



Expanding K-herb Network Analysis System by Exploiting Traditional Medical Knowledge

Sang-Jun Yea, Yun-Ji Jang, Bo-Seok Seong, Chul Kim*

Future Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine

A B S T R A C T

In biomedical research area, various researches have been carried out to develop novel tools for analyzing biomedical interactions and relationships between compounds, proteins, genes, and diseases. In previous project, we built network of biomedical information related to herbal medicine and developed multidimensional analysis tools exploiting those relationship between data. However the previous system is not capable of building network of traditional medical knowledge of herbal medicine and analyzing it. In this paper, therefore, we aimed to expand the previous system by adopting traditional Korean medical knowledge. In order to design the expanded system, we analyzed the process of building network and user interfaces of the previous system as well as the database schema related to herbal medicine in traditional Korean medicine information portal (OASIS). The expanded system has two sided view of network. In the left side of view, there is traditional medical knowledge based network which is composed of herbal medicine, herbal prescription, efficacy, and target and provides links to the web contents of papers, prescriptions, monographs, and specimen of OASIS. The expanded K-herb network multidimensional analysis system by connecting traditional medical knowledge will be a useful network analysis tool to researchers in the traditional medical and biomedical area.

© 2018 KKITS All rights reserved

KEYWORDS : Biomedical knowledge, Herbal medicine, Network multidimensional analysis, Traditional medical knowledge

ARTICLE INFO: Received 1 February 2018, Revised 8 March 2018, Accepted 13 April 2018.

*Corresponding author is with the K-herb Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672

Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon, 34054, Korea.
E-mail address: chulnice@kiom.re.kr

1. 서론

DNA 이중나선구조의 발견은 데이터 기반으로 새로운 지식을 발굴한 대표적인 사례로써, 이러한 접근법은 생물학 분야의 주요 연구방법이었으며 정보기술 및 그래프이론의 발전으로 더욱 진보된 생물학 정보연구가 가능하게 되었다[1]. 최근에는 비정형, 대용량, 고속 데이터를 처리하는 빅데이터 분석 기술까지 접목되어 생물학 정보처리의 중요성이 커지고 있는데, 생물학 분야의 대표적인 빅데이터라고 할 수 있는 유전체 데이터, 전자의무기록, 생물학 논문에 대한 네트워크를 구축하고 다차원 분석 도구를 개발하는 다수의 연구가 수행되었다[2,3]. 네트워크 구축 및 분석은 생물학 분야에서 화합물, 단백질/유전체, 질병에 대한 상호작용 및 연관관계에 대한 심층 분석을 가능하게 하여 신약개발[4], 난치병치료[5], 개인맞춤의학[6] 등에 소모되는 시간과 비용을 절감하고 위험요소를 줄일 수 있는 방안을 제공하고 있다.

전통의학 분야는 현대 생물학에 비해서 데이터의 축적이 늦게 시작되었고 정보기술을 접목하여 새로운 지식을 발견하는 연구가 미진하였다[7,8]. 그러나 고문헌, 증례보고, 실험연구, 임상연구 등의 데이터 축적이 꾸준히 이루어져, 최근에는 네트워크 모델을 구축하고 분석하여 한약처방에 한정하여 새로운 시각을 제공하는 연구가 다수 수행되었다[9-11]. 특히 유사 효능 한약제에 대한 연구나 천연물 기반 신약을 개발하기 위해서 전통의학 지식과 생물학 지식의 유기적인 연계를 시도하는 선구적인 연구도 시도되었다[12,13]. 그러나 전통의학 지식의 상호 연관성에 대한 네트워크 제공하여 연구자가 다양한 관점에서 비교·분석할 수 있는 시스템은 존재하지 않는 것으로 파악되었다.

본 연구에 앞서, 우리는 한약제에 대한 주요성분과 관련된 생화학적 상호작용을 분석할 수 있는

새로운 방안을 마련하기 위해서 세계 최대의 생물학 논문 데이터베이스인 Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE or PubMed) 수록 논문을 기반으로 한약제와 관련된 화합물, 단백질/유전체, 질병에 대한 네트워크를 구축하고 다차원 분석 도구를 개발하였다[3].

기 개발된 PubMed 문헌 기반 한약제 네트워크 다차원 분석 시스템은 약 448품목의 한약제에 대한 생물학 지식을 추출하고 네트워크를 구축하여 한국한의학연구원의 전통의학 정보포털(오아시스, OASIS)[14]에서 다차원 분석 서비스를 제공하고 있다. 그러나 기존 시스템은 전통의학 지식의 대표 개념인 약재, 주치, 효능, 처방에 대한 네트워크 구축 및 분석 기능이 결여되어 있다. 이에 본 논문에서는 PubMed 논문 기반 한약제 네트워크 시스템의 지식 추출, 네트워크 구축 및 User Interface (UI)를 파악하고 오아시스 한약제 관련 DB 스키마를 분석하였다. 이를 바탕으로 한약제에서 파생되는 한의약 대표 개념에 대한 네트워크 시스템을 설계하고 개발하였다. 본 연구를 통해서 확장된 한약제 네트워크 분석 시스템은 하나의 화면에서 전통의학 지식과 생물학 지식의 네트워크를 비교분석 할 수 있으므로 전통의학 및 생물학 분야의 관련 연구자에게 유용한 다차원 네트워크 분석도구로서의 역할을 기대할 수 있을 것이다.

2. 기존 시스템 분석 및 확장 시스템 설계

2.1 PubMed 논문 기반 한약제 네트워크 시스템 분석

기 개발된 시스템의 한약제에 대한 과학적인 지식은 세계 최대의 생물학 논문 데이터베이스인 PubMed에 수록된 논문에서 추출되었다. 관련 논문



그림 1. 가자, 감초, 건칠, 갈근에 대한 생물학적 네트워크 가시화 화면
 Figure 1. The screen of biomedical network using Terminaliae Fructus, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Lacca Rhois Exsiccata, and Pueraria Root

은 한약재의 학명과 이명으로 검색되었으며 논문의 초록 및 본문에서 한약재의 구성 화합물, 화합물이 작용하는 유전자/단백질, 그리고 생물학적 기전 및 질병에 대한 정보가 텍스트 마이닝되었다. 텍스트 마이닝 결과를 검증 및 보정하기 위해서 생명과학분야 전문가 2명에 의한 큐레이션이 수행되었다.

한약재, 화합물, 유전자/단백질로 검색된 객체간의 네트워크는 객체간의 생물학적 상호작용(include, positive, negative, unknown, undefined)을 에지의 색상으로 구분하여 <그림 1>의 예제와 같이 도시된다. 그 외에 정보가 추출된 논문을 링크하거나 해당 문장을 표시하고 네트워크 표현을 다양하게 조절할 수 있는 부가적인 기능이 제공되고 있다. 기 개발된 시스템은 HTML5 및 AJAX 기술을

사용하여 별도의 ActiveX 또는 Flash 등의 추가적인 도구 없이 사용 가능한 시스템 환경을 제공하고 있으며 사용자의 UI에 대한 만족도가 높은 것으로 파악되었다. 이에 본 연구에서는 동일한 시스템 환경을 제공하고 기존의 UI와 유사한 사용자 경험을 제공할 수 있도록 확장 시스템을 설계하고 개발하였다.

2.2 한약재 관련 전통의학 정보 분석

한국한의학회에서 운영하고 있는 전통의학 정보포털인 오아시스의 한약재 DB는 다양하고 체계적인 전통의학 정보가 구축되어 서비스 되고 있으며, DB 스키마는 기본, 약성, 기원, 이화학, 임상 등의 9개 범주로 구분되며, 모든 테이블은

herb_m01_name의 idx를 외래키로 <그림 2>와 같이 연결되어 있다. 본 연구의 확장 네트워크 구축을 위해서 한약재명(herb_m01_name), 효능(herb_m02_effect), 주치(herb_m02_juchi) 정보를 활용할 수 있는 것으로 파악되었다.

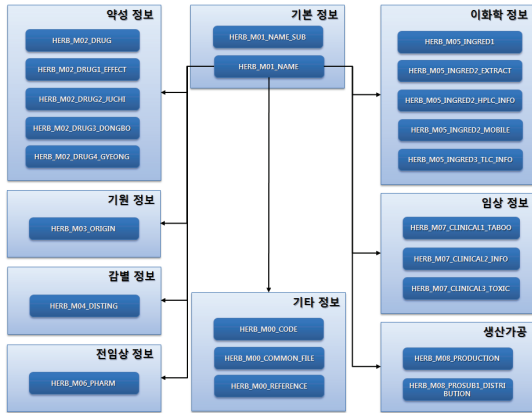


그림 2. 한약재 DB 스키마 다이어그램
Figure 2. DB schema related to herbal medicine in OASIS

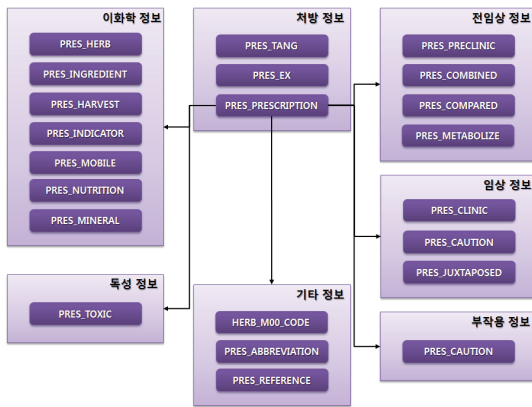


그림 3. 한약처방 DB 스키마 다이어그램
Figure 3. DB schema related to herbal prescription in OASIS

한약처방은 다수의 한약재로 구성되어 있으므로 네트워크 구축을 위한 중요 지식으로 활용할 수 있다. 오아시스의 한약처방 DB 스키마는 처방, 이화학, 독성, 전임상, 임상 등의 7개 범주로 구분되

며 pre_prescription 테이블의 idx를 외래키로 <그림 3>과 같이 모든 테이블이 연결되어 있다. 처방명(pr es_prescription.name), 구성약재(pres_prescription.ta ng), 효능(pres_prescription.effect), 주치(pres_prescr iption.target) 정보를 활용하여 네트워크를 구축할 수 있는 것으로 파악되었다.

2.3 한약재 네트워크 확장 시스템 설계

앞 절에서 기술하였듯이, 본 연구에서는 기존 시스템과 유사한 사용자 경험을 제공 할 수 있도록 확장 시스템을 <그림 4>와 같이 설계하였다. 확장된 시스템은 좌우 두 개의 네트워크 뷰로 구성되는데, 우측 뷰는 기존의 PubMed 논문 기반 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템이며 좌측 뷰는 전통 의학 지식 기반 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템이다. 좌우의 두 뷰는 한약재 데이터를 통해서 동기화 가능하여 사용자가 편리하게 현대 생물의학 관점과 전통 의학 관점에서 한약재에 대한 지식 네트워크를 비교 분석 할 수 있도록 하였다.

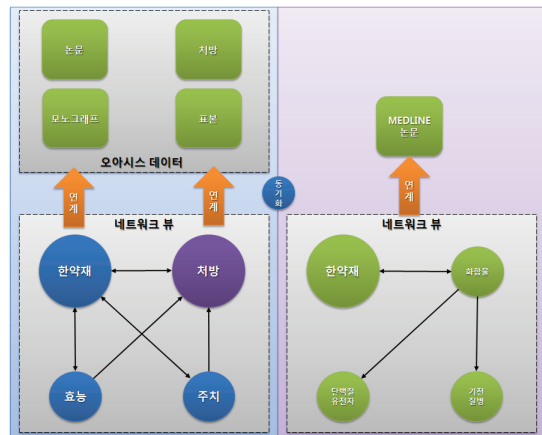


그림 4. 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템 확장을 위한 개념도

Figure 4. The design for expanding K-herb network multidimensional analysis system

기존 시스템과 유사하게 한약재에 대한 전통의학 지식의 출처 및 관련 정보에 대해서 오아시스의 논문, 처방, 모노그래프, 표본에 대한 링크를 제공할 수 있도록 설계하였다. 앞 절의 오아시스 DB 분석 결과에 의하면, 한약재 DB의 효능과 주치 정보가 포괄성 및 정확도 측면에서 한약처방 DB 보다 우수하다는 것이 밝혀졌다. 이에 효능 및 주치 정보는 <그림 4>와 같이 한약재 DB에서 추출되었으며 효능과 주치 사이, 처방에서 효능, 처방에서 주치로 가는 에지는 구축하지 않는 것으로 설계되었다.

3. 시스템 구현

3.1 시스템 구성 및 주요 모듈

본 연구에서 개발된 시스템은 HTML5와 AJAX 기술을 사용하여 웹으로 서비스[15]되며 물리적 시스템 구성은 <그림 5>와 같다.

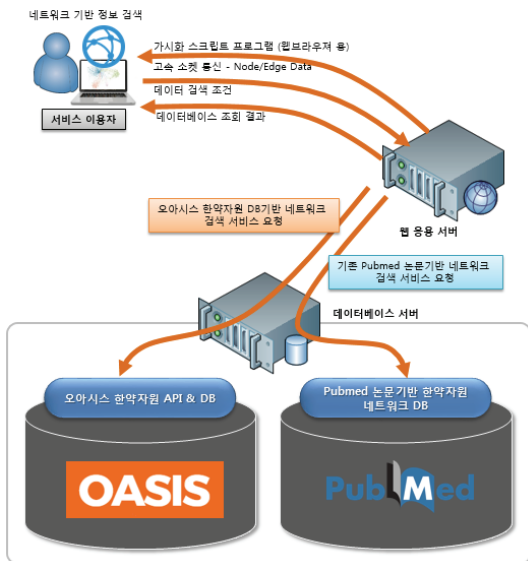


그림 5. 물리적 시스템 구성도
Figure 5. Physical system configuration diagram

시스템은 두 개의 개별적인 DB에 연결하여 사용자 데이터 요청 및 네트워크 구축을 위한 SQL 및 XML을 처리할 수 있는 DB access module이 back end의 주요 모듈이다. 고속 소켓 통신 기술을 활용하여 노드 및 에지 데이터를 송수신하여 빠른 사용자 응답시간을 확보하도록 하는 비동기 통신을 지원하는 Ajax/data process module이 middle layer의 주요 모듈이다. 마지막으로 사용자 질의를 한약재 네트워크로 표현하고 다차원 분석기능을 제공하기 위한 network view module이 front end의 주요 모듈이다.

3.2 예시 화면 및 주요 기능

본 연구에서 개발된 확장된 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템의 주요 기능 및 사용 방법은 다음과 같다. 분석을 위한 네트워크를 구성하기 위해서 먼저 <그림 6>의 ①과 같이 한약재 또는 한약처방에 대한 키워드 검색 결과를 뷰어로 드래그 앤드랍하면 ②와 같이 건강과 감초 노드가 추가된다. 건강과 감초가 공유하는 한약처방, 효능, 주치가 존재하면 ③의 네트워크가 구축되는데 에지의 컬러를 통해서 관련 전통의학 분야 논문의 개수를 확인할 수 있으며 클릭시 관련 논문 리스트가 ⑤와 유사하게 출력된다. 한약재 및 한약처방 노드와 관련된 논문, 처방, 모노그래프, 표본 리스트는 그림의 ④ - ⑧을 통해서 확인할 수 있다. 마지막으로 화면 중앙의 동기화 버튼을 클릭하면 좌우 두 개의 뷰에 존재하는 한약재를 기준으로 뷰의 네트워크가 업데이트된다. 그 외에 줌인, 줌아웃, 전체 화면 전환, 네트워크 크기 조정, 화면 프린팅, 네트워크 세부조정 등 부가기능이 제공된다.

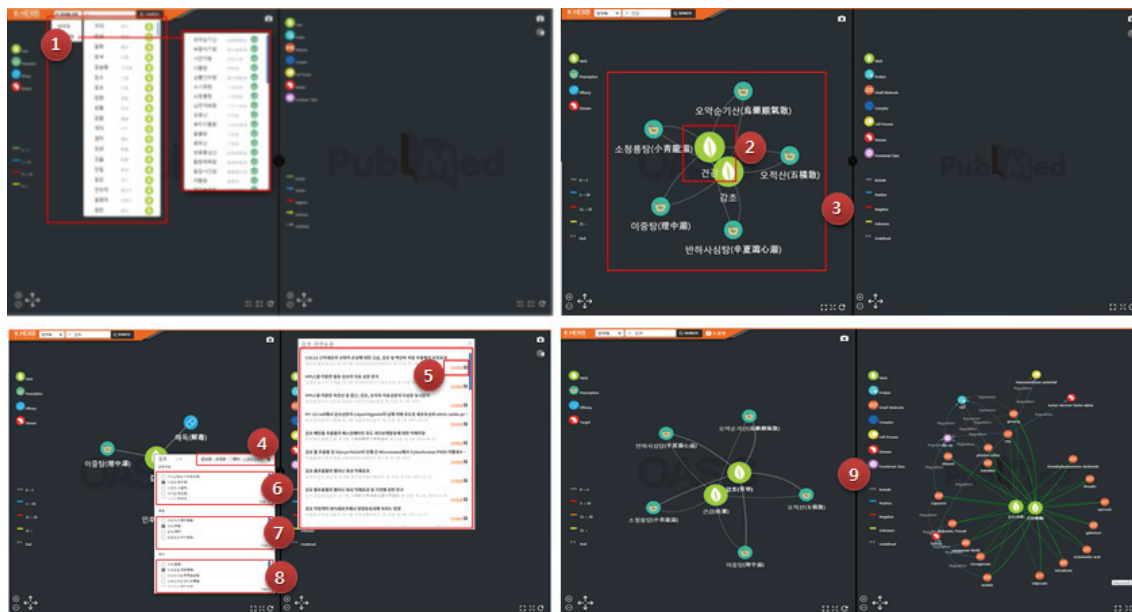


그림 6. 건강 및 감초를 이용한 네트워크 구축 및 분석 화면
 Figure 6. The screen of building and analyzing network using Zingiberis Rhizoma and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma

3.3 시스템 활용 예제

앞 절의 <그림6>에서 건강과 감초를 대상으로 구축된 전통의학 지식 및 생물의학 지식 네트워크를 예제로 분석하면 다음과 같다. 건강과 감초가 동시에 사용되는 한약처방은 5종(오약순기산, 반하사심탕, 이증탕, 오적산, 소청룡탕)이며 동일한 효능과 주치는 없었다. 두 약재에 공통되는 small molecule은 17종(Aristolochic acid, TPA, compound 48/80, eloxatin 등)이며 상호작용하는 단백질은 3종(ODC1, AHR, TNF)이고 관련 질병은 12종(Arthritis, Edema, Kidney disease, Hypersensitivity 등)인 것으로 파악되었다.

4. 결론

본 연구에서는 기 개발된 PubMed 문헌 기반 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템을 전통의학 지

식과 생물의학 지식의 네트워크를 동시에 비교분석 할 수 있도록 확장하였다. 이를 위해서 기존 시스템의 네트워크 구축 및 User Interface (UI)를 파악하고 오아시스 한약재 관련 DB 스키마를 분석하여 동기화가 가능한 좌우 두 개의 뷰로 설계하였다. 좌측의 전통의학 지식 기반 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템에는 한약재, 한약처방, 효능, 주치 데이터를 이용하여 네트워크를 구축하고 다차원 분석이 가능하게끔 개발하였다. 이러한 네트워크 분석시스템은 전통의학 분야에서는 최초로 개발되어 온라인으로 서비스되고 있어, 한의학 및 생물의학 분야의 관련 연구자에게 유용한 다차원 네트워크 분석도구로서의 역할을 기대할 수 있을 것이다. 향후에는 biological pathway DB를 추가하고 네트워크의 군집을 분석할 수 있는 기능을 추가하여, 한의학의 주치와 서양의학의 질병 사이의 상관관계를 비교·분석할 수 있는 가시화 도구를 개발할 계획이다.

References

- [1] C. A. Ouzounis, and A. Valencia, *Early bioinformatics: the birth of a discipline—a personal view*, Bioinformatics, Vol. 19, No. 17, pp. 2176-2190, 2003.
- [2] D-M. Seo, Y-S. Choi, S-H. Jeon, and M-H. Lee, *Development of multidimensional analysis system for bio-pathways*, Journal of the Korea Contents Association, Vol. 14, No. 11, pp. 467-475, 2014.
- [3] D-M. Seo, S-J. Yu, M-H. Lee, S-J. Yea, and C. Kim, *Development of medical herbs network multidimensional analysis system through literature analysis on pubmed*, Journal of the Korea Contents Association, Vol. 16, No. 6, pp. 260-269, 2016.
- [4] A. L. Hopkins, *Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery*, Nature Chemical Biology, Vol. 4, pp. 682-690, 2008.
- [5] B. D. Strooper, and E. Karran, *The cellular phase of alzheimer's disease*, Cell, Vol. 164, No. 4, pp. 603-615, 2016.
- [6] A. L. Barabasi, *Network medicine-From obesity to the "diseasome"*, The New England Journal of Medicine, Vol. 357, pp. 404-407, 2007.
- [7] J. Hoon, and S-K Kim, *Informational analysis of stroke-related pattern identifications for symptom differentiation in Korean oriental medicine using western medicine literature*, Journal of KISS: Software and Applications, Vol. 40, No. 2, pp. 81-89, 2013.
- [8] S-J. Yea, and C. Kim, *Building information database using traditional Korean medical statistics*, The Journal of Korean Medicine, Vol. 34, No. 1, pp. 170-178, 2013.
- [9] Y-K. Jeong, H-S. Kim, H-H. Kim, Y-J. Park, and Y-B. Park, *Exploratory structural analysis on eight positions for new formulations in jingyuequanshu by network analysis*, Journal of Korean Oriental Medicine, Vol. 35, No. 3, pp. 49-59, 2014.
- [10] J-H. Lee, and O-M. Kwon, *An analysis of the network of interactions among medicinal herbs and their uses*, Korean Journal of Oriental Preventive Medical Society, Vol. 17, No. 1, pp. 1-11, 2013.
- [11] A-N. Kim, Y-T. Oh, H-C. Jang, and H-J. Kim, *Network analysis on the herbal combinations in Korean medicine for asthma*, Journal of Knowledge Information Technology and Systems, Vol. 11, No. 5, pp. 537-548, 2016.
- [12] A-R. Lee, J-M Chun, A-Y. Lee, H-S Kim, G-J Gu, and B-I. Kwon, *Reduced allergic lung inflammation by root extracts from two species of peucedanum through inhibition of Th2 cell activation*, Journal of Ethnopharmacology, Vol. 196, pp. 75-83, 2017.
- [13] S-J. Yea, B-Y. Kim, C. Kim, and M. Y. Yi, *A framework for the targeted selection of herbs with similar efficacy by exploiting drug repositioning technique and curated biomedical knowledge*, Journal of Ethnopharmacology, Vol. 208, pp. 117-128, 2017.
- [14] OASIS, <https://oasis.kiom.re.kr/contents/sit> eMain.do, Feb. 2018.
- [15] K-herb Network Multidimensional Analysis

System, <http://oasis.kiom.re.kr/kmedi/main.jsp>,
Feb. 2018.

전통의학 지식을 활용한 한약재 네트워크 분석 시스템의 확장

예상준, 장윤지, 정보석, 김철

한국한의학연구원 미래의학부

요 약

생물의학 분야에서 화합물, 단백질/유전체, 질병에 대한 상호작용 및 연관관계에 대한 심층 분석을 위한 다양한 방법들이 연구되고 있다. 본 연구에 앞서, 우리는 PubMed 논문을 기반으로 한약재와 관련된 화합물, 단백질/유전체, 질병에 대한 네트워크를 구축하고 다차원 분석 도구를 개발하였다. 그러나 기 개발된 시스템은 한약재에 대한 다양하고 체계적인 전통의학 지식의 네트워크 구축 및 분석 기능이 결여되어 있다. 이에 본 논문에서는 전통의학 정보 연계를 통한 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템을 확장하였다. 이를 위해서 PubMed 논문 기반 한약재 네트워크 시스템의 네트워크 구축 및 User Interface를 파악하고 전통의학 정보포털인 오아시스 한약재 관련 DB 스키마를 분석하여 동기화가 가능한 좌우 두 개의 뷰로 설계하였다. 좌측의 전통의학 지식 기반 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템에는 한약재, 한약처방, 효능, 주치 데이터를 이용하여 네트워크를 구축하고 다차원 분석이 가능하게끔 개발하였으며 오아시스의 논문, 처방, 모노그래프 및 표본에 대한 링크를 제공할 수 있도록 개발하였다. 확장된 한약재 네트워크 다차원 분석 시스템은 한의약 및 생물의학 분야의 관련 연구자에게 유용한 네트워크 분석도구로서의 역할을 기대할 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 '한약자원 지식정보 활용 극대화(K18404)' 과제의 지원을 받아 수행되었습니다.



Sang Jun Yea received the Ph.D. in knowledge service engineering from KAIST, Korea in 2018. Since 2008, he is a senior researcher at Korea Institute of Oriental Medicine. The current research interests is biomedical data science.

E-mail address: tomita@kiom.re.kr



Yun Ji Jang received the Master degree in the Department of Computer Engineering from the Hanbat National University. Since 2010, she is a senior researcher at Korea Institute of Oriental Medicine. Her current research interests Korean medicine information and Fuzzy system.

E-mail address: jangbing@kiom.re.kr



Bo Seok Seong received the bachelor's degree in the Department of Oriental Medicine Resources from the Jungbu University. Since 2011, he is a researcher at Korea Institute of Oriental Medicine. He current research interests Korean medicine information and herbal medicine.

E-mail address: sungbosal@kiom.re.kr



Chul Kim received the Ph. D. degree in the Department of Korean Medicine information from the Wonkwang University. Since 2006, he is a principal researcher at Korea Institute of Oriental Medicine. He current research interests Korean medicine information and bioinformatics.

E-mail address: chulnice@kiom.re.kr