

이 보고서는 코스닥 기업에 대한 투자정보 확충을 위해 발간한 보고서입니다.

혁신성장품목분석보고서

 YouTube 요약 영상 보러가기

액체생체검사

비침습적 진단 기술의 패러다임 변화

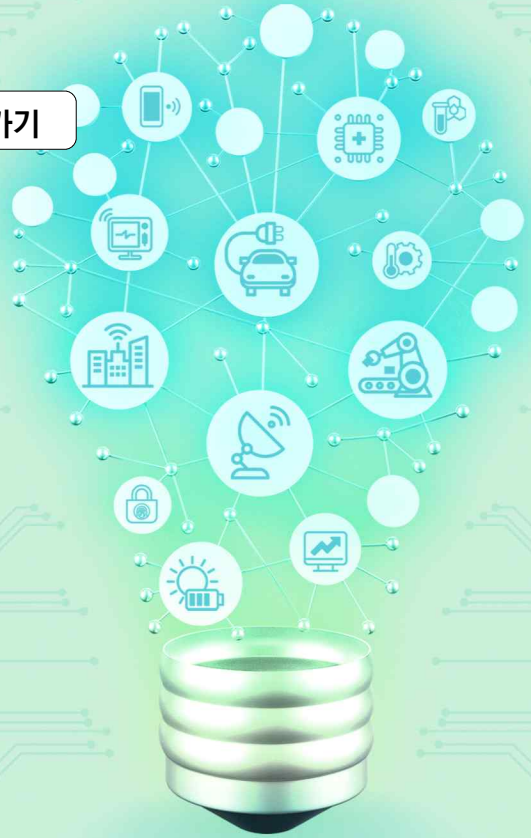
요약

배경기술분석

심층기술분석

산업동향분석

주요기업분석



작성기관

NICE평가정보(주)

작성자

박지원 책임연구원

- 본 보고서는 「코스닥 시장 활성화를 통한 자본시장 혁신방안」의 일환으로 코스닥 기업에 대한 투자정보 확충을 위해, 한국거래소와 한국예탁결제원의 후원을 받아 한국IR협의회가 기술신용평가기관에 발주하여 작성한 것입니다.
- 본 보고서는 투자 의사결정을 위한 참고용으로만 제공되는 것이므로, 투자자 자신의 판단과 책임하에 종목선택이나 투자시기에 대한 최종 결정을 하시기 바랍니다. 따라서 본 보고서를 활용한 어떠한 의사결정에 대해서도 본회와 작성기관은 일체의 책임을 지지 않습니다.
- 본 보고서의 요약영상은 유튜브로도 시청 가능하며, 영상편집 일정에 따라 현재 시점에서 미게재 상태일 수 있습니다.
- 카카오톡에서 “한국IR협의회” 채널을 추가하시면 매주 보고서 발간 소식을 안내 받으실 수 있습니다.
- 본 보고서에 대한 자세한 문의는 작성기관(TEL.02-2124-6822)로 연락하여 주시기 바랍니다.



한국IR협회

액체생체검사

조직생검에서 비침습적 액체생검으로 진단 패러다임의 변화

그린 뉴딜	테마명	건강·진단(E)	분야명	차세대 진단	산업분류	E20003
	【정책 및 투자 동향】					
	정책동향	<ul style="list-style-type: none"> ○ 기획재정부가 바이오산업 혁신 TF가 [바이오산업 정책방향 및 핵심과제] 발표 ○ (추진전략) 바이오 부가가치의 원천인 미래 유망기술 확보 				
	투자동향	<ul style="list-style-type: none"> ○ (정부) '21년까지 바이오헬스 분야 연구개발 예산 1.7조원 편성 ○ (기업) '23년까지 바이오헬스 분야 10조원 규모의 투자 진행 예정 				

■ 진단의 패러다임 변화에 따른 액체생검 시장의 폭발적 성장

글로벌 체외진단 시장은 고령화에 따른 만성질환 및 암 발병의 증가로 인하여 빠르게 성장하고 있다. 특히 암의 발병률이 급격히 증가함에 따라 기존의 조직생검의 한계를 극복하기 위하여 액체생검으로의 진단 패러다임 변화가 일어났다. 액체생검 시장은 차세대 유전자분석 기술의 개발로 인하여 빠르게 기술이 진보하고 있으며, 다양한 암종에 대한 조기진단뿐만 아니라 정밀 진단의 단계로 들어서고 있다. 이에 따라, 정부의 바이오산업 육성정책 및 대규모 투자, 그리고 민간 기업들의 적극적인 투자가 이루어지고 있는 추세이다.

■ 순환종양세포, 순환종양핵산 및 엑소좀을 중심으로 다양한 진단 기술 개발 중

현재 액체생검은 크게 세 가지 체액 성분에 대한 분석을 기반으로 하고 있다. 유전자 분석 기술을 기반으로 순환종양세포, 순환종양핵산 및 엑소좀이 포함된 정보를 분석하고, 이를 응용하여 다양한 암종에 대한 조기진단 및 정밀진단 기술로 확대되고 있다. 다만, 유전자 정보에 대한 표준화가 이루어지지 않고 있어 의료 현장에서의 활용이 다소 지연되고 있다. 국내의 기업들은 신규 유전자 분석 기술을 개발하고 있으며, 체액 성분을 분리, 정제 및 분석을 통해 액체생검 시장 진출을 위하여 지속적인 연구개발을 수행하고 있다.

I. 배경기술분석

침습적인 진단 및 검사방법의 한계를 극복할 수 있는 혁신 기술 “Liquid Biopsy”

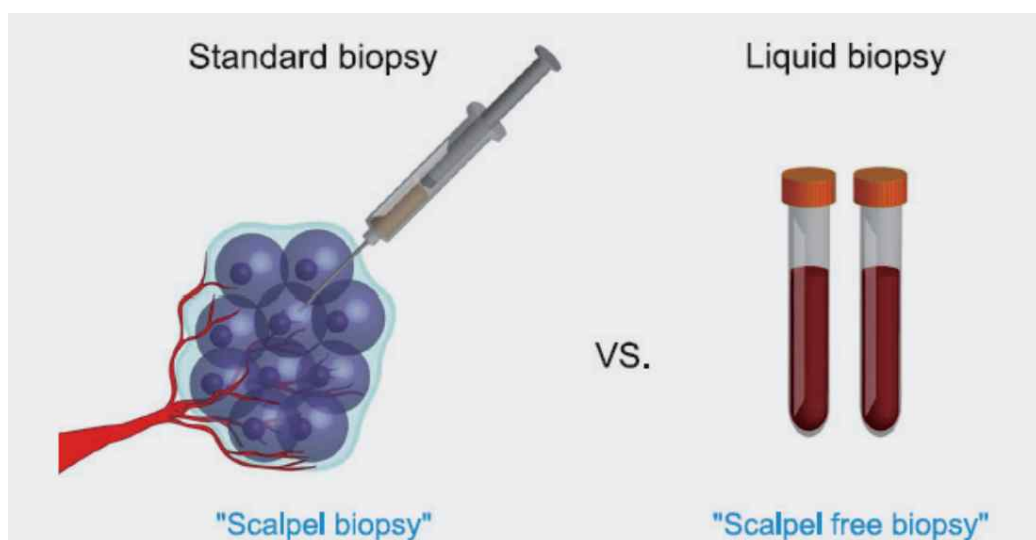
액체생검(Liquid Biopsy)은 혈액 등의 체액에서 유래하는 다양한 성분을 분석하는 것으로 기존의 침습적인 진단 및 검사방법의 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대된다.

1. 산업 생태계 분석(정의, 구조 및 특징)

■ 조직생검의 유전적 이질성 한계의 극복: 액체생검의 필요성 대두

기존의 진단 표준방법으로 사용되고 있는 조직생검(Tissue Biopsy)은 내시경이나 바늘 등의 도구를 이용하여 환자로 부터 침습적인 방법으로 획득한 조직을 분석하는 방법으로, 필수적으로 환자의 고통을 동반하고 위험부담을 가지고 있다. 또한, 발생 부위, 크기, 환자 상태 등의 요인에 따라 불가능한 경우도 존재한다. 특히, 암의 경우 유전적 이질성(Genetic Heterogeneity)의 특성이 있어 국소적 부위에서 획득한 조직에 대한 결과로는 부정확한 정보를 제공할 수 있고, 효과적인 치료를 못 할 가능성이 존재한다. 이러한 조직생검의 한계를 극복하기 위하여 연구자들은 새로운 진단 방법을 고안하기 위해 다양한 연구를 시도하였고, 현재의 액체생검이라는 진단 기술로 패러다임이 바뀌고 있다[그림 1].

[그림 1] 조직생검과 액체생검



*출처: 한국바이오협회(2020), NICE평가정보(주) 재구성

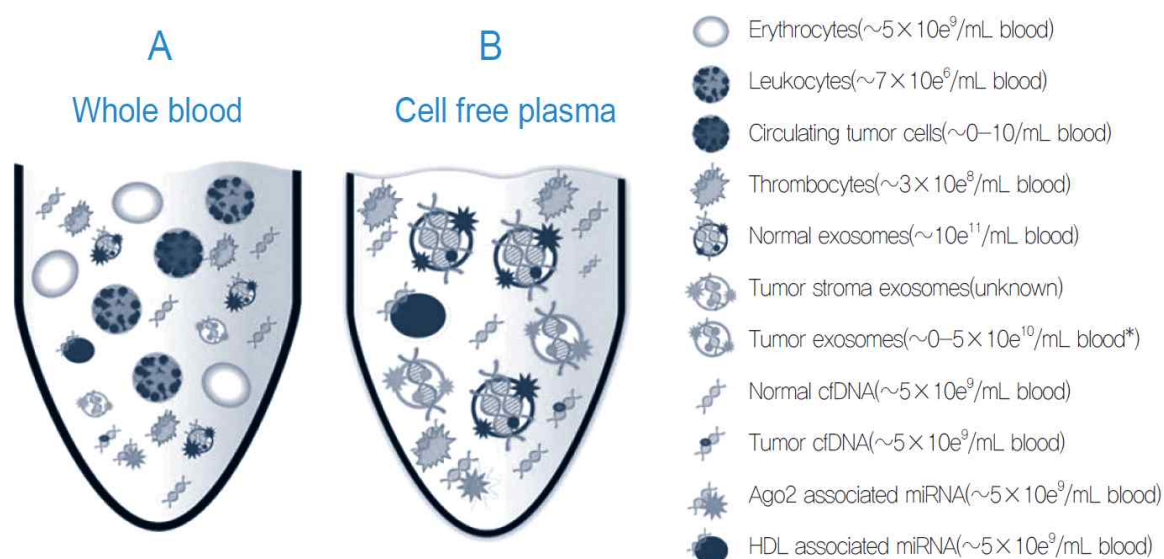
■ 바이오미래 유망기술로 선정된 액체생검

액체생검은 비침습적 방법으로 혈액, 침, 소변 등 환자의 체액을 수집하여 분석하는 방법으로, 조직생검에 비해 환자에게 고통과 위험부담이 현저히 감소될 수 있다. 이러한 액체생검은 2015년 MIT가 발표한 10대 미래유망기술로 선정되었으며, 2020년 국내 생명공학정책연구센터에서

10대 바이오미래유망기술로 선정되는 등 매우 혁신적인 기술로 여겨지고 있다.

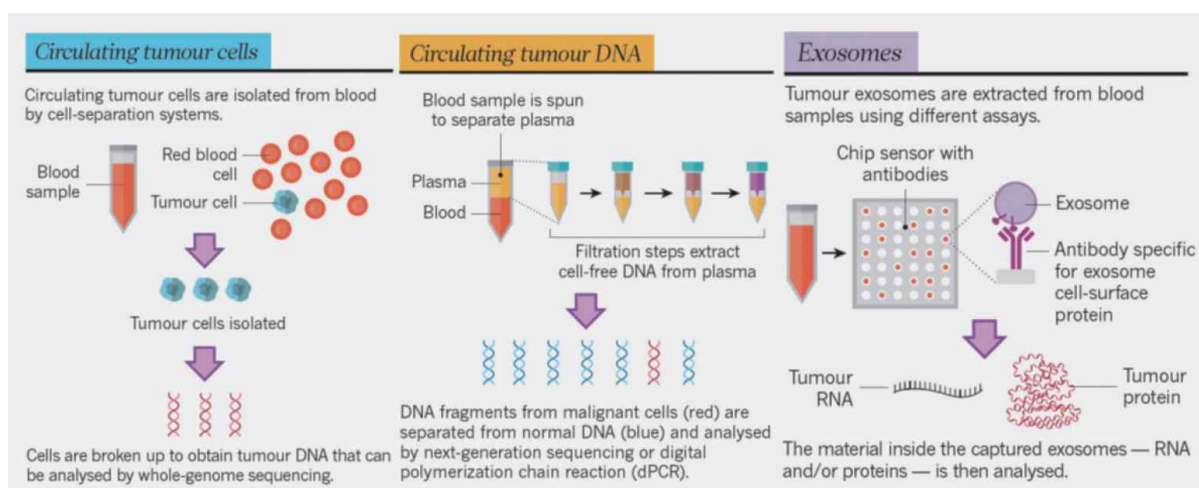
액체생검에 활용될 수 있는 요소는 체내에 포함되어 있는 혈액, 침, 소변 등 다양한 성분들이다 [그림 2]. 현재 연구자 대부분은 해당 성분들을 활용하여 진단 방법을 개발하고 있으며, 대표적인 요소는 순환종양세포(CTC, Circulating Tumor Cell), 순환종양핵산(cfDNA, circulating free DNA), 엑소좀(Exosome)이 있다[그림 3].

[그림 2] 액체생검의 주요 컴포넌트



*출처: Translational Cancer Research(2015), NICE평가정보(주) 재구성

[그림 3] 액체생검 대표 순환 생체지표 개념도



*출처: K.R.Chi, Nature, 532, 269(2016), NICE평가정보(주) 재구성

순환종양세포는 악성종양 환자의 말초혈액에서 발견되는 종양세포로, 원발 종양 및 전이가 진행된 조직으로부터도 유래된다고 알려져 있다. 혈액 속의 순환종양세포 수는 매우 적어 혈액 1mL 당 10개 이하로 존재하여 검출과 분석이 매우 어렵고, 이질적인 세포들의 집합체로 분석되기도 하며, 일부는 전이 능력을 보유하고 있는 것으로 알려져 있다.

Cell free DNA는 일반적으로 정상적인 기전으로 혈액 속으로 방출될 수 있으며, 다양한 질환에 의해서도 혈액 속으로 방출될 수 있는 것으로 알려져 있다. 한편, 암환자의 종양으로부터 방출된 Cell free DNA를 순환종양핵산이라고 하며, 이를 통해 돌연변이, micro satellite 변화, 전환, 삭제, 비정상적인 메틸화(methylation) 등의 다양한 특성을 분석하고 종양의 유무와 상태를 추정한다.

엑소솜은 모든 살아있는 세포에서 발견되는 Microvesicle 이다. 대부분 Endosomal membrane 으로부터 유래되며, 세포 내 소화작용을 위해 라이소솜(Lysosome)과 융합되는 대신에 세포막 과 융합되면서 형성되는 것으로 알려져 있다. 또한, 세포에서 방출될 시, 30~150nm 크기의 소 포 형태를 가지며, DNA, RNA, 단백질 등을 포함하고 있는 것이 특징이다. 혈액, 타액, 소변 및 모유 등에서도 검출되며, 일반적으로 세포 간의 신호 전달 등 다양한 기능을 수행하는 것으로 알려져 있어 질환 상태의 파악 및 치료 평가에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

CTCs, cfDNA 및 엑소솜의 특징에 따라 응용 범위 및 방법이 달라질 수 있다[표 1].

[표 1] CTC, cfDNA 및 엑소솜의 분석 가능성 비교

Analysis Capability	Examples	CTCs	cfDNA	Exosome
Mutation	Point mutations, InDels, amplifications, deletions, translocations	Yes	Yes	Yes
Epigenetic modifications	Methylation patterns	Yes	Yes	Yes
RNA transcription profiles	Levels/activity of mRNA, microRNA, long non-coding RNA, RNA Splice variants	Yes	No	Yes
Phenotypic studies of cells from tumor	Cell morphology, protein localization, in vivo studies	Yes	No	No
Inflammatory response, stromal and other systemic changes	Inflammatory RNA and protein markers	No	No	Yes
Analysis of RNA as well as DNA and protein profiles from tumor cells	Separate or in combination	Yes	No	Yes
Can utilize biobanked samples	Frozen plasma, urine and other biofluids	No	Yes	Yes

*출처: Translational Cancer Research(2015), NICE평가정보(주) 재구성

2. 주요 산업 이슈

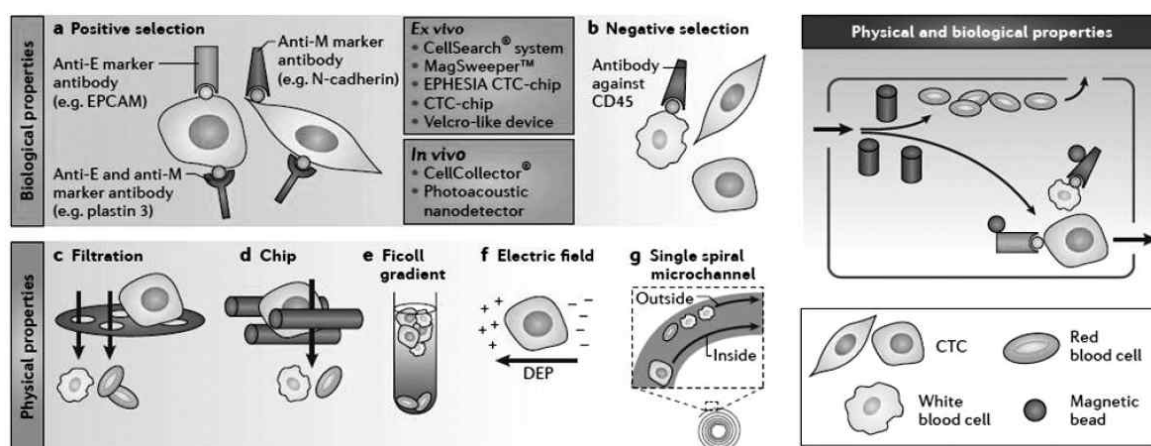
■ 실제 현장에서의 활용을 위하여 다양한 기술의 적용 및 지속연구 필요

액체생검의 세 가지 주요 요소들을 활용한 기술개발 시도 및 연구가 진행되고 있으나 다양한 기술적 한계 및 표준화 방법의 부재로 상용화 단계로 쉽게 접어들지 못하고 있다.

순환종양세포를 활용한 암 진단 시도에는 세포분리, 샘플 조제 및 분석을 위한 다양한 최신 기

술들이 적용되고 있다. 현재까지는 주로 안정적으로 순환종양세포를 분리하기 위한 분리회수율, 분리순도 증가, 재현성 향상, 분리의 자동화를 중심으로 기술개발이 집중되었다[그림 4]. 샘플 조제 단계에는 microfluidics, whole genome amplification 기법 등 다양한 기술들이 활용되어 연구되고 있으며, 분석에는 유전체를 분석하는 WGS(Whole Genome Sequencing), RNA를 분석하는 WTS(Whole Transcriptome Sequencing)을 위해 NGS, PCR, micro array, mass spectrometry 등의 기법들이 활용되고 있다.

[그림 4] 순환종양세포의 농축 및 탐지 기술 모식도



*출처: Alix-Panabieres C et al.(2014), Nat. Rev. Cancer

순환종양핵산을 이용한 암 진단은 매우 극소량($\sim 5 \times 10^9$ /mL)으로 존재하는 순환종양핵산을 활용하여 환자에게 발생한 돌연변이를 분석해야함으로 매우 고감도의 유전자 증폭기술이 필요하다. 초기 sequencing 기술은 일관성 및 신뢰성의 부족으로 생체지표로 활용하는데 한계가 있었다. 최근에는 magnetic bead를 이용한 BEAMing 기법이나 Digital PCR, TAM-Seq 등의 고감도 분석 기법들이 개발됨에 따라 응용 가능성이 높아지고 있다[그림 5].

[그림 5] 분석 기법에 따른 cfDNA 탐지 수준 비교 모식도

Technique	Sensitivity	Optimal Application
Sanger sequencing	>10%	Tumor tissue
Pyrosequencing	10%	Tumor tissue
Next-generation sequencing	2%	Tumor tissue
Quantative PCR	1%	Tumor tissue
ARMS	0.10%	Tumor tissue
BEAMing, PAP, Digital PCR, TAM-Seq	0.01% or lower	cfDNA, rare variants in tumor tissue

*출처: Diaz and Bardeli, Journal of Clinical Oncology(2014)

엑소솜은 환자의 혈액으로부터 분석이 가능한 수준으로 충분히 확보될 수 있으나 초원심분리법을 이용한 엑소솜의 분리는 낮은 수득률과 시간적 문제로 종양으로부터 엑소솜을 선별적으로 분리하는데 어려움이 있다. 이런 한계를 극복하고자 다양한 연구자들은 분리기술을 개발하고자 하나 현재 표준화된 분리 및 분석 방법이 존재하고 있지 않아 실제 현장에서 활용되는데 물리적 시간이 필요할 것으로 추정된다.

■ 액체생검의 암 진단 기준 충족 여부

현재 미국 식품의약국(FDA)으로부터 승인을 받은 액체생검은 단 한 가지에 불과하며, 상용화되기까지는 한계가 존재하는 것으로 인식되고 있다. 이는 액체생검이 암의 스크리닝 도구로 기존 암 진단 대체재 또는 보조 역할로 자리매김하기 위해서는 보다 정확하고 다양한 연구 및 임상 결과가 필요하다는 것이다. 현재 암 진단은 대부분 병리검사를 통해 판명된 질병만으로 인정되고 있으며, 일부 경우에는 ICD(형태학적 분류번호) 코드에 따른 분류 또는 임상진단에 의해 정의되고 있으나 현재 액체생검의 결과가 암의 진단 부위나 단계를 명확히 규명할 수 없다는 점에서 진단 기준을 충족시키지 못하고 있다. 이는 보험가입의 역선택 및 과잉진단 등의 다양한 현재 의료시스템의 리스크로 작용할 수 있어 지속적인 임상적용 가능성 및 암 진단 기준의 충족 여부 등에 대한 검증이 필요할 것으로 사료된다.

II. 심층기술분석

진단 패러다임의 변화, 액체생검을 통한 실시간 암 검진 기술

액체생검을 기반으로 암 진단을 위한 바이오마커 발굴 연구에는 매우 다양한 기술이 활용되고 있으며 임상연구가 진행되고 있어 진단 패러다임의 변화가 기대된다. 특히, 순환종양세포, 순환종양핵산 및 엑소좀에 대한 핵심 요소기술 및 임상연구 현황에 대하여 분석하였다.

1. 핵심기술 및 개발동향

가. 핵심 요소기술

■ 순환종양세포의 특징을 이용한 다양한 분리 및 분석 기술

일반적으로 종양세포는 기원에 따라 그 특징이 매우 다양하며, 이를 활용하여 연구자들은 순환종양세포의 분리기술을 개발하였다[표 2]. 암세포가 혈액 내 백혈구보다 크기가 큰 것을 이용하여 멤브레인에 걸러서 분리하는 방법, 밀도를 이용한 피콜 원심분리 방법, 암세포의 전하 차이를 이용하는 방법, 미세유체칩을 이용하는 방법 등 다양한 원리를 이용하여 순환종양세포를 분리하고 있다.

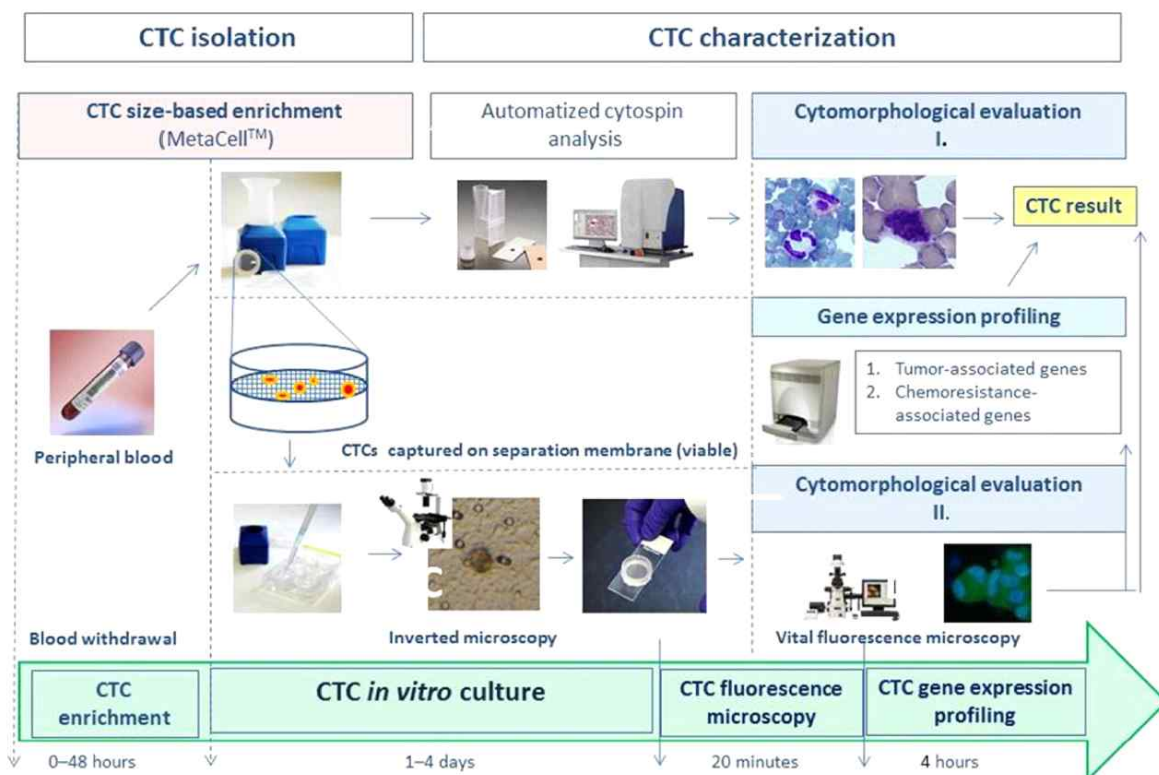
[표 2] 순환종양세포 분리 기술들

분리방법	분리기술(회사)
면역자기성 분석 Immunomagnetic assays (EpCAM antibodies)	- CellSearch (Janssen Diagnostics)
	- AdnaTest (AdnaGen)
	- Anti-EpCAM/anti-CK antibody CTC enrichment (Glenn Deng, Stanford University)
	- Dynabeads Epithelial Enrich (Life Technologies)
미세유체칩 (Microfluidics chip)	- OncoCEE (Biocept)
	- ClearCell FX System (Clearbridge)
	- Isoflux (Fluxion Biosystems)
	- CTCChip, Herringbone Chip (Daniel Habor and Mehmet Toner, Dana-Farber and MGH)
크기	- ScreenCell (ScreenCell)
	- CellSieve (Creatv Microtech)
	- CellOptics (Ikonyosis)
크기 및 변형성	- Parsortix (Angle)
	- CleaveCell FX System (Clearbridge)
밀도	- OncoQuick (Greiner BioOne)
	- Maintrac (SIMFO)

*출처: BioIN(2020), NICE평가정보(주) 재구성

분리된 순환종양세포는 다양한 분석 방법을 통하여 응용된다[그림 6]. 순환종양세포의 수를 기준으로 암의 진행 상황에 대한 연관성을 분석할 수 있으며, 세포염색을 통하여 순환종양세포의 형태적인 특징을 분석할 수도 있다. 또한, 유전자의 발현을 분석함으로써 순환종양세포에 특이적으로 발현하는 유전자들을 찾아낼 수 있다.

[그림 6] 순환종양세포 분리, 분석 및 응용 모식도



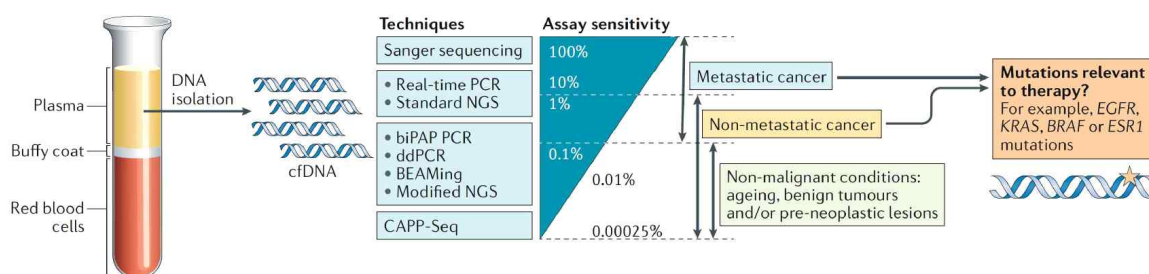
*출처: American Journal of Translational Research(2015)

■ 초고감도의 유전자 증폭기술을 활용한 순환종양핵산 분석 기술

암의 경우, 세포의 성장이 비교적 빠르며 세포사멸(Apoptosis) 및 괴사(Necrosis)가 활발하다. 이러한 과정에서 순환종양핵산은 대식세포에 의해 모두 제거되지 못하고 혈액으로 방출되는 것으로 알려져 있으며, 건강한 사람보다 암 환자의 혈액에서 더 많은 양이 발견된다. 종양에서 특이적으로 발견되는 순환종양핵산은 정확한 생물학적인 메커니즘이 검증된 것은 아니지만 암세포의 사멸과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다.

암 진단을 위하여 매우 극소량 혈액 내에 존재하는 순환종양핵산을 분리하고, 돌연변이까지 확인하기 위하여 필수적으로 초고감도의 유전자 증폭기술이 필요하다. 초기 시퀀싱 기술은 순환종양핵산을 분석하기에는 다소 어려움이 있었으나 최근 개발된 초고감도의 차세대 시퀀싱(Next Generation Sequencing, NGS) 및 디지털 PCR, BEAMing 등 다양한 기술들이 활용되고 있다.

[그림 7] 순환종양핵산의 분리 및 분석 기술



*출처: Nature Review Clinical Oncology(2019)

순환종양핵산은 종양의 크기 및 진행 정도에 따라 혈액으로 유입되는 양이 증가하는 것으로 알려져 있으며, 혈액 내 반감기는 2시간 내외로 매우 짧아 환자의 최신 정보를 제공할 수 있다. 또한, 유전적 정보를 확인할 수 있어 잔존하는 암세포 및 전이 여부 등의 추적 관찰에도 효과적으로 활용될 수 있다. 더불어 표적치료제 사용을 위한 특정 유전자의 돌연변이 여부 확인, 약제 내성 예측, 후성유전학(epigenetic change) 등의 분석에도 활용될 수 있어 암의 조기진단 및 치료에 매우 유용하게 활용될 수 있다.

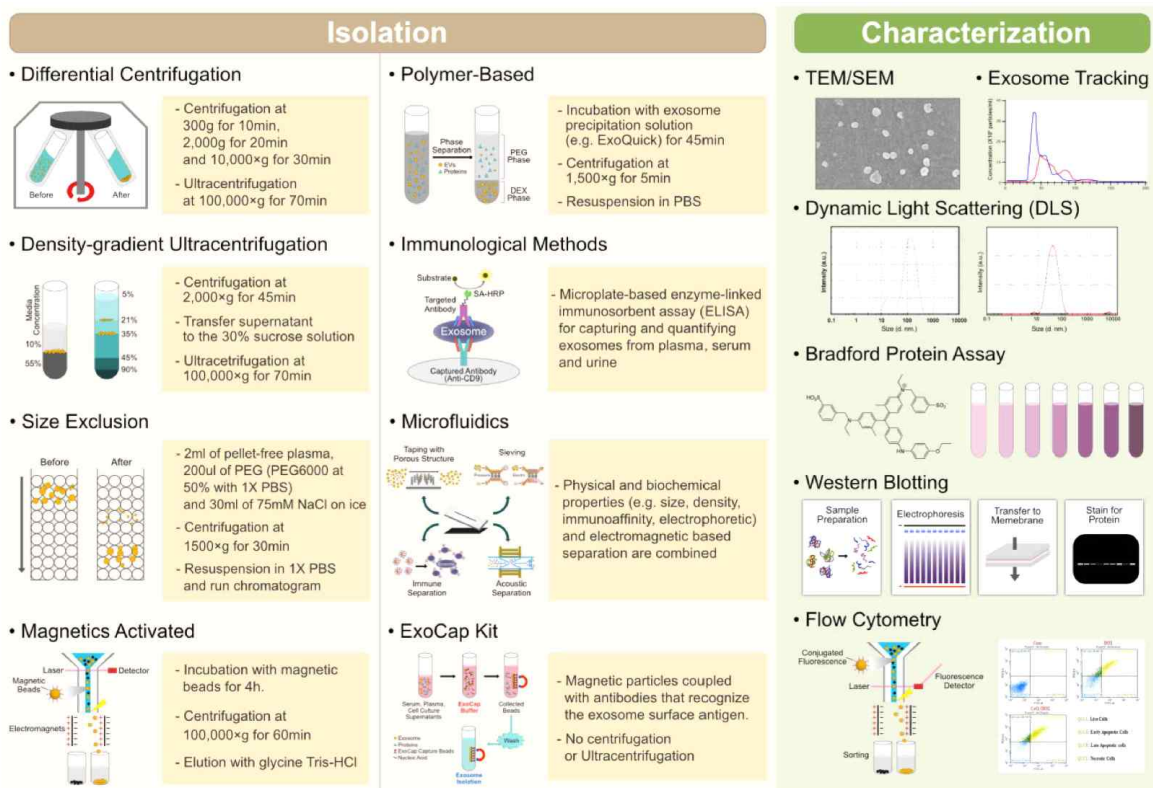
■ 엑소좀의 효과적인 분리법 및 microRNA 분석 연구 중

세포들은 주변세포 또는 외부 환경과의 커뮤니케이션을 위하여 중간 매개체로서 다양한 물질들을 외부로 분비한다. 대표적인 매개체는 사이토카인, 케모카인, 호르몬 등이 있으며, 최근에는 엑소좀을 통한 세포 간 정보교환에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

엑소좀은 단백질 및 핵산 등의 유전물질을 포함하고 있으며, 유래된 세포들의 특성 및 상태에 대한 정보를 보유하고 있다. 또한, 혈액, 소변, 침, 눈물, 모유 등 다양한 체액들은 질병의 상태를 알려주는 주요한 표지자이다. 다른 액체생검 요소보다 상대적으로 매우 높은 농도로 존재하며, 내부 물질들이 질병의 자세한 정보를 제공할 수 있어 중요한 바이오마커로 많은 연구가 진행되고 있다. 다만, 엑소좀을 분리하는 방법이 매우 다양하고 의학적으로 응용하기 위한 표준화가 정립되어 있지 않은 실정이다. 또한, 다양한 분리법에서 사용되는 시료의 양이 다르며, 회수율, 순도, 소요 시간 등이 상이하여 지속적인 연구가 필요하다.

엑소좀을 이용한 바이오마커 발굴 연구는 엑소좀 내 microRNA 분석에 중점을 두고 진행되고 있다. 암 환자들의 혈액 내 엑소좀을 분리하여 microRNA에 대한 프로파일링을 수행하여 암 특이적 바이오마커를 발굴하고 있다.

[그림 8] 엑소좀의 분리 및 분석 방법



*출처: Cells(2019)

나. 발전 방향 및 개발 트렌드

■ 순환종양세포를 활용한 약물반응성 임상연구 활발

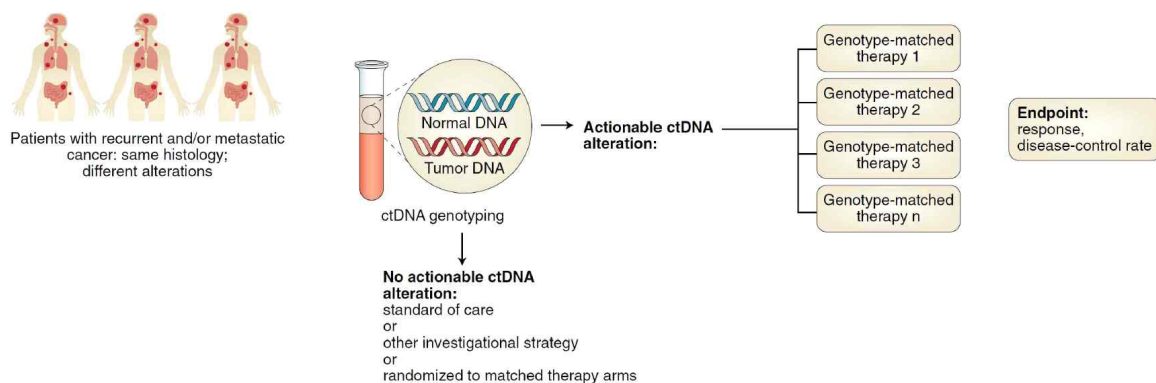
순환종양세포에 대한 임상연구는 다양한 암에 대한 항암제 반응성 연구에 초점이 맞추어져 있다. 특히, 유방암의 항암제 반응성에 대한 연구가 가장 많이 진행되고 있으며, ClinicalTrials.gov의 2020년 기준 180건 이상의 임상연구가 등록된 것을 확인된다. 대표적으로 CirCe01 임상연구(NCT01349842)는 French multicenter에서 주도하여 유방암 환자에게 함암제를 투여한 후, 혈액 내 순환종양세포 수를 측정하여 항암제 반응성 여부를 확인하는 것이다. 해당 연구는 순환종양세포 수의 증감에 따라 약물의 반응성 및 다른 항암제로의 전환에 필요한 판단 기준을 연구하는 것이다. 또한, CirCe T-DMI 임상연구(NCT01975142)는 혈액 내 발견되는 순환종양세포의 수가 아닌 분자적 표현형을 항암제 처리 기준으로 연구하였다. HER2 유전자의 발현 여부에 따라 다른 약물을 처방하였으나 약물 반응성이 나타나지 않은 것으로 확인된다.

■ 순환종양핵산을 활용한 재발 및 전이, 미세잔존질환 및 조기진단 임상연구

액체생검 기반 임상연구 중, 순환종양핵산이 가장 활발하게 진행되고 있으며, 재발 및 전이, 미세잔존질환 및 조기진단으로 구분된다. 그 대표적인 예로 B-FAST 임상연구(NCT03178552)는 진행성 또는 전이성 비소세포폐암을 대상으로 순환종양핵산에서 암 관련 somatic 돌연변이

또는 TMB(tumor mutational burden)에 대한 분석을 기반으로 환자들에게 적용될 치료방법을 제시하기 위한 연구이다. 순환종양핵산의 돌연변이 여부에 따라 약물치료의 반응성을 살펴보는 것을 목적으로 임상연구를 수행하였다[그림 9].

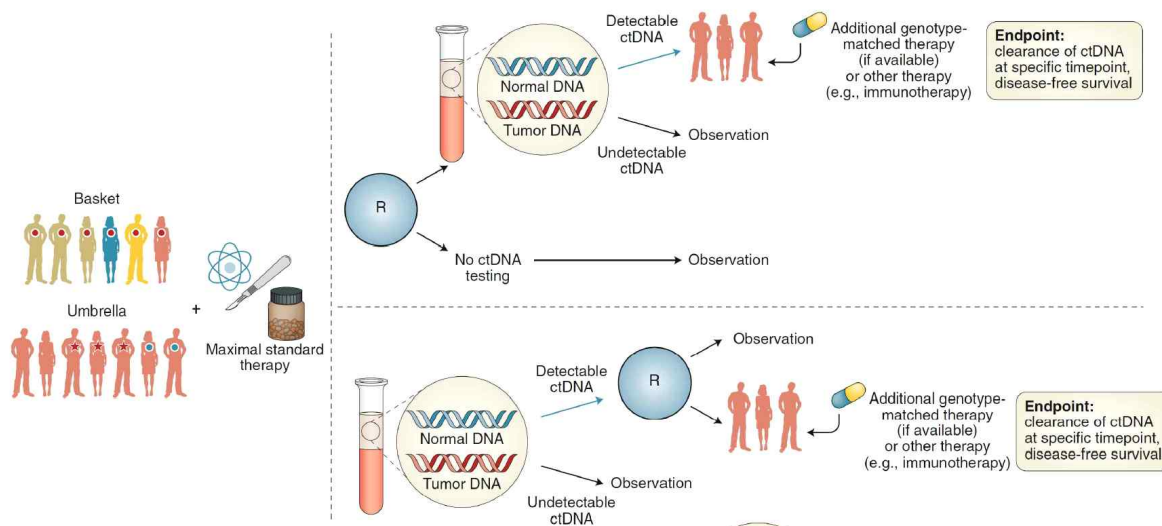
[그림 9] 암의 재발 및 전이에서 순환종양핵산 액체생검의 적용



*출처: Nature Cancer(2020)

또한, 순환종양핵산의 잔존여부 확인을 통해 암의 치료 정도를 판단하는 임상연구도 활발하게 진행되고 있다[그림 10]. c-TRAK TN 임상연구(NCT03145961)는 1차 표준 치료를 받은 Triple-negative 유방암 환자를 대상으로 12개월 내 순환종양핵산에 대하여 양성인 경우, 약물 처방군 또는 관찰군으로 나누어 관찰함으로써 순환종양핵산의 미세잔존여부에 따른 암의 치료 또는 재발 여부를 판단하는 연구를 수행하였다.

[그림 10] 미세잔존질병(MRD) 확인을 위한 순환종양핵산의 활용



*출처: Nature Cancer(2020)

추가적으로, 순환종양핵산을 활용하여 조기암 발견을 위한 임상연구도 진행되고 있다. 대표적으로 SUMMIT 임상연구(NCT03934866)는 50~77세 연령의 50,000명을 대상으로 흡연을 하는 폐암 발생 고위험군과 저위험군으로 나누어 혈액을 채취하고, 순환종양핵산을 분석하여 암 발생 초기 단계에 관련된 정보 및 진단 마커로서의 응용 가능성을 연구하였다.

■ 소화기암에 대한 엑소좀 microRNA 분석 연구

엑소좀은 암 특이적 바이오마커 발굴을 위해서 엑소좀 내 microRNA 분석에 초점을 두고 있다. 대표적인 예로 소화기암 종류따라 microRNA 발현 패턴을 분석하여 상이한 것을 확인하였고[표 3], 이렇게 증감한 유전자들에 대한 발현 분석으로 환자의 암 진단, 진행 상황 및 예후 등을 예측하기 위한 연구가 수행되고 있다.

[표 3] 바이오마커로서의 엑소좀 microRNA

암종	발현 증가	발현 감소
위암	miR-21, miR-103, miR-223, miR-17/92	miR-34b/c, miR-218, miR-10b, let-7
대장암	miR-1224-5p, miR-1229, miR-1246, miR-150, miR-21, miR-223, miR-23a, miR-19a, miR-17/92	miR-143, let-7, miR-145, miR-195, miR-130a, miR-331, miR-124a, miR-542-3p, miR-34a
췌장암	miR-17-5p, miR-30, miR-92-1, miR-99a/b, miR-100, miR-103, miR-107, miR-125a/b, miR-130a, miR-132, miR-204, miR-211, miR-342, miR-155, miR-15b, miR-95, miR-186, miR-190, miR-196a, miR-200b, miR-221/222, miR-21, miR-125b	miR-29c, miR-30a-3p, miR-96, miR-130b, miR-141, miR-148a/b, miR-216, miR-217, miR-375, miR-494, miR-34a
식도암	miR-21, miR-1246, miR-3202, miR-23a, miR-718, miR-3610, miR-4271, miR-33a, miR-326, miR-16-5p	miR-34a, miR-144, miR-106b, miR-486-5p, miR-93, miR-451, miR-324-5p
간암	miR-21	miR-34a, miR-125b

*출처: Cancer Gene Therapy(2016), NICE평가정보(주) 재구성

Ⅲ. 산업동향분석

정밀의료 및 개인맞춤형 진단의 핵심으로 '액체생검' 기술이 부상되고 있으며, 관련 시장은 지속적으로 성장

유전자 분석 기술의 발달로 액체생검 관련 기술의 연구 가속화가 이루어지고 있으며, 체외진단 분야에 속한 국내 다수 기업들이 정밀의료 및 개인맞춤형 진단 기술의 개발 및 상용화에 앞장서고 있다.

1. 산업동향 전망

가. 산업트렌드 및 성장전망

■ 차세대 시퀀싱(Next Generation Sequencing) 기술의 발달로 정밀의료가 가능해지고 있으며, 액체생검 기술을 핵심으로 암의 조기발견 및 치료법 개발 시도 중

정밀의료(Precision Medicine)는 환자들에 대한 포괄적인 정보를 분석해 비슷한 특성을 보이는 환자들에게 최적화된 방법으로 질병을 예방하거나 진단 및 치료하는 것이다. 초기에는 환자 정보의 전산화를 통하여 시작되었으며, 인간의 게놈지도가 완성됨에 따라 유전자 검사를 통한 유전자 정보를 기반으로 자리 잡게 되었다. 이러한 정밀의료는 암 때문에 사망하는 사람의 수를 줄이기 위하여 시작되었으며, 차세대 시퀀싱 기술의 발달로 급속하게 발전하였다. 한편, 암은 여전히 전 세계적으로 높은 사망원인이며, 암으로부터 생존율과 삶의 질을 높이기 위하여 지속적인 기술의 개발이 이루어지고 있다.

암을 조기에 발견하면 생존율이 증가하나 암세포 또한 면역체계를 속이며 진화를 거듭하고 있다. 현재 암을 조기에 발견하기 위하여 수행하는 선별검사는 mammo그램(Mammogram), 변 검사, CT 촬영, 내시경 등으로 모두 민감도 및 특이도의 한계점을 가지고 있다, 또한, 해당 과정은 조직생체검사를 통하여 확증하고 있으나 이 또한 매우 불편하고 위험한 것이 현실이다. 이러한 위험과 불편함을 극복하기 위하여 고안된 것이 액체생검이며, 이는 인체에서 유래된 체액의 성분을 분석하는 것이다. 조직생검 및 액체생검 모두 초기에는 PCR 유전자 증폭기술을 활용하여 유전자 변이 등을 분석하였으나 신규변이를 찾을 수 없다는 한계점이 있다.

한편, 차세대 시퀀싱 방법의 개발 및 보급에 따라 생물정보학(Bioinformatics)과의 접목이 매우 빠르게 진행되었고, 다양한 유전적 변이 및 신규의 변이들까지 분석할 수 있게 되어 액체생검 기술은 그 전환점을 맞이하였다. 극소량의 체액 내 시료의 분석이 가능해짐에 따라 개인의 유전 정보를 실시간으로 분석할 수 있게 되었고, 암의 조기발견 및 유전적 변이에 관한 확인이 가능해지게 되었다. 다만 이러한 유전적 분석 결과에 대한 표준화가 이루어지지 않아 대규모 임상을 기반으로 다양한 검증 및 표준화 작업이 필요한 상황이나 액체생검 기술을 통한 진정한 정밀의료가 가능해질 것으로 전망된다.

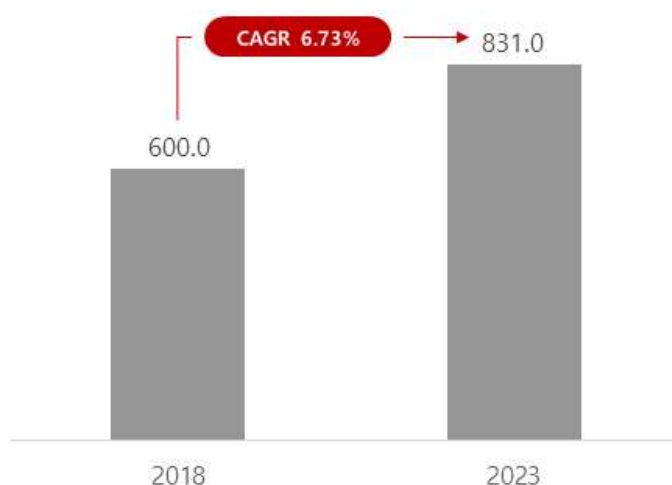
나. 국내 · 외 시장규모

■ 세계 체외진단 시장: 2020년 600억 달러에서 연평균 6.73% 성장, 2023년 831억 달러로 예상

TechNavio의 시장 보고서(2018년)에 따르면, 세계 체외진단(IVD) 시장은 2018년 600억 달러에서 연평균 6.73%로 성장하여 2023년 831억 달러의 규모로 성장할 것으로 전망하였다[그림 11]. 이는 글로벌 고령화에 따른 만성 및 전염병 유병률의 증가와 완전 자동화 기기의 개발, 맞춤 의학에 대한 기술력 및 인식의 증가에 따른 것으로 분석된다. 또한, 지속적인 신규 기술의 개발 및 동반 진단의 중요성 증가 등이 지속적인 성장 기회로 작용할 될 것으로 예상된다.

[그림 11] 세계 체외진단 시장 전망

(단위: 억 달러)



*출처: TechNavio, Global In-vitro Diagnostics Market(2018), NICE평가정보 재구성

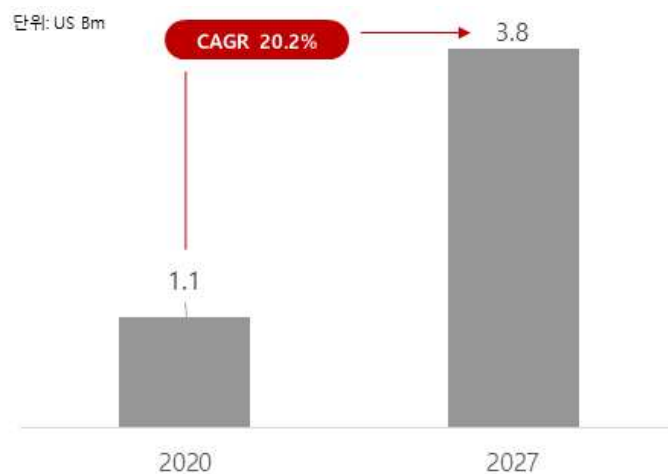
■ 세계 액체생검 시장: 2020년 11억 달러에서 연평균 20.2% 성장, 2027년 38억 달러로 예상

Global Industry Analytics의 보고서(2021년)에 따르면, 세계 액체생검 시장은 2020년 11억 달러에서 연평균 20.2%로 고속성장하여 2027년 38억 달러 규모가 될 것으로 전망된다[그림 12]. 이는 체외진단 시장의 성장과 마찬가지로 고령화에 따른 만성질환 및 암 환자의 증가, 그리고 정밀의학에 대한 관심도 증가에 따른 것으로 분석된다.

또한, Biocept의 보고서에 따르면, 액체생검 시장은 크게 응용 분야에 따라 스크리닝(Screening), 프로파일링(Profiling), 동반진단(CDx), 모니터링(Monitoring)으로 구분되며, 스크리닝(Screening)의 비율(39%)이 가장 높은 것으로 확인된다[그림 13]. NGS 기술의 발달에 따라 유전자 스크리닝 및 프로파일링 분야가 급속하게 성장하여 액체생검 시장에서 가장 핵심적인 응용 분야로 자리 잡은 것으로 판단된다.

[그림 12] 세계 액체생검 시장 전망

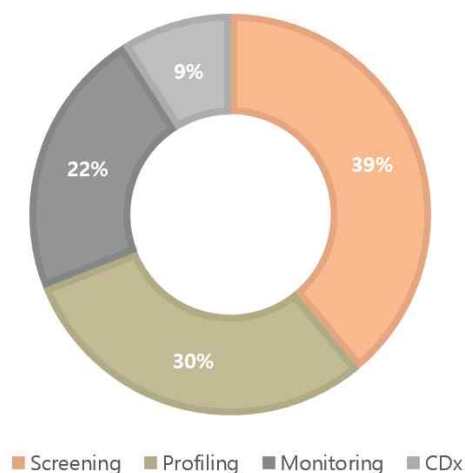
(단위: 10억 달러)



*출처: Global Industry Analytics(2021)

[그림 13] 세계 액체생검 응용 분야 비율

(단위: %)

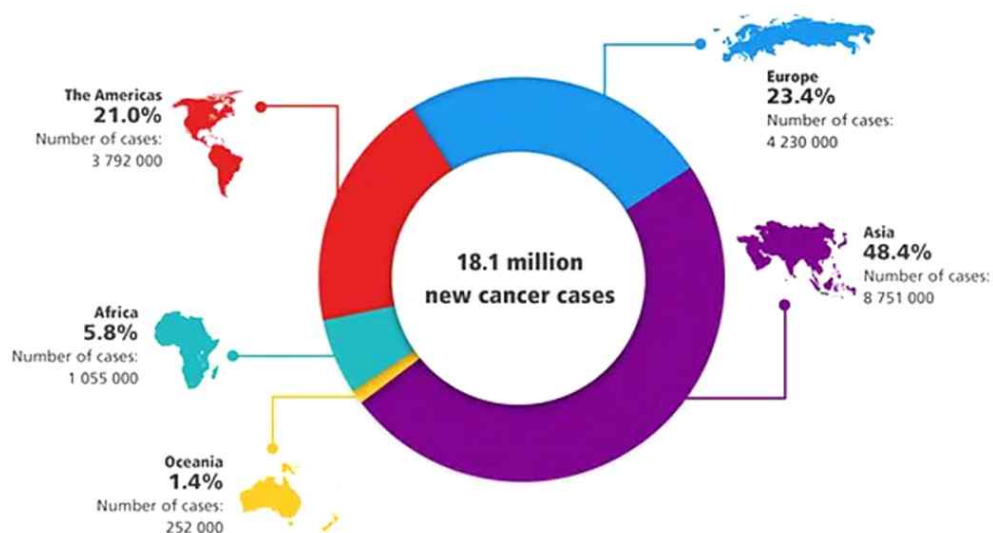


*출처: Biocept

■ 세계 지역별 암 발병률 및 액체생검 관련 주요 암종

iHealthcare Analyst의 보고서(2020년)를 살펴보면, 세계 지역별 암 발병 수는 1억 8천만 사례로 확인되며, 세계 주요 지역별 암 발병률은 아시아 지역이 48.4%로 가장 높은 것으로 보고되었다[그림 14]. 아시아 지역은 인구수의 증가와 급속한 고령화 추세 그리고 사회 및 경제의 급속한 발전의 영향으로 암 발병률이 가장 높은 것으로 분석된다. 따라서 액체생검 기술의 발전에 따른 진보된 암의 조기진단 및 치료 기술은 아시아에 대한 미래 영향력이 가장 높을 것으로 전망된다.

[그림 14] 세계 지역별 암 발병률 비교

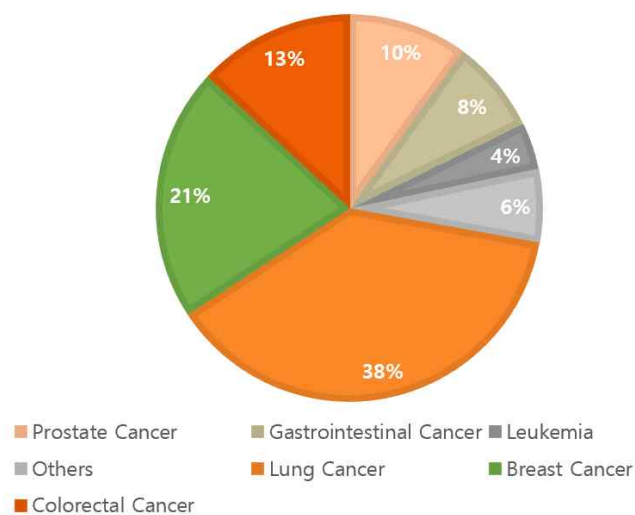


*출처: iHealthcare Analyst(2020), NICE평가정보(주) 재구성

또한, Future Market Insight의 자료(2020년)에 따르면, 액체생검 시장은 다양한 암종에 따라 시장이 형성되어 있으며, 가장 비율이 높은 암종은 폐암인 것으로 확인된다. 그 외에는 유방암, 대장암 시장이 크게 형성되어 있는 것으로 판단된다[그림 15].

[그림 15] 액체생검 시장의 주요 암종에 대한 비율

(단위: %)



*출처: Future Market Insights(2020)

IV. 주요기업분석

국내 코스닥 기업은 유전자 분석 및 CTC 분리 기술을 기반으로 글로벌 경쟁력 확보

세계적으로 글로벌 기업들이 액체생검 시장을 리드하고 있으며, 국내는 코스닥 기업들이 다양한 핵심 기술을 기반으로 액체생검 시장을 개척해나가고 있다. 유전자 분석 기술의 응용 및 CTC 분리 기술의 개발을 통해 글로벌 경쟁력을 확보하고자 노력하고 있다.

1. 주요업체 동향

■ 해외: Illumina(Grail), Roche, J&J(Janssen Diagnostics), Thermo Fisher Scientific

■ 국내: 마크로젠, 지노믹트리, 파나진, 싸이토젠, 젠큐릭스

액체생검 산업은 다양한 공공 및 민간 연구기관의 협업을 통하여 새로운 기술의 개발 및 Emerging Market으로 진출하게 되었다. 대표적으로 유럽 13개국에서 33개의 회사와 연구소로 구성된 Cancer-ID가 암 치료와 모니터링에 사용할 목적으로 CTC와 cfDNA를 동정하는 방법을 표준화하였다. 그 외에도 The National Cancer Institute에서 주도하는 Precision Medicine Initiative, 영국의 18개 대학이 연합한 The Early Cancer Detection Consortium, Illumina가 포함된 Worldwide Innovative Networking Consortium 등이 있다. 그 후, 개별 기업들의 다양한 기술 및 제품 개발을 통해 지속적으로 진보하고 있다.

[표 4] 액체생검 세계 주요 업체 동향

기업명	개발/사업화 현황
Illumina(Grail)	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Illumina는 microarrays, NGS 장비와 소모품 시장을 주도하는 업체 중 하나임 ◇ Grail은 유전체 염기서열 분석기업인 Illumina의 계열사로, cfDNA 검출을 위해 Ultra-deep sequencing 기술을 이용하고 DNA 분석비용을 낮추는 연구를 진행 중임
ANGLE PLC	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Microfluidics 기법으로 CTCs를 포집하는 Parsortix 기술로 CE 인증을 받고 FDA 승인을 준비 중임
FLUXION BIOSCIENCES INC.	<ul style="list-style-type: none"> ◇ CTCs를 분리하는 IsoFlux system을 상용화함
Thermo Fisher Scientific	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Ion Torrent system은 DNA-sequencing 적용을 위해 센서를 통한 전기/이온의 변화를 검출하는 장비로 다양한 액체생검법에 활용됨
Qiagen	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 엑소솜으로부터 RNA를 정제하는 키트 개발함 ◇ Cell Microsystems사의 single cell 분리 기술을 도입함 ◇ Therascreen EGFR RGQ Plasma PCR kit로 CE-IVD 마크를 받음

(다음 페이지 계속)

Biocept	<ul style="list-style-type: none"> ◇ General Electric사에서 설립한 액체 생체검사 업체임 ◇ EGFR 돌연변이를 분석하여 비소세포성폐암을 진단하는 기기를 상품화함 ◇ CLIA-certified laboratory를 운영하여 암환자의 혈액으로부터 microfluidics 기반으로 CTC를 분리하고 cfDNA 분석을 서비스함
Bio-Rad	<ul style="list-style-type: none"> ◇ GnoBio로부터 droplet-based sequencing technologies를 획득하여 임상진단 시장에 진출함
Cynvenio	<ul style="list-style-type: none"> ◇ CTC와 cfDNA를 동시에 검출하고 분석하여 진단함 ◇ microfluidics chip 상에서 항체기반으로 자동화된 CTC 샘플준비와 유전자 분석 및 이미징을 진행함 ◇ Thermo Fisher Scientific과 협업을 진행함
Exosome Diagnostics	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Biofluid 기반으로 한 circulating exosomal RNA와 cfDNA 진단기술을 개발하고 상업화함 ◇ 혈액과 서변에서 엑소좀 샘플을 채취하여 돌연변이 mRNA를 검출하는 기술을 개발 중임
Johnson & Johnson (Janssen Diagnostics)	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Janssen Diagnostics는 CTC를 검출하는 CellSearch system을 상용화하고 FDA 승인을 받음 ◇ 최근에는 샘플에서 혈액세포만 제외하여 변형이 없는 살아있는 CTC를 모으는 기술을 개발함
RainDance Technology	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Digital Droplet 기술을 기반으로 주요 암 DNA 돌연변이를 스캐닝하기 위한 PCR 시스템 개발 중임
Trovogene	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Sequenom으로부터 urine-based prenatal testing 권리를 받음 ◇ 독자적인 DNA 농축기술을 이용해 소변 내의 유전자 분석과 암 진단 시장에 진입함
Genomic Health	<ul style="list-style-type: none"> ◇ RT-PCR을 기반으로 한 진단법을 개발함 ◇ 방광암에서 사용될 수 있는 cfDNA 검진법을 개발함
Sysmex Inostics	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 머크와 OncoBEAM RAS CRC 방법을 공동 개발하여 CE 인증을 받고 상업화함 ◇ 기존의 조직 기반 검사와 동일한 효과가 확인됐으며, 얼비투스(세특시맵)와 같은 항 EGFR 치료가 적합한 환자 판별에 사용함
Roche	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 세계 체외진단 시장의 리더업체임 ◇ 유전체 분석장비 시장에서 Illumina, Life Technologies, PacBio와 경쟁함 ◇ 비소세포폐암 표적치료제인 Tarceva의 처방을 위한 동반진단용으로 cobas EGFR Mutation Test V2를 FDA로부터 승인받음

*출처: Korea Evaluation Institute of Industrial Technology, NICE평가정보(주) 재구성

2. 코스닥기업 현황

■ 액체생검 코스닥기업은 주로 유전자 분석 및 CTC 분리/분석 기술 사업영위

[표 5] 액체생검 주요 코스닥 기업 현황 요약

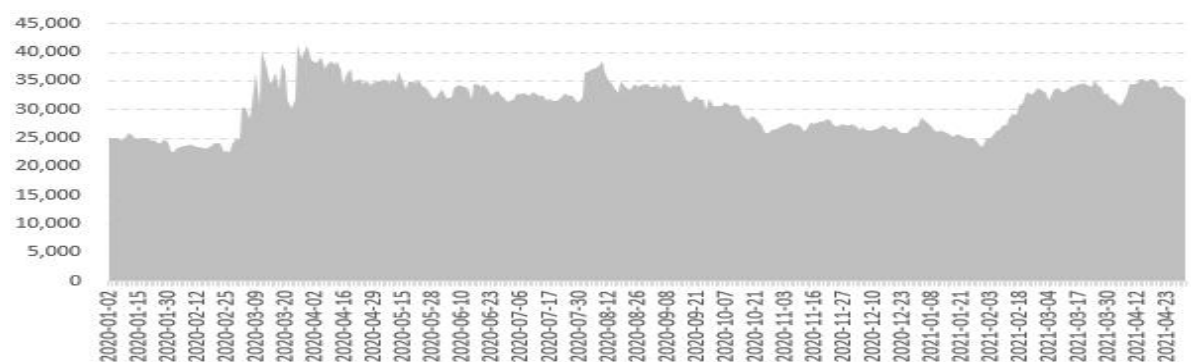
기업명	개발/사업화 현황
마크로젠	◇ 실리콘바이오시스템즈와 genomic cancer assay 공동 개발 중
지노믹트리	◇ 대장암 조기 진단 목적의 EarlyTect-GI SDC2 kit 개발
파나진	◇ 표적항암제 처방 기준의 유전자 돌연변이 발생 여부 검사 기술개발 중
싸이토젠	◇ CTC 검출 및 분석 기술 개발
젠큐릭스	◇ ddPCR 방법을 통한 cfDNA 분석 기술 개발 중

*출처: 각사 홈페이지 조사, NICE평가정보(주) 재구성

[마크로젠]

마크로젠은 1997년 설립된 업체로, 유전체 분석 서비스, 올리고 합성, 마이크로어레이 분석 서비스, 유전자 편집 마우스, 임상진단서비스 개인유전체 분석 서비스 등의 사업을 영위하고 있다. 유전자 정보를 빠르게 읽어내는 기술인 차세대유전자분석기술(NGS) 기반의 진단 기술을 보유하고 있으며, DEPAArray™ 디지털 분류 기술을 보유한 실리콘바이오시스템즈와 genomic cancer assay를 공동으로 개발하고 있다.

[그림 16] 마크로젠 주가추이(2020년~2021년 5월) 및 주요 재무현황/분석



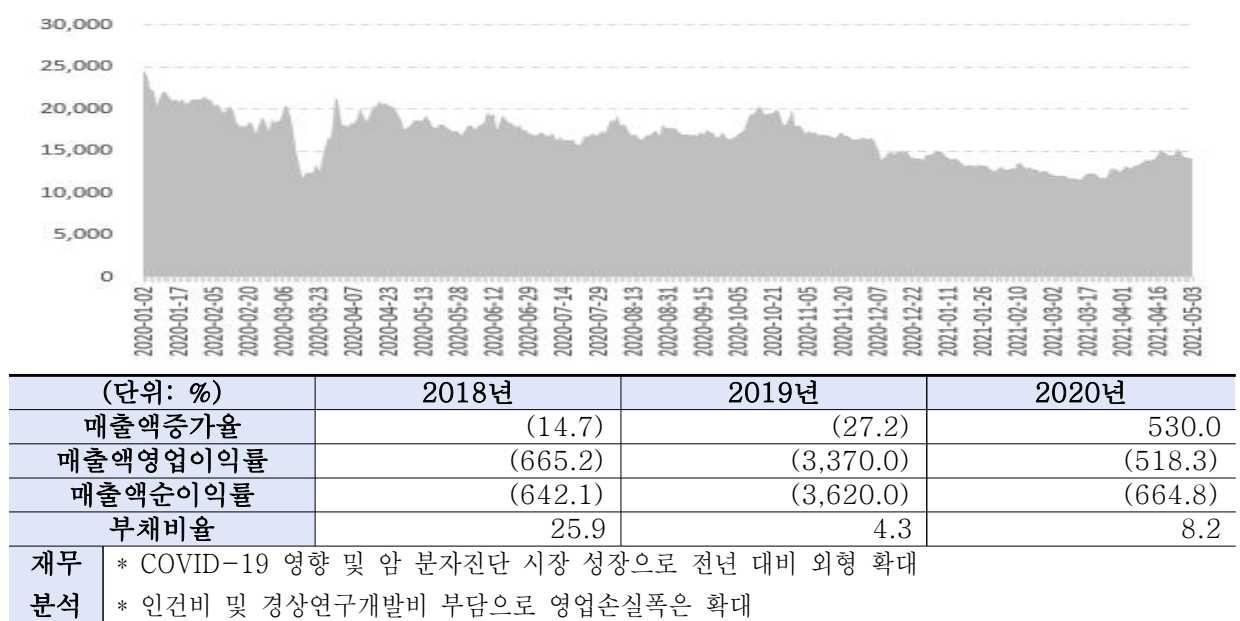
(단위: %)	2018년	2019년	2020년
매출액증가율	10.8	(8.9)	9.5
매출액영업이익률	0.8	3.6	6.4
매출액순이익률	1.5	(13.0)	78.0
부채비율	52.1	109.2	45.0
재무 분석	* DNA 서열 분석 사업 및 기타부분의 수주가 증가하며 전년 대비 매출 규모 확대 * 매출 증가에 따른 원가율 하락으로 영업이익률 전년 대비 상승		

*출처: Kisvalue, NICE평가정보(주) 재구성

[지노믹트리]

지노믹트리는 2000년 설립된 업체로 체외진단 시장의 암 조기진단 사업을 주력산업으로 영위하고 있다. 보건의료 시장 요구를 충족시키기 위하여 특정 암을 조기에 진단할 수 있는 ‘고성능 신규 DNA메틸화 바이오마커를 이용한 체액 기반 비침습적 암 조기진단 기술개발에 주력하고 있다. 특히, 대장암 환자의 혈액에서 유리된 DNA를 찾아 정량적 유전자 증폭 방법인 LTE-qMSP assay를 적용하여 Syndecan-2 유전자의 메틸화 정도를 산출하는 기술을 보유하고 있다. 혈액검사를 통해 대장암을 조기진단 할 수 있는 EarlyTect-GI SDC2 Kit를 생산하여 2014년 식약처로부터 품목허가를 받았다.

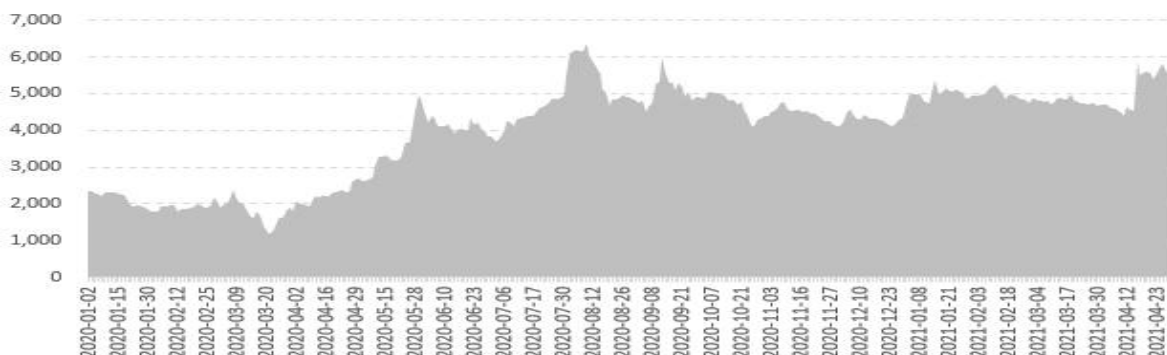
[그림 17] 지노믹트리 주가추이(2020년~2021년 5월) 및 주요 재무현황/분석(개별기준)



[파나진]

파나진은 2001년 설립되었으며, PNA 유전자 진단제품 개발 및 제조 판매에 관한 사업을 영위하고 있다. 당과 인산기로 이뤄진 유전자 골격을 펩타이드로 바꾼 인공 유전자인 PNA(Perptide Nucleic Acid)를 이용한 RT-PCR clamping 기술로 2012년 세계일류상품, 2013년 대한민국 10대 기술대상을 수상했다. 이 기술을 바탕으로 암 조직세포에서 표적항암제 처방 기준이 되는 유전자 돌연변이 발생 여부를 검사하는 진단 기술을 개발하고 있다.

[그림 18] 파나진 주가추이(2020년~2021년 5월) 및 주요 재무현황/분석(개별 기준)



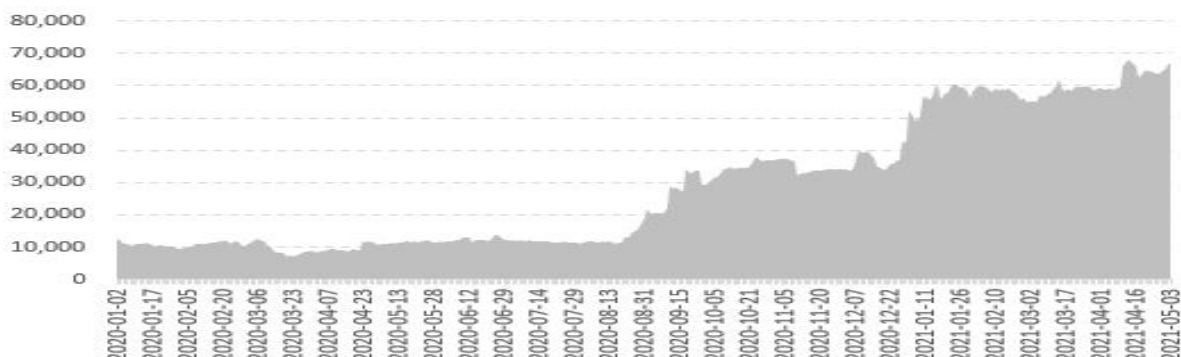
(단위: %)		2018년	2019년	2020년
매출액증가율		4.2	3.2	104.6
매출액영업이익률		(17.4)	(7.7)	31.7
매출액순이익률		(53.5)	44.1	30.2
부채비율		47.7	7.8	8.6
재무 분석	* DNA 및 RNA 추출 장비, 시약 등의 신제품 론칭 등에 힘입어 매출 규모 전년 대비 크게 확대 * 큰 폭의 외형 성장에 따른 판관비 부담 완화로 영업 이익 전년 대비 흑자 전환			

*출처: Kisvalue, NICE평가정보(주) 재구성

[싸이토젠]

싸이토젠은 2010년 설립되었으며, CTC 기반 액체생검 플랫폼을 개발하여 응용사업 및 플랫폼 사업을 영위하고 있다. CTC 검출 및 분석 기술은 Nano 기술 및 Microfluidics 기술, 코팅처리 기술 등을 융합하여 CTC Chip으로 개발하였으며, 개발된 CTC 분리 칩을 활용하여 제약사 대상 바이오마커 발굴, 약물효능검증, 환자 대상 약물선정 등 다양한 CTC 기반 액체생검 분야에 적용하고 있다.

[그림 19] 싸이토젠 주가추이(2020년~2021년 5월) 및 주요 재무현황/분석(개별기준)



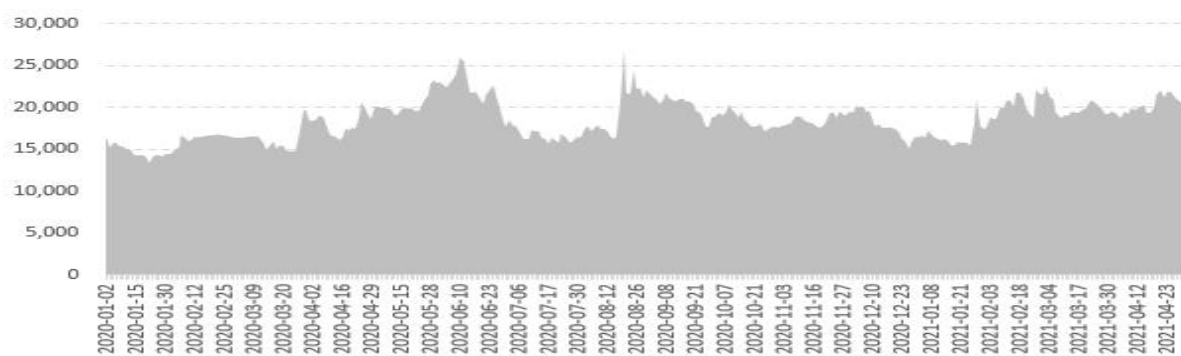
(단위: %)	2018년	2019년	2020년
매출액증가율	495.3	(34.8)	(19.6)
매출액영업이익률	(213.0)	(561.8)	(1,024.9)
매출액순이익률	(212.1)	(518.3)	(760.7)
부채비율	3.2	10.0	54.4
재무 분석	* Liquid Biopsy 응용사업 부문의 매출이 급감함에 따라 전년대비 외형 축소 * 과중한 판관비 부담으로 영업손실 규모 전년대비 확대		

*출처: Kisvalue, NICE평가정보(주) 재구성

[젠큐릭스]

젠큐릭스는 2011년 설립되었으며, 분자진단 및 동반진단 제품의 생산을 전문적으로 수행하고 있다. cfDNA를 추출하는 방법과 ddPCR(droplet digital PCR) 기술을 이용한 진단 기술을 개발하고 있으며, 비소세포폐암 EGFR 치료제인 제피티닙(Gefitinib)을 투여받는 환자 혈액을 이용한 연구를 수행하고 있다.

[그림 20] 젠큐릭스 주가추이(2020년~2021년 5월) 및 주요 재무현황/분석(개별 기준)



(단위: %)	2018년	2019년	2020년
매출액증가율	3,648.6	(45.9)	962.8
매출액영업이익률	(2,263.5)	(4,801.6)	(612.9)
매출액순이익률	(2,268.7)	(6,706.5)	2,280.2
부채비율	13.8	1,438.5	16.2
재무 분석	* 용역부문의 매출 증가, 연구기기 등의 판매 증가로 전년대비 외형 성장 * 매출액을 상회하는 원가구조와 과중한 판관비 부담 확대로 전년대비 영업손실 규모는 확대		

*출처: Kisvalue, NICE평가정보(주) 재구성