

## 外泌體(exosome)將開啟創新醫療時代

TAcc+ 新創分析團隊

外泌體(exosome)是真核細胞分泌到胞外環境的細胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)。外泌體的外層為雙層脂質膜，內含核酸、蛋白質、醣類、脂質等多重訊號因子，由於不同細胞來源的外泌體訊號因子可反應其來源細胞的特異性，因此成為疾病檢測與治療的新型生物標誌(biomarker)，其研究與應用開發正迅速擴展中。

- ◆ 根據 Precedence Research 報告統計，2020 年全球液態切片(liquid biopsy)市場約為 71 億美元，預計將以 14% 的年複合成長率(CAGR)速度，到 2030 年達到 262 億美元。推動市場成長的主要因素是每年新增的癌症病患數，國際癌症研究機構數據指出 2020 年新增癌症病例約為 1,930 例，預計到 2040 年將成長 47%，達到 2,840 萬例的年新增病患數，而液態切片的檢測標的包含循環腫瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、循環腫瘤細胞(Circulating tumor cell, CTC)，以及外泌體(exosome)；其中循環腫瘤 DNA 為目前液態切片市場的主要檢測標的，相關的檢測黃金標準(Gold Standard)也逐漸成形，而外泌體則成為新創研究聚焦的熱門發展領域，預期有機會與基因層面的檢測結果互補。
- ◆ 外泌體內含數百種生物分子，可為一系列疾病及癌症提供術前檢測、術中監測、術中治療、預後情況的豐富生物資訊；且由於來源廣泛，因此驅動其在醫療領域的大幅應用，也成為新創切入市場的機會之一。

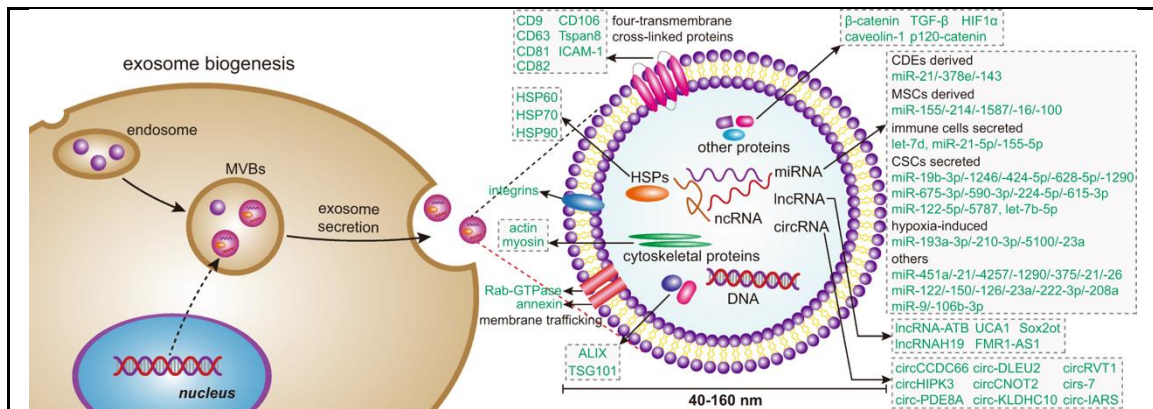
幾乎所有真核細胞都會分泌外泌體(exosome)。外泌體直徑約為 40-160 nm，會透過將攜帶的物質轉移到其他細胞以傳遞信號，從而促進與鄰近細胞的細胞間通訊，或影響遠端目標細胞的功能。根據研究，外泌體治療與細胞治療相比，具有安全性高不易引發排斥、可穿透血腦屏障(BBB)、抗發炎、延緩衰老等優勢。

外泌體的內含物大部分是蛋白質，例如跨膜蛋白 CD9、CD63、CD81、組織相容性複合物(Major histocompatibility complex, MHC)1 類和 2 類蛋白等；腫瘤細胞所產生的外泌體還可以檢測到過度表達的特異性的蛋白標誌物，如 TRAIL 和 TGF-β等；且經研究發現，腫瘤轉移的主要原因極有可能

是因為這些攜帶腫瘤生物資訊的外泌體，藉由生物流體在體內散佈的緣故。除已經發現的蛋白質外，外泌體中還含有大量的 mRNA、miRNA、circRNA 和 DNA 片段等核酸成分(如圖 1)，由於這些內含物提供了豐富的生物資訊，可以多方位、多角度的揭示出疾病(心血管、腎臟、神經退行性、代謝疾病和癌症)資訊，因而逐漸成為癌症生物標誌(biomarker)以及非侵入式液態活檢(liquid biopsy)的新研究對象。

此外，以同樣應用在液態活檢(liquid biopsy)的主種檢測標的進行比較，循環腫瘤 DNA(Circulating tumor DNA, ctDNA)分離技術相對簡單和成熟，但是其為片段的 DNA，並不是完整的基因資訊；而循環腫瘤細胞(Circulating Tumor cells, CTC)含有的資訊雖然較多且完整，但是因為數量很少，要從血液中分離出來，困難度較高，因此多用於研究。而外泌體的來源廣泛，例如淋巴細胞、樹突狀細胞、肥大細胞及上皮細胞、腫瘤細胞等都可以分泌外泌體，所分泌出的外泌體還會進入羊水、腹水、唾液、血清、血漿、母乳、尿液、精液、腦脊液和眼淚等諸多生物流體，因此極大的拓展了檢測途徑，提供了診斷易用性和加快檢測速度，也促使針對外泌體的「液態活檢(liquid biopsy)」的發展。

除了檢測與診斷，外泌體也正在被探索應用於「無細胞療法」，例如患有因缺失或缺陷的蛋白質或 microRNA 引起的疾病之病患，可藉由分離患者的外泌體後，再用適當的 siRNA 或蛋白質進行修飾，然後再注射回患者體內以進行治療。另外，外泌體本身還可以發揮強大的作用，例如在免疫調節方面，間質幹細胞 (MSC) 來源的外泌體便具有抑制炎症、防止癥痕組織形成和介導健康免疫反應的能力；而外泌體應於於藥物載體的技术研究亦蓬勃發展中。



資料來源：Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy

圖 1、外泌體(exosome)的生成路徑、結構、存在的各式生物分子

- ◆ 外泌體醫療應用市場在未來五年的年複合成長率(CAGR)達 39.3%，深具市場潛力。

全球外泌體醫療應用市場主要分為診斷和治療兩大應用領域。根據 BCC Research 的統計，全球外泌體市場在 2021 約為 9,780 萬美元，預估將以年複合成長率(CAGR)39.3%的速度，在 2026 年達到 51,260 萬美元(如圖 2、圖 3)；其個別應用領域市場分別為：

-診斷應用市場約占比 58%整體市場，在 2021 年約為 5,710 萬美元，預估將以年複合成長率(CAGR)41.3%的速度，於 2026 年達到 32,190 萬美元。

-治療應用市場約占比 34%整體市場，在 2021 年約為 3,310 萬美元，預估將以年複合成長率(CAGR)38.6%的速度，於 2026 年達到 16,920 萬美元。

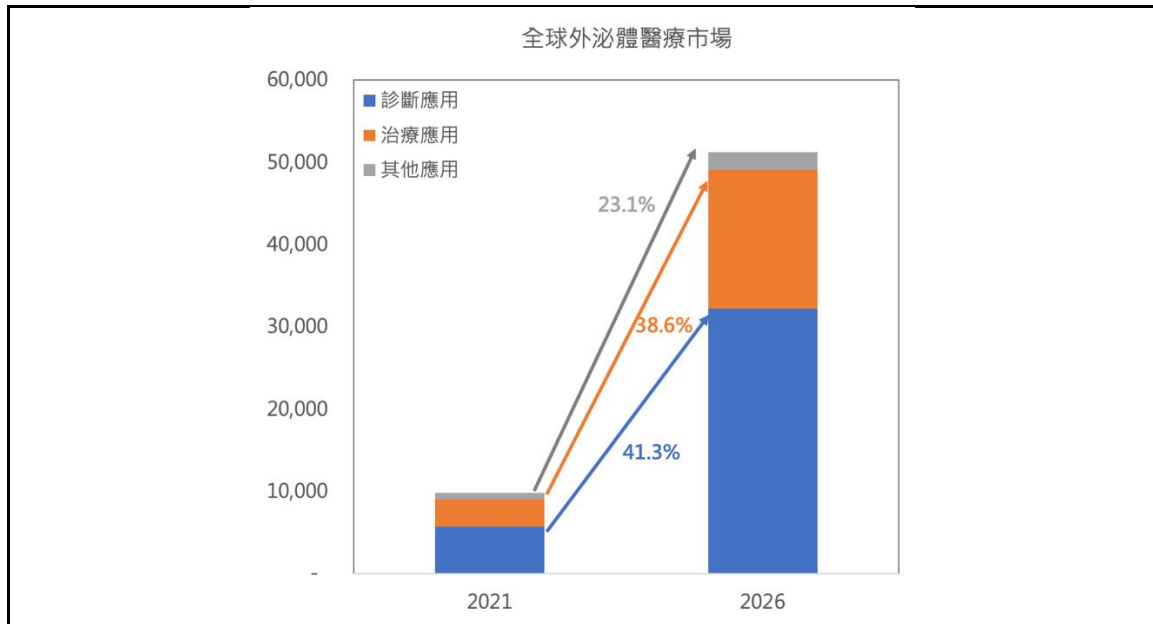
-其他應用市場約占比 8%整體市場，在 2021 年約為 760 萬美元，預估將以年複合成長率(CAGR)23.1%的速度，於 2026 年達到 2,150 萬美元。

若以區域市場進行觀察，北美區域仍然是全球主要市場，佔比全球外泌體市場約 43%；其中美國市場以 89%的市場占比，在北美區域佔據主導地位。由於美國慢性病與傳染病的罹病率逐年增加，例如 2021 年新增癌症病患數的成長率高達 24%，且由於美國積極投入研發資源進行醫療研究，因此預計市場將繼續保持高度增長。

歐洲為外泌體醫療應用市場的第二大區域市場，占比約 30%；其中主要的成長驅動來自於德國，德國外泌體醫療應用市場在 2021 年達到 26.4%的成長率。德國近年積極發展細胞治療應用，且因為其癌症發生率提高，和對先進診斷醫療的需求提升，預計德國仍然是歐洲外泌體醫療應用市場的主要領導者。

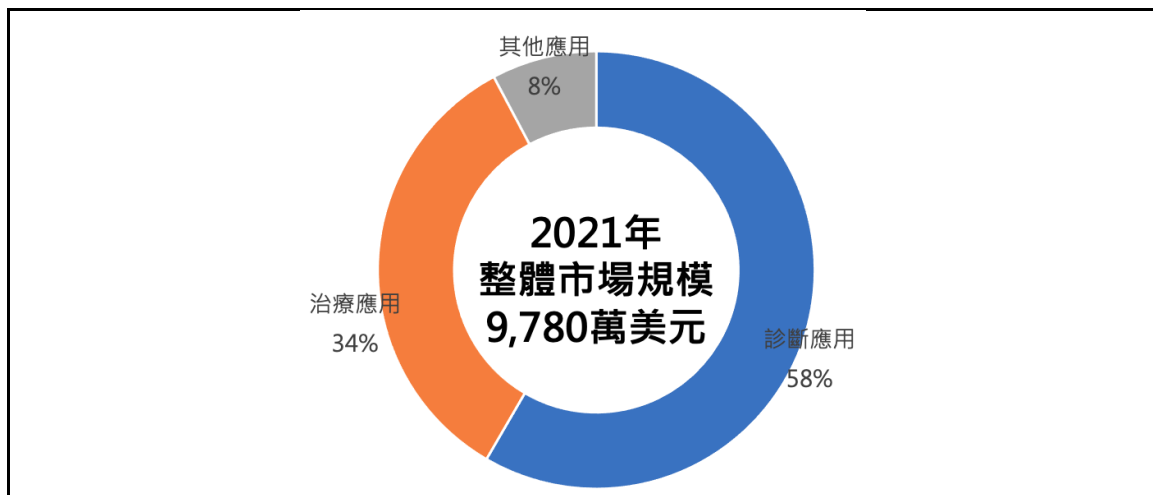
亞太地區佔比整體市場約 18%，其中主要的市場貢獻來自於中國大陸，中國大陸在 2021 年佔比亞太地區約 43%的市場占比，預計未來會因為應用外泌體的智慧奈米技術平台的臨床研究與應用的發展，持續帶動市場的高度

成長。



資料來源：BCC Research(2021/11)；TAcc<sup>+</sup>整理(2022/03)

圖 2、全球外泌體醫療應用市場規模與預測



資料來源：BCC Research(2021/11)；TAcc<sup>+</sup>整理(2022/03)

圖 3、2021 年全球外泌體醫療應用市場之次領域市場規模占比

◆ 小結

非侵入式的檢測方式已經成為體外診斷的主要發展趨勢，其中液態活檢因為除了以非侵入式而降低病患臥床與採檢後不適的優點，因而發展迅速。

與此同時，台灣學研機構和廠商也積極投入這場盛事。從政府研究資訊系統 GRB 以關鍵字「exosomes」在計畫年度 82 年至 111 年的 20 年中進行查詢，結果顯示有將約 645 件補助研發計畫，補助金額高達新台幣 11.8 億元，可見各學研機構在主管機關支持下，積極朝向外泌體技術開發的趨勢。在台灣廠商的部分，例如技轉自中央研究院「大腸直腸癌 ctDNA 檢測」建立 CTC 平台的合度精密生物科技股份有限公司(CellMaxLife)，獲得美國「華爾街日報」以「能在數十億顆血球細胞中找到癌細胞的技術，來自台灣」加以報導；合度生技在 2016 年 A 輪募資達 900 萬美元，其大腸直腸癌(CRC)和癌前線瘤血檢 FirstSight 在 2021 年 9 月獲得美國食品藥物管理局(FDA)突破性醫材資格。又例如 2020 年 12 月底由前衛福部長轉戰商界所成立的艾萬霖生技股份有限公司，專注投入外泌體的研究且開發進展快速，核心技術在於外泌體純化鑑定分離，並完成間質幹細胞 2.5D 大量培養並收集培養液、外泌體純化技術、外泌體冷凍乾燥保存條件、外泌體數量分析平台等，在製程上有所突破；所應用外泌體進行罕見疾病治療、退化性疾病治療和抗老化功效品等，所研發外泌體新藥也是台灣 TFDA 第一個運用外泌體作為新藥的申請案件，也因此醫藥品查驗中心(CDE)將之列為新藥指標案件。台灣有非常良好的基礎研究和完善醫療體系，在專業人才培育也相當的紮實，台大醫學院李財坤副院長就曾公開表示，認為針對外泌體，在各大醫療院所也有許多癌症偵測的研究，其應用層面相當廣泛，除了癌症研外，亦可用於產前檢查、慢性病風險預測/追蹤/治療等，都是可發展的方向，台灣在外泌體的領域具有高度發展潛力。

#### 參考資料：

- Dai, J., Su, Y., Zhong, S. et al. Exosomes: key players in cancer and potential therapeutic strategy. *Sig Transduct Target Ther* 5, 145 (2020).
- Exosome Diagnostics and Therapeutics: Global Markets 2021-2026. BCC Research.
- Exosome Research Products Market by Product and Services, Application, and End User - Global Forecast to 2024. MARKETSandMARKETS. Feb 2019.
- 外泌體在癌症診斷和治療方面的應用. 臺北醫學大學藥理學科 陳俊翰 助理教授. 藥理簡訊 第三十二卷第二期, Aug 2019.

- 外泌體技術價值看漲全球關注交易熱絡. GENEONLINE. Aug 2021.
- 外泌體新興市場！艾萬霖、台寶生醫 CDMO 合作開發退化性疾病新藥. GENELINE. Jan 2022.
- 癌症檢測商機新「聖杯」. 環球生技 Global Bio & Investment. Mar 2017.
- 合度精密生物科技股份有限公司 官網與新聞稿.
- 艾萬霖生技股份有限公司 官網與新聞稿.