

확산 모형을 이용한 줄기 세포 기술의 수명 주기 분석 : 연구 단계를 중심으로

장인영¹ · 홍정식^{2*} · 김태구³

¹서울과학기술대학교IT정책전문대학원 / ²서울과학기술대학교 글로벌융합산업공학과
³한밭대학교 산업경영공학과

Life Cycle Analysis of Stem Cell Technology Based on Diffusion Model : Focused on the Research Stage

In-young Jang¹ · Jungsik Hong² · Taegu Kim³

¹The Graduate School of Public Policy and Information Technology,
Seoul National University of Science and Technology

²Department of Industrial and Systems Engineering, Seoul National University of Science and Technology

³Department of Industrial Management Engineering, Hanbat National University

Research on stem cells can be divided into three categories : pluripotent stem cell, adult stem cell, and induced pluripotent stem cell. Technology life cycle (TLC) on research stage is analyzed for the three stem cell categories based on diffusion model. Three diffusion models-logistic, Bass, and Bass model with integration constant (BMIC)-are applied to the number of articles related to each stem cell category in SCOPUS lists. Two different parameter estimation methods is used for each of logistic and Bass model. Results show that (1) the current year, 2015, lies in growth period at pluripotent stem cell and adult stem cell, and lies in growth period or maturity period at induced pluripotent stem cell. (2) Model fitness is the highest at BMIC model. (3) Imitation effect works best at the research area of induced pluripotent stem cell.

Keywords: Stem cell, Technology life cycle, Diffusion model, Growth period

1. 서론

줄기 세포 분야는 미래유망기술 중 하나로 각국의 연구개발 지원이 활발하게 이루어지고 있으며 한국은 2000년대 초에 수립한 국가기술지도도를 통해 줄기 세포 응용기술에 대한 연구 개발 지원 정책을 꾸준히 시행해 오고 있다 줄기 세포 응용기술 분야 중 줄기 세포를 이용하여 다양한 난치성 질환을 치료하고자 하는 시도가 최근 급격히 증가하고 있다 식품의약품 안전처의 대표적인 임상연구 등록 사이트인ClinicalTrials.gov

에서 줄기 세포를 키워드로 확인한 전 세계 임상연구는4,866건이며, 그 중 규제당국의 승인 하에 산업체 주도로 이루어지는 임상연구는 277건으로 파악되었으며(2014년 12월 31일 기준), 현재 한국, 캐나다 및 이탈리아에서 6개의 성체 줄기 세포 치료제가 각각 규제당국의 의약품 시판허가를 받은 상태이다 이 중에서 4개 제품이 한국에서 개발되고 허가되어 줄기 세포 치료제 분야에 있어서 한국의 연구개발 능력이 세계적인 수준에 올라 있다고 할 수 있다.

줄기 세포를 이용한 임상시험의 성공에 따른 상업화 가능성

이 연구는 서울과학기술대학교의 교내연구비의 지원으로 수행되었습니다

* 연락처 : 홍정식 교수, 01606 서울시 노원구 공릉길 138 서울과학기술대학교 글로벌융합산업공학과 Tel : 02-970-6474, Fax : 02-974-2849,
E-mail : hong@seoultech.ac.kr

2015년 5월 18일 접수, 2015년 8월 21일 게재 확정.

이 높아짐에 따라, 줄기 세포 기술에 대해 의생명과학적 관점 뿐만 아니라 기술경영적 관점에서 자료를 수집하고 분석하는 다양한 연구가 시도되고 있다. 국내의 경우, 최근 특허분석을 통해서 줄기 세포 기반 유전자 치료 분야의 현황을 개괄한 논문이 있고(Choi and Hur, 2013), 신문 인용기사를 토대로 줄기 세포 분야 시장규모가 다소 낙관적이라는 것을 밝힌 연구도 있으며(Park and Hong, 2013), 줄기 세포와 재생의료를 하나로 묶어서 시장규모와 발전전략을 제시한 연구도 있다(Choi and Park, 2012; Lee *et al.*, 2008). 기술경영 관점에서 줄기 세포 기술의 현황 및 전망에 대한 해외의 연구는 보다 다양하게 이루어지고 있다. 줄기 세포 분야 논문의 상호 인용도 분석을 통해 핵심 연구자 및 연구 기관의 클러스터를 규명한 연구가 있으며(Zhao and Strotmann, 2011), 핵심 키워드 분석으로 줄기 세포의 유망 연구 분야를 도출한 연구(Cantos-Mateos *et al.*, 2012)도 있다. 국내외에서 수행된 줄기 세포 분야의 기술경영적 관점의 선행연구들은, 연구 기간 전체를 고려한 횡적 연구에서는 클러스터링을 통한 문헌 저자들 간의 연관도의 분석과 같이 현상을 수리적으로 분석하는 방식으로 연구가 이루어졌으나(An and Wu, 2011; Cantos-Mateos *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2009), 시계열상 자료로써 줄기 세포에 관한 연도별 연구논문 수나 특허 건수 등에 대해서는 기술통계량을 제시하는 수준에 머물러 있고(Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, 2013; Choi and Park, 2012; Choi and Hur, 2013; Lee *et al.*, 2008), 그 이상의 심도 깊은 분석연구는 아직 수행된 바 없다. 줄기 세포 분야는 2010년대에 들어와서 의약품으로 시판허가를 받기 시작한 신기술에 해당하므로 시계열상의 연구 논문 수 등의 자료에 대해 보다 깊이 있는 분석을 위해서는 신상품이나 신기술에 대해 기술수명 주기(Technology life cycle, TLC) 분석에서 수리 모형으로 가장 널리 활용되는 확산 모형을 통한 분석이 적절할 것이다(Guo, 2014).

본 논문은 확산 모형 중 대표적인 두 개의 모형 즉 로지스틱 모형과(Kingsland, 1982) Bass 모형(Bass, 1969), 그리고 도입연도가 불확실한 신기술이나 신상품의 확산 모형으로 최근에 개발된 BMIC 모형(Bass Model with Integration Constant Model)(Kim and Hong, 2015)을 토대로 줄기 세포 기술의 TLC 분석을 실시하고자 한다. TLC 분석을 위한 대표적인 자료로 연도별 논문 수, 특허 수, 업계 소식지, 또는 뉴스 상의 기사 건수 등이 사용되며(Järvenpää *et al.*, 2011), 이외에도 다양한 자료들이 TLC의 지표(indicator)로 사용된다(Gao *et al.*, 2013). 이들 자료들은 통합되어 사용되기도 하고 분리되어 사용되기도 하는데, Järvenpää *et al.*(2011)에서는 R&D 단계별로 자료를 분리해서 활용할 것을 제안하고 있다. 즉 연구(research) 단계에서는 SCI나 Engineering index 상의 저널에 실린 논문 수를 사용하고 개발(development) 단계에서는 특허 수, 그리고 응용 단계에서는 신문의 기사 항목(item) 수 등을 사용하는 것이다. 줄기 세포 분야가 신기술 분야임을 감안하여 본 논문은 우선 Järvenpää *et al.*(2011)의 제안대로 연구 단계의 TLC를 분석하고자 하며

SCOPUS 저널 상의 줄기 세포 관련 논문 수를 대상으로 확산 모형을 적용하여 분석을 수행할 것이다. 또한 줄기 세포의 종류에 따라 TLC가 달리 분포할 수 있으므로 세포 기원 및 생성 방식에 따라 세 가지-배아 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 그리고 유도만능 줄기 세포-구분 기준을 적용하였다(National Institutes of Health(NIH) Department of Health and Human Services, 2001). 이 세 가지로 구분되는 하위 영역에도 다양한 세부 영역이 있으며, 동일한 줄기 세포에 대한 다른 용어가 존재하고 있어서 분석을 위한 키워드 선정이 필요하였으며 이를 위해 생명공학정책연구센터에서 펴낸 줄기 세포 연구 및 활용기술(Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, 2013) 중 논문 검색을 위한 검색식을 활용하되 직접전환(direct conversion)에 대한 항목은 제외하였다. 직접전환은 다양한 물질 처리 등을 통해 분화가 된 특정 세포(예, 피부세포)에서 다른 종류의 분화된 세포(예, 혈액세포)로 직접전환 하는 생명공학기술을 의미하며 그 기술을 통해 만들어진 세포는 모든 종류의 세포가 될 수 있으며, 반드시 줄기 세포가 아닐 수도 있으므로 줄기 세포의 종류에 따른 분석에는 적합하지 않은 구분 기준으로 보았다. 또한 직접전환을 통해 분화가 끝난 세포를 줄기 세포로 되돌리는 기술은 최근 유도만능 줄기 세포에 대한 용어와 혼재하여 사용되는 경향이 있다. 따라서 본 논문에서는 줄기 세포 관련 연구를 배아 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 그리고 유도만능 줄기 세포로 나누어, 각 분야별 연구 논문을 토대로 기본적인 연구 수준에 대한 TLC 분석을 수행하고자 한다. 본 논문은 다음과 같이 이루어져 있다. 제 2장에서는 줄기 세포 기술의 개요와 TLC 분석을 수행하는 데 있어서 기본적인 수리 모형인 확산 모형이 소개된다. 제 3장에서는 3가지로 분류된 줄기 세포 기술의 연도별 논문 자료와 이에 대한 통계분석이 제시되며 제 4장에서는 확산 모형을 이용하여 각 기술별 TLC 분석이 수행된다. 마지막으로 제 5장에서 결론과 추후 연구방향이 제시된다.

2. 연구 배경

2.1 줄기 세포 기술의 개요

줄기 세포(stem cell)에서 “stem”은 “유래, 기원, 시작”의 의미로, 조직의 발생 및 분화 과정에서 볼 수 있는 미분화 세포로서 가복제 능력을 갖고 있어서 인체를 구성하는 다양한 세포와 조직으로 분화할 수 있는 특성을 지니고 있다(National Institutes of Health(NIH) Department of Health and Human Services, 2001). 따라서 줄기 세포 기술은, 질환의 발병 원인 및 과정 연구의 수단으로, 그리고 기존의 의학적 방법으로는 치료가 어려운 다양한 난치성 질환을 치료할 수 있는 새로운 대안으로 부상하고 있다. 배아 줄기 세포(embryonic stem cell; ESC)는 수정 후 4~5일에 태반에 착상되지 않은 배반포 내의 세포덩어리에서 분리할 수 있는 세포로 내배엽, 중배엽, 및 외배엽을 구성하는 거의 모든

종류의 세포로 분화할 수 있어 전분화능 세포(pluripotent stem cell)라고 불린다. 줄기 세포의 존재 가능성은 1950년대부터 제기되었으나, 1981년 Evans와 Kaufman 팀(Evans and Kaufman, 1981) 과 Martin 등(Martin, 1981)이 포유류의 배아 줄기 세포의 배양법을 확립한 후, 1990년대에는 배아 줄기 세포를 다양한 형태의 세포로 분화 가능함을 입증하는 연구들(Potocnik *et al.*, 1994; Dani *et al.*, 1997; Fraichard *et al.*, 1995; Odorico *et al.*, 2001; Rohwedel *et al.*, 1994)이 이루어지면서 배아 줄기 세포를 이용한 연구가 증가하기 시작하였고, 1998년 미국의 Thomson 박사팀에 의해 수정란 유래 인간 배아 줄기 세포가 확립되면서(Thomson *et al.*, 1988) 줄기 세포 연구가 활성화되었다. 배아 줄기 세포는 성체 줄기 세포에 비해 다양한 가능성이 있는 반면, 배아 공여자와 숙주 사이의 조직적합성 항원 차이에 따른 면역 거부 반응 및 종양형성 가능성과 배아 파괴로 인한 윤리적 문제가 해결과제로 남아 있다.

체세포에 배아 줄기 세포의 핵을 이식하여 배아 줄기 세포와 유사한 전분화능 세포를 만드는 기술과 배아 줄기 세포의 유전자 발현을 분석하여 줄기 세포의 분화 및 역분화 기전을 규명하는 연구들이 진행되었고, 2006년에 일본의 Yamanaka 교수가 섬유아 세포에 4가지 유전자(Oct4, Sox2, Klf4, 및 c-Myc)를 도입하면 배아 줄기 세포와 유사한 전분화능을 가진 유도만능 줄기 세포(induced pluripotent stem cell; iPSC)를 만들 수 있다는 것을 입증(Takahashi and Yamanaka, 2006)한 이래, 4개의 유전자 보다 적은 수의 유전자를 통해 역분화를 유도하는 기술, 레트로바이러스 대신 플라스미드를 사용한 유전자 도입법, 유전자가 아닌 단백질 도입 등을 통해 보다 유전적인 변형을 줄이고 안전성을 높이기 위한 역분화 기술과 질환 치료를 위한 실용화 연구들이 다수 진행되어 왔다. 또한 역분화에 관련된 분자적 기전을 규명하고 이러한 과정에서 역분화에 관련된 세포신호체계에 대해 보다 구체적으로 밝혀지고 있으며 역분화 현상에 대한 이해와 응용이 확대되면서 생체 내에서 직접 역분화를 유도하는 현상과 이들의 응용에 관한 연구들도 진행되고 있다. 역분화 기술을 통한 유도만능 줄기 세포의 의의는 환자 자신의 체세포를 이용함으로써 배아를 희생하는 윤리적 문제로부터의 자유로움과, 세포치료제에 대한 면역 거부 반응을 극복할 수 있다는 점에 있으나, 종양형성 가능성에 대한 위험요소는 여전히 포함하고 있다.

한편, 역분화를 통한 유도만능 줄기 세포나 배아 줄기 세포의 종양형성 위험을 해결하기 위한 기술로 줄기 세포를 역분화시킬 때 전분화능을 가진 줄기 세포까지 도달하지 않고도 유전자 조작에 의해 원하는 조직형으로 직접 분화를 유도할 수 있는 직접교차분화(direct conversion) 기술이 있다. 2010년 미국 스탠포드대학의 Marius Wernig 박사팀은 마우스에서 3개의 유전자(Asc1, Brn2, Myt1l)를 피부세포에 도입하여 신경세포로 바꿀 수 있는 것을 입증했다(Vierbuchen *et al.*, 2010). 이후 직접교차분화의 효율을 증가시키는 연구들이 활발히 진행되면서 심장조직, 혈액세포 등으로 직접교차분화 할 수 있는 기술들이 개발되고 있다.

성체 줄기 세포(adult stem cell)는 발생 과정이 모두 끝난 성체의 다양한 장기와 조직에 있으면서 신체가 손상되었을 때 재생작용을 하는 세포로서 골수, 탯줄을 포함한 거의 모든 장기에 존재하며, 분화될 수 있는 세포의 범위가 어느 정도 한정되어 있어 조직특이적 줄기 세포라고도 하며 의학적으로 비교적 안전한 것으로 알려져 현재 실시되는 대부분의 줄기 세포 임상연구에 사용되는 세포이다. 성체 줄기 세포의 역사는 최초의 골수이식이 성공한 1950년대부터 시작된 것으로 볼 수 있으나, 성체 줄기 세포 관련 연구는 1990년대부터 꾸준히 증가하는 양상을 보이고 있다(National Institutes of Health(NIH) Department of Health and Human Services, 2001).

2.2 TLC 분석을 위한 확산 모형의 개요

본 논문에서 분야별 줄기 세포 기술의 TLC 분석을 위해 활용되는 확산 모형은 다음 세 가지이다

- (1) 로지스틱 모형
- (2) Bass 모형
- (3) BMIC 모형

로지스틱 모형과 Bass 모형은 확산 모형의 대표적인 두 가지 모형이다(Hong and Koo, 2012). 그리고 BMIC 모형은 Bass 모형의 적분 상수를 모수화한 모형으로 도입 시점이 알려져 있지 않거나, 특정 연도로 정하기가 애매한 신상품이나 신기술의 확산 과정에 활용되고 있는 모형이다(Kim and Hong, 2015). 확산 모형은 주로 세 가지 방식으로 활용된다. 첫째는 상품이나 서비스의 중장기 수요를 전망하고자 할 때이다(Meade and Islam, 1995; Meade and Islam, 1998). 둘째는 확산 현상의 동력이 내부적 요인인지 아니면 외부적 요인에 기인한 것인지를 규명하고자 할 때 활용된다(Hu *et al.*, 1997). 마지막으로 세 번째는 상품이나 서비스 혹은 이의 바탕이 되는 기술의 수명 주기 분석을 위해 활용된다(Guo, 2014). 확산의 동력을 설명하기 위한 경우를 제외하면 나머지는 제품이나 서비스 혹은 기술들의 성장에 관한 것이기 때문에 이 경우는 확산 모형을 성장곡선 모형(growth curve model)이라 부르기도 한다(Meade and Islam, 1995). 이제 이들 모형을 간략히 기술하기로 하자

2.1.1 로지스틱 모형

로지스틱 모형은 다양한 방식으로 표현되나(Hong and Koo, 2012), 일단 논의를 신기술의 성장곡선 형태를 설명하는 분야로 한정하면 로지스틱 모형의 성장곡선 식은 다음과 같다

$$N(t) = m \left[\frac{1}{1 + e^{-a+bt}} \right] \quad (1)$$

식 (1)에서 m 은 잠재수요이고 $N(t)$ 는 신기술의 누적 채택자 수이며, a 와 b 는 로지스틱 모형의 모수이다

로지스틱 모형의 당기 채택자 증가율이 최대가 되는 시점(t_1)과 당기 채택자 수가 최대가 되는 시점(t_2)은 각각 당기 채

택자수와 누적 채택자수의 변곡점으로 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$t_1 = \frac{\ln 2 - a}{b} \quad (2)$$

$$t_2 = -\frac{a}{b} \quad (3)$$

로지스틱 모형에서 시간에 따라 누적 채택자수와 당기 채택자수의 변화가<Figure 1>에 나와 있다.

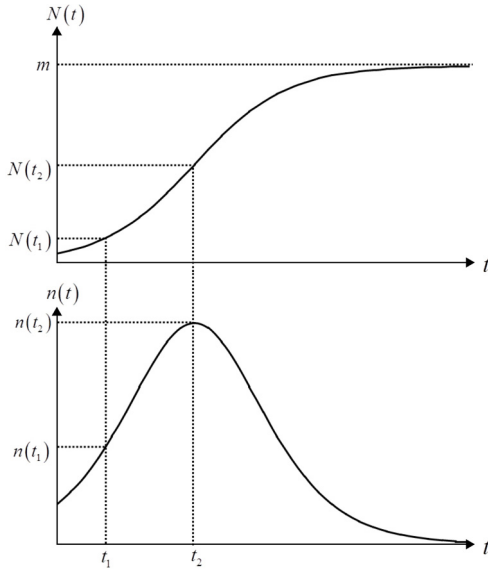


Figure 1. Diffusion curve of logistic model

2.1.2 Bass 모형

Bass 모형은 F.M.Bass에 의해 제안되었으며(Bass, 1969), 신제품이나 신기술이 채택되는 과정을 내부 영향과 외부 영향의 결합으로 표현하였다(Koo *et al.*, 2011). Bass 모형에 따르면, 누적 채택자 수는 다음과 같다.

$$N(t) = m \left[\frac{1 - e^{-(p+q)t}}{1 + \frac{q}{p} e^{-(p+q)t}} \right] \quad (4)$$

이때 p와 q는 각각 외부 영향계수와 내부 영향계수를 나타내는 모수이다.

Bass 모형의 t_1 와 t_2 역시 로지스틱 모형과 같은 방식으로 유도되며 다음과 같다.

$$t_1 = \frac{1}{p+q} \ln \frac{q}{(2 + \sqrt{3})p} \quad (5)$$

$$t_2 = \frac{1}{p+q} \ln \frac{q}{p} \quad (6)$$

Bass 모형의 $N(t)$, $n(t)$ 를 그림으로 표시하면<Figure 2>와 같다.

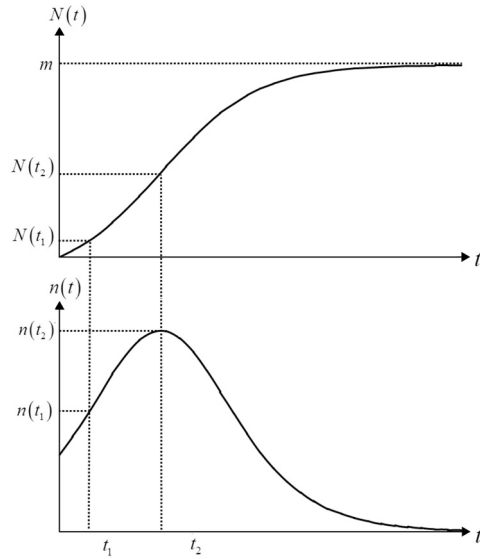


Figure 2. Diffusion curve of bass model

2.1.3 BMIC 모형

BMIC 모형(Bass Model with Interaction Constant)은 Bass 모형이 가지는 수리적 특성의 한계를 보완하기 위한 아이디어로부터 도출되었다. 확산 모형에 대한 Hong and Koo(2012)의 비교 연구에서 지적된 바와 같이 좀 더 단순한 형태인 로지스틱 모형(Logistic model)이 비교적 복잡한 수리적 모형인 Bass 모형에 비해 실제 데이터를 더 잘 설명하는 경우가 많이 있다는 신기술 채택자수의 동적 형태를 설명하는 미분방정식으로부터 성장 곡선 식을 얻는 과정에서 적분상수를 조절하여 $t=0$ 시점의 누적 가입자가 0이 되도록 설정한 Bass 모형의 성질 때문이다(Hong and Koo, 2012).

Kim and Hong(2015a)은 이러한 한계를 극복하고 음반, 신약, 스마트폰 및 자동차와 같이 대기 수요에 의한 높은 초기 수요가 존재하는 경우에 대한 적합도를 증대시키기 위한 대안으로서 누적 채택자 수의 변화율을 나타내는 미분방정식에서 일반해를 얻을 때 발생하는 적분상수를 남겨둔 형태인 BMIC 모형을 제안하였다. 적분상수를 모수 c로 남겨두면, 신기술의 누적 채택자 수 $N(t)$ 의 수식은 식(4)에 c가 더해져서 다음과 같은 형태가 된다.

$$N(t) = m \left[\frac{c - \frac{p}{p+q} e^{-(p+q)t}}{c + \frac{q}{p+q} e^{-(p+q)t}} \right] \quad (7)$$

누적 채택율 $F(t)$ 는 $N(t)/m$ 으로 정의되므로,

$$F(t) = \frac{c - \frac{p}{p+q} e^{-(p+q)t}}{c + \frac{q}{p+q} e^{-(p+q)t}} \quad (8)$$

BMIC 모형의 누적 채택률 식 (8)은 정의에 따라 $F(0) = 0$,

즉 $c = -\frac{p}{p+q}$ 일 때 식 (4)와 같은 일반 Bass 모형의 형태를 갖게 된다. 한편, 누적 채택률의 절편인 $F(0)$ 는 현실에서 대기 수요 혹은 초기 수요로 해석할 수 있으므로 양수 값을 가져야 한다. 이를 이용하면 모수 c 에 대한 다음과 같은 제약 조건을 얻는다.

$$c < -\frac{p}{p+q} \quad (\text{단, } c \text{는 음수}) \quad (9)$$

BMIC 모형은 초기 높은 수요를 갖는 상품이나 서비스의 확산형태를 설명하는 데 활용되는 모형이나 이러한 초기 수요를 임의로 조절하는 능력으로 인해 도입기가 알려져 있지 않은 상품이나 서비스의 수요 추정에도 사용될 수 있음(Kim and Hong(2015a)에 의해 입증되었으며, 특히 영화 시장의 확산 특성 분석에 적용한 연구가 이루어진 바 있다(Kim and Hong, 2015b). 줄기 세포에 대한 연도별 연구 논문 수로 연구 분야의 확산현상을 규명하는 본 논문에서도 연구의 시작점을 정하는 문제가 제기된다. 따라서 이러한 시작점과 무관한 BMIC 모형을 사용하여 다른 모형과 비교하는 것이 연구 시작점을 가정한 다른 모형의 단점을 보완하는 결과를 가져올 것이다

Bass 모형과 마찬가지로 BMIC 모형에서도 당기 채택자의 이륙 시점과 최대 시점을 다음과 같이 구할 수 있다

$$t_1 = \frac{1}{p+q} \ln\left(\frac{q}{c(p+q)(2+\sqrt{3})}\right) \quad (10)$$

$$t_2 = -\frac{1}{p+q} \ln\left(-\frac{c(p+q)}{q}\right) \quad (11)$$

2.1.4 확산 모형을 활용한 신기술의 수명 주기 분류

신제품이나 신기술은 처음 도입될 경우는 극소수의 모험적인 사람이나 기관이 채택한 후에 점차 입소문을 통해 주위에 전파되어 채택자 수가 급격히 오르다가 어느 수준에 이르며 시장이 포화되며 채택자 수가 감소하며 다음 신제품이나 신기술에 자리를 넘겨주게 된다. 따라서 신제품이나 신기술의 누적 채택자 수를 확산 곡선으로 모형화 할 경우 위에서 구한 두 개의 시점 t_1 과 t_2 를 분기점으로 신제품이나 신기술의 수명 주기는 크게 다음 4가지로 나누어진다(Guo, 2014).

(1) 도입기

제품 도입 시점부터 이륙시점(takeoff point)인 t_1 까지의 기간을 의미한다. 이 기간 동안 주로 혁신적인 소비자나 기관이 신제품이나 신기술의 품질이나 가격에 구애받지 않고 신제품이나 신기술을 채택하게 된다. 이들을 혁신자(innovator)그룹이라 부른다.

(2) 성장기

제품이나 기술의 수요가 팽창하는 시기 즉 이륙시점 t_1 부터 수요가 최고에 달하는 시기 t_2 까지를 지칭한다. 이중시장(dual market)이론에서는 시장을 초기 시장(early market)과 주

요 시장(main market)으로 나누는데, 주요 시장이 형성되는 시기이다(Muller, 2006).

(3) 성숙기

제품이나 기술의 수요가 최고점 t_2 에서 수요가 급격히 줄어드는 시점, t_3 까지의 기간을 지칭한다 여기서 t_3 는 t_2 를 기점으로 t_1 과 대칭을 이루는 지점으로 $t_3 = t_2 + (t_2 - t_1)$ 이다.

(4) 쇠퇴기

제품이나 기술의 수요가 급격히 줄어드는 시점부터 수요가 거의 없는 시점까지의 기간을 지칭한다

이러한 수명 주기를 로지스틱 모형을 바탕으로 도시하면 <Figure 3>와 같다.

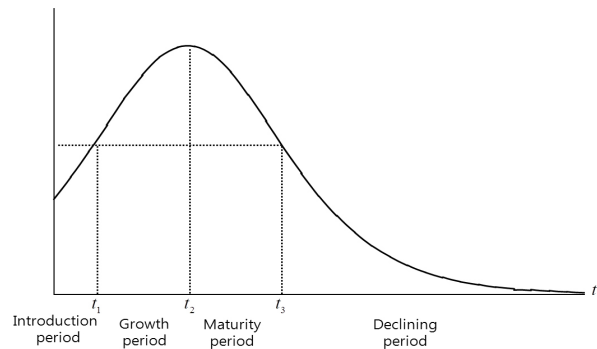


Figure 3. Configuration of TLC at logistic curve

2.1.5 모수 추정 방법

확산 모형의 모수 추정 방법은 OLS(Ordinary Least Square), MLE(Maximum Likelihood Estimation), NLS(Nonlinear Least Square) 크게 3가지이다(Bass, 1969; Srinivasan and Mason, 1986; Schmittlein and Mahajan, 1982). 이들 방법 중 NLS 방법이 가장 널리 활용된다(Srinivasan and Mason, 1986). NLS 방법은 당기 수요를 기반으로 하는 방법과 누적 수요를 기반으로 하는 방법 두 가지로 나누어진다.

(1) 당기 수요를 기반으로 하는 NLS 모수 추정방법

확산 모형의 모수추정은 다음과 같이 당기 채택자 수와 확산모형에 의해 추정된 추정치간의 오차자승합을 최소화하는 모수를 다차원 탐색방식을 통해 이루어진다

$$\min_A \sum_{i=1}^T (\hat{n}_i - n_i)^2 \quad (9)$$

이때 A는 확산 모형의 모수들의 집합으로 Bass 모형의 경우는 $\{m, p, q\}$, 로지스틱 모형의 경우는 $\{m, a, b\}$ 이고 BMIC 모형의 경우는 $\{m, a, b, c\}$ 이다. n_i 는 $[i-1, i]$ 기간의 실제 당기 채택자 수이며, \hat{n}_i 는 확산 모형에 의해 추정된 당기 채택자 수로서 다음과 같이 구할 수 있다

$$\hat{n}_i = m(F(i) - F(i-1)) \quad (10)$$

여기서 $F(i)$ 는 Bass 모형인 경우 $\frac{1 - e^{-(p+q)i}}{1 + \frac{q}{p}e^{-(p+q)i}}$, 로지스틱

모형인 경우 $\frac{1}{1 + ae^{-bi}}$ 이다.

BMIC 모형은 적분상수를 모수로 활용하기 때문에 당기 채택자 수에 의한 모수 추정은 불가능하다(Kim and Hong, 2015).

(2) 누적 수요를 기반으로 한 모수 추정방법

이 방법은 다음과 같이, 누적 채택자 수와 확산 모형에 의해 추정된 추정치간의 오차자승합을 최소화하는 모수를 다차원 탐색하는 방식을 통해 이루어진다.

$$\min_A \sum_{i=1}^T (\hat{N}_i - N_i)^2 \quad (11)$$

여기서, \hat{N}_i 는 $[0, i]$ 기간까지의 누적 채택자 수이며 \hat{N}_i 는 확산 모형에 의해 추정된 누적 채택자 수로써 다음과 같이 구해진다.

$\hat{N}_i = mF(i)$, $F(i)$ 는 Bass 모형과 로지스틱 모형의 경우(1)

에서 기술한 것과 같고, BMIC의 경우 $\frac{c - \frac{p}{p+q}e^{-(p+q)i}}{c + \frac{q}{p+q}e^{-(p+q)i}}$ 이다.

3. 줄기 세포 논문 데이터와 통계분석

제 2.1절에서 언급한 바와 같이 줄기 세포 분야의 연구는 크게 다음 3가지로 나누어진다.

- (1) 배아 줄기 세포
- (2) 성체 줄기 세포
- (3) 역분화 줄기 세포

그런데 이들 각각의 분야에 대한 연도별 논문 건수를 수집하기 위해서는 각 분야에 대한 논문이라고 규정할 핵심 키워드가 있어야 한다. 생명공학정책연구센터는 2013년도에 펴낸 보고서(Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, 2013)에서 각 분야별 핵심 키워드를 <Table 1>과 같이 선정하였다.

이러한 키워드를 바탕으로 논문(Scopus)을 검색한 결과 연도별 논문 발간 건수와 연도별 증감율은 <Table 2>와 같다.

Table 2. Yearly number of articles at three categories of stem cell technology

year	pluripotent stem cell		adult stem cell		induced pluripotent stem cell	
	yearly number of articles	yearly changing rate	yearly number of articles	yearly changing rate	yearly number of articles	yearly changing rate
1991	84		719		22	
1992	115	27.0%	888	19.0%	17	-29.4%
1993	98	-17.3%	1,052	15.6%	29	41.4%
1994	99	1.0%	1,170	10.1%	24	-20.8%
1995	103	3.9%	1,496	21.8%	41	41.5%
1996	151	31.8%	1,691	11.5%	34	-20.6%
1997	153	1.3%	1,908	11.4%	37	8.1%
1998	191	19.9%	2,110	9.6%	53	30.2%
1999	144	-32.6%	2,335	9.6%	45	-17.8%
2000	212	32.1%	2,757	15.3%	61	26.2%
2001	275	22.9%	3,123	11.7%	73	16.4%
2002	303	9.2%	3,683	15.2%	96	24.0%
2003	395	23.3%	4,376	15.8%	118	18.6%
2004	575	31.3%	5,130	14.7%	157	24.8%
2005	757	24.0%	6,257	18.0%	195	19.5%
2006	982	22.9%	7,509	16.7%	255	23.5%
2007	1,007	2.5%	8,678	13.5%	334	23.7%
2008	1,329	24.2%	9,863	12.0%	742	55.0%
2009	1,626	18.3%	11,123	11.3%	1335	44.4%
2010	1,875	13.3%	12,353	10.0%	2052	34.9%
2011	2,247	16.6%	13,651	9.5%	2622	21.7%
2012	2,331	3.6%	14,791	7.7%	2805	6.5%
2013	2,624	11.2%	15,992	7.5%	3396	17.4%
mean	769	0.13	5,768	0.13	632	0.18
standard deviation	829	0.16	4,950	0.14	1,042	0.22

Table 1. Keywords at three categories of stem cell technology

journal DB : Scopus		
keyword		
stem cell	pluripotent stem cell	“pluripotent stem cell*” and not induced) or (“embryoid body” or “nuclear transfer” or “somatic cell nuclear” or parthenogene* or androgenet* or blastomere or “inner cell mass” or “embryoid body”) and “stem cell*”
	adult stem cell	(“adult stem cell*” or ((hematopoietic or neural or mesenchymal or intestinal or pancreatic or retinal or Epidermal or mammary or endothelial or olfactory or “dental pulp derive” or multipotent or “immune modulat*” or “marrow stromal” or progenitor or germline or spermatogonial or precursor or “umbilical cord blood” or amnion or amniotic or placental or “germ cell*”) and “stem cell*”))
	induced pluripotent stem cell	(“induced pluripotent stem cell*” OR ((ips OR reprogramm* OR “induced multipotent”) AND “stem cell*”

두 자리 수 이상의 논문 편수가 의미 있는 데이터로 보고 가지 분야 모두 두 자리 수 이상을 기록한 1991년도를 시작점으로 선정하였다. BMIC 모형의 경우 연구의 시작점과 무관하므로, 타 모형의 한계를 보완할 것이다

연도별 추세를 보기 위해 <Table 2>의 자료로 당기 논문 수와 누적논문 수의 꺾은선 그래프를 그리면 Figure 4>와 <Figure 5>와 같다.

<Figure 4>를 보면 초창기 분야별 논문 수에 있어 큰 차이가

없었음을 알 수 있다. 그리고 시간이 지날수록 3가지 분야 모두 연구 논문 수가 계속 증가함을 볼 수 있다 즉, 줄기 세포 기술은 연구 단계에서 성장 중에 있는 기술인 것이다 <Figure 4>를 보면 특히 성체 줄기 세포 분야의 연구 논문이 시간이 지날수록 다른 세 분야에 비해 압도적으로 많음을 볼 수 있다 역분화는 초창기 연구 건수가 가장 작았으나 최근에 급속히 증가하여 배아 줄기 세포 분야를 뛰어넘었음을 보여준다

분야별 특징을 보다 세밀하게 파악해보기 위해 연도별 증감

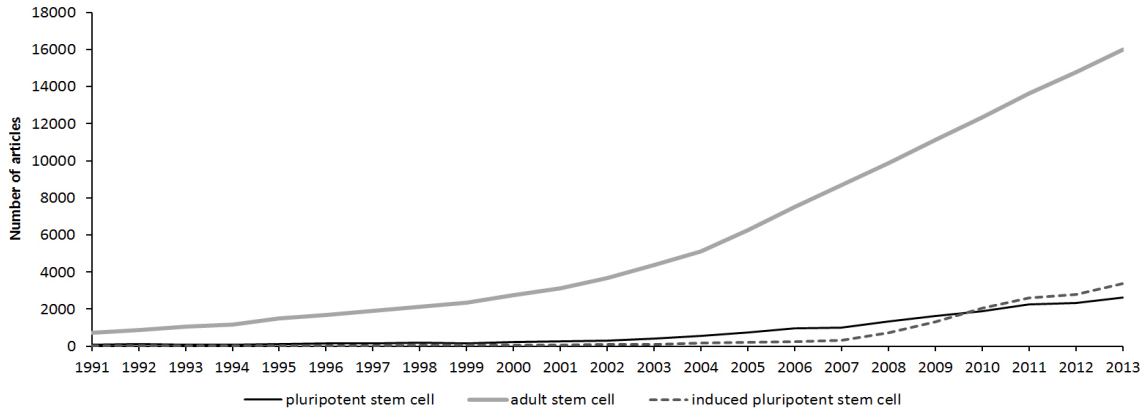


Figure 4. Yearly number of articles at three categories of stem cell technology

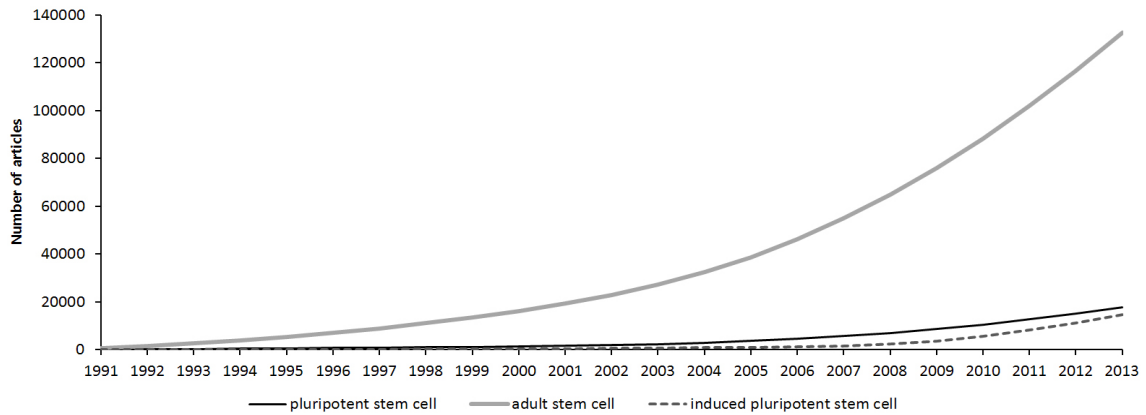


Figure 5. Cumulative number of articles at three categories of stem cell technology

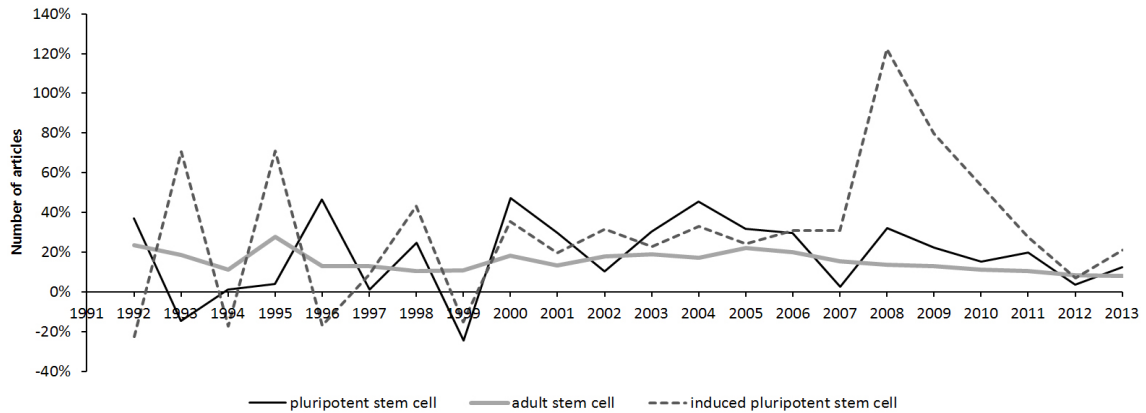


Figure 6. Yearly increasing or decreasing rate at the number of articles

을 <Figure 6>에 도시하였다. <Figure 6>을 보면 성체 줄기 세포 분야만 비교적 그래프의 변동이 적고 나머지 두 분야는 변동 폭이 큼을 알 수 있다. 특히 역분화의 변동 폭이 가장 큰데 역분화의 경우, 2000년 이전까지는 연구 논문 건수도 상대적으로 제일 적었고, 논문 수에 있어 증가와 감소를 계속해서 보여준다. 2000년 이후 연구 논문 수가 증가 추세를 보인다. 특히 2008년 연구 논문의 폭발적 증가율을 보이고 이후 계속 증가세가 두드러짐을 볼 수 있다. 이는 1990년대 후반부터 2000년대 초에 걸쳐 초기 배아와 배아 줄기 세포의 전분화능을 유지하기 위해 필요한 전사인자들, 정상 세포에 비해 종양에서 과량 발현되는 인자들, 그리고 배아 줄기 세포 배양 시 지속적 배양과 빠른 증식에 관여하는 인자들이 밝혀지면서 유전자도입기술을 이용해 이러한 인자들을 체세포에 도입함으로써 배아 줄기 세포와 유사한 특성을 나타내는 유도만능 줄기 세포(iPS)를 확립하고자 하는 연구들에서 기인하며, 2006년 Cell 지에 발표한 Yamanaka 박사팀(Takahashi and Yamanaka, 2006)과 2007년 Science 지에 발표된 Thomson 박사팀(Yu et al., 2007)의 iPS 확립에 관한 논문이 2008년 연구 논문의 폭발적 증가에 대한 기점이 된 것으로 보인다. 유도만능 줄기 세포는 배아 줄기 세포가 가진 전분화능에도 불구하고, 배아나 난자를 이용해야 한다는 윤리적 한계에 대한 해결책을 제시해 주었고, 이후 더욱 안전한 역분화를 위한 다양한 연구가 이루어지게 되었다.

4. 확산 모형에 따른 기술별 TLC 분석

4.1 확산 모형의 적합도 분석

<Figure 3>을 보면 1995년까지는 논문의 발간 수가 많지 않은 것을 알 수 있다. 따라서 1991년도를 연구의 시작점으로 잡아도 크게 무리가 없을 것이다. 시작점 설정의 타당성 문제는 시작점 설정이 필요 없는 BMIC 모형과 비교를 통해 다루어질 것이다. 1991년도를 시작점으로 하고 가장 기본적인 Bass 모형을 적용하면 당기 수요와 누적 수요에 따라 모수가 달리 나온다. BMIC 모형은 누적 수요에 의해서만 모수 추정 가능하다. 따라서 당기 수요는 Bass 모형과 로지스틱 모형에 의한 두 가

지 확산곡선이 도출되고 누적 수요는 이 두 모형에 BMIC 모형이 더해서 세 개의 확산곡선이 도출된다. 따라서 한 분야의 연도별 연구 논문 수를 대상으로 총 5가지의 확산 곡선이 만들어진다. BMIC 모형에서는 어느 시점이든 시작점이 될 수 있으나, 모수 추정의 안정성과 2000년대 본격화된 줄기 세포 기술을 고려해서 2001년을 시작점으로 잡았다.

<Table 3>에 3가지 줄기 세포 기술 연구 분야에 대한 5가지 모수 추정 방식에 의한 결과가 나와 있다. <Table 3>을 보면 몇 가지 특징적인 사실이 발견된다.

첫째, 누적 건수에 의한 추정방식이 당기 건수에 의한 추정 방식보다 항상 적합도가 높다. 이는 당기 건수의 변동성이 누적 건수에서는 일종의 smoothing 효과가 발생하여 줄어들기 때문인 것으로 보인다. 둘째, 모수 m은 로지스틱 모형과 Bass 모형 둘 다에 공통되는 모수인데, 모형 간 차이보다는 모수 추정 방식간의 차이가 훨씬 더 크다는 것을 알 수 있다. 또한 Bass 모형보다는 로지스틱 모형에서 모수 추정 방식 간 m의 차이가 더 작다. 셋째, Bass 모형에서는 3분야 모두 누적 건수 추정 방식에서 m이 더 높게 나타났고 BMIC 모형의 m은 3분야 모두 두 가지 추정 방식에 의한 값들의 중간에 존재함을 보여준다. 또한 모수가 서로 다른 모형의 적합도를 비교할 때 사용하는 기준인 AIC 값도 세 분야 모두에서 BMIC 모형이 가장 작은 값을 보여주어 적합도가 가장 우수함을 보여주었다. 이는 BMIC 모형의 강건성(robustness) 및 우수성을 보여주는 데 앞으로 표본 자료가 더 많아질 경우 통계적 유의성을 검증해 볼 만한 주제라고 할 수 있다. 넷째, 신기술 채택의 집단성을 보여주는 모방 계수 q를 보면, 3가지 방식 모두에서 역분화가 가장 크다는 것을 보여준다. 이는 역분화 연구가 다른 분야보다는 타 연구에 의해 영향을 받는 분야라는 것을 보여준다.

4.2 개별 기술별 수명 주기 분석

<Table 3>에 나와 있는 이륙 시점(takeoff point)와 피크 시점(peak point)의 수치를 달력 시점으로 환산하여 각 기술별 로 도입기와 성장기, 성숙기 그리고 쇠퇴기를 표시한 것이 <Figure 7>에 나와 있다.

Table 3. Parameter estimates of diffusion models at three categories of stem cell technology

estimation method	pluripotent stem cell					ADUIT stem cell					induced pluripotent stem cell				
	Bass (yearly)	Bass (cumulative)	Logistic (yearly)	Logistic (cumulative)	BMIC	Bass (yearly)	Bass (cumulative)	Logistic (yearly)	Logistic (cumulative)	BMIC	Bass (yearly)	Bass (cumulative)	Logistic (yearly)	Logistic (cumulative)	BMIC
p(a)	0.000	0.000	6.31	6.19	0.000	0.001	0.001	4.95	5.04	0.000	0.000	0.000	11.91	10.15	0.000
q(b)	0.255	0.212	-0.26	-0.23	0.239	0.184	0.168	-0.19	-0.20	0.196	0.559	0.412	-0.53	-0.42	0.430
m	44252.4	84029.2	44353.4	65311.3	52262	398402.8	555546.8	401589.0	333900.3	358257	23464.8	42571.7	24865.2	38597.3	36010
R ²	0.986	0.999	0.986	1.000	1.000	0.991	1.000	0.991	1.000	1.000	0.975	0.997	0.976	0.997	0.997
Adj.R ²	0.984	0.999	0.984	1.000	1.000	0.990	1.000	0.990	1.000	1.000	0.971	0.997	0.972	0.997	0.996
AIC	217.1	235.2	217.1	219.6	117.22	289.8	294.2	289.8	309.1	143.89	241.5	253.6	240.9	253.2	152.04
takeoff	19.5	22.9	19.5	21.5	20.3	19.6	21.9	19.6	18.5	19.0	19.9	21.4	20.0	21.0	20.8
peak	24.7	29.1	24.7	27.3	25.8	26.7	29.7	26.7	25.1	25.7	22.3	24.6	22.5	24.2	23.9

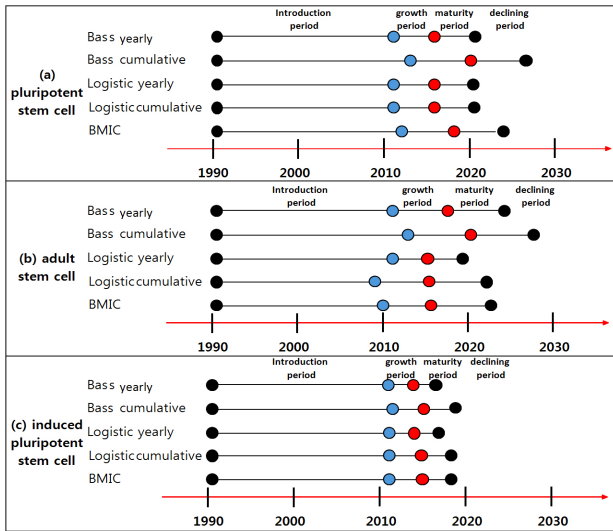


Figure 7. TLC at three categories of stem cell technology

<Figure 7>을 보면 각 분야별로 5가지 모수 추정 방식에 따라 기술 수명 주기를 결정하는 이륙 시점과 피크 시점이 약간 다르게 나타남을 볼 수 있다. 그런데 현 시점 2015년을 기준으로 보면, 4가지 분야의 5가지 모수 추정방식의 대부분에서 2015년이 성장기에 속함을 볼 수 있다. 따라서 현 시점이 연구 증가세가 가파르게 올라가는 성장기에 속하므로 매우 중요함을 알 수 있다. 각 분야별로 성장기 중심으로 기술하면 다음과 같다.

첫째, 배아 줄기 세포 분야의 경우, 연구 건수가 본격적으로 증가하는 이륙 시점이 이르게는 2010년 그리고 늦게는 2013년이 된다. 성장기 지속 기간은 5년에서 7년까지로 예측된다.

둘째, 성체 줄기 세포 분야의 경우, 연구 건수가 본격적으로 증가하는 이륙 시점이 이르게는 2009년 그리고 늦게는 2012년이 된다. 성장기 지속 기간은 5년에서 8년까지로 예측된다.

셋째, 역분화 줄기 세포 분야의 경우 연구 건수가 본격적으로 증가하는 이륙 시점이 이르게는 2010년 그리고 늦게는 2012년이 된다. 성장기 지속 기간은 2년에서 3년까지로 예측된다.

4.3 줄기 세포 기술의 분야별 TLC 비교

기술 수명 주기 분석을 확산 모형에 기반 하여 수행한 본 논문의 경우, 활용된 모형의 관점에서 보면 3개의 모형 즉 로지스틱 모형, Bass 모형 그리고 BMIC 모형이 사용되고 있고, 로지스틱 모형과 Bass 모형의 경우 모수 추정방식이 각각 두 가지 방식이 사용되었다. 따라서 우선 각 모형별로 차이점을 기술하면 다음과 같다.

첫째, Bass 모형의 경우 4가지 모든 분야에서 일관되게 당기 추정방식보다는 누적 추정방식에서 이륙 시점이나 피크 시점이 더 늦게 나타난다. 둘째, 로지스틱 모형의 경우는 Bass 모형과 같은 모수추정 방식에 따른 일관성이 나타나지 않는다 셋

째, 각 분야별로 이륙 시점과 피크 시점 추정은 모형과 모수추정방식 모두를 고려하면 총 5가지가 도출되는데 BMIC 모형이 중앙값에 가장 가까운 값을 주고 있다. 통계적 유의성을 검증하기에는 샘플 수가 너무 적으나, BMIC 모형의 유용성은 더 탐구될 필요가 있다고 하겠다. 모형과 관련된 것 외에도 관찰된 사실을 더 기술하면 넷째, 현 시점 2015년도가 3개 분야 모두에서 성장기에 속한 경우가 가장 많았다 다섯째, 성장기의 경우 역분화 분야가 가장 짧게 나타났고 성체 줄기 세포 분야가 가장 크게 나타났다.

5. 결론 및 추후 연구 방향

본 논문은 리서치 단계에서의 줄기 세포 기술에 대해 3가지 분야별로 관련 논문 수와 확산 모형을 토대로 기술 수명 주기를 분석하였다. 분야별로 3가지 확산 모형을 사용하였고 로지스틱 모형과 Bass 모형은 당기 건수와 누적 건수를 토대로 모수추정을 하여 총 5가지 모수가 도출되었다. 이들 모수의 중앙값을 기준으로 성장기를 기술하면 다음과 같다

첫째, 배아 줄기 세포의 경우 성장기는 2011년에서 시작해서 2016년까지 지속된다. 둘째, 성체 줄기 세포의 경우 성장기는 2010년에서 시작해서 2016년까지 지속된다. 셋째, 역분화 줄기 세포의 경우 2011년에서 시작해서 2014년까지 지속된다.

분야별 기술 수명 주기를 비교한 결과는 첫째 각 분야별로 이륙 시점과 피크 시점 추정은 모형과 모수추정 방식 모두를 고려하면 총 5가지가 도출되는데 BMIC 모형이 중앙값에 가장 가까운 값을 주고 있다. 통계적 유의성을 검증하기에는 샘플 수가 너무 적으나, BMIC 모형의 유용성은 더 탐구될 필요가 있다고 하겠다. 모형과 관련된 것 외에도 관찰된 사실을 더 기술하면, 둘째, 현 시점 2015년도가 3개 분야 모두에서 성장기에 속한 경우가 가장 많았다. 셋째, 성장기의 경우 역분화 분야가 가장 짧게 나타났고 성체 줄기 세포 분야가 가장 크게 나타났다.

이러한 연구 결과가 주는 시사점은 다음과 같다

첫째, 2015년이 배아 줄기 세포와 성체 줄기 세포 분야에서는 추정 방식과 상관없이 모두 성장기에 속해있고, 역분화의 경우는 추정방식에 따라 성장기와 성숙기에 속한다 따라서 현 시점이 줄기 세포 리서치에 더욱 많은 투자를 해야 하는 적기라는 것이다. 실제로 미래창조과학부의 보고서에 따르면 미국과 EU는 전체 R&D 투자 대비 줄기 세포 분야의 투자 비중이 각각 1.12%와 3.31%에 달하고 있는 반면, 한국은 1,110억으로서 0.62%에 그치고 있다. 둘째, 성체 줄기 세포의 경우 최근 들어 압도적으로 연구논문 건수가 많아지고 있으므로 R&D 투자 역시 이 분야에 집중되어야 할 것이다 셋째, 역분화는 연구의 패러다임이 바뀌는 사건이 발생할 때 연구 건수가 폭발적으로 늘어나므로 이 분야가 성체 줄기 세포 분야 다음으로 주목해야 할 분야라고 할 수 있다

추후 연구 방향은 다음과 같다. 첫째, 본 논문은 분야별 관련 논문 수만을 대상으로 하였으므로 연구 단계가 아닌 개발 단계나 상업화 단계에서의 기술TLC 분석을 위해서는 특허 수나 기사 수 혹은 더 나아가 SNS상의 언급 빈도 수 등이 고려되어야 할 것이다. 둘째, 역분화의 경우 2006년 Yamanaka의 논문을 기점으로 논문 연구수가 급격히 증가하므로, 이분조각 Bass 모형 등이(Hong and Eom, 2009) 추가로 활용되면 좀 더 신뢰성 높은 자료 분석이 이루어 질 것이다

참고문헌

An, X. Y. and Wu, Q. Q. (2011), Co-word analysis of the trends in stem cells field based on subject heading weighting, *Scientometrics*, **88**(1), 133-144.

Bass, F. M. (1969), A new-product growth model for consumer durables, *Management science*, **15**, 215-227.

Cantos-Mateos, G., Vargas-Quesada, B., Chinchilla-Rodríguez, Z., and Zulueta, M. A. (2012), Stem cell research : Bibliometric analysis of main research areas through KeyWords Plus, *Aslib Proceedings : New Information Perspectives*, **64**(6), 561-590.

Choi, B. H. and Park, S. R. (2012), Current Status and Future Perspectives of Stem Cells and Regenerative Medicine, *Hanyang Med Rev*, **32**(3), 127-133.

Choi, H. S. and Hur, J. E. (2013), State of the art at stem cell based gene therapy technology by patent analysis, *2013 Proceedings of Korea Technology Innovation Society*, 14-14(Full manuscript : <http://www.innovation.or.kr>).

Dani, C., Smith, A. G., Dessolin, S., Leroy, P., Staccini, L., Villageois, P., Darimont, C., and Ailhaud, G. (1997), Differentiation of embryonic stem cells into adipocytes in vitro, *Journal of Cell Science*, **110**, 1279-1285.

Evans, M. J. and Kaufman, M. H. (1981), Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos, *Nature*, **292**, 154-156.

Fraichard, A., Chassande, O., Bilbaut, G., Dehay, C., Savatier, P., and Samarut, J. (1995), In vitro differentiation of embryonic stem cells into glial cells and functional neurons, *Journal of Cell Science*, **108**, 3181-3188.

Gao, L., Porter, A. L., Wang, J., Fang, S., Zhang, X., Ma, T., Wang, W., and Huang, L. (2013), Technology life cycle analysis method based on patent documents, *Technological Forecasting and Social Change*, **80**, 398-407.

Guo, X. (2014), A novel Bass-type model for product life cycle quantification using aggregate market data, *International Journal of Production Economics*, **158**, 208-216.

Hong, J. S. and Koo, H. Y. (2012), Comparison of the Bass Model and the Logistic Model from the Point of the Diffusion Theory, *Journal of the Korean Operations Research and Management Science Society*, **37**(2), 113-125.

Hong, J. S. and Eom, S. J. (2009), Two pieces extension of the Bass Diffusion Model, *Journal of the Korean Operations Research and Management Science Society*, **34**(4), 15-26.

Hu, Q., Saunders, C., and Gebelt, M. (1997), Research Report : Diffusion of Information Systems Outsourcing : A Reevaluation of Influence Sources, *Information Systems Research*, **8**(3), 288-301.

Järvenpää, H. M., Mäkinen, S. J., and Seppänen, M. (2011), Patent and

publishing activity sequence over a technology's life cycle, *Technological Forecasting and Social Change*, **78**(2), 283-293.

Kingsland, S. (1982), The Refractory Model : The Logistic Curve and the History of Population Ecology, *The Quarterly Review of Biology*, **57**(1), 29-52.

Kim, T. G. and Hong, J. S. (2015), Bass model with integration constant and its applications on initial demand and left-truncated data, *Technological Forecasting and Social Change*, Forthcoming.

Kim, T. G. and Hong, J. S. (2015), Comparative Analysis of Box-office Related Statistics and Diffusion in Korea and US Film Markets, *Korean Management Science Review*, **32**(1), 133-145.

Koo, H. Y., Hong, J. S., and Kim, T. G. (2011), A Parameter Estimation of Bass Diffusion Model by the Hybrid of NLS and OLS, *Journal of the Korean Institute of Industrial Engineers*, **37**(1), 74-82.

Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (2013), Stem Cell Research and Application of Technology.

Lee, Y. H., Kim, Y. E., and Park, J. A. (2008), Current status and prospects of induced pluripotent stem cells, *Journal of Biomedical Research*, **9**(2), 5-11.

Li, L. L., Ding, G., Feng, N., Wang, M. H., and Ho, Y. S. (2009), Global stem cell research trend : Bibliometric analysis as a tool for mapping of trends from 1991 to 2006, *Scientometrics*, **80**(1), 39-58.

Martin, G. R. (1981), Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells, *Proceedings of National Academy Sciences of United States of America*, **78**, 7634-7638.

Meade, N. and Islam, T. (1995), Forecasting with growth curves : An empirical comparison, *International Journal of Forecasting*, **11**(2), 199-215.

Meade, N. and Islam, T. (1998), Technological Forecasting-Model Selection, Model Stability, and Combining Models, *Management Science*, **44**(8), 1115-1130.

Muller, E. and Yogev, G. (2006), When does the majority become a majority? *Empirical analysis of the time at which main market adopters purchase the bulk of our sales*, **73**(9), Technological Forecasting and Social Change, 1107-1120.

National Institute of Food and Drug Safety Evaluation (2015), Stem cell therapy development and regulatory trends 2014.

National Institutes of Health (NIH) Department of Health and Human Services (2001), Stem Cells-Scientific Progress and Future Research Directions.

Odorico, J. S., Kaufman, D. S., and Thomson, J. A. (2001), Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines, *Stem Cells*, **19**, 193-204.

Park, J. S. and Hong, J. J. (2013), Diffusion at the era of science and technology - Focused on newspaper citation pattern of stem cell market size, *2013 Proceedings of Korea Technology Innovation Society*, 65-65(Full manuscript : <http://www.innovation.or.kr>).

Potocnik, A. J., Nielsen, P. J., and Eichmann, K. (1994), In vitro generation of lymphoid precursors from embryonic stem cells, *The Embo Journal*, **13**, 5274-5283.

Rohwedel, J., Maltsev, V., Bober, E., Arnold, H. H., Hescheler, J., and Wobus, A. M. (1994), Muscle cell differentiation of embryonic stem cells reflects myogenesis in vivo : developmentally regulated expression of myogenic determination genes and functional expression of ionic currents, *Developmental Biology*, **164**, 87-101.

Srinivasan, V. and Mason, C. H. (1986), Nonlinear Least Squares Esti-

- mation of New Product Diffusion Models, *Marketing Science*, **5**(2), 169-178.
- Schmittlein, D. and Mahajan, V. (1982), Maximum Likelihood Estimation for an Innovation Diffusion Model of New Product Acceptance, *Marketing Science*, **1**(1), 57-78.
- Takahashi, K. and Yamanaka, S. (2006), Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, *Cell*, **126**(4), 663-676.
- Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., and Jones, J. M. (1998), Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*, **282**(5391), 1145-1147.
- Vierbuchen, T., Ostermeier, A., Pang, Z. P., Kokubu, Y., Südhof, T. C., and Wernig, M. (2010), Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors, *Nature*, **463**(7284), 1035-1041.
- Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I., and Thomson, J. A. (2007), Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science*, **318**(5858), 1917-1920.
- Zhao, D. and Strotmann, A. (2011), Intellectual structure of stem cell research : a comprehensive author co-citation analysis of a highly collaborative and multidisciplinary field, *Scientometrics*, **87**(1), 115-131.