

톨젠

(199800 코넥스)

크리스퍼 유전자 가위 시장에서 공고해지는 입지

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

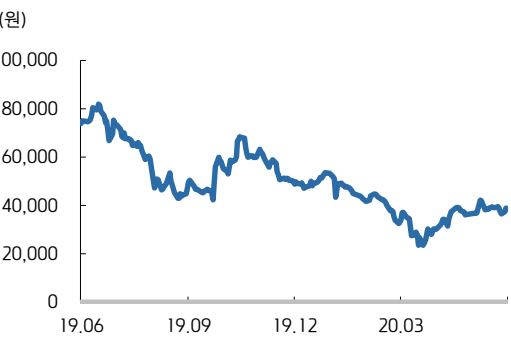
성장기업분석팀
Analyst **한동희**
02) 3787-5292, donghee.han@kiwoom.com

시가총액 (11/27)	4,549억원
자기자본 (2019)	33 억원
현재가 (20/11/27)	69,200 원

KEY Word	◎ 아시아 유일의 CRISPR 유전자가위 원천기술 보유 ◎ 콩, 감자 등 유전자교정 종자 사업 가시화 진행 중 ◎ 크리스퍼 유전자 가위 특허 전쟁에서의 성과. 공고해지는 입지
----------	---

Not Rated

52주 최고가	90,900원
52주 최저가	22,100원
수익률 (절대)	
1개월	-8.0 %
6개월	-21.5%
12개월	-47.1%
발행주식수	6,573천주
일평균거래량(3M)	9천주
외국인 지분율	0%
주당배당금('19)	0원



IFRS별도(억원)	2016	2017	2018	2019
매출액	15	33	12	11
영업이익	-27	-41	-83	-166
증감율(%)	적지	적지	적지	적지
순이익(지배)	-30	-43	-81	-163
영업이익률(%)	-180.0	-124.2	-691.7	-1509.1
ROE(%)	-22.8	-29.1	-32.2	-51.1
PER(배)	-506.2	-772.8	-792.6	-214.2
PBR(배)	95.5	259.3	174.0	130.5

투자포인트

아시아 유일의 CRISPR 유전자가위 원천기술 보유

- 생명공학정책 연구센터는 2020년 CRISPR 유전자 치료 및 편집 파이프라인의 흥미로운 혁신, CRISPR 기술 시장은 22.4% 성장할 것으로 예상하고 있다. CRISPR 유전자 가위 기술은 톨젠의 핵심 경쟁력이다.
- CRISPR 유전자 가위 원천 기술 보유 그룹 내 특허 분쟁에서 미국 특허청에 의해 진행세포에 대한 기술이 원핵세포 대비 진보한 발명이라 해석된다. 특허가 정식 등록 된 브로드연구소 보다 먼저 유효성을 미국에 가 출원 했으며, 이를 기반으로 미국, 유럽, 중국, 호주 등에 특허를 등록했다.

유전자교정 종자 사업 가시화 진행 중

- 유전자교정 종자는 GMO 대비 저렴한 개발비, 짧은 개발 시간, 자연환경에 미치는 영향이 없고, 기능성 종자 개발이 가능하다는 점에서 중장기 성장 동력이 될 것으로 전망한다. 일반 콩 (20~40%)보다 올레익산 비율이 높은 (85%) 콩 개발 완료 후 중앙아시아에서 소규모 재배를 통해 검증 중이며 USDA 승인을 득했다. 해외 재배 검증 완료 후 콩기름 및 부산물 상업화 준비로 이어질 것이다. GMO가 지배하고 있는 갈변 억제, 아크릴아마이드 감소, 솔라닌독소 억제 감자 시장 역시 USDA 승인 신청을 완료하는 등 순항 중이다.

크리스퍼 유전자 가위 특허 전쟁에서의 성과. 공고해지는 입지

- 톨젠은 지난 10월 유전자가위 원천기술 관련 특허 (14/685,568)의 미국 등록을 성공했으며, PTAB (미국 특허심판원)은 지난 6월 톨젠에 대한 과거 미국 특허청 심사관의 특허등록 거절 (진보성 부재) 의견을 모두 파기했다. 특허청 심사관이 추가 의견을 낼 경우 재심사 등이 진행되지만, 그렇지 않다면 원천기술 (14/685,510)에 대한 특허 등록 또는 저촉 심사 (Interference)가 진행 될 것으로 예상된다. 저촉 심사의 경우 브로드연구소, 시그마-알드리치 (머크에 피인수) 등 기존 특허에 대한 저촉 관계 판단 후 같은 기술이라면 발명 순서 (브로드연구소 12년 12월 12일, 톨젠 12년 10월 23일), 다른 기술이라면 과거 UC버클리, 브로드연구소와 같이 별도 특허 등록 가능성도 배제할 수 없다. 크리스퍼 유전자 가위 특허 전쟁에서 핵심 기술을 바탕으로 성과가 나타나기 시작한다는 점과 한 그룹에서 유전자가위 특허를 독식할 수 없는 구조를 고려하면, 향후 시장 개화 시 상호 보완적 시장에서의 톨젠의 입지는 점점 공고해지고 있다고 판단한다.

매출구성 (2019, 별도)

매출액 11억원	
· 사용료수입	40.1%
· 제품매출	51.2%
· 서비스매출	6.3%
· 연구용역 및 기타	2.4%

지분구성 (2019년 말 기준)

· 김진수 외 6인	21.89%
· 미래창조 LB선도기업	
투자펀드 20호	12.5%

유전자 가위 기술 비교

	ZFN	TALEN	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	높은 특이성	유연하고 용이한 인지서열의 선정
	단백질크기 (1kb)가 작음	1bp 단위로 정교한 인식	다중 유전자 표적 가능
		비교적 쉬운 인지서열 선정	대량생산 가능
단점	낮은 특이성	메틸화C에는 적용 불가	경우에 따라 Off-Target effect 발생
	표적 서열 선정의 한계	단백질 설계 및 제조 복잡	단백질 크기 (3kb)가 커서 세포 내 전달 어려움
	단백질 설계 및 제조 복잡	단백질 크기 (3kb)가 커서 세포 내 전달 어려움	
	고비용	고비용	

자료: 식품의약품안전처, KHHI 전문가 리포트, 화귀난치 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.

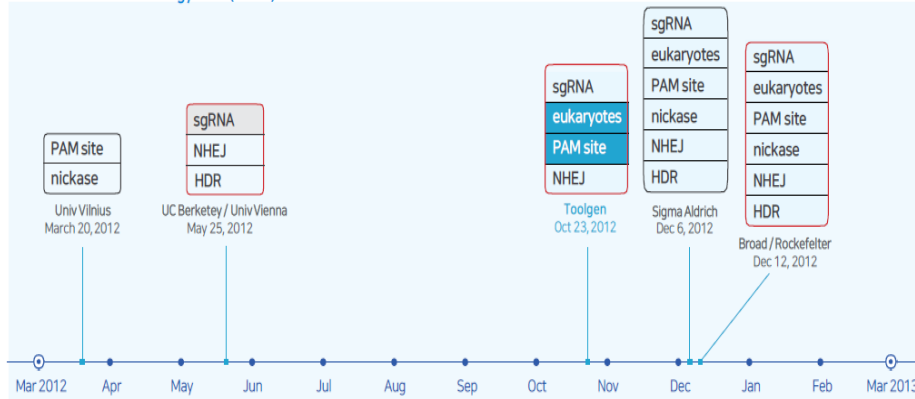
유전자가위 기업 보유기술 및 특징

	보유기술	기술획득경로	사업영역	설립	국가
Sangamo	ZFN	M&A, 라이선스인, 자체개발	치료용	1995	미국
Collectis	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: 툴젠, 한국과학한림기술원, 키움증권

CRISPR 원천기술 보유 업체들의 특허 등록 시점 및 특허의 성격

Journal of Biotechnology 265 (2018) 86-92



자료: 툴젠, 키움증권

주: PAM (Protospacer adjacent motif) site: CRISPR 시스템에서 핵산가수분해효소가 타겟 DNA를 인지하도록 도와주는 서열

Nickase: DNA의 double strand 중 한가닥을 자르는 핵산분해효소

SgRNA: PAM 서열을 가지는 특정 DNA에 특이적으로 결합하여 핵산분해효소가 인지하고 자를 수 있도록 하는 RNA

모든 세포에는 유전자의 손상을 효과적으로 복구하는 두가지 수선체계 존재. NHEJ: 비상동재조합, HDR: 상동재조합

CRISPR 원천기술 특허 경쟁 상황

- 툴젠은 라이선스인, M&A 등 외부 기술 도입 없이 자체 CRISPR 유전자 가위 기술을 보유하고 있는 유일한 업체이다.
- CRISPR 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, 진핵세포 (다세포)에 대한 효과에서 앞서있는 Broad가 승소했다. 하지만 이후 UC버클리는 진핵세포에 CRISPR를 적용한 발명에 대해 계속 출원하고, Broad의 등록 특허에 새로운 저촉절차를 신청하고 있는 등 업체간 특허 분쟁은 계속 이어지고 있는 상황이다.
- 툴젠은 20년 10월 유전자가위 원천기술 관련 특허 (14/685,568)의 미국 등록을 성공했으며, PTAB (미국특허심판원)은 6월 툴젠에 대한 과거 미국 특허청 심사관의 특허등록 거절 (진보성 부재) 의견을 모두 파기했다. 특허청 심사관이 추가 의견을 낼 경우 재심사 등이 진행되지만, 그렇지 않다면 원천기술 (14/685,510)에 대한 특허 등록 또는 저촉 심사 (Interference)가 진행 될 것으로 예상된다.
- 저촉 심사의 경우 브로드연구소, 시그마-알드리치 (머크에 피인수) 등 기존 특허에 대한 저촉 관계 판단 후 같은 기술이라면 발명 순서 (브로드연구소 12년 12월 12일, 툴젠 12년 10월 23일), 다른 기술이라면 과거 UC버클리, 브로드연구소와 같이 별도 특허 등록 가능성도 배제할 수 없다. 크리스퍼 유전자 가위 특허 전쟁에서 핵심 기술을 바탕으로 성과가 나타나기 시작한다는 점과 한 그룹에서 유전자가위 특허를 독식할 수 없는 구조를 고려하면, 시장 내 툴젠의 입지는 점점 공고해지고 있다고 판단한다.

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.
- 툴젠의 주요 파이프라인은 주로 In vivo 유형이며, 그 중에서도 CMT (Charcot-Marie-Tooth) 1A형이 핵심 대상이 될 전망이다.

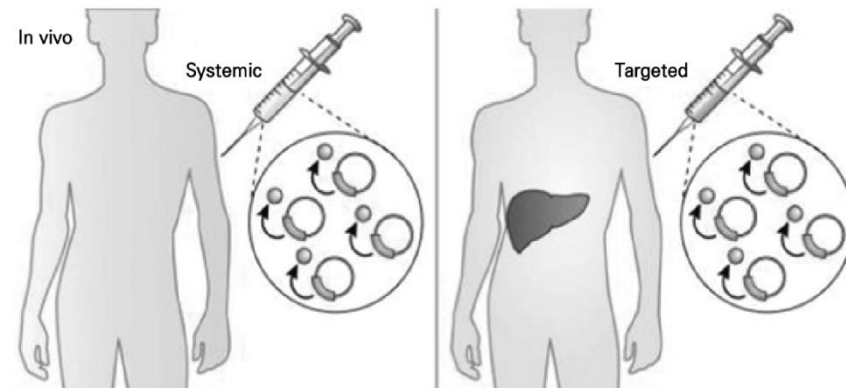
자료: 툴젠, 키움증권

툴젠의 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.
- 툴젠은 삼성병원 교수 연구진과의 공동 연구를 통해 CMT1A 질환에 대한 유전자교정 치료 효과를 동물실험에서 입증했다고 밝혔고, 연구성과를 Nucleic Acid Research 논문에 게재했다.
- 4월 전임상개발센터를 설립하는 등 전임상 진입을 목표로 진행 중이라는 점을 고려하면 중장기 적인 전임상 및 임상 1단계에서의 라이선스 아웃 기대감은 유효하다고 판단한다.

자료: 툴젠, 키움증권

In vivo 유전자 치료 모식도



자료: 툴젠, 한국과학기술원, 키움증권

툴젠의 핵심 파이프라인 In vivo Program (CMT1A)

- First in Class - CMT는 가장 흔한 유전병(1:2500) / 140만명의 CMT1A 환자
- CMT1A 연구성과 'Nucleic Acid Research' 논문 게재 (2019.11)

*CMT : Charcot-Marie-Tooth



자료: 툴젠, 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: 툴젠, 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: 툴젠, 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.
- 툴젠은 일반 콩 (20~40%), 올리브 (70%)보다 더 높은 올레익산 (Oleic Acid) 비율 (85%)을 가진 콩 개발 완료 후, 중앙아시아에서 소규모 재배를 통해 검증을 진행 중이다. 현재 USDA 승인 완료 상태이며, 해외재배 검증이 완료될 경우 콩기름 및 부산물 상업화 준비로 이어질 것으로 전망한다.
- 또한 GMO가 지배하고 있는 갈변 억제, 아크릴아마이드 감소, 솔라닌독소 억제 감자 시장 역시 USDA 승인 신청 완료 후 대기 중이라는 것을 감안하면 중장기 글로벌 냉동감자 기업을 향으로 라이선스 아웃 가능성이 열려있다고 판단한다.
- 성공 여부는 농작물 시장에서의 유전자 가위기술의 확장성에 대한 눈높이를 바꿀 것으로 판단한다.

틀젠 (199800 코넥스)

크리스퍼 유전자 가위 시장에서 공고해지는 입지

유전자 교정 종자 1. HO (High Oleic Acid) 콩 - USDA 승인 완료

Genome Editing Soybean

HO콩 - 2022년 Phase III 진입 목표

올레익산 콩(Non-GMO) 2018년 개발 완료

- Non-GMO에 대해 농무부(USDA)의 "Am I Regulated?" 승인(2020.07)
- 현재 중앙아시아에서 재배검증 중
- 추후 임대면적을 확장하여 HO-콩기름 및 부산물에 대한 상업화 계획

* "Am I Regulated?" 제도란?

유전자가위 기술 등의 신육종기술로 개발된 작물에 대해 GMO여부를 확인할 수 있도록 마련된 절차이며, GMO에 해당되지 않는다고 승인된 작물에 대해 별도의 규제 없이 일반 작물과 동일하게 시장에 출시할 수 있음.



HO-대두



HO-콩기름



HO-대두박

자료: 틀젠, 키움증권

유전자 교정 종자 2. 감자 - USDA 승인 신청 완료

Genome Editing in Potato

Phase I ~ II 단계에서 Licensing deal 목표

2020년 Phase II 진입 목표

- 글로벌 감자 시장 1,000억 달러 (한화 약 120조원)
'냉동 감자시장 전체 감자시장의 약 40%
- 글로벌 감자 기업들에게 Licensing deal 목표
- 종자 개발 비용 최소화하며 로열티를 통해 지속적인 매출 창출 목표

* 글로벌 냉동감자 기업
콘아그라푸드(ConAgra Foods), 심플로트(Simplot),
맥케인푸드(McCain Foods) 등



감변 억제



솔라닌독소 억제



아크릴아마이드 감소

자료: 틀젠, 키움증권

고부가가치 유전자교정 종자 개발 로드맵

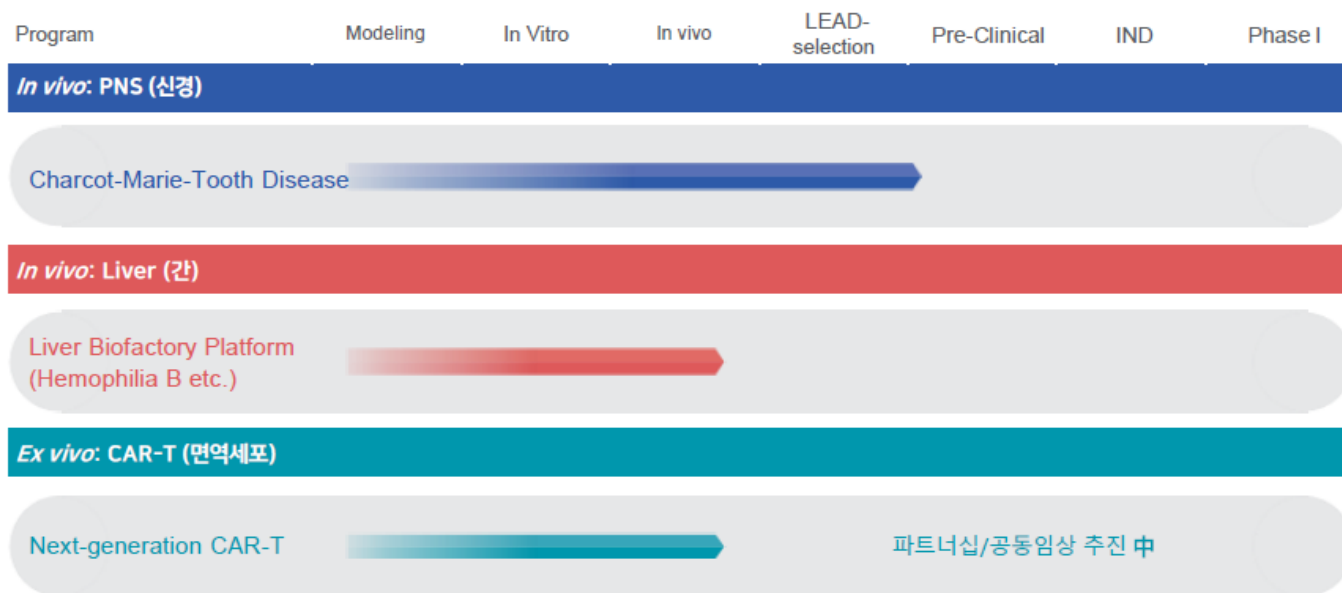
Program	Target Discovery	Phase I	Phase II	Phase III	Commercialization
고함량 올레익산 콩(HO)*					
기능성 제고 감자*					
기능성 양파					
항산화강화 토마토					
제조제저항성 콩*					
제조제저항성 옥수수*					
단백질구성 변이 콩**					
가뭄내성 고추					
기능성 무					

* GMO 대체 / ** 식물성 대체육



자료: 틀젠, 키움증권

틀젠의 치료제 파이프라인



* 유전자교정 기술이 적용된 Car-t치료제의 개발의 경우, 틀젠이 단독 개발/임상을 진행하지 않고 파트너십 또는 공동 연구/임상의 방향성으로 사업개발 중입니다.

Compliance Notice

- 당사는 11월 27일 현재 '툴젠' 발행주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 동 자료를 기관투자가 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.

고지사항

- 본 조사분석자료는 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻은 것이나, 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없고, 통지 없이 의견이 변경될 수 있습니다.
- 본 조사분석자료는 유가증권 투자를 위한 정보제공을 목적으로 당사 고객에게 배포되는 참고자료로서, 유가증권의 종류, 종목, 매매의 구분과 방법 등에 관한 의사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임하에 이루어져야 하며, 당사는 본 자료의 내용에 의거하여 행해진 일체의 투자행위 결과에 대하여 어떠한 책임도 지지 않으며 법적 분쟁에서 증거로 사용 될 수 없습니다.
- 본 조사 분석자료를 무단으로 인용, 복제, 전시, 배포, 전송, 편집, 번역, 출판하는 등의 방법으로 저작권을 침해하는 경우에는 관련법에 의하여 민·형사상 책임을 지게 됩니다.

투자의견 및 적용기준

기업	적용기준(6개월)	업종	적용기준(6개월)
Buy(매수)	시장대비 + 20% 이상 추가 상승 예상	Overweight (비중확대)	시장대비 + 10% 이상 초과수익 예상
Outperform(시장수익률 상회)	시장대비 + 10 ~ +20% 추가 상승 예상	Neutral (중립)	시장대비 + 10 ~ -10% 변동 예상
Marketperform(시장수익률)	시장대비 + 10 ~ -10% 추가 변동 예상	Underweight (비중축소)	시장대비 -10% 이상 초과하락 예상
Underperform(시장수익률 하회)	시장대비 -10 ~ -20% 추가 하락 예상		
Sell(매도)	시장대비 -20% 이하 추가 하락 예상		

투자등급 비율 통계 (2019/10/01~2020/09/30)

매수	중립	매도
93.14%	1.86%	0.00%