

толзен

(199800 코넥스)

유전자 가위에 대한 성장성만 바라볼 시점

"본 분석보고서는 거래소 코넥스기업 분석보고서 발간 지원사업(KRX Research Project)에 선정되어 작성된 보고서입니다."

성장기업분석팀
Analyst **한동희**
02) 3787-5292,
donghee.han@kiwoom.com

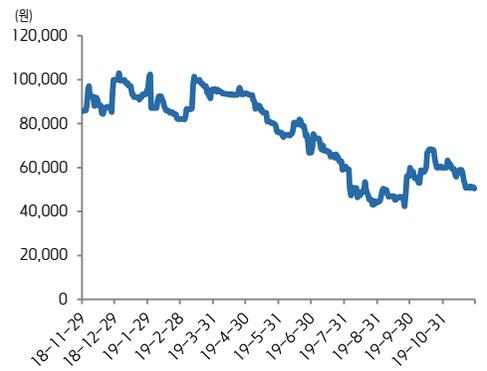
시가총액 (12/4)	3,180 억원
자기자본 (2018)	370 억원
현재가 (19/12/4)	48,800 원

KEY Word

- 1,2,3세대 유전자 가위 기술을 모두 보유한 글로벌 유일의 업체
- 핵심 파이프라인은 CMT1A와 종자사업부가 될 전망
- 이제는 온전히 CRISPR Cas9의 성장성에 집중해야 할 시점

Not Rated

52주 최고가	103,000원
52주 최저가	42,400원
수익률 (절대)	
1개월	-16.7%
6개월	-34.2%
12개월	-41.1%
발행주식수	6,516천주
일평균거래량(3M)	3천주
외국인 지분율	0%
주당배당금('18)	0원



IFRS별도(억원)	2015	2016	2017	2018
매출액	21	15	33	12
영업이익	-2	-27	-41	-83
증감율(%)	적지	적지	적지	적지
순이익(지배)	N/A	N/A	N/A	N/A
영업이익률(%)	N/A	N/A	N/A	N/A
ROE(%)	N/A	N/A	N/A	N/A
PER(배)	9.5	9.6	25.9	17.4
PBR(배)	21	15	33	12

투자포인트

1,2,3세대 유전자 가위 기술을 모두 보유한 글로벌 유일의 업체

- 글로벌 유전자 편집 시장은 2023년까지 연평균 14% 성장해 71.2억달러로 전망되며, 그 중 54%를 차지하는 CRISPR 유전자 가위 기술은 톨젠의 핵심 경쟁력이다.
- CRISPR 원천 기술 보유 그룹 내 특허 분쟁에서 미국 특허청에 의해 진행세포에 발명이 더 진보한 발명이라 해석되며, 특허가 정식 등록 된 Broad보다 먼저 유효성을 미국에 가출원 후 심사 중이며, 이를 기반으로 한국, 호주, 유럽 등 특허를 등록했다. 해당 기초가 이어질 경우 톨젠이 유리한 위치를 차지할 가능성도 있다.

향후 핵심 파이프라인은 CMT1A와 종자사업부가 될 전망

- CMT는 손과 발 근육이 쪼그라드는 난치병으로 현재 치료제가 없고, 전세계 140만명 환자 중 55%가 1A형 인 것으로 알려져 있다. 최근 톨젠은 언론 보도를 통해 삼성병원 교수 연구진과의 공동 연구를 통해 CMT1A 질환에 대한 유전자교정 치료 효과를 동물실험에서 입증했다고 밝힌 점을 고려하면, 향후 전임상 또는 임상 1상에서의 라이선스 아웃 기대감이 높아질 것으로 기대된다.
- 유전자 가위를 활용한 종자사업 역시 GMO 대비 저렴한 개발비, 개발 시간 단축, 상대적으로 높은 소비자의 선호도를 고려하면 중장기 성장 동력이 될 것으로 전망된다. 현재 일반 콩 (20~40%)보다 올레익산 (Oleic Acid) 비율이 85%인 콩 개발을 완료했고, 발암물질 없는 감자 개발이 진행 중이며, 2020년 1월 종자사업부 출범이 예정되어 있다.

이제는 온전히 CRISPR Cas9에 대한 성장성에 집중해야 할 시점

- 3번의 IPO 실패 원인이 초기 글로벌 CRISPR 특허 분쟁 심화와 서울대학교와의 특허권 소유 관련 노이즈였지만, 이미 톨젠도 글로벌 CRISPR 특허를 보유한 기업이라는 점, 서울대학교와의 MOU를 통한 특허권 소유 관련 이슈도 사라졌다는 점을 감안하면, IPO는 재추진 될 것으로 판단된다.
- 또한 CRISPR 기술에 대한 글로벌 각 국의 적용 범위가 다르다는 점에서 각 특허에 대한 비용 부담도 고려하면 향후 시장은 경쟁자간의 상호 보완적인 시장으로 성장해 나갈 것으로 전망된다.
- 모든 노이즈가 제거되는 시점이다. CRISPR Cas9에 대한 성장성에 집중해야 할 시점이라 판단한다.

매출구성 (2018, 별도)

매출액 12억원

- 사용료수입 35.3%
- 제품매출 54.9%
- 서비스매출 5.4%
- 연구용역 4.4%

지분구성 (2018년 기준)

- 김진수 외 6인 22.0%
- 미래창조 LB선도기업 투자펀드 20호 12.7%

세대별 유전자 가위 기술 비교

	1세대 (ZFN)	2세대 (TALEN)	3세대 (CRISPR)
DNA 인지 및 결합 도메인	Zinc Finger 단백질	TALE 단백질	Guide RNA
DNA 절단 도메인	FokI	FokI	Cas9
DNA 인지 범위	18-36bp (3bp/Zinc Finger 모듈)	30-40bp (1bp/TALE 모듈)	22bp (DNA-RNA base pair)
Multiplexing 용이성	낮음	낮음	높음
생체 외 (ex vivo) 용이성	비교적 쉬움	비교적 쉬움	비교적 쉬움
생체 내 (in vivo) 용이성	비교적 쉬움	어려움	비교적 쉬움
장점	표적 서열에 맞춰 블록식으로 제작 가능 단백질크기 (1kb)가 작음	높은 특이성 1bp 단위로 정교한 인식 비교적 쉬운 인지서열 선정	유연하고 용이한 인지서열의 선정 다중 유전자 표적 가능 대량생산 가능
단점	낮은 특이성 표적 서열 선정의 한계 단백질 설계 및 제조 복잡 고비용	메틸화C에는 적용 불가 단백질 설계 및 제조 복잡 단백질 크기 (3kb)가 커서 세포 내 전달 어려움 고비용	경우에 따라 Off-Target effect 발생 단백질 크기 (3kb)가 커서 세포 내 전달 어려움 고비용

자료: 식품의약품안전처, KHEMI 전문가 리포트, 희귀난치 질환 치료를 위한 유전자 교정 치료제 개발 동향 (2017.9), 키움증권

유전자 가위 기술의 종류와 CRISPR 기술의 특징

- 유전자 가위란 동식물세포의 유전자를 교정하는데 사용하는 기술로, 특정 DNA 부위를 자르기 위한 인공 효소로 유전자의 잘못된 부분을 제거해 문제를 해결하는 방식이다.
- 글로벌 유전자 편집시장은 2018년 36.2억달러에서 2023년 71.2억달러로 연평균 14% 성장이 예상되며, 툴젠의 핵심 기술인 CRISPR Cas9은 시장의 54% 수준을 차지하고 있다.
- 염기서열을 4~12개 수준까지만 인식하는 문제로 유사 염기서열 DNA의 다른 부분을 자를 가능성이 높아 실용화되기 어려웠던 유전자 가위 1세대 ZFN, 2세대 TALEN 등과 달리 CRISPR 기술은 21개의 염기서열을 인식해 유전자를 잘못 자를 가능성이 낮다는 장점이 있다.
- 또한 ZFN과 TALEN은 표적 DNA 인식 역할을 단백질이 수행하며, 표적에 따라 대응 단백질을 만들어야 하는 구조이다. 하지만 단백질 설계는 쉽지 않고, 설계 및 제조에 비용과 시간이 많이 투입되고, 단백질 크기가 커 세포 내 도입이 어렵다는 등의 문제가 있는 것과 달리,
- CRISPR는 표적 DNA의 인식을 Guide RNA가 수행한다는 점에서 CRISPR는 별도의 단백질 설계가 필요없다. 시간, 비용, 편의성, 효율성 측면에서 유용하다고 평가받는다.
- 또한 CRISPR는 표적 대상인 유전자에 결합되는 Guide RNA와 DNA를 절단하는 절단효소인 Cas9으로 구성 (CRISPR-Cas9)되는데, DNA가 절단되면, 절단 부위가 수선되는 과정에서 표적 DNA의 염기배열이 일부 삽입되거나 결손이 발생해 표적 유전자의 기능을 제거할 수 있으며, donor DNA를 같이 도입하여 상동재조합에 의해 원하는 유전자 서열을 유전체에 삽입하는 것도 가능해 연구개발의 도구나 식물, 동물 개량, 난치성 질환 치료 등 잠재력이 높은 기술이다.

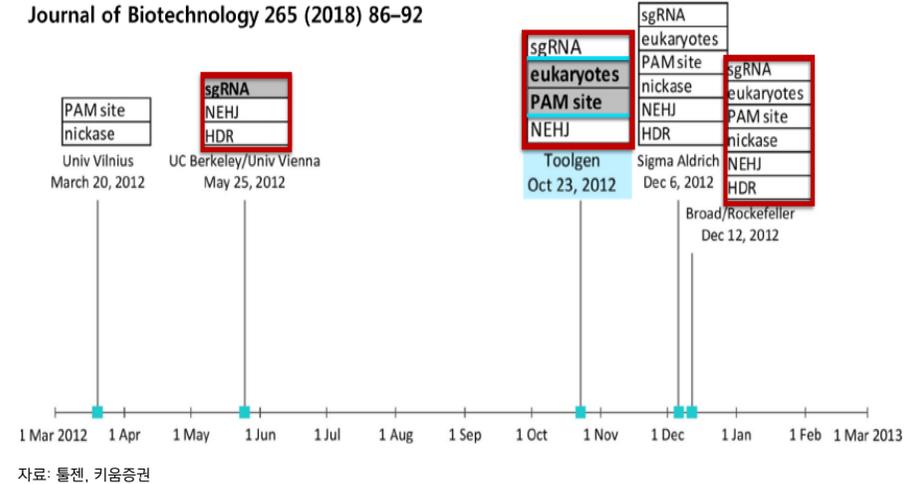
유전자가위 기업 보유기술 및 특징

	보유기술	기술획득경로	사업영역	설립	국가
Sangamo	ZFN	M&A, 라이선스인, 자체개발	치료용	1995	미국
Cellectis	TALEN	라이선스인	연구/산업/치료	1999	유럽/미국
Toolgen	ZFN/TALEN/CRISPR	자체/공동 개발	연구/산업/치료	1999	한국
Editas	CRISPR	라이선스인	치료용	2013	미국
CRISPR	CRISPR	라이선스인	치료용	2014	유럽/미국
Intellia	CRISPR	라이선스인	치료용	2014	미국

자료: 툄젠, 한국과학기술원, 키움증권

CRISPR 원천기술 보유 업체들의 특허 등록 시점 및 특허의 성격

Journal of Biotechnology 265 (2018) 86–92



CRISPR 원천기술 특허 경쟁 상황

- 전세계적으로 유전자 가위 기술을 통해 치료제를 개발하고 있는 업체는 Sangamo, Cellectis, Editas, CRISPR, Intellia, 툄젠 등이다. 유전자 가위 기술 보유업체는 UC버클리, Broad, 툄젠 뿐이며, 툄젠은 라이선스인, M&A 등 외부 기술 도입없이 자체 기술을 보유하고 있는, 1,2,3세대 유전자가위 기술을 보유하고 있는 유일한 업체이다.
- 3세대 유전자 가위 기술의 강점과 향후 높은 성장 잠재력에 대한 헤게모니 쟁취를 위해 UC버클리, Broad 등 CRISPR 원천 기술 보유 5개 그룹의 특허 분쟁이 활발히 진행 중이다.
- Broad의 경우 출원은 가장 늦게 했으나 미국 특허청에 패스트트랙으로 진행해 등록은 가장 빨랐고, 이후 UC 버클리가 등록하는 과정에서 권리침해로 Broad에 소송을 진행했으나, 진행세포 (다세포)에 대한 효과에서 앞서있는 Broad가 승소했다. 하지만 이후 UC버클리는 진행세포에 CRISPR를 적용한 발명에 대해 계속 출원하고, Broad의 등록 특허에 새로운 저촉절차를 신청하고 있어 분쟁은 계속 이어지고 있는 상황이다.
- 툄젠은 Broad보다 진행세포에 대한 적용 기술을 빠른 시기에 미국에 가출원했고, 이를 기반으로 한국, 호주, 유럽에서 특허를 등록받았다는 점에서, 아직 심사 중이지만 CRISPR 기술에 대해 Broad 보다 유리한 위치를 차지할 가능성도 있다고 판단된다.
- 다만 분쟁은 전세계적으로 진행되고 있고, 각 국가에 대해 개별 등록 및 출원이 필요하다는 점과 각 국에 등록된 특허의 범위가 모두 상이하다는 점을 고려하면, 장기적으로는 단일 업체의 특허 독식구조가 아닌 상호 보완적인 시장으로의 변화가 전망된다.

유전자 치료 유형: In vivo

- In vivo 유전자 치료는 유전자가위 등의 유전자 교정 구성요소를 몸 속으로 직접 전달해 치료를 유도하는 방식으로 주로 바이러스 전달체를 활용한다.
- In vivo 방식은 Ex vivo (체외) 방식으로 조작이 어려운 장기, 세포를 목표로 할 수 있어 적용 가능한 질병의 범위가 넓고, 인체 내 유전자를 직접 변형해 영구적 치료가 가능하다.
- 다만 바이러스의 생체 내 면역반응 문제와 바이러스가 원하는 결과를 이끌어 낼 수 있는 충분한 양의 유전자 및 유전자 가위를 전달 할 수 있어야 하는 문제가 있다.
- 그에 따라 최근에는 나노입자를 활용한 전달 기술이 개발되고 있다.
- 틀젠의 주요 파이프라인은 주로 In vivo 유형이며, 그 중에서도 CMT (Charcot-Marie-Tooth) 1A형이 핵심 대상이 될 전망이다.

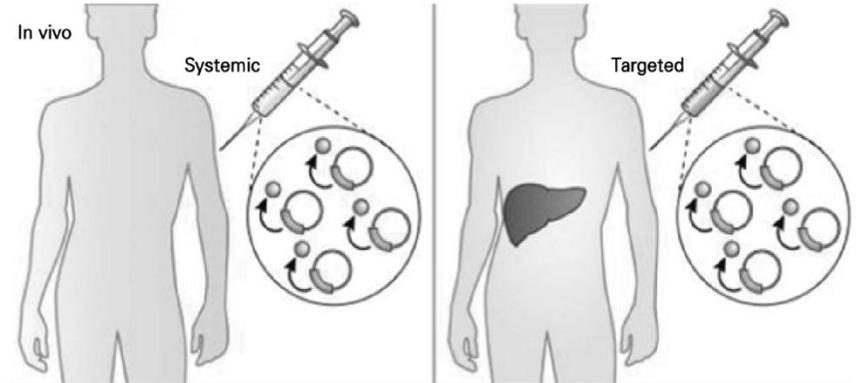
자료: 틀젠, 키움증권

틀젠의 핵심 파이프라인 CMT1A

- CMT (Charcot-Marie-Tooth)는 손과 발 근육 등이 쪼그라드는 난치성 신경질환
- 현재까지 규명된 CMT 원인 유전자는 90여종이며, 전체 환자의 50%는 PMP22 유전자의 중복 돌연변이로 발현되는 CMT1A형 환자이다. 환자는 국내 약 1만여명, 전세계 약 140만여명의 환자가 있는 것으로 알려져있다.
- CMT는 사망 위험이 큰 질병은 아니지만, 근육 위축으로 생활이 매우 불편한 질병
- 틀젠은 최근 삼성병원 교수 연구진과의 공동 연구를 통해 CMT1A 질환에 대한 유전자교정 치료 효과를 동물실험에서 입증했다고 밝힌 점을 고려하면, 전임상 결과에 따라 임상 시작이 가능할 수 있을 것으로 판단하며, 그에 따른 전임상 및 임상 1단계에서의 라이선스 아웃 기대감도 높아질 전망이다.

자료: 틀젠, 키움증권

In vivo 유전자 치료 모식도



자료: 틀젠, 한국과학기술원, 키움증권

틀젠의 핵심 파이프라인 In vivo Program (CMT1A)



자료: 틀젠, 키움증권

유전자교정이 성공적으로 적용된 작물의 예

	사용기법	유전자교정 형태	확인 조직
벼	TALEN, CRISPR	유전자 녹아웃, 도입	원형질체, 캘러스, 식물체
보리	TALEN	유전자 녹아웃	부분식물체
밀	TALEN, CRISPR	유전자 녹아웃	원형질체, 식물체
옥수수	ZNF, TALEN, CRISPR	유전자 녹아웃, 도입	원형질체, 원영체, 식물체
수수	CRISPR	특정되지 않음	미성숙배아
콩	ZFN, TALEN	유전자 녹아웃	식물체
토마토	TALEN	유전자 녹아웃	식물체
오렌지	CRISPR	유전자 녹아웃	잎

자료: 툐젠, 한국과학한림기술원, 키움증권

유전자 교정기술의 산물과 GMO의 대표적 차이

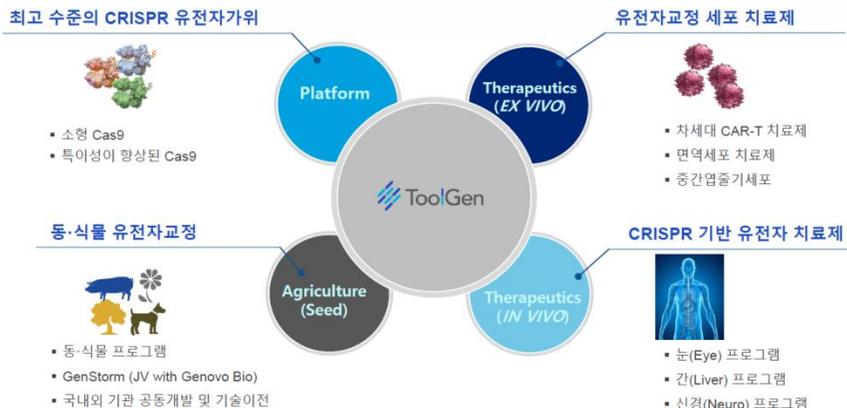
	GMO	유전자교정
최종 산물 중 도입된 외래 유전자 유무	존재	없음
외래 유전자 발현 산물 관련, 안전성 평가점	안전성 평가 필요	안전성 평가 사항 없음
숙주로의 유전자 도입과 관련된 비의도적 영향에 대한 쟁점	영향 평가 필요	영향 우려 매우 낮음
기존 생물체 대비 친숙성 및 인류의 노출 경험	노출 경험 없음	야생에 이미 존재
관행육종 대비 유사성	사실상 불가능	유사. 개발 효율성 증대

자료: 툐젠, 한국과학한림기술원, 키움증권

농작물에 대한 CRISPR Cas9 기술 적용

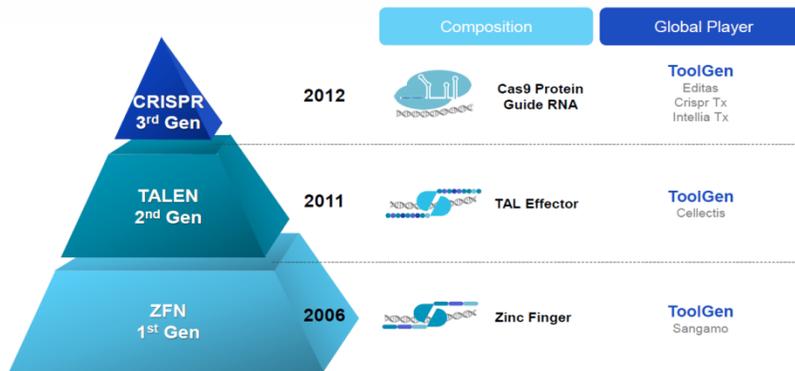
- 유전자교정 기술은 동, 식물 유전자원을 개발하기 위한 분자 육종 기술로도 활용되고 있다.
- 중장기적 경제성장, 인구증가를 식량자원이 따라가지 못할 것으로 전망되면서, 새로운 육종 기술 개발에 대한 연구가 활발히 진행되었고, GMO (유전자 변형 생명체, Genetically Modified Organism)가 대안으로 대두되었지만, 변형생명체의 안정성 검증에 대한 의구심 등으로 소비자들의 거부감 높아 상품화에 대한 어려움이 있는 상황이다.
- 유전자교정 기술을 이용하면, 다양한 세포 및 동, 식물에서 유전자 기능의 추가, 제거, 조절 등이 가능하다.
특히 유전자가위를 이용한 유전자교정은 기존 기술 대비 높은 정교함과 최종 산물이 전통 육종 방식을 통한 개체와 유사하거나, 야생에서 발생 가능한 돌연변이 수준의 변화라는 점에서 GMO 대비 선호도가 높을 수 있다고 판단되며, 더 효율적인 생산이 가능하다는 점에서 향후 미래 핵심기술로 자리잡을 전망이다.
- 툐젠은 2020년 1월 종자사업부 출범을 통해 유전자 가위를 통한 슈퍼농작물 개발에도 집중 할 것으로 판단된다.
최근 1년간 연구개발을 통해 일반 콩 (20~40%), 올리브 (70%)보다 더 높은 올레익산 (Oleic Acid) 비율 (85%)을 가진 콩 개발을 마쳤고, 발암물질 없는 감자 등을 개발 중이라는 점을 감안하면, 농작물 시장 역시 툐젠의 중장기 성장 동력이 될 것으로 기대된다.

툴젠 사업 영역 및 전략



자료: 툴젠, 키움증권

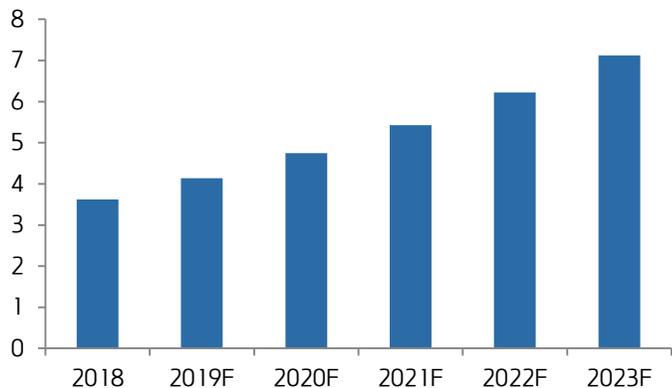
유전자 가위 1~3세대 기술 및 관련업체 현황



자료: 툴젠, 키움증권

글로벌 유전자편집 시장현황 및 전망

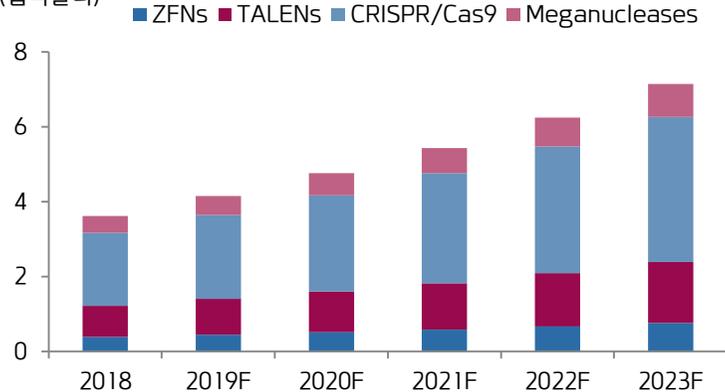
(십억달러)



자료: 생명공학정책연구센터, Global Genome Editing Technologies Industry Outlook, 키움증권

글로벌 유전자편집 기술별 시장현황 및 전망

(십억달러)



자료: 생명공학정책연구센터, Global Genome Editing Technologies Industry Outlook

틀젠의 주요 파이프라인

Program	Editing Type	Route of Administration	Major Target population	Target gene
In vivo: Liver				
Liver Biofactory Platform (Hemophilia B)	Insertion (HDR)	Intravenous	Hepatocytes	Hepatocyte safe harbor
Hemophilia A	Inversion (NHEJ)	Intravenous	Liver sinusoidal endothelial cells	<i>F8</i>
In vivo: Eye				
Age-related Macular Degeneration	Knockout (NHEJ)	Subretinal/intravitreal	Retinal pigment epithelial cells	<i>VEGF, HIF1α</i>
Diabetic Retinopathy	Knockout (NHEJ)	Subretinal/intravitreal	Undisclosed	Undisclosed
In vivo: CNS/PNS				
Charcot-Marie-Tooth Disease	Knockout (NHEJ)	Intrathecal	Schwann cells	<i>PMP22</i>
Huntington Disease	Knockout (NHEJ)	Intrathecal/ICV	Striatal neurons	Undisclosed

- ✓ Currently applying AAVs for most indications
- ✓ Open to expand delivery options
- ✓ Open to collaborate on new projects

자료: 틀젠, 키움증권

Compliance Notice

- 당사는 12월 4일 현재 '투젠(199800)' 발행주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 동 자료를 기관투자자 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사는 자료 작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료에 게시된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.

투자 의견 및 적용 기준

기업	적용 기준(6개월)
Buy(매수)	시장대비 +20% 이상 주가 상승 예상
Outperform(시장수익률 상회)	시장대비 +10~+20% 주가 상승 예상
Marketperform(시장수익률)	시장대비 +10~-10% 주가 변동 예상
Underperform(시장수익률 하회)	시장대비 -10~-20% 주가 하락 예상
Sell(매도)	시장대비 -20% 이하 주가 하락 예상

업종	적용 기준(6개월)
Overweight (비중확대)	시장대비 +10% 이상 초과수익 예상
Neutral (중립)	시장대비 +10~-10% 변동 예상
Underweight (비중축소)	시장대비 -10% 이상 초과하락 예상

투자등급 비율 통계 (2018/10/01~2019/09/30)

매수	중립	매도
93.98%	5.42%	0.60%