

차세대 치료제 엑소좀의 연구개발 동향

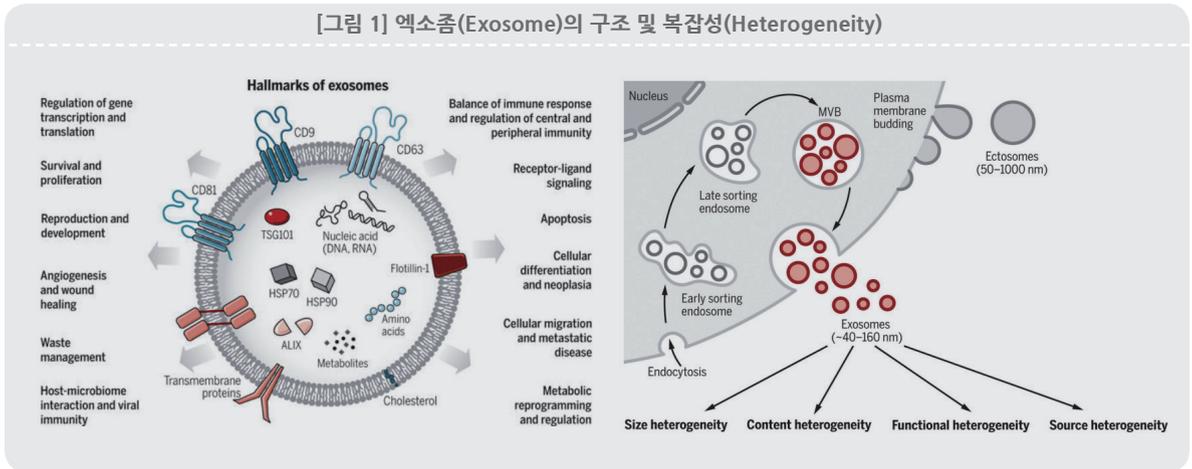
김지운 연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
유승준 대표 (주)메디픽

EVs(Extra cellular vesicles)는 세포가 세포 외부로 방출하는 소낭을 말한다. 엑소좀(Exosome)은 EVs의 하나로, 그 중에서도 가장 작은 20~100nm 정도의 직경을 갖는 소낭성 입자이다. 이는 세포 간 신호전달에 주요한 역할을 수행함으로써 차세대 약물 전달체(Drug Delivery System, DDS)로 주목받고 있다. 특히, 알츠하이머와 같이 질병 특이도가 높은 바이오마커로 쓰일 수 있다는 장점을 가지며 전 세계적으로 관련 기술 연구개발 기업들이 증가하는 추세다.

엑소좀의 성분 및 기능적 연구가 활발히 진행되는 반면, 일반적인 엑소좀 분리정제 기술에 있어 여전히 한계점이 존재한다. 여기에는 단백질, 유전자 및 핵산을 비롯한 다량 생체지표를 포함하고 있기 때문이다. 즉, 수율이 낮고 분리하는데 시간이 많이 소요되며 분리과정에서 손상을 줄 수 있다는 치명적인 단점이 존재한다. 이에 대해, 관련 개발 기업들은 특정 공정으로 분리정제된 엑소좀의 단백질, RNA, 지질 조성 및 양에 대해 일관된 특성을 유지하는 것이 중요하다.¹

로슈, 제츠 파마슈티컬스 등 글로벌 제약사는 물론 국내 제약·바이오 기업들도 ‘엑소좀’을 활용한 치료제 개발에 도전장을 내밀고 있다. 시장조사업체인 DBMR 리서치에 따르면 글로벌 엑소좀 시장은 2021년 117억 7,400만 달러(약 14조원)에서 2026년 316억 9,200만 달러(약 38조원)로 연평균 약 21.9% 성장할 것으로 전망하였다.² 전 세계적으로 시판된 치료제가 없고 아직 시장 진입 초기 단계이지만, 가능성과 잠재력이 크다는 이유 때문이다. 본 브리프에서는 차세대 치료제로 주목받고 있는 엑소좀의 연구개발 현황에 대하여 살펴본다.

[그림 1] 엑소좀(Exosome)의 구조 및 복잡성(Heterogeneity)



출처: The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science(2020)

🏥 글로벌 엑소좀 시장 및 치료제 개발 동향³

엑소좀 기술은 아직 개발 초기 단계로, 주로 전임상, 초기임상 단계에 있다. 나노사이즈의 크기를 가지며 생체 유래 물질이라는 점에서 약물 전달 효과는 높고 부작용은 적기 때문에, 약물, 유전자 및 백신 전달에 다양하게 활용되고 있다.

글로벌 엑소좀 치료제 시장은 엑소좀의 유래(source)에 따라 중간엽 줄기세포(MSC), 혈액 및 체액 등으로 분류되며 치료방법(modality)에 따라 면역치료, 유전자치료 및 화학요법제로 다양하게 분류되고 있다.

이중에서도, 미국 코디악(Codiak Bioscience)은 엑소좀 분야 선두그룹으로 현재 고품질 치료 후보물질인 ‘exoSTING™’ 임상 1/2상, 혈액암 치료제 후보물질 ‘exoIL-12™’ 임상 1상 등을 진행하고 있다. 이외에도 림프종 치료제 후보물질, 간암, 대장암 등에 대한 후보물질 또한 개발 중이다. 이와 관련하여, 최근 론자(Lonza)는 Codiak의 고효율 cGMP 생산을 위한 설비 및 인력을 인수하면서 엑소좀 생산, 정제, 분석법 등 공정 분야에서 글로벌 CDMO로서의 입지를 강화하였다.

[표 1] 글로벌 엑소좀 치료제 Major Player

글로벌 엑소좀 치료제 Major Player			
회사명	핵심 후보물질(Candidate) 및 플랫폼	임상단계	거래 및 협약
	CDC 엑소좀 (백신개발 및 유전질환치료)	전임상 단계	
	CTX 세포주 (뇌졸중에 대한 줄기세포치료)	임상2상	
	exoLL-12™ (피부T세포림프종, CTCL)	임상 1상	*19.01 Jazz Pharmaceuticals 협약 -난치성 암치료제 개발을 위한 협력 계약 체결
	exoSTING™ (고형종양, CDK-002)	임상 1상 / 임상2상	
	exoASO™-STAT6 (간세포암종, HCC)	임상1상	
	Oncogene Targets (고형종양/혈액암)	전임상 단계	
	DeliverEX™	전임상 단계	*17.12 Boehringer Ingelheim 협약 -RNA 치료제 개발을 위한 협력 계약 체결
	Orasome™	-(발견 단계)	*18.07 Roche와 협약 -경구용 antisense oligonucleotides 협력 계약 체결

🏥 국내 기업 엑소좀 치료제 개발 동향

국내에서도 엑소좀과 관련 기술이 주목받고 있으며, 바이오벤처들이 기술 경쟁력을 확보하기 위해 노력하고 있다. 현재, 국내에서는 일리아스바이오로직스의 급성신손상(CSA-AKI)치료제 후보물질 'ILB-202'가 임상 1상을 호주 인체연구윤리위원회(HREC)의 승인을 받았다.

대웅제약은 우수한 줄기세포 기술 기반 엑소좀 생산 및 분석기술을 가진 엑소시스템텍의 투자자(SI) 역할을 하며, 엑소좀과 관련된 파이프라인 임상 공동 개발 협력을 진행하고 있다. 또한 1세대 줄기세포 기업인 프로스테믹스의 경우, 마이크로바이옴 유래 엑소좀인 PSI-401 치료제와 관련하여 임상1상 시험 계획을 신청했다고 '22년 2월 공시하였다. 이밖에도, 엠디문은 세포유래베지클(Cell-derived Vesicle, CDV) 기반의 바이오드론(BioDrone®) 플랫폼 기술을 활용해 엑소좀 치료제를 개발중이며, 엑소코바이오는 '엑소스카트(ExoS CRT™) 라는 고효율 엑소좀 대량 생산기술을 통해 재생 에스테틱 사업을 본격화 하였다.

현재 국내 엑소좀 개발 단계는 초입 단계이지만, 다국적 기업들과의 기술 및 개발 속도에서 큰 격차가 없다는 점에서 주목할만하다. 그러나, 아직까지 나노사이즈 크기의 엑소좀에 안정

적인 물질을 탑재하여 외부로 전달하는 것은 물론 전임상/임상 개발을 위한 분리, 생산 및 품질관리 과정이 어려운 것이 사실이며 극복 해야할 과제로 지적된다.

[표 2] 국내 엑소좀 치료제 Major Player⁴ - 각 기업 홈페이지 참고(임상 진입 단계 기업 중심)

국내 엑소좀 치료제 개발 기업			
회사명	핵심 후보물질(Candidate) 및 플랫폼	임상 1상 IND 신청시기	거래 및 협약
 대웅제약	DW-MSK (조직 재생 치료제)	(개발 진행중)	*'22.01 엑소시스템과 공동개발 MOU 체결
 ILIAS Biologics	CSA-AKI(ILB-202) (급성신손상 치료제)	임상 1상	
 PROSTEMICS	PSI-401 (염증성 장 질환 치료제)	22년 1Q'	*'22.01종근당바이오와 CDMO 계약 체결
 BREXOGEN	BRE-AD01 (아토피성 피부염 치료제)	22년 상반기	

기존 기술 대비 엑소좀의 차별점- 세포 치료제 및 약물전달시스템 (DDS)를 중심으로⁵

엑소좀은 세포막의 구조와 동일한 인지질(phospholipid) 이중막 형태로 이루어져 있어, 안정적인 구조를 가진다. 외막이 내부의 물질을 안정적으로 유지할 수 있기 때문이다.

기존의 세포치료제는 일부 부작용 등의 이슈로 한계점이 지적되었다. 반면, 세포의 특성만을 반영하는 엑소좀 기술의 경우, 순도가 높고 면역반응에 대한 거부 정도가 낮아 안전성이 우수하다는 측면에서 큰 장점을 가진다. 또한, 기존 줄기세포 치료제에서는 생존율과 생착률이 저조하여 효율성이 떨어진다는 것에 비해 엑소좀을 활용하여 체내로 흡수시킬 경우, 이러한 단점을 보완할 수 있다.

또한, 엑소좀은 약물전달체로서의 가치가 매우 크기 때문에, 기존 약물전달시스템(DDS)과 또 다른 차별점을 가진다. 기존의 DDS는 표적전달률이 낮은 반면, 엑소좀은 표적 전달률이 높아 약물 전달 능력이 매우 우수하다. 즉, 엑소좀의 표면막 또는 내막에 치료용 단백질을 탑재시키고, 이를 표적세포에 효과적으로 전달하여 기존에 치료하기 어려웠던 질병 분야에 폭넓게 적용이 가능하다.

[표 3] 기존 플랫폼과 엑소좀 치료제의 비교

구분	기존 줄기세포 치료제	엑소좀 치료제
크기	수천~수만 nm	30~400 nm
효능	생착률 낮음(1% 미만)	우수함
안전성	낮음	유효 성분 강화
유효성분강화	어려움	혈관주사
BBB(Blood-Brain-Barrier)	통과 불가	통과 가능
순도	낮음	높음
안정성	낮음	높음(장기보관 가능)

☺ 엑소좀 기술의 허들 - 엑소좀 분리기술¹

엑소좀 기술이 가지는 희소성 및 가치에도 불구하고, 상업화 단계까지 도달하는데 기술적인 진입 장벽이 존재한다. 대량 생산이 어렵기 때문인데, 이는 엑소좀의 분리기술과 연계된다. 순도가 높은 엑소좀을 분리해내는게 어렵고, 많은 시간이 소요되며 작업의 복잡성으로 인해 생산 수율이 낮기 때문이다. 타겟 물질을 탑재한 엑소좀을 생산하여 제품화까지 진행하는 것 또한 쉽지 않다.

대표적으로, 초원심분리법(Ultracentrifugation)이 가장 많이 사용되는 경제적인 방법이지만, 엑소좀이 아닌 다른 물질이 혼입될 가능성이 있고 수율이 낮다는 측면에서 단점이 존재한다. 크로마토 그래피 및 막여과법 등 다른 방법의 경우, 단백질 오염 및 시료의 손실 가능성 또한 배제할 수 없는 부분이다.

종류	원리	장점	단점	시간	순도	수율
초원심분리법 (Ultracentrifugation)	크기와 밀도차를 이용하여 침전	가장 많이 사용되는 방법으로, 큰 부피의 시료를 분석하기 용이하며 경제적	시간이 많이 소요되며, 수율이 낮음.	>4h	엑소좀이 아닌 물질도 포함 가능	낮음
크로마토그래피법 (SEC)	거대분자를 크기별로 분리	방법이 간단하고, 경제적이며 생물학적 구조 및 기능을 유지	특정 컬럼이 요구 될 수 있으며, 시료 contamination 문제 발생 가능	0.3h	높음	높음
막여과법 (Ultrafiltration)	용해 및 분산된 물질을 입자량 또는 분자량 크기별로 분리	특별한 장비 및 용액이 별도로 필요없음	여과막이 막힐 수 있고, 작은 입자의 엑소좀 손실 가능	<4h	높음	중간
면역친화성 크로마토 그래피법 (Immunoaffinity)	항체 및 관련제제의 특이적인 결합을 이용	엑소좀의 subtype 분리에 대한 정확도 및 특이도가 높음	항체특이성에 대한 요구도가 높고 비용에 대한 부담이 있음	4~20h	높음	중간

맺음말

줄기세포, CAR-T 등의 세포치료제는 암, 퇴행성 질환 등 환자들의 미충족 수요(Unmet needs)가 높은 시장인 반면, 연구를 넘어 상용화 및 개발 단계에서 규제 등의 여러 가지 허들이 존재한다.

엑소좀 또한 매우 작은 크기에 원하는 물질을 탑재해야 하는 등 극복해야 할 부분이 많다. 그러나, 반대로 이러한 부분이 해소된다면 유전자치료, 항암 표적치료, 항노화 등 기존 치료제 및 의료산업에서 매우 핵심적인 물질로 작용할 수 있다.

다국적 제약사들의 엑소좀 개발도 이제 임상 진입을 시작했다. 국내와의 격차가 크지 않다. 최근 몇년 사이 국내 바이오벤처들이 엑소좀을 활용한 치료제 개발을 추진하고 있으며, 이는 신약개발 방식에 있어 기존의 편견을 깬만한 플랫폼으로 큰 잠재력을 가지고 있다.

엑소좀을 활용한 신약개발 기업들은 14개사가 참여, 지난달 23일 ‘엑소좀산업협의회’를 공식 출범시켰다. 엑소좀 관련 기술을 발전시키고 응용 분야 확대와 산업 활성화를 도모하기 위해서다.

현재 회원사는 로제타엑소좀, 브렉소젠, 시프트바이오, 에스엔이바이오, 엑소스텍, 엑소좀 플러스, 엑스코바이오, 엑스포트, 엑솔런스바이오테크놀로지, 엠디문, 엠디헬스케어, 웨이이징엑소바이오, 이언메딕스, 일리아스바이오로직스 등이다. 해당 회원사 중심으로, 초기 R&D 기획단계부터 엑소좀 기술이 적기에 시장에 진입할 수 있도록 지난 4월, 엑소좀 산업 협의회는 식약처 공동 간담회를 진행하였다.⁶

우선, 전임상/임상개발을 원활하게 수행하기 위해서는 엑소좀의 대량생산 공정 개발 방법을 정립하는 것이 시급하다. 정의 내리기 모호하고 어려운 부분들이 많지만, 국내 기업들이 경쟁력 확보를 위해 계속해서 노력한다면 줄기세포를 대체할 수 있는 차세대 치료제로서 각광 받을 수 있을 것이다.

< 참고자료 >

1. Chen, Jiaci, et al. "Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification." *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9 (2022): 811971.
2. Data Bridge Market Research, *Global Exosome Therapeutics Market - Industry Trends and Forecast to 2029*, 2021.12
3. Frost&Sullivan, *Growth opportunities in RNA therapeutics, cancer therapeutics&diagnostics and lung health*, 2021.05
4. 국내 엑소좀 치료제 개발 기업 각 사 홈페이지 참고
5. 광승화, *약물전달시스템의 최신 연구 동향*, BRIC, 2019
6. 팜뉴스, *식약처, 엑소좀 신약 개발기업 21개사와 산업 활성화 도모*, 2022. 04. 08

Writer

김지운 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 연구원

Reviewer

유승준 (주)메디픽, 대표

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 4월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
 KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 50
 ISSN 2508-6812