

다계층 네트워크 분석 기반의 갑상선기능항진증 대응 후보 한약 및 핵심기전 도출

한예원¹, 이원웅², 한석훈², 박찬림³, 감상진^{1*}
원광대학교², ㈜SSL³, *한국한의약진흥원¹

hanyewon2402@nikom.or.kr, wonyung21@wku.ac.kr, tjrgns031311@gmail.com, charlie@smartsafety.co.kr,
*kimsj@nikom.or.kr

Investigating candidate herbal medicines and key mechanisms for treating Hyperthyroidism based on a multi-scale network analysis

Yewon Han¹, Won-Yung Lee², Seokhoon Han², Chanlim Park³, Sangjin Kim^{1*}
Wonkwang Univ.², SSL Co., Ltd.³, *National Institute for Korean Medicine Development¹

요 약

본 연구는 주요 질환 중 하나인 갑상선기능항진증에 대해 한의약의 주요 치료 수단인 한약 후보들과 그 기전을 제시하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 DrugBank와 같은 공개 데이터베이스로부터 각 한약 성분의 화합물 정보 및 표적 단백질 정보를 수집하였고, 이를 바탕으로 한약-성분-표적 네트워크를 구축하였다. 아울러, DisGeNET 데이터베이스에서 실험적으로 검증된 갑상선기능항진증 관련 유전자를 확인하여, 질환 관련 단백질 정보를 확보하였다. 이후, 다계층 네트워크에서 편향 랜덤 워크 알고리즘으로 확산 프로파일을 산출해 질환 프로파일 간의 상관계수와 초기하분포 검정(p<0.05) 등을 통과기준으로 한약 후보를 선별하였다. 그 결과 현초·천마·여로·곤포·초두구·우슬 등 상위 10종 후보 한약이 도출되었고 서브 네트워크는 10개의 한약-235개의 표적과 이들 간의 360개의 상호작용으로 구성되었다. AKT1이 최빈 공통 표적이었으며 BAD, TSHR, SOD1, RELA, CASP, BAX, AR도 반복적으로 등장했다. 유전자 세트 농축 분석(GSEA)은 AGE-RAGE, apoptosis, C-type lectin receptor, TNF/IL-17, 파골세포 분화 및 지질/miRNA 조절 축을 핵심 기전으로 제시했다.

*** Keyword:** *network analysis, herbal medicines, random walk algorithm, disease-herb relationship*

I. 서 론

갑상선기능항진증(Hyperthyroidism)은 과도한 갑상선 호르몬으로 인해 대사 항진과 심혈관·신경계 증상이 동반되는 질환으로, 유병률은 요오드 충분 지역에서 0.2-1.4%로 보고된다. 현재 치료(항갑상선제, 방사성 요오드, 수술)는 효과적이지만 장기 부작용과 재발, 기능저하증 위험 등 한계가 남아있어 보다 안전하고 지속 가능한 치료 대안이 요구된다[1].

한약은 다성분-다표적 특성으로 복합 병태를 표적화할 잠재력이 있으며, 전통적으로 요오드가 풍부한 해조·곤포 계열 분초가 갑상선 종대·가거면역 조절에 활용되어 왔다. 임상과 전임상 연구에서 Haizao Yuhu Decoction(HYD) 등은 증상 개선과 재발 감소, 항산화·면역조절 효과를 보여 대안 치료의 가능성을 시사하지만, 분자 수준의 핵심 기전은 여전히 충분히 규명되지 않았다[2].

시스템 생물학의 발전과 함께 네트워크 약리학이 다성분 약물-표적-질환 간 복잡 연결을 체계적으로 해석하는 유용한 틀을 제공하고 있으며, 멀티스케일 네트워크상의 편향 랜덤 워크 알고리즘(biased random walk algorithm) 기반 분석은 질환 맥락에서 약물 및 한약의 작용을 정량화하는 데 적합한 것으로 알려져 있다 [3,4]. 본 연구는 다계층(멀티스케일) 네트워크에서 편향 확산을 적용하여 갑상선기능항진증과의 확산 프로파일(diffusion profile) 유사도를 기반으로 유망 후보 한약을 선별하고, 한약-성분-표적 데이터베이스와 질환 표적 정보를 통합해 핵심 표적-경로를 도출함으로써, 갑상선기능항진증 대응 후보 한약의 핵심기전을 규명하는 것을 목표로 한다.

II. 본론

본 연구는 한약-성분-표적(herb-ingredient-target) 네트워크를 구축하고, 다계층 네트워크에서 편향 랜덤워크 알고리즘을 바탕으로 한 편향 확산을 적용하여 갑상선기능항진증 대응 후보 한약의 핵심기전을 도출하였다. 먼저 KIOM(한국한의약연구원)이 운영하는 OASIS 전통의학 DB[접근일: 2024-08-21]에서 420개 한약과 4,786개 성분 간

12,871개의 연결을 수집하고, 각 성분을 PubChem CID로 표준화하였다. 성분-표적 상호작용은 DrugBank 5.0, TTD 2.0, STITCH 5에서 실험적/전문 DB 기반 정보를 취합하였고, SynGO를 이용해 유전자/단백질 식별자를 Entrez Gene ID로 정합하였다. 한약-성분, 성분-표적 간의 모든 간선은 방향성과 가중치 없이 정의하였으며, 표적과의 연결 성분이 3개 미만인 한약은 분석 신뢰도를 위해 제외하였다. 한약별 단순 경로 수(여러 성분이 하나의 표적에 수렴하는 경우 포함)를 기반으로 핵심 표적 집합을 산출하여 후속 분석의 입력으로 사용하였다.

질환 관련 표적은 DisGeNET[접근일: 2024-09-12]에서 전문가 검토(expert-curated)된 “갑상선기능항진증”과 연관된 유전자만 선별하였다. 동물 상동성(homology) 기반-문헌 텍스트마이닝 유래-치료 표식(tagged as therapeutic) 등의 데이터는 제외하여 질환 표적의 특이도와 신뢰성을 확보하였다. 이렇게 정제된 질환 표적 집합을 다계층 네트워크의 질환 계층으로 편입하였다.

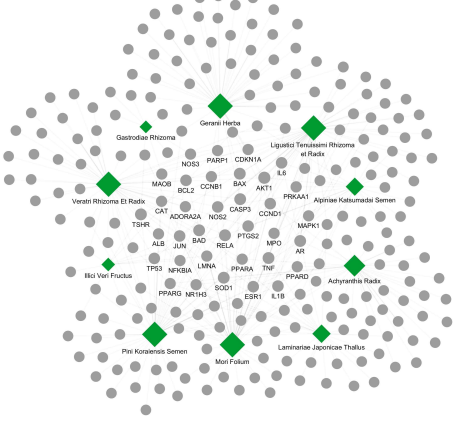
통합된 다계층 네트워크에서 질환과 각 한약에 대해 편향 확산을 수행하여 확산 프로파일을 계산한 후, 한약-질환 프로파일 간 유사도를 상관 점수로 산출하였다. 동시에 한약 표적과 질환 표적의 중첩에 대해 초기하분포 검정(hypergeometric test)을 실시하여 통계적 유의성을 평가하였다. 상관 점수가 높고 단백질 중첩 유의성(p(0.05))을 만족하며, 질환 연관 활성 성분이 5개 이상인 한약을 우선 후보로 선정하였다. 그 결과, [표 1]과 같이 현초(0.0208)가 가장 높은 상관 점수를 보였고, 천마(0.0115), 여로(0.0106), 곤포(0.0104), 초두구(0.0098), 우슬(0.0097) 등이 뒤를 이었다.

[표 1] 갑상선기능항진증에 대한 후보 한약 목록(상위 10종 선별)

Herb Name (Latin/국명)	Correlation Score	Overlap (p-value)	Enrichment
Geranii Herba(현초)	0.0208	2/50 (0.006)	16.90
Gastrodiae Rhizoma(천마)	0.0115	1/8 (0.018)	52.83

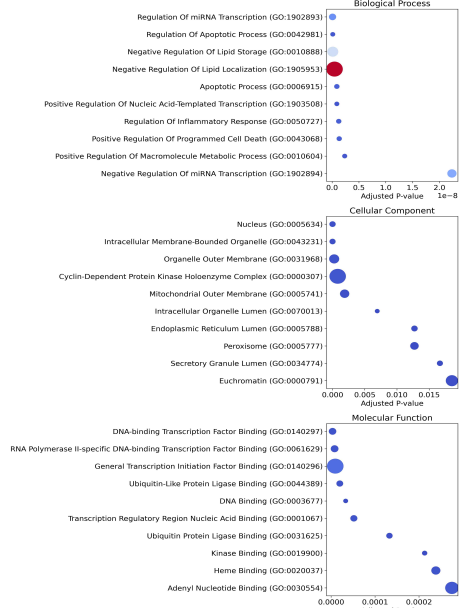
Veratri Rhizoma Et Radix(여로)	0.0106	5/50 (6.63E-8)	42.27
Laminariae Japonicae Thallus(곤포)	0.0104	2/27 (0.001)	31.31
Alpiniae Katsumadai Semen(초두구)	0.0098	2/26 (0.001)	32.51
Achyranthis Radix(우슬)	0.0097	2/38 (0.003)	22.24
Illici Veri Fructus(팔각화향)	0.0095	1/11 (0.025)	38.42
Ligustici Tenyissimi Rhizoma et Radix(취국)	0.0094	4/50 (4.24E-6)	33.81
Mori Folium(뽕잎)	0.0091	4/50 (4.24E-6)	33.81
Pini Koraiensis Semen(잣)	0.0090	4/50 (4.24E-6)	33.81

네트워크 시각화 도구로 Cytoscape(v3.10.2) 소프트웨어를 사용하여 상위 10종 후보에 대해 한약-성분-표적 네트워크를 시각화한 결과는 [그림 1]과 같다. 이는 ‘10개 한약(초록색)’-‘235개 표적(회색)’-‘360개 상호작용(간선)’으로 구성되며, 3개 이상의 한약이 공통으로 겨냥하는 표적은 35개이다. 특히 AKT1은 6개 한약의 공통 표적이었으며, BAD, TSHR, SOD1, RELA, CASP 계열, BAX, AR 등은 각각 5개 한약에서 교차 표적으로 확인되어, 이들 중심 표적이 다중 표적성에 기반한 치료 기전의 한약제로서 가능한 가능성을 보여주었다.



[그림 1] 갑상선기능항진증 후보 한약 네트워크

후보 한약의 핵심 표적에 대한 유전자 세트 농축 분석(GSEA: Gene Set Enrichment Analysis)은 Python(GSEAPy 1.1.3)-Enrichr를 사용하였고, GO(Gene Ontology, 유전자 온톨로지) 분석 결과는 [그림 2]와 같다. BP(Biological Process, 생물학적 과정)에서는 지질 분포, miRNA 전사 조절, LPS(lipopolysaccharide, 리포 다당류)/지질 자극에 대한 염증성 세포 반응이 두드러졌고, CC(Cellular Component, 세포 성분)에서는 핵·막성 소기관(미토콘드리아, 퍼옥시좀)과 cyclin-dependent kinase 복합체가 주요 소속으로 나타났다. MF(Molecular Function, 분자 기능)에서는 일반 전사 개시 인자 결합이 낮은 결합 강도를 보여 전사 조절 축이 핵심 표적군의 기능적 축으로 부각되었다. 이러한 결과는 면역·염증 신호, 세포 사멸/생존, 골 항상성 등 갑상선기능항진증의 병태생리(Pathophysiology)와 맞닿은 경로에서 후보 한약이 다표적으로 개입할 수 있음을 시사한다.



[그림 2] 갑상선기능항진증 후보 한약 표적의 유전자 온톨로지

III. 결론

한약-성분-표적 네트워크와 편향 확산 기반 다계층 분석을 통해 질환-한약 유사도와 표적 중첩의 통계적 근거를 동시에 확보하여 상위 후보군의 공통/중심 표적 및 관련 경로를 체계적으로 도출하였다. 본 결과는 갑상선기능항진증에 대한 다표적 한약 치료 전략의 우선순위를 제시하고, 향후 성분 단위 기전 검증과 전임상-임상 평가를 위한 정량적 근거를 제공한다.

ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by a grant from the Project of National Institute for Korean Medicine Development, Building Artificial Intelligence platform of Korean Medicine: Based on Experimental Information of KM, funded by the Korean Ministry of Health and Welfare.

참 고 문 헌

- Kim K, Park Y, Lee Y, et al. Treatment limitations of hyperthyroidism: antithyroid drugs, radioactive iodine therapy, and surgery. Korean J Intern Med. 2023;38(3):132-140.
- Song X H, Zan R Z, Yu C H, Wang F. Effects of modified Haizao Yuhu Decoction in experimental autoimmune thyroiditis rats. Journal of Ethnopharmacology. 2011;135(2):321-324. doi:10.1016/j.jep.2011.03.017.
- Ruiz, Canilo, Marinka Zitnik, and Jure Leskovec. Identification of disease treatment mechanisms through the multiscale interactome. Nature communications 12.1 (2021): 1793.
- Lee, Won-Yung, et al. Evaluating current status of network pharmacology for herbal medicine focusing on identifying mechanisms and therapeutic effects. Journal of Advanced Research (2024).