

## 네트워크 약리학적 방법론을 활용한 한의학 효능 연구 고찰

백종민 · 서한길 · 권영규\*

부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학부

## Review of Network Pharmacological Approaches on Korean Medicine

Jong Min Beck, Han Kil Seo, Young Kyu Kwon\*

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

This study analyzed research methodologies based on network pharmacology to build a new system architecture optimized for Korean Medicine research. Results from studies using network pharmacology were collected and analyzed to evaluate the strength and weakness. Finally, an improved system architecture was proposed. Whether the predicted effects of drugs or herbs from network pharmacological analyses were in agreement with those from conventional knowledge of Korean Medicine was evaluated. These results were used to verify the applicability of research methodologies to the modern pharmacology and Korean Medicine respectively. Eighteen papers using TCMS were collected and analyzed. The results suggest that the research methodology based on network pharmacology is appropriate only for the modern pharmacology but not for Korean Medicine. Information about compound-compound, herb-herb and drug-compound interactions need to be considered. We propose the modified system architecture with those information.

keywords : Network pharmacology, Systems biology, TCM, Efficacy research, Research methodology

## 서론

한약에는 다양한 성분이 조합되어 있다<sup>1)</sup>. 그런데 이 조합은 단순히 산술적인 조합이 아니라 약재 간의 적합성이 고려된 조합이다<sup>2)</sup>. 대표적인 약재 조합 이론인 군신좌사 이론은 각 약재가 한약 내에서 수행하는 역할을 고려하여 이를 조합하는 방식이다<sup>3)</sup>. 이처럼 다양한 성분들이 조합되어 있는 한약은 궁극적으로 부작용이 적기 때문에 세계적으로 주목받고 있다<sup>4)</sup>.

이에 따라, 최근 분자 생물학적 효능 연구를 통해 한약의 임상적 효과를 확인하는 연구가 활발하게 수행되고 있다. 한약의 분자 생물학적 효능 연구는 한의학의 이론적 효능과 생물학적 효능 간의 연계를 통해 한의학을 객관화하는 수단으로서 가치가 높다. 그런데 이러한 분자 생물학적 효능 연구는 단일 성분이 어떻게 표적에 작용하는지에 최적화되어 있다. 따라서, 약재를 통째로 전탕하여 얻은 한약의 경우에는 다양한 성분을 포함하고 있기 때문에 단일 성분에 최적화된 생물학적 효능 시험을 그대로 활용하기에는 무리가 있다<sup>5)</sup>. 또한, 단일 약재 내에서도 성분이 다양하고 일정하지 않아서 분자생물학적 방법으로 한약의 효능을 분석하기에는 더 많은 어려움이 있다<sup>6)</sup>.

이러한 어려움에 대한 대안으로써 네트워크 약리학(Network

pharmacology)이 한약의 분자 생물학적 효능 연구에 효과적인 방법론으로 대두되고 있다<sup>7)</sup>. 네트워크 약리학적 방법론을 통해 한약의 분석 연구를 수행할 경우, 복잡하고 다양한 성분 간의 상호작용을 밝히고, 생물학적 시스템 수준의 기전을 규명할 수 있기 때문이다<sup>6)</sup>. 다만, 네트워크 약리학적 방법론은 애초에 한의학의 연구를 위해 만들어진 방법론은 아니므로 무조건적으로 적용되어서는 안되며 한의학 연구에 적합한지 검증이 필요하다. 이러한 검증과 개선을 통해 궁극적으로 한의학에 최적화된 네트워크 약리학 방법론을 설계할 수 있다.

본 연구는 한약의 효능 분석에 최적화된 네트워크 약리학 방법론 수립을 목적으로 추진되었다. 이를 위해, 네트워크 약리학 방법론을 적용한 한약의 효능 분석 연구 사례를 수집 및 분석하였다. 분석된 결과를 기반으로 네트워크 약리학적 방법론의 개선 사항을 도출하여, 설계 방안을 제시하였다. 이를 통해, 한약의 임상적 처방을 현대적으로 해석하는 최적의 방법론을 수립하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

본 논문에서는 한약에 대한 네트워크 약리학적 방법론 간의 관

\* Corresponding author

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

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

·Received : 2016/11/30 ·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.2016.12.30.6.419

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

계를 설명하기 위해 약물, 약재, 성분, 표적, 질병 등의 용어를 사용하였다(Table 1 참조). 한약, 탕제, 처방, 약물 등과 동일한 계위에 해당하는 모든 용어는 '약물(Drugs)'로 표기하였으며, 단방, 복방과 같은 구성이나, 환제, 탕제와 같은 제형의 구분 없이, 약재의 조합으로 이루어진 모든 처방을 '약물'로 명기하였다. 이에 반해, '약물'과 같은 계위에 해당하는 '한약'이라는 표현은 서양의학적 약물인 '양약'의 상대적인 개념을 언급할 때만 제한적으로 활용되었다.

Table 1. Definitions of Terms

대표 용어	한약	양약
약물, Drugs	한약, 처방, 방제, 탕제	양약, 약물
약재, Herbs	한약재, 본초 (약용 동물, 식물, 광물)	
성분, Compounds	한약 성분, 한약재 성분 지표 물질, 활성 성분	약물 성분
표적, Targets	단백질, 세포, 기관 등 인체 부위	
질병, Diseases	변증(명), 증후군, 증상	병명, 증후군, 증상

약물을 구성하는 재료인, 본초, 한약재, 약재 등과 동일한 계위에 해당하는 모든 용어는 '약재(Herbs)'로 표기하였다. '약재'는 자연의 동물, 식물, 광물을 가공하여 얻은 모든 한약의 재료를 뜻하며, 서양의학적 약물의 재료의 상대적인 개념을 언급할 때만 '한약재'로 표기하였다.

약재를 분해하여 얻어지는 화합물, 분자, 원소 등은 '성분(Compounds)'으로 표기하였는데, 약재의 유효성분, 활성 성분, 지표 물질 등의 개념도 모두 '성분'과 계위에 해당한다. 이러한 '성분'은 한약의 재료를 분해해서 얻어지는 물질이므로 약물의 성분과 약재의 성분은 개념상 일치하지만, 실제 얻어지는 성분은 다를 수 있다.

성분이 약효를 나타내기 위해 작용하는 인체의 부위를 '표적(Targets)'으로 정의하였다. 표적은 인체내 단백질, 세포, 기관 등 다양한 계위를 포괄하지만, 약물이 작용하는 인체의 부위를 지칭한다는 측면에서 약물의 각 계위를 설명하는 약물, 약재, 성분과는 명확히 구분된다.

표적에 약효가 나타남으로써 개선되는 질병, 증상, 증후군 등은 모두 '질병(Diseases)'으로 표기하였다. 즉, 약물이나 약물 성분의 적응증이 모두 '질병'에 해당한다. 이러한 '질병'은 실제 질병명이 아니라 증상이나 증후군일 수 있으며, 한의학에서의 변증의 개념도 포함한다. 약물이나 약물 성분이 표적에 작용하여 개선될 것이라고 기대되는 모든 질병, 증상, 증후군이 모두 '질병'에 해당한다.

한약의 효능 분석에 최적화된 네트워크 약리학적 방법론을 수립하기 위해, 우선적으로 한약과 관련된 빅데이터 기반의 데이터베이스 시스템을 조사하였다. 다만, 본 연구의 목적이 데이터베이스 시스템 파악 자체에 있다기 보다는, 이를 활용한 네트워크 약리학적 방법론 기반의 한약의 효능 분석 연구에 있기 때문에 데이터베이스 시스템의 파악은 다양한 데이터베이스 시스템을 나열하고 있는 연구 문헌의 내용을 기반으로 수행되었다. 이 후, 본 연구에서 분석 대상으로 삼을 데이터베이스 시스템을 선정하였는데, 구축 시기, 이를 활용한 연구 논문 수 등이 고려되었다.

데이터베이스 시스템 선정 이후, 네트워크 약리학적 방법론을 활용하여 한약의 효능 분석 연구를 수행한 사례를 조사하였다. 이

를 위해, 선정된 데이터베이스 시스템을 활용하여 네트워크 약리학적 방법론 기반의 한의학적 처방 또는 약재의 효능을 분석한 연구 논문을 수집하였다. 이에 따라, 단순히 한약의 성분과 효능 정보를 제공하는 데이터베이스 시스템은 연구 범위에서 제외되었고, 분석 사례 없이 시스템의 설계 특성만을 제공하는 논문 또한 조사 대상에서 배제되었다.

기존 네트워크 약리학적 연구 방법론의 개선 사항을 도출하기 위해 수집된 논문을 다음의 기준으로 분석하였다. 우선, 한약이나 한약재가 가진 효능이 연구 결과에서 누락되지 않아야 한다는 기준과, 한약이나 한약재가 가지지 않는 효능의 경우 연구 결과에서 제외되어야 한다는 기준을 활용하였다. 그 이후에는 현대 약리학 분야와 한의학 분야에서 연구 결과를 활용할 수 있는지를 고찰하였다. 우선, 현대 약리학 분야에서는 정제된 단일 성분으로 신약을 개발하는 것이 일반적이므로, 성분-표적-질병으로 이어지는 기전이 명확히 밝혀져야만 활용 가치를 가진다. 반면, 한의학 분야에서는 다양한 성분이 조합되어 있는 혼합물 형태의 한약을 임상에 활용하므로, 다양한 성분 간의 상호작용이 규명되어야 한다<sup>1)</sup>.

## 결 과

한약의 효능 분석에 활용 가능한 빅데이터 기반의 데이터베이스 시스템은 이미 100여개를 넘어섰는데, Ru 등<sup>3)</sup>은 그 중 비교적 활발하게 이용되고 있는 시스템을 Table 2와 같이 제시하였다. TCM-ID와 TCM Database@Taiwan은 본초 성분 및 3차원 구조, 기능 특성 제공하고 있고, TCMGeneDIT, ChMIS-C, TCMID는 한의학 처방, 본초, 성분과 그 표적 및 적응증을 제공한다. 또한, Chem-TCM, HIT는 본초 혼합물과 표적을 제시하고 있다.

Table 2. Database systems about Herbal medicine<sup>8)</sup>

	Formulae	Herbs	Compounds	Drug	Target	Disease	기타/비고
TCM-ID <sup>13)</sup>	o	o	o				
TCM Database@Taiwan <sup>14)</sup>		o	o				성분들의 구성, 구조
TCMGeneDIT <sup>15)</sup>		o	o		o	o	
CHMIS-C <sup>16)</sup>	o	o	o		o	o	암 관련
TCMID <sup>17)</sup>	o	o	o	o	o	o	네트워크 분석 제공
TCMSP <sup>12)</sup>	o	o	o		o	o	성분들의 구조, 속성 네트워크 분석 제공
CHEM-TCM <sup>14)</sup>		o	o			o	
HIT <sup>15)</sup>		o	o			o	

이러한 데이터베이스 시스템 중 TCMSP는 2012년에 새로 구축된 시스템인데, 약물 성분의 구조 데이터를 통합하고, 그 약동학적 속성을 제공하고 있다. 또한, 이를 활용하여 총 18 건의 네트워크 약리학적 효능 연구 결과를 도출하는 등 활발히 연구가 수행되고 있다.

본 연구에서는 앞서 언급된 Database 중 TCMSP를 통해 효능 연구가 수행된 논문을 대상으로 하였다. TCMSP를 선정하게 된 근거는 TCMSP가 약물의 약동학적 정보를 포함한 방대한 데이터베

이스를 활용하여 약물 효능 연구 논문을 지속적으로 발표한 것에 기인한다. TCMSP는 시스템 약리학을 기반으로 약물의 활동성 물질, 약효성분의 표적을 밝혀 약효물질과 질병과의 관계를 밝히고 있고, 이를 기반으로 약물의 기전 및 TCM 이론을 규명하고 한약 기반의 새로운 신약 개발을 가능케 하는 기초연구를 위한 기반을 마련하고 있으므로, 활용 가치가 매우 높다. 또한, 해당 웹사이트 (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmssp.php>)를 통해 약물 효과에 대한 통합적인 정보 분석 결과를 개방적으로 제공하고 있다는 점에서 향후 한약 효능 연구에 참고할 가치가 있기 때문이다.

시스템이 구축된 2012년 이후부터 2015년 말까지 4년간 공유된 총 57건의 연구 결과 중, 시스템이 구축되기 이전의 연구 성과 18건이 우선 제외되었고, TCMSP 구축 이후라고 하더라도 시스템을 활용하지 않았거나 시스템명을 명시하지 않고 효능 연구를 수행한 경우가 18건 제외되었다. TCMSP를 언급하고 있기는 하지만, 효능 분석 사례 없이 단순히 TCMSP의 설계 특성 등을 공유하는 목적의 논문이 2건 제외되어, Table 3과 같이 총 19건의 논문이 분석 대상 논문으로 선정되었다<sup>16-34</sup>.

Table 3. Selected paper results

연도	제목
	Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufeiyi as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease <sup>16</sup>
	A Systems pharmacology approach to investigate the Mechanisms of action of semen Strychni and Tripterygium wilfordii Hook F for treatment of rheumatoid arthritis <sup>17</sup>
2015 (7건)	Systems pharmacology to decipher the combinational anti-migraine effects of Tianshu formula <sup>18</sup>
	Systems-Pharmacology Dissecting Holistic medicine for Treatment of Complex Diseases: an example using cardio-cerebrovascular diseases treated by TCM <sup>19</sup>
	Systems pharmacology for traditional Chinese medicine with application to cardio-cerebrovascular diseases <sup>20</sup>
	Large-scale Direct Targeting for Drug Repositioning and Discovery <sup>21</sup>
	Systems Pharmacology Dissection of the Anti-Inflammatory Mechanism for the Medicinal Herb Folium Eriobotryae <sup>22</sup>
2014 (3건)	Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action for herbal medicines in stroke treatment and prevention <sup>23</sup>
	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 <sup>24</sup>
	Systems-level Multi-target Drug Discovery from Natural Products with Applications to Cardiovascular Diseases <sup>25</sup>
	A network-based analysis of the types of coronary artery disease from traditional Chinese medicine perspective: Potential for therapeutics and drug discovery <sup>26</sup>
	A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets <sup>27</sup>
	Systems pharmacology strategies for Drug Discovery and Combination with applications to cardiovascular diseases <sup>28</sup>
2013 (7건)	Deciphering the combination principles of Traditional Chinese Medicine from a Systems Pharmacology perspective <sup>29</sup>
	Systems Pharmacology in Drug Discovery and Therapeutic Insight for Herbal Medicines <sup>30</sup>
	Systems Approaches and Polypharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines: An Example Using Licorice <sup>31</sup>
	Systems pharmacology uncovers Janus functions of botanical drugs: activation of hostdefense system and inhibition of influenza virus replication <sup>32</sup>
2012 (2건)	A systems biology approach to understanding the mechanisms of action of Chinese herbs fortreatment of cardiovascular disease <sup>33</sup>
	A systems biology approach to uncover pharmacological synergy in herbal medicines with applications to cardiovascular disease <sup>34</sup>

한약이나 한약재가 가진 효능이 연구 결과에서 누락되지 않아야 한다는 기준으로 TCMSP 기반의 한약의 효능 연구 실험을 분석한 결과, TCMSP와 같은 네트워크 약리학적 연구 방법론은 약물 및 약재의 효능이 비교적 빠짐없이 분석 되는 것으로 판단되었다. Ru 등<sup>35</sup>은 TCMSP와 같은 시스템 생물학적 효능 연구를 Comprehensive System-based Approach로 정의하면서 약물의 모든 성분과 표적을 빠짐없이 포괄함과 동시에 이를 우선순위에 따라 열거 할 수 있다는 강점을 언급하고 있다.

Huang 등<sup>30</sup>은 약물 예측 방법론으로서 시스템 생물학적 효능 연구의 효용 가치를 주장하였는데, 이는 네트워크 약리학적 연구 방법론의 다음과 같은 두 가지 특징 측면에 기인한다. 우선, Text Mining 기술을 활용하여 기존의 다양한 연구 문헌에서 질병과 연관된 유전자 및 단백질을 자동으로 추출하여 성분-표적-질병 상호 관계를 구축했기 때문에 다양한 연구를 통해 밝혀진 약물의 효능이 누락 없이 포괄될 수 있다. 또한, Chemogenomic Methods를 활용하여, 리간드 결합 부위의 모양을 분석함으로써 잠재적 약물-표적 상관 관계를 예측하였기 때문에 아직 효능 연구를 통해 밝혀지지 않았지만 향후 밝혀질 가능성이 높은 잠재 효능까지도 네트워크 약리학적 연구에서는 제시 가능하다.

실제로 Yao 등<sup>29</sup>은 TCMSP를 활용한 마황탕의 효능 연구를 통해, 지금까지 마황탕의 효능은 發汗과 止咳平喘으로 밝혀져 있지만, 네트워크 약리학적 연구에서는 심혈관 질환, 감염병, 오심구토 등의 질병과도 연관되고 있음을 밝히고 있다. 또한, Zheng 등<sup>25</sup>의 연구에서는 Salvia, Curcum 등이 각각 혈전 및 혈소판 억제, 콜레스테롤 억제 등의 기전을 통해 심혈관계 질환 개선에 효과가 있음을 입증하였고, Liu 등<sup>31</sup>의 연구에서는 감초가 호흡기, 소화기 뿐만 아니라 부정맥, 심부전, 혈전, 이상지질혈증, 심근 경색과 같은 심혈관계 질환에도 다양한 측면에서 효과를 발휘할 것으로 예측하고 있다. Fu 등<sup>20</sup>의 연구와 Zhang 등<sup>23</sup>의 연구에서는 심혈관계 질환 개선에 효과가 있는 약재들이 항염증, 항산화, 세포자멸사 방지 등의 효과도 함께 있음을 밝혔고, Li 등<sup>16</sup>의 연구에서는 류마티즘 개선에 효과가 있는 약재가 혈관수축에도 영향이 있을 규명하였다. 이처럼, 네트워크 약리학적 연구 방법론이 약물 예측 방법론으로도 활용 가능하다는 점은 네트워크 약리학적 연구 방법론이 민감성이 매우 높은 방법론이라는 사실을 시사한다.

실제 한약이나 한약재가 가지지 않는 효능의 경우 연구 결과에서 제외되어야 한다는 평가 기준으로 TCMSP 기반의 효능 연구 결과를 분석한 결과, TCMSP와 같은 네트워크 약리학적 효능 연구에서는 실제 약물의 효능이라고 판단하기 어려운 효능까지도 포함될 가능성이 있는 것으로 판단되었다.

예를 들어, Wang 등<sup>19</sup>의 연구에서는 심혈관계에 작용하는 약재가 뇌에도 직접 작용하여 DNA Repair, 증식 향상, 세포자멸사 방지 등의 효과가 있다고 주장하고 있다. Zhou와 Wang<sup>26</sup>의 연구에서는 혈류 정체를 개선시키는 약재가 혈관 이완, 미세혈류개선, 혈액 점성도 저하, 지질 제거 뿐만 아니라 에너지 대사 및 항염증 작용이 있을 것으로 예측하고 있다. 또한, Wang 등<sup>34</sup>의 연구에서는 심혈관계에 작용하는 약재가 다른 다양한 질병에도 효과가 있을 것이라고 예측하고 있고, Li 등<sup>33</sup>의 연구에서는 심혈관계에 작용하

는 약제가 유방암, 천식, 류마티즘 등과 같이 전혀 상관없는 질병에도 개선효과가 있을 것으로 예측하고 있다.

Tao 등<sup>38)</sup>은 울금, 치자, 사향, 빙편을 재료로 한 탕제가 심혈관 질환에 효과가 있는지 연구하였는데, 결과적으로는 심혈관 질환 외에도, 종양, 자율신경계 질환에서도 효능이 있을 것으로 예상하였다. 그런데, 이 결과는 앞서 언급되었던 Yao 등<sup>29)</sup>의 연구에서 신경계질환, 심혈관 질환, 종양, 정신병, 호흡기질환 등에 마황탕이 활용 가능함을 제시한 것과 매우 유사하다. 즉, 약물의 일반적 적응증과 상관없이 종양, 신경계 질환, 종양 등의 질환이 다양한 약물의 잠재적 적응증으로 공통적으로 나타날 수 있다는 사실은 네트워크 약리학적 효능 연구에서는 한약의 실제 효능 외의 적응증이 배제되어야 한다는 특이성의 기준을 만족하지 못함을 시사한다.

## 고찰

기존 시스템은 현대 약리학적 관점으로 단일 성분 추출 및 정제를 통한 신약 개발을 위해 구축되었다. 이를 위해 다양한 외부 데이터베이스를 활용하여, 각 약제에 포함된 성분, 성분별 생체 표적, 표적과 질병과 연관 관계를 각각 빠짐없이 데이터베이스로 구축하였다. 즉, 특정 성분이 얼마나 약제의 효능을 대표하는지와 무관하게, 해당 성분이 약제에 포함되어 있다는 사실을 빠짐없이 규명함으로써, 향후 해당 성분을 추출 및 정제하여 신약 개발이 가능하도록 한 것이다.

성분-표적-질병 연관 관계를 빠짐없이 포괄한다는 것은 새로운 효능을 밝히는 효과가 있음을 뜻한다. 즉, 기존 시스템을 활용하여 한약의 효능 연구를 수행할 경우, 약제가 나타낼 수 있는 모든 가능한 효능과 그 기전을 규명하는 것이 가능하다. 특히, 연구를 통해 동일한 표적을 통해 동일 효능을 나타내는 성분이 도출되었다면, 해당 성분을 각각 추출하여 상호 작용 고려 없이 조합하여도 각 성분의 효능을 강화할 수 있다.

이처럼, 기존 네트워크 약리학적 방법론을 활용한 효능 연구는 현대 약리학적 관점에서의 신약 개발에 효과적으로 활용 가능하다. 약물 내의 타 성분과의 상호 작용 등을 통해 실제로는 효능이 나타나지 않는 성분이 있는 경우에도, 해당 성분의 효능이 연구 결과에서 누락되지 않기 때문에 약제의 효능 실험에서 드러나지 않는 성분을 신약 개발의 대안으로 발견 가능하다<sup>29)</sup>. 즉, 기존의 시스템 생물학적 방법론은 현대 약리학적 신약 개발을 위한 연구 방법론으로서의 효능 가치가 높다.

다만, 기존 시스템은 한의학적 관점으로 성분 추출 및 정제 없이 약제를 통째로 임상에 활용하는 방식에는 취약점을 가진다. 서로 다른 성분이 동일한 표적을 통해 동일한 효능을 나타내는 경우에는 약물 상호 작용에 대한 고려없이 약물을 조합하는 것이 가능하다. 그러나 성분 간에 효능을 제약하거나 성분 조합을 통해 새로운 효능을 나타내는 형태로 상호 작용이 존재하는 경우에는 단순히 모든 효능을 빠짐없이 열거하는 것으로는 약물의 효능을 명확히 설명해 낼 수 없다. 따라서, 약물의 상호 작용은 개별 약물의 성분-표적-질병의 관계를 단순 조합하는 것으로는 부족하다.

예를 들어, 도인-홍화를 수증기 증류법에 의해 정유를 추출하

여 실험한 결과, 단방의 조합으로는 설명할 수 없는 21종류의 성분이 새롭게 검출되었고, 금은화-연교 약대의 경우, 연교 단독의 경우 보다 연교의 유효 성분이 뚜렷하게 많이 용출되었다<sup>37)</sup>. 또한, 황기-당귀의 조합 비율에 따라 익기활혈 작용의 발현 정도가 달라지는 것이 실험적으로 확인되었다<sup>38)</sup>. 이를 통해 약대의 구성 여부, 구성 비율에 따라 화학 성분이 변화하고, 약물의 구성 비율이 달라지는 것을 알 수 있다.

이와 같은 기존 방법론의 한계점을 보완하기 위해서는 약제-성분 관계, 성분-표적 관계, 표적-질병 관계 외에 성분-성분 간의 관계, 약제-약제 간의 관계가 별도로 반영된 형태로 데이터 베이스 구축이 필요하다. 기존 시스템에서는 약제-성분 관계, 성분-표적 관계, 표적-질병 관계가 각각 별도의 데이터 베이스로 구축되어 있고, 이들 관계는 약제⇒성분⇒표적⇒질병의 일방향으로만 활용된다. 따라서, 약제 조합에 따라 성분이 달라지거나, 성분 간의 상호 작용으로 효능이 달라질 경우에는 실제 현상과 다른 결과가 도출될 수 밖에 없다.

성분-성분 간의 관계, 약제-약제 간의 관계가 별도로 반영된 형태의 데이터 베이스 설계도는 Fig. 1과 같다. 우선, 약제-약제 간의 관계 정보는 다수의 약제 조합시 활용되며, 새로 추가되거나 제외되는 성분 정보가 약제-성분 관계에 의해 도출된 성분 목록에 반영된다. 또한, 성분-성분 관계 정보는 성분 간의 상호 작용으로 표적이 새롭게 추가되거나 제외되는 경우에, 성분-표적 관계에 의해 도출된 표적 정보에 반영된다. 이에 따라, 약제 조합에 따른 효능 분석시 각 약제가 포함하는 성분의 효능 분석 결과의 총합과 일치하지 않는 성분, 표적, 질병 정보를 분석 결과로 도출할 수 있으며, 불일치 하는 항목을 별도로 표시하여 상호 관계에 대한 고찰을 지원할 수 있다.

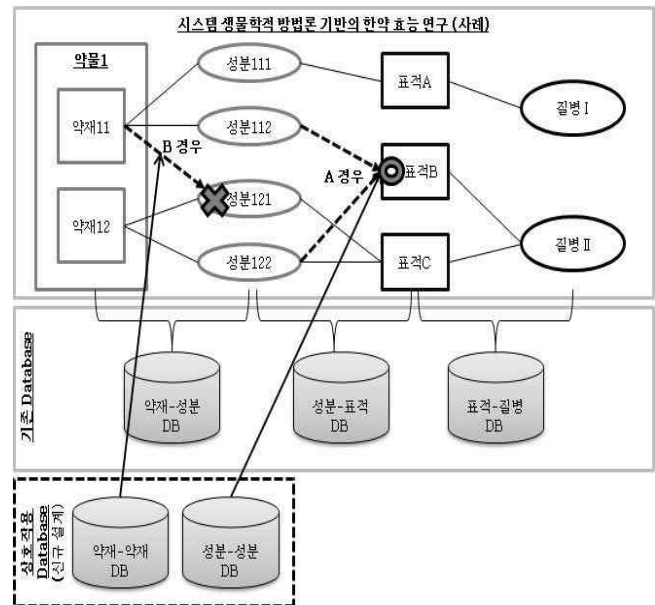


Fig. 1. Improved database design.

이와 같이 데이터 베이스의 설계를 변경하기 위해서는 성분, 단방, 복방 각각을 대상으로 효능 연구를 한 각 결과를 구분하여

데이터 베이스에 반영해야 한다. Fig. 1의 예를 들어, 약물1의 효능 연구, 약재11의 효능 연구, 성분112의 효능 연구는 별도의 정보로 관리되어야 하며, 성분112의 표적 중 약재11의 표적에서 제외되는 경우와, 약재11의 각 성분에는 표적으로 존재하지 않지만 결과적으로 약재11의 표적으로는 존재하는 경우(Fig. 1의 A 경우)는, 약재의 성분 간에 상호 작용으로 효능이 달라진 것으로 판단하여 성분-성분 관계에 해당 정보가 반영된다. 또한, 약재11의 성분에는 포함되지만 약물1의 성분으로는 존재하지 않거나(Fig. 1의 B 경우), 약물1의 각 약재 성분에는 포함되지 않지만 약물1에는 존재하는 성분의 경우는 마황탕의 약재 간의 상호 작용으로 효능이 달라진 것으로 판단하여 약재-약재 관계에 해당 정보가 반영된다. 이렇게 반영된 정보는 네트워크 약리학적 방법론을 활용한 약물의 효능 연구에 직접 활용이 가능하다.

결과적으로, 본 연구에서 제안하는 방법론은 단순히 성분이 있는지 여부가 아니라, 실제 성분이 약리적 작용을 나타내는지 여부가 반영 가능한 효능 연구 방법론이다. 이러한 연구를 통해 수집된 성분-성분 관계 정보와 약재-약재 관계 정보는 약재 간의 상호 작용을 규명함으로써 단순히 한약의 효능 연구 뿐만이 아니라, 군신 좌사와 같은 약물 배오 원칙, 약성 이론과 같은 한의학 고유 이론에 관한 연구로도 활용 가능할 것으로 판단된다.

## 결 론

본 연구는 종전의 네트워크 약리학 방법론을 분석하여 한약의 효능 연구에 최적화된 네트워크 약리학 방법론 수립을 목적으로 추진되었다. 이를 위해, 네트워크 약리학적 방법론을 적용한 한약의 효능 분석 연구 사례를 수집 및 분석하고, 방법론의 개선 사항을 도출하여, 설계 방안을 제시하였다.

기존 방법론을 활용한 연구는 현대 약리학적 관점에서의 신약 개발에 효과적으로 활용 가능한 것으로 판단되었으나, 성분 추출 및 정제 없이 약재를 통째로 임상에 활용하는 방식에는 취약점을 가지는 것으로 나타났다. 이러한 한계점을 보완하기 위해서 약재-성분 관계, 성분-표적 관계, 표적-질병 관계 외에 성분-성분 간의 관계, 약재-약재 간의 관계가 별도로 반영된 형태로 데이터 베이스의 개선안을 도출하여 단순히 성분이 있는지 여부가 아니라, 실제 성분이 약리적 작용을 나타내는지 여부가 반영 가능한 효능 연구 방법론을 제안하였다.

다만, 본 연구는 단순히 설계안만 제시하는 것을 연구 범위로 제한하였으므로, 본 연구의 개선안을 반영하여 네트워크 약리학적 방법론으로 효능 연구를 수행할 수 있는 시스템이 추후 구축되어야 한다. 시스템 구축 이후에는 제안된 방법론 활용하여 한의학 고유 이론에 관한 연구가 진행 가능할 것으로 기대된다.

## References

1. Li, S. Network systems underlying traditional Chinese medicine syndrome and herbformula. *Current Bioinformatics*. 4(9):188-196, 2009.

2. Jia, W., Gao, W.Y., Yan, Y.Q., Wang, J., Xu, Z.H., Zheng, W.J., Xiao, P.G. The rediscovery of ancient Chinese herbal formulas. *Phytotherapy Research*. 18: 681-686, 2004.
3. Lin, T.X., Li, Y.H. Discussion on the three levels of the prescription-composition principle of TCM. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur*. 52: 27-30, 2009.
4. Tang, F., Zhang, Q., Nie, Z., Yao, S., Chen, B. Sample preparation for analyzing traditional Chinese medicines. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 28: 1253-1262, 2009.
5. Gu, J.Y., Yuan, G., Zhu, Y.H., Xu, X.J. Computational pharmacological studies on cardiovascular disease by Qishen Yiqi Diwan. *Science in China Series B:Chemistry*. 52: 1871-1878, 2009.
6. Zhao, J., Jiang, P., Zhang, W. Molecular networks for the study of TCM pharmacology. *Briefings in Bioinformatics*. 11: 417-430, 2010.
7. Li, P., Yang, L.P., Gong, Y.W. Application of systems biology technology in research of traditional Chinese medicine. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2: 153-157, 2009.
8. Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., Yang, L. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J. Cheminformatics*, 6(1):13, 2014.
9. Ji, Z.L., Zhou, H., Wang, J.F. Traditional Chinese medicine information database [J]. *J Ethnopharmacol*, 103(3):501, 2006.
10. 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.
11. Fang, Y.C., Huang, H.C., Chen, H.H. TCMGeneDIT: a database for associated traditional Chinese medicine, gene and disease information using text mining. *BMC Complement Altern Med*. 8: 58, 2008.
12. Fang, X., Shao, L., Zhang, H. CHMIS-C: a comprehensive herbal medicine information system for cancer. *J Med Chem*, 48(5):1481-1488, 2005.
13. Xue, R., Fang, Z., Zhang, M. TCMID: Traditional Chinese Medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 41: D1089-D1095, 2013.
14. 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.

15. Ye, H., Ye, L., Kang, H., Zhang, D., Tao, L., Tang, K., Cao, Z. HIT: linking herbal active ingredients to targets. *Nucleic acids research*, 39(suppl 1):D1055–D1059, 2011.
16. Li, J., Zhao, P., Li, Y., Tian, Y., Wang, Y. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufeiyishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 5:15290. doi:10.1038/srep15290, 2015.
17. Li, Y., Wang, J., Xiao, Y., Wang, Y., Chen, S., Yang, Y., Lu, A., Zhang, S. A Systems pharmacology approach to investigate the Mechanisms of action of semen Strychni and Tripterygium wilfordii Hook F for treatment of rheumatoid arthritis. *J Ethnopharmacol.* pii: S0378-8741(15)30140-9. doi:10.1016/j.jep.2015.09.016, 2015.
18. Li, Y., Zhang, J., Zhang, L., Chen, X., Pan, Y., Chen, S.S., Zhang, S., Wang, Z.Z., Xiao, W., Yang, L., Wang, Y. Systems pharmacology to decipher the combinational anti-migraine effects of Tianshu formula. *J Ethnopharmacol.* pii: S0378-8741(15)30056-8. doi: 10.1016/j.jep.2015.07.043, 2015.
19. Wang, Y.H., Zheng, C., Huang, C., Chen, X.T., Wu, Z.Y., Wang, Z.D., Xiao, W., Zhang, B., Li, Y. Systems-Pharmacology Dissecting Holistic medicine for Treatment of Complex Diseases: an example using cardio-cerebrovascular diseases treated by TCM. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
20. Fu, Y., Wang, Y., Zhang, B. Systems pharmacology for traditional Chinese medicine with application to cardio-cerebrovascular diseases. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences.* 1(2):84-91, 2015.
21. Zheng, C., Guo, Z., Huang, C., Wu, Z., Li, Y., Chen, X., Fu, Y., Ru, J., Ali, S., Wang, Y., Wang, Y. Large-scale Direct Targeting for Drug Repositioning and Discovery. *Scientific Reports.* 5:11970. doi:10.1038/srep11970, 2015.
22. Zhang, J., Li, Y., Chen, S., Zhang, L., Wang, J., Yang, Y., Zhang, S., Pan, Y., Yang, L., Wang, Y. Systems Pharmacology Dissection of the Anti-Inflammatory Mechanism for the Medicinal Herb Folium Eriobotryae. *Int J Mol Sci.* 16(2):2913-41. doi: 10.3390/ijms16022913, 2015.
23. Zhang, J., Li, Y., Chen, X., Pan, Y., Zhang, S., Wang, Y. Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action for herbal medicines in stroke treatment and prevention. *PLoS One.* 9(8):e102506, 2014.
24. Li, B., Tao, W., Zheng, C., Piar, A.S., 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. *Computers in Biology and Medicine*, 53: 19-29, 2014.
25. Zheng, C., Wang, J., Liu, J., Pei, M., Huang, C., Wang, Y. Systems-level Multi-target Drug Discovery from Natural Products with Applications to Cardiovascular Diseases. *J Ethnopharmacol.* 151(1):93-107, 2014.
26. Zhou, W., Wang, Y. A network-based analysis of the types of coronary artery disease from traditional Chinese medicine perspective: Potential for therapeutics and drug discovery. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013.
27. Liu, J., Pei, M., Zheng, C., Li, Y., Wang, Y., Lu, A., Yang, L. A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: predicting potential new drugs and targets. *Evid Based Complement Alternat Med.* doi:10.1155/2013/938764, 2013.
28. Li, P., Chen, J., Wang, J., Zhou, W., Wang, X., Li, B., Tao, W., Wang, W., Wang, Y., Yang, L. Systems pharmacology strategies for Drug Discovery and Combination with applications to cardiovascular diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013.
29. 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. *J Ethnopharmacol.* 150(2):619-638, 2013.
30. Huang, C., Zheng, C., Li, Y., Wang, Y., Lu, A., Yang, L., Systems Pharmacology in Drug Discovery and Therapeutic Insight for Herbal Medicines. *Brief Bioinform.* 15(5):710-733, 2013.
31. Liu, H., Wang, J., Zhou, W., Wang, Y., Yang, L., Systems Approaches and Polypharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines: An Example Using Licorice. *Journal of Ethnopharmacology.* 146(3):773-793, 2013.
32. Wang, X., Xu, X., Li, Y., Li, X., Tao, W., Li, B., Wang, Y., Yang, L. Systems pharmacology uncovers Janus functions of botanical drugs: activation of host defense system and inhibition of influenza virus replication. *Integrative Biology.* 5(2):351-371, 2013.
33. Li, B., Xu, X., Wang, X., Yu, H., Li, X., Tao, W., Wang, Y., Yang, L. A systems biology approach to understanding the mechanisms of action of Chinese herbs for treatment of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 13(10):13501-13520, 2012.
34. Wang, X., Xu, X., Tao, W., Li, Y., Wang, Y., Yang, L. A

- systems biology approach to uncover pharmacological synergy in herbal medicines with applications to cardiovascular disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
35. 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. *Journal of Cheminformatics*. 6(1):13, 2014.
36. 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. *Journal of Ethnopharmacology*. 145(1):1-10, 2013.
37. GU, L.L., WU, L.L., LI, Xiang, CHEN. J.W., LI, M. Analysis of naphtha in Semen Persicae, Flos carthami and its couplet medicines by GC-MS. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 30(5):719-722, 2008.
38. Teng, J.L. Theoretical and Experimental Studies of Huang Qi Combined With Dang Gui on the Function of Tonifying Qi and Activating Blood Circulation. Shandong University of Traditional Chinese Medicine. *Chinese pharmacy. Doctorate*. 2002.