



#### 日興アセット補足

「ロングリード」とは、次世代シーケンサー（NGS）で、全ゲノムなどを解析する際に利用する、1万塩基対など、ある程度長く断片化されたDNA配列のこと。

NGSで解読する際は、ゲノムを断片化し、断片化した配列をそれぞれ解読。最後にそれらをつないで配列を決定していく。断片化されたDNA配列をリード、その長さをリード長と呼ぶ。

数百塩基対などショートリードの断片を利用して解読する場合、解析するゲノムの配列の中に、ショートリードの断片よりも長い繰り返し配列領域や大きな欠損などがあると、正確に読めないことが指摘されている。そのため、未知の遺伝子配列を決定する際には、ショートリードよりもロングリードを利用の方が優位といえる。

出所）日経バイオテク

# 13

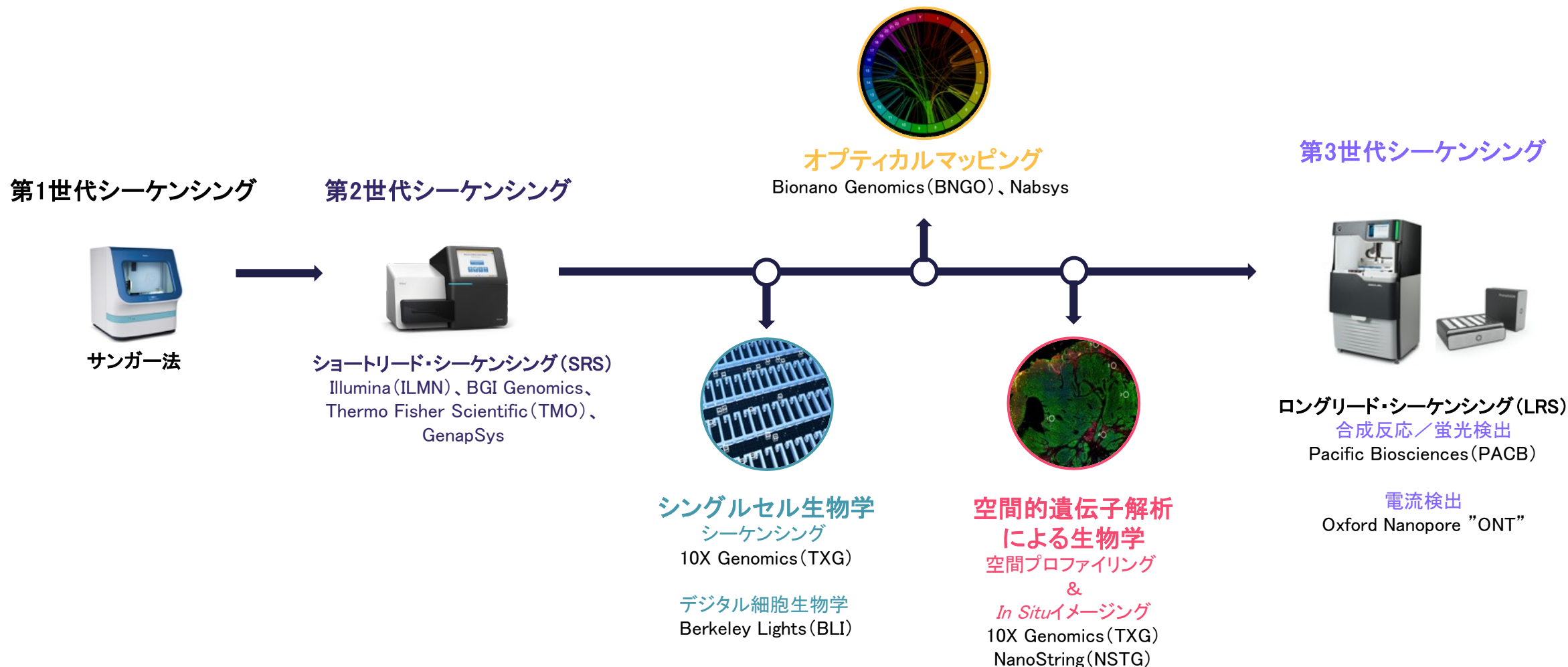
# ロングリード・シーケンシング

## ロングリード・シーケンシングによってヒトゲノムの全体像をより把握できるようになると期待されます

- 次世代DNAシーケンシング（NGS）は、ゲノム革命の原動力となっています。従来よりショートリード・シーケンシングが主流となっていますが、ロングリード・シーケンシングはシェアを急速に獲得していくとみられます。
- ARKでは、ショートリード型プラットフォームに比べて、ロングリード技術はより優れた正確性、より包括的な変異検出、より豊富な機能を提供していると考えています。2025年末までには、高精度のロングリード・シーケンシングとショートリード・シーケンシングが同程度の価格に迫る見込みです。
- ロングリード・シーケンシングの売上高は2020年の2.5億米ドルから年率82%の成長を遂げ、2025年には約50億米ドルに達すると予測しています。



# より詳細、豊富、正確な知見を生物学にもたらしているゲノミクスの「ツール」の拡充

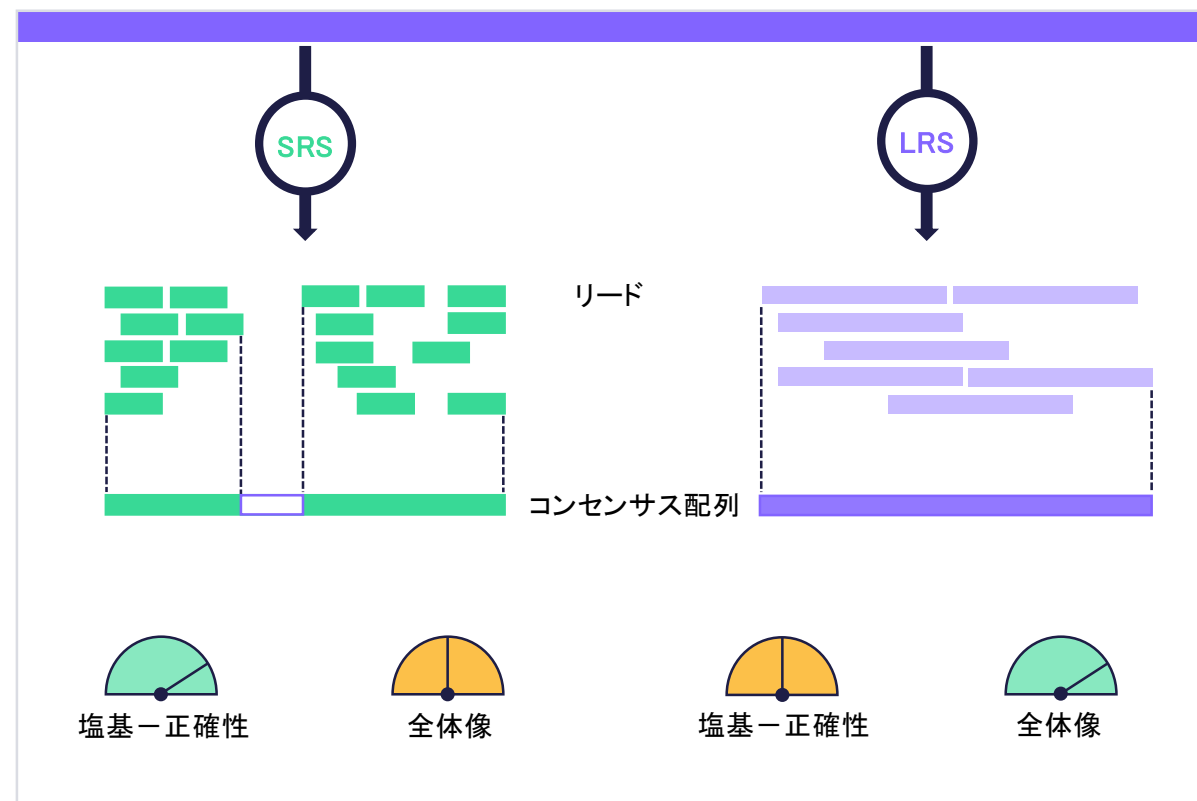




## 従来、研究者らはSRSの正確性かLRSの網羅性のどちらかの選択を余儀なくされていた

- LRSおよびSRSシステムはどちらも、(a)ゲノムを断片化し、(b)高解像度オプティクス\*により断片を分析、(c)効率的なコンピュータアルゴリズムによってゲノムを再構築します。<sup>1</sup>
- SRSはリードと呼ばれる多数の小さな(150塩基対の)断片からコンセンサス配列を生成します。この手法は、小さな突然変異を捉えるものの、構造的変異体と呼ばれるより大きな配列の入れ替わりや、ゲノムの反復配列領域(例: AAAA)に隠れた突然変異を検出しません。<sup>1</sup>
- 旧型のLRSシステムでは、より大きな(1万塩基対よりも大きい)リードを測定するため、各塩基レベルの正確性が劣るもののゲノムの全体像をより把握できるようになりました。<sup>1</sup>

遺伝子 (CYP2D6の例)



\*Pacific Biosciences of California (PACB) および Bionano Genomics (BNGO) に該当します。Oxford Nanopore Technologies はナノポアチャネルの電圧/電流の変化を用いて塩基を特定しています。投資助言を提供するものでも、特定の銘柄の売買や保有を推奨するものでもなく、説明のみを目的としたものです。

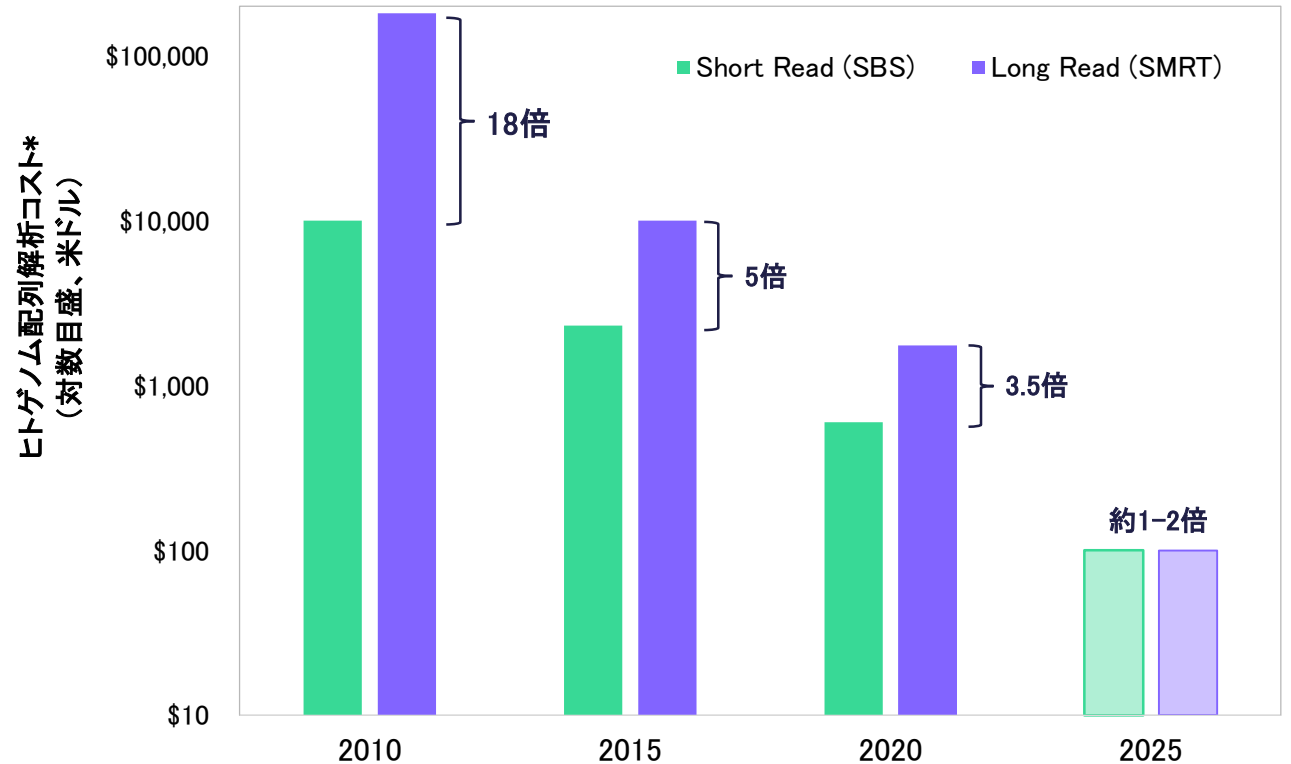
出所: ARK Investment Management LLC, 2020 | [1] Pollard, Martin O, et al. "Long Reads: Their Purpose and Place." Human Molecular Genetics, vol. 27, no. R2, 2018, doi:10.1093/hmg/ddy177



## LRSとSRSのコスト差がなくなって いくにつれ、多数の臨床応用において LRSへの移行が進む可能性も

- Google (GOOGL) のDeepVariantなど、ディープラーニング・アルゴリズムがきっかけとなり、合成反応型とナノポア型の両方のLRS手法の性能が急速に向上する可能性があります。<sup>1</sup>
- 現時点で各塩基レベルの正確性には劣るものの、ナノポア型LRSはヒトゲノム全配列解析を500米ドル程度で行なうことができ、費用対効果でSRSを上回ります。<sup>2</sup>
- より高額であるものの、PrecisionFDA Truth Challenge V2 で得られた結果によると、合成反応型LRSはSRS比で2.5倍の精度、ナノポア型LRS比で30倍の精度があります。<sup>3</sup>

2025年にはコストが同水準に迫る可能性がある合成反応型LRSとSRS



\*具体例には、Pacific BioscienceのSMRT(一分子リアルタイム)プラットフォームで用いられるHiFi技術が挙げられます。

\*\*精度および感度(F1値)でみた変異特定性能が同等であると想定 | Illuminaは30倍のカバレッジ(2010~2025年) | PacBioは30倍のカバレッジ(2010~2015年)および20倍のカバレッジ(2020~2025年)

投資助言を提供するものでも、特定の銘柄の売買や保有を推奨するものでもなく、説明のみを目的としたものです。

出所: ARK Investment Management LLC, 2020 | [1] Baid, Gunjan, et al. "An Extensive Sequence Dataset of Gold-Standard Samples for Benchmarking and Development." BioRxiv, Cold Spring Harbor Laboratory, 1 Jan. 2020,

www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.11.422022v1 | [2] "Product Comparison." Oxford Nanopore Technologies, 2 Dec. 2020, nanoporetech.com/products/comparison | [3] "PrecisionFDA Truth Challenge V2: Calling Variants from Short and Long Reads in

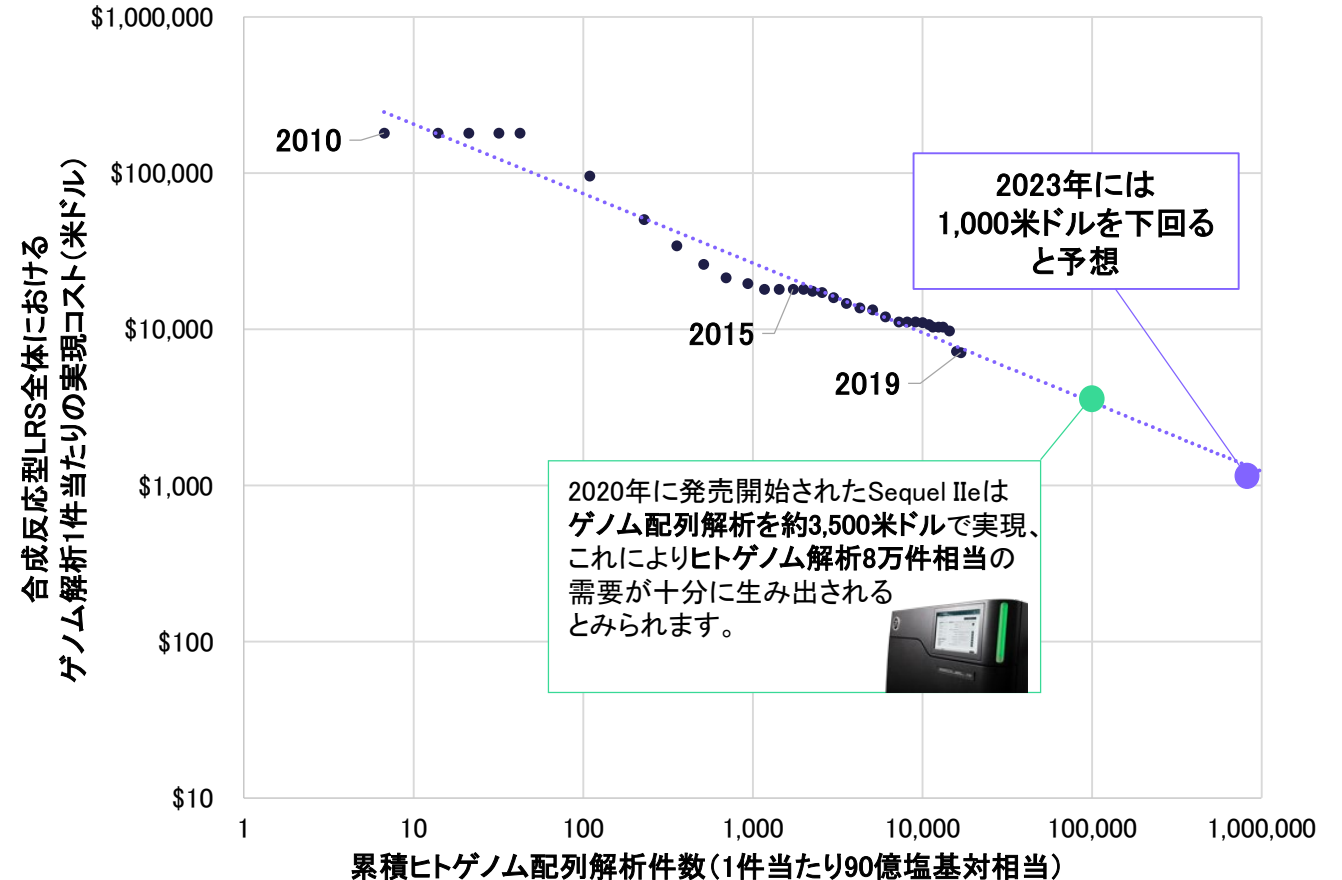
Difficult-to-Map Regions." Truth Challenge V2: Calling Variants from Short and Long Reads in Difficult-to-Map Regions - PrecisionFDA, precision.fda.gov/challenges/10/view/results



## ライトの法則に従い、 合成反応型LRSは全体での 累積生成データ量が倍増するたびに、 コストが28%低下してきており、 今後もそれが継続する見通し

- LRSは、コストとスループットの改善を主な原動力とする比類ない性能により幅広く普及していく見込みです。<sup>1,2,3</sup> LRSは、(a)増幅が不要で、(b)メチル化をそのまま検出し、(c)RNA分子全体を網羅します。
- ARKの試算によると、2025年末までにロングリード技術によるヒトゲノム全配列解析はコストが100~200米ドルまで低下し、あらゆる変異タイプにおいて精度がSRSを上回るとみられます。

### ライトの法則に従って推移する 合成反応型LRS市場(SMRT)



上記の予測は、限定的なものであり、その信頼性を保証するものではありません。

投資助言を提供するものでも、特定の銘柄の売買や保有を推奨するものでもなく、説明のみを目的としたものです。

出所: ARK Investment Management LLC, 2020 | [1] SW. Cho, S. Kim, et al. "Amplification-Free Long-Read Sequencing Reveals Unforeseen CRISPR-Cas9 off-Target Activity." *Genome Biology*, BioMed Central, 1 Jan. 2020.

genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-020-02206-w | [2] D. Gordon, J. Huddleston, et al. "Accurate Targeted Long-Read DNA Methylation and Hydroxymethylation Sequencing with TAPS." *Genome Biology*, BioMed Central, 1 Jan. 2020.

genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-020-01969-6 | [3] Uapinyoying, Prech, et al. "A New Long-Read RNA-Seq Analysis Approach Identifies and Quantifies Novel Transcripts of Very Large Genes." *BioRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory,

1 Jan. 2020, www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.08.898627v1.full#:~:text=Long%2Dread%20sequencing%20technologies%20such,2017)





## ARKでは、LRSによる分析は 多数のシーケンシング応用例において 優位性を発揮すると考えます

- 一部の臨床応用、例えば小児の集中治療における高速の全ゲノム解析(WGS)などは、医療保険制度からの償還率が高くなっており、診断サービスプロバイダーにとってはLRSへの切り替えに対応しやすくなっています。<sup>1</sup>
- 配列解析が容易および難しいゲノム領域の両方における、大小あらゆるサイズの遺伝的変異体は患者の表現型に影響を及ぼす可能性があります。ARKでは、LRSツールは、配列の前後関係にかかわらず最も網羅的に変異体を検出することができるとみえています。<sup>2</sup>



小児がんは、隠れた一塩基変異(SNV)、遺伝子融合、構造的変異体、メチル化などの特異な分子ドライバーを持っており、いずれもLRSやオプティカルマッピング機器がより効果を発揮します。<sup>3</sup>



世界中で3.5億人が罹患している希少疾患の多くは、遺伝子に起因しています。ショートリードWGSによって原因が明らかになるものは50%未満であり、多くの患者は診断までに長い期間を要する状況を強いられています。<sup>4</sup>



一般的な遺伝性疾患(特に神経疾患)は臨床症状が不明瞭ですが、LRSによって診断可能です。<sup>5</sup>



構造的変異について一定の集団を対象とした研究や様々なグループを対象とした横断的研究を行なっていくことは、分子診断の精度を高める上で極めて重要です。

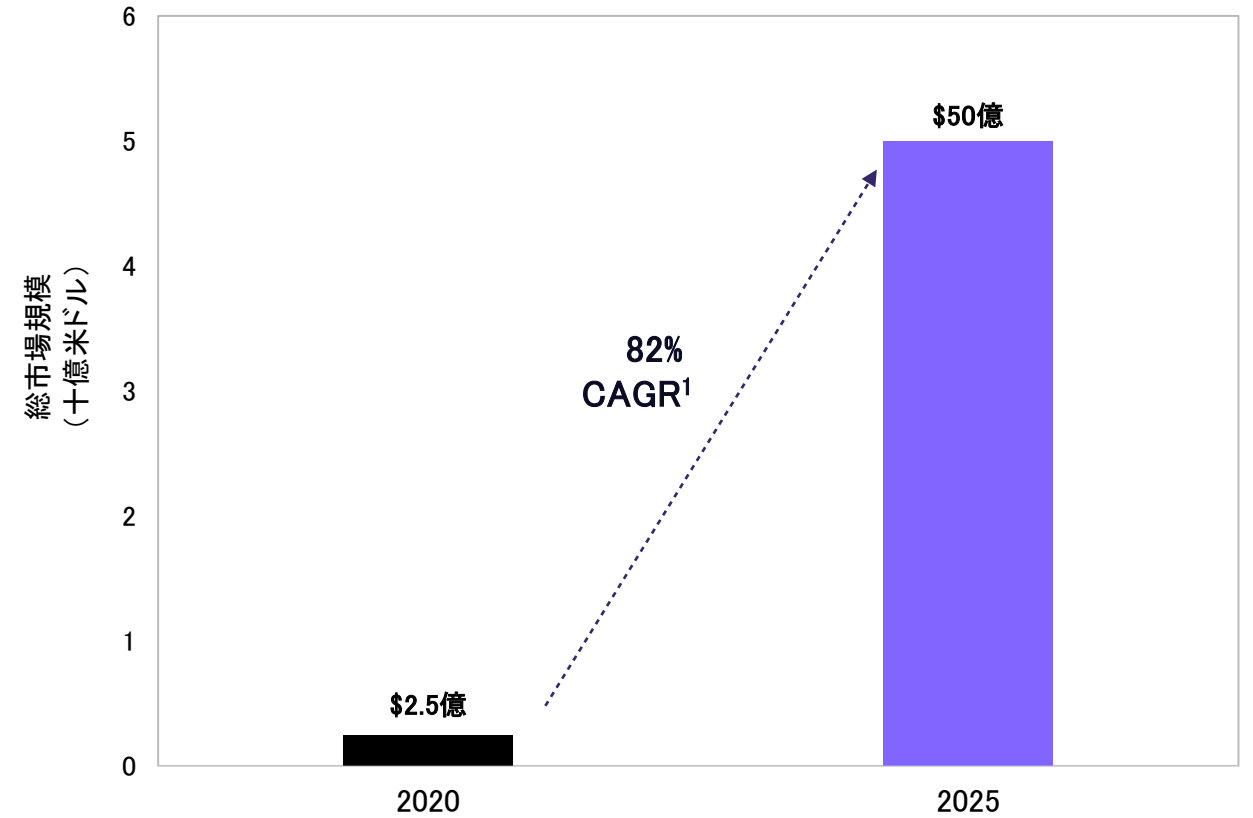


## 投資機会の規模

# LRS市場\*は2025年まで年率82%の成長を遂げると予想

- シーケンシングコストの低下や、高精度で網羅的な解析結果に対するニーズの高まりを受けて、LRSの需要は転換点に達しつつあると考えられます。
- シーケンシングの消耗品、機器およびサービスを含む、LRS売上高は2.5億米ドルから2025年には50億米ドルに拡大する可能性があります。
- SRSについては、特にリキッドバイオプシーが、がんの標準的治療の一部となっていくなか、引き続きシーケンシング市場の大部分を占めていくとみられます。

LRS市場規模  
(シーケンシング市場全体の一部分)



\*すべての第3世代シーケンシング・プロバイダーが含まれています。| [1] CAGR: 年平均成長率  
上記の予測は、限定的なものであり、その信頼性を保証するものではありません。  
投資助言を提供するものでも、特定の銘柄の売買や保有を推奨するものでもなく、説明のみを目的としたものです。