

## 후성유전체 연구동향 분석 및 한의약 활용 방안 연구

김철 책임연구원\*, 성보석 선임연구원, 장윤지 선임연구원

한국한의학연구원 미래의학부

### Analysis of the epigenome research trends and study on utilization of Korean Medicine

Chul Kim\*, Seong Boseok, Jang Yunji

Future Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine

#### Abstract

The epigenesis is a phenomenon in which genetic information is expressed differently due to inherited factors such as environment, habit, and virus infection without changing the gene base sequence itself. Although many researchers could reveal many secrets of life through deciphering the human genome sequence, many studies using epigenetic have been attempted because genome had difficulty in explaining the various disease incidence. Large-scale projects are being actively carried out globally, and Korea is also participating in this project. We investigated what kind of research was carried out internationally using the epigenome and analyzed the technical factors that are needed to start the study of the epigenetic genome in this paper. We investigated applicable research areas using these techniques and introduced one epigenome project that our team has actually done. Our study used integrated network between DNA methylation and expression, identify epigenetic regulating network hub genes associated with anti-asthmatic effects by *D. sophia* seed extract (DSE) treatment in OVA-induced mouse model. We hope that the results of this study will lead to the development of diverse epigenetic studies in the field of Korean medicine.

**Keywords:** epigenome, epigenetic research, trend analysis, technical analysis

#### Correspondence: Chul Kim

Future Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine,  
1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon, 34054, Republic of Korea  
Tel: +82-42-868-9582, E-mail: chulnice@kiom.re.kr

Received 2018-11-16, revised 2018-11-27, accepted 2018-11-28, available online 2018-12-01  
doi:10.22674/KHMI-6-2-12



## 서론

후성유전학은 모든 염색체상의 DNA 염기서열 자체의 변화가 아닌, 염기서열의 주변 환경에 의해 유전자 발현에 영향을 미치는 현상을 체계적으로 연구하는 것을 의미하는데 쌍둥이 대상 후성유전체 연구결과에서 환경적 요인에 의해 유전자 발현양상이 달라지는 것을 확인함으로써 활발하게 진행되고 있다.<sup>1)</sup>

유전학은 부모로부터 물려받은 유전자에 의해 우리 몸의 많은 역할이 결정되고 일부 질병에 경우 유전자에 의해 선천적으로 나타날 수 있는 것으로 알려졌으며 인간 유전체 서열 해독을 통해 생명체의 많은 비밀을 밝힐 수 있을 것이라 판단했지만 암을 포함한 다양한 질환 발생 관련성을 설명하기 힘든 점이 있다. 이에 반해 후성유전학은 DNA 염기서열의 변화가 아닌 후천적 영향에 의해 변화되는 유전자 발현 변화 등을 통해 질병의 원인을 밝혀 치료법을 연구하는 하는 학문으로서, 주로 DNA methylation, histone modification, miRNA 프로세스 과정에서의 변화를 연구하고 있다. 미 국립보건원(NIH)은 3억 달러의 연구비를 투입하여 후성유전학 프로젝트를 수행하였으며, 국내에서도 한국인 특정 질환에 대한 후성유전체를 연구하고 정보를 공개하였다. 현재 후성유전체 연구자들이 독립적으로 수행하고 있는 연구를 조직화하여 참조후성유전체데이터를(Reference epigenome) 생산하기 위한 목적으로 국제인간후성유전체컨소시엄(IHEC, <http://ihc-epigenomes.org>)이 운영되고 있으며 주요 참여국으로는 미국, 영국, 중국, 일본, 싱가포르, 호주, 캐나다 등이다. 국내에서도 질병관리본부 국립보건연구원이 참여하여 당뇨 관련 참조에피유전체 지도 11 종을 공개하였다. 후성유전체 연구는 분석기술의 발전과 더불어 다양한 질환에서의 연구가 이뤄지고 있는데, 메틸화 DNA 마이크로어레이의 개발과 차세대 염기서열 분석(Next Generation Sequencing, NGS)의 적용을 통해 높은 해상도로 더욱 넓은 메틸화 지역의 분석이 가능해졌으며 2) 암 관련 후성유전체 연구가 가장 활발하게 이뤄지고 있으며 NIH Roadmap Epigenomics project 이후 다양한 질환에서 연구 추진 중에 있다. 후성유전체 메커니즘을 이용하여 후성유전체 타겟 신약 및 기능성 소재 개발 연구들이 활발히 진행되고 있는데 Nature reviews (2017) 논문에서는 현재까지 알려진 후성유전체 타겟 기능성 물질 21 개에 대해 보고하였다.<sup>3)</sup>

한약재 유래 천연물은 경험적 효능 정보는 있지만, 현대과학적 근거 및 해석이 부족한 실정이다. 중장기적 복용이 필요한 한약재 특성상 환경적 요인에 의한 후성유전적인 변화를 확인하고 그 효능을 재해석하고 검증하려는 시도가 필요하며 그 하나의 방법으로서 한약재 유래 천연물의 후성유전체 연구를 통한 효능 재해석 및 검증이 가능할 것이다. 이에 본 연구는 현재까지 후성유전체 연구 관련 정책동향 및 정보기술 분석을 바탕으로 향후 연구자들의 후성유전체 연구에 도움이 되는 정보 제공을 목적으로 하며, 하나의 적용 모델을 제시하여 어떻게 적용할 수 있는지 이해를 돕고자 한다.

## 본론

### 1. 국내의 후성유전체 연구 동향 분석

후성유전체 관련 연구는 1965년 DNA methylation 이 처음 발견된 이래, 그 원인 유전자가 밝혀지면서 메틸화 연구가 활발하게 추진되었다. 후성유전학적 질병은 가역적으로 치료가 가능한 것으로 보고 되었으며, 2000년대 초반에 이를 조절할 수 있는 여러 의약품들이 FDA 승인을 받았으며, 질병치료



에 이용되고 있는 상황이다. 현재 후성유전체를 이용한 연구범위는 단순한 신약개발뿐만 아니라 식이 습관에 따른 후성유전학적 생리활성 변화 연구 등 식품, 영양성분에 따른 후성유전학적 연구로까지 확대되고 있다.

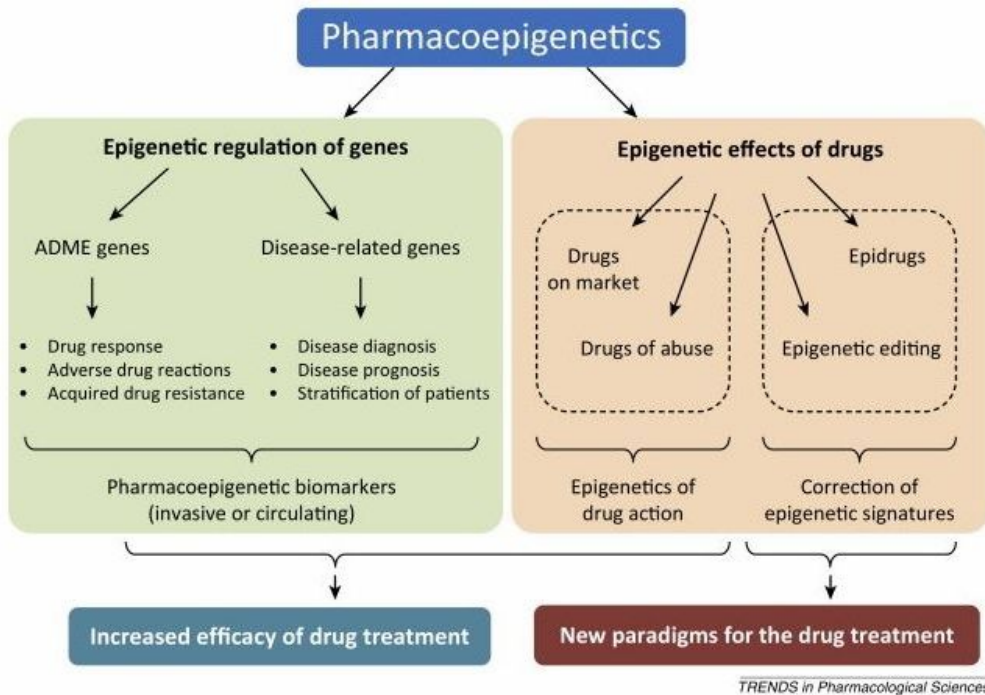


그림 1. 후성유전체 연구범위의 확장<sup>4)</sup>

표 1. 주요 국가 후성유전체 연구 추진 동향

국가	추진 내용
미국	- 후성유전체에 대한 가장 많은 특허 보유(전체의 66%) - HDAC inhibitor가 치료제로써 FDA의 승인을 받았으며, 다양한 종양 특이적으로 작용하는 inhibitor의 개발이 진행되고 있음.
EU	- HEP(Human Epigenome Project)을 기점으로 다양한 컨소시엄이 결성되고 있음. - 전통적으로 후성유전체 연구분야에 강하며, 다양한 나라와 프로그램을 통해 지원하고 있음.
중국	- Shanghai Cancer Institute를 중심으로 암 관련 후성유전학 및 연구를 통해 유전자 치료제 개발 진행 - 중국인 특유의 생활 패턴과 환경요소의 영향을 받은 인간정상세포 및 조직의 후성유전체 맵 구축 - 정밀의료연구 중점 전문프로젝트(2016~2020)를 통해 차세대 임상용 생명체학기술을 위한 임상용 후성유전학 기술 연구 개발중
일본	- PRESTO-Epigenetics 자체 프로그램을 통해 28개 프로젝트를 지원하고 있음.

만성염증성질환은 다양한 원인을 가진 공통복합성 질환으로 모든 유전체 위치에 대해서 관심을 가진 형질(Target phenotype)과 연관성을 갖는 유전적 위치를 찾는 방식인 전장 유전체 연관 분석(Genome Wide Association Study: GWAS) 연구를 통해 발굴한 후보 마커로는 질환위험도 예측률이 매우 높다. 암과 같은 만성염증성질환은 발생 원인이 유전자보다는 후성유전학적 변이의 영향이 크다는 것이 밝혀지고 있다. 한 개체 내에서도 다양하게 존재하는 후성유전체를 연구하기 위해 조직화된 공동연구가 요구됨에 따라 현재 후성유전체 연구는 국제 컨소시엄 및 국제협력 프로젝트 형태로 진행되고 있다.

표2. 미국과 유럽의 대표적 후성유전체 프로젝트

국가	프로젝트명	설명
미국	NIH Roadmap Epigenomics project	- NIH Roadmap Epigenomics Mapping 컨소시엄의 프로젝트 - 2008년부터 시작되었으며, 다수의 후성 유전체 구조 지도 및 공개 DB 발표
	IHEC	- NIH의 로드맵 프로젝트를 통해 대두된 인간 후성유전체 연구의 필요성에 의해 발족된 국제 협력 컨소시엄 - 인간 참조 유전체 데이터를 생산하여 질병 등의 연구 기반 제공이 목표
	ICGC*	- 생명공학·의학 분야에서 가장 규모가 큰 국제암유전체 컨소시엄 - 임상적·사회적 중요성이 있는 50여종의 암에 대하여 유전체, 후성유전체 등에 관한 국제 공동연구를 수행
EU	BLUEPRINT	- 현재 가장 큰 예산으로 유럽 전역의 연구기관과 투자기관이 참여하는 후성유전체 프로젝트이자 컨소시엄
	HEP	- 영국, 독일, 미국, 프랑스 등의 연구기관이 참여한 인간 후성유전체 컨소시엄의 프로젝트 - DNA methylation을 중점으로 연구함.
	EPITRON	- 후성유전학적 암 치료 연구를 위해 결성됨. 특정질환을 유발하는 후성유전학적 변화, 기작 연구를 지원함.

\*ICGC : International cancer genome consortium

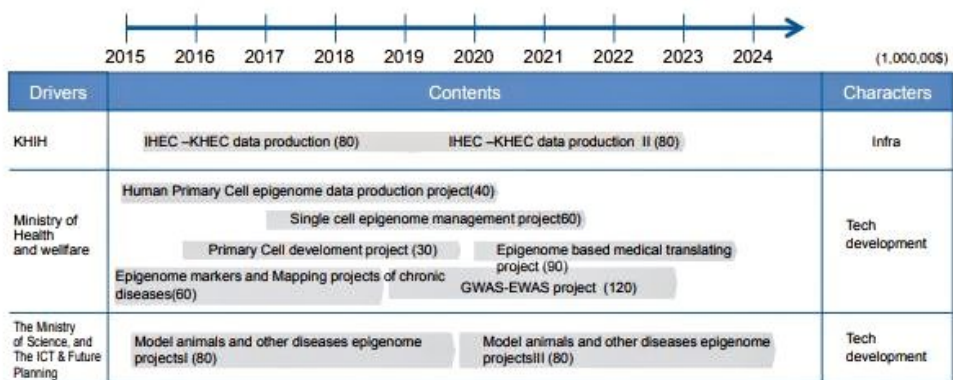


그림 2. 정부 지원 후성유전체 연구 프로그램의 중장기 로드맵<sup>5)</sup>

국내의 경우 후성유전체 연구는 국내 연구자들이 국제 컨소시엄에 참여하는 방식으로 진행되고 있으며 특정 질환의 후성유전분야를 중심으로 활발한 움직임이 있고, 대부분의 프로젝트는 연구비를 지원하는 국가에 의해 주도되는 형태이다. 국내 후성유전체 R&D의 정부투자는 증가하였음에도 지원정책



은 다양한 사업에서 산발적으로 진행되어 전략적·계획적인 지원이 부족하다. 질병관리본부 국립보건 연구원에서는 2000년 이후 지속적으로 국내외 유전체 컨소시엄과 연대하여 유전체 연구를 수행하고 있으며, 만성질환의 위험인자와 연관된 후성유전체 연구를 목표로, 2011년 IHEC 한국 대표기관으로 가입하여 활동하고 있다. 2018년 과기정통부 정부연구개발 투자계획 중 유전체 기술분야에 후성유전체 발현 단계적 연구 및 나고야 의정서 발효에 따른 유용생물자원 가치제고 연구 강화를 투자 방향으로 잡고 있어서 향후 발전 가능성이 기대된다.

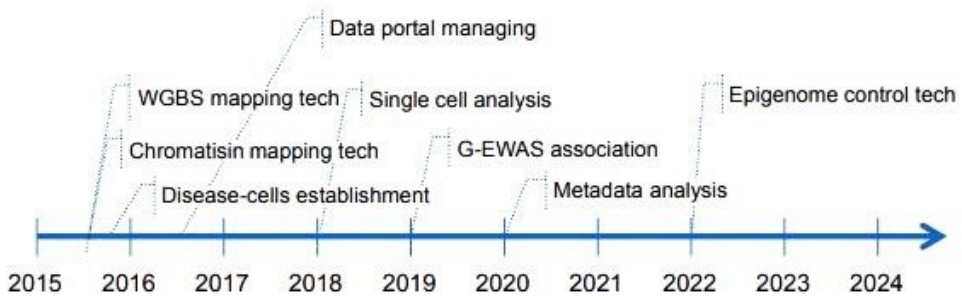


그림 3. 후성유전체 기술 로드맵

국내에서 수행하고 있는 대표적인 후성유전체 연구 현황은 아래 표와 같다.

표 3. 국내 후성유전체 주요 연구동향

기관	연구내용
강원대 환경보건센터 연구팀 (환경부)	(2017) 분진지역에 거주하는 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자들의 혈액에서 특징적인 DNA methylation 부위가 관찰됨을 보고함.
건국대 김균환교수 연구팀 (한국연구재단)	(2017) B형 간염바이러스가 후성유전학적 기전을 통해 면역기능을 회피하여 만성 감염으로 진행되는 원리를 세계 최초로 규명함.
질병관리본부 국립보건연구원	(2016) IHEC 소속으로 수행됨. 한국인 당뇨·비만 등 만성질환 관련 질환원인세포 후성유전체 지도 11종 (인간 조직 33개의 세포 294종에 대한 후성유전체)을 국내외에 공개함. 주요 학술지에 게재. 참조후성유전체 데이터세트는 매년 순차적으로 1차 가공데이터 및 원시데이터에 대한 공개 예정.
성균관대 한정환교수 연구팀 (미래창조과학부)	(2016) 비만을 유도하는 후성유전적 변화과정을 세계 최초로 규명함.
포항공대 (질병관리본부 국립보건연구원)	(2014) Histone modification의 마커 정보를 분석하여 세포에 HIV가 감염되어 다르게 표시되는 유전자 11개를 찾아내어 새로운 후성유전체 데이터베이스를 세계 최초로 구축함.

## 2. 후성유전체 기술동향 분석

기술동향 분석 관련해서는 후성유전체 연구를 하기 위해 참고로하는 데이터베이스 및 분석기술에 대해서 먼저 조사한 후 이러한 기술을 바탕으로 현재 어떤 분야에 응용되고 있는지를 살펴보았다. 현재 데이터 형태별로 다양한 후성유전체 DB가 존재하고 있으며, 정책동향분석 결과에서 언급한 바와 같이 대규모 프로젝트들이 진행됨에 따라서 데이터의 수가 점차 증가하고 있다. 활용 가능한 데이터베이스 중에서 대표적인 DB는 아래 표와 같다.

표 4. 후성유전체 연구 활용 데이터베이스

DB	설명	현황	웹사이트
HIstome	modification 사이트, 변이, 관련 효소를 포함한 411개의 휴먼 히스톤이 검색 가능하고, 매뉴얼로 큐레이션이 가능하도록 설계된 관계형 데이터베이스. 웹기반의 자료들은 쉽게 접근 가능. 각 항목들은 논리적으로 그룹화 되어 분류되어 있고, 외부 링크와도 연계됨	- 히스톤 55개 - PTM 사이트 106개 - 변형 효소 152개	<a href="http://www.actrec.gov.in/histome/index.php">http://www.actrec.gov.in/histome/index.php</a>
MethylomeDB	DNA 메틸레이션 프로파일은 인간게놈 및 마우스 뇌 DNA 메틸화 프로파일을 제공하는 새로운 메틸염 DB임	- 단일 CpG 해상도에서 두뇌 CpG의 80% 이상을 차지	<a href="http://www.neuroepigenomics.org/methylomedb/">http://www.neuroepigenomics.org/methylomedb/</a>
DiseaseMeth	인간 질병의 비정상적인 메틸 오메스에 초점을 맞춘 웹 기반 리소스. 인간 유전체 내에 메틸화 정보 데이터 세트 및 도구를 선별하여 제공.	- 샘플 17,024 개 - 프로파일 387,479 건 - 메틸화 관련 유전자 429,081건	<a href="http://www.bio-bigdata.com/diseasemeth/">http://www.bio-bigdata.com/diseasemeth/</a>
TarBase8.0	miRNA 및 유전자 관련 사실에서 상호 작용에 관련된 정보에 이르기까지 각 miRNA 유전자 상호 작용에 대한 자세한 정보를 제공	- miRNA-유전자 간 상호 작용 665,843 건 - cell type 516건, - 조직 85개	<a href="http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php?r=tarbase/index">http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php?r=tarbase/index</a>
NONCODE v5.0	non-coding RNA (tRNA와 rRNA 제외) 전용의 통합 지식 데이터베이스. 17 종의 생물종을 포함.	- 17종, lncRNA 전사체 548,640 - lncRNA 유전자 354,855	<a href="http://www.noncode.org/analysis.php">http://www.noncode.org/analysis.php</a>
miRNEST	동물, 식물 및 바이러스의 miRNA에 대한 정보를 통합하고 쉽게 사용할 수 있도록 통일된 형식으로 모든 위치를 한 곳에 모아 놓은 데이터베이스	- 522 종의 동식물 종 - 바이러스로부터 얻은 miRNA 22	<a href="http://rhesus.amu.edu.pl/mirnest/copy/">http://rhesus.amu.edu.pl/mirnest/copy/</a>

국내외적으로 다양한 DNA methylation 분석 툴들이 개발되고 있으므로 후성유전체를 연구하고자 할 때 연구 목적에 맞는 툴을 취사선택하는 것이 중요하다.



표 5. DNA methylation 분석 도구

종류	설명	웹사이트
Bsseq	차별화 된 메틸화 된 영역 (DMR)을 확인하는 목표에 따라 자신의 WGBS 데이터를 분석하고 시각화 할 수 있는 도구 모음을 제공하는 Bioconductor (R) 패키지.	<a href="http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/bssseq.html">http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/bssseq.html</a>
epiGbs	WGBS 및 RRBS 데이터를 분석하여 DMR, 대립 형질 특이 적 메틸화 및 부분 메틸화 도메인을 확인	<a href="https://github.com/thomasvangerup/epiGbs">https://github.com/thomasvangerup/epiGbs</a>
MethPipe	WGBS 및 RRBS 데이터를 분석하여 DMR, 대립 형질 특이 적 메틸화 및 부분 메틸화 도메인을 확인	<a href="http://smithlabresearch.org/software/methpipe/">http://smithlabresearch.org/software/methpipe/</a>
M3D	DMR을 식별하기 위해 커널 방법을 사용하는 Bioconductor (R) 패키지	<a href="https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/M3D.html">https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/M3D.html</a>
MOABS	WGBS 데이터 정렬 및 DMR 탐지를 위한 Bioinformatic 방법 (분석방법지원)	<a href="https://code.google.com/archive/p/moabs">https://code.google.com/archive/p/moabs</a>
BEAT	단일 셀 BS-seq 데이터를 분석 할 수 있는 Bioconductor (R) 패키지	<a href="http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/BEAT.html">http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/BEAT.html</a>
methylPipe	WGBS 데이터로부터 CpG 및 비-CpG 메틸화 분석을 위한 Bioconductor (R) 패키지로 다른 epigenomic 데이터 세트와의 통합을 가능하게 함	<a href="http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/methylPipe.html">http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/methylPipe.html</a>
comEpiTools	여러 epigenomic 데이터 세트를 분석, 통합 및 시각화하는 데 도움이 되는 Bioconductor (R) 패키지	<a href="http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/compEpiTools.html">http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/compEpiTools.html</a>
Minfi	Illumina Infinium 어레이 (450K 및 EPIC) 용 Bioconductor (R) 패키지는 포괄적 인 분석을 제공하고 세포의 이질성을 고려하여 모든 정보제공	<a href="http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/minfi.html">http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/minfi.html</a>
coMET	개능 영역 관점에서 Epigenome-Wide Association Study (EWAS)의 시각화를 위한 Bioconductor 패키지	<a href="http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/coMET.html">http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/coMET.html</a>
RnBeads	Illumina Infinium 어레이 (450K 및 EPIC) 및 BS-seq의 DNA 메틸화 데이터 종합 분석을 위한 R 패키지. MeDIP-seq 및 MBD-seq는 일부 외부 처리 후에도 지원	<a href="http://rnbeads.mpi-inf.mpg.de/">http://rnbeads.mpi-inf.mpg.de/</a>

이러한 분석 도구들과 더불어 유전체 시퀀싱 기술의 발전과 분석비용이 저렴해지면서 후성유전체 연구도 가속화되고 있으며, 후성유전적 활성평가 기술로서 Histone activity assay 와 Methylation activity assay 가 활용되고 있다. 유전체 시퀀싱 관련해서 전통적인 Sanger sequencing 기술에서 Next-generation sequencing (NGS) 기술로 발전하면서 짧은 시간에 저렴한 비용으로 대용량 sequencing 가능해졌으며 현재 주로 많이 활용되는 NGS 플랫폼으로는 454GS Junior, 454 GS FLX+, HISEq, SOLiD, Ion Proton, PacBio RS 가 있으며, 읽고자 하는 read 길이는 85-3000 까지 다양하게 제공하고 있다.



표 6. ChIP-seq 분석 도구

종류	설명	웹사이트
MACS	ChIP-seq (MACS)의 모델 기반 분석은 피크 찾기 알고리즘으로 이동	<a href="http://liulab.dfci.harvard.edu/MACS/">http://liulab.dfci.harvard.edu/MACS/</a>
PAVIS	PAVIS (Peak Annotation and Visualization)를 사용하면 ChIP-seq 및 BS-seq 데이터에 주석을 달고 시각화	<a href="https://manticore.niehs.nih.gov/pavis2">https://manticore.niehs.nih.gov/pavis2</a>
EaSeq	일반적인 PC에서 실행되는 그래픽 사용자 인터페이스를 사용하여 ChIP-seq 데이터를 분석하고 시각화	<a href="http://easeq.net/">http://easeq.net/</a>
ODIN	ChIP-seq 도구는 피크를 감지할뿐만 아니라 두 조건 사이의 차동 피크에 대한 통계를 제공하고 통계를 제공	<a href="http://costalab.org/publications-2/odin/">http://costalab.org/publications-2/odin/</a>
MMDiff	ChIP-seq 데이터의 차동 피크를 감지하는 Bioconductor (R) 패키지	<a href="http://www.bioconductor.org/packages/3.2/bioc/html/MMDiff.html">http://www.bioconductor.org/packages/3.2/bioc/html/MMDiff.html</a>
ALEA	ChIP-seq 또는 RNA-seq 데이터를 분석하여 대립 유전자 특이적 차이와 후성유전 상태를 상관관계 분석	<a href="http://www.bcgsc.ca/platform/bioinfo/software/alea">http://www.bcgsc.ca/platform/bioinfo/software/alea</a>
CENTDIST	ChIP-seq 봉우리 주위에 매달려있는 전사 인자를 확인하는 웹 응용 프로그램	<a href="http://biogpu.ddns.comp.nus.edu.sg/~chipseq/webseqtools2/TASKS/Motif_Enrichment/submit.php?email=guest">http://biogpu.ddns.comp.nus.edu.sg/~chipseq/webseqtools2/TASKS/Motif_Enrichment/submit.php?email=guest</a>
ChIP-Array	ChIP-seq 또는 ChIP-CHIP 데이터를 유전자 발현과 통합하여 규제 네트워크	<a href="http://jjwanglab.org/chip-array-v2/about">http://jjwanglab.org/chip-array-v2/about</a>
Epigenomix	RNA-seq 또는 microarray 데이터를 ChIP-seq 데이터와 통합 할 수 있는 Bioconductor (R) 패키지	<a href="http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/epigenomix.html">http://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/epigenomix.html</a>

### 3. 후성유전체 활용 분야 분석

후성유전체 매커니즘을 이용하여 현재 다양한 조기진단 방법들이 제시되고 있으며, 후성유전체 타겟 신약 개발 연구도 활발하다. 또한 영역을 확장하여 기능성 소재 개발에도 활용되고 있다.

조기진단 분야의 경우 암과 같은 질병의 발생 및 성장, 전이 과정에서 나타나는 후성유전체의 변화와 질병 관련 유전자들의 후성유전학적 변화를 연구하여 이를 조기에 진단 할 수 있는 기술 개발이 진행되고 있는데 암의 suppressor gene의 hypermethylation과 proto-oncogene의 hypomethylation 매커니즘을 통해 조기진단이 가능하다. DNA 메틸화 변화는 질환의 초기에 일어나는 것으로 알려져 있고, 상대적으로 높은 sensitivity와 specificity를 가지고 있어 진단 측면에서 장점을 지닐 것으로 기대되고 있다.

후성유전체 기반의 신약개발은 DNA 메틸화, 히스톤 변형 관련 유전자 및 효소의 활성을 조절하는 방식으로 노력이 기울여지고 있으며, 특히 암에서의 연관연구가 활발하게 추진되고 있는데, 암은 다른 정상조직과는 다른 메틸화 패턴을 보이며, DNA 메틸화를 일으키는 효소의 저해제를 이용하여 비정상적인 메틸화를 회복시킬 수 있다고 알려졌다. 히스톤 탈아세틸화 효소의 활성을 억제하는 저해제 (HDACi) 동물실험에서 암 억제 기능을 하는 것으로 밝혀졌으며 noncoding RNA(miRNA) 이용한 신약개발도 종양 유발자로 기능하는 miRNA를 억제하는 방법과 종양 억제자로 작용하는 miRNA를 과발현하는 방식으로 개발 진행 중이다.

문헌 텍스트마이닝을 통해 DNA methylation에 관여하는 기능성물질을 분석한 결과 Reference가





10 개 이상인 물질만 선별하였으며, 총 68 개의 기능성물질이 분석되어있다. Zheng-Yuan Su 연구팀은 강황, 녹차, 콩 등의 특정 성분을 대상으로 후성유전학적 메커니즘을 통해 기능성 소재 개발 연구현황을 정리해서 발표하기도 하였다.<sup>6)</sup>

#### 4. 후성유전체 활성 시범사업

본 연구팀은 한약재인 재숙 처리에 따른 후성유전학적 변화를 통한 유전자 발현과의 상관성 및 기전 규명을 하기 위한 시범사업을 진행하였다. Ovalbumin (OVA)에 의해 유도 된 천식 마우스 모델에서 재숙의 후성적 영향을 평가하기 위해 수행되었는데, 대조군과 천식유도군, 천식유도군에 재숙을 처리한 군 3 가지로 실험 그룹을 나누었고, 각 그룹별로 NGS 를 이용하여 Methyl-Seq 와 RNA-Seq 과정을 거쳐 생물정보분석을 수행하여 한약재 처리에 따른 유의한 후보군을 선정하는 과정을 진행하였다. 이 연구에 대한 전체적인 프로세스 및 결과는 molecules 논문에 발표가 되어있다.<sup>7)</sup>

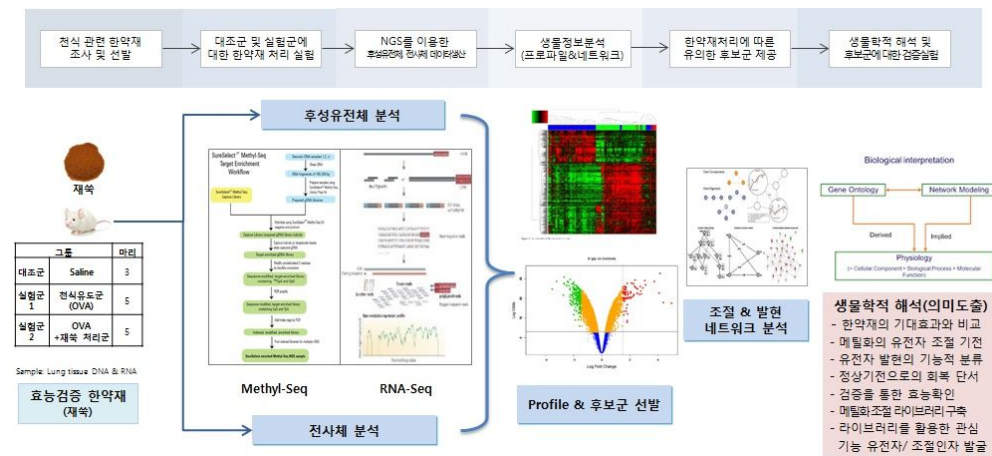


그림 4. 후성유전체 활성시범 시범 사업 프로세스

### 결론

암, 만성질환의 발병 원인이 후성유전학적 변이로 인한 부분이 높으며, 이는 가역적 치료가 가능한 것으로 보고되고 있다. 관련 물질들은 FDA 승인을 거쳐 치료에 이용되고 있으며, 천연물약품 역시 후성유전학적 변이를 바꾸는 치료제 개발 방향으로 진행되고 있다. 난치성 질환과 같은 복합적 메커니즘의 질환들의 치료에 한약과 같은 복합제제의 유효성이 높다고 밝혀졌으며, 중국은 국제기구에의 전통의학 관련 기술위원회 신설 및 중의약 관련 정책수립을 통해 전통의학의 국제 표준화와 경쟁력 강화 등을 위한 다각도의 지원을 늘리고 있으며, 암 관련 후성유전체 연구를 통한 치료제 개발을 진행 중에 있다. 나고야의정서의 국내 발효로 자원, 소재, 관련 전통지식에 대한 중요성이 높아지고 있기에 후성유전학적 질환들의 치료 및 신약개발에 한의약을 접목함으로써 관련 보건산업과 전통의학 분야에서 국제적인 우위를 점하고, 국내 생물자원 및 한의학 지식의 선점 및 이익도모할 수 있는 기반이



될 것으로 기대된다. 또한 산발적이기는 하나 국내 정부투자가 증가하고 있으므로 후성유전체-한약재 유래 천연물 연구가 시의 적절하다 판단된다.

현재 후성유전체를 이용한 활용분야로는 조기진단, 신약개발, 기능성소재 개발이 진행되고 있으며, 한약 유래 천연물 기능성 소재 또한 신약 및 기능성소재에서 벗어나는 범주가 아니기 때문에 이러한 기술들이 접목될 수 있다. 유전체 빅데이터 및 생물정보 분석 기술은 바이오산업 분야에서 제 4 차 산업혁명을 선도할 핵심기술로 자리매김하고 있으며, 많은 양의 후성유전체 데이터를 정제, 분석, 예측함으로써 한의학산업 분야에 활용될 수 있게 중간 조력자의 역할을 할 것으로 기대된다. 한약재를 이용한 효능 분석에 있어 후성유전체 분석 모델을 결합한 사례를 제공함으로써 보다 한의학분야에서 후성유전체 연구가 활성화되기를 기대한다.

## 감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 ‘한약자원 지식정보 활용 극대화(K18404)’ 과제 지원에 의해 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. Mario F. Fraga et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. PNAS. 2005;102(30):10604-9.
2. Chloe M. et. al. Mapping Human Epigenomes. Cell. 2013;155(1):39-55.
3. Saphia Xiao Pfister et al. Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer. Nature reviews. 2017;16:241-63.
4. Maxim Ivanov et. al. Epigenetic mechanisms of importance for drug treatment. Trends Pharmacol Sci. 2014;35(8):384-96.
5. 이수만, 김봉조. 한국인 에피유전체 중장기 로드맵 구축. 주간 건강과 질병. 2015;8(12):254-9.
6. Zheng-Yuan Su et al. Perspective on Nrf2, Epigenomics and Cancer Stem Cells in Cancer Chemoprevention Using Dietary Phytochemicals and Traditional Chinese Medicines. Progress in chemistry. 2013;25(9):1526-43.
7. Su-Jin Baek et al. Identification of Epigenetic Mechanisms Involved in the Anti-Asthmatic Effects of *Descurainia sophia* Seed Extract Based on a Multi-Omics Approach. molecules. 2018;23(11).

