

Research

생명정보학적 방법을 이용한 약물재배치 연구

이영미¹, 이지혜^{1,2}, 손현석^{1,2*}¹ 서울대학교 보건대학원 생명정보학 연구실² 서울대학교 자연과학대학 생물정보학 협동과정

Bioinformatics analysis for drug repositioning

Young-Mee Lee¹, Ji-Hae Lee^{1,2} and Hyeon S. Son^{1,2*}¹Laboratory of Computational Biology & Bioinformatics, Graduate School of Public Health, Seoul National University²Interdisciplinary Graduate Program in Bioinformatics, College of Natural Science, Seoul National University

Abstract

Objectives: Development of a new medication is not an easy task, as it is not only financially costly but also very time consuming without any guarantee of success. Information for medications is well-accumulated due to technological advances, especially IT technology. This information has allowed research to be conducted regarding the repositioning of drugs for the new uses based on the side effect information of existing medications. We examine effectiveness and safety of off-label use of existing drugs for rare diseases using Bioinformatics techniques. Some drugs used for the treatment of certain disease will be used for other diseases with common shared genes.

Methods: Gene information associated with the diseases was collected from Genotator. Our research paired authorized indication and off-label use of existing medication. We found shared genes in two pairs of diseases. Protein-protein interaction networks consisting of shared genes were produced using STRING. The target proteins, side effects, interacting agents, and structural information of each drug were collected from DrugBank. Moreover, the drug-similarity network was generated using the Cytoscape.

Results: The research could confirm the association of drugs to be used between the diseases in a pair. Drugs targeting the shared gene are already used for both diseases. Therefore, we can recommend a safe and effective medicine for rare disease using this drug-similarity network.

Conclusion: We can confirm a potential for drug repositioning by studying common genes. Through this research, we were able to investigate the possibility of the use of Bioinformatics in finding new utilization of existing drugs.

keywords: Off-label drug use, Drug repositioning, New indication development, Bioinformatics

Introduction

신약 개발은 연구단계, 임상시험, 미국 식품의약국(FDA) 심사 등 복잡한 과정을 거치고, 시간적·경제적으로 상당한 비용이 소요되는 힘든 과정이다. 최근 들어 분자생물학, 약학 등 관련 분야의 발전으로 약물 작용기전에 대한 폭넓은 이해가 가능해지면서 약물들을 새로운 치료 용도로 재개발하기도 하고, 사용 중인 약물의 알

려진 부작용을 치료 목적으로 하는 역설적인 치료제가 원래 용도보다 더 인기 있게 사용되기도 한다. 이런 개발을 가능하게 하는 여러 접근법이 있는데, 축적된 대용량의 약물 정보를 기반으로 한 생명정보학(Bioinformatics) 방법이 기존 약물들의 재배치(drug repositioning)에 효과적으로 활용될 수 있다.

약물 재배치란 기존 약물의 알려진 타겟 외에 추가적으로 의도하지 않은 타겟을 찾아내어 적

* Corresponding author: Prof. Hyeon Seok Son (hss2003@snu.ac.kr, 02-880-2745)

Graduate School of Public Health, Seoul National University, 599 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742, Korea.

생명정보학적 방법을 이용한 약물재배치 연구

응증을 새롭게 발견하는 방법이다[1,2]. 많은 약물들이 본래의 허가받은 적응증이 아닌 다른 용도로 사용되고 있는데, 그 이유는 약물이 허가된 적응증에 사용되는 과정에서 나타나게 되는 의도하지 않은 임상적 결과들을 목격한 후, 그 허가 외 목적으로 사용했을 때 예상했던 결과를 얻게 되는 일이 누적되면서 특별한 치료법이 없을 때 치료 효과를 얻을 수 있기 때문이다. 예를 들어, 탈리도마이드(Thalidomide)는 임산부들의 임신구토를 방지하는 약물로 개발되어 기형아 출산 문제로 사용 중지되었다가, 한센병 환자의 통증 완화에 탈리도마이드가 탁월한 효과를 보이자 임상시험으로 항염증 효과가 입증되어 한센병 환자의 합병증인 나병성 결절성 홍반에 대한 치료제로 쓰이고 있다[3]. 또한 이후 탈리도마이드의 기형 유발 메커니즘에 대한 연구가 활발히 이루어졌고, 그 결과 탈리도마이드가

임신 초기 태아의 팔과 다리가 형성되는 시기에 필요한 신생 혈관 생성을 억제하여 사지 기형을 유발한다는 것이 알려졌다[4]. 이를 바탕으로 탈리도마이드를 암세포가 성장하는데 필요한 신생 혈관 생성을 저해하는 항암제로의 연구가 시도되었고, 2006년 셀진(Celgene)사에서 다발성 골수종 치료제로 발매되었다[3]. 탈리도마이드의 항암제로의 전환은 그 약의 부작용에 초점을 맞추어 타깃을 바꾸어 얻어진 효과였고, 치료 약물이 없었던 질병에 아주 요긴한 치료제가 되었다. 또 다른 약물로 프로페시아(Propecia)는 원래 프로스카(Proscar)라는 상품명으로 전립선 비대증의 치료제로 개발된 약물이었지만, 그 부작용으로 발모가 촉진되는 현상에 주목하여 적응증을 달리하여 약물 타깃을 바꾸고 적절한 용량으로 바꾸어 허가를 받고 발매한 후 더 인기있는 제품이 된 경우이다[5].

Table 1. Off Label used drugs for specific diseases

Generic name	Indication	Off-label use
Clonazepam	Seizure, panic disorder	Parkinsonism REM sleep disorder Tremor
Etanercept	Rheumatoid arthritis Psoriatic arthritis	Refractory acute GVHD(Graft versus Host Disease)
Imatinib	Acute lymphoid leukemia Chronic myeloid leukemia Gastrointestinal stromal tumor	Fibrous-sclerous chronic GVHD
Leflunomide	Rheumatoid Arthritis Psoriatic arthritis	BK virus nephrosis after renal transplantation
Methotrexate	Neoplasms Meningeal Leukemia Osteosarcoma Rheumatoid Arthritis Psoriasis	Chronic non-infectious ocular inflammatory disease
Misoprostol	NSAID-induced gastric ulcer prophylaxis	Postpartum hemorrhage Cervical ripening procedure- Hysteroscopy miscarriage
Mycophenolate mofetil	Organ transplant rejection prophylaxis	Lupus
Octreotide	Acromegaly Carcinoid syndrome Metastatic; symptomatic treatment	Necrotizing pancreatitis Acute; neonate chylothorax Metastatic neuroendocrine tumor
Rituximab	Non-Hodgkin Lymphoma Chronic Lymphocytic Leukemia Rheumatoid Arthritis Wegener Granulomatosis Microscopic Polyangiitis	Refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children Focal Glomerulosclerosis Replaces after Renal Transplantation
Valacyclovir	Viral infection	Facial paralysis(Bell's palsy)

This table is a summary of indication and off-label use of drugs.

오랜 시간을 목적 외의 용도로 사용하게 되면서 어떤 약물들은 마치 그러한 용도로의 사용이 허가된 것처럼 인식되어 가고 있지만, 그러한 허가초과 사용(off-label use)은 임상시험을 거치거나 임상시험이 여의치 않다면 이론적으로나마 사용 타당성을 인정받아야만 하는 과정이 꼭 필요하다. 허가초과 사용이란 적응증, 용량, 투여 방법, 투여 대상 등에 있어서 규제 기관에 신고된 허가사항 이외의 내용으로 사용하는 것을 통칭한 것이다[6]. 허가초과 사용은 소아나 노인 등 특정 연령대와 임신부, 난치 회귀성 질환자, 난치성 암환자 같은 특별한 대상에서 대안이 없는 경우에 자주 이용되고 있다(Table 1). 허가초과 사용 약물의 적응 질환은 주로 회귀 질환이나 난치성 질환으로 일단 환자 수가 아주 적기 때문에 허가를 위한 적정 규모의 임상시험이 이루어지기 어렵다. 또한 소아나 노인을 대상 연령으로 한 임상시험은 윤리적으로 시행하기 어렵기 때문에 약물 허가 시 이 연령대를 대상으로 한 약물의 임상시험이 요구되지 않는다. 그렇게 시판된 약에는 소아에 대한 정보가 없어 연령에 따른 용량 결정이 허가초과가 되고, 또한 소아 투약 시 제형을 변경해야 하는 것도 소아에 대한 허가초과 사용 비율을 높이는 결과를 가져온다. 이런 현실적인 이유 등으로 현재의 허가 체계가 요구하는 임상시험 구성요건을 갖추 수 없는 경우가 많기 때문에 허가초과 사용 약물의 타당성 평가는 지금까지 근거가 되는 문헌에만 의존하여 판단하고 있다. 허가초과로 빈번하게 사용되는 약물들은 사용 사례 모음이나 권위 있는 임상 전문가의 리뷰 등 문헌들에 의해 뒷받침되는 경우가 많다. 그러나 근거가 되는 문헌들이 빈약하기 때문에 이를 보완할 수 있는 합리적인 대안이 필요하다. 따라서 생명정보학을 통한 기존 약물의 새로운 적응증을 탐색하는 방법은 허가초과 사용에 대한 체계적이고 보다 객관적인 사용 타당성 입증에 도움을 주는 무척 가치 있는 일이 될 수 있을 것이다.

다량의 데이터에서 새로운 정보를 탐색하는 생명정보학을 이용해서 기존 약물의 알려진 질환 외에 새로운 적응증을 찾는 약물 재배치에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근 생명정보학적 방법으로 허가받은 치료제로 쓰이고 있는 기존 약물의 새로운 타깃을 찾는 연구들을 살펴보면, 시스템 생물학을 이용해서 파킨슨병 치료제로 쓰이고 있는 콤탐(Comtan(성분명:

entacapone))이 다른 여러 치료약에 내성을 보이는 결핵에 사용될 수 있다는 것을 발견하였다[7]. Entacapone은 enzyme inhA에 결합하여 직접적으로 기질이 결합하는 것을 차단한다. 약물 라벨로부터 얻은 부작용-약물 관계와 PharmGKB(<https://www.pharmgkb.org/>)로부터 얻은 약물-질병 관계로부터 부작용-질병 간의 상관관계를 얻고, 나이브 베이즈(Naive Bayes) 모델을 이용해서 새로운 적응증을 제시한 연구도 있다[8].

본 연구에서는 생명정보학 기반의 네트워크 분석법을 이용하여 약물 재배치를 시도해보았다. 이 연구에서는 질병쌍에서 한쪽 질병의 치료제로 쓰이는 약물은 공유 유전자를 매개로 다른 쪽 질병에도 사용할 수 있다고 가정하였다. 수집된 공유 유전자 정보를 이용해서 단백질-단백질 상호작용 네트워크를 생성하였고, 약물정보를 기반으로 새로운 적응증을 탐색할 수 있는 약물-유사성 네트워크를 형성하였다. 이를 통한 질병쌍 간에 쓰이는 약물들의 유사성과 타깃의 공유로써 새로운 적응증에서의 사용 가능성을 확인할 수 있었다.

Methods

1. 약물이 허가초과로 사용되는 질환과 그와 관련된 유전자 리스트 수집

Genotator(<http://genotator.hms.harvard.edu>)에서 적응 질환과 허가초과 사용 질환과 관련된 유전자 리스트를 얻었다[9]. Genotator는 다양한 데이터베이스의 정보를 통합하여 점수 알고리즘에 의해 유전자와 질병 간의 연관성 정도를 수치화하고 순위를 제공한다[9]. 허가초과 사용 질환들의 관련 유전자는 질환에 따라 어느 질환은 잘 연구되어 있고, 또 다른 질환은 아직 초보 단계인 것도 있다. 허가초과로 약물이 사용되고 있지만 발병 관련 유전자에 대한 정보는 아직 없는 질환들은 연구에서 제외하였다. 허가초과 사용 중인 약물은 원래 알려진 허가받은 적응증이 있는데, 이 허가 질환과 비허가 적응 질환을 한 쌍으로 하여 각각의 질병 연관 유전자들에서 공유되는 유전자를 찾았다. 이때 상관 점수 1 이상인 질병 연관 유전자만을 수집하였다. 허가초과로 쓰이는 약물을 기반으로 질병쌍을 만들어 고혈압(Hypertension)-베게너 육아종증(Wegener granulomatosis), 공황 장애(Panic disorder)-알츠하이머병(Alzheimer's disease) 질병쌍을 분석에 사

용하였다.

2. 공유 유전자들의 상호작용 네트워크 생성

STRING(<http://string-db.org/>) 프로그램을 이용해서 각 질병쌍에서 공유되는 유전자들의 단백질-단백질 상호작용 네트워크를 생성하였다[10]. STRING의 ‘Search by name’에서 각 질병쌍의 공유 유전자를 도입하여 상호작용 네트워크를 얻었다. 네트워크에서 ‘confidence view’를 통해 유전자 간의 강한 연관성을 굵은 선으로 나타냈다. 단백질-단백질 상호작용 네트워크 상에서 약물의 타깃 유전자가 연관되어 있다면 그 약물은 새로운 적응증을 탐색하는 약물 재배치의 후보가 될 수 있을 것이다.

3. 약물정보 수집 및 약물유사성 네트워크 생성

Medscape(<http://www.medscape.com>)에서 질병명으로 검색하여 질병쌍에서 치료 약물로 쓰이는 약물 리스트를 수집하였고, 허가초과 용도로 쓰이는 약물명으로 검색하여 허가초과로 사용되는 적응증을 확인하였다. 약물 데이터베이스인 DrugBank(<http://www.drugbank.ca>)에서 질병 쌍에 치료제로 사용되는 약물들의 정보(약물의 타깃 단백질, 부작용, 약물 하부구조 그리고 약물 상호작용)를 수집하였다. 만약 약물 간에 타깃이 공유되고, 구조적 유사성이 있거나, 부작용이 비슷하거나, 또는 동일한 약물에 대해 상호작용을 일으킨다면 이들 공통점이 많은 약물은 질병쌍에서 다른 질병의 치료제로 고려해 볼 수 있을 것이다. DrugBank에서 수집된 약물 정보는 이질적인 정보들을 가능한 공통된 용어로 통일하기 위한 작업을 수행하였다. 예를 들면, sleep disorder, insomnia, sleep disturbance, trouble with sleeping 등으로 표현되는 부작용은 sleep disorder로 통일하였고, tightness in the chest, chest pain, chest pain or discomfort, chest tightness 등으로 표현된 부작용은 chest pain으로 통일하였다. DrugBank에서 가져온 각 질병에서 치료제로 쓰이는 약물에 대한 정보를 기반으로 Cytoscape(www.cytoscape.org)를 이용해서 약물-

유사성 네트워크(drug-similarity network)로 시각화하였다[11]. 약물-유사성 네트워크에서 노드는 약물, 타깃 단백질, 상호작용하는 약물, 약물 구조, 부작용을 나타낸다. 두 개 이상의 노드들이 겹치지 않는 경우는 약물 재배치 후보 약물에서 제외했다. 그 이유는 같은 구조를 가진 약물이 너무 많기 때문에 최소한 구조 외에 다른 공통점이 있는 경우에만 약물 재배치가 가능할 것으로 생각했기 때문이다. 질병쌍에 공유되는 유전자를 타깃으로 가지면서 유사한 부작용 발현을 갖는 약물이 약물 재배치 후보군이 될 수 있을 것이다.

Results

1. 공유유전자 탐색 및 상호작용 네트워크 구축

질환과 관련된 유전자들을 분석한 결과, 공황장애와 연관된 유전자가 345개로 가장 많았고, 그다음으로 고혈압이 324개였다. 알츠하이머는 239개, 베게너 육아종증은 70개의 질병 관련 유전자가 수집되었다. 고혈압-베게너 육아종증과 공황장애-알츠하이머 질병쌍에는 각각 28개와 24개의 공유 유전자가 있었다(Table 2). 이 질병쌍에서 허가초과 용도로 사용할 수 있는 약물들이 있을 가능성을 짐작할 수 있었고, 실제로 이들 질병쌍에서 공유 유전자를 타깃으로 하여 치료제로 쓰이는 약물들은 양쪽 질환에 모두 쓰이고 있는 경우가 많았다. 우리는 기존 약물들을 재검토하고 다른 적응증 용도로 사용할 수 있는지 알아보기 위해서 단백질-단백질 상호작용 네트워크(Figure 1)를 생성하였다. 공유 유전자를 타깃으로 하는 약물은 허가받은 질병의 치료 외에도 그 공유 유전자를 매개로 또 다른 질병의 치료제로 쓰일 수 있는데, 단백질-단백질 상호작용 네트워크를 통해 각 공유되는 유전자들이 어느 정도 밀접하게 서로 연관되어 있는지 확인할 수 있었다. 공유 유전자의 개수가 많을수록 두

Table 2. Shared genes in pairs of diseases

Pairs of disease	Shared genes
Hypertension / Wegener Granulomatosis	SERPINA1, CTLA4, ACE, TNF, IL10, TGFB1, HLA-DRB1, LEPR, GHRL, LEP, CCR5, IL1B, MS4A2, CD40, CCL5, HLA-DPB1, IL1RN, UCP2, PPARA, PPARG, NOD2, HLA-DQB1, C5, SERPINE1, SERPINA3, CIITA, F5, F2
Panic disorder / Alzheimer	ABCB1, ACE, ACHE, AGTR1, ALDH2, APOE, AR, BDNF, CHAT, CHRNA7, CHRN2, CLU, COMT, DRD3, GRIA1, GRIN2B, HTR2A, HTR2C, IL10, MAOA, NOS3, NTF3, RELN, SLC6A4

This table describes the shared genes in pairs of diseases found using the Genotator[9].

질병의 연관성이 높고, 한 질병에 관여하는 약물이 공유 유전자를 매개로 다른 질병 치료기전에 더 많이 개입할 수 있다고 볼 수 있다.

2. 약물-유사성 네트워크를 이용한 약물 재배치

질환의 치료제로 허가되었거나 또는 허가초과로 쓰이는 약물들의 정보를 수집하여 약물-유사성 네트워크를 만들어서 시각화했다. 수집한 약물정보는 약물의 타깃 단백질, 구조, 타깃을 매개로 한 상호작용을 일으키는 약물 그리고 부작용이다. 하나의 질병쌍에서 공유 유전자를 타깃으로 하는 약물은 해당 질병쌍에서 허가받은 한 쪽 질병의 치료제일 뿐 아니라 허가초과 용도로 다른 쪽 질병에도 효과가 있을 수 있으므로 이러한 방법으로 약물 재배치의 가능성을 살펴볼 수 있다. 네트워크에서 약물 유사성을 살펴봤더니 타깃 외에도 부작용이나 상호작용 약물 등에서 공통되는 부분이 많았다. 또한 타깃에 의한 부작용 발현의 연관성도 확인할 수 있었다. 이를 통해 타깃의 공유와 부작용 정보를 기반으로 새로운 적응증을 탐색할 수 있었다.

1) 고혈압-베게너 육아종증

고혈압-베게너 육아종증 질병쌍에서 베게너 육아종증과 연관성이 있는 tumor necrosis factor(TNF) 유전자를 타깃으로 하는 약물은 7개(etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol, pomalidomide, amrinone)가 있는데, 이들 중 etanercept와 infliximab 두 약물은 허가초과 용도로 혈관염, 베게너 육아종증에 쓰이고 있다. 베게너 육아종증에 사용허가를 받은 약물로 리툽시맙(rituximab)은 항암제, 류마티스

관절염에 허가된 치료제인데, 베게너 육아종증에 허가초과 용도로 사용되다가 2011년 허가를 받은 약물이다. 이 약물의 타깃 단백질은 모두 12개(MS4A1, FCGR3B, C1R, C1QA, C1QB, C1QC, FCGR3A, C1S, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR2C)인데, membrane spanning 4-domains A1(MS4A1)을 매개로 하여 상호작용을 가지는 약물은 ibritumomab, obinutuzumab, tositumomab이 있다. 구조는 다르지만 ibritumomab도 rituximab과 똑같은 12개의 타깃 단백질을 가지며, obinutuzumab은 타깃 단백질이 MS4A1만으로 부작용도 다른 3개 약물에 비해 상대적으로 적게 나타났다. Tositumomab의 타깃은 11개(MS4A1, FCGR3B, C1R, C1QA, C1QB, C1QC, FCGR3A, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR2C)인데, rituximab과 비교했을 때 complement C1s(C1S)만 타깃에서 제외되었다. 4개의 MS4A1 타깃 약물 중 부작용으로 잇몸 출혈, 혈뇨 또는 혈변을 일으키는 약물은 rituximab, ibritumomab, obinutuzumab이 있고, 구역과 구토, 요통을 나타내는 약물은 4개 약물 모두이다. Rituximab, obinutuzumab, tositumomab은 또 다른 항암제 trastuzumab과 공통적으로 상호작용을 갖는다. 고혈압-베게너 육아종증 질병쌍에서 알려진 TNF와 MS4A1를 타깃으로 하는 약물들의 약물-유사성 네트워크를 생성하여 베게너 육아종증에 대한 허가초과 사용의 유효성과 안전성을 확인하였다. 이 질병쌍의 약물-유사성 네트워크(Figure 2(a))에서 볼 수 있듯이 부작용으로 보통,

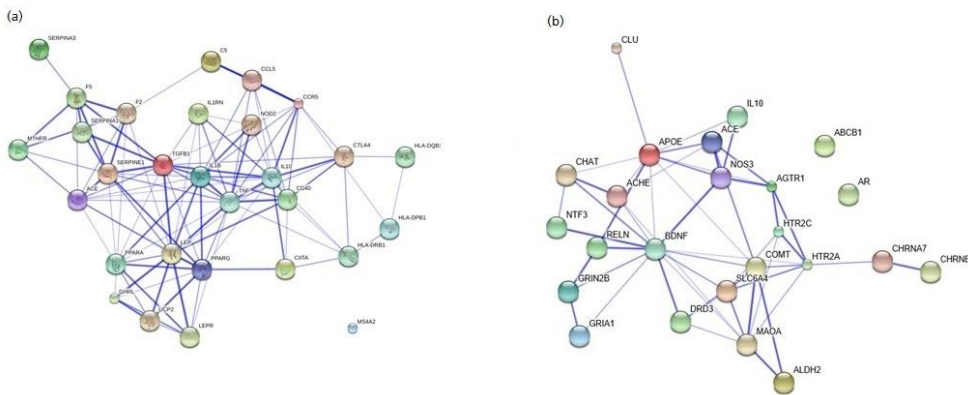


Figure 1. Protein-protein interaction network of the shared genes in pairs of diseases. Of the genes that are related to (a) Hypertension and Wegener Granulomatosis, (b) Panic disorder and Alzheimer disease. The bold lines present strong interaction.

요통, 검은 변, 시야 흐림 등이 공통적으로 나타날 수 있고, TNF를 공통 타깃으로 하는 약물 중 etanercept, infliximab, adalimumab은 tofacitinib, trastuzumab과 약물 상호작용을 갖는다. 이러한 근거로 베게너 육아종증에는 ibritumomab, obinutuzumab, tositumomab, etanercept, infliximab, adalimumab이 약물 재배치 후보로 고려될 수 있을 것이다. Rituximab은 베게너 육아종증에 이미 허가되었고, etanercept나 infliximab은 허가초과로 사용되기도 한다.

2) 공황장애-알츠하이머병

공황장애-알츠하이머병 질병쌍은 24개의 공유 유전자를 가지며, 치료 약물로 허가된 donepezil, paroxetine, desipramine 약물이 5-hydroxytryptamine receptor 2A(HTR2A)를 공유 타깃으로 가지며, 상호작용을 일으키는 약물은 isocarboxazid, moclobemide, phenelzine, tolterodine, tranylcypromine, trazodone, trimipramine, triprolidine, zuclopenthixol이 있다. 같은 piperidines 구조를 갖는 약물로는 donepezil, paroxetine이 있다. 알츠하이머병에 쓰이고 있는 약물 중에서 cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit(CHRNA7)과 cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit(CHRNB2)를 타깃으로 하는 약물은 galantamine이 있으며, glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B(GRIN2B)를 타깃으로 하는 약물은 gabapentine, memantine이 있다. 5-hydroxytryptamine receptor 2C(HTR2C)가 타깃인 약물은 imipramine, trazodone, desipramine, clomipramine이 있다. Monoamine oxidase A(MAOA)가 타깃인 약물은 tranylcypromine, sertraline이 있고, solute carrier family 6 member 4(SLC6A4)를 타깃으로 하는 약물은 11개(flvoxamine, citalopram, venlafaxine, imipramine, fluoxetine, trazodone, paroxetine, setraline, desipramine, escitalopram, clomipramine)가 있다. 이 질병쌍의 약물-유사성 네트워크는 Figure 2(b)에 나타났다. 공통 부작용은 광선과민증, 배뇨 장애, 시야 흐림, 소변 장애, 유즙분비증, 식욕 부진 등이 나타날 수 있다. Paroxetine은 우울증과 공황장애에 허가된 약물이지만 허가초과 사항으로 식욕 조절 장애나 충동장애, 치매 관련 불안 증상 등에 사용되고 있다. 또한 paroxetine은 허가초과로 폐경기 혈관 증상 개선에 사용되고 있었는데, 이제는 적응증으로 허가를 받아 시판되고 있다[12]. Brisdelle이

란 상품명 의 약물은 우울증에 적응증을 가진 paroxetine인데, 타깃을 바꿔 폐경기 혈관운동증상에 2013년 11월 허가를 받아 발매를 시작하였다(<http://www.noven.com>). 하지만 폐경기 증상에 쓰이는 용량은 7.5mg/day로 우울증에 쓰이는 용량(20-50mg/day)의 1/3~1/7 에 불과한 양이다[12]. 우울증에 고용량으로 사용시 알려진 부작용으로 무기력, 발한, 구역, 식욕 감소, 경면, 어지럼증, 불면증, 떨림, 신경과민, 사정 장애, 기타 남성 생식기관 장애 등이 5% 이상의 비율로 나타날 수 있다. 폐경기 증상에 7.5mg을 사용하면 2% 이상의 비율로 두통, 피로, 불쾌감, 기면, 구역, 구토가 나타날 수 있다[12]. 위와 같이 보통 약물은 사용량에 비례하여 부작용의 종류도 많아지고 부작용 발현정도도 더 심해지는 것을 알 수 있다. Paroxetine이 허가초과로 치매 관련 불안 증세에 쓰이고 있는 것은 효과적으로 보이는데, 그 이유는 paroxetine이 SLC6A4에 길항제로 작용함으로써 효과를 일으킬 수 있기 때문이다. 반면에 안전성 측면에서 cholinergic receptor muscarinic 1(CHRM1)에 대해 길항제로 작용함으로써 항콜린 효과(변비, 구갈)가 부작용으로 발현될 수 있다. 불안 증상에 쓰이는 고용량 20-50mg/day을 노인에게 쓰는 용량인 10mg/day로 하였을 때 예상되는 부작용은 두통, 피로, 무기력, 오심, 구토가 있을 수 있다. 안전성 관점에서 기존에 허가된 적응증에 사용했을 때보다 부작용의 빈도나 종류가 적을 것으로 예상된다. Desipramine은 우울증에 허가되었고 허가 초과로 신경통, 난치성 불안증, 또는 주의력 결핍 과잉행동장애(ADHD)에 차선책으로 사용되고 있다. 이 약물도 SLC6A4와 CHRM1에 억제자로 작용함으로써 치매 관련 불안 증상 개선에 효과적인 것으로 보인다. 안전성 측면에서 보면 노인에게 쓰는 용량인 25-100mg/day(maximum 150mg/day)에서 피로, 기면, 진정, 항콜린 효과(변비, 구갈, 시야 흐림)가 나타날 수 있다.

Discussion

생명정보학 기반의 약물 유사성 네트워크 분석을 통해서 약물 재배치의 타당성을 살펴보았다. 약물은 시판 후 사용 경험이 누적 되면서 약물들에 대해서 알려지지 않은 효과와 다른 용

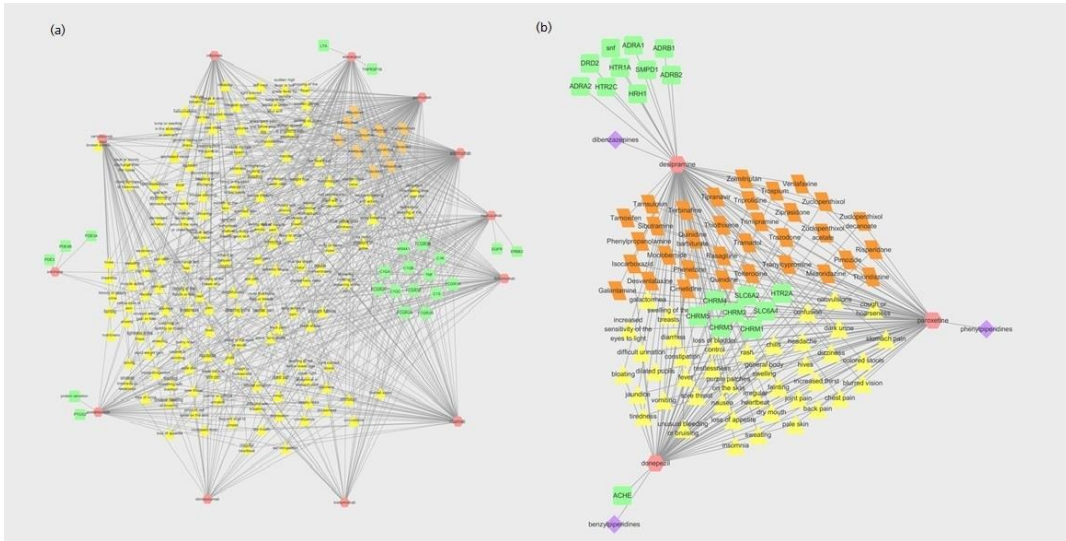


Figure 2. Drug-similarity network of pairs of diseases. (a) Hypertension and Wegener Granulomatosis, (b) Panic disorder and Alzheimer disease. A hexagon, rectangle, parallelogram, triangle and diamond indicate a drug prescribed for a specific disease, a drug target, a drug that interact with the drug of interest, substructure, and side effect, respectively.

법·용량에서 오는 문제점들을 알 수 있게 되고, 이런 정보가 축적되면 결국에는 임상시험을 통하여 기존 용도와는 다르게 허가를 받을 수 있다. 임상시험 전에 경험상 쓰고 있는 허가초과 사용이 논리적으로 타당한지 체계적으로 되짚어 보는 작업이 이 연구의 목적이라고 할 수 있다. 우리는 어떤 질병쌍에서 공통 유전자를 타깃으로 하는 약물은 허가받은 질병의 치료제일 뿐만 아니라 다른 쪽 질병에도 효과가 있을 것이라는 가정에서 시작하였다. 약물이 허가초과 사용되고 있는 질병쌍들에서 공유되는 유전자를 찾아 단백질-단백질 상호작용 네트워크 생성하였고, 그다음에 타깃, 부작용, 상호작용 약물, 약물의 구조로 이루어진 약물정보를 이용하여 약물-유사성 네트워크를 형성하였다. 생성된 네트워크를 통해서 약물들은 서로 허가된 적응 질환 외에 다른 쪽 질환에 약물 재배치를 할 수 있는데, 질병쌍에서 공유되는 유전자를 타깃으로 하거나 부작용, 구조, 상호작용 약물들이 공통되는 경우에는 더욱 확실히 약물 사용의 유효성 및 안전성이 확인된다고 볼 수 있다. 약물-유사성 네트워크에서 한 질병쌍 간에 쓰이는 약물들의 약물 정보 유사성이 두 개 이상 겹치는 경우가 많았다. 또한 약물-유사성 네트워크를 통해서 타깃에 의한 부작용 발현의 연관성도 확인 할 수 있었

다. 이를 근거로 유전자 정보를 이용한 생명정보학적 프로토콜이 기존 약물의 허가초과 사용에 대한 유효성 및 안전성의 확인뿐만 아니라 새로운 적응증 탐색에 있어서도 효율적임을 알 수 있었다. 이를 바탕으로 약물 재배치를 시범적으로 적용해보니 이미 허가초과 사용 중인 약물들이 상당수 포함되어 있음을 알 수 있었다. 약물의 새로운 적응증을 개발하는 생명정보학적 방법들에는 약물의 결합 자리 구조분석으로 새로운 타깃을 찾기도 하고, 시스템 생물학적 접근법도 있으며, 부작용의 특징으로 적응증을 예측하는 나이브 베이스 모델도 있다[7,8,13]. 이러한 방법들은 대개 1~2가지 약물의 새로운 적응증을 제안하는데 그쳤지만, 우리는 다양한 질병의 여러 가지 약물들에 대해서 시도하고 확인하는 작업을 시도했다. 과거에 허가받지 않은 사항으로 사용되다가 임상시험 등의 결과로 지금은 허가 적응증이 추가되어 있는 경우를 살펴보면, 생물학적 체제인 rituximab은 1997년 허가된 적응증이 비호지킨 림프종에만 국한되었다가, 2006년에 류마티스 관절염, 2010년에는 만성 림프구성 백혈병이 적응증에 추가되었다. 그리고 2011년 4월부터 베게너 육아종증 및 현미경적 다발혈관염에 사용허가 되었다[12]. Rituximab은 12개의 약물 타깃을 가지고 있었는데, 그중 하

나인 MS4A1을 주 타깃으로 하여 베게너 육아종증과 현미경적 다발혈관염에 사용하였을 때 임상적으로 효과적이었다[14]. 고혈압-베게너 육아종증 질병쌍에서 연관된 유전자로 TNF가 있는데, 베게너 육아종증에 허가초과로 쓰이는 약물인 etanercept, infliximab, adalimumab의 타깃도 TNF이고, 각각의 약물 효과에 영향을 주는 약물도 trastuzumab으로 같았다. 부작용도 오한, 기침, 복통, 열 등이 공통적으로 나타날 수 있다. 이러한 공통점으로 인하여 이 3개 약물은 베게너 육아종증에 적용했을 때 효과적이고 안전성에도 문제가 없어 보인다. 공황장애와 알츠하이머 질병쌍에서 paroxetine과 desipramine은 우울증에 허가된 약물이지만 SLC6A4에 길항제 또는 억제자로 작용함으로써 허가초과로 치매 관련 증상 치료에 효과적인 것으로 보인다. 재배치되는 약물의 유효성 및 안전성에 대한 확인은 최종적으로 임상시험에 의해서 이루어져야 할 것이다. 본 연구를 통해 현재 허가초과 사용 중인 약물들의 적응증 외 목적으로의 사용이 안전하고 효과적이라는 것을 뒷받침해줄 수 있는 근거를 제시할 수 있었다.

Conclusion

이 연구는 이미 알려져 있는 약물들을 다른 용도로 사용하는 것이 타당하고 안전한지 확인할 수 있는 생명정보학적 프로토콜을 제시하고자 하였다. 허가초과 용도로 사용되고 있는 많은 약물들의 타깃 단백질이 실제로도 한 질병뿐만 아니라 다른 질병과도 연관이 있는 유전자라는 연구들이 이루어져 왔고, 기존 약물을 새로운 적응증의 치료제로 사용할 수 있는 가능성을 열어주게 되었다. 한쪽 질병의 치료제로 쓰이는 약물은 공유 유전자를 매개로 다른 쪽 질병에도 사용할 수 있다는 것이 이 연구의 제안이었다. 연구의 결과로 공유 유전자를 타깃으로 하는 약물들은 이미 양쪽 질환에서 사용되고 있음을 확인할 수 있었다. 앞으로 이러한 약물 재배치, 즉, 기존 약물의 새로운 적응증 탐색을 위해서는 축적된 분자생물학 빅데이터와 약물정보를 효과적으로 활용할 수 있는 생명정보학의 필요성이 커질 것이다. 이 연구 방법으로 몇몇 희귀 난치 질환에 대한 치료 약물의 효과와 안전성을 확인할 수 있었지만, 현재 밝혀진 희귀 난치 질환 관련 유전자 정보는 많지 않다. 이점이 이번 연구의 규모를 작게 제한하게 된 요소였다. 더 많

은 질환 관련 유전자 정보가 축적되면 생명정보학적 방법을 다양한 질병에 적용해서 치료 약물 탐색에 활용할 수 있을 것이다. 약물을 허가초과로 사용해야 되는 경우에 질병의 발병 기전, 관련 유전자, 치료 약물의 타깃, 작용기전 등이 잘 알려져 있다면 유효성 증명과 안전성 예측이 보다 정확하게 이루어질 수 있을 것이다. 이 연구에서는 질환 관련 유전자들의 네트워크를 통해서 공유 유전자를 매개로 전혀 다른 질병에도 같은 약물의 사용이 가능하다는 것을 보았다. 이런 생명정보학을 이용한 약물 재배치는 보건학적 관점에서 희귀 난치성 질환에 치료 약물이 없는 상황에서 임상적으로 쓰이고 있는 허가초과 약물들에 대한 안전성 확인과 유효성 검증으로 안심하고 약물을 사용할 수 있게끔 도울 수 있을 것이고, 적절한 치료로 인한 치료비용 절감으로 경제적인 이득을 줄 수 있을 것이다. 또한 약물 개발에 대한 시간과 비용을 줄일 수도 있으며, 성공 가능성을 높이는 데에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각된다.

Acknowledgement

이 연구는 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단의 바이오·의료기술개발사업(No. 2012M3A9D1054622)과 신진연구자지원사업(No. 2016R1C1B2015511) 그리고 CMB의 지원을 받아 수행되었음.

References

1. Sleigh SH, Barton CL. Repurposing strategies for therapeutics. *Pharmaceutical Medicine*. 2010;24(3):151-159.
2. Padhy BM, Gupta YK. Drug repositioning: re-investigating existing drugs for new therapeutic indications. *J Postgrad Med*. 2011;57(2):153-160.
3. Greenstone G. Special feature: The revival of thalidomide: From tragedy to therapy *BCMJ*. 2011;53(5):230-233.
4. Ribatti D. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(1):3-10.
5. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):217-230.
6. Shin JY, Jung SY, Park BJ. Off-label Drug Use and Its Implications for Evidence-based Decision Making. *약물역학위해관리학회지*. 2010;3:1-6.

7. Kinnings SL, Liu N, Buchmeier N, Tonge PJ, Xie L, Bourne PE. Drug Discovery Using Chemical Systems Biology: Repositioning the Safe Medicine Comtan to Treat Multi-Drug and Extensively Drug Resistant Tuberculosis. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(7):e1000423.
8. Yang L, Agarwal P. Systematic drug repositioning based on clinical side-effects. *PLoS One*. 2011;6(12):e28025.
9. Wall DP, Pivovarov R, Tong M, Jung JY, Fusaro VA, DeLuca TF, Tonellato PJ. Genotator: a disease-agnostic tool for genetic annotation of disease. *BMC Med Genomics*. 2010;3:50.
10. Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, Kuhn M, Simonovic M, Roth A, Lin J, Minguez P, Bork P, von Mering C, Jensen LJ. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue):D808-815.
11. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, Amin N, Schwikowski B, Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. 2003; 13(11):2498-2504.
12. FDA.gov. Available from: <http://www.FDA.gov>.
13. Xie L, Evangelidis T, Xie L, Bourne PE. Drug discovery using chemical systems biology: weak inhibition of multiple kinases may contribute to the anti-cancer effect of nelfinavir. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(4):e1002037.
14. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8): 1394–1400.