

# BIO ECONOMY REPORT

March 2022, Issue 36

## 줄기세포 유래 세포외소포를 활용한 뇌졸중치료제 개발 동향

## 줄기세포 유래 세포외소포를 활용한 뇌졸중치료제 개발 동향

김은희 에스엔이바이오,  
연구개발본부장  
반재복 에스엔이바이오,  
사업개발본부장  
김용관 티리보스,  
대표

### 1. 서론 및 개요

#### 가. 뇌졸중

뇌졸중은 뇌혈관이 막히거나 파열로 인해 뇌조직에 손상이 발생하는 질환으로 전세계적으로 6명 중 1명은 앓게 되는 흔한 질환이다. 국내에서만 매년 15만명의 새로운 환자가 발생하며, 사망 및 장애의 주요 원인이 된다. 출혈성 뇌졸중보다 급성 허혈성 뇌졸중이 환자가 더 많으며, 급성 허혈성 뇌졸중은 뇌의 일부분에 혈액공급이 안되어 신경 기능이 상실되는 것이 특징인 만성질환으로 뇌동맥의 혈전이나 색전증 장애에 의해 발생한다. 허혈성 뇌졸중의 병태생리학적 반응은 매우 복잡하며, 발생한 뇌손상 후 복구하는 치료법은 아직 없다. 현재 사용되는 치료법으로는 재개통술 또는 혈전 용해제, 항고혈압 치료제, 항혈소판 치료제, 혈액응고 방지제 등의 치료가 있지만, 급성기 허혈 손상을 치료하는 공인된 치료법은 플라즈미노겐 활성화제(tPA)로 재조합 DNA 기술을 이용해 개발한 혈전 용해제뿐이다. 이러한 치료 접근법도 4.5시간 이내로 제한되고 있다.

[그림 1] 연령별 국내 뇌졸중 발생 예상현황



## 나. 뇌졸중 치료제

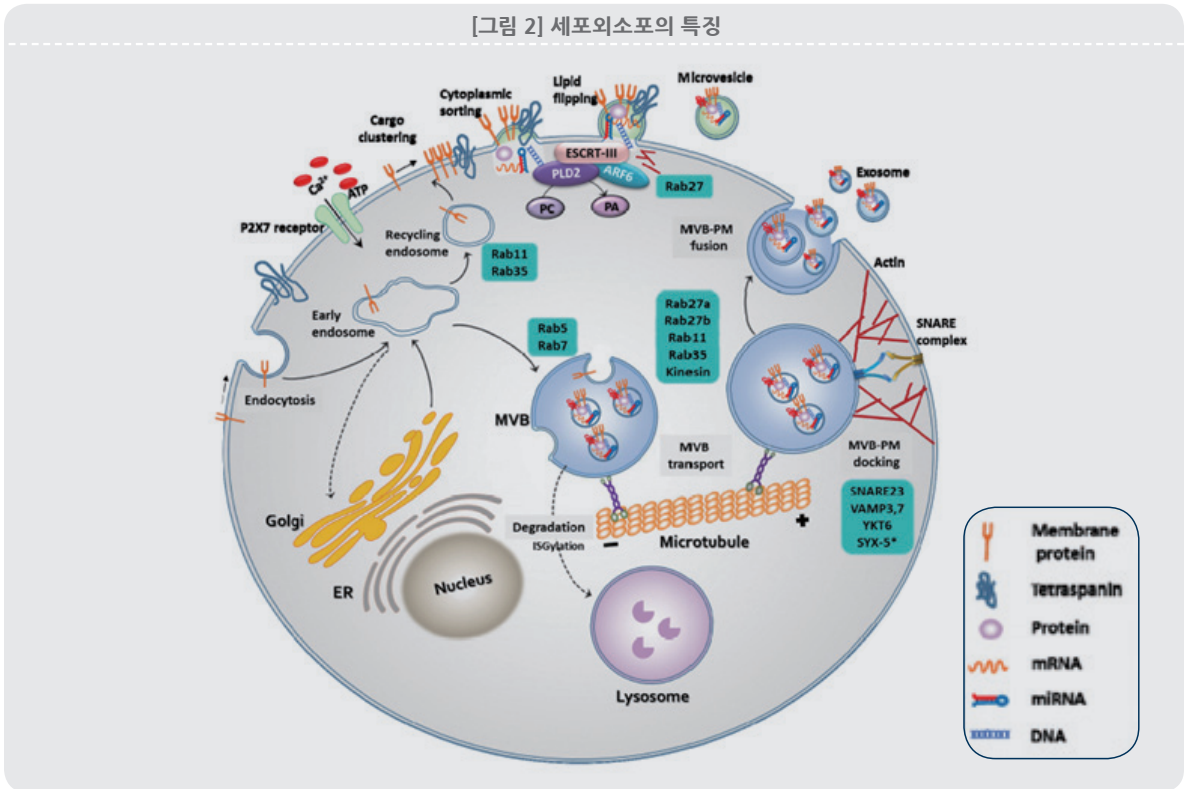
수십년에 걸쳐 신경보호나 신경회복을 위한 신약 후보 물질들이 뇌경색환자 임상시험을 통해 유효성을 확인하는데 모두 실패하였으며, 최근 급성뇌경색 환자에서 nerinetide의 효과에 대한 ESCAPE-NA1의 3상 임상시험에서도 유의한 효과를 보는데 실패하였다(Lancet 2020). 이러한 상황에서 중간엽 줄기세포는 다양한 뇌질환에서 손상된 세포의 대체, 염증 감소와 같은 역할을 하는 것으로 알려지면서 유망한 치료법으로 각광받아 다수의 줄기세포치료제의 임상시험이 있었으나 그 효과를 검증하지 못하였다. 실패의 주된 원인으로 급성기 뇌졸중 환자에게 바로 적용하지 못하는 세포치료제의 한계와 줄기세포치료제의 효능부족, 세포 관련 부작용으로 생각되어지고 있다. 따라서 줄기세포 작용기전인 paracrine 효과를 가지며, 면역반응, 종양발생, 혈관폐색 등을 피할 수 있고, 신속적용이 가능한 장점이 있는 줄기세포 유래 EV 치료제가 새롭게 주목받고 있다.

## 2. 뇌졸중 치료에서 줄기세포 유래 세포외소포의 역할

### 가. 세포외소포의 특성

세포는 크기와 생물발생(biogenesis)에 따라 엑소좀(Exosomes), 미세소포(Microvesicles), 세포자멸체(Apoptotic body)의 세가지 주요 유형의 세포외소포(EV)를 생성한다. 다중소포 엔도좀(multivesicular endosome, MVEs)가 성숙하는 과정에서 엔도좀 막이 안쪽으로 들어와 내강 소낭(intraluminal vesicles)이 생성되었다가, 다중소포엔도좀이 세포표면과 결합하여 내강소낭이 세포 밖으로 분비되어 생성되는 엑소좀과 원형질막이 바깥으로 솟아 나와 분리되어 세포외로 분비되는 미세소포로 분류되며, 세포외에서는 이들을 구분하기는 어렵기 때문에 통칭하여 세포외소포라 한다. 식약의약품안전처 가이드라인을 비롯하여 국내외 학회에서 현재 '세포외소포'라는 명칭을 사용하고 있다.

[그림 2] 세포외소포의 특징



세포외소포는 줄기세포를 비롯한 수많은 세포 유형에서 50-1,000nm 크기의 막소포 형태로 분비되며, 유래하는 세포들의 상태를 반영한다. 혈액, 소변, 타액 및 모유와 같이 쉽게 접근할 수 있는 인체 체액에 존재하여 분리할 수 있어 다양한 병리적 기능을 수행하기 때문에 진단 및 예후 바이오마커의 매력적인 소스로 여겨지기도 한다.

세포외소포는 세포의 종류와 상태에 따라 DNA, RNA(mRNA, ncRNA), 지질, 단백질을 비롯한 다양한 생리활성물질이 함유되어 있으며, 이 함유물질들은 이중 인지질막에 의해 뉴클레아제, 프로테아제, pH 및 삼투압 농도의 변동 등 기타 환경 요인으로부터 보호된다.

또한 이들 세포외소포 함유물질들을 표적세포에 전달하며 표적세포의 성장, 분화, 발달 및 사멸을 조절함으로써 세포 간 신호전달 매개체로서의 역할을 한다고 알려져 있다.

## 나. 줄기세포 유래 세포외소포의 기능

중배엽 줄기세포는 주변 환경 요인에 따라 다른 세포로 분화할 수 있는 다중 분화능을 가진 세포로 항염증, 면역조절 및 재생 능력이 있는 것으로 알려져 있으며, 중배엽 줄기세포로부터 분화된 세포외소포는 중배엽 줄기세포가 가지는 대부분의 능력을 보유해 다양한 치료 효능을 보일 수 있으면서, 생체내 주입된 줄기세포의 낮은 생착률, 종괴형성 유발, 혈관 폐색으로 인한 경색 및 혈액뇌장벽(blood-brain-barrier) 통과에 어려움 해결할 수 있는 능력으로 인해 뇌질환을 치료할 수 있는 새로운 효과기로 부각되고 있다.

줄기세포 유래 세포외소포는 줄기세포와 손상된 세포 간의 정보 교환에 중요한 역할을 하고 표적세포를 변화시킬 수 있다. 또한 줄기세포 또는 전구세포를 자극해 허혈성 손상 후 신경재생, 신생혈관 생성을 촉진 및 면역조절 하는 것이 보고됨으로써 뇌졸중 후 회복기전에 직접적으로 관여할 가능성이 있다. (Bang, Prec Fut Med 2017; Kim, PLoS One 2012).

## 다. 뇌졸중 치료를 위한 후보물질

특히, 세포외소포 내 함유물질 중 세포의 후생 유전적 조절 역할을 하는 작은 비암호화 RNA 인 miRNA가 성장, 줄기세포 재생, 신경생성, 혈관신생 및 면역조절 등 생물학적 과정을 조절하는 것이 밝혀짐에 따라 miRNA의 타겟 유전자 발현 조절은 뇌졸중, 신경퇴행성질환 및 심혈관질환과 같은 질병의 진행과 관련이 있음이 밝혀졌다.

최근 뇌졸중 또는 허혈성 질환의 동물 모델에서 줄기세포 유래 세포외소포의 작용방식을 표1과 같이 확인함에 따라 특정 miRNA의 조절이 뇌졸중 질환에 관련된 주요 유전자의 조절자로 제시하였다.

miRNA는 여러 유전자의 발현을 조절할 수 있는데, 뇌졸중 발생에 도움이 되는 유전자의 단백질 발현을 하향 조절하는 것을 통해 치료 효과를 발휘할 수 있으며, 뇌졸중에서 발현이 증가된 특정 miRNA에 대한 anti-miRNA를 통해 miRNA의 활성을 억제함으로써 뇌졸중 치료에 강력한 치료 전략으로 사용될 수 있다. 따라서 세포외소포는 miRNA와 같은 함유인자의 운반체로서 뇌졸중의 치료의 잠재적 후보로서 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

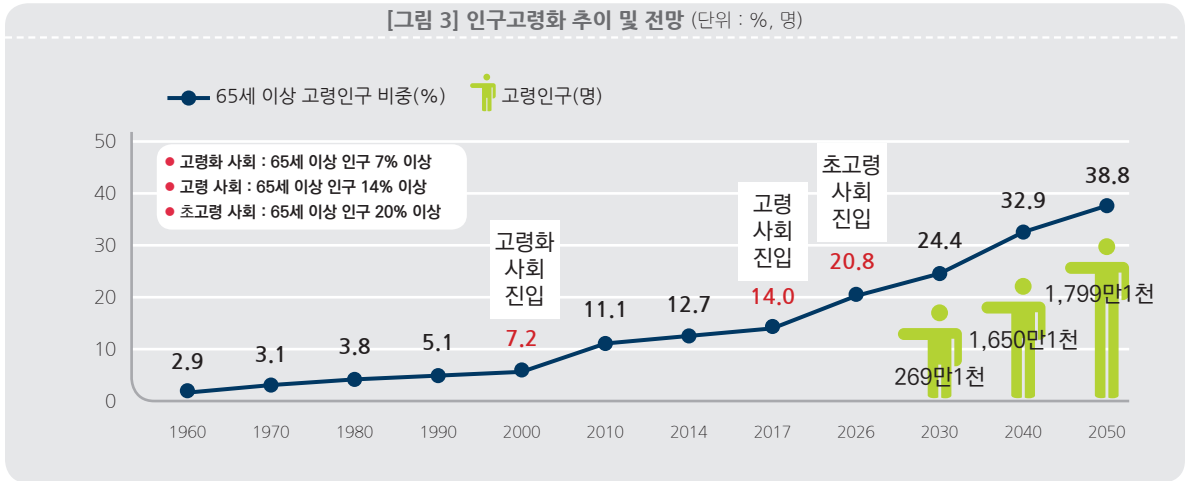
[표 1] 뇌졸중 및 허혈성 질환 관련 줄기세포 유래 세포외소포 함유인자

Mode of Action	Intravesicular contents
Angio-/neurogenesis	miR-17-92 cluster targeting phosphatase and tensin homolog(Xin et al., 2017a) miR-124a (Yang et al., 2017) miR-126 targeting portocadherin 7 (Sun et al., 2018) miR-133b targeting RABEPK (Xin et al., 2017b) and RhoA (Holtje et al., 2009) miR-134 targeting caspase-8 (Xiao et al., 2018) miR-181b-5p targeting TRPM7 (Yang et al., 2018) miR-184 targeting Numb1, miR-210 targeting ephrin-A3 (Moon, Transl Stroke Res, In press) (Cha et al., 2018) (Liu et al., 2010) miR-294 (Khan et al., 2015) Angiopoietin-1 mRNA to restore vascular permeability (Hu et al., 2018) CXCR4 via Akt signaling pathway (Kang et al., 2015) CXCR4, VEGF, VEGFR2, HGF, c-Met, Akt (Moon, Transl Stroke Res, In press), HIF-1a (Zou X et al., 2016) PDGF (Ma J et al., 2017) ICAM-1, bFGF, CHI3L1, CD147, CD105 (Cha et al., 2018) Transcription factors (STAT3) and signaling pathways (NF-κB) (Anderson JD et al., 2017; Shabbir A et al., 2017)
Neuroprotection	miR-19a targeting PTEN (Yu et al., 2015) miR-21 via MAPK signaling pathway (Yao X et al., 2018) miR-22 targeting Mecp2 (Feng et al., 2014) miR-125b targeting p53 (Xie YL et al., 2018) miR-145 targeting AQP4 (Zheng L et al., 2017) miR-199a via sirt1 pathway (Xu WH et al., 2012) miR-214 targeting CaMKII (Wang et al., 2018b) miR-494 via Akt pathway (Wang X et al., 2010) miR-711 targeting PPARγ (Zhao N et al., 2018) Neuron-specific enolase (Lee JY et al., 2016) Plasminogen activator inhibitor-1 targeting STAT3 and Akt (Scheibe F et al., 2012)
Immunomodulation	miR-181a via BCL2, XIAP (Xu LJ et al., 2015) CD73 promote adenosine accumulation (Amarnath S et al., 2015) Anti-inflammatory cytokines (Mokarizadeh A et al., 2012)
Rejuvenation	miR-17, 34a via Akt signaling (Kulkarni et al., 2018) Mitochondria (Wang et al., 2018a)
Thrombus resolution and recanalization	miR-126 targeting portocadherin 7 (Sun et al., 2018)

### 3. 줄기세포를 이용한 뇌졸중 치료제 개발 동향

#### 가. 줄기세포를 이용한 뇌질환 치료제 개발 동향

급속한 고령화로 인하여 국내 전체인구 중 65세 이상 고령자는 2015년 657만명(전체인구의 13.2%)에서 2060년에는 40%로 3배 이상 증가할 것으로 예측되고, 따라서 노인성 신경퇴행성질환의 시장규모는 지속적으로 성장할 것으로 전망된다(그림3, 표2).



출처: 통계청 (2011)/국가통계포털 (2014)

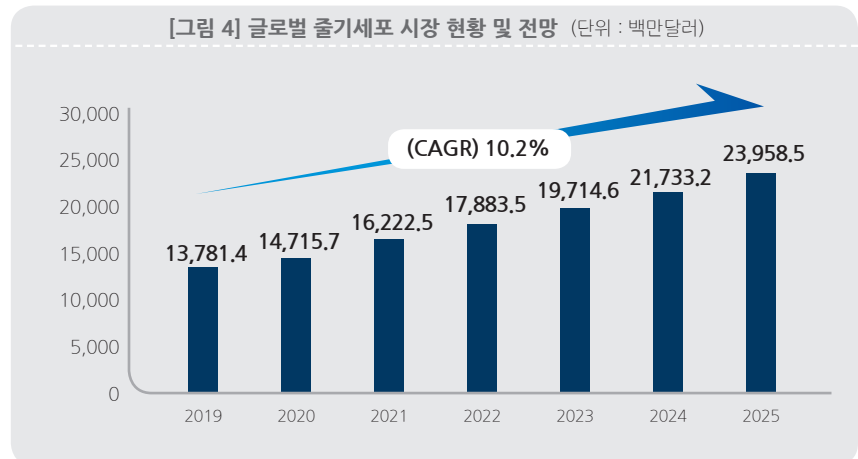
[표 2] 세계 노인성 뇌신경질환 치료제 시장 규모

구분	질병	시장규모(달러)	규모 산출 연도(년)
노인성 질병	전체 노인성 질병	5,409억	2016
노인성 치매	알츠하이머병에서의 치매	128억 5,980만	2014
	혈관성 치매		
알츠하이머병	알츠하이머병	50억	2015
뇌졸중	뇌경색증	12억	2013
파킨슨병	파킨슨병	210억	2014

출처: Frost & Sullivan, 2014, TMR, 2016, GBI research 2016, PMR, 2016 질환별 시장보고서 재가공

기존 치료제는 경미한 경우에는 효과가 있으나 질병진행을 막을 수 없고 진행된 경우 그 효과는 제한적인 반면 줄기세포치료제는 자기재생능과 분화능이라는 특성을 이용하여 이전까지의 의학과 차별된 작용기전을 바탕으로, 기존의 의학적 치료법으로는 해결되지 않는 많은 치료 영역에 활용될 수 있는 잠재력이 있다.

2019년 한국생명공학연구원에서 발표한 자료에 따르면, 글로벌 재생의료 시장은 2018년 250억 달러 규모에서 6년간('19~'24) 연평균 19.8%씩 성장하여 2024년 768억 달러 규모에 이를 것으로 전망되어 있다. 그 중 2019년 글로벌 줄기세포 시장 규모는 137억 8,000만 달러(한화 약 15조 6,000억 원)에서 매년 평균 10.2% 성장, 2025년에는 239억 5,000만 달러(한화 약 27조 1,000억 원)에 육박할 전망이다.



출처: 생명공학연구정책센터 글로벌 줄기세포 시장 현황 및 전망 2021.04

미국 시장조사기업 잉크우드 리서치(InkWood Research)는 한국의 줄기세포 시장은 지난 2016년 11억 달러(한화 약 1조 3,500억 원) 규모를 형성했으며, 2025년까지 연평균 26.67%로 성장해 95억 달러(한화 약 11조 6,300억 원) 규모로 확대되리라 예측했다.

국내 줄기세포 치료제 개발은 미국에 비해서는 다소 늦게 시작하였으나 신속한 개발과 임상 시험 등을 통해 세계 최초로 줄기세포치료제 상용화를 실현하는 성과를 얻고 있다. 현재까지 국내외 총 6종의 줄기세포를 이용한 치료제가 시판허가를 취득하여 본격적인 실용화가 시작되었으며, 이 중 4개사에서 개발한 국내제품이 포함되어 있다 (그림 5). 하지만, 현재까지 뇌 질환 치료제에 대한 상용화 성공은 실현되지 못하고 있다.



[그림 5] 줄기세포 치료제 품목허가 현황



출처: 경기바이오인사이트

알츠하이머와 뇌졸중 등의 대부분의 퇴행성 신경 질환에 대해서는 적절한 치료제가 없고, 증상을 완화시키는 치료제만이 존재하여 미충족 의료수요가 상당하다. 알츠하이머를 포함한 퇴행성 신경질환에 대한 줄기세포치료제 개발 현황과 임상시험 현황은 다음과 같다 (표 3).

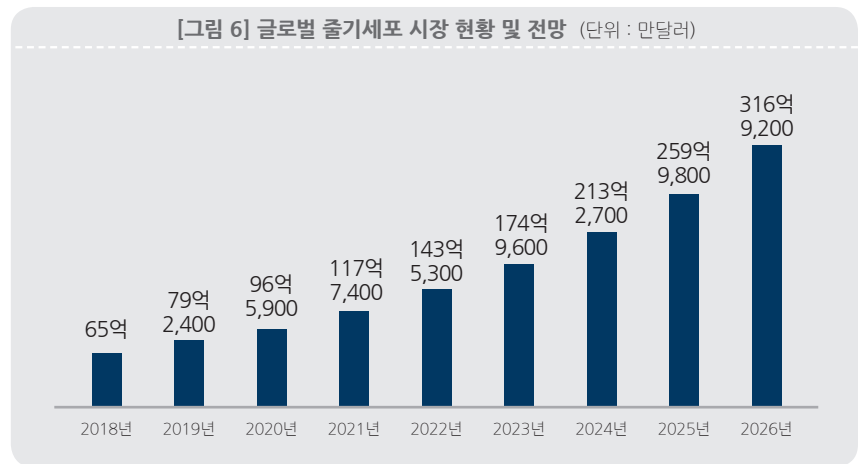
[표 3] 퇴행성 뇌질환 관련 줄기세포치료제 개발 현황

No.	개발단계	대상 질환	줄기세포	개발 수행 기관
1	Phase I/II	Alzheimer's dementia	Human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells with potential to differentiate into neural cells	Medipost (Brand :Neurostem)
2	Phase I/II	Alzheimer's dementia	Human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells with potential to differentiate into neural cells	Medipost (Brand:Neurostem)
3	Preclinical	Alzheimer's dementia	Neuronal trans-differentiated adult stem cells	Celrogen
4	Biological Testing	Alzheimer's dementia	Human central nervous system stem cells purified from brain tissue	StemCells
5	Preclinical	Huntington's Disease Parkinson's Disease Alzheimer's dementia	Human pre-oligodendroglial stem cell	Signal Pharm

No.	개발단계	대상 질환	줄기세포	개발 수행 기관
6	Preclinical	Parkinson's Disease	Adult bone marrow-derived stem cells	Garnet Bio Therapeutics
7	Phase I/II	Parkinson's Disease	Autologous neural stem cells	Kiadis
8	Preclinical	Parkinson's Disease	Dopaminergic stem cell	ReNeuron
9	Preclinical	Huntington's Disease	Human allogeneic mesenchymal stem cells	University of California

### 나. 줄기세포 유래 세포외소포 치료제 개발 동향

세포외소포 치료제 개발은 글로벌 제약사인 로슈, 제노파마슈티컬스 등이 대규모 기술투자를 단행하면서 주목받고 있다. 시장조사업체 DBMR 리서치에 따르면 글로벌 세포외소포 시장은 2021년 117억7400만달러(약 14조원)에서 2026년 316억9200만달러(38조원)로 연평균 21.9% 성장할 전망이다(그림 6).



출처: DBMR Research

줄기세포치료제 분야에서 일반적인 기술진입 장벽은 실제 임상 적용시 면역거부 반응, 종양형성 및 미확인 감염성 질환, 상업화 단계에서 필수적인 특정 세포 및 조직으로의 분화 유도 및 대량 증식 등이 있다. 반면, 세포외소포 치료제는 세포가 아니기 때문에 세포치료제에 비해 안전하고 보관, 농축, 공정 및 운송에 유리하여 off-the-shelf 제품으로 신속적용이 가능한 장점이 있다. 최근에는 이러한 줄기세포 유래 세포외소포를 이용한 치료제 개발이 활발하게 이루어

어지고 있으며, 사업화하고자 하는 개발업체도 지속적으로 늘고 있다(표 4). 전세계적으로 시판 중인 치료제는 아직 없으며, 전임상시험과 임상진입을 위한 노력들이 활발하나 임상시험 진행은 드문 상황이다. 줄기세포 유래 세포외소포를 뇌질환 치료제로 임상시험 중인 곳은 중국(알츠하이머 치료제) 및 이란(뇌졸중 치료제) 뿐이다(표 5). 뇌질환을 타겟으로 하는 기업은 해외에서는 ReNeuron과 VivaZome이 대표적이며, 국내에서는 에스엔이바이오가 3차원 배양을 통해 수득한 줄기세포 유래 세포외소포를 뇌졸중 치료제로 개발 중에 있다.

[표 4] 국내외 줄기세포 유래 세포외소포 치료제 개발동향 (2021.12 기준)

개발 기업	세포외소포 유래	개발중인 치료제 개발 및 단계
에스엔이바이오 (국내)	탯줄 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>급성 뇌졸중 치료제</li> <li>모야모야병 치료제</li> <li>치매/인지장애 치료제</li> <li>피부 질환 치료제</li> </ul>
엑소시스템텍 (국내)	인간지방 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>퇴행성관절염 치료제</li> <li>간질환 치료제</li> <li>비만/당뇨 치료제</li> <li>폐섬유증 치료제</li> </ul>
엑스코바이오 (국내)	인간지방 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>피부미용 화장품/필러</li> <li>아토피 치료제</li> <li>급성 신장질환 치료제</li> </ul>
Capricor Therapeutics (미국)	심장전구 세포유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>심장질환 치료제</li> <li>GvHD 치료제 (CAP-2003, 2017년 임상 1상 진입)</li> </ul>
Kimera Labs (미국)	인간지방 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>화상/창상 치료제 (XOGLTm, 2017년 임상 1상 진입)</li> <li>면역질환 치료제</li> </ul>
Aegle Therapeutics (미국)	인간제대 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>화상/창상 치료제 (AGLE-102, 임상 1상/2a상)</li> </ul>
ReNeuron (영국)	인간 신경 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>조직재생 치료제 (2018년 비임상 진행중)</li> <li>신경질환 치료제</li> </ul>
VivaZome (호주)	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>신경질환 치료제</li> </ul>

[표 5] 줄기세포 유래 세포외소포를 이용한 뇌질환 치료제 임상시험 현황 (2021.12 기준)

개발 수행 기관	세포외소포 유래	치료제 개발 및 임상 단계
Cellular biomedicine(IIIT) (중국)	지방 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>알츠하이머 치료제 (임상 1/2상 진행중, 2022년 완료 예정)</li> </ul>
Irfahan University of Medical Sciences (이란)	동종 중간엽 줄기세포 유래 세포외소포	<ul style="list-style-type: none"> <li>뇌졸중 치료제 (임상 1/2상 진행중)</li> </ul>

#### 4. 맺음말

줄기세포 유래 세포외소포는 세포치료제의 문제점들을 보완하면서 줄기세포 작용기전인 paracrine 효과를 가지고 있어서 치료제로 활용될 수 있다. 세포외소포를 이용한 개발은 기술 태동 단계로 전 세계적으로 기술격차가 크지 않아 국내기업들이 글로벌 시장에서 앞서 나갈 수 있는 분야이다. 이에 따라 다양한 연구 그룹들이 세포외소포를 연구개발하고 있지만 세포 외소포의 대량생산 및 분리기술, 세포공여자에 따른 효능인자 차이, 품질관리, 구성 성분/기능 연구 방법 등 많은 부분에서 어려움이 있다. 이를 해결하기 위해서 ISEV에서는 최소한의 가이드라인을 제시하였고, 2018년 국내 식품의약품안전처에서도 세포외소포 치료제 품질, 비임상 및 임상 평가 가이드라인을 제정한 바 있다.

최근에는 발전 가능성과 잠재력을 가진 세포외소포 산업이 성장에 필요한 토대를 마련하기 위한 방침으로 엑소좀산업협의회가 2022년 2월 출범하여, 엑소좀(세포외소포) 개발 기업의 산업 생태계를 조성하고, 세포외소포 분야의 글로벌 파트너십 및 네트워크를 구축해 나가기 위해 본격적인 활동을 구상하고 있다. 이러한 노력들이 세포외소포를 이용한 진단 및 치료제 실용화를 가능하게 하여 인간의 삶을 한층 더 윤택하게 할 수 있을 것이다.

〈참고문헌〉

1. Michael D Hill, et al. 2020. Efficacy and Safety of Nerinetide for the Treatment of Acute Ischaemic Stroke (ESCAPE-NA1): A Multicentre, Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet*. Mar 14;395(10227):878-887.
2. Oh Young Bang and Eun Hee Kim. 2019. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle Therapy for Stroke: Challenges and Progress. *Frontiers in Neurology*. Mar 12
3. van Niel, G., D'Angelo, G. and Raposo, G. 2018. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19, 213-228.
4. Gho, Y.S. and Lee, C. 2017. Emergent properties of extracellular vesicles: a holistic approach to decode the complexity of intercellular communication networks. *Mol Biosyst*, 13, 1291-1296.
5. Kalra H, Drummen GPC, Mathivanan S. 2016. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing. *Int J Mol Sci*. 17:170.
6. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. 2002. Exosome: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*. 2:569-79.
7. Chen J, Chopp M. 2018. Exosome therapy for stroke. *Stroke*. 49, 1083-90.
8. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. 2017. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 18:1852.
9. Zheng gang Zhang, et al. 2019. Exosomes-beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. Apr;15(4):193-203.
10. Xin, H., et al., 2017a. MicroRNA-17-92 Cluster in Exosomes Enhance Neuroplasticity and Functional Recovery After Stroke in Rats. *Stroke*. 48, 747-753.
11. Yang, J., et al., 2017. Exosome Mediated Delivery of miR-124 Promotes Neurogenesis after Ischemia. *Mol Ther Nucleic Acids*. 7, 278-287.
12. Sun, J., et al., 2018. Endothelial progenitor cell-derived exosomes, loaded with miR-126, promoted deep vein thrombosis resolution and recanalization. *Stem Cell Res Ther*. 9, 223.
13. Holtje, M., et al., 2009. A 29-amino acid fragment of Clostridium botulinum C3 protein enhances neuronal outgrowth, connectivity, and reinnervation. *FASEB J*. 23, 1115-26.
14. Xin, H., et al., 2017b. Secondary Release of Exosomes From Astrocytes Contributes to the Increase in Neural Plasticity and Improvement of Functional Recovery After Stroke in Rats Treated With Exosomes Harvested From MicroRNA 133b-Overexpressing Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Cell Transplant*. 26, 243-257.
15. Xiao, Y., et al., 2018. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent oligodendrocyte apoptosis through exosomal miR-134 by targeting caspase-8. *J Cell Biochem*.
16. Yang, Y., et al., 2018. Exosomes Secreted by Adipose-Derived Stem Cells Contribute to Angiogenesis of Brain Microvascular Endothelial Cells Following Oxygen-Glucose Deprivation In Vitro Through MicroRNA-181b/TRPM7 Axis. *J Mol Neurosci*. 65, 74-83.
17. Moon, G.J., et al., 2018. Serum-mediated Activation of Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Ischemic Stroke Patients: A Novel Preconditioning Method. *Cell Transplant*. 27, 485-500.
18. Cha, J.M., et al., 2018. Efficient scalable production of therapeutic microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *Sci Rep*. 8, 1171.
19. Liu, C., et al., 2010. Epigenetic regulation of miR-184 by MBD1 governs neural stem cell proliferation and differentiation. *Cell Stem Cell*. 6, 433-44.

20. Khan, M., et al., 2015. Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circ Res.* 117, 52-64.
21. Hu, S., et al., 2018. Mesenchymal Stem Cell Microvesicles Restore Protein Permeability Across Primary Cultures of Injured Human Lung Microvascular Endothelial Cells. *Stem Cells Transl Med.* 7, 615-624.
22. Kang, K., et al., 2015. Exosomes Secreted from CXCR4 Overexpressing Mesenchymal Stem Cells Promote Cardioprotection via Akt Signaling Pathway following Myocardial Infarction. *Stem Cells Int.* 2015, 659890.
23. Zou X, Gu D, Xing X, Cheng Z, Gong D, Zhang G, et al. 2016. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. *Am J Transl Res.* 8:4289-99.
24. Ma J, Zhao Y, Sun L, Sun X, Zhao X, Sun X, et al. 2017. Exosomes derived from Akt-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells improve cardiac regeneration and promote angiogenesis via activating platelet-derived growth factor D. *Stem Cells Transl Med.* 6:51-9.
25. Anderson JD, Johansson HJ, Graham CS, VesterlundM, PhamMT, Bramlett CS, et al. 2016. Comprehensive proteomic analysis of mesenchymal stem cell exosomes reveals modulation of angiogenesis via nuclear factor-kappaB signaling. *Stem Cells.* 34:601-13.
26. Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, Salgado M, Van Badiavas E. 2015. Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis in vitro. *Stem Cells Dev.* 24:1635-47.
27. Yu, B., et al., 2015. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *Int J Cardiol.* 182, 349-60.
28. Yao X, Wang Y, Zhang D. 2018. microRNA-21 confers neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury and alleviates blood-brain barrier disruption in rats via the MAPK signaling pathway. *J Mol Neurosci.* 65:43-53.
29. Feng, Y., et al., 2014. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22. *PLoS One.* 9, e88685.
30. Xie YL, Zhang B, Jing L. 2018. MiR-125b blocks bax/cytochrome C/caspase-3 apoptotic signaling pathway in rat models of cerebral ischemiareperfusion injury by targeting p53. *Neurol Res.* 40:828-37.
31. Zheng L, Cheng W, Wang X, Yang Z, Zhou X, Pan C. 2017. Overexpression of microRNA-145 ameliorates astrocyte injury by targeting aquaporin 4 in cerebral ischemic stroke. *Biomed Res Int.* 2017:9530951.
32. Xu WH, Yao XY, Yu HJ, Huang JW, Cui LY. 2012. Downregulation of miR-199a may play a role in 3-nitropropionic acid induced ischemic tolerance in rat brain. *Brain Res.* 1429:116-23.
33. Wang, Y., et al., 2018b. Exosomes Derived from miR-214-Enriched Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulate Oxidative Damage in Cardiac Stem Cells by Targeting CaMKII. *Oxid Med Cell Longev.* 2018, 4971261.
34. Wang X, Zhang X, Ren XP, Chen J, Liu H, Yang J, et al. 2010. MicroRNA-494 targeting both proapoptotic and antiapoptotic proteins protects against ischemia/reperfusion-induced cardiac injury. *Circulation.* 122:1308-18.
35. Zhao N, Mi L, Zhang X, Xu M, Yu H, Liu Z, et al. 2018. Enhanced MiR-711 transcription by PPARgamma induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis targeting calnexin in rat

- cardiomyocytes after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 118:36-45.
36. Lee JY, Kim E, Choi SM, Kim DW, Kim KP, Lee I, et al. 2016. Microvesicles from brain-extract-treated mesenchymal stem cells improve neurological functions in a rat model of ischemic stroke. *Sci Rep.* 6:33038.
  37. Scheibe F, Klein O, Klose J, Priller J. 2012. Mesenchymal stromal cells rescue cortical neurons from apoptotic cell death in an in vitro model of cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol.* 32:567-76.
  38. Xu LJ, Ouyang YB, Xiong X, Sary CM, Giffard RG. 2015. Post-stroke treatment with miR-181 antagomir reduces injury and improves long-term behavioral recovery in mice after focal cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 264:1-7.
  39. Amarnath S, Foley JE, Farthing DE, Gress RE, Laurence A, Eckhaus MA, et al. 2015. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells harness purinergic signaling to tolerize human Th1 cells in vivo. *Stem Cells.* 33:1200-12.
  40. Mekarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid AA, Mardani K. 2012. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. *Immunol Lett.* 147:47-54.
  41. Kulkarni, R., et al., 2018. Intercellular Transfer of Microvesicles from Young Mesenchymal Stromal Cells Rejuvenates Aged Murine Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cells.* 36, 420-433.
  42. Wang, J., et al., 2018a. Stem cell-derived mitochondria transplantation: a novel strategy and the challenges for the treatment of tissue injury. *Stem Cell Res Ther.* 9, 106.
  43. 연구개발특구진흥재단, 뇌졸중 치료제 시장. 2019.09
  44. 생명공학정책연구센터, 글로벌 줄기세포 시장 현황 및 전망. 2021. 04
  45. 식품의약품안전평가원, 줄기세포 유래 세포외소포 치료제 연구개발 및 규제동향. 2020.12



March 2022. Issue 36

#### Writer

김은희 에스엔이바이오, 연구개발본부장  
반재복 에스엔이바이오, 사업개발본부장

#### Reviewer

김용관 티리보스, 대표

#### BIO ECONOMY REPORT

발행 : 2022년 3월 | 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 682002  
ISSN 2508-6820