

## Original Article

# Keyword network analysis in stem cell research area

Hae-Lan Jang\*

Department of Nursing Joongbu University, Geumsan 32713, Korea

This study conducted a social network analysis to investigate stem cell research which was actively being studied as an alternative for the treatment of intractable diseases due to infinite proliferation and differentiation ability. Papers were extracted from the PubMed database (DB) on the subject of 'Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) and Embryonic Stem Cells (ES)', and 'Adult Stem Cell (AS) and Mesenchymal Stem Cell (MS)'. Medical Subject Headings (MeSH) term was filtrated from each area. MeSH term of iPS and ES field was 148 (international), 71 (domestic), otherwise AS and MS were 89 (international), 78 (domestic). Keyword networks were visualized using degree centrality value and the core keywords compared. There was no difference in iPS and ES field compared with the domestic and international high-ranked keywords. Gene Therapy in the international level, Liver Regeneration and the Umbilical Cord in domestic were highly centered. In AS and MS fields, Neuron was high degree centrality both. Time lagged high ranked 30 keywords in slope were different, 'Adipose Tissue' increased both, otherwise 'Stem Cell Transplantation' did domestically. Although the absolute amounts of the research papers are different, research subjects had become similar to international trends following certain time lags. On the other hand research is conducted on the specific subjects in Korea. Keyword analysis will be useful method for searching a subject to actively being studied in stem cell research area.

**Key words:** keyword network analysis, degree centrality, stem cell, research trend, MeSH term

## Introduction

신체의 어떤 조직이나 기관에 질병이 생겼을 때 줄기세포 (stem cell)로부터 분화된 같은 종류의 세포가 병든 세포를

대체할 수 있는 줄기세포를 이용한 세포대체 치료법[1]은 질병 치료를 위한 미래의 희망이며 치료제 개발을 통해 엄청난 부가가치를 창출할 수 있는 연구 분야이다. 사이언스지는 2000년에 20세기 인류에 커다란 영향을 미친 위대한 10대 성과로 의과학 분야에서는 유일하게 줄기세포를 선정하였고, 네이처는 2007년에 10대 과학성과로 만능유도줄기세포를 선정하였다[2]. 줄기세포 연구는 1957년 골수이식 성공 이후 1998년 미국에서 인간배아줄기세포가 확립되었고 2007년 일본에서 인간체세포에서 유도된 만능유도줄기세포 제조 등 국제적으로 줄기세포 연구가 활발하게 진행되어 왔다[3,5]. 줄기세포란 생체 내에서 기능하고 있는 세포들의 근원이며 무한한 자가재생 능력을 가지고 있으며 적절한 생체신호와 외부자극에 의해 특정한 세포로 분화할 수 있는 세포를 말한다[4]. 이론적으로 줄기세포는 모든 세포로 분화될 수 있어 손상된 장기의 기능을 근본적으로 재생시키는 것이 가능하므로 현대의학으로는 치료할 수 없는 난치병 치료를 위한 기술로 사용할 수 있다. 또한 신약개발, 질병의 원인 규명, 암 연구 등 적용범위가 무한한 연구영역이다[1,3]. 따라서 정부에서도 2002년 초 세포융용연구사업을 21세기 프론티어사업에 포함시키고 연간 100억원 규모의 연구비를 총 10년간 지원하였다[6]. 하지만 2005년 체세포 복제사건으로 인해 줄기세포연구 윤리가 강화되고 변화된 사회적인 분위기와 연구비 확대 지원이 이루어지지 않아 국내 줄기세포 연구 활동이 위축되었다. 이로 인해 국제적인 연구 경쟁력 저하가 우려되자 정부는 줄기세포 활성화 방안으로 2006년 5월에 줄기세포연구 종합추진계획에 따라 2015년까지 10년간 4,300억원을 지원하여 생명공학의 중요한 원천기술인 줄기세포 연구의 활성화를 위해 연구개발 투자를 증가시켰다[2]. 줄기세포 연구가 진행되면서 PubMed DB에서 국내 연구자가 발표한 논문이 2001년부터 검색되기 시작하였고 2005년 이전까지는 불과 배아줄기세포 분야에서 5편, 성체 줄기세포 분야에서 37편 만이 검색되었다. 연구개발 투자가 재개되고 1차 세포융용사업이 마무리되어 성과물이 나오기 시작하면서 발표 논문 수가 증가하였고 2010년부터 2012년까지 188편, 176편으로 급격히 증가하였다. 따라서 국내 줄기세포 연구 초기부터 1차 프론티어사업이 종료된 2012년까지 발표된 연구논문을 대상으로 연구주제를 확인하고 국제적인 추세와 비교하여 국내 연구동향을 파악할 필요가 있다.

\*Corresponding author: Hae-Lan Jang

Department of Nursing Joongbu University, Geumsan 32713, Korea

Tel: +82-41-750-6264, E-mail: hljang@joongbu.ac.kr

연구동향은 SCI[7], Scopus[8] PubMed[9,10] 등의 데이터베이스에 등재된 논문의 서지정보를 활용하며 이들 데이터베이스에서 제공하는 논문을 대상으로 키워드를 추출하여 동시출현 키워드분석[9]을 하거나, 논문의 인용정보를 이용하여 동시인용분석[11]을 함으로써 파악하여 왔다. 동시인용분석은 학문의 전반적인 흐름은 관찰할 수 있으나 세부 연구주제에 대한 파악이 어려운 단점이 있다[12]. 출간된 논문에서 추출한 키워드들을 분석하는 동시출현 키워드 분석은 연구주제의 실제적인 내용을 확인하여 시각화시킬 수 있는 장점이 있어[13] 동시인용분석이 가지는 분석적 문제를 간결하게 처리할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 해외의 경우 PubMed DB에서 논문을 추출하여 MEDLINE에서 부여한 의학용어 주제어(Medical Subject Headings; 이하 MeSH)를 기반으로 부여된 키워드를 추출하고 동시출현 키워드분석으로 키워드 네트워크를 구현하였다. MeSH 용어란 미국국립의학도서관에서 책, 논문 등을 분류하기 위해 사용하는 계층적으로 통제된 의학어 분류집으로[14] 국제적으로 많은 기관에서 의료 정보와 논문, 책, 자료를 색인하기 위해 사용하고 있다. 저자마다 다르게 색인하는 동일한 개념을 누락없이 모두 검색할 수 있으며 서지데이터베이스의 키워드와 같은 개념으로 의학문헌의 색인과 목록에 통일성과 일관성을 부여한다는 점에서 타 데이터베이스와 구별되는 독창성을 가지고 있다[15]. 또한 계층화되고 통제된 시소러스(thesaurus)로 생의학 분야의 어휘를 개념상으로 분류한 일종의 용어사전으로 국제적인 데이터베이스의 색인을 위하여 MeSH 용어를 사용한다[15]. 본 연구에서도 키워드 색인에 일관성이 있으며 동일한 개념의 키워드 누락을 최소화하기 위해 MeSH 용어를 사용하였다. 국내의 경우 MeSH 용어에 기반하여 대장암 분야[16], 암유전자 분야[17] 등 한 영역을 대상으로 연구동향을 파악한 연구들은 있으나, 줄기세포 분야처럼 주제별로 연구 스펙트럼이 다양한 분야를 대상으로 세부영역별로 분류하여 연구동향을 파악한 예는 없었다. 따라서 본 연구는 줄기세포연구 초기부터 2012년까지 줄기세포 세부영역별 연구논문을 대상으로 MeSH 용어를 추출하여 사회네트워크분석(Social Network Analysis)을 하였다. 추출된 키워드는 연결정도 중심성(degree centrality)을 기준으로 각 영역별로 주요 키워드를 확인하고 그 결과를 키워드 네트워크로 구현하여 시각화하였다. 또한 키워드의 변화를 확인하기 위해 구간별로 나누어 키워드 변화를 국제적인 추세와 비교 분석하였다.

## Materials and Methods

### 연구대상 논문 추출

줄기세포분야의 분석대상 논문은 미국국립의학도서관(National Library of Medicine, NLM)의 PubMed DB에서 추출하였다. 논문은 연구의 특성을 고려하여 줄기세포분야 전문가 2인의 의견을 반영하여 두 영역으로 분리하여 추출하였다. 첫 번째 영역은 만능유도줄기세포(Induced Pluripotent Stem Cells, iPS)와 배아줄기세포(Embryonic Stem Cells, ES), 두 번째 영역은 성체줄기세포(Adult Stem Cells, AS)와 중간엽줄기세포(Mesenchymal Stem Cells, MS)에 대한 세부주제별로 논문을 추출한 후 국내 연구동향을 파악하기 위해 소속을 Korea로 제한 검색하여 국내 연구

자가 발표한 논문을 분리하여 추출하였다.

만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 한 논문은 ("Induced Pluripotent Stem Cells"[MeSH Terms] OR "Embryonic Stem Cells"[MeSH Terms])으로 PubMed에서 검색한 결과 1983년부터 2012년까지 6,238편의 논문이 검색되었고 동일한 검색식으로 소속을 Korea로 제한 검색하여 [("Induced Pluripotent Stem Cells"[MeSH Terms] OR "Embryonic Stem Cells"[MeSH Terms]) AND Korea[Affiliation]] 270편의 논문을 추출하였다. 성체줄기세포를 주제로 한 논문은 '(Adult Stem Cell[MeSH Terms]) OR (Mesenchymal Stem Cell[MeSH Terms])' 으로 PubMed 검색한 결과 1995년부터 2012년까지 8,975편의 논문을 추출하였고 동일한 검색식으로 소속을 Korea로 제한 검색하여 580편의 논문을 추출하였다.

### 연구대상 키워드 추출

사회네트워크분석을 위한 키워드는 MeSH 용어를 사용하였으며 분석대상 키워드는 줄기세포 하위주제 분야별 국내외 논문에 색인된 MeSH 용어를 추출하였다. 분석대상 키워드 선정은 1차로 중복 출현한 키워드를 정리하고 연구대상의 속성 및 연구방법과 관련된 체크태그(check tag)를 제외하였다. 체크태그란 MeSH 용어 중 human, sex, age 등 연구대상의 속성을 나타내는 용어와 비교연구, 사례연구, 통계분석 등 연구방법을 포함하며 모든 논문에 일괄적으로 부여되는 용어이다[15].

1차로 정리된 키워드를 대상으로 줄기세포 연구분야 전문가 2인과 색인 전문가 1인이 검토하여 동일한 의미의 용어를 범주화한 후 MeSH 용어로 매칭하여 최종적으로 분석대상 키워드를 선정하였다. 예를 들어 Endoderm, Ectoderm, Trophoblast 등은 'Germ Layer' 로 Bone Marrow Transplantation을 'Mesenchymal Stem Cell Transplantation' 으로 Parkinsonian disorders를 'Parkinson disease' 로 Acute Kidney Injury, Kidney Neoplasms을 'Kidney Disease' 로 수정하여 키워드를 정리하였다. 정리된 키워드를 대상으로 연도별 상위 100개의 주제어를 모아 중복 출현된 키워드를 제외한 후 최종 분석대상 키워드로 선정하였다. 만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 해외에서 발표된 6,238편의 논문으로부터 총 80,508개의 키워드를 추출하였으며 중복출현 키워드를 제외하고 4,793개의 키워드를 확인하였다. 체크태그를 제외하고 연도별로 상위 100개의 키워드를 모아 중복되는 키워드를 제거하여 148개의 주요 키워드를 분석대상으로 정하였다. 국내의 경우 총 270편의 논문으로부터 4,011개의 키워드를 추출하였고 중복 키워드 제거한 후 1,009개의 키워드를 동일한 방법으로 정리하여 최종적으로 71개의 키워드를 선정하였다.

성체줄기세포와 중간엽줄기세포분야의 논문을 대상으로 동일한 방법으로 정리하여 분석대상 키워드를 선정하였다. 해외에서 발표된 8,975편의 논문에서 중복을 제외한 5,770개 키워드 중 최종으로 89개의 키워드와 국내 연구자가 발표한 580편의 논문에서 추출된 1,615개의 키워드 중 76개의 키워드를 선정하였다.

### 분석 방법

줄기세포분야 연구동향을 확인하기 위해 사회네트워크분

석을 하였으며 핵심 키워드를 확인하고 키워드간의 관계를 보기 위해 사회네트워크분석 기법인 연결정도 중심성을 확인하였다. 분석 프로그램은 사회네트워크분석 소프트웨어 NetMinor (사이람, 서울)를 사용하였다.

사회네트워크분석이란 1차원적 공간 내에서 점과 선의 관계로 표시되며 점은 연구자 혹은 연구주체 등을 나타내며 선은 점들의 연결정도(degree)를 보여준다. 연결정도 크기는 연결정도 중심성으로 표현되며 키워드 사이 연결정도가 클수록 연결정도 중심성은 증가한다[18]. 연결정도 중심성은 한 키워드와 직접적으로 연결된 키워드 수를 전체 키워드의 연결 횟수에 대한 비율로 나타낸 값(centrality value)으로 연결정도 중심성 값(degree centrality value)이 높은 키워드일 경우 활발하게 연구되는 주제로 해석할 수 있으며, 연구자일 경우 연구성과가 높은 연구자로 해석할 수 있다. 키워드 네트워크 분석을 위해 출현된 키워드 모두를 한 네트워크에 구현하기 어렵다. 따라서 일정 수준 이상의 연결정도 중심성 값을 가진 핵심 키워드를 대상으로 네트워크를 구현하기 위해 가지치기 기법을 사용하였다[18]. 분석대상 키워드 148개를 대상으로 5가지치기를 하면 64개의 키워드가 네트워크 상에 나타나며 일정 크기 이상의 키워드를 대상으로 네트워크를 구현할 수 있다.

### 국내외 연구동향 비교 및 연구동향 추이 분석 방법

2개 연구분야별 국내외 연구동향을 확인하기 위해 각 연구분야별 전체 키워드 네트워크를 구현하여 주요 키워드를 비교하였다. 또한 구간별 키워드 변화를 확인하기 위해 일정한 간격으로 구간을 나누어 키워드 네트워크를 구현하였으며 구간별로 주요 키워드들의 변화를 확인하였다. 구간별 연구동향은 2005년 이전은 5년 단위로 2006년 이후에는 연구논문이 많이 증가하였으므로 3년 단위로 구간을 나누어 주요 키워드 변화를 관찰하였다.

## Results

### 발표논문 수 및 분석대상 주요 키워드 특징

해외의 경우 만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 한 논문은 1983년부터 2012년까지 6,238편이 발표되었고 2005년까지는 매년 평균 10편에서 20편 내외로 발표되던 논문이 2005년에 63편을 시작으로 매년 평균 800편 이상 급격하게 증가하였다. 성체줄기세포와 중간엽줄기세포를 주제로 한 논문은 2003년 65편이 발표되었고 2006년 이후 급격한 증가추세를 보였다. 만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 해외에서 발표된 6,238편의 논문으로부터 총 80,508개의 키워드를 추출하였으며 이 중 148개의 키워드를 최종 분석대상 키워드로 선정하였다. 국내의 경우 총 270편의 논문으로부터 4,011개의 키워드를 추출하였으며 이 중 71개의 키워드를 최종 분석대상으로 선정하였다(Table 1). 선정된 키워드 중 국내외 모두 'Embryonic Stem

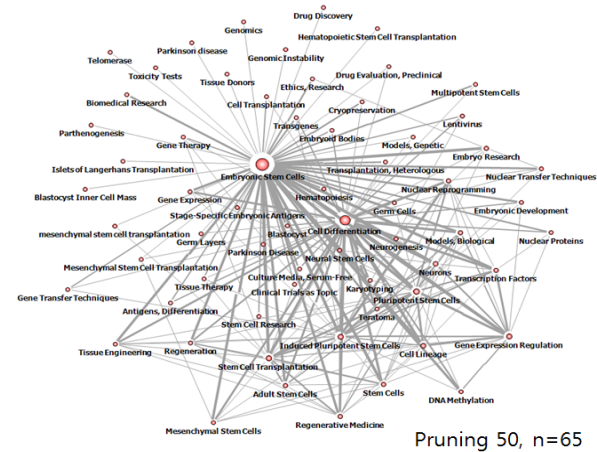


Fig. 1. International *iPS* + *ES* keyword network.

Table 1. Characteristics of article and keywords

character	iPS + ES*		AS + MS†		
	published internationally	published domestically	published internationally	published domestically	
No. of article	before 1990	75	-	-	
	1991-1995	52	-	0	
	1996-2000	58	-	0	
	2001-2005	119	5	648	37
	2006-2010	4,329	13	5,827	367
	after 2011	1,605	188	2,500	176
total	6,238	270	8,975	580	
Total keywords	80,508	4,011	127,113	9,203	
unique keywords	4,793	1,009	5,770	1,615	
major keywords	148	71	89	76	

\* iPS + ES : induced Pluripotent Stem Cells + Embryonic Stem Cells

† AS + MS : Mesenchymal Stem Cells + Adult Stem Cells

Cells', 'Cell Differentiation', 'Gene Expression Regulation', 'Neuron', 'Pluripotent Stem Cells', 'Cell Lineage', 'Induced Pluripotent Stem Cells' 등이 가장 많이 출현된 상위 키워드에 속하였다(Table 2). 키워드 네트워크 분석 결과 해외에서는 'Embryonic Stem Cells' 가 네트워크 중앙에서 연결정도 중심성 값이 높은 신경세포와 조직공학(Tissue Engineering), 재생의학(Regenerative Medicine)을 연결시키며 연구가 진행되었다(Fig. 1). 국제적인 추세와 달리 국내의 경우 'Parthenogenesis' 가 상위

30위 내에 위치하였다. 성체줄기세포와 중간엽줄기세포를 주제로 한 해외에서 발표된 논문 8,975편에서 127,113개의 키워드를 추출하였고 위와 동일한 방법으로 정리하여 89개의 키워드를 선정하였다. 국내 연구자가 발표한 580편의 논문에서 추출한 1,615개의 키워드를 동일한 방법으로 정리하여 76개의 키워드를 선정하였다(Table1). 각 분야의 국내외 상위 30개의 키워드 중 가장 많이 출현된 키워드는 'Mesenchymal Stem Cells', 'Cell Differentiation', 'Cell Proliferation', 'Adipose Tissue', 'Bone Marrow

**Table 2.** High ranked 30 keywords of each category

rank	AS + MS		iPS + ES	
	international keywords	domestic keywords	international keywords	domestic keywords
1	Mesenchymal Stem Cells	Mesenchymal Stem Cells	Embryonic Stem Cells	Embryonic Stem Cells
2	Cell Differentiation	Cell Differentiation	Cell Differentiation	Cell Differentiation
3	Cell Proliferation	Cell Proliferation	Pluripotent Stem Cells	Gene Expression Regulation
4	Bone Marrow Cells	Bone Marrow Cells	IPS**	Neurons
5	Adult Stem Cells	MS Transplantation	Gene Expression Regulation	Pluripotent Stem Cells
6	MS Transplantation	Adipose Tissue	Stem Cell Transplantation	Cell Lineage
7	Tissue Engineering	Gene Expression Regulation	Cell Lineage	iPS
8	Cell Lineage	Chondrogenesis	Neurons	Stem Cell Transplantation
9	Embryonic Stem Cells	Gene Expression	Transcription Factors	Gene Expression
10	IPS	Tissue Engineering	Stem Cells	Embryoid Bodies
11	Osteoblasts	Biological Markers	Nuclear Reprogramming	Transcription Factors
12	Biological Markers	Osteoblasts	Regenerative Medicine	Parthenogenesis
13	Stem Cell Transplantation	Neurons	Adult Stem Cells	Stem Cells
14	Gene Expression Regulation	Adult Stem Cells	Models, Biological	Karyotyping
15	Adipocytes	Adipogenesis	Embryo Research	Blastocyst
16	Adipose Tissue	Adipocytes	Tissue Engineering	DNA Methylation
17	Regeneration	Cell Lineage	Regeneration	Antigens, Differentiation
18	Stem Cells	Liver Regeneration	Gene Expression	Neurogenesis
19	Gene Expression	Stem Cell Transplantation	Karyotyping	Neural Stem Cells
20	Neurons	Embryonic Stem Cells	Mesenchymal Stem Cells	Mesenchymal Stem Cells
21	Chondrogenesis	Transcription Factors	Teratoma	Adult Stem Cells
22	Multipotent Stem Cells	IPS**	DNA Methylation	Nuclear Reprogramming
23	Regenerative Medicine	Multipotent Stem Cells	Nuclear Transfer Techniques	Tissue Engineering
24	Adipogenesis	Stem Cells	Blastocyst	Models, Biological
25	Hematopoietic Stem Cells	Bone Regeneration	Transgenes	Nuclear Transfer Techniques
26	Models, Biological	Umbilical Cord	Embryonic Development	Teratoma
27	Transcription Factors	Telomerase	Transplantation, Heterologous	Nuclear Proteins
28	Pluripotent Stem Cells	Hematopoietic Stem Cells	Biomedical Research	Lentivirus
29	Gene Therapy	DNA Methylation	Lentivirus	Embryonic Development
30	Bone Regeneration	Gene Transfer Techniques	Multipotent Stem Cells	Bone Regeneration

Cells', 'Mesenchymal Stem Cell Transplantation' 등이다. 성체줄기세포연구는 국내외 모두 생물학적 모델을 가지고 뼈, 골수, 조혈세포, 연골세포를 대상으로 이식과 재생에 관한 연구가 진행되고 있었다. 신경세포는 두 영역에서 모두 상위 키워드에 포함되지만 만능유도줄기세포분야와 배아줄기세포 분야에서 보다 많이 연구되는 키워드였으며, 해외에서는 상위 30위 내에 'Gene Therapy' 가 포함되었다.

### 해외 키워드 네트워크 분석

만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 한 논문의

148개의 키워드를 대상으로 핵심 키워드 네트워크를 구현하기 위해 50가지치기를 하였으며 64개의 키워드로 구성된 네트워크를 구현하였다(Fig. 1). 네트워크 상 중심에 가장 커다란 두 개의 점은 'Embryonic Stem Cells' 과 'Cell Differentiation' 이며 두 개의 주제는 'Induced Pluripotent Stem Cells' 와 연결되어 있으나 'Induced Pluripotent Stem Cells' 의 연결정도 중심성값은 'Embryonic Stem Cells' 에 비하여 낮다. 'Induced Pluripotent Stem Cells' 은 MeSH 용어가 2006까지 'Pluripotent Stem Cells' 로 색인되었으며 2007년 이후 역분화 만능유도줄

**Table 3.** International time lagged high ranked 30 keywords in AS and MS

rank	'03-'05	'06-'08	'09-'12
1	Mesenchymal Stem Cells	Mesenchymal Stem Cells	Mesenchymal Stem Cells
2	Cell Differentiation	Cell Differentiation	Cell Differentiation
3	Bone Marrow Cells	Bone Marrow Cells	Cell Proliferation
4	Tissue Engineering	Cell Proliferation	Bone Marrow Cells
5	Cell Proliferation	Adult Stem Cells	Adult Stem Cells
6	MS Transplantation	MS Transplantation	MS Transplantation
7	Osteoblasts	Tissue Engineering	iPS
8	Cell Lineage	Osteoblasts	Tissue Engineering
9	Adipocytes	Cell Lineage	Embryonic Stem Cells
10	Gene Expression	Stem Cell Transplantation	Biological Markers
11	Hematopoietic Stem Cells	Embryonic Stem Cells	Cell Lineage
12	Stem Cells	Adipocytes	Osteoblasts
13	Chondrogenesis	Gene Expression Regulation	Stem Cell Transplantation
14	Multipotent Stem Cells	Regeneration	Gene Expression Regulation
15	Regeneration	Biological Markers	Adipose Tissue
16	Biological Markers	Stem Cells	Regeneration
17	Stem Cell Transplantation	Multipotent Stem Cells	Adipocytes
18	Adipose Tissue	Neurons	Stem Cells
19	Gene Therapy	Adipose Tissue	Regenerative Medicine
20	Bone Regeneration	Gene Expression	Chondrogenesis
21	Transcription Factors	Chondrogenesis	Neurons
22	Neurons	Models, Biological	Multipotent Stem Cells
23	Adenoviridae	Hematopoietic Stem Cells	Gene Expression
24	Gene Expression Regulation	Adipogenesis	Adipogenesis
25	Gene Transfer Techniques	Transcription Factors	Pluripotent Stem Cells
26	Transplantation, Heterologous	Gene Therapy	Models, Biological
27	Hematopoietic SC Transplantation	Pluripotent Stem Cells	Hematopoietic Stem Cells
28	Models, Biological	Regenerative Medicine	Transcription Factors
29	Pluripotent Stem Cells	Transplantation, Heterologous	Nuclear Reprogramming
30	Transplantation, Homologous	Bone Regeneration	Umbilical Cord

기세포가 제작되고 논문에서 공식적으로 사용되었으므로 ‘Induced Pluripotent Stem Cells’ 로 수정되었다[19]. 따라서 두 개의 용어는 동일한 의미이나 연도별로 키워드의 출현빈도가 구별되어야 하므로 별개의 용어로 분석하였다. 네트워크분석 결과 키워드간의 연결을 확인할 수 있었으며 신경세포를 대상으로 파킨슨병에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있음을 육안으로 확인할 수 있다. 성체줄기세포와 중간엽줄기세포 논문의 89개 키워드를 대상으로 80 가지치기하여 61개의 키워드로 전체 네트워크를 구현하였으며 ‘Mesenchymal Stem Cells’, ‘Cell Differentiation’, ‘Cell Proliferation’, ‘Adipose Tissue’, ‘Bone Marrow Cells’ 등이 연결정도 중심성이 높았으며 ‘Tissue Engineering’ 에 대한 연구가 활발하였다(Table 2).

**국내 키워드 네트워크 분석**

만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 한 논문의 71 개의 주제어를 대상으로 핵심 키워드 네트워크를 구현하였다. 해외와 동일하게 두 개의 주요 키워드인 ‘Embryonic Stem Cells’ 와 ‘Cell Differentiation’ 중심으로 네트워크를 형성하였다. 전체 키워드 네트워크와 구간별 키워드 네트워크는 네트워크상 밀도의 차이는 있지만 국제적인 추세와 유사하였다. 성체줄기세포와 중간엽줄기세포 논문에서 추출된 95개 키워드를 대상으로 5 가지치기하여 52개의 키워드로 네트워크를 구현하였으며 ‘Mesenchymal Stem Cells’, ‘Cell Differentiation’, ‘Cell Proliferation’, ‘Adipose Tissue’, ‘Bone Marrow Cells’ 등이 연결정도 중심성 값이 높았다(Fig. 2).

**구간별 키워드 네트워크 분석**

키워드의 변화를 구간별로 확인하기 위해 2005년 이전은 5년 단위로 2006년 이후에는 3년 단위로 구간을 나누어 키워드 네트워크를 관찰하였다. 만능유도줄기세포와 배아줄기세포를 주제로 한 논문은 전 구간에 걸쳐 ‘Neuron’ 이 상위

에 위치하였으며 1980년대, 1990년대에는 ‘Teratoma’, ‘Blastocyst’ 등이 상위를 차지하다가 점차 감소하는 추세를 보였다. 2000년 이전에는 ‘Embryonic Stem Cells’ 이 주요 네트워크와 분리되어 작은 네트워크를 형성하였다. 2001년 이후에는 ‘Embryonic Stem Cells’ 가 주요 네트워크에 등장하였고, ‘Pluripotent Stem Cells’ 도 연결정도 중심성 값이 증가하면서 중심네트워크에 진입하였다. 2008년 이후에는 ‘Induced Pluripotent Stem Cells’ 가 연결정도 중심성 값이 증가하며 중심네트워크의 주요 키워드로 등장하였다. 국제적인 경우 ‘Neuron’, ‘Models, Biological’, ‘Nuclear Transfer Technique’, ‘Nuclear Programming’, ‘Regenerative Medicine’ 이 시간이 경과할수록 증가하였다. 국내의 경우 ‘Nuclear Programming’, ‘Nuclear Transfer Technique’ 주제가가 국제

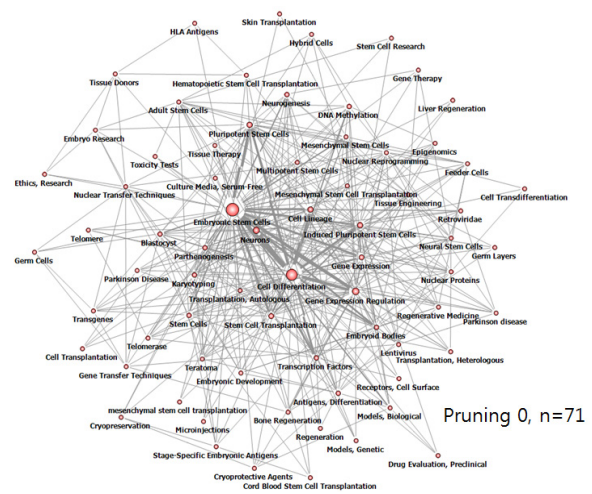


Fig. 2. iPS + ES keywords network In Korea.

Table 4. Time lagged keyword slope in AS and MS

international time lagged keyword slope					domestic time lagged keyword slope				
keyword	degree	centrality	value	slope	keyword	degree	centrality	value	slope
1 Cell Differentiation	30.39	101.39	242.45	106.03	Cell Differentiation	2.00	6.85	7.79	2.89
2 Cell Proliferation	8.77	43.95	112.36	51.80	Cell Proliferation	0.67	2.80	3.87	1.60
3 Bone Marrow Cells	16.02	47.16	84.07	34.02	Bone Marrow Cells	0.99	2.91	2.88	0.95
4 iPS	0.00	0.32	61.84	30.92	MS Transplantation	1.65	2.83	2.11	0.23
5 MS Transplantation	8.09	32.23	63.80	27.85	Adipose Tissue	1.97	1.81	2.43	0.23
6 ES	0.34	14.39	53.84	26.75	Gene Expression Regulation	0.27	1.57	1.89	0.81
7 Tissue Engineering	10.82	28.07	57.02	23.10	Chondrogenesis	0.43	1.55	1.12	0.35
8 Biological Markers	2.95	14.16	44.59	20.82	Gene Expression	0.56	1.39	1.01	0.23
9 Cell Lineage	7.11	19.20	44.45	18.67	Tissue Engineering	0.45	1.39	0.88	0.21
10 Stem Cell Transplantation	2.93	14.64	37.68	17.38	Biological Markers	0.05	1.20	1.33	0.64

적인 추세보다 5년 정도 늦게 상위 키워드에 등장하였으며 ‘Parthenogenesis’가 상위에 위치하였다. 성체줄기세포와 중간엽줄기세포분야는 국제적인 경우 2005년 이전까지는 ‘Gene Therapy’가 중심네트워크에서 주요한 키워드였으며 이후 ‘Gene Therapy’ 키워드는 구간별로 연결정도 중심성이 감소하였고 ‘Tissue Engineering’은 비슷한 수준을 유지하였으며 ‘Biological Markers’는 연결정도 중심성이 구간별로 상승하였다. 국제적인 연구는 골수세포, 뼈세포, 연골세포, 신경세포 등 다양한 조직세포를 연구하며 ‘Biological Markers’에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며 ‘Regenerative Medicine’의 연결정도 중심성이 증가하는 추세를 보였다(Table 3).

국내의 경우 구간별 키워드 변화를 확인한 결과 국제적인 추세와는 다소 차이가 있는 결과를 보였다. 구간별로 특정 장기 혹은 조직 연구가 집중되다가 지속되지 못하고 감소하는 결과를 보였으나 ‘Chondrogenesis’, ‘Adipogenesis’의 연결정도 중심성은 감소하지 않고 일정하게 유지되었다(Table 4). ‘Liver Regeneration’이 03-05년도에 5위에 위치하고 ‘Umbilical Cord’가 06-09년도에 나타난 것은 국제적인 연구 추세와 달리 국내에서 유병률이 높은 질환과 경쟁력 있는 주제를 가지고 연구를 진행하고 있음을 보여주는 결과이다. 국내의 경우 발표 논문의 수가 많지 않고 연구의 시작은 늦었지만 전체적으로는 시간 차이를 두고 해외 연구와 유사해지는 경향을 보였다.

### 구간별 키워드 기울기

구간별 키워드 기울기는 논문의 전체 키워드분석 결과와 차이가 있었고 또한 국내의 경우는 국제적인 추세와 키워드 기울기가 다르게 나타났다. 국내의 경우 ‘Adipose Tissue’가 기울기 값이 상위에 속하는 키워드이며 중심성 값이 증가하는 추세를 보였다. ‘Bone Marrow Cells’는 기울기 상위 10위 내에 있지만 중심성 값은 시간이 경과함에 따라 감소하는 추세를 보였다. 국제적으로는 ‘Stem Cell Transplantation’에 대한 연구가 증가하고 있었다(Table 4).

### Conclusion

본 연구는 줄기세포분야 연구동향을 파악하기 위해 PubMed 데이터베이스에서 줄기세포를 주제로 하는 논문을 추출하여 논문의 내용을 색인한 MeSH 용어를 대상으로 키워드 네트워크를 구현하였다. PubMed에 등재된 학술지라도 일부 학술지만이 MEDLINE에서 MeSH 용어로 색인하고 있으므로 줄기세포를 주제로 하는 모든 논문들이 분석대상에 포함되지 못하였으나 MEDLINE 색인 학술지는 국내외적으로 중요한 학술지에 해당하므로 줄기세포분야 연구동향을 확인할 수 있다. 키워드 분석 시 연구자들이 부여하는 키워드는 동일한 개념을 다르게 표기하므로 키워드를 정제하는데 어려움이 따른다. 이러한 문제를 해결하기 위해 해외에서는 표준화된 MeSH 용어를 사용하여 키워드를 추출하여 누락을 최소화하고 있다. 논문에 MeSH 용어를 부여하는 경우 키워드별 중요도를 구분하여 색인하고 있지만 본 연구에서는 키워드의 중요도를 고려하지 않았다. 따라서 가중치를 부여하여 연구한 결과 [20]와 차이가 있을 수 있다. 보다 정확한 분석을 위해서는 다양한 데이터베이스를 활용하여 논문을 추출하고

중요한 중요한 키워드에 가중치를 부여하여 분석한다면 보다 객관적인 결과를 도출할 수 있을 것이다.

국제적인 연구와 비교하여 분야별 상위 키워드는 국내와 차이가 없었으나 그 연구의 양을 나타내는 네트워크상 연결선의 굵기에 현저한 차이를 보였다. 이는 연구의 양적 차이와 관련이 있으며 해외와 비교하여 국내 줄기세포 분야의 연구개발 지원이 부족하다는 것을 보여주는 하나의 지표이다. 국내의 경우 정부에서는 줄기세포 분야의 연구개발을 위해 2009년 기준 402억원 투자를 했으나 이는 정부 생명공학 연구개발비의 3.4%에 불과하며, 외국과 비교하면 미국의 1/30, 일본의 1/5 수준이다[22]. 국내 줄기세포의 연구기반을 확립하고 연구 활성화를 위해서는 연구개발 투자를 확대하여 연구환경을 개선하여야 할 것이다.

성체줄기세포분야는 ‘Bone Marrow Cells’, ‘Hematopoietic Stem Cells’, ‘Osteoblasts’, ‘Adipocytes’, ‘Neurons’을 대상으로 다양한 실험기법으로 ‘Regenerative Medicine’ 영역에 대한 연구가 국내외에서 공통적으로 연구되고 있었다. 국제적으로는 ‘Gene Therapy’가 상위 30위 내에 등장하였고 국내의 경우 국제적인 추세와 다르게 ‘Umbilical Cord’, ‘Liver Regeneration’이 30위 내에 주요 키워드로 등장하였다. 또한 제대혈에 대한 연구[23,24,25]와 간질환 환자의 치료를 위해 간세포 재생에 대한 연구[26,27,28]도 활발하게 진행되고 있었다. 국제적인 공통 주제와 동시에 국내의 특수한 질환 치료를 위한 연구가 진행되고 있음을 알 수 있었으며 이러한 결과는 암유전체 연구 등에서 보여준 연구동향과 유사하였다. 전반적으로 국내 연구자들은 국제적인 추세에 따른 연구와 함께 국내 경쟁력 있는 연구분야에 집중하며 연구성과를 내려는 노력을 동시에 진행하고 있었다. 구간별로 연구주제 변화를 확인한 결과 배아줄기세포의 경우 국내의 공통적으로 줄기세포와 관련된 키워드와 연구기법을 제외하면 ‘Neuron’이 주요 키워드였으며 구간별로 상위에 위치하였으므로 지속적으로 중요하게 연구될 것으로 예측된다. 2016년 줄기세포 치료제 동향보고서에서도 신경세포 연구는 2012년부터 2016년 까지 최근 4년간 점유율이 지속적으로 증가하였다[29]. 반면 골수줄기세포는 2010년부터 2012년 사이 비중이 임상연구 비중이 55%로 가장 높았으나 2013년 이후 최근 4년은 전체의 20-30%로 감소하였다. 또한 지방조직과 제대혈은 골수줄기세포 다음으로 많이 임상실험이 진행되고 있었다[29]. 국내 구간별 키워드 변화에서도 골수줄기세포가 중심성 값이 점차 감소하는 추세를 나타냈고 반면 지방조직은 중심성 값이 증가하는 추세를 보였으며 국제적인 추세와는 다르게 제대혈이 국내 상위 30위에 속하는 키워드였다. 2016년 줄기세포 치료제 동향보고서 분석과 본 연구결과가 유사한 것을 볼 때 구간별 키워드 네트워크 분석은 향후 연구추이를 예측할 수 있는 유용한 도구임을 알 수 있었다. 또한 줄기세포분야에서 최근 3-4년간 기질혈관분획(vascular stromal fraction)에 대한 연구가 급격히 증가되었다[29,30]. 기질혈관분획은 MeSH 용어로 ‘Stromal Cell’로 색인하고 있다. 빈도수 상위 키워드를 대상으로 분석한 본 연구에서는 핵심 키워드에 포함되지는 않았다. 따라서 핵심 키워드 네트워크 분석과 함께 구간별 기울기 정도가 큰 하위 키워드를 분석한다면 향후 연구가 활발히 될 키워드 예측이 가능할 것이다. 배아줄기세포 분야의 경우 1980년대

‘Teratoma’가 중요한 키워드였다. 생쥐의 정낭에서 발생한 기형암종 세포가 다양한 조직으로 분화됨을 확인하는 연구가 시초였으며 이후 생쥐의 배아줄기세포주가 분리되어 배아줄기세포의 특성에 대한 기초연구가 시작되었으며[4]. ‘Gene Therapy’ 연구로 연결되고 있음을 시기별 키워드 분석을 통해 확인할 수 있었다. 다양한 연구분야에서 시기별 논문의 키워드 변화를 확인하고 국내외 비교가 이루어 진다면 국내 연구자들에게 중요한 연구동향 자료로 이용될 수 있을 것이다. 성체줄기세포의 경우 ‘Bone Marrow Cells’을 이용하여 백혈병이나 빈혈 등을 치료하는 방법이 임상에서 치료제로 사용되고 있으며 조혈줄기세포가 외배엽에서 기원한 신경세포나 내배엽 기원의 간세포로 분화할 수 있다[4]. 또한 본인에게 이식된 경우 면역학적 거부반응을 일으키지 않는 장점이 있으나 조직 속에서 극히 드물게 발견되고 이를 분화된 세포들 사이에서 분리해내는 것이 매우 어렵다. 따라서 다양한 종류의 줄기세포를 비교적 손쉽게 얻을 수 있는 공급원을 얻기 위해 지방조직에서 추출된 기질혈관분화를 이용한 임상연구가 최근에 증가하고 있다[29]. 반면 혈액세포 유래 질병을 제외한 다른 질병에서의 치료적 적용을 위해 ‘Bone Marrow Cells’의 세포분화를 통한 다른 조직의 생성 연구가 지속되고 있음도 확인 할 수 있었다. 또한 키워드의 구간별 변화를 확인 한 결과 해외에서는 성체줄기세포와 배아줄기세포 분야의 연구가 통합적으로 이루어지고 있으며, 각 분야별 연구자들이 공동연구를 통해 효율적인 연구를 진행하고 있음을 알 수 있다. 국내의 경우 폐쇄적인 연구행태로 협동연구가 잘 이루어지지 않고 있으며 연구성과를 보다 향상시키기 위하여 다 학제간 공동연구를 위한 정책적 뒷받침이 필요하다. 국제적으로 기울기가 급격하게 증가하고 있는 키워드는 향후 시간 간격을 두고 국내에서 연구될 확률이 높다고 할 수 있다. 즉 해외에서는 ‘Stem Cell Niche’, ‘Epigenomics’, ‘Drug Delivery Systems’ 등이 기울기가 높은 하위 키워드로 유전체 역학 및 약물 전달시스템 등 치료제 연구와 줄기세포시장 등에 대한 연구가 증가하는 추세를 보였다. 하위 키워드의 변화 확인을 위해 2013년 이후 발표된 논문을 대상으로 추가 연구가 필요하며, 이를 통해 신경질환 연구 이후 가장 많은 임상연구가 진행되는 심장질환, 초기 임상실험단계에 진입한 호흡기 질환 등으로 확장되고 있는 최근의 연구동향[29]을 확인할 수 있을 것이다.

분석 대상에 포함되는 학술지 수가 제한적이고, 추출된 키워드 중 핵심 키워드만 분석대상에 포함되는 점 등 몇 가지 제한 점에도 불구하고 줄기세포 논문을 대상으로 키워드 네트워크 분석을 수행하고 국내외 연구주제 비교, 구간별 키워드 변화를 파악한다면 줄기세포분야 연구동향과 향후 활발하게 연구될 키워드를 제시할 수 있는 하나의 도구로 활용이 가능할 것이다.

## Acknowledgements

이 논문은 2017년도 중부대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의해 수행되었다.

## ORCID

Hae-Lan Jang, <http://orcid.org/0000-0003-2864-5727>

## References

1. Kim DW. Suggestions for activating stem cell research. *Sci technol policy* 2009;6:83-87.
2. Postech Biotechnology Center. Stem cell research and utilization technology. 2008;83:15-20.
3. Kim MW. Stem cell research and application technology. *Sci and technol policy* 2009;6:72-76.
4. Ahn C. Stem Cell Research Status and Prospects. *KSBB. Proc curr biotechnol bioeng(XVII)* 2005;10:51-66.
5. Jung HM. Where did stem cell therapy come from?. *Health Care Policy Forum* 2010;8:116-124.
6. Shon HK. Expectation Dynamics of Embryonic Stem Cell Research: Focusing on the establishment process of Stem Cell. *J Sci Technol Stud* 2008;8:55-96.
7. Yu SY, Lee JY. Journal Citation Analysis for Library Services on Interdisciplinary Domains: A Case Study of Department of Biotechnology, Y University. *J Korean Soc Inform Mana* 2008;25:284-291.
8. Yeo WD, Sohn ES, Jung ES, Lee CH. Identification of Emerging Research at the national level: Scientometric Approach using Scopus. *J Inform Manag* 2008;39:95-113.
9. Alberto C, Peter K, Simon M, Grant L, Andrei M. Mapping the emergence and development of translational cancer research. *Eur J Cancer* 2006;42:3140-3148.
10. Zheng HC, Yan L, Cui L, Guan, YF, Takano Y. Mapping the History and Current Situation of Research on John Cunninghamvirus-a bibliometric analysis. *BMC Infect Dis* 2009;9:1471-2334.
11. Small H. Co-citation in the scientific literature: a new measure of the relationship between two documents. *J Am Soc Inform Sci* 1973;24:265-269.
12. Jung MS, Chung DJ. Co-author and Keyword Networks and their Clustering Appearance in Preventive Medicine Fields in Korea: Analysis of Papers in the Journal of Preventive Medicine and Public Health, 1991~2006. *J Prev Med Public Health* 2008;41:1-9.
13. Lee WH, Kim YM, Park GR, Lee MH. A Study on the Emerging Technology Mapping Through Co-word Analysis. *Korean Manag Sci Rev* 2006;23:77-93.
14. Kwan AK, Chae YM. The Study on Subject Words of Korean Medical Informatics by Expanded MeSH. *J Korean Soc Med Inform* 2002;8:91-98.
15. Kim SY. From the Mash index to search. 2007; Seoul. Korea Medical Library Association.
16. Shon DK. Generation and Analysis of the Research Network for Colorectal Neoplasms. Chungbuk National University, 2011.
17. Jang HL. Analysis of Research Subject Network in the Field of Oncogene. *J Korea Technol Innov Soc* 2012; 15:369-399.



18. Sohn DW. Social Network Analysis(Seoul): Gyeongmunsa; 2010.
19. <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D 057026>
20. Kiadó A. Co-word analysis of the trends in stem cells field based on subject heading weighting. *Scientometrics* 2011;88:133-144.
21. Jang HL, Kang GW, Lee YS, Tak YJ. An Analysis of Medical Articles Published Domestically and Abroad by Korean Researchers from 1960 to 2008. *J Korean Soc Libr Inform Sci* 2011;45:259-277.
22. Jin HJ, Park SK, Oh W, Yang YS, Kim SW, Choi SJ. Down-regulation of CD105 is associated with multilineage differentiation in human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 Apr 17;381:676-681.
23. KHIDI. Healthcare R & D Trend Analysis Report(stem cell). 2013(01).
24. Park KS, Jung KH, Kim SH, Kim KS, Choi MR, Kim Y, Chai YG. Functional expression of ion channels in mesenchymal stem cells derived from umbilical cord vein. *Stem Cells* 2007 Aug;25:2044-2052.
25. Park KS, Chai YG, Kim YM. Passing dependent expression of inward rectifying potassium current in human umbilical cord vein- derived mesenchymal stem cells, *J Biomed Transl Res* 2017;18:7-12.
26. Kim DH, Je CM, Sin JY, Jung JS. Effect of partial hepatectomy on in vivo engraftment after intravenous administration of human adipose tissue stromal cells in mouse. *Microsur* 2003;23:424-431.
27. Cho KA, Ju SY, Cho SJ, Jung YJ, Woo SY, Seoh JY, Han HS, Ryu KH. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow. *Cell Biol Int* 2009;33:772-777.
28. Cho JW, Lee CY, Ko Y. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells overexpressing human forkhead box A2 gene in the regeneration of damaged liver tissues. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1362-1370.
29. Ministry of Food and Drug Safety. Development and regulation trend of stem cell therapy(2016). Next Generation Stem Cell-based Drug Evaluation Research Project. 2017.4.
30. Shin SH, Yun TK, Han SK, Jeong SH, Dhong ES, Kim WK. Comparison of the Matrix Synthesizing Abilities of Human Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Fibroblasts. *J Craniofac Surg* 2015;26:1264-1250.