의 방법을 사용한 경우가 많았다. 이렇게 선별된 성분들은 이미 실제 관련 효능이 보고된 경우도 많았다.

복합 질병을 치료하는 한약방제는 복잡성에 대처하는 복잡성이라고 할 수 있는데, 이는 주로 거미줄같은 생체 내의 모든 요소들 간의 상호 작용을 조절함으로써 전신의 평형에 초점을 맞춘다³⁷⁾. 그러나 방제의 단백질과 기전 경로 수준에 대한 정확한 작용 메커니즘은 여전히 이해하기 어렵다. 임상 한의사가 이 수많은 분자생물학적인 유전자와 단백질과 기전 경로가 임상에서 변증론치하여 치료하는 질환들과 어떤 관련성이 있는지를 이해하는 것은 거의 불가능에 가깝다고 생각된다. 따라서 네트워크 약리학적으로 한의학을 연구하는 데에는 한의사와 약리학자, 생물학 연구자, 생물정보학 연구자들과의 협력이 필수적이다.

네트워크 약리학적 방제연구의 장점은 복잡성분인 한약방제의 복합효능을 잘 설명할 수 있다는 점이다. 비록 주요성분이 아닐지라도 방제에 함유된 수많은 미량의 성분들이 상호작용을 통해 발휘하는 효능을, 이전의 천연물화학적 연구방법으로는 밝혀낼 수가 없었다. "단일 표적 약물"이 타겟에 대해 최대의 억제 효과를 발휘한다고 하더라도 그것이 항상 바람직한 결과를 얻는 것은 아니다¹⁷⁾. 같은 타겟에 작용하는 다른 약제들이나 같은 약제에 의해 제어되는 여러 개의 타겟이 작용 기회를 더 많이 얻을 수 있고 그 결과 네트워크의 평형에 영향을 미칠 수 있는 기회를 더 가질 수 있으므로, 한약방제가 더 효과적일 수 있는 것이다³⁷⁾. 복합홍화방에서는 타겟을 가진 101개의 구성성분 중 대부분인 99개 성분이 2개이상 여러 개의 타겟 단백질을 가졌으며 44개는 13개 이상의 타겟 단백질과 관련되었다³⁷⁾.

또한 같은 타겟에 작용하는 여러 약물의 예를 들면 TLR4 (Toll-like receptor 4)는 혈관 염증 과정을 매개하는 것으로 알려져 있으며 급성 관상 동맥 증후군, 협심증 및 죽상 동맥 경화증의 잠재적 치료 표적이 되는 것으로 나타났다. 급성 관상 동맥 증후군은 대개 염증성 진행과 기계적으로 연관된 죽상 경화성 파열의 결과임이 입증되었는데 TLR4는 경로 분석에서 Toll-like receptor 신호 전달 경로, PI3K-Akt 신호 전달 경로 및 NF- κ B 신호 전달 경로에 관여하는 것으로 나타났다. 따라서, 복합홍화방이라는 작은 복합 시스템에서, TLR4의 활성을 억제하는 것으로 예측된 성분인 MOL137, MOL152, MOL178 및 MOL284는 Toll-like receptor 신호 전달 경로와 같은 염증 관련 경로의 조절을 통해 심혈관질환 (CVD)에 대한 치료 효과를 발휘한다. 따라서 다중의 약물 - 표적 - 질환의 상호 작용을 하는 이 복합 시스템에서, 다양한 활성 성분

은 관련 표적과 경로를 조절함으로써 다양한 생물학적 효과를 발휘할 수 있으며 심혈관질환의 다양한 병리적 과정에 대한 치료 결과를 달성할 수 있다³⁷⁾. 또한 심혈관질환 외의 질환에도 효과를 보일 가능성을 보여주었다. 그러므로 방제에서 주요 유효성분만 분리하여 사용하는 방법은 방제만큼의 효능을 발휘할 수 없었던 것이다.

CVD는 단일 요인으로 인한 것이 아니며, 다양한 유형의 CVD 요인이 영향을 주고 서로 악화된다. CVD의 발달과 관련된 병리학적 과정은 복잡하지만, 이러한 복잡한 조건에 동시에 작용하는 약물은 아직 나타나지 않았다. 따라서 파노라마적인 시각에서 보면 혈압 반응, 혈류 속도, 심장 근육 수축성 및 혈액 매개 염증과 같은 다양한 생리 기능의 조절을 통한 복합홍화방의 다중의 치료 효과가 CVD 퇴치에 탁월한 효능을 보였다. 현대 의학이 만성복합질환인 CVD 치료에서 돌파구를 마련할 수 없다면 이처럼 복잡한 질병에 잘 대처할 수 있는 한약방제에 주의를 돌리는 것이 현명한 선택이지 않을까?³⁷⁾

마지막으로 네트워크 약리학 이외에도 방제연구에 활용할 수 있는 효과적인 도구로 Metabolomics를 들 수 있는데 이를 이용한 연구로는 사향보심환⁵⁸⁻⁶⁰⁾에 대한 연구 등이 있다. 한의계에서 이미 2008년에 metabolomics를 한의학연구에 소개하는 논문이 나온 바 있으니 관심있는 사람의 일독을 권한다⁶¹⁾.

결 론

이상 현대적인 시스템 약리학 또는 네트워크 약리학의 방법론을 방제의 연구에 활용하는 최신의 경향을 살펴보았다. 기존의 약리학적 연구방법으로는 한의학의 복합방제의 효능과 작용기전을 밝히기 어려운 것이 사실이다. 이제 현대과학이 발전하여 인체 전신에 network target, multi-component therapeutics의 특징을 갖는 한약방제를 연구할 수 있는 방법론이 개발된 것에 대해 매우 환영하는 바이다. 이미 중국은 국가적으로도 방제연구에 초점을 맞춰 중의학을 과학화하고 중약산업을 발전시키는 것을 정책으로 삼고 있는 바, 우리나라에서도 방제의 특징에 적합한 방법론을 활용하여 한의약 안전성, 유효성 연구를 할 수 있도록 정책적으로 지원, 육성하는 것이 시급하다고 생각된다.

References

1. Stermitz, F.R., Lorenz, P., Tawara, J.N., Zenewicz, L.A., Lewis, K. Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 1433-1437, 2000.
2. Wolkenhauer, O. Systems biology: the reincarnation of systems theory applied in biology? *Brief Bioinform* 2: 258-270, 2001.
3. Kitano, H. Systems biology: a brief overview. *Science* 295: 1662-1664, 2002.
4. Hwang, D., Smith, J.J., Leslie, D.M., Weston, A.D., Rust,

- A.G., Ramsey, S., de Atauri, P., Siegel, A.F., Bolouri, H., Aitchison, J.D., Hood, L. A data integration methodology for systems biology: experimental verification. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 17302-17307, 2005.
5. Berger, S.I., Ma'ayan, A., Iyengar, R. Systems pharmacology of arrhythmias. *Sci Signal* 3, ra 30, 2010.
 6. Van Der Graaf, P.H., Gabriëlsson, J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic reasoning in drug discovery and early development. *Future Med Chem* 1: 1371-1374, 2009.
 7. Wang, M., Lamers, R.J., Korthout, H.A., van Nesselrooij, J.H., Witkamp, R.F., van der Heijden, R., Voshol, P.J., Havekes, L.M., Verpoorte, R., van der Greef, J. Metabolomics in the context of systems biology: bridging traditional Chinese medicine and molecular pharmacology. *Phytother Res* 19: 173-182, 2005.
 8. Wei, H., Pasman, W., Rubingh, C., Wopereis, S., Tienstra, M., Schroen, J., Wang, M., Verheij, E., van der Greef, J. Urine metabolomics combined with the personalized diagnosis guided by Chinese medicine reveals subtypes of pre-diabetes. *Mol Biosyst* 8: 1482-1491, 2012.
 9. Chang, W.T., Choi, Y.H., Van der Heijden, R., Lee, M.S., Lin, M.K., Kong, H., Kim, H.K., Verpoorte, R., Hankemeier, T., Van der Greef, J., Wang, M. Traditional processing strongly affects metabolite composition by hydrolysis in *Rehmannia glutinosa* roots. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 59: 546-552, 2011.
 10. Wang, J., van der Heijden, R., Spijksma, G., Reijmers, T., Wang, M., Xu, G., Hankemeier, T., van der Greef, J. Alkaloid profiling of the Chinese herbal medicine Fuzi by combination of matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry with liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1216: 2169-2178, 2009.
 11. van Wietmarschen, H., Yuan, K., Lu, C., Gao, P., Wang, J., Xiao, C., Yan, X., Wang, M., Schroen, 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.
 12. Wang, J., van der Heijden, R., Spruit, S., Hankemeier, T., Chan, K., van der Greef, J., Xu, G., Wang, M. Quality and safety of Chinese herbal medicines guided by a systems biology perspective. *J Ethnopharmacol* 126: 31-41, 2009.
 13. Hopkins, A.L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol* 4: 682-690, 2008.
 14. Lu, J.J., Pan, W., Hu, Y.J., Wang, Y.T. Multi-target drugs: the trend of drug research and development. *PLoS One* 7: e40262, 2012.
 15. Li, S., Fan, T.P., Jia, W., Lu, A., Zhang, W. Network pharmacology in traditional Chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 138460, 2014.
 16. Li, S., Zhang, B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chin J Nat Med* 11: 110-120, 2013.
 17. Zhang, B., Wang, X., Li, S. An Integrative Platform of TCM Network Pharmacology and Its Application on a Herbal Formula, Qing-Luo-Yin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 456747, 2013.
 18. Zhang, Y., Mao, X., Guo, Q., Bai, M., Zhang, B., Liu, C., Sun, Y., Li, S., Lin, N. Pathway of PPAR-gamma coactivators in thermogenesis: a pivotal traditional Chinese medicine-associated target for individualized treatment of rheumatoid arthritis. *Oncotarget* 7: 15885-15900, 2016.
 19. Li, Y., Li, R., Ouyang, Z., Li, S. Herb Network Analysis for a Famous TCM Doctor's Prescriptions on Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015: 451319, 2015.
 20. Zhang, Y., Bai, M., Zhang, B., Liu, C., Guo, Q., Sun, Y., Wang, D., Wang, C., Jiang, Y., Lin, N., Li, S. Uncovering pharmacological mechanisms of Wu-tou decoction acting on rheumatoid arthritis through systems approaches: drug-target prediction, network analysis and experimental validation. *Sci Rep* 5: 9463, 2015.
 21. Li, X., Xu, X., Wang, J., Yu, H., Wang, X., Yang, H., Xu, H., Tang, S., Li, Y., Yang, L., Huang, L., Wang, Y., Yang, S. A system-level investigation into the mechanisms of Chinese Traditional Medicine: Compound Danshen Formula for cardiovascular disease treatment. *PLoS One* 7: e43918, 2012.
 22. 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 Cheminform* 6: 13, 2014.
 23. Tao, W., Li, B., Gao, S., Bai, Y., Shar, P.A., Zhang, W., Guo, Z., Sun, K., Fu, Y., Huang, C., Zheng, C., Mu, J., Pei, T., Wang, Y., Li, Y., Wang, Y. CancerHSP: anticancer herbs database of systems pharmacology. *Sci Rep* 5: 11481, 2015.
 24. 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: 501, 2006.
25. Chen, C.Y. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico. *PLoS One* 6: e15939, 2011.
26. 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.
27. Ehrman, T.M., Barlow, D.J., Hylands, P.J. Phytochemical databases of Chinese herbal constituents and bioactive plant compounds with known target specificities. *J Chem Inf Model* 47: 254-263, 2007.
28. Fang, X., Shao, L., Zhang, H., Wang, S. CHMIS-C: a comprehensive herbal medicine information system for cancer. *J Med Chem* 48: 1481-1488, 2005.
29. 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 Res* 39: D1055-1059, 2011.
30. 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: D1089-1095, 2013.
31. Hwang, S.M., Beck, J., Suh, S.Y., Kwon, Y.K. Status of Construction of TCM Network Pharmacology Databases and Potential Application of TCMSP to Korean Traditional Medicine- mainly with Sasang-related Herbs. *J Physiol & Pathol Korean Med* 29: 443-450, 2015.
32. Hu, R., Ren, G., Sun, G., Sun, X. TarNet: An Evidence-Based Database for Natural Medicine Research. *PLoS One* 11: e0157222, 2016.
33. Seo, D., Yu, S.J., Lee, M.H., Yea, S.J., Kim, C. Development of Medical Herbs Network Multidimensional Analysis System through Literature Analysis on PubMed. *The Journal of the Korea Contents Association* 16: 260-269, 2016.
34. Kim, H.U., Ryu, J.Y., Lee, J.O., Lee, S.Y. A systems approach to traditional oriental medicine. *Nat Biotechnol* 33: 264-268, 2015.
35. Zhou, W., Wang, J., Wu, Z., Huang, C., Lu, A., Wang, Y. Systems pharmacology exploration of botanic drug pairs reveals the mechanism for treating different diseases. *Sci Rep* 6: 36985, 2016.
36. Li, S., Zhang, B., Zhang, N. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine. *BMC Syst Biol* 5 Suppl 1: S10, 2011.
37. Liu, J., Mu, J., Zheng, C., Chen, X., Guo, Z., Huang, C., Fu, Y., Tian, G., Shang, H., Wang, Y. Systems-Pharmacology Dissection of Traditional Chinese Medicine Compound Saffron Formula Reveals Multi-scale Treatment Strategy for Cardiovascular Diseases. *Sci Rep* 6: 19809, 2016.
38. Yang, Z.Z., Liu, W., Zhang, F., Li, Z., Cheng, Y.Y. Deciphering the therapeutic mechanisms of Xiao-Ke-An in treatment of type 2 diabetes in mice by a Fangjiomics approach. *Acta Pharmacol Sin* 36: 699-707, 2015.
39. Liu, J., Wang, Z. Diverse array-designed modes of combination therapies in Fangjiomics. *Acta Pharmacol Sin* 36: 680-688, 2015.
40. Duan, D.D., Wang, Z., Zhang, B.L., Wang, Y.Y. Fangjiomics: revealing adaptive omics pharmacological mechanisms of the myriad combination therapies to achieve personalized medicine. *Acta Pharmacol Sin* 36: 651-653, 2015.
41. Yao, Y., Zhang, X., Wang, Z., Zheng, C., Li, P., Huang, C., Tao, W., Xiao, W., Wang, Y., Huang, L., Yang, L. Deciphering the combination principles of Traditional Chinese Medicine from a systems pharmacology perspective based on Ma-huang Decoction. *J Ethnopharmacol* 150: 619-638, 2013.
42. Fang, H., Wang, Y., Yang, T., Ga, Y., Zhang, Y., Liu, R., Zhang, W., Zhao, J. Bioinformatics analysis for the antirheumatic effects of huang-lian-jie-du-tang from a network perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 245357, 2013.
43. Li, H., Zhao, L., Zhang, B., Jiang, Y., Wang, X., Guo, Y., Liu, H., Li, S., Tong, X. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qin-lian decoction for treatment of type 2 diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 495840, 2014.
44. Liang, X., Li, H., Li, S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study. *Mol Biosyst* 10: 1014-1022, 2014.
45. 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 medicine: An example using Xiao-Chaihu-Decoction and Da-Chaihu-Decoction. *Comput Biol Med* 53: 19-29, 2014.
46. An, L., Feng, F. Network pharmacology-based antioxidant effect study of zhi-zi-da-huang decoction

- for alcoholic liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015: 492470, 2015.
47. Li, J., Zhao, P., Li, Y., Tian, Y., Wang, Y. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufeï Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 5: 15290, 2015.
48. Li, Y., Zhang, J., Zhang, L., Chen, X., Pan, Y., Chen, S.S., Zhang, S., Wang, Z., Xiao, W., Yang, L., Wang, Y. Systems pharmacology to decipher the combinational anti-migraine effects of Tianshu formula. *J Ethnopharmacol* 174: 45-56, 2015.
49. Zhao, P., Li, J., Li, Y., Tian, Y., Wang, Y., Zheng, C. Systems pharmacology-based approach for dissecting the active ingredients and potential targets of the Chinese herbal Bufeï Jianpi formula for the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10: 2633-2656, 2015.
50. Luo, Y., Wang, Q., Zhang, Y. A systems pharmacology approach to decipher the mechanism of danggui-shaoyao-san decoction for the treatment of neurodegenerative diseases. *J Ethnopharmacol* 178: 66-81, 2016.
51. Liu, J., Pei, T., Mu, J., Zheng, C., Chen, X., Huang, C., Fu, Y., Liang, Z., Wang, Y. Systems Pharmacology Uncovers the Multiple Mechanisms of Xijiao Dihuang Decoction for the Treatment of Viral Hemorrhagic Fever. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016: 9025036, 2016.
52. Ma, X., Lv, B., Li, P., Jiang, X., Zhou, Q., Wang, X., Gao, X. Identification of "Multiple Components-Multiple Targets-Multiple Pathways" Associated with Naoxintong Capsule in the Treatment of Heart Diseases Using UPLC/Q-TOF-MS and Network Pharmacology. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016: 9468087, 2016.
53. Tang, H., He, S., Zhang, X., Luo, S., Zhang, B., Duan, X., Zhang, Z., Wang, W., Wang, Y., Sun, Y. A Network Pharmacology Approach to Uncover the Pharmacological Mechanism of XuanHuSuo Powder on Osteoarthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016: 3246946, 2016.
54. Sun, J., Zhang, L., He, Y., Zhang, K., Wu, L., Fan, Y., Xie, Z. To Unveil the Molecular Mechanisms of Qi and Blood through Systems Biology-Based Investigation into Si-Jun-Zi-Tang and Si-Wu-Tang formulae. *Sci Rep* 6: 34328, 2016.
55. Xiang, H., Wang, G., Qu, J., Xia, S., Tao, X., Qi, B., Zhang, Q., Shang, D. Yin-Chen-Hao Tang Attenuates Severe Acute Pancreatitis in Rat: An Experimental Verification of In silico Network Target Prediction. *Front Pharmacol* 7: 378, 2016.
56. Li, S. Exploring traditional chinese medicine by a novel therapeutic concept of network target. *Chin J Integr Med* 22: 647-652, 2016.
57. Csermely, P., Agoston, V., Pongor, S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol Sci* 26: 178-182, 2005.
58. Jiang, P., Dai, W., Yan, S., Chen, Z., Xu, R., Ding, J., Xiang, L., Wang, S., Liu, R., Zhang, W. Biomarkers in the early period of acute myocardial infarction in rat serum and protective effects of Shexiang Baoxin Pill using a metabolomic method. *J Ethnopharmacol* 138: 530-536, 2011.
59. Xiang, L., Jiang, P., Zhan, C., Chen, Z., Liu, X., Huang, X., Wang, S., Hu, Y., Zhang, W., Liu, R. The serum metabolomic study of intervention effects of the traditional Chinese medicine Shexiang Baoxin Pill and a multi-component medicine polypill in the treatment of myocardial infarction in rats. *Mol Biosyst* 8: 2434-2442, 2012.
60. Xiang, L., Jiang, P., Wang, S., Hu, Y., Liu, X., Yue, R., Zhang, W., Liu, R. Metabolomic strategy for studying the intervention and the synergistic effects of the shexiang baoxin pill for treating myocardial infarction in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 823121, 2013.
61. Jung, J.Y., Hwang, G.S., Sohn, I.C. The study of metabolomics for the scientific research of Korean medicine: Review. *Journal of Meridian & Acupoint* 25: 147-166, 2008.