

네트워크 약리학을 활용한 보명지주 본초와 면역기능 간의 연관성 탐색 연구

이원용¹ · 김지환²

¹원광대학교 한의과대학 병리학교실, ²부산대학교 한의과대학 사상체질의학교실

Abstract

A Study on Exploring the Relationship Between Bo-Myeong-Ji-Ju Herbs and Immune Function Using Network Pharmacology

Won-Yung Lee¹ · Ji Hwan Kim^{2,*}

¹Dept. of Pathology, College of Korean Medicine, Wonkwang University

²Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Pusan National University

Objectives

This study explores the immunological effects of Sasang constitutional medicine (SCM) by analyzing the interaction between Bomyeongjiju herbs and immune-related processes through network pharmacology.

Methods

Bomyeongjiju herbs for each Sasang type were identified from Dongmuyoo and selected formulas, focusing on 23 herbs. Compound and target data were obtained from OASIS and related databases, creating a network of 420 targets and 1,000 interactions. Enrichment analysis was conducted using 122 immune-related Gene Ontology terms to identify significant associations by Sasang type.

Results

Network analysis found that Bomyeongjiju herbs were associated with immune functions at rates significantly above chance, with an average of 18.56 immune terms per herb. So-eum's herbs were linked to microglial and macrophage activation, So-yang's to MyD88-dependent Toll-like receptor signaling, Tae-eum's to leukocyte migration, and Tae-yang's to T-helper 17 Cell Differentiation.

Conclusions

Bomyeongjiju herbs demonstrate constitution-specific immunomodulatory potential, supporting SCM's personalized approach. The findings indicate that SCM can influence distinct immune functions by constitution, which may help address immune-related diseases effectively.

Key Words : Sasang Constitutional Medicine, Bomyeongjiju, herbs, Network pharmacology, Immune regulation

Received 01, November 2024 Revised 01, November 2024 Accepted 15, November 2024

Corresponding author: Ji Hwan Kim

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Division of Clinical Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, Busan, Rep. of Korea

Tel: +82-055-360-5969, E-mail: jani77@pusan.ac.kr

© The Society of Sasang Constitution and Immune Medicine. All rights reserved. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons attribution Non-commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>)

I. 緒論

면역 질환은 전 세계적으로 그 발생률이 증가하고 있으며, 중요한 공중 보건 문제로 대두되고 있다. 자가 면역 질환만 해도 80여 가지에 이르며, 전 세계 인구의 약 5~10%가 영향을 받고 있다¹. 대표적인 자가면역 질환으로는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병 등이 있으며, 이들은 만성적인 통증과 기능 장애를 유발하여 환자의 삶의 질을 크게 저하시킨다. 류마티스 관절염은 전 세계 인구의 약 0.5~1%에서 발생하며, 만성 염증으로 인해 관절의 변형과 파괴를 초래한다². 또한 염증성 장질환인 크론병과 궤양성 대장염의 발생률도 꾸준히 증가하고 있어 사회 경제적 부담이 커지고 있다³. 이러한 면역 매개 염증성 질환들은 젊은 연령층에서도 발병하여 생산성 저하와 의료 비용 증가로 이어진다. 현재의 치료법은 주로 증상 완화와 면역 억제에 초점을 맞추고 있지만, 장기적인 면역 억제제 사용은 부작용과 감염에 대한 위험성을 증가시키는 등의 문제를 야기하게 되며, 환자마다 약물 반응이 다르고 재발률이 높아 치료에 어려움이 있다⁴. 이러한 한계로 인해 개인 별 면역 체계의 특성 등을 고려한 맞춤형 치료 전략의 개발이 절실히 요구되고 있다.

사상의학은 오장육부로 장부를 분류해 치료하는 중의학이나 기존 한의학과 달리, 폐, 비, 간, 신의 대소 편차로 사상인을 결정하고, 기존 한의학처럼 병증 특유의 병리 기전을 해결하는 본초들을 사용하되 각 사상인 별로 본초를 구분하여 적용하며, 각 사상인의 편소지장의 장국에서 작용하는 보명지주(保命之主; 호산지기, 양란지기, 흡취지기, 음청지기)의 기운을 돕는 등 체질적 맞춤 치료를 행하는 한국 전통의학이다. 사상의학 전문가들은 체형기상, 성질재간, 용모사기, 평소 건강 상태 등을 종합적으로 고려하여 환자를 네 가지 사상체질 중 하나로 분류한다^{5,6}. 이를 통해 사상의학은 사상체질 별 위험 요소를 파악하고, 환자의 체질별 맞춤치료를 제공할 수 있으며 실제로 여러 연구들에서 고혈압, 비만, 대사 증후군과 같은 만성 질환

이 사상체질별로 특정한 감수성을 보인다고 보고하였다^{7,8,9,10}. 한편 최 등 이 수행한 연구는 각 체질 별로 주요 면역세포 (primarily immune cells)를 추출한 후 특정 약재를 투여한 결과, 체질에 따라 면역세포 증식, NO 생성, IL-6 mRNA 발현 등 면역 자극성 반응이 다르다는 것을 제시하였다¹¹. 이는 면역 질환의 발병과 관해에 체질적인 요인이 영향을 미칠 수 있다는 것으로, 결국 사상인을 구분짓는 폐기간신 개념과 직접적으로 연계되는 보명지주라는 개념과 이를 보강하는 본초에 의한 면역력 증강 혹은 면역질환에 대한 기전 연구가 필요하다는 점을 시사한다.

네트워크 약리학은 2008년 Hopkins¹²에 의해 단일 표적기반 약물개발방식의 대안으로 제시되었으며 Barabasi 등¹³이 생체분자들과 질병개념을 네트워크 상 상호작용체로 구현할 수 있으며 약물이 질병과 연관된 생체분자에 근접하면 해당 질병을 치료할 수 있다고 제시했다. 이 개념은 Wang 등¹⁴에 의해 복합성분의 한약제 기전 연구에도 도입되었다. 이후 네트워크 약리학을 활용한 한약의 생체표적에 대한 다양한 연구들이 발표되면서^{15,16} 기존의 세포나 동물 모델을 사용한 기전 연구 방식의 약점을 극복하게 되었다.

복합성분인 본초의 생체표적을 파악하는 네트워크 약리학적 방법을 통해 사상인 별 보명지주 본초에 대한 표적, 그리고 면역 기능과 관련된 표적으로 구성된 네트워크를 구축한 후 보명지주 본초의 전과 효과를 측정함으로써 특정 면역 기능에 대한 사상체질 별 특성과 연관성을 탐색할 수 있으므로 본 연구에서는 이러한 방법을 바탕으로 사상체질과 면역 간의 연관성을 연구해보았다.

II. 研究方法

1. 보명지주 본초 파악

보명지주 본초 리스트는 이 등이 이전에 활용한 방법을 따랐다¹⁷. 먼저 이제가 저술한 『동무유고』에

제시된 본초들 중 보명지주와 연관된 본초를 선별하였다¹⁸. 그러나 『동무유고』에는 태양인의 편소지장과 연관된 보명지주 본초는 정의되어 있지 않기 때문에, 부득이하게 『동의수세보원』에서 제시된 태양인 처방인 오가피장척탕(五加皮壯脊湯)과 미후등식장탕(彌猴藤植腸湯)에 포함된 공통 본초들로 보명지주 본초를 정의하였다. 이러한 선별 과정은 저자인 사상 의학 전문의 1인이 진행하였다.

2. 본초의 성분 및 성분의 표적 정보 파악

본 연구에서는 한약재의 성분 정보를 수집하기 위해 한국한의학연구원에서 운영하는 OASIS 한의학 지식베이스(<https://oasis.kiom.re.kr/index.jsp>)를 활용하였다 (OASIS reference). OASIS 플랫폼의 '생리화학 (Physicochemical)' 섹션에서 한약재의 물리화학적 성분 데이터를 추출하였으며, 총 478종의 한약재로부터 16,117개의 화합물을 확보하였다. 단백질 표적 데이터는 이전 연구와 유사한 방식으로 확보하였다¹⁹. 구체적으로, 화합물-표적 상호작용은 실험적으로 검증된 데이터를 기반으로 하였으며, DrugBank²⁰, Therapeutic Target Database(TTD)²¹, Search Tool for Interactions of Chemicals(STITCH)²², Huang 등²³의 연구 등 신뢰할 수 있는 출처에서 데이터를 수집하였다. 이 중 DrugBank 데이터베이스는 약물-표적 정보에 대한 포괄적인 데이터를 제공하여, 알려진 및 잠재적인 표적, 관련 질환, 생물학적 경로, 해당 단백질을 표적으로 하는 약물 정보를 제공한다. 또한 STITCH는 여러 출처에서 43만 개 이상의 화합물에 대한 표적 데이터를 통합하였다. Huang 등의 연구는 자연 유래 화합물과 단백질 간의 직접적 및 간접적 상호작용 데이터를 제공하였다. 단백질 명명체계의 통일을 위해, STITCH의 'ensemble protein ID'는 'gene symbol' 및 'entrez gene ID'로 변환했다.

3. 본초의 중요 표적 선택

각 보명지주 본초의 표적 중 본초에 의한 영향력이 높은 표적만을 선별하기 위하여 본초 별 단순 경로의

수를 계산 후, 그 결과를 바탕으로 각 본초 별 단순 경로의 숫자가 높은 상위 50개의 표적들만 선별하였다. 단순 경로란 네트워크상에서 출발 노드(node)에서 연결 노드까지의 다다를 수 있는 경로의 개수를 의미하므로, 단순 경로의 숫자가 높다는 것은 특정 표적에 대한 본초의 영향력이 상대적으로 강하다는 것을 뜻한다. 만일 단일 본초의 표적들이 50개가 넘지 않는 경우 이들 모두를 주요 표적으로 간주하였다. 50개라는 기준은 한약 연구에 있어서 도출된 다양한 성분 및 한약들을 활용하여 연구했던 Zhang 등²⁴, Wang 등²⁵의 연구를 참조하였다.

4. 농축 분석

보명지주 본초들의 주요 표적과 관련된 생물학적 기능을 심층적으로 조사하기 위해 농축 분석 (Enrichment Analysis)을 수행하였다. 이를 위해 Python의 GOATOOLS 라이브러리를 활용하여 Gene Ontology Biological Process 용어를 추출하였다. 특히, 면역관련 기능을 수집하기 위하여 Immune System Process (GO: 0002376)의 모든 하위 용어 567개의 용어를 수집하였다. 이러한 용어들은 면역 관련 생물학적 프로세스를 대표하며, 연구의 초점을 면역 체계에 맞추는 데 활용되었다. 수집된 567개의 용어 중 Enrichr에서 분석을 제공하는 용어를 선정하였다. Enrichr (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>)은 입력된 유전자 목록을 기반으로 Gene Ontology, KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 등 다양한 유전자 집합 라이브러리를 활용하여 풍부도 분석을 수행하는 도구이다²⁶. 이 도구는 adjusted p-value, z-score, combined score와 같은 통계적 결과를 제공하여 유전자 목록과 관련된 생물학적 기능을 파악하는 데 도움을 준다. 최종적으로 선정된 122개의 면역 관련 GO 용어를 사용하여 보명지주 본초들의 주요 표적 유전자들이 어떤 면역 과정에 관여하는지 분석하였다.

III. 研究結果

1. 보명지주 본초 표적 네트워크 구축

본 연구에서는 23개의 보명지주 본초에 대한 인체 표적을 분석하여, 420개의 표적과 1,000개의 상호작용으로 구성된 네트워크를 구축하였다 (Figure 1). 각 사상의학 체질별로 표적이 확인된 본초를 포함하여 다양한 생리적 과정에 미치는 영향을 분석하였다. 소음인의 경우, 당귀 (Angelicae Gigantis Radix), 백출 (Atractylodis Rhizoma Alba), 인삼 (Ginseng Radix), 감초

용으로 구성된 네트워크를 구축하였다 (Figure 1). 각 사상의학 체질별로 표적이 확인된 본초를 포함하여 다양한 생리적 과정에 미치는 영향을 분석하였다. 소음인의 경우, 당귀 (Angelicae Gigantis Radix), 백출 (Atractylodis Rhizoma Alba), 인삼 (Ginseng Radix), 감초

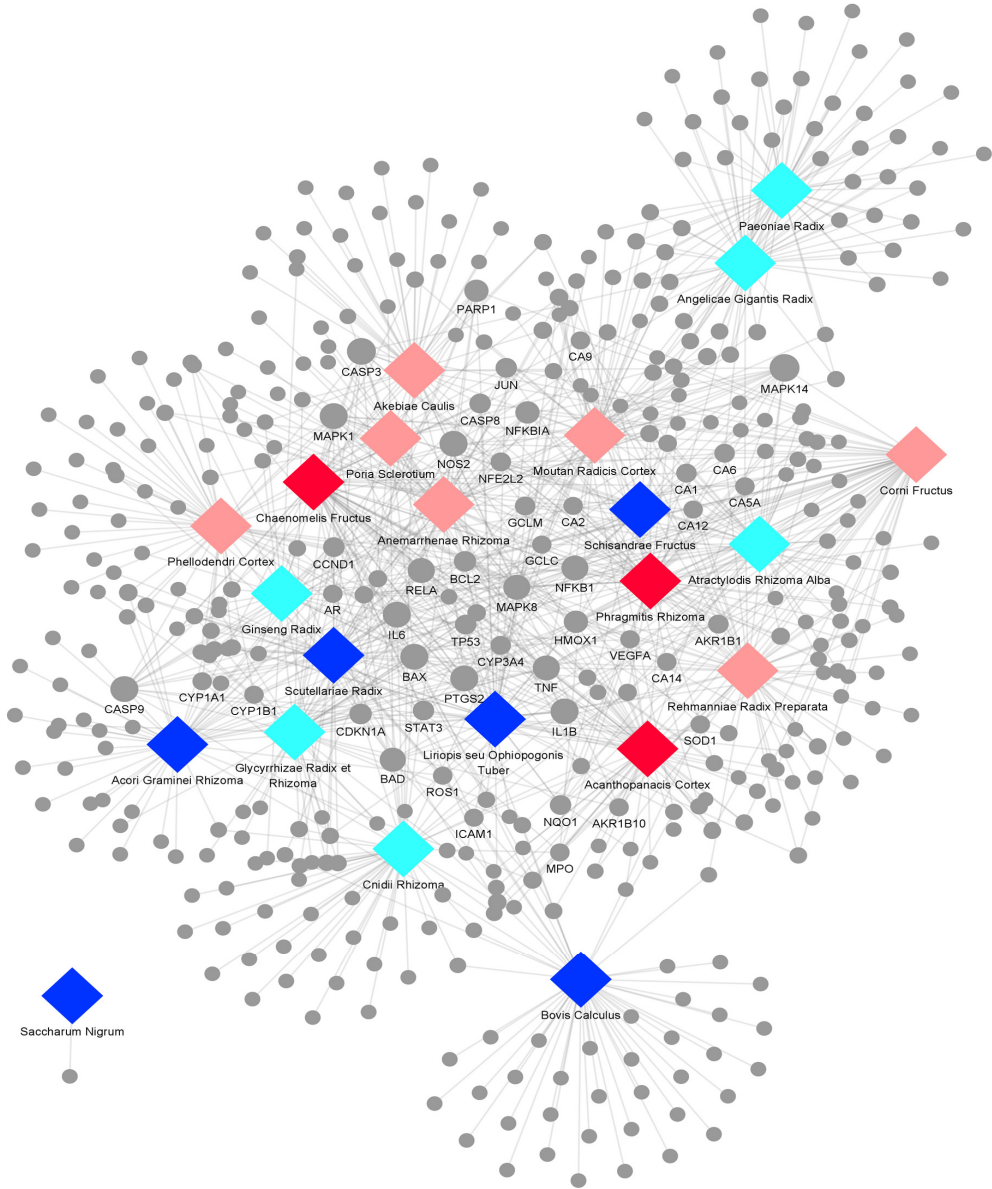


Figure 1. Network of Bomyeongjiju-related herbs and their targets by Sasang Constitution.

This network visualizes the interactions between the requisite energy herbs and their target proteins. Each node represents either a herb or a target protein, with edges indicating interactions. Herb nodes are color-coded by Sasang constitution type: So-eum (cyan), So-yang (light pink), Tae-eum (blue), and Tae-yang (red).

(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma), 진피 (Citri Unshius Pericarpium), 천궁 (Cnidii Rhizoma), 작약 (Paeonia Radix) 7개의 약물이 포함되었다. 소양인의 경우, 목단피 (Moutan Radicis Cortex), 목통 (Akebiae Caulis), 복령 (Poria Sclerotium), 산수유 (Corni Fructus), 숙지황 (Rehmanniae Radix Preparata), 지모 (Anemarrhenae Rhizoma), 황백 (Phellodendri Cortex) 7개의 본초가 포함되었다. 태음인의 경우, 맥문동 (Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber), 흑사당 (Saccharum Nigrum), 석창포 (Acori Graminei Rhizoma), 오미자 (Schisandrae Fructus), 우황 (Bovis Calculus), 황금 (Scutellariae Radix) 등의 본초 6개가 포함되었다. 마지막으로, 태양인의 경우 오가피장척탕과 미후등식장탕의 공통 본초들 중 표적 정보가 제공되는 본초는 노근 (Phragmitis Rhizoma), 목과 (Chaenomelis Fructus), 오가피 (Acanthopanax Cortex) 3개로 파악되었다. 본 네트워크는 사상의학 체질에 맞춘 보명지주 본초의 분자 메커니즘을 이해하기 위한 기초를 제공하며, 이후 분석의 기초로 활용되었다.

2. 보명지주 본초표적의 관련 면역기능 탐색

보명지주 본초들의 표적 군과 122종의 면역 관련 생물학적 기능(biological function)간의 관련성을 탐색을 수행하였다. 우리는 모든 보명지주 관련 본초들과 유의미하게 관련된(FDR p-value <0.05) 면역 관련 생물학적 기능의 수가 무작위 확률(chance level, $\alpha = 0.05$ 기준 6.1개)을 초과하는 것을 확인하였다. 평균적으로, 보명지주 본초는 18.56개의 면역 관련 term들과 유의미한 관련성을 연관되어 있으며, 이는 무작위 확률(chance level, FDR p-value 기준, 6.1개)보다 약 3배 높은 수준을 보였다. 이 결과는 보명지주 본초와 면역 관련 기능 간의 연관성이 무작위 확률을 초과함을 나타내며, 이들 본초가 면역 조절에 있어 기능적 역할을 할 가능성을 시사한다.

한편 사상의학 체질별 보명지주 본초의 면역 관련 용어(term)의 분포는 다음과 같았다. 소양인의 경우 평균 26.1개의 관련 용어가 나타났으며, 특히 지모 (43개), 숙지황 (40개), 목단피 (36개) 등이 높은 연관성을 보였다. 다음으로 태양인의 경우 평균 26개의 관련

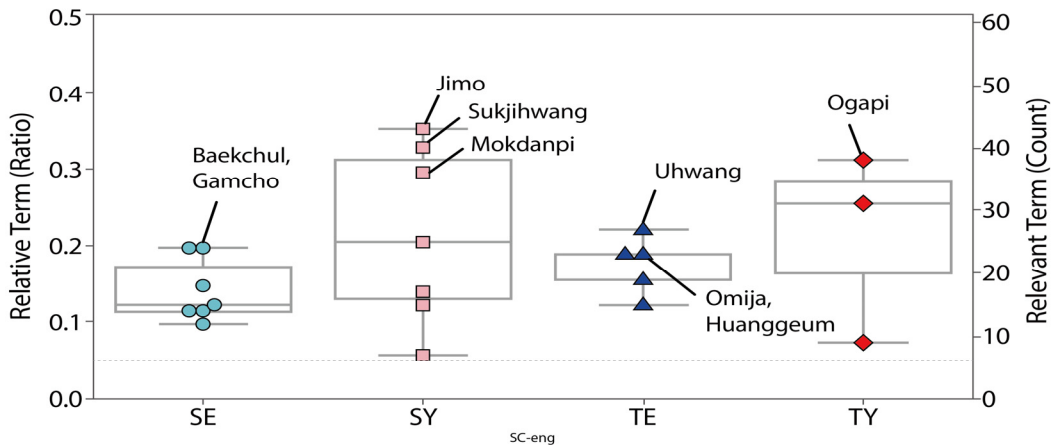


Figure 2. Distribution of immune-related terms associated with by Sasang Constitution herbs.

The box plot visualizes the relative ratio and count of immune-related terms associated with Bomyeongjiju-related herbs, grouped by Sasang constitution types. The left y-axis represents the relative ratio of immune-related terms, while the right y-axis shows the total count of relevant terms for each herb. Individual data points indicate values for each herb, with colors representing Sasang constitution types: So-eum (SE, cyan), So-yang (SY, light pink), Tae-eum (TE, blue), and Tae-yang (TY, red). The horizontal gray line at the bottom represents the chance level, illustrating the baseline threshold

용어가 확인되었고, 오가피 (38개), 모과 (31개), 노근 (7개) 등의 본초가 포함되었다. 태음인은 평균 21개의 관련 용어가 포함되었으며, 우황 (27개), 오미자 (23개), 황금 (23개) 등이 해당되었다. 마지막으로, 소음인의 경우 평균 17.3개의 관련 용어가 연관되었고, 백출 (24개), 감초 (24개), 진피 (18개) 등이 높은 연관성을 보였다. 이 결과는 각 체질의 보명지주를 보강하는 특정 본초들이 면역 기능과 밀접하게 연관되어 있음을 보여주며, 사상체질의 개념이 면역력이라는 개념과 연관되어 있을 가능성을 뒷받침한다.

3. 면역기능 분류 별 보명지주 본초의 기능 분포

각각의 사상체질에서 본초가 면역 기능 카테고리에 미치는 절대 빈도와 상대적 비율을 비교하여, 체질 별 보명지주 본초와 면역기능 대분류 별 연관성을 분석하고자 하였다.

먼저 절대 빈도 차트에서는 각 체질에서 보명지주 본초가 특정 면역 기능에 관련된 횟수를 보여준다 (Figure 3 왼쪽). 주목할 만한 면역 기능은 Leukocyte Activation과 Immune System Process로, 두 기능은 대부

분의 사상체질에서 상대적으로 높은 빈도로 관찰되었다. 예를 들어, Immune System Process는 소양인에서 183회, 소음인에서 121회, 태음인에서 107회, 태양인에서 78회로 분포가 가장 높은 것으로 나타났다. Leukocyte Activation의 경우, 소양인에서 가장 높은 빈도(77회)를 보였으며, 다른 사상체질에서도 유사하게 관찰되었다. 반면, Somatic Diversification of Immune Receptor나 Antigen Processing and Presentation과 같은 기능은 거의 관측되지 않았다.

다음으로 상대 비율 차트는 각 면역 기능 카테고리에서 사상체질 별 비율을 비교한다 (Figure 3 오른쪽). 먼저, Immune System Process는 모든 체질에 걸쳐 유사한 비율로 분포되어, 특정 체질에 편중되지 않았다. 이는 보명지주 본초가 기본적인 면역 기능을 모든 체질에서 골고루 지원하는 특성을 나타낸다. 한편, Regulation of Immune System Process 및 Positive Regulation of Immune System Process 두 가지 카테고리는 소양인과 태양인에서 상대적으로 높은 비중을 차지했다. Regulation of Immune System Process는 소양인에서 32%, 태양인에서 28%로 나타났으며, Positive Regulation

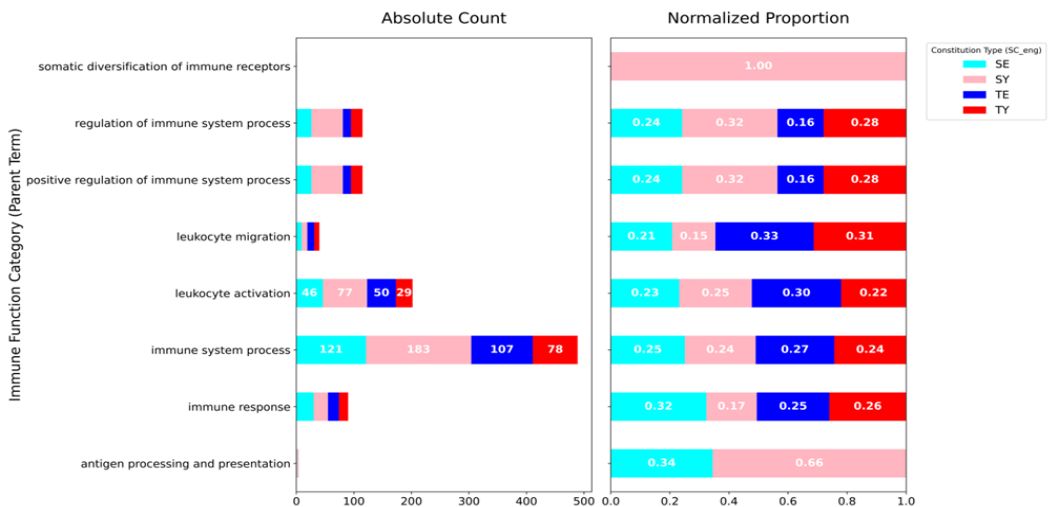


Figure 3. Distribution of immunological functions of Bomyeongjiju herbs by Sasang Constitution.

The left chart displays the absolute frequency of each immunological function for each constitution, and the right chart shows the normalized proportion. So-eum (SE, cyan), So-yang (SY, light pink), Tae-eum (TE, blue), and Tae-yang (TY, red)

of Immune System Process 역시 유사한 비율로 소양인과 태음인에서 높은 비중을 보였다. 또한, Leukocyte Migration과 Leukocyte Activation 기능은 태음인에서 상대적으로 높은 비중을 보였다. Leukocyte Migration은 태음인에서 33%, Leukocyte Activation은 30%로, 태음인의 보명지주의 본초의 효과는 백혈구 이동 및 활성화와 밀접한 관련이 있음을 보여준다. 마지막으로, Immune Response는 소음인에서 상대적으로 높은 비중인 32%를 차지했다. 이러한 결과는 보명지주 본초가 전반적으로 면역기능과 관련되면서도, 체질 별로 서로 다른 면역기능과 연관성이 있음을 시사한다.

4. 사상체질별 관련 면역기능 특성 파악

사상체질 별 관련 면역기능을 파악하기 위하여, 보명지주 본초에 포함되어 있는 표적을 바탕으로 농축 분석(enrichment analysis)를 수행하였다. 먼저 소음인에서 통계적으로 유의한 (FDR Adjusted $p < 0.05$) 면역기능 4개를 확인하였다 (Table 1). 주목할 만한 면역기능으로는 Microglial Cell Activation과 Macrophage Activation이 있었으며, 두 기능은 소음인에서 상대적으로 높은 빈도로 관찰되었다. 구체적으로, 소음인 표적 중 IFNG, AZU1, MAPT, TNF가 Microglial Cell Activation과, IFNG, AZU1, MAPT, TNF, TLR4 등이 관련된 Macrophage Activation 과 관련된 것으로 나타났다. 이 외에도, T-helper 17 Cell Differentiation, Antimicrobial Humoral Response 기능도 소음인 보명

지주 본초의 표적과 유의미한 관련이 있는 것이 나타났다.

다음으로 소양인에서 통계적으로 유의한 (FDR Adjusted $p < 0.05$) 면역 기능 22개를 확인하였다 (Table 2). 주목할 만한 면역 기능으로는 MyD88-dependent Toll-Like Receptor Signaling Pathway, Microglial Cell Activation, Macrophage Activation 등이 있었으며, 이들은 소양인에서 상대적으로 높은 빈도로 관찰되었다. 또한, IRAK1, TRAF6, TLR4가 관련된 MyD88-dependent Toll-Like Receptor Signaling Pathway, IL4, APP, AZU1, TNF가 관련된 Microglial Cell Activation, IL4, APP, AZU1, TNF, TLR4 등이 관련된 Macrophage Activation 역시 유의미하게 관련된 것으로 나타났다. 이 외에도, T-helper 17 Cell Differentiation, Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway 기능도 소양인 보명지주 본초의 표적과 유의미한 관련이 있는 것으로 나타났다.

다음으로 태음인에서 통계적으로 유의한 (FDR Adjusted $p < 0.05$) 면역 기능 15개를 확인하였다 (Table 3). 주목할 만한 면역 기능으로는 microglial cell activation과 Macrophage Activation이 있었으며, 두 기능은 태음인에서 상대적으로 높은 빈도로 관찰되었다. Microglial cell activation 역시 유의미하게 관련된 것이 확인되었으며, 관련 유전자는 IL4, ITGAM, IFNG, MAPT, JAK2, AIF1, TNF였다. 또한, T-helper 17 Cell Differentiation과 T-helper Cell Differentiation도 태음인에서 유의미하게 나타났다.

Table 1. The Immune Functions Related to the 'Bomyeongjiju' Herbs of So-eum Type

| Category | Term | Overlap | Adjusted P-value | Combined Score | Genes |
|-------------------------------------|--|---------|------------------|----------------|------------------------------|
| Immune System Process | Microglial Cell Activation (GO:0001774) | 4/20 | 0.00 | 222.33 | IFNG;AZU1; MAPT;TNF |
| Immune System Process | T-helper 17 Cell Differentiation (GO:0072539) | 2/8 | 0.01 | 173.42 | IL6;STAT3 |
| Immune System Process | Macrophage Activation (GO:0042116) | 5/35 | 0.00 | 155.75 | IFNG;AZU1; MAPT;TNF;TLR4 |
| Antigen Processing and Presentation | Antimicrobial Humoral Response (GO:0019730) | 5/100 | 0.02 | 25.56 | CTSG;AZU1; PRSS3;F2;PRSS2 |

Table 2. The Immune Functions Related to the 'Bomyeongjiju' Herbs of So-yang Type

| Category | Term | Overlap | Adjusted P-value | Combined Score | Genes |
|-------------------------------------|---|---------|------------------|----------------|-----------------------------------|
| Immune System Process | MyD88-dependent Toll-Like Receptor Signaling Pathway (GO:0002755) | 3/12 | 0.00 | 294.81 | IRAK1;TRAF6;TLR4 |
| Immune System Process | Microglial Cell Activation (GO:0001774) | 4/20 | 0.00 | 263.92 | IL4;APP;AZU1;TNF |
| Antigen Processing and Presentation | T-helper 17 Cell Differentiation (GO:0072539) | 2/8 | 0.01 | 204.23 | IL6;STAT3 |
| Immune System Process | Macrophage Activation (GO:0042116) | 5/35 | 0.00 | 186.49 | IL4;APP;AZU1;TNF; TLR4 |
| Immune System Process | Cell Surface Toll-Like Receptor Signaling Pathway (GO:0140895) | 3/16 | 0.00 | 182.52 | IRAK1;TLR4;MYD88 |
| Immune Response | T-helper 1 Type Immune Response (GO:0042088) | 2/9 | 0.01 | 167.87 | HMGB1;TLR4 |
| Immune System Process | Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway (GO:0034142) | 3/17 | 0.00 | 165.34 | IRAK1;TLR4;MYD88 |
| Immune System Process | T-helper Cell Differentiation (GO:0042093) | 3/18 | 0.00 | 150.70 | IL4;IL6;HMGB1 |
| Immune System Process | Stimulatory C-type Lectin Receptor Signaling Pathway (GO:0002223) | 3/19 | 0.00 | 138.09 | IKBKB;SRC;TRAF6 |
| Immune System Process | Pattern Recognition Receptor Signaling Pathway (GO:0002221) | 6/56 | 0.00 | 137.59 | IRAK1;TRAF6;CASP1;NLRP3;CD14;TLR4 |

Table 3. The Immune Functions Related to the 'Bomyeongjiju' Herbs of Tae-eum Type

| Category | Term | Overlap | Adjusted P-value | Combined Score | Genes |
|-----------------------|--|---------|------------------|----------------|--|
| Immune System Process | Microglial Cell Activation (GO:0001774) | 7/20 | 0.00 | 1574.68 | IL4;ITGAM;IFNG;MAP T;JAK2;AIF1;TNF |
| Immune System Process | T-helper 17 Cell Differentiation (GO:0072539) | 3/8 | 0.00 | 790.04 | IL6;STAT3;RORC |
| Immune System Process | T-helper Cell Differentiation (GO:0042093) | 5/18 | 0.00 | 743.07 | IL4;IL6;KMT2A;GPR183;RORC |
| Immune System Process | T-helper 2 Cell Differentiation (GO:0045064) | 2/5 | 0.00 | 612.44 | IL4;KMT2A |
| Immune System Process | Macrophage Activation (GO:0042116) | 7/35 | 0.00 | 590.27 | IL4;ITGAM;IFNG;MAP T;JAK2;AIF1;TNF |
| Immune System Process | Myeloid Leukocyte Mediated Immunity (GO:0002444) | 2/7 | 0.01 | 330.94 | IL6;PLA2G1B |
| Immune System Process | Innate Immune Response in Mucosa (GO:0002227) | 3/21 | 0.00 | 154.69 | IL4;NOS2;PLA2G1B |
| Immune Response | Neutrophil Mediated Immunity (GO:0002446) | 2/12 | 0.01 | 137.52 | IL6;PLA2G1B |
| Immune System Process | B Cell Activation (GO:0042113) | 7/92 | 0.00 | 122.17 | CD86;IL10;IL4;CASP8; VCAM1;GPR183;BCL2 |
| Immune Response | Mature B Cell Differentiation Involved In Immune Response (GO:0002313) | 2/13 | 0.02 | 121.35 | IL6;GPR183 |

T-helper 17 Cell Differentiation은 Overlap 3/8로 IL6, STAT3, RORC 유전자와 연관되었으며, T-helper Cell Differentiation은 IL4, IL6, KMT2A, GPR183, RORC 유전자가 관여하였다. 그 외에도, T-helper 2 Cell Differentiation은 IL4, KMT2A 유전자가 관련되었으며, Myeloid Leukocyte Mediated Immunity는 IL6, PLA2G1B 유전자가 관여하여 유의미한 결과를 보였다. Innate Immune Response in Mucosa와 Neutrophil Mediated Immunity 등도 태음인 보명지주 본초의 표적과 유의미한 관련이 있는 것으로 나타났다.

마지막으로 태양인에서도 통계적으로 유의한 (FDR Adjusted $p < 0.05$) 면역 기능을 7개를 확인하였다 (Table 4). 주목할 만한 면역 기능으로는 Myeloid Leukocyte Mediated Immunity와 T-helper 17 Cell Differentiation이 있었으며, 이들은 태양인에서 상대적으로 높은 빈도로 관찰되었다. 또한, IL6, PLA2G1B가 관련된 Myeloid Leukocyte Mediated Immunity, IL6, STAT3가 관련된 T-helper 17 Cell Differentiation이 유의미하게 나타났다. 이 외에도, Neutrophil Mediated Immunity, Innate Immune Response in Mucosa, mucosal Immune Response, B Cell Activation, B cell receptor signaling pathway, T cell differentiation 등의 기능도 태양인 보명지주 본초의 표적과 유의미한 관련이 있는 것

으로 나타났다.

IV. 考察

사상의학 이론에 따르면, 사상인 별 편소지장의 장 국에는 ‘보명지주(保命之主)’가 있으며 이는 사상의학에서 생명을 유지하는 중요한 기운으로 여겨진다²⁷. 이러한 폐비간신의 대소 편차가 지나치게 커지면서 보명지주는 약화되고 사상의학에서 규정한 특유의 소병이나 병증이 나타난다. 따라서 보명지주를 보강하는 본초들의 기전을 분석하는 것은 추상적인 개념인 폐비간신의 대소편차 연관된 생체표적을 식별하고, 폐비간신의 편차로 정의된 사상인에 대한 새로운 이해 방식에 도움이 된다. 이러한 관점을 바탕으로 본 연구는 보명지주와 관련된 본초를 네트워크 약리학을 활용하여 분석함으로써 사상체질과 면역 기능 간의 연관성을 탐색하였다. 먼저 23개의 보명지주 본초를 대상으로 420개의 표적과 1,000개의 상호작용으로 구성된 네트워크를 구축하였으며, 이를 통해 각 체질별로 면역 기능에 미치는 영향을 파악하였다. 그 결과, 보명지주 본초와 면역 관련 기능 간의 연관성이 무작위 확률을 초과함을 확인하였으며, 평균적으로 각 본

Table 4. The Immune Functions Related to the ‘Bomyeongjiju’ Herbs of Tae-yang Type

| Category | Term | Overlap | Adjusted P-value | Combined Score | Genes |
|-------------------------------------|--|---------|------------------|----------------|-----------------------|
| Immune System Process | Myeloid Leukocyte Mediated Immunity (GO:0002444) | 2/7 | 0.00 | 685.09 | IL6;PLA2G1B |
| Immune System Process | T-helper 17 Cell Differentiation (GO:0072539) | 2/8 | 0.00 | 549.89 | IL6;STAT3 |
| Immune System Process | Neutrophil Mediated Immunity (GO:0002446) | 2/12 | 0.01 | 292.48 | IL6;PLA2G1B |
| Immune System Process | Innate Immune Response in Mucosa (GO:0002227) | 2/21 | 0.02 | 127.57 | NOS2;PLA2G1B |
| Antigen Processing and Presentation | Mucosal Immune Response (GO:0002385) | 2/28 | 0.02 | 83.56 | NOS2;PLA2G1B |
| Immune System Process | B Cell Activation (GO:0042113) | 4/92 | 0.00 | 72.26 | IL10;CASP8;BCL2;PTPN2 |

초가 약 18,56개의 면역 관련 용어와 유의미한 관련성을 보였다. 이는 무작위 확률보다 약 3배 높은 수준이다. 이러한 결과는 보명지주 본초와 면역 기능 간의 높은 연관성을 나타내며, 사상체질별 폐비간신의 편차 조절이 면역 기능의 조절에 일정부분 기여를 할 가능성을 시사한다. 특히, 소양인과 태양인 체질에서 면역 관련 용어의 수가 상대적으로 높게 나타났으며, 소양인의 지모, 숙지황, 목단피, 태양인의 오가피, 모과 등이 두드러진 연관성을 보였다. 또한, 소음인에서는 Microglial Cell Activation과 Macrophage Activation이, 소양인에서는 MyD88-dependent Toll-Like Receptor Signaling Pathway 등이 유의미하게 나타났다. 이러한 결과는 사상체질 별 치료과정은 서로 상이한 면역 기능 조절을 통해 이뤄진다는 점을 시사한다.

면역기능 대부분류별 보명지주 본초의 기능 분포 및 Gene ontology에 기반한 사상체질별 관련 면역기능 특성 파악을 통해 각 체질이 면역 기능에 미치는 영향이 독특하게 나타나는 것을 알 수 있었다. 면역기능 분류별 분포에서 소음인은 'Immune Response' 기능의 상대적 비중이 높게 나타났다 (Figure 3). 이는 소음인 보명지주 본초가 면역계의 반응 과정에 밀접하게 관여할 수 있음을 시사한다. 구체적으로, Microglial Cell Activation과 Macrophage Activation이 유의하게 나타났다. 이는 소음인 보명지주 본초가 뇌의 면역 세포인 미세아교세포와 전신의 대식세포의 활성화에 관여함을 시사한다. 관련 유전자인 IFNG, AZU1, MAPT, TNF 등이 이러한 면역 반응에 중요한 역할을 하며, 이는 소음인의 치료과정에서 신경계의 면역 조절이 연관될 수 있음을 보여준다. 또한, T-helper 17 Cell Differentiation과 Antimicrobial Humoral Response의 유의성은 소음인 보명지주 본초가 세포 매개 면역과 체액성 면역 모두에 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다.

소양인은 면역기능 분류에서 'Regulation of Immune System Process'와 'Positive Regulation of Immune System Process'의 상대적 비중이 높게 나타났다 (Figure 3). 이는 소양인 보명지주 본초가 면역계의 조절과 활성화에 관여할 수 있음을 시사한다. 소양인과 관련된 구체

적인 면역기능으로는, MyD88-dependent Toll-Like Receptor Signaling Pathway, microglial cell activation, Macrophage Activation 등이 두드러진 것을 확인하였다. 이는 소양인 보명지주 본초가 선천 면역의 핵심 경로인 Toll-Like Receptor 신호 전달에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 관련 유전자인 IRAK1, TRAF6, TLR4 등이 병원체 인식과 염증 반응에 관여하며, 소양인의 치료과정에서 선천면역이나 병원체 인식과 같은 면역 반응의 초기 단계가 중요하게 관여할 수 있음을 보여준다. 또한, T-helper 17 Cell Differentiation과 Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway의 유의성은 소양인 보명지주 본초를 통한 치료가 염증성 질환과 자가면역 질환의 조절에 기여할 수 있음을 나타낸다.

면역기능 분류별 분포에서 태음인은 'Leukocyte Migration'과 'Leukocyte Activation' 기능이 상대적으로 높은 비중을 보였다 (Figure 3). 이는 태음인 보명지주 본초가 백혈구의 이동 및 활성화와 밀접한 관련이 있음을 보여준다. 태음인과 관련된 구체적인 면역기능으로는, microglial cell activation, Macrophage Activation, T-helper 17 Cell Differentiation, T-helper Cell Differentiation 등이 유의하게 나타났다. 이는 태음인 보명지주 본초가 면역 세포의 활성화와 T 세포의 분화 과정에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 특히 IL4, ITGAM, IFNG, MAPT, JAK2, AIF1, TNF 등의 유전자가 관여하여, 태음인의 치료과정에는 면역 반응의 활성화 및 세포 분화가 중요함을 나타낸다. 또한, T-helper 2 Cell Differentiation과 Myeloid Leukocyte Mediated Immunity의 유의성은 태음인 보명지주 본초가 알레르기 반응과 골수성 백혈구 매개 면역에 영향을 줄 수 있음을 보여준다.

마지막으로, 태양인은 'Regulation of Immune System Process'와 'Positive Regulation of Immune System Process'의 상대적 비중이 소양인과 함께 높게 나타났다 (Figure 3). 이는 태양인 보명지주 본초가 면역계의 조절 및 활성화 과정에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 태양인 본초 표적과 관련된 구체적인 면역기능으로는, Myeloid Leukocyte Mediated Immunity와 T-helper

17 Cell Differentiation이 유의하게 나타났다. 이는 태양인 보명지주 본초가 골수성 백혈구를 통한 선천 면역과 T-helper 17 세포의 분화에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 관련 유전자인 IL6, PLA2G1B, STAT3 등이 염증 반응과 점막 면역에 관여하며, 태양인의 치료과정은 점막 면역과 증성구 매개 면역 반응이 관여함을 알 수 있다. 또한 Neutrophil Mediated Immunity, Innate Immune Response in Mucosa, Mucosal Immune Response 등의 유의성은 태양인 보명지주 본초가 감염 방어와 점막 조직의 면역 조절에 기여할 수 있음을 보여준다. 종합적으로, 보명지주를 보강하는 본초들마다 특정한 면역 경로와 유전자에 유의하게 작용하는 것으로 나타났다으며, 이는 사상체질 별 폐비간신의 편차를 조절하는 치료방법이 면역 기능 조절에 유의한 영향을 미칠 수 있으며, 더 나아가 면역관련 질환의 치료에 사상학적 치료법 적용이 유용할 수 있다고 추정해볼 수 있다.

본 연구의 한계로는 특정 데이터베이스를 바탕으로 네트워크를 구축했기에 다른 데이터베이스가 적용될 경우 결과가 달라질 수 있다는 점이 있으며, 태양인의 본초의 경우 동무유고에서 문헌적으로 제시되지 않아 우회적인 방법을 택했다는 한계가 있다. 또한, 보명지주 본초와 면역 기능 간의 연관성을 체질별로 분석하였으나, 면역 기능 카테고리들이 서로 유사하고 중첩되는 부분이 많아 상대적 빈도나 비율의 차이만으로 체질별 면역 기능의 차이를 명확히 규명하지 못했다. 또한, 본 연구에서 체질별 보명지주 본초의 면역학적 작용 기전이 다르다는 결과는 본초의 성분에 따른 기능의 출현 빈도 차이가 다른 면역학적 기전을 보일 것이라는 가정에 의존하고 있다. 따라서, 체질별 본초의 작용 경로나 작용의 크기가 실제로 다르게 나타나는지에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 향후 다계층 네트워크처럼 풍부한 데이터베이스를 바탕으로 한 네트워크 방법을 적용하여 예측하고, 세포동물 실험 등의 연구방법을 통해 보명지주 관련 본초 외에도 사상의학에서 사용되는 다양한 본초들에 대해서도 사상체질과 면역기능 및 면역관련 질환에 대한 사상

의학의 기전과 효능에 대해 연구할 필요가 있다.

V. 結論

이상 본 연구의 주요 결론을 요약하면 다음과 같다.

1. 보명지주 본초 23종과 420개의 표적 사이의 1,000개의 상호작용으로 구성된 네트워크를 구축하여 사상학적 체질별 약물의 분자 수준의 분석을 수행할 수 있는 토대를 구축하였다.
2. 모든 보명지주 본초가 무작위 확률보다 유의하게 높은 수의 면역 관련 용어와 연관되어 있음을 확인하였으며, 이는 보명지주 본초가 면역 조절에 기능적 역할을 할 가능성을 시사한다.
3. 각 사상인별 보명지주 본초가 표적으로 하는 면역기능의 특성은 다음과 같았다. 소음인에서는 미세아교세포 활성화와 대식세포 활성화, 소양인에서는 MyD88 의존성 Toll-Like Receptor 신호 경로, 태음인에서는 미세아교세포와 대식세포의 활성화, T-helper세포의 분화, 태양인에서는 T-helper 17의 분화와 골수성 백혈구 매개면역이 유의하게 나타났다. 이는 사상체질별 폐비간신의 편차에 대한 조절이 공통적인 면역기능 뿐만 아니라 체질별로 상이한 면역조절 기능을 통해서도 효과를 발휘한다는 점을 시사한다.

VI. Acknowledgements

This work was supported by Grant from the National Research Foundation of Korea (NRF-2022R1I1A2066 (53)) and a New Faculty Research Grant of Pusan National University, 2024.

VII. References

- Nautiyal G, Sharma I, Pandey P, Sharma SK. Autoimmune Diseases: Recent Insights on Epidemiology, Pathogenesis, and Prevalence Rate. *Artif. Intell. Autoimmune Dis.* 2024;33-58. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.008.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
- Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54. e42. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2015;125(6):2228-33. DOI: 10.1172/JCI78088.
- Lee S-W, Jang E-S, Lee J, Kim JY. Current researches on the methods of diagnosing sasang constitution: an overview. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2009;6:43-9. DOI: 10.1093/ecam/nep092.
- Park S-Y, Park M, Lee W-Y, Lee C-Y, Kim J-H, Lee S, et al. Machine learning-based prediction of Sasang constitution types using comprehensive clinical information and identification of key features for diagnosis. *Integr. Med. Res.* 2021;10(3):100668. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100668.
- Lee H-Y, Lee W-J, Kim H-W, Jang E-S, Ahn Y-C, Ku B-C, et al. A systematic review on Sasang constitutional type-associated susceptibility to disorders in Korea. *J. Altern. Complement. Med.* 2016;22(12):950-6. DOI: 10.1089/acm.2016.0177.
- Jang E, Baek Y, Park K, Lee S. Could the Sasang constitution itself be a risk factor of abdominal obesity? *BMC Complement. Altern. Med.* 2013;13:1-6. DOI: 0.1186/1472-6882-13-72
- Lee SK, Yoon DW, Lee SW, Kim JY, Kim JK, Shin C. Non-alcoholic fatty liver disease among sasang constitutional types: a population-based study in Korea. *BMC Complement. Altern. Med.* 2015;15:1-7. DOI: 10.1186/s12906-015-0925-8.
- Song KH, Yu S-G, Kim JY. Prevalence of metabolic syndrome according to Sasang constitutional medicine in Korean subjects. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012;2012(1):646794. DOI: 10.1155/2012/646794.
- Choi J-H, Chung MJ, Oh D-H. Classification of Sasang constitutional body types using immunostimulatory activities of constitution-specific herbal extracts in human primary immune cells. *J. Med. Food.* 2012;15(9):824-34. DOI: 10.1089/jmf.2012.2211.
- Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat. Chem. Biol.* 2008;4(11):682-90. DOI: 10.1038/nchembio.118.
- Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2011;12(1):56-68. DOI: 10.1038/nrg2918.
- Zhang W, Huai Y, Miao Z, Qian A, Wang Y. Systems pharmacology for investigation of the mechanisms of action of traditional Chinese medicine in drug discovery. *Front. Pharmacol.* 2019;10:743. DOI: 10.3389/fphar.2019.00743.
- Wan Y, Xu L, Liu Z, Yang M, Jiang X, Zhang Q, et al. Utilising network pharmacology to explore the underlying mechanism of Wumei Pill in treating pancreatic neoplasms. *BMC Complement. Altern. Med.* 2019;19:1-12. DOI: 10.1186/s12906-019-2580-y.

16. Pang H-Q, Yue S-J, Tang Y-P, Chen Y-Y, Tan Y-J, Cao Y-J, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology approach to explain possible action mechanisms of Xin-Sheng-Hua granule for treating anemia. *Front. Pharmacol.* 2018;9:165. DOI: 10.3389/fphar.2018.00165.
17. Lee W-Y, Lee C-Y, Kim C-E, Kim J-H. Investigating the biomarkers of the sasang constitution via network pharmacology approach. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2021;2021(1):6665130. DOI: 10.1155/2021/6665130.
18. Park S. The study on the DongMuYooGo Yak SungGa. *J. Sasang Const. Med. (Korean)* 2001;13(2):8-27.
19. Han SY, Kim J-H, Bae G-S, Lee W-Y. Identifying Candidate Polyphenols Beneficial for Oxidative Liver Injury through Multiscale Network Analysis. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024;46(4):3081-91. DOI: 10.3390/cimb46040193.
20. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1). DOI: 10.1093/nar/gkx1037.
21. Wang Y, Zhang S, Li F, Zhou Y, Zhang Y, Wang Z, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1). DOI: 10.1093/nar/gkz981.
22. Szklarczyk D, Santos A, Von Mering C, Jensen LJ, Bork P, Kuhn M. STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1). DOI: 10.1093/nar/gkv1277.
23. Huang Y, Fang J, Lu W, Wang Z, Wang Q, Hou Y, et al. A systems pharmacology approach uncovers wogonoside as an angiogenesis inhibitor of triple-negative breast cancer by targeting hedgehog signaling. *Cell Chem. Biol.* 2019;26(8):1143-58. e6. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.05.004.
24. Wang X, Wu M, Lai X, Zheng J, Hu M, Li Y, et al. Network pharmacology to uncover the biological basis of spleen qi deficiency syndrome and herbal treatment. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:1-20. DOI: 10.1155/2020/2974268.
25. Zhang Y, Bai M, Zhang B, Liu C, Guo Q, Sun Y, et al. Uncovering pharmacological mechanisms of Wu-tou decoction acting on rheumatoid arthritis through systems approaches: drug-target prediction, network analysis and experimental validation. *Sci. Rep.* 2015;5(1):9463. DOI: 10.1038/srep09463.
26. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(W1). DOI: 10.1093/nar/gkw377.
27. Kim JY, Pham DD, Koh BH. Comparison of Sasang constitutional medicine, traditional chinese medicine and Ayurveda. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011;2011(1):239659. DOI: 10.1093/ecam/neq052

<저자들의 소속 및 직위>

이원용/원광대학교 한의과대학/교수

김지환/부산대학교 한의과대학/교수