

## 산·학·연 논문

## 식물 유래 엑소좀과 식품산업 동향

김지수·권재희·조영은<sup>†</sup>

안동대학교 식품영양학과

## Plant-Derived Exosomes and Food Industry Trends

Ji-su Kim, Jaehee Kwon, and Young-Eun Cho<sup>†</sup>

Department of Food and Nutrition, Andong National University

## 서 론

엑소좀(exosome)은 1983년 Johnstone에 의해 망상적혈구를 배양하면서 처음 보고되었다(1). 엑소좀은 직경 30~150 nm로 나노 크기의 소포이며 대부분의 세포에서 분비된다. 엑소좀은 단백질, 지질, 대사산물, RNA(miRNA, mRNA) 및 DNA 등을 세포 내로 운반하며, 이들은 세포 외부로부터의 공격에 의해 분해되는 것을 방지하기 위해 인지질 이중층으로 캡슐화되어 있다(2,3). Tetraspanins(CD9, CD63, CD81), heat shock proteins(HSP70, HSP90), viral protein(TSG101) 등은 세포 유형에 상관없이 모든 엑소좀에 존재하는 단백질로, 엑소좀 표면에 가장 많이 분포하며 막 융합, 대사 및 신호전달과 같은 세포 과정에 관여한다(3,4).

Donor cell의 막관통 단백질 또는 골지체에서 나온 단백질들은 세포내이입(endocytosis) 후 초기 엔도솜(early endosome)에서 성숙, 분화 후 intraluminal vesicles를 포함한 후기 엔도솜(late endosome) 및 다소포체(multivesicular bodies, MVB)를 형성한다. MVB는 plasma membrane과 결합 후 세포외배출(exocytosis)에 의해 intraluminal vesicles를 엑소좀으로써 세포 외로 방출한다(5). 엑소좀은 생리학적 상태에 대한 정보제공의 잠재적인 바이오마커로 중요하다. 이때 엑소좀은 세포 간 통신(cell to cell communication)의 매개 역할을 하여, 엑소좀 막 단백질이 표적 세포를 활성화하거나 프로테아제(protease)에 의해 전달된 엑소좀 막 단백질의 단편 등이 표적 세포 표면 수용체에 대한 리간드(ligand)로 작용할 수 있다(그림

1)(6,7). 게다가 표적 세포와 융합하여 엑소좀 단백질과 RNA를 비선택적으로 전달할 수 있어 잠재적인 치료 약제의 역할도 수행할 수 있다(6,7).

엑소좀의 크기와 형태는 transmission electron microscopy(TEM), nanoparticle tracking analysis(NTA), RNA isolation, western blot 등을 이용하여 시각화 및 분석하여 확인한다(8,9). 그림 2는 자두 유래 엑소좀의 형태를 분석하고 시각화한 TEM 이미지이며, 대석 자두 유래 엑소좀이 이중막 모양임을 확인할 수 있다(8). NTA는 입자의 크기가 30~1,000 nm 까지 측정 가능하고 레이저 광산란 현미경과 전하 결합 소자 카메라를 결합하여 용액 내 브라운 운동하는 나노 입자를 식별하고 추적하여 시각화 및 기록이 가능하다(10). NTA를 이용해 엑소좀의 사이즈 및 농도를 분석한 그림 3은 소 우유 유래 엑소좀의 NTA 분석 결과로써, 평균 직경  $156.2 \pm 2.5$  nm인 것으로 확인하였다(11). 세포 유형과 상관없이 존재하는 엑소좀 내 프로

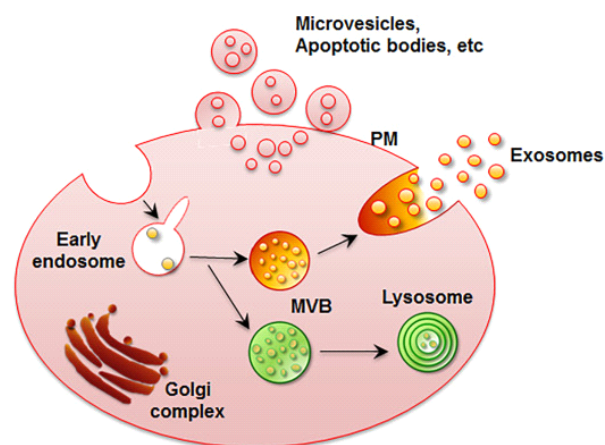


그림 1. 엑소좀의 분비 과정.

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: yecho@andong.ac.kr

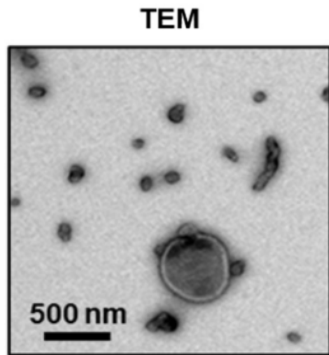


그림 2. 자두 유래 엑소좀의 이중막 모양 확인.

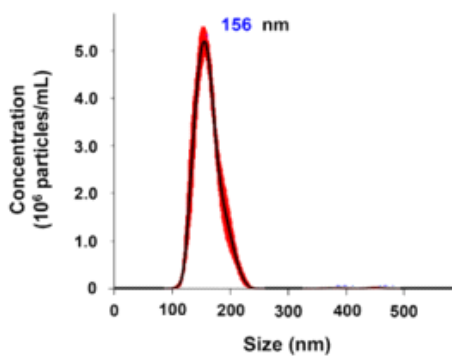


그림 3. 소 우유 유래 엑소좀의 나노 사이즈 검증.

테인은 엑소좀 마커로 이용되는데 이 마커의 발현을 확인하여 엑소좀을 증명한다(그림 4).

최근 엑소좀의 다양한 기능적 연구가 수행 보고되었다. 동물 유래 엑소좀은 인지질 이중층으로 엑소좀 내 생리활성물의 안정성을 높인다는 장점이 있다. 이를 이용하여 물질, 약물을 캡슐화하여 운반체로서의 약물전달시스템, 화장품에 대한 응용 가능성이 대두된다(12). 하지만 동물 유래 엑소좀은 대량 생산 비용, 독성, 동물 및 인간 병원균 등의 한계가 있는 반면, 식물 유래 엑소좀 유사 나노 소포체는 비면역원성, 무독 및 무해한 특성 때문에 동물 유래 엑소좀의 한계를 극복할 수 있다(13). 엑소좀 연구는 2000년대부터 본격적으로 시작되었으며, ‘데이터브릿지마켓리서치’ 글로벌 시장조사 업체에 따르면 2021년 기준 세계 엑소좀 관련 시장은 117억 7,400만 달러에서 2026년 316억 9,200만 달러로 연평균 약 21.9% 성장할 것으로 전망하였다(14).



그림 4. 엑소좀 마커 웨스턴 블롯 결과.

현재 엑소좀 관련 시장은 전 세계적으로 시장 진입 초기 단계이지만 향후 가능성과 잠재력에 있어서 매우 크다고 할 수 있다(15). 또한, 최근 연구결과를 보면 엑소좀이 다양한 난치성 질환의 진단 및 치료제로써의 응용 가능성도 대두되었다. 엑소좀을 연구 주제로 한 다양한 논문들의 출판 수는 지난 약 30년간 총 233,669편이 발표되었으며 이중 약 60%가 최근 5~6년 사이 발표되었다(pubmed 기준).

세계적으로는 질병 특이도가 높은 알츠하이머 질환에 대한 바이오마커로써 엑소좀 관련 기술 연구 기업이 증가하는 추세이고, 국내에서는 뇌 유래 엑소좀을 근거로 뇌 질환 진단 기술 개발 및 사업화를 본격적으로 추진하고 있으며, 줄기세포 유래 엑소좀을 이용한 알츠하이머 치료제를 개발 중이다. 또한, 빛을 이용하여 단백질을 엑소좀 내로 선택 탑재하는 기술을 개발하여, 엑소좀 모사체를 대량 생산할 수 있는 기술을 개발하였다(13).

식물 유래 엑소좀은 다양한 과일, 채소에서 유래된 세포 외 소포체 형태이며, 사이즈는 포유류와 비슷한 30~200 nm로 RNA, 단백질, 지질, metabolites를 가지고 있다. 식물 유래 엑소좀은 자체 내 다양한 효능을 가지고 있어 건강기능성 원료로 이용할 수 있다.

## 엑소좀 종류

### 중간엽 줄기세포 유래 엑소좀(MSC-EXO)

중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cells, MSC)는 외부 환경 요인에 의해 다른 세포로 분화할 수 있는 분화 능력(다중 분화능)을 가진 세포로 항염증, 면역조절 능력 및 재생 능력 등이 있는 것으로 알려져 있다. 최근 보고에 의하면 MSC로부터 분비된 엑소좀(MSC-EXO)은 MSC가 가지는 대부분의 능력을 보유하고 있어 다양한 의학적 치료 효능에 주된 작용을 하는 것으로 규명되었다(13). MSC-EXO는 핵산, 단백질, 지질 등을 손상된 세포나 조직의 국소 미세환경으로 전달함으로써 세포 간 상호작용을 통해 조직재생을 증대할 수 있는 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다(13,16). Heo와 Kim(16)은 MSC-EXO가 류마티즘 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(IBD), 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 하시모토 갑상선염 및 그레이브스병 등과 같은 다양한 자가면역 질환에 대해 치료 가능성이 있음을 언급하면서 새로운 줄기세포 기반 무세포 제제(cell-free therapy)로 제시한 바 있다.

MSC는 엑소좀을 분비하여 심장 보호 측분비(para-

crine) 효과를 매개하였는데, 이는 지금까지 사이토카인, 케모카인 및 성장 인자에 의한 세포 외 신호전달로 제한되는 조직 재생에 대한 MSC 이식의 충분비 효과 및 조직 복구의 중재자로서 MSC-EXO가 심혈관 질환 치료를 위한 잠재적인 치료제가 될 수 있음을 시사한다(17). 또한 MSC-EXO는 피부 상처 치유 과정에서 산화스트레스로부터 피부 손상을 보호하고 염증 및 면역 반응에 다양한 기능을 수행한다고 보고되었다(18). Wang 등(18)은  $H_2O_2$  자극을 통해 산화적 손상을 유도한 각질세포와 UV 조사를 통한 피부손상 동물모델에 MSC-EXO를 투여한 결과, MSC-EXO 처리가 산화스트레스로 유도된 ROS 형성 및 DNA 손상을 예방하여 피부 손상을 복구할 수 있음을 보여주었고, 마우스 피부에서 UV 조사에 의한 조직학적 병변을 약화할 수 있음을 보고하였다.

#### 연어(어육류) 유래 엑소좀

연어나 송어의 생식세포(정소와 알)에서 추출한 polydeoxyribonucleotide(PDRN)는 세포와 탄력섬유를 증가시키는 성분으로 피부 재생 효과가 우수하여 상처 치료 및 피부 재생 목적으로 사용하며, 현재 시판되고 있는 제품으로는 플라센텍스와 리쥬비넥스가 있다. Polynucleotide(PN)는 연어의 정소에서 추출한 성분으로 주로 피부 미용 목적으로 사용되며, 현재 시판되고 있는 제품으로는 리쥬란 힐러가 있다. (주)지에프씨생명과학은 2020년 한국 수자원공학과 공동협력 사업으로 국내 최초로 연어의 부산물(정소, 연어알)을 이용한 엑소좀 분리에 성공하였으며, 세포 실험 결과, 두 엑소좀 모두 피부 탄력 개선, 면역 활성 억제, 상처 치유능이 우수한 것으로 보고하였다(19).

최근 어육류 유래 엑소좀에 대한 연구에서 경골어류 유래 엑소좀에 대한 항바이러스 효과를 쏘가리의 혈청 유래 엑소좀을 통해 확인하였다. 쏘가리 혈청에서 분리된 myxovirus resistance 1(Mx1) 단백질은 엑소좀을 통해 수용세포로 전달되는 것으로 확인되었으며, 이는 Mx1 단백질을 통합하고 수용자 세포로 전달한다는 점에서 어육류 유래 엑소좀의 항바이러스 효과의 기본 메커니즘을 제안하였다. Mandarin fish fry(MFF-1) 세포를 infectious spleen and kidney necrosis virus(ISKNV)에 감염시킨 후 엑소좀(0, 1, 5 또는 10  $\mu$ g/mL)과 공동 배양하여 엑소좀이 어류 바이러스에 대한 항바이러스 기능을 발휘하는지 여부를 조사한 결과, 감염 후 48시간에 qPCR 및 웨스턴 블롯 분석에서 바이러스 수준은 용량 의존적 방식으로 엑소좀과 함께 배양

한 후에 감소하였다. ISKNV의 중요한 구조 단백질인 ISKNV VP101L 단백질의 수준에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 따라서 쏘가리 혈청 유래 엑소좀이 ISKNV 감염을 억제함을 시사한다(20).

#### 식물 유래 엑소좀

식물 유래 엑소좀은 최근 식물로부터 유래한 기능성 소재로 주목받고 있다. 주로 식물, 채소, 과일 등으로부터 유래한 다양한 생체활성인자를 다량 함유하고 있다. 식물 유래 엑소좀은 내부에 탑재된 생체활성인자를 인간 세포에 효과적으로 전달하여 피부 건강 개선, 염증성 질환 치료에 큰 도움을 준다고 알려져 있다(21). 국내 대부분 엑소좀 개발 업체는 인간을 포함한 포유류 유래 엑소좀을 대상으로 연구하고 있지만, 식물 유래 엑소좀의 잠재성을 더 높이 생각할 필요가 있다. 식물 유래 엑소좀은 포유류 유래 엑소좀과 달리 대량생산이 가능하며, 안전성이 높다(13,22).

식물 유래 엑소좀은 정규 크기 분포 범위는 30~1,000 nm의 작은 사이즈로 특정 기관에서 효율적인 흡수, 치료제 전달의 높은 효율 및 비용 효율적인 생산성 등의 장점을 가지고 있다. 특히, 추출이 용이하고 안정성이 높으며 조직 침투가 좋고 면역원성이 낮은 것이 특징이다(23). 또한, 식물 유래 엑소좀은 miRNA, 생체 활성 지질, mRNA 및 단백질을 함유하고 있어 세포 간 통신 및 병리학적 질병에 대한 생물학적 방어를 자극하는 세포 외 신호전달자의 역할을 수행한다(24). 이러한 특징으로 인해 염증성 장 질환, 간 질환 및 암 치료를 위한 잠재적인 적용 가능성과 약물 운반체로서의 가능성이 보고된 바 있다(25).

실제로 최근 다수의 연구에서 사과, 마, 대마 등에서 분리한 식물 유래 엑소좀의 다양한 생물학적 특성을 입증하였다. Sim 등(26)은 사과 유래 엑소좀이 BMP2/Smad1 경로 조절을 통해 골아세포 MC3T3-E1에서 골아세포 형성을 촉진하여 골다공증을 예방할 수 있음을 보고하였고, Hwang 등(27)은 마 유래 엑소좀(YNVs) 처리가 OVX 유도된 동물모델에서 조골세포 형성을 자극하여 골형성을 유의적으로 향상시켜 골다공증을 예방한다고 보고하였다. 대마 유래 엑소좀(HNVs)은 산화스트레스 마커 단백질을 억제함으로써 DSS로 유도된 장 누수 및 간 손상에 대한 보호 효과가 확인되었다(28). 따라서 여러 생리활성 물질을 내부에 탑재한 식물 유래 엑소좀이 의약, 바이오, 식품, 피부 미용 및 화장품 분야에서 다양한 질환의 새로운 치료제의 원료로 이용될 수 있음을 시사하고 있다(그림 5).

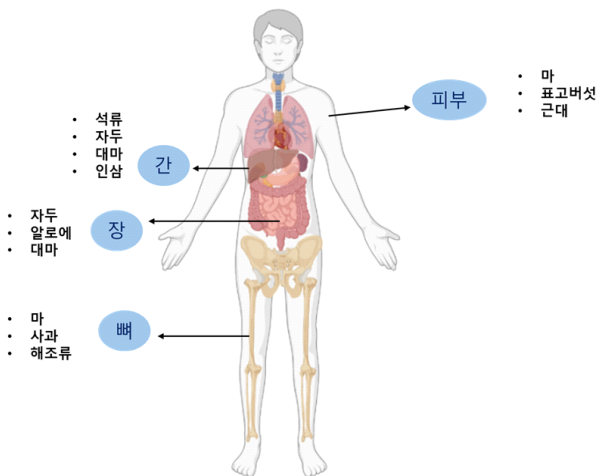


그림 5. 식물 유래 엑소좀의 효능 연구.

#### 해조류 유래 엑소좀

해조류에는 단백질, 칼슘, 칼륨, 미네랄 및 비타민 등의 다양한 유효성분들이 포함되어 있다. 특히, 홍조류에 함유된 아스타잔틴은 비타민 E의 550배에 달하는 항산화 효과를 가지고 있으며, 갈조류의 미끌미끌한 성분인 후코이단은 화장품 보습제로 널리 사용되는 히알루론산보다 높은 보습력을 나타내며, 그 밖에도 미역이나 다시마의 알긴산이 피부 노화 억제와 높은 보습력으로 마스크팩의 주요 성분으로 이용되고 있다. 특히 해양생물은 다양한 생리활성물질들의 보고로 이를 활용한 기능성 소재 개발 또한 활발히 추진되고 있는데 그 중의 하나가 해조류를 활용한 기능성 화장품 소재 개발이다.

해양수산부의 연구보고서에 따르면, 미역에서 분리한 엑소좀과 tyrosinase를 반응시킨 후 tyrosinase의 활성을 측정한 결과, 미역 유래 엑소좀에 의해 tyrosinase 활성이 억제되었으며, MNT-1 세포에 미역 유래 엑소좀을 처리한 후 멜라닌 합성이 감소하여 미역 유래 엑소좀이 미백 효과가 있음을 확인하였다(29). 또한, (주)뷰애드에서는 미백 개선 화장품으로 청각 유래 엑소좀을 첨가한 크림을 제작하였는데, 임상 시험을 위해 청각 유래 엑소좀을 포함하지 않은 대조군과 청각 유래 엑소좀을 포함한 시제품을 각 28개씩 제작하여 미백 효능에 대한 임상 시험을 위해 ‘한국피부과학연구원’에 의뢰한 결과, 청각 유래 엑소좀이 포함된 비교군 크림과 엑소좀이 첨가되지 않은 대조군 크림에서는 자극이 관찰되지 않았으며, ICDRG 스코어를 바탕으로 평균 피부 반응도는 0.00으로 판정 기준에 따라 무자극으로 확인되었다(29). 따라서 이러한 해조류의 풍부한 생리활성 기능물질을 포함하는 해조류 유래 엑소좀

은 의약품 원료, 코스메틱 사업계의 새로운 소재로 기여할 수 있음을 시사한다.

#### 화장품 소재로써 식물 유래 엑소좀 시장

엑소좀의 피부 재생 효과가 보고되면서 엑소좀은 기능성 화장품의 신소재로써 주목받기 시작했다. 엑소코바이오가 2017년 세계 최초로 엑소좀 신소재 2종을 국제 화장품 원료집에 등재함을 시작으로 세계 엑소좀 기반 화장품 시장은 중장기적으로 3조 원 이상 규모로 성장하리라 예측한다(30).

화장품은 대체적으로 액체, 앰플, 에멀전 등의 형태로 피부 위에 도포되어 각질층 내로 성분을 흡수시키기 때문에 피부 내로 침투하기 위해서는 나노 사이즈의 물질이어야 한다. 식물 유래 엑소좀은 나노 사이즈이며 독성이 적어 화장품 원료로 사용하기 적합하다. 또한, 식물 유래 엑소좀이 동물 세포막 표면과 유사하여 피부 내로 침투하기가 용이하여 경피 침투가 효율적이다(19). 화장품 기능성 원료로서의 가능성을 확인하기 위해 식물 유래 엑소좀의 미백 효과, 주름 개선(항노화) 효과, 상처 치유 효과, 피부 투과 효과 등을 시험하며(31), 알로에 겔질 유래 나노 엑소좀의 피부 전달체로써 피부 개선 효과(32), 사과 껍질로부터 분리된 엑소좀-유사 나노 베지클의 피부 장벽 및 피부 노화 방지 개선 연구(33) 등 식물 유래 엑소좀의 기능성에 대한 연구가 보고되었으며 국내에서 천연물 유래 나노 소포체를 포함하는 미백용 조성물(34), 식물 착색물 유래 세포 외 소포체를 포함하는 피부 개선 및 탈모 방지용 조성물(35) 등 다양한 식물에서 유래된 엑소좀의 기능성에 대한 특허가 출원되었다.

(주)에이바이오머티리얼즈는 생명 자원으로부터 바이오 신소재를 개발하는 기업으로 식물 유래 엑소좀 연구, 분리 및 정제, 효능 연구 및 응용 등을 통해 상업적인 개발과 위탁 생산을 하고 있다. (주)에이바이오머티리얼즈는 독자적인 엑소좀 고효율 추출 방식에 대한 특허 기술을 가지고 있으며 항염 및 주름 효능 평가, 추출물과 비교, 엑소좀의 피부 투과 효과 등을 분석하여 티트리, 양배추, 로즈메리 등에서 추출한 엑소좀을 위탁 생산 및 판매하고 있다. (주)웰에이징엑소바이오는 식물 엑소좀을 화장품과 식품 원료로 개발하여 한국과 미국에 원료등록을 하였고 식물 엑소좀을 함유한 화장품인 엑소드랍을 런칭하고, 피부 저자극 테스트와 미국 FDA 인증을 통해 제품의 안전성을 입증하였다. 황칠나무 잎 유래 엑소좀의 미백효과, 식물 엑소좀의 안정성에 대한

연구를 보고하고 황칠나무 유래 세포 외 베지클을 유효 성분으로 포함하는 미백용 화장품 조성물에 대한 특허를 출원하였고, 이를 바탕으로 미백 기능성化妆품을 판매하고 있다.

### 건강기능 식품으로써 식물 유래 엑소좀

식물 유래 엑소좀은 인지질 이중층의 구조로 되어 있어 소화, 분해에 대해 안정성을 가지고 있으며, 이러한 특징은 기능성 식품 소재로서의 적용이 가능하다는 것을 시사한다. 식물 엑소좀의 인지질 이중층은 엑소좀 내 생리활성물질을 외부 스트레스로부터 보호하여 목표 조직 또는 세포로 이동 및 전달하게 된다(36). 마 유래 엑소좀 유사 나노 베지클(YNV)을 골다공증 마우스에 경구 투여하였을 때 위장관을 통해 소장에서 흡수되어서 뼈에 이동한다는 것을 확인하였다(27). 최근 국내 또는 국외에서 식물 유래 엑소좀의 기능성 효능에 대한 연구는 많이 보고되고 있다. 따라서 대량 생산가능하고, 인체에 안전성이 높으므로 건강기능식품의 원료로 기대가 크다고 사료된다.

### 결론

엑소좀 관련 산업 시장의 급성장은 식물 유래 엑소좀에 대한 관심과 기대를 고조시켜 엑소좀을 활용한 질병 치료제, 질병 진단 마커, 화장품, 건강기능 식품 등 다양한 분야로 연구가 확장되어 진행되었다. 식물 유래 엑소좀은 천연물질 유래로 구조적 특징에 의한 안정성, 대량 생산성, 효능 등에 초점을 맞춰 연구되었으며, 그 결과 식물 유래 엑소좀이 세포 간 전달체로서의 잠재력이 우수함을 확인하였으나 상업적으로 개발하였을 때 발생하는 외부 요인에 대한 안정성 연구가 미흡한 실정이다. 식물 유래 엑소좀의 보관 온도에 따른 품질 변화, 식물 유래 엑소좀을 원료로 한 제품의 보관 온도에 따른 생물학적 활성 변화 및 제조 공정 중 발생하는 열에 대한 안정성 평가 등의 연구가 필요하다. 또한, 식물 유래 엑소좀의 분리 방법이 분리된 엑소좀의 사이즈, 순도 및 수율에 미치는 영향에 대한 연구도 보충할 필요가 있다.

### 참고문헌

- Harding C, Stahl P. Transferrin recycling in reticulocytes: pH and iron are important determinants of ligand binding and processing. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983. 113:650-658.
- Wortzel I, Dror S, Kenific CM, Lyden D. Exosome-mediated metastasis: communication from a distance. *Dev Cell*. 2019. 49:347-360.
- Jiang P, Zhang S, Cheng C, Gao S, Tang M, Lu L, et al. The roles of exosomes in visual and auditory systems. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020. 8:525. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00525>
- He C, Zheng S, Luo Y, Wang B. Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics*. 2018. 8:237-255.
- Peng H, Ji W, Zhao R, Yang J, Lu Z, Li Y, et al. Exosome: a significant nano-scale drug delivery carrier. *J Mater Chem B*. 2020. 8:7591-7608.
- Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*. 2010. 73:1907-1920.
- Cho YE, Song BJ, Akbar M, Baek MC. Extracellular vesicles as potential biomarkers for alcohol- and drug-induced liver injury and their therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2018. 187:180-194.
- Park YS, Kim HW, Hwang JH, Eom JY, Kim DH, Park J, et al. Plum-derived exosome-like nanovesicles induce differentiation of osteoblasts and reduction of osteoclast activation. *Nutrients*. 2023. 15:2107. <https://doi.org/10.3390/nu15092107>
- Wang J, Yao Y, Wu J, Li G. Identification and analysis of exosomes secreted from macrophages extracted by different methods. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8:6135-6142.
- Filipe V, Hawe A, Jiskoot W. Critical evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. *Pharm Res*. 2010. 27:796-810.
- Kwon JH, Seo HJ, Kwun IS, Baek MC, Cho YE. Effects of cow milk-derived extracellular vesicles on the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Korean Soc Food Sci Nutr*. 2022. 51:1158-1165.
- 한국연구재단. 엑소좀의 의약학적 응용: 기초연구본부 선정 R&D 이슈 연구동향(10). 2022 [cited 2023 May 25]. Available from: [https://www.nrf.re.kr/cms/board/library/view?menu\\_no=419&nts\\_no=187161](https://www.nrf.re.kr/cms/board/library/view?menu_no=419&nts_no=187161).
- Dad HA, Gu TW, Zhu AQ, Huang LQ, Peng LH. Plant exosome-like nanovesicles: emerging therapeutics and

- drug delivery nanoplatfroms. *Mol Ther.* 2021. 29:13-31.
14. 송영두. 엑셀세라퓨틱스, 엑소좀 전용 배지 출시 기념 심포지엄 개최. PHARM EDAILY. 2023 Apr 28 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://pharm.edaily.co.kr/news/read?newsId=03644086635580712>.
  15. 황병우. 엑소좀 차세대 신약 후보로 각광...“새로운 블루오션”. *MedicalTimes.* 2022 Jul 16 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.medicaltimes.com/Main/News/NewsView.html?ID=1148452>.
  16. Heo JS, Kim J. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in cell-free therapy. *Korean J Clin Lab Sci.* 2018. 50:391-398.
  17. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2010. 4:214-222.
  18. Wang T, Jian Z, Baskys A, Yang J, Li J, Guo H, et al. MSC-derived exosomes protect against oxidative stress-induced skin injury *via* adaptive regulation of the NRF2 defense system. *Biomaterials.* 2020. 257:120264. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120264>
  19. 김유진. 화장품 미래성장 동력 ‘엑소좀’ 그 시작과 연구현황. *창업신문.* 2022 Sep 6 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.jangup.com/news/articleView.html?idxno=87943>
  20. He J, Chen NN, Li ZM, Wang YY, Weng SP, Guo CJ, et al. Evidence for a novel antiviral mechanism of teleost fish: Serum-derived exosomes inhibit virus replication through Incorporating Mx1 protein. *Int J Mol Sci.* 2021. 22:10346. <https://doi.org/10.3390/ijms221910346>
  21. Gioia SD, Hossain MN, Conese M. Biological properties and therapeutic effects of plant-derived nanovesicles. *Open Med.* 2020. 15:1096-1122.
  22. Karamanidou T, Tsouknidas A. Plant-derived extracellular vesicles as therapeutic nanocarriers. *Int J Mol Sci.* 2022. 23:191. <https://doi.org/10.3390/ijms23010191>
  23. Wang Y, Wei Y, Liao H, Fu H, Yang X, Xiang Q, et al. Plant exosome-like nanoparticles as biological shuttles for transdermal drug delivery. *Bioengineering.* 2023. 10:104. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010104>
  24. Rome S. Biological properties of plant-derived extracellular vesicles. *Food Funct.* 2019. 10:529-538.
  25. Kim SQ, Kim KH. Emergence of edible plant-derived nanovesicles as functional food components and nanocarriers for therapeutics delivery: potentials in human health and disease. *Cells.* 2022. 11:2232. <https://doi.org/10.3390/cells11142232>
  26. Sim Y, Seo HJ, Kim DH, Lee SH, Kwon JH, Kwun IS, et al. The effect of apple-derived nanovesicles on the osteoblastogenesis of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Med Food.* 2023. 26:49-58.
  27. Hwang JH, Park YS, Kim HS, Kim DH, Lee SH, Lee CH, et al. Yam-derived exosome-like nanovesicles stimulate osteoblast formation and prevent osteoporosis in mice. *J Control Release.* 2023. 355:184-198.
  28. Eom JY, Choi SH, Kim HJ, Kim DH, Bae JH, Kwon GS, et al. Hemp-derived nanovesicles protect leaky gut and liver injury in dextran sodium sulfate-induced colitis. *Int J Mol Sci.* 2022. 23:9955. <https://doi.org/10.3390/ijms23179955>
  29. Jang B, Chung H, Jung H, Song HK, Park E, Choi HS, et al. Extracellular vesicles from Korean *Codium fragile* and *Sargassum fusiforme* negatively regulate melanin synthesis. *Mol Cells.* 2021. 44:736-745.
  30. 석지현. ‘팔방미인’ 엑소좀, 화장품부터 난치질환 치료까지. PHARM EDAILY. 2023 Jan 25 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://pharm.edaily.co.kr/news/read?newsId=01256246635481328>
  31. 전주희. 감초 유래 엑소좀의 항노화, 피부 회복, 멜라닌 합성 억제 효과. *The Kbeauty Science.* 2023 Jan 31 [cited 2023 May 25]. Available from: <http://www.thekbs.co.kr/news/articleView.html?idxno=10006>
  32. Kim DM, Kim WJ, Lee HK, Kwon YS, Choi YM. Skin improvement of the composition containing nano-exosome derived from *Aloe vera* bark callus as new type of transdermal delivery system. *Asian J Beauty Cosmetol.* 2023. 21:117-130.
  33. 서유리, 이광수, 강용원. 사과 캘러스로부터 분리된 엑소좀-유사 Nanovesicles의 피부 장벽 및 피부 노화 방지 개선 연구. *대한화장품학회지.* 2021. 47:139-145.
  34. 백문창, 조영은, 황진현. 천연물 유래 나노소포체를 포함하는 미백용 조성물. 출원번호 1020210108030. 2021.
  35. 이원종, 최은옥. 식물 착즙물 유래 세포 외 소포체를 포함하는 피부 개선 및 탈모 방지용 조성물. 출원번호 10-2015-0136901. 2015.
  36. Suharta S, Barlian A, Hidajah AC, Notobroto HB, Ana ID, Indariani S, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles: A concise review on its extraction methods, content, bioactivities, and potential as functional food ingredient. *J Food Sci.* 2021. 86:2838-2850.