

ゲノミクス・イノベーション： 成長の起爆剤

ゲノム時代の医療

発行日：2020年7月9日

著者：Brett Winton, ARK Invest リサーチディレクター



目次

I.	「ゲノム時代」	3
II.	ゲノム時代の到来を促す技術プラットフォーム	4
	次世代DNAシーケンシング	4
	遺伝子編集技術CRISPR	6
	「生きた薬(Living Drugs)」	7
	バイオインフォマティクス	8
III.	上場株式市場に及ぼし得る影響	8

※本レポートは、英語による2020年7月発行「Genomics Innovation: A Catalyst For Growth」の日本語訳です。内容については英語による原本が日本語版に優先します。

著者の紹介



Brett Winton
ARK Invest
リサーチディレクター

2014年2月にARK入社。キャサリン・ウッドCEOとはAllianceBernstein在籍時代から約15年に渡り一緒に働いている。現在は、リサーチディレクターとして、ARK運用チーム独自のリサーチを統括。リサーチチーム内では、破壊的イノベーションのリサーチにダイナミックかつ包括的なアプローチが求められることが共通認識となっており、セクター・業種・市場の横断的なリサーチにより、破壊的イノベーションの行方や潜在市場をより深く理解し、投資機会の規模をより適切に評価することを目指している。

ARK入社以前は、AllianceBernsteinにてバイスプレジデント兼シニアアナリストとして、戦略的変化のリサーチを行う部門に所属。テーマ別リサーチを担当し、キャサリン・ウッド率いるテーマ型ポートフォリオ戦略委員会のメンバーを務めたほか、ポートフォリオマネージャー向けに資産クラス全般に関する助言を行った。担当したリサーチトピックには、二酸化炭素排出規制に直面する世界のエネルギー、ソーシャルメディアとFacebookの興隆、金融サービスの変革、電気自動車の台頭などが含まれる。また、iamB Consultingの創業者およびプリンシパルであり、初期のスタートアップ企業に対して戦略のコンサルティングを行っている。2007年以前は、ロサンゼルスで認可制の公立高校を設立して教師を務めたのち、RFID(無線周波数識別)業界においてビジネス開発業務に従事。マサチューセッツ工科大学(MIT)機械工学科卒業。



ゲノミクス・イノベーション: 成長の起爆剤

ゲノム時代の医療

「ゲノム時代」

この5年間で、我々は人体を構成する基本要素である分子にアクセスし、操作し、把握する能力において鍵となる転換点を迎えました。

- ゲノム配列解析は、かつては億単位の費用がかかる国家的なプロジェクトであったものの、今やそのコストは数百ドルへと低下しています¹。
- DNA編集²は、蔓延する慢性疾患への対処法となりつつあります。
- 生きた細胞を用いる治療法³により、1回の投薬だけで特定の疾患を完治させる可能性が出てきたのは史上初めてのことです。
- バイオインフォマティクス⁴は、DNAシーケンシングデータと治療法を実際の患者の治療成果へと結び付ける役割を果たしており、科学者、企業および臨床医師は、どんな原因でヒトゲノムが壊れてしまうのか、また、それをどうすれば修復できるのかを把握できるようになりつつあります。

「ゲノム時代」の医療は、人々の健康やそれに携わる以下のような企業に非常に大きな影響をもたらすと期待されています。

- 基礎研究を実用化し、診断の精度を向上させ、個別化医療を先導するツールプロバイダー。
- 治療の判断材料となるデータを提供する診断プラットフォーム。
- テクノロジーとデータを結び付けて次世代の治療法を生み出し、20年ぶりに治療研究開発の収益を増加させているその他の企業。

ARKの試算では、ゲノム時代へと変わっていくなか、治療法のパイプラインやツールプロバイダーは2024年には新たに何百億ドルもの収益を生み出し、株式市場時価総額を何兆ドルも増加させるとみています⁵。

1 "The Human Genome Project." Genome.gov; www.genome.gov/human-genome-project.

2 "CRISPR." Wikipedia, Wikimedia Foundation, 30 June 2020, en.wikipedia.org/wiki/CRISPR.

3 "Gene; Cell Therapy FAQs: ASGCT - American Society of Gene; Cell Therapy." American Society of Gene and Cell Therapy, www.asgct.org/education/more-resources/gene-and-cell-therapy-faqs.

4 Delude, Cathryn M. "Deep Phenotyping: The Details of Disease." Nature News, Nature Publishing Group, 4 Nov. 2015, www.nature.com/articles/527514a.

5 "Big Ideas 2020." ARK Invest, 29 Apr. 2020, ark-invest.com/big-ideas-2020/.



ゲノム時代の到来を促す技術プラットフォーム

次世代DNAシーケンシング

ヒトゲノムは人間の生命の青写真です。ゲノムに含まれている30億個の文字が、ホモサピエンスがどのように成長し、生存し、繁栄するかを決定します。骨、目、そしてヒトにまつわるあらゆる事象は、その類似点や相違点も含め、非常に小さなスパゲティ状の分子の中でコンパクトにコード化されています。今まで存在したすべての人間⁶のDNA鎖を1本ずつ集めても、その重さは10滴の水よりも軽いこととなります。しかし、人間の生命の中心を成すものであるにもかかわらず、DNAの構造や遺伝メカニズム⁷は1950年代前半まで知られていませんでした。それらが解明されたことを受けて盛んに生物学研究が行われるようになりましたが、それが臨床現場で応用されるようになるまでには数十年を要しました。

2003年に完了を迎えたヒトゲノム計画⁸は、人類史上、初めて体系的にヒトゲノムの全配列解読を試みた取り組みです。同プロジェクトには約27億ドルの費用、10年を超える期間を要しました。それから20年しないうちに、ヒトゲノム配列解析にかかるコストは600ドルを下回るまでに低下しており⁹、ARKのリーサーチによると、今後5年で100ドル未満まで低下する見通しです。こうした価格の低下は、これまでと同様に今後もゲノム配列解析の普及の重要な原動力となるでしょう。シーケンシング・コストは急速に低下してきているものの、最近までは高く、基礎研究における利用を妨げる要因となってきました。コストが1,000ドルを下回り、臨床現場での普及がより現実味を帯びています。シーケンシングによる診断は、従来型の診断に比べてより低価格で、より包括的な内容になってきています。ARKでは、次世代DNAシーケンシング(NGS)の臨床現場での普及を受けて、シーケンシング件数は2019年の約260万件から2024年には1億件超へと増加すると予測しています(下図表参照)。

図表1: ゲノム配列解析件数の伸び
(対数表示)



出所: ARK Investment Management LLC, 2020 | シーケンシング件数はヒトゲノム全配列データに相当するデータ量を1件として集計し、1件分のデータ量は960億塩基のゲノムデータ(32億塩基×平均深度30)と定義されています。

6 "How Many People Have Ever Lived on Earth?" Population Reference Bureau, 24 Aug. 2018, www.prb.org/howmanypeoplehaveeverlivedonearth/.
 7 Nature News, Nature Publishing Group, www.nature.com/scitable/topicpage/discovery-of-dna-structure-and-function-watson-397/.
 8 "The Human Genome Project." Genome.gov, www.genome.gov/human-genome-project.
 9 Illumina Q2 Source Book. Illumina, July 2019, www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/company/investor-relations/ILMN-Q219-Source-Book.pdf.



次世代DNAシーケンシング(NGS)は精密医療の土台であり、遺伝した生殖系細胞の突然変異の配列を解析することにより、臨床医師は冠動脈疾患やがんなどの疾患にかかりやすい個人の体質を把握することができます。また、NGSは、以前であれば診断プロセスに何年もかかっていた幼児の遺伝性希少疾患も診断することができます。生殖系細胞における特定の突然変異を突き止めることで、例えばすい臓がん患者にPARP阻害薬¹⁰を用いるなど、がん患者の治療法選択を判断するための情報を得ることもできます。




NGSは、がん治療を大きく変貌させるとみられます。生殖系細胞の突然変異が素因となる場合とは別に、患者の体細胞が突然変異して突発的にがんになることもあります。機械学習により、現在では臨床医師は患者の腫瘍について体細胞突然変異であるかのプロファイリングを行い、最善の治療法を見つけ出すことができます。

近年、科学者らは、腫瘍から血液中に放出される突然変異したDNAの断片をリキッドバイオプシー(液体生検)によって特定できることを発見しました。今日では、こうした非侵襲性の血液テストを治療の指針として用いたり、寛解期の患者のモニタリングを行ったりできるようになっており、もうすぐ早期のがんも発見できるようになる見通しです(下図表2参照)。

実際、最近では研究が進み、がんの種類に関わらず、早期がんを発見する診断の今後5年以内での実用化が期待されています。そうなれば人々の健康に及ぼす効果は大きく、例えば、がんがステージ4ではなくステージ1、2または3で発見されれば、米国のがん致死率は25%も低下する可能性があるのです¹¹。

図表2: ゲノム配列解析の臨床応用の可能性

次世代DNAシーケンシング(NGS)によって、臨床医師は個々の患者のがんリスクの評価、がんと診断された患者の治療、より正確な再発モニタリングが可能となっています。

 未診断の患者	 がんと診断された患者	 寛解期の患者
<p>遺伝子情報を他の電子医療データと組み合わせて分析することで、ステージ1のがんを特定できる可能性があります。</p> <p>生殖細胞系列遺伝子のリスク評価</p> <p>リキッドバイオプシーによる患者主導型のモニタリング</p> <p>より侵襲性の低い生体組織プロファイリング</p>	<p>次世代DNAシーケンシング(NGS)は、治療過程全体を通じて高度な腫瘍プロファイリングや高精度療法を可能にしています。</p> <p>体細胞組織検査</p> <p>進行した病状向けのリキッドバイオプシー</p> <p>治療法マッチング</p>	<p>NGSにより、寛解患者に対し、無侵襲的で高頻度な再発モニタリングが可能です。</p> <p>リキッドバイオプシーによる再発モニタリング</p>

10 Kahl, Kristie L. FDA Approves First PARP Inhibitor as Frontline Maintenance in Pancreatic Cancer. 30 Dec. 2019, www.cancernetwork.com/news/fda-approves-first-parp-inhibitor-frontline-maintenance-pancreatic-cancer.

11 "How liquid biopsies will become a standard in recurrence monitoring" S. Barnett, ARK Invest White Paper, May 2019; "Liquid biopsies to detect cancer could boost annual sequencing volume by 40-fold" S. Barnett, ARK Invest White Paper, March 2019; Sensitive and Specific Multi-Cancer Detection and Localization Using Methylation Signatures in Cell-Free DNA. *Annals of Oncology*, 30 Mar. 2020, [www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36058-0/fulltext#%20](http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36058-0/fulltext#%20); Clarke, Christina A., et al. "Projected Reductions in Absolute Cancer-Related Deaths from Diagnosing Cancers Before Metastasis, 2006–2015." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, American Association for Cancer Research*, 30 Mar. 2020, cebp.aacrjournals.org/content/early/2020/02/25/1055-9965.EPI-19-1366.



遺伝子編集技術CRISPR

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (規則的な間隔をもってクラスター化された短鎖反復回文配列)の頭文字である遺伝子編集技術「CRISPR」は、現代のバイオテクノロジー研究のペースを劇的に加速させました。利用しやすいコストや使いやすさのおかげで、CRISPRはゲノム編集を誰でも手が届くものになりました。多数の企業がCRISPRプラットフォームを用いて新治療法の実用化や、研究開発の生産性向上に取り組んでおり、創薬分野だけでなく、農業、臨床検査、化学、材料科学などの分野でも用いられています¹²。

遺伝子編集は1980年代のバイオテクノロジーブームのなかで初めて登場したものの、CRISPRが発見されたのは2012年のことで、そのきっかけは細胞に侵入するウイルスや細菌の免疫システムの研究でした。1980年代に酵母菌細胞の遺伝子を標的とした編集が初めて行われましたが¹³(下図表参照)、遺伝子編集の大きなブレークスルー(躍進)が起きたのはここ10年間です。遺伝子編集技術は、医療分野にとって今世紀最大のブレークスルーとなる可能性を秘めています。

図表3: 遺伝子編集技術の発展の歴史

1980's	複数の研究施設で酵母菌細胞の特定遺伝子を標的とした初の遺伝子編集が行われる
1987	細菌の遺伝子内でクラスター化された配列の繰り返しが初めて報告されCRISPRの開発に必要な重要な発見となる
1991	ジンクフィンガータンパク質がどのように特定のDNA配列を認識するかという知見が初めて得られる
1994	ヌクレアーゼによって誘発されたDNAの破壊が相同組み換えによって効率的に修復できることを発見、相同組み換え編集は現在の遺伝子編集技術の土台に
2002	有機体の特定遺伝子を標的とした遺伝子編集が初めて行われる
2002	1987年に発見されたクラスター化された配列の繰り返しの名称が、「規則的な間隔をもってクラスター化された短鎖反復回文配列」またはCRISPRに変更される
2009	転写活性化因子様エフェクター(TALEs)がどのように特定のDNA配列を認識できるかを説明する単純なコードが発見される
2012	特定のDNA配列を切断できるように設計されたCRISPR-Cas9システムが初めて報告される
2013	ヒト細胞の遺伝子を改変できるように設計されたCRISPR-Cas9システムが初めて報告される
2014	ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンで、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)を用いてHIV罹患者12名のT細胞のCCR5遺伝子を標的として破壊する初の臨床試験の実施が報告される
2016	ZFNを用いて改変した幹細胞によるAIDS患者の治療が初めて実施される
2016	中国においてCRISPRで編集した免疫細胞によるがん患者の治療が初めて実施される
2017	CRISPRをベースとした臨床試験が初めてFDA(米国食品医薬品局)に承認される
2019	CRISPRを用いた初の人間での治療が行われ、初の患者データが公表される

出所: ARK Investment Management LLC, 2020

¹² "Understanding DNA, the Human Genome, and the Rise of CRISPR" M. Samy, ARK Invest White Paper, August 2018.

¹³ Alexander, William G. "A History of Genome Editing in *Saccharomyces Cerevisiae*." Wiley Online Library, John Wiley ; Sons, Ltd, 29 Jan. 2018, onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/yea.3300.



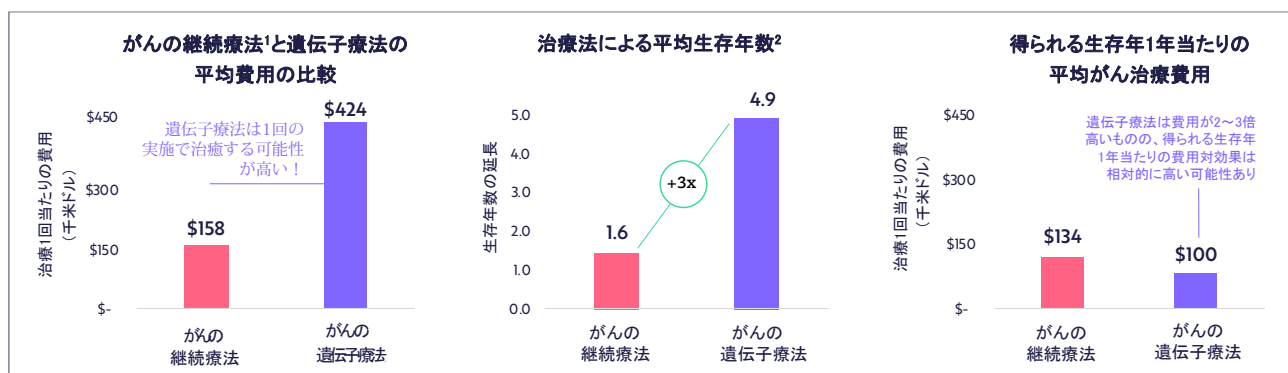
CRISPRは幅広い分野で応用されているだけでなく、リアルタイムでアクセスすることができる技術です。現在では主に遺伝子編集を連想させるCRISPRですが、最終的には遺伝子のプロセスやタンパク質の発現をコントロールできるようになるでしょう。CRISPRはバイオエンジニアリング分野の新しいプラットフォームとして、基礎研究、創薬、動物モデル、医薬品開発、治療、農業、臨床検査、データ保存、材料科学などの分野だけでなく実に様々な分野でイノベーションを加速させています。ARKのリサーチによると、遺伝性疾患全体の推定2%しか占めていない単一遺伝子疾患分野において、毎年の新罹患者を対象としたCRISPRの有効市場規模は年間750億ドルにのぼり、また、その対象外となる既罹患者による潜在需要は2兆ドルに迫る見込みです¹⁴。

「生きた薬 (Living Drugs)」

がん治療法は、腫瘍を全摘出する手術から、がん細胞に対して毒性のある物質を用いる化学療法、そしてターゲット療法や生きた細胞を用いる治療法による個別化医療へと進化しています。バイオ治療は、生きた有機体からの物質を用いて疾患を治療します。「生きた薬」は、免疫システムを含めて人体の生物学的プロセスを治療法として活用します。がん治療における成功で知られていますが、これらの治療法は多岐にわたる重度の疾患に応用できるとみられます。

「生きた薬」はまだ6件しかFDAに認可されていませんが¹⁵、数百件もの医薬品候補の研究開発が進められており¹⁶、その多くは疾患を完治させることが期待されています。完治をもたらす可能性がある治療法として、CAR-T細胞療法などで用いられる「生きた薬」は価格が高額に設定されています。最近承認された従来型のがん治療法に比べて、これらの遺伝子療法の価格はほぼ2倍にのぼりますが、実際に命を延ばすことから高額であることも容易に正当化できると考えられます。例えば、Novartisが開発した生きた血液がん治療薬Kymriahは、価格が40万ドルを超えるものの、生存年1年当たりのコストで見ると、米国で過去20年間に販売開始されたがん治療法のなかで最も費用対効果が高い治療法の1つとなっています¹⁷。

図表4: 遺伝子療法の費用対効果分析(例)



[1] がんの継続療法には、2014~2019年に承認された治療法を含みます。 | [2] 生存年数: 治療を受けながら生存する年数

出所: ARK Investment Management LLC, 2019; Biologics Evaluation and Research. "Approved Cellular and Gene Therapy Products." U.S. Food and Drug Administration, FDA, <https://arkinv.st/37LrKQh>; Shahryari, Alireza, et al. "Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders." *Frontiers*, *Frontiers*, 20 Aug. 2019, <https://arkinv.st/39MZ0xg>.

14 "CRISPR Genome-Editing: Market Opportunity and Key Players" M. Samy, ARK Invest White Paper, August 2018.

15 Center for Biologics Evaluation and Research. "Approved Cellular and Gene Therapy Products." U.S. Food and Drug Administration, FDA, www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products.

16 "Cellular and Gene Therapies." *Clinical Trials*, U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cellular%2Band%2Bgene%2Btherapies&term=&cntry=&state=&city=&dist=

17 For example: Melanie D. Whittington, PhD. "Long-Term Survival and Value of Tisagenlecleucel for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia." *JAMA Pediatrics*, American Medical Association, 1 Dec. 2018, jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2704489.



がん治療に用いられる「生きた薬」は、従来よりも多くの種類のがんにより早期に作用することから、その有効市場規模は年間2,000億ドルを超える可能性があります¹⁸。遺伝子編集により、「生きた薬」はがん治療分野だけでなく幅広い分野で応用されることが期待され、人間の寿命に大きな影響を与えるようになるかもしれません。

バイオインフォマティクス

こうしたバイオテクノロジーの躍進の原動力となっているのが医療データです。ネットワークに接続された特殊な医療機器により、患者は治療効果の長期的な情報蓄積に貢献することができます。続いて、企業が臨床研究をモニタリングしてベストプラクティスを見つけ出し、生物学的基礎研究を健康効果へと結びつけるため、機械学習が研究開発(R&D)の効率性を高めることができます。こうした背景から、医療分野でのIoT(モノのインターネット)支出額は2024年には2,000億ドルに迫る可能性があります¹⁹。

上場株式市場に及ぼし得る影響

ARKでは、「ゲノム時代」の到来を受けて2024年までに株式市場時価総額が数兆ドル増加する可能性があると考えています。高度な分子診断は年間売上高が数百億ドル²⁰、コネクテッド医療機器は数千億ドル²¹、「生きた薬」はがん治療分野だけで2,000億ドル超²²にのぼる可能性があります。

ゲノム時代のテクノロジーは、創薬パイプラインに大きな影響を与えるとみられます。従来、実用化に至る新薬候補は25件に1件の割合で、その他の24件は失敗に終わってきました²³。遺伝子を標的とする治療法の開発成功率が従来型の治療法よりも高くなる場合、創薬の経済性は一変するでしょう。例えば、創薬プロセスの各段階における失敗の確率が10%低下するだけでも、医薬品R&Dに対する投資リターンは2倍になるとみられます²⁴。さらに、コネクテッド機器に機械学習を組み合わせることで、それらを活用しない場合よりも医薬品の臨床試験プロセスを25%短期化することができれば、投資リターンは3倍になる可能性があります(図表5参照)。

18 “CRISPR Genome-Editing: Market Opportunity and Key Players” M. Samy, ARK Invest White Paper, August 2018.

19 Markets, Research and. “Global \$200 Billion Internet of Things (IoT) in Healthcare Markets to 2024.” PR Newswire: News Distribution, Targeting and Monitoring, 23 Oct. 2019, www.prnewswire.com/news-releases/global-200-billion-internet-of-things-iot-in-healthcare-markets-to-2024-300944152.html

20 “Genetic Testing Market Size Will Exceed \$28.5 Bn by 2026.” Global Market Insights, Inc., 26 Feb. 2020, www.gminsights.com/pressrelease/genetic-testing-market.

21 Markets, Research and. “Global \$200 Billion Internet of Things (IoT) in Healthcare Markets to 2024.” PR Newswire: News Distribution, Targeting and Monitoring, 23 Oct. 2019, www.prnewswire.com/news-releases/global-200-billion-internet-of-things-iot-in-healthcare-markets-to-2024-300944152.html.

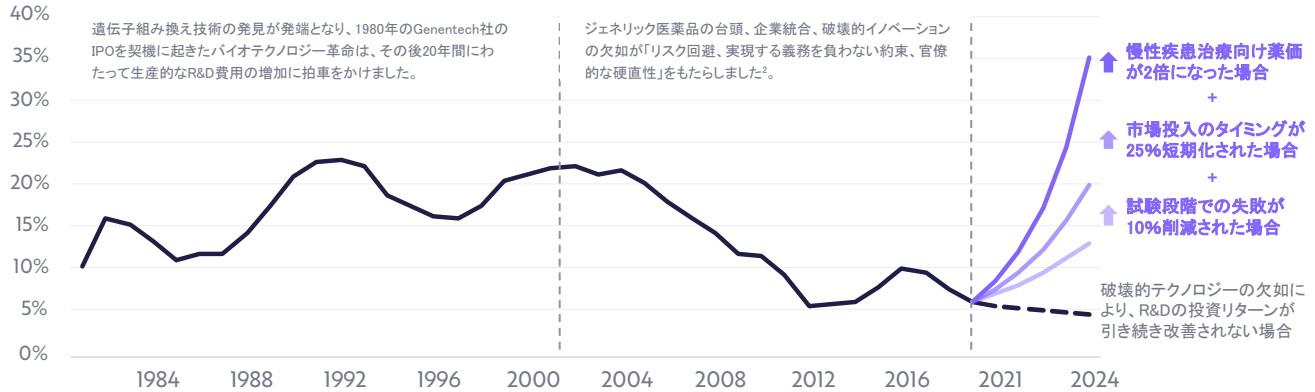
22 “CRISPR Genome-Editing: Market Opportunity and Key Players” M. Samy, ARK Invest White Paper, August 2018

23 Paul, Steven M., et al. “How to Improve R&D Productivity: the Pharmaceutical Industry’s Grand Challenge.” Nature News, Nature Publishing Group, 19 Feb. 2010, www.nature.com/articles/nrd3078.

24 Inclusive of three pre-clinical stages and three clinical stages.



図表5: 医薬品およびバイオテクノロジー企業: 医薬品R&D費用¹の投資リターンと今後の予想
(5年移動平均)



[1] 医薬品R&D費用の投資リターン: 医薬品が販売されるまでの年間で費やされたR&D費用(医薬品開発の失敗も含む)に対する収益率から無リスク金利を差し引いたもので、特定の年における利益の現在価値を表します。 | [2] Garnier, J-P. 2008. Rebuilding the R&D Engine in Big Pharma. Harvard Business Review May 2008

出所: ARK Investment Management LLC, 2019; Garnier, Jean-Pierre. "Rebuilding the R&D Engine in Big Pharma." Harvard Business Review, 1 Aug. 2014, <https://arkinv.st/37JCLP>. | Forecasts are inherently limited and cannot be relied upon.

ゲノム革命は、医療の効果や効率性を高め、生存年数を延ばし、外科手術を減らし、極めて大きな価値を生み出していくことが期待されます。株式を上場している医薬品開発企業の2019年のR&D費用は合計1,000億ドルにのぼり、5年前と比べてほぼ2倍へと増加しています²⁵。その投資に対するリターンがわずかに変化するだけでも、医薬品開発に携わる企業の価値が数兆ドル増加する可能性があります。

ゲノム革命は商業分野に大きな影響を与えるとみられますが、一方で人々の健康に与える影響はさらに大きなものとなるでしょう。ゲノミクスが精密医療の原動力となっているなか、次世代DNAシーケンシング(NGS)、AI、遺伝子編集といった技術が融合することで疾患の完治が実現することが期待されます。

25 ARKでは、上場企業850社の報告書からの集計結果に基づき、医薬品メーカーによるR&D投資額は2014年の600億ドルから2019年には1,100億ドルに増加すると推計。



©2020, ARK Investment Management LLC. No part of this material may be reproduced in any form, or referred to in any other publication, without the express written permission of ARK Investment Management LLC (“ARK”).

The information provided is for informational purposes only and is subject to change without notice. This report does not constitute, either explicitly or implicitly, any provision of services or products by ARK, and investors should determine for themselves whether a particular investment management service is suitable for their investment needs. All statements made regarding companies or securities are strictly beliefs and points of view held by ARK and are not endorsements by ARK of any company or security or recommendations by ARK to buy, sell or hold any security. Historical results are not indications of future results.

Certain of the statements contained in this presentation are statements of future expectations and other forward-looking statements that are based on ARK’s current views and assumptions and involve known and unknown risks and uncertainties that could cause actual results, performance or events to differ materially from those expressed or implied in such statements. The matters discussed in this presentation may also involve risks and uncertainties described from time to time in ARK’s filings with the U.S. Securities and Exchange Commission. ARK assumes no obligation to update any forward-looking information contained in this presentation. ARK and its clients as well as its related persons may (but do not necessarily) have financial interests in securities or issuers that are discussed. Certain information was obtained from sources that ARK believes to be reliable; however, ARK does not guarantee the accuracy or completeness of any information obtained from any third party.

ARK Invest Management LLC
3 East 28th Street, 7th Floor
New York, NY 10016

info@ark-invest.com

www.ark-invest.com

 Join the conversation on Twitter @ARKinvest