

# Genomics 시대의 사상체질의학

박화용 · 윤유식 · 김종열\*

한국한의학연구원 의료연구부

## Sasang Constitutional Medicine in the Genomics Era

Hwayong Park, Yoo Sik Yoon, Jong Yeol Kim\*

*Department of Medical Research, Korea Institute of Oriental Medicine*

It is over 100 years after Lee Je Ma has proposed concept of the Sasang constitutional medicine in his book *DongEuiSooSeBoWon* in 1894. As well known, this concept describes four constitution of Taeyang, Taeum, Soyang, and Soeum which are deals with physical body status and shape, disease and symptoms, personal characters, and organ function. In these days there are growing needs to elucidate this Sasang concept by the scientific manner, especially by biological tools. However there are no genes revealed related to the Sasang and moreover it is not easy to give a biological evidence for the Sasang constitution. Here are some considerations about the brief history of biological research on the Sasang constitution, and some perspectives of how to do to find genes of Sasang, and which to be done for what is about Sasang.

**Key words :** Sasang Constitutional Medicine, Genomics, Gene, DNA chip

### 서 론

생명과학은 최근 수십년 사이에 놀랄만한 속도로 발전해 왔고 그 성과 또한 예상을 뛰어 넘고 있으며 응용분야나 산업화에의 파급효과는 상상을 초월하게 되었다. 지난 1990년 10월 1일 미국은 국립보건원을 중심으로 2005년까지 30억개에 이르는 인간의 모든 염기배열을 관독한다는 목표를 세우고 Human Genome Project를 시작하였고 이 작업에 영국, 프랑스, 일본 등 15개국에 참여하였다. Human Genome Project의 진행 중에 생명과학기술의 눈부신 발전으로 인간게놈지도의 완성 목표시기를 2년 앞당겨 2003년으로 수정하였고 결국에는 이보다 더 빠른 2001년 2월 11일 '인간 게놈지도 완성'을 발표하기에 이르렀다<sup>1)</sup>.

이렇게 인간의 모든 염기서열이 낱알이 밝혀짐으로 해서 이제는 개인별로 다른 염기가 있는가, 또 어떻게 다른가에 대해 의문을 가지고 연구하게 되었고 이것이 바로 2002년 미국, 영국, 캐나다, 중국, 일본 등의 5개국에 참가하여 시작된 International HapMap Project이다. 이와 같이 인간의 whole genome sequence는 Human Genome Project에 의해 이미 밝혀진 바 있

으므로 HapMap Project는 신속히 진행될 수 있었고 그 결과는 2005년 10월 과학 잡지 Nature에 게재되어 발표되었다<sup>2)</sup>.

HapMap Project는 인간의 모든 유전정보를 해독한 Human Genome Project에 뒤이은 연구로서 유럽계 미국인과 아프리카계 나이지리아인, 아시아계 중국, 일본인 등 3개 인종의 DNA를 분석하여 개인별 차이가 있는 것으로 보고된 110만개의 SNP(single nucleotide polymorphism; 단일염기다형)를 분석하고 그 위치를 유전자 지도 위에 그린 것이다.

인간의 염기서열을 밝히고 SNP를 탐색하는 연구는 그 자체로도 커다란 학문적 의미가 있고 그 결과를 이용한 응용분야에의 효용가치는 무궁무진하여, 특히 보건 의료 분야에 있어 개인별 맞춤의약의 개발이 가능하게끔 하였다. 이상의 연구 성과는 생명과학의 여러 분야 중에서도 특히 분자생물학 분야의 절대적인 도움을 받아 이루어진 것인데 이는 산업화 이후 연구기기 등 타 학문분야의 이론과 실체가 함께 발달하면서 가능하였던 것이었고 더욱이 이것은 분자생물학이 하나의 학문분야로 자리잡기 시작한 1970년대부터 시작된 것으로서 30여년의 아주 짧은 시간에 가히 형언하기 어려운 정도의 커다란 성과라 할 수 있다.

이와 유사한 의미를 갖는 한의학분야에서의 연구나 이론, 또는 성과는 어떠한가? 그것은 바로 사상체질의학이다. 서구 생명과학의 발달 보다 더 오래전인 1894년 동무 이제마(1837-1900)는

\* 교신저자 : 김종열, 대전시 유성구 전민동 한국한의학연구원 의료연구부

· E-mail : ssmmed@kiom.re.kr, · Tel : 042-868-9489

· 접수 : 2005/11/08 · 수정 : 2005/12/05 · 채택 : 2005/12/14

사람의 체질을 장부와 성정의 차이를 보아 태양, 태음, 소양, 소음의 네 가지로 분류하였고 각각의 체질에 대한 생리, 병리, 진단법, 치료와 약물 등에 이르기까지 연계하여 이를 임상에 응용할 수 있는 새로운 방향을 제시하였다<sup>3)</sup>.

그의 저서 '동의수세보원'에서 그는 1만명 중 태음인은 약 5000명, 소양인은 약 3000명, 소음인은 약 2000명, 태양인은 3~4명 또는 10여명 정도 있다고 했는데 이는 최근의 분자생물학적 방법을 동원하여 분석한 것은 아니지만 당시로서는 나름대로 결과를 수리적으로 해석하고 분류하였음을 의미하는 것이며 이는 멘델의 완두콩 실험 결과를 수리적으로 분석한 고전 유전학과 유사한 개념이라 할 만 하다. 다시 말하면 동의수세보원에서 이 제마는 체질진단의 방법으로 체질기상, 성질재간, 체질병증, 등을 기준으로 제시하고 있는데 이것은 멘델이 완두콩 실험에서 콩 모양이 둥근 것과 주름진 것, 콩 색깔이 녹색인 것과 노란색인 것 등으로 구분하여 분류한 것과 크게 다르지 않다.

사상체질의학의 개념을 정리한 이제마의 '동의수세보원'이 출간(1894)된 지 100여년이 지난 지금 그 철학적 의의와 임상적 활용가치가 새로이 재발견되면서 국내외에서 활발히 연구되고 있으며 실제 임상에서도 사상체질에 근거한 처방의 빈도가 급격히 증가하고 있으며 효과 또한 일반적인 처방에 비해 월등함이 증명되고 있다. 모든 사람의 형질은 유전정보에 따라 나타나는 것이며 사상의학에서 제시하는 체질적 속성 역시 유전자가 지닌 정보에 내재되어있는 속성이라 할 수 있으므로 사상체질 의학을 생명과학적 차원에서(특히 유전자와 관련하여) 고찰해 보고자 하였다.

본 논문에서는 사상체질의학에서의 체질이 자손에게 유전되는가를 논의하고 이를 증명하기 위한 생명과학적, 한의학적 방법은 무엇이며 어떻게 증명할 것인가, 증명할 연구 대상과 과제는 무엇인가에 대하여 지금까지의 연구결과와 성과들을 종합하여 고찰해 보고 앞으로 유전자 차원의 사상체질연구가 나아갈 방향에 대해서도 논의해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 사상체질의 유전성

유전의 사전적 의미는 부모의 생물학적 형질이 자손에게 생물학적 과정을 통해 전달되어 나타나는 것을 의미한다. 여기에서 유전자가 가장 큰 역할을 하고 있음은 분명하다. 하지만 이 과정에 유전자만이 단독으로 관여하는 것은 아니고 유전자가 발현하는 과정이 속해 있는 상황과 환경, 개체의 발달과정, 인간의 경우는 학습과 훈련 등에 따라 최종적으로 나타나게 되는 표현형은 천차만별로 달라질 수 있다. 이와 같은 유전의 기본 개념을 다시 한번 한마디로 요약하면 "자식은 부모를 닮는다, 하지만 꼭 같지는 않다"로 정의할 수 있다.

동무 이제마가 체질을 진단하기 위해 활용했던 변증의 기준은 생리, 병리, 치료약물 등 외형적 표현형 외에도 성질재간이나 성정까지 포함하는 개념인 동시에 이 두 가지 정신적인 것과 육체적인 것이 일정한 규칙에 의하여 발현된다고 주장하고 있다.

따라서 유전자의 개념 중에서 이제마의 체질 변증의 기준에 해당하는 것은 외형적인 것에 해당한다고 할 수 있다.

국내에서 체질의 유전여부에 대해 김<sup>4)</sup> 등의 연구결과는 통계학적으로 어느 정도의 유전성을 확인할 수 있었다. 전체적으로 37가족을 대상으로 부모와 아들, 부모와 딸의 체질을 조사한 다음 fischer 검정, 카파계수, 대응일치분석을 이용하여 유전성 여부에 대한 통계분석을 시도하였는데 아버지와 딸을 제외한 부모의 체질과 자식 체질의 분포에서는 통계적으로 유의한 차이를 관찰하였다.

김<sup>4)</sup> 등의 연구결과 어머니와 아들의 경우에는 0.503, 그리고 어머니와 딸의 경우에는 0.546으로 중간정도의 연관성을 관찰하였고 어머니와 자식의 경우가 아버지와 자식의 경우보다 높은 체질 사이의 일치성을 보였다. 김<sup>4)</sup> 등의 연구는 2대에 걸친 체질 유전에 대한 통계학적인 관점에서의 유전성 여부에 대한 분석을 시도한 것인데 3대에 걸친 유전성 여부에 대한 분석은 더 의미가 있을 것으로 보인다.

한편 이<sup>5)</sup> 등은 사상체질정보은행에 등록된 임상데이터에 대해 체질이 확진된 부모와 자녀 사이의 체질가계도 연구를 통계적으로 분석하였다. 저자들은 내원환자 중 사상처방에 의한 치료를 통해 주증이 호전되어 체질이 판별되었다고 보여지는 환자그룹 2204명을 체질정보은행에 등록하고 이중에서 부모-자식 관계를 173쌍 검색하여 연구대상으로 삼았다. 부모의 체질이 모두 태음인 또는 소음인, 소양인인 경우 자녀의 체질이 모두 부모의 체질과 같은 경우가 유의성 있게 관찰한 바 있어 결과적으로 자녀의 체질은 양측 부모 중 어느 한쪽의 체질과 일치할 가능성이 매우 높다고 하였다. 결론적으로 부모의 체질이 같은 경우 자녀도 같은 체질을 갖는 비율이 매우 높은 것으로 볼 때 분명 체질은 유전된다고 하는데 다만 부모 모두 태음인인 경우 소음인 자녀가 20% 정도 나타난 사실은 더 복잡한 유전방식이 있음을 의미한다고 한다.

그리고 이<sup>5)</sup> 등은 체질진단은 하였지만 임상치료를 통해 검증되지 않은 숫자까지 포함하여 분석한 결과 거의 비슷한 체질 분포를 보았는데 다만 부모 모두 소음인인 자녀가 태음인이거나 소양인인 숫자가 무시할 수 없을 만큼 많았으나 치료검증이 된 데이터에서 크게 줄어드는 결과를 통해 소음인 부모 아래서는 소음인 자녀가 나온다는 가설을 좀 더 확신하였다. 또한 체질이 서로 다른 부모사이에서 태어나는 자녀는 대체로 양측 부모 중 어느 한쪽의 체질과 일치하였고 자식의 체질분포 비율이 태음인:소음인, 태음인:소양인, 소양인:소음인이 각각 2:1로 나타나는 것으로 볼 때 태음인이 소음인과 소양인에 대해 우성이고, 소양인이 소음인에 대해 우성일 가능성이 있다.

### 2. 사상체질과 유전자

사상체질은 생리, 병리 등의 외형적으로 측정 가능한 체질변증 외에도 대상자의 성정, 성질재간 등과 같은 정량화하기 어려운 부분도 체질의 진단요소로 활용하고 있는 것은 주지의 사실이다. 정량화 하기 어려운 부분은 차치하더라도 한의학에 있어 지금까지는 다분히 정성적이고 주관적인 측면이 많았던 것이 사

실이며 과학적 분석과 연구를 이제 도입하려는 노력이 있는 것 만으로도 늦었지만 다행스러운 일이다. 체질의 진단과 판단에 있어 한의학적인 내용은 한의학과 연구자들에게 이미 많이 알려져 있는 사실이므로 논의하지 않기로 하고 다만 유전자를 다루는 생명과학적 측면에서의 연구방법에 대해 논하기로 한다.

유전자 연구는 제한효소를 이용한 Botstein<sup>6)</sup>의 RFLP (restriction fragment length polymorphism)방법이 처음 소개되었고 같은해 Mullis<sup>7)</sup>에 의해 PCR 기술이 개발된 이래 생명과학은 급격히 발전하게 되었고 이중에서 PCR은 현대의 생명과학에서 없어서는 안되는 필수적인 연구방법이 되었다. RFLP방법을 사상체질의 연구에 적용한 보고는 없는데 그 방법이 시간이 많이 걸리고 방사성 동위원소를 사용해야 하는 등의 어려움이 있기 때문으로 보인다.

그러나 이후 repeating unit가 2~6bp인 STR(short tandem repeat)과<sup>8)</sup>, repeating unit가 16~70bp인 VNTR<sup>9)</sup> (variable number of tandem repeat) 등의 반복 염기서열의 존재가 밝혀지면서 이 반복염기서열은 유전자 감식과 친자확인, 유골확인 등에 널리 이용되는 쉽고 간편한 방법으로 개발되었고 사상체질연구에도 적용되기 시작하였다.

그 예로 김<sup>10)</sup> 등은 STR marker로서 D3S1744, D13S317, LPL, TPOX의 네가지에 대해 PCR의 방법을 이용하여 체질별 유전적 다형성을 관찰하기 위하여 4가지의 STR locus에 대해 각 집단별로 나타난 allele의 수, 이형질성, 이형질성정도를 계산하였다. 전체 locus 당 allele의 평균수는 소음인 6.00에서 태음인 6.75 까지 다양하였으며 각 STR locus별로 다양한 이형질성 값(0.423~0.836)과 이형질성정도 값(0.377~0.815)을 보였고 LPL locus가 가장 낮은 이형질성과 이형질성정도 값을, D3S1744 locus는 가장 높은 값을 나타내는 결과를 얻었다.

김<sup>10)</sup> 등은 이와 같은 값을 이용하여 태음, 소음, 소양의 세가지 체질집단 사이의 상관관계도 조사하였는데 소음인과 태음인 사이의 관계가 나머지 관계에 비해 더 가까운 상관관계를 가지고 있음을 알 수 있다. 하지만 이 결과들이 체질을 대변하는 변별력이 있는 것은 아니며 통계적 유의성도 희박하였다. 이와 같은 결과는 각 체질집단이 random하게 구성되어있음을 생각해 보면 매우 흥미있는 결과이고 따라서 더 많은 STR 분석을 통해 체질의 상관관계를 보다 정확히 이해하는 자료로 제시될 수 있을 것이다.

김<sup>10)</sup> 등의 연구에 사용된 4종의 locus(D3S1744, D13S317, LPL, TPOX) 들은 실제 유전정보를 가지고 있는 부분은 아니고 intron에 존재하는 repetitive sequence이므로 이들이 체질을 결정하는 유전자라든가, 또는 유전형질과 관련되어있을 가능성은 없다. 그러나 유전질환에 대한 gene mapping에 있어 유용한 marker로 사용되고 있으므로 체질과 관련된 유전자나 유전형질의 염색체상의 위치를 파악하는데 활용될 수 있을 것이다.

또한 유사한 STR이나 VNTR marker를 이용한 그밖의 연구로는 조<sup>11)</sup> 등에 의한 D1S80, D17S5, THO1, vWA, CSF1PO의 연구가 있었다. 이들의 연구는 그 방법론적인 면에 있어서 김<sup>10)</sup> 등의 연구와 매우 유사하다. 단지 marker를 달리하여 체질관련

유전적 다형 marker를 찾아보려는 추가적인 연구의 성격이다.

조<sup>11)</sup> 등은 그의 연구대상 marker D1S80, D17S5, THO1, vWA, CSF1PO 중에서 vWA의 경우는 각 체질집단 중 소음인과 소음인 집단이 유의수준인 0.05 보다 현저히 낮은 p-value를 나타내었다. CSF1PO 역시 소음인 집단이 매우 낮은 p-value를 보였다. 따라서 이와같이 유의성이 있는 차이를 보이는 vWA와 CSF1PO의 경우 표본수를 충분히 크게 하여 유전자를 분석하여 위와 유사한 결과를 얻는다면 체질 사이의 유전적 차이를 보여주는 지표로 사용될 수 있음을 지적하고 있다.

그리고 STR 또는 VNTR과 같은 반복 염기서열이 아닌 유전자에 대한 사상 체질 의학적 연구로는 옥<sup>12)</sup>의 GST(glutathione S-transferase), 한<sup>14)</sup>과 하<sup>14)</sup>의 HLA(human leukocyte antigen), 이<sup>15)</sup>의 ADPRT (ADP-ribosyltransferase), 주<sup>16)</sup>와 최<sup>17)</sup>의 ACE (angiotensin converting enzyme), 이<sup>18)</sup>의 MTHFR (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase), 한<sup>19)</sup>의 HLA, ACE,  $\beta$ -IIAR( $\beta$ -adrenaline receptor 2),  $\beta$ -IIIAR( $\beta$ -adrenaline receptor 3), UCP-1(uncoupling protein 1), ALDH2(aldehyde dhydrogenase 2), 김<sup>20)</sup>의 IL-4(interleukin 4) 등의 연구가 있다.

옥<sup>12)</sup> 등은 유전독성이 있는 화학물질의 대부분이 대사되기 위해서 거대분자와 결합함에 있어 GST에 의해 대사산물을 수용성으로 하여 쉽게 배출될 수 있는 형태로 탈독소화 한다. 따라서 옥<sup>12)</sup> 등은 사상체질에서 관찰되는 질량 정도의 차이는 유전적 소인 때문일 가능성이 있는 것으로 보고 뇌혈관질환과 GST 유전자의 다형성 및 사상체질과의 상관성을 조사하였다.

뇌혈관질환자를 대상으로 임상적 특징과 그에 따른 GST형의 빈도를 관찰한 결과 cholesterol과 triglyceride 수치는 GSTM1 음성 유전형이 GSTM1 양성 유전형 보다 낮았고 GSTT1 음성은 GSTT1 양성 유전형 보다 낮았는데 통계적 유의성은 없다. 그리고 체질에 따른 GSTM1과 GSTT1 유전형 발현빈도의 분포 역시 유의성이 없었다. 한편 태음인에서 GSTM1과 GSTT1 음성 유전형의 발현 빈도는 다른 체질에 비해 높게 나왔지만 실험군의 수가 적어 통계적 신뢰도가 부족하므로 후속 연구가 더 필요하다고 지적하고 있다.

한<sup>13)</sup>과 하<sup>14)</sup>의 연구는 다양한 유전적 다형성이 있는 것으로 알려진 HLA와 사상체질과의 관련성을 연구한 것으로 HLA는 사람의 주조직적합성항원 (MHC; major histocompatibility complex)이며 class I, II, III로 구성된다. 우선 한<sup>13)</sup>은 내원 환자를 대상으로 체질을 2인 이상의 한의사로 하여금 진단하게 하고 HLA type을 체질별로 관찰하였다. 환자군에서는 A1, A11, B37, B70/71, DRB1\*15, DRB1\*14의 type이 대조군과 차이를 보였고, 소음인은 A11, B70/71, 소음인은 DRB1\*15에서 대조군과 차이를 보였다.

한편 한<sup>13)</sup>은 단일 유전자로 추정되는 알코올 분해와 연관시켜 술에 강한 그룹과 약한 그룹도 조사하여 HLA와 관련된 지표를 찾았는데 매우 흥미로운 일이다. 이는 곧 HLA가 감별지표에 의한 유전자 분석에서 linkage disequilibrium을 추적함으로써 서로 다른 유전자와 유전자 사이의 관련성을 찾을 수 있는 가능성을 시사하고 있다. 하<sup>14)</sup>의 연구 역시 HLA를 이용한 것으로 HLA의 A, C, DRB1, DQB1 형과 체질과의 관계를 알기 위해 각 체질 그룹에서 나타나는 빈도를 조사하였다. 결론에서 하<sup>14)</sup>는

HLA-A의 경우 통계적으로 의미 있는 차이는 없고 HLA\*31은 태음과 소음인에 비해 소양인에게서는 잘 나타나지 않으며 HLA-Cw\*04 형은 태음인에게서, Cw\*07은 소양인에게서, Cw\*14은 소음인에게서 잘 나타나는 경향을 보인다고 하였다. HLA-DR과 HLA-DQ 두 가지 모두 체질별로 의미 있는 차이는 없었다.

이<sup>15)</sup>는 ADPRT (ADP-ribosyltransferase) 유전자의 3'-UTR에 존재하는 T/C polymorphism, 즉 T/C SNP를 분석하여 체질 집단에 따라 유의한 통계적 차이가 있는지를 조사하였다. 결과적으로 소음인과 소양인 집단에서 T의 발현 빈도가 0.94로 동일하게 나타났고 태음인과 태양인 집단에서 T의 빈도는 1.00을 나타냈다. 이들의 결과는 SNP data bank에서 제시하는 대립인자 평균 발현빈도(T 0.847, C 0.153)와 비교할 때 유의한 차이가 없어 사상체질을 구분할 수 있는 유용한 SNP는 아닌 것으로 판단하였다.

한편 주<sup>16)</sup>는 뇌경색 환자의 ACE 유전자 다형성과 사상체질을 연구하기 위하여 PCR의 방법으로 증폭하고 II, ID, DD의 유전자형을 비교하였다. 뇌경색 환자와 대조군 사이에서 DD 유전자형이 한국인 집단에서 뇌경색의 위험인자임을 나타내는 증거는 발견할 수 없었다. 그러나 사상체질 분포에 있어서 뇌경색 환자군은 태음, 소양, 소음, 태양, 대조군은 태음, 소양, 소음, 태양과 같다. 두 집단 사이에 뇌경색을 가진 태음인과 소양인은 뇌경색을 가지지 않은 각각의 체질보다 더 큰 비율을 가지고 있었으며 반면에 뇌경색을 가진 소음인의 비율은 뇌경색을 가지지 않은 체질의 것보다 더 작았다. 이러한 결과는 태음인과 소양인은 다른 체질에 비해 뇌경색에 대해 취약성을 가지고 있으며, 소음인은 뇌경색에 대해 방어적인 특성을 가지고 있다고 생각해 볼 수 있다.

또한 ACE에 대한 최<sup>17)</sup>의 연구에서는 주<sup>16)</sup>와는 달리 뇌경색 환자가 아닌 일반인을 대상으로 하였고 방법은 비슷하였다. 연구대상 중에 태음인은 없었으며 ACE II type은 소음인(59%)에게, ID type 역시 소음인(37.1%)에게, DD type은 태음과 소음인(42.3%)에게서 가장 빈도가 높았다. 최<sup>17)</sup>의 연구는 127명을 대상으로 단지 3가지의 ACE 유전자형을 대상으로 하였기 때문에 그 결과만을 가지고 사상체질과 연계하여 논의한다는 것은 무리가 있으며 따라서 더 많은 marker에 대한 다양한 유전자 다형을 관찰하는 작업이 더 필요할 것으로 보인다.

이<sup>18)</sup>의 MTHFR에 대한 SNP 연구도 방법상으로는 위에 언급한 논문들과 거의 유사하고 sequencing에 의한 방법으로 SNP를 탐색하였다. 이<sup>18)</sup>는 MTHFR exon 4의 677번째 nucleotide에서 C/T polymorphism을 관찰하였고 normal allele C의 빈도가 소음 0.44, 소양 0.50, 태음 0.50, 태양 0.44임을 확인하였다. Exon 4의 C/T 다형으로 인하여 protein의 합성단계에서는 GCC/GTC로 222번 codon에서 alanine/valine의 다형을 유발하고 이는 다시 MTHFR의 thermolabile form의 합성에 관여하는 것으로 알려져 있으며 이 다형성은 occlusive vascular disease, neural tube defects, colon cancer 등의 질환과 관련이 있는 것으로 보고되어있는 것들이다.

이와 같은 질환과의 연관성, 그리고 사상체질에 따른 질병 이환율의 차이 등을 고려한 것이 이<sup>18)</sup>의 연구 동기이다. 결과에 의하면 소음인 집단과 태양인 집단에서 222번 codon의 GTC 발현 빈도가 0.56으로 소양인 집단과 태음인 집단의 0.5 보다 높은 것으로 나타났다. 이는 그간 체질별 질환 이환율을 고려한 것과는 다른 결과이다.

또한 각 체질 집단의 구분에 있어 소음인 집단과 태음인 집단의 발현 빈도가 동일하여 네 가지 체질 집단 구분의 유의성은 없는 것으로 판단하고 있다.

한<sup>19)</sup>의 HLA, ACE,  $\beta$ -IIAR( $\beta$ -adrenaline receptor 2),  $\beta$ -IIIAR( $\beta$ -adrenaline receptor 3), UCP-1(uncoupling protein 1), ALDH2(aldehyde dehydrogenase 2) 등에 대한 연구는 환자그룹을 대상으로 체질을 진단하고 각각의 유전자 다형과 이형접합의 형태를 관찰하고 통계 분석한 것이다.

한<sup>19)</sup>의 연구는 random하게 피험자를 선택한 것이 아니고 체질경향성이 분명한 피험자만을 대상으로 했기 때문에 태양경향성 그룹과 태음경향성 그룹의 분명한 차이점을 보였다. 태음경향성 그룹과 정상인 대조군 사이에 차이가 나타나는 HLA 지표들은 HLA-A33(p=0.049), HLA-B51(p=0.038), HLA-B61(p=0.030), HLA-B71(p=0.003)으로 나타났으나 통계적인 유의도는 높지 않았다. ALDH2 역시 유전자의 분포는 태음경향성 그룹과 통계적으로 유의한 차이가 없어 체질과 관련되어 있다고 볼 수 없다. 다른 유전자 ACE,  $\beta$ -IIAR,  $\beta$ -IIIAR, UCP-1 역시 유전자 다형성의 분포에 있어 차이점을 발견할 수 없었다.

김<sup>20)</sup>의 IL-4(interleukin 4) 연구는 사상체질과 아토피성 질환에 대한 것으로서 한의학적 피부질환의 원인을 풍열(風熱)이라고 보는 바에 입각하여 사상체질 중에서도 풍열로 병이 오기 쉬운 체질에서 발병하는 빈도수가 높다고 추정되어, 유전적으로 아토피성 질환과 관계되어 SNP가 밝혀져 있는 여러 유전자 중 IL-4의 5q31-33 위치의 SNP를 관찰하였다. IL-4의 SNP 다형에는 CC, CT, TT의 세 가지가 있는데 T allele은 다른 체질보다 소음인에게서 작은 빈도를 보였으나 유의성은 없었다.

김<sup>20)</sup>은 연구결과를 종합하여 IL-4 유전자 다형성과 체질 사이에는 유의성이 있는 차이점이 나타나지 않았지만 전체적으로 볼 때 소양인이나 태음인에 있어서의 T allele이 소음인 보다 유의적 차이는 없지만 높은 것을 볼 수 있다고 하였고 따라서 앞으로 각 체질별로 질병에 대한 가족력을 참고하고 유전자 분석을 실시한다면 상당한 의미가 있는 연구결과를 기대할 수 있을 것이라 지적하고 있다.

이상의 연구들은 기본적으로 PCR 방법과 sequencing 방법을 기본으로 하고 있고 그 결과들은 사상체질과 연관시켜 볼 때 체질을 대변할 수 있는 변별력이나 식별력은 없어서 이들 유전자나 반복서열을 체질진단에 이용하기에는 부족함이 많다. 다만 유전자에 따라, 또는 marker에 따라 체질별 빈도에서 차이가 있음은 주목할 만하다.

함<sup>21)</sup> 등도 이와 같은 내용의 지적을 한바 있는데 그가 제시한 바와 같이 유전자는 polymorphic한 것으로 선택하여야 함은 당연하다. 그리고 STR이나 VNTR과 같은 반복염기서열은 배제하는 것이 좋다. 왜냐하면 반복염기서열들에는 아무런 유전정보가 들어있지 않기 때문이고 따라서 이들이 체질과 관련된다고 보기는 극히 어렵다. 물론 이 반복염기서열들이 최근에는 과연 유전정보가 없는 것일까 하는 의문에서 다시 연구되고 또 유전정보는 가지고 있지 않지만 어떤 역할을 할 것으로 보인다는 가능성이 제시되고 있어 이 부분은 나중에 더 연구하여야 할 것이다.

최근의 몇 가지 연구결과들은 보다 긍정적이고 유전자를 체질진단에 유용하게 적용할 수 있는 가능성을 보여준다. 그 예로 ACE 유전자의 경우는 Nature지에 발표된 내용을 보면 지구력과 체력에 관계된다고 하고 있는데<sup>22)</sup> 이는 소양인이 지구력과 체력이 좋은 체질임을 감안하여 보면 더욱 그러하다. 또한 비만과 관련된 유전자로 밝혀진 UCP-1에 대한 김<sup>23)</sup> 등의 연구에서는 태음인이 비만인 경우가 많으므로 이 또한 체질진단에 유용한 유전자가 될 가능성이 충분하다.

### 3. 사상체질의 유전자 연구 방법론

지금까지 유전자, 특히 사상체질에 관련된 유전자는 앞서 언급한 바와 같이 PCR, Sequencing 등의 방법을 기본으로 하여 agarose나 polyacrylamide gel에서 전기영동으로 분획한 후 EtBr staining, 또는 Silver staining을 통하여 분석하는 방법이었다.

이같은 방법은 많은 노동과 시간을 필요로 하는 작업이다. 하지만 지금은 인간의 genome이 모두 밝혀진 상태이고 이것이 Bioinformatics의 형태로 DB화 되어있는 상황이다. 더구나 고밀도 집적회로와 같이 DNA 단편들을 작은 slide glass 기판위에 심어놓은 100K, 500K DNA chip 까지 상용화되어 있는 실정에서 예전 방식의 연구방법에 얽매일 필요는 없다. 이들 방법에 대해서는 많이 알려져 있고 거의 모든 생명과학 실험실에서 사용되고 있어 구체적으로 더 상세히 논할 필요는 없다고 보아 최근의 방법 중의 하나인 DNA chip에 대하여 살펴보기로 한다.

DNA chip이 가능하게 된 것은 역시 human genome project에 의해 인간의 whole genome의 sequence가 완전히 밝혀졌고 이 결과가 DB화 되어있고 이를 internet을 통해 세계 각처에서 쉽게 그 정보를 볼 수 있고 활용할 수 있게 되었기 때문이다. 최근에 biological, biomedical 연구에 있어서 두 가지의 주된 원인에 의해 커다란 변화가 일고 있다. 그 하나는 DNA sequence 정보의 양이 증가했다는 것이고, 다른 하나는 이를 이용하는 기술의 발전이다. 결과적으로 우리는 이전의 연구 개념과는 전혀 다른 새로운 관찰과 분석을 할 수 있게 된 것이다.

DNA sequence의 정보의 양이 증가하고 또한 그 정보의 획득 속도가 빨라짐에 따라, 이를 이용하여 genomics 연구의 목적을 이루기 위해 새로운 기술이 요구되었다. 여기에 가장 강력한 도구로 DNA chip이 등장하였다. DNA chip은 작은 면적에 수 백개에서 수 만개 정도의 DNA 단편이나 cDNA를 고밀도로 집적하여 배열하고 sample DNA와 hybridization 시킴으로 특정 유전자의 발현유무와 정도를 연구거나 SNP를 탐색하는 용도로 사용 된다<sup>24-27)</sup>.

### 4. 사상체질과 유전자의 연구방향

사상체질에서의 네 가지 체질을 기존의 한의학적 기준으로 명확히 체질을 진단하는 것이 연구의 가장 기본적인 요구사항이다. 체질이 정확하게 진단되어야 그 후의 유전자든 약물이든 여타 다른 관련 연구들이 가능해진다. 체질의 진단이 모호하거나 두 가지 이상의 체질을 소유하는 사람은 연구대상에서 제외하는 것이 좋다. 일단 정확하게 체질이 진단된 사람을 대상으로 DNA

를 확보하여야 하는데 일반적으로 혈액을 채혈하는 것이 DNA를 충분히 얻을 수 있으므로 재실험이나 검증실험 등 수차례의 실험에 계속 사용할 수 있어 DNA가 고갈되어 실험을 할 수 없게 되는 상황을 방지할 수 있다.

체질과 관련된 유전자를 탐색할 경우 이전의 연구에 주로 사용되었던 VNTR이나 STR과 같은 반복염기서열은 피하는 것이 좋다. 이 반복염기서열들은 개인의 식별이나 친자확인과 같은 유전자 감식에 사용하는 도구이고 너무나도 polymorphic 하기 때문에 체질에 따른 유의성이나 특이성을 기대하기 어렵다. 다형성이 있으면서도 유전자로서의 기능, 즉 function이 있는 유전자를 선택하는 것이 좋다. 반복염기서열은 유전자로서의 기능은 없는 것이므로 유전자 산물이 없다. 따라서 그 표현형의 관찰이 불가능하기 때문이다.

예를 들면 D3S1744, D13S317, LPL, TPOX 등과 같은 반복염기서열들은 유전자 산물이 없다. 하지만 ACE, HLA 등은 polymorphic 하면서도 기능이 있어 유전자 산물을 만들어 낸다. ACE는 angiotensin converting enzyme이라는 효소를 만들고 이 효소는 지구력이나 체력과 관련되는 것으로 보고되어 있으므로 이를 서로 다른 체력과 지구력을 갖는 체질에 적용하면 될 것이다. 이 경우 ACE 유전자의 다형성 부위를 PCR로 증폭한 다음 제한효소를 사용하여 다형성 부위가 절단 되는가 그렇지 않은가를 관찰하여 data화 하고 체질진단에 응용하는 것이 이런 형태의 전형적인 연구 체계이다.

그러나 현재 DNA chip이 상용화되어 있는 상황에서는 이같은 다형성이 있는 부위를 획기적으로 빠르게 인간의 DNA 전체를 대상으로 탐색해 볼 수 있다. 바로 DNA chip을 이용하여 SNP를 탐색하는 것이다. 체질이 확진된 사람의 DNA를 DNA chip에 적용하여 보면 분명 체질에 따라 다른 유의한 signal을 보이는 spot이 있을 것이다. 그 spot에 해당하는 유전자가 무엇인지를 확인하고 그 유전자의 어느 부분이 polymorphic하며 어떤 형태의 다형인지를 좀 더 자세히 연구하는 것으로 체질 특성 유전자를 찾아 나가면 된다.

이런 연구를 함에 있어 대상의 선택과 sampling은 가계도 중심으로 하거나 아니면 일관성 쌍둥이를 대상으로 하면 좀 더 좋은 연구결과를 기대할 수 있다. 일관성 쌍둥이는 유전적으로 같은 것으로 알려져 있기 때문에도 그렇고, 한 가계를 대상으로 3~4대에 걸친 가계 구성원들의 sample을 구하여 어떤 체질의 부모 밑에서 자손의 어떤 체질이 어떤 비율로 나타나는가를 연구하면 그 유전의 양상과 법칙이 드러날 것이고 DNA chip의 결과에서 밝혀진 유전자를 중심으로 가계 구성원들을 대상으로 연구하는 것은 매우 가치 있는 것이다.

## 고 찰

사상체질을 생명과학적 측면에서 이해하려는 일련의 연구와 논의를 정리하여 보면 크게 나누어 첫째, 체질연구에 있어 유전자를 이용한 생명과학적 방법론에 대한 연구, 둘째, 이미 알려져 있는 polymorphic marker 등의 유전자를 대상으로 직접적 실험

방법으로 관찰하고 그 결과를 사상체질과 관련하여 연결고리를 찾아보려는 연구, 셋째, 유전자는 제외하고 가계를 대상으로 기존의 한의학적인 방법으로 체질을 진단하여 부모와 자식 사이에서 체질이 유전되는가, 또는 그렇다면 어떤 유전양상을 보이는가를 통계적으로 규명해 보려 했던 연구로 크게 나누어볼 수 있다.

생명과학적 연구 방법 측면에 있어서 알 수 있는 것은 그 방법의 발달속도가 과거에 비해 무척 빨라져서 많은 노동과 시간을 줄이면서도 결과적으로 얻을 수 있는 data는 매우 방대하다. 이와 같은 최신의 생명과학적 방법은 비용이 부담스러운 면은 있으나 일거에 모두를 관찰하여 실로 방대한 정보를 얻을 수 있고 그래서 컴퓨터와 전산화 작업을 이용하여 분석할 수 밖에 없는 생물정보학이라는 학문분야까지 탄생하기에 이른 것이다. 또 한가지 장점은 이들 방법의 sensitivity가 매우 민감하다는 것이다. 이같은 장점으로 인하여 많은 정보를 얻을 수 있고 과거에 간과해 왔던 정보들이 새로이 중요한 의미로 재평가 되고 있다는 것이다.

유전자를 이용한 사상체질의 연구방법론에 있어 하<sup>21)</sup> 등도 위와 같은 논의를 한 바 있고 역시 같은 결론에 도달하여 “polymorphism이 있는 유전자를 대상으로 하여야 하고 microsatellite와 같은 기능이 없는 것으로 알려진 유전자는 연구 대상에서 제외하는 것이 좋다”하는 본 논문에서와 같은 고찰을 하고 있다. 실제로 유전자를 이용하여 체질을 연구한 많은 시도 중에서 한<sup>19)</sup> 등의 연구를 예로 들면 현재까지 체질의 신체적 특성과 관련이 있는 것으로 흔히 알려진 ACE(체력관련), UCP-1(비만관련), BMI(신체질량지수) 등에 대하여 PCR의 방법으로 연구하고 결과를 통계 분석한 바 있다.

한<sup>19)</sup>의 연구에서는 체질이 진단된 피험자를 대상으로 하였으므로 수리적인 경향성이나 grouping은 가능하였다. 하지만 그 결과가 곧 체질을 대변하고 그 유전자가 체질 특이성을 보이는 유전자라고 단정할 수는 없다. 그래서 가계연구를 통한 유전양상에 대한 연구의 필요성이 있음을 인정하고 있다. 한편 사상체질의 유전성을 관찰하기 위해 통계분석방법을 이용하여 가계를 대상으로 한 김<sup>4)</sup>과 이<sup>9)</sup>의 연구에서 체질은 분명히 유전됨을 알 수 있다. 그러나 그 유전양상을 정확히 이해할 수 있는 정도의 결과는 아니고, 그래서 가계를 대상으로 생명과학적인 후속 연구가 반드시 필요함을 강조하고 있다.

한편, 사상체질과의 관련유전자를 규명하고자 하는 노력 외에도 질환의 치료와 처방에 있어도 사상체질을 근거로 한 연구들이 있는데 엄<sup>28-29)</sup> 등은 ACE 유전자와 사상체질에 의하여 분류된 뇌경색 환자와의 사이에 어떤 관련이 있는지를 관찰하고자 하였는데 ACE와 뇌경색 사이에 유의한 연관성을 찾을 수는 없었고 단지 태음인에게서 뇌경색의 빈도가 높음을 알 수 있었다.

그리고 김<sup>30)</sup> 등은 Interleukin 10 유전자와 구안와사라는 질병 사이의 연관성을 사상 체질적 관점에서 연구하였으나 통계적 유의성이나 질병과의 연관성은 찾지 못하였다. 약물과 사상체질과의 관계를 다룬 연구는 대표적으로 정<sup>31-32)</sup>과 최<sup>33)</sup>의 보고를 통해서도 알 수 있듯이 질병을 치료함에 있어 약물의 처방을 사상 체질에 의거하였을 때 그 효과가 더 좋음을 알 수 있다. 이같이 사상체질을 바탕으로 질병과 처방을 체질별로 달리 하였을 경우

그 효과가 증가하는 것은 최근 경희의료원에서의 사상처방건수가 증가하고 있는 것을 보아도 알 수 있다.

이제마의 사상체질의학 개념이 동의수세보원에서 정립된 지 100여년이 지난 지금 우리는 “사상체질의학의 재발견”이라는 대과제를 풀어야 하는 시점에 서있다. 사상체질은 동의수세보원에서 보듯이 그 나름대로 정량적, 정성적으로 분석하고 있었음을 알 수 있고 이제는 그 체계와 개념을 과학적 방법으로 증명하여야 할 때가 된 것이다.

사상체질의학은 인간의 정신과 육체, 언행, 성격, 체형 등에 이르기까지 심신 양면과 물질을 모두 포함하고 있어 증명하기 어려운 많은 어려운 점이 있지만 그래도 다행스러운 것은 생명과학과 의학의, 최소한 연구방법론적인 측면에서 만큼은, 비약적인 발전과 성과가 있어 이를 사상체질의학에 도입하여 활용하면 충분히 가능하게 되었다.

실제로 DNA chip이나 protein chip이 상용화되어 있어 짧은 시간에 엄청난 양의 생명과학적 정보를 얻는 것이 가능해졌다. 사상체질을 진단함에 있어 한의학적인 방법과 생명과학적 방법의 두 가지를 병행하여 진단의 신뢰성과 객관성을 높이는 동시에 체질을 유전자 차원에서 증명할 수 있는 환경이 조성된 것이다. 더 나아가 체질과 관련되어 획득한 유전정보를 체질에 의거한 한약제의 처방에 활용하여 약물의 오용과 남용을 방지하는 동시에 치료효과는 더욱 극대화 할 수 있어 질병치료율을 높이고 맞춤형 약물의 개발과 처방이 가능해질 것이다.

## 결 론

사상체질을 과학적으로 이해하려는 노력중의 하나로서 유전자를 이용한 연구는 한의학계에서 최근 생명과학의 비약적 발전에 따라 더욱 활발해 지고 있다. 하지만 아직도 체질에 특이적인 유전자는 밝혀진 것이 없다. 다만 그중에서도 ACE와 UCP-1의 경우 네 가지 모든 체질에 대한 변별력을 갖는 것으로는 밝혀지지 않았지만 ACE는 체력과 지구력에 관련되어 있으므로 소양인에 대해서, 그리고 UCP-1은 비만과 관련이 있는 것으로 보고됨으로써 태음인에 대해서 유의성이 있는 유전자로 활용할 수 있다.

이와 같이 유전적 기능이 있으면서 동시에 체질진단요소와 관계되는 유전자를 더 많이 발굴하면 체질유전자로 삼아 진단과 치료에 충분한 가치가 있을 것으로 사료된다. 한편 체질유전자의 발굴은 이미 언급한 DNA chip을 이용하면 비용은 기존의 방법에 비하여 좀 더 소요되었지만 연구 시간을 획기적으로 줄이면서 적은 노력으로도 많은 성과를 거둘 수 있을 것으로 생각된다. 이미 개발되어 활용되고 있는 생명과학적 방법을 사상체질에 접목하여 체질을 진단하고 증명하기 위해서는 한의학계 내에서 체질과 관련된 진단법, 치료법 등을 먼저 통일하여 표준화하고 객관화 하는 작업이 선행되어야 할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

· 이 논문은 한국한의학연구원 2005년도 기관고유사업 [한의

학 임상DB 구축 및 근거 기반 확보 - 체질 임상 DB 구축 및 체질 진단 객관화에 의해 수행되었습니다.

## 참고 문헌

- Venter, J.C. et al. The sequence of the human genome. *Science*. 291(5507):1304-1351, 2001.
- Altschuler, D., Brooks, L.D., Chakravarti, A., Collins, F.S., Daly, M.J., Donnelly, P. International HapMap Consortium. A haplotype of the human genome. *Nature*. 437(7063):1299-1320, 2005.
- 이제마. 동의수세보원. 보원계, 함흥, 1900.
- 김대운, 이재원, 김달래. 사상체질의 유전성 검토에 대한 통계적 연구. *사상체질의학회지*. 11(1):159-167, 1999.
- 이수현, 윤유식, 김흥기, 김종열. 부모-자식간 사상체질 분포에 대한 임상연구. *동의병리생리학회지*. 18(6):1904-1907, 2004.
- Botstein, D., White, R.L., Skolnick, M., Davis, R.W. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *American Journal of Human Genetics*. 32(3):314-331, 1980.
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., Erlich, H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Pt1:263-273, 1986.
- Mermer, B., Colb, M., Krontiris, T.G. A family of short, interspersed repeats is associated with tandemly repetitive DNA in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*. 84(10):3320-3324, 1987.
- Nakamura, Y., Leppert, M., O'Connell, P., Wolff, R., Holm, T., Culver, M., Martin, C., Fujimoto, E., Hoff, M., Kumlin, E. Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. *Science*. 235(4796):1616-1622, 1987.
- 김민희, 김경석, 지상은, 최선미, 조동욱. 유전적 분석법에 의한 사상체질의 연구. *사상체질의학회지*. 11(1):169-183, 1999.
- 조동욱, 안선경, 김도균, 김대원, 지상은, 이의주, 홍석철, 고병희, 조황성. Amp-FLP을 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구. *사상의학회지*. 9(2):163-173, 1997.
- 육윤영, 김종관, 한병삼, 김경요, 고기덕. 글루타티온 S-전환 효소 다형성과 뇌혈관질환 및 사상체질 사이의 관련성에 관한 연구. *사상체질학회지*. 14(1):123-131, 2002.
- 한성규, 지상은, 최선미. HLA typing을 이용한 체질유전자 분석에 관한 연구. *사상체질의학회지*. 13(1):97-103, 2001.
- 하만수, 고병희, 송일병. 사상체질과 HLA type과의 상관성에 관한 연구. *사상체질학회지*. 14(1):90-99, 2002.
- 이수경, 이성진, 송일병. 사상체질집단의 ADPRT gene 3'UTR region의 단일염기다형성 연구. *사상체질학회지*. 14(2):90-97, 2002.
- 주종천, 배영춘, 권덕윤, 김경요, 김일환. 뇌경색 환자의 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과 사상체질. *사상체질학회지*. 14(1):132-139, 2002.
- 최승훈, 임용빈, 이준우, 김홍열, 강철훈. 사상체질유형과 ACE(angiotensin converting enzyme) 유전자 Type(polymorphism)과의 상관관계. *사상의학회지*. 10(2):283-290, 1998.
- 이수경, 송일병. 사상체질의 유전적 다형성 연구-MTHFR의 단일염기다형성을 중심으로. *사상체질의학회지*. 13(2):177-181, 2001.
- 한성규, 지상은, 최선미. 체질유전자 분석에 관한 연구. *사상체질학회지*. 15(1):109-117, 2003.
- 김선형, 김희정, 홍정미, 윤유식, 고병희, 최선미. 사상체질과 아토피성 질환 유전자의 다형성(IL-4 polymorphism)에 관한 연관성 연구. *사상체질학회지*. 14(2):98-105, 2002.
- 하만수, 고병희, 송일병. 유전자를 이용한 체질유형감별의 방법론에 관한 고찰. *사상체질의학회지*. 11(2):185-194, 1999.
- Montgomery, H.E., Marshall, R., Hemingway, H., Myerson, S., Clarkson, P., Dollery, C., Hayward, M., Holliman, D.E., Jubb, M., World, M., Thomas, E.L., Brynes, A.E., Saeed, N., Barnard, M., Bell, J.D., Prasad, K., Rayson, M., Talmud, P.J., Humphries, S.E. Human gene for physical performance. *Nature*. 393(21):221-222, 1998.
- Kim, K.S., Cho, D.Y., Kim, Y.J., Choi, S.M., Kim, J.Y., Shin, S.U., Yoon, Y.S. The finding of new genetic polymorphism of UCP-1 A-1766G and its effects on body fat accumulation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1741(1-2):149-155, 2005.
- Pastinen, T., Kurg, A., Metspalu, A., Peltonen, L., Syvanen, A.C. Minisequencing: a specific tool for DNA analysis and diagnostics on oligonucleotide arrays. *Genome Research*. 7(6):606-614, 1997.
- Barinaga, M. Will "DNA chip" speed genome initiative? *Science*. 253(5027):1489, 1991.
- Hacia, J.G., Woski, S.A., Fidanza, J., Edgemon, K., Hunt, N., McGall, G., Fodor, S.P., Collins, F.S. Enhanced high density oligonucleotide array-based sequence analysis using modified nucleoside triphosphates. *Nucleic Acids Resesearch*. 26(21):4975-4982, 1998.
- Gunderson, K.L., Steemers, F.J., Lee, G., Mendoza, L.G., Chee, M.S. A genome-wide scalable SNP genotyping assay using microarray technology. *Nature Genetics*. 37(5):549-554, 2005.
- Um, J.Y., Joo, J.C., Kim, K.Y., Lee, K.M. and Kim, H.M. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and traditional Sasang classification in Koreans with cerebral infarction. *Hereditas* 138:166-171, 2003.
- Um, J.Y., Kim, H.M., Park, H.S., Joo, J.C., Kim, K.Y., Kim, Y.K. and Hong, S.H. Candidate genes of cerebral infarction and traditional classification in Koreans with cerebral infarction. *Intern J. Neuroscience*. 115:743-756, 2005.

30. Kim, J.W., Seo, J.C. and J., T.Y. Genetic polymorphism of interleukin 10 gene and Sasang constitution in Bell's Palsy patients. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 19(2):515-519, 2005.
31. Jeong, H.J., Hong, S.H., Park, H.J., Kweon, D.Y., Lee, S.W., Lee, J.D., Kim, K.S., Cho, K.H., Kim, H.S., Kim, K.Y. and Kim, H.M. Yangkyuk-Sanhwa-Tang induces changes in serum cytokines and improves outcome in focal stroke patients. *Vascular Pharmacology*. 39, pp 63-68, 2002.
32. Jeong, H.J., Seo, S.Y., Noh, H.S., Park, H.S., Lee, J.D., Kim, K.S., Cho, K.H., Kim, K.Y. and Kim, H.M. Regulation of TH1/TH2 cytokine production by Chungsim-Yeunja-Tang in patients with cerebral infarction. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 25(1):29-39, 2003.
33. Choi, J.S., Jung, S.W., Ju, J.C., Lee, S.W., Kim, K.Y. and Kim, H.M. Cytokine production regulation in human astrocytes by a herbal combination (Yuldahansotang). *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 24(1):55-67, 2002.