

遺伝子編集

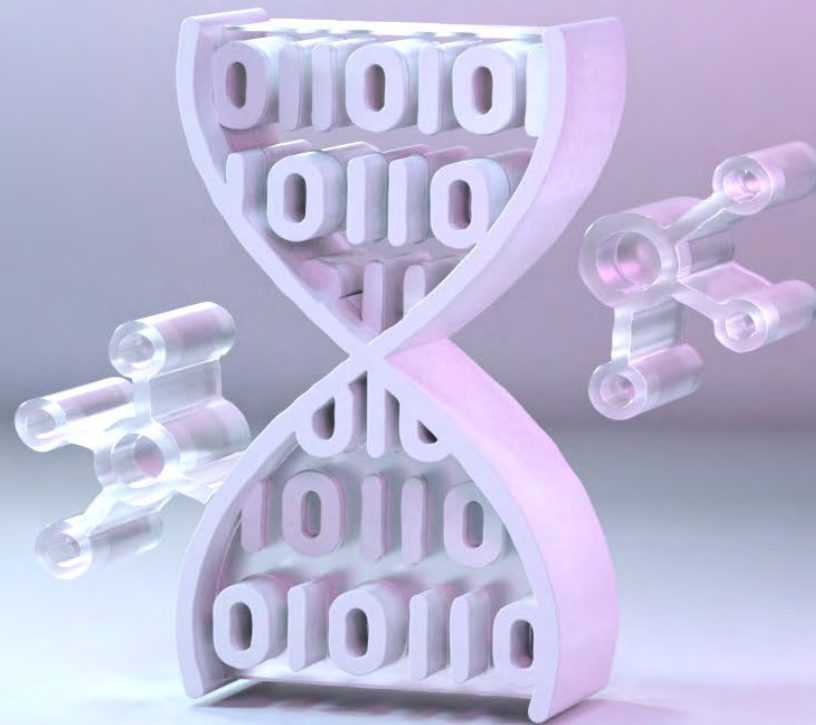
症状を隠すのではなく、病気を治す

リサーチ担当者: Ali Urman (ARKアナリスト)

次世代DNAシーケンシング(NGS)、DNA編集ツールであるCRISPR(クリスパー)、そしてAIの融合は、ヘルスケアに変革をもたらす可能性を秘めています。こうした技術の進歩は、科学的発見のペースを加速させるとともに、患者に合わせた個別化医療を実現し、症状を緩和させるのではなく治癒させることにつながります。

ARKのリサーチによると、遺伝子編集および遺伝子治療企業の時価総額は年率54%のペースで増加し、現在の約1,300億米ドルから2026年までに1兆1,000億米ドルになる可能性があります。

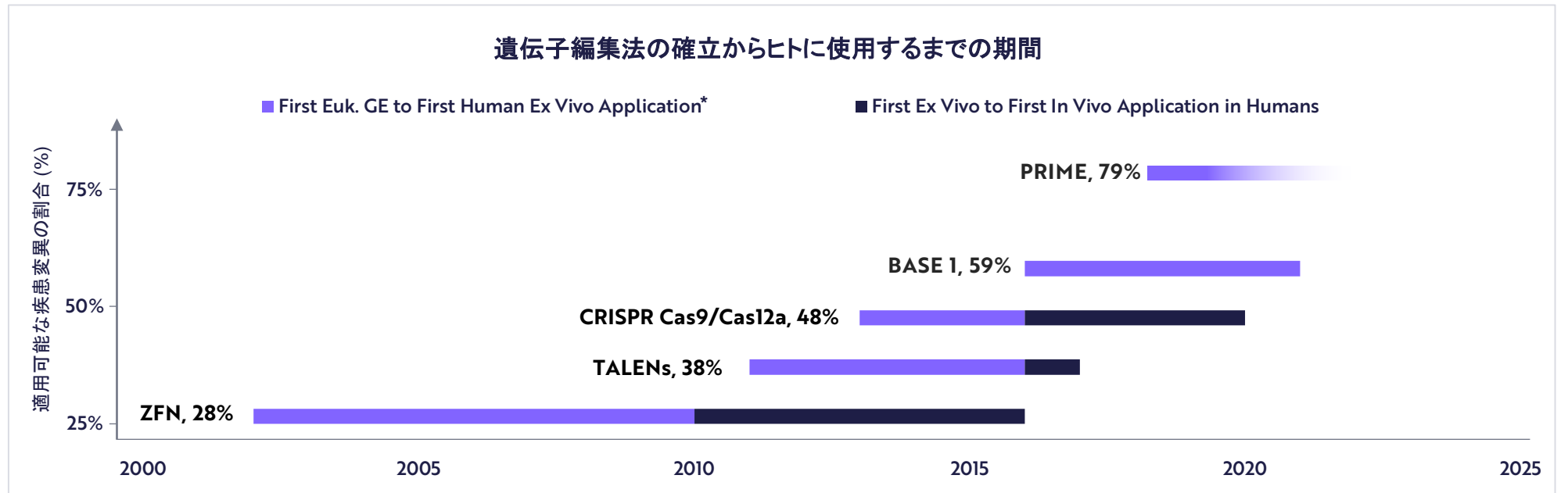
上記の予測は、限定的なものであり、その信頼性を保証するものではありません。
投資助言を提供するものでも、特定の銘柄の売買や保有を推奨するものでもなく、説明のみを目的としたものです。





加速する遺伝子編集のイノベーション

ARKの研究によると、遺伝子編集の飛躍的進歩により、従来よりも速いスピードで効果的な治療法を発見することができるようになりました。例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)では、発見からヒトに初めて投与できるまでに約8年間を要したのに対し、CRISPRはその半分以下の3年間でした。また、既知疾患の治療における適用範囲がZFNは28%であるのに対し、CRISPRは48%とほぼ2倍に適用可能です。さらに、CRISPRの派生技術であるプライム編集と塩基編集の適用範囲もそれぞれ79%と59%と、さらに多くの疾患治療に適用することが可能になりました。



注：
「Ex vivo」は患者の細胞を取り出して体外で改変後、患者の体内に戻す方法

「In vivo」遺伝子治療は患者の細胞を体内で改変

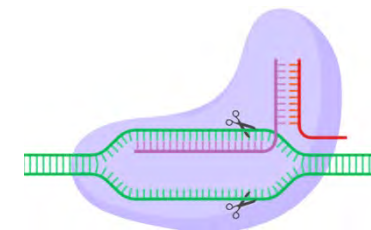
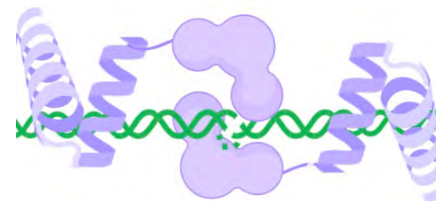
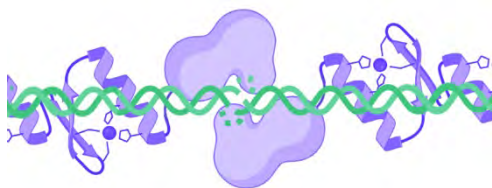
*Euk GE(Eukarys Gene Editing)は、特定の遺伝子編集技術を用いて、ヒト以外の真核生物の細胞で初めて遺伝子編集に成功したことを意味します。

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: Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. Copyright, INSERM 1997. Available at <http://www.orpha.net> Accessed (12/10/2021). P. A. Jamieson, Addressable Variants Analysis Tool, (2021), GitHub repository, https://github.com/jamiesonpa/addressable_variants_gene_editing; Bibikova M, Golic M, Golic KG, Carroll D. Targeted chromosomal cleavage and mutagenesis in Drosophila using zinc-finger nucleases. Genetics. 2002 Jul;161(3):1169-75. doi: 10.1093/genetics/161.3.1169. PMID: 12136019; PMCID: PMC1462166. Sander, J., Cade, L., Khayter, C. et al. Targeted gene disruption in somatic zebrafish cells using engineered TALENs. Nat Biotechnol 29, 697–698 (2011). <https://doi.org/10.1038/nbt.1934>. Liu, X., Zhang, Y., Cheng, C. et al. CRISPR-Cas9-mediated multiplex gene editing in CAR-T cells. Cell Res 27, 154–157 (2017). <https://doi.org/10.1038/cr.2016.142> CRISPR-Cas9-mediated multiplex gene editing in CAR-T cells Cell Research - CRISPR-Cas9-mediated multiplex gene editing in CAR-T cells. Su, S., Hu, B., Shao, J. et al. CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients. Sci Rep 6, 20070 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep20070>. National Library of Medicine (U.S.). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702115>; National Library of Medicine (U.S.). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03226470>; National Library of Medicine (U.S.). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04601051>



CRISPRは最も優れた遺伝子編集技術



ZFN

TALEN

CRISPR

コスト	高い	低い	非常に低い
時間	数ヵ月間	数週間	数日間
技術的難易度	高い	中程度	低い
認識の種類	タンパク質-DNA相互作用	タンパク質-DNA相互作用	RNA/DNA相互作用
デリバリー	標的を囲む2つのタンパク質	標的を囲む2つのタンパク質	ガイドRNAとCasタンパク質
マルチプレックス編集	非常に困難	困難	困難ではない

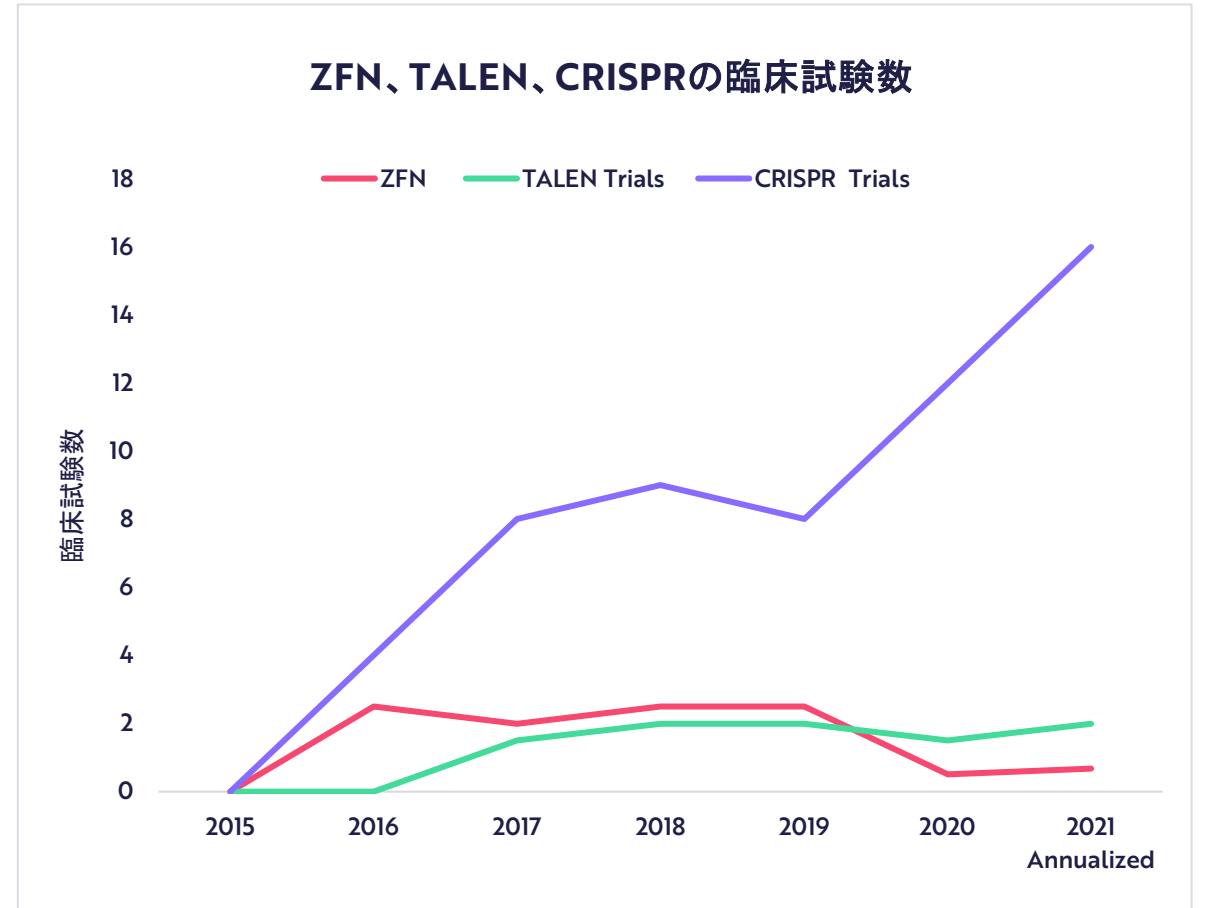
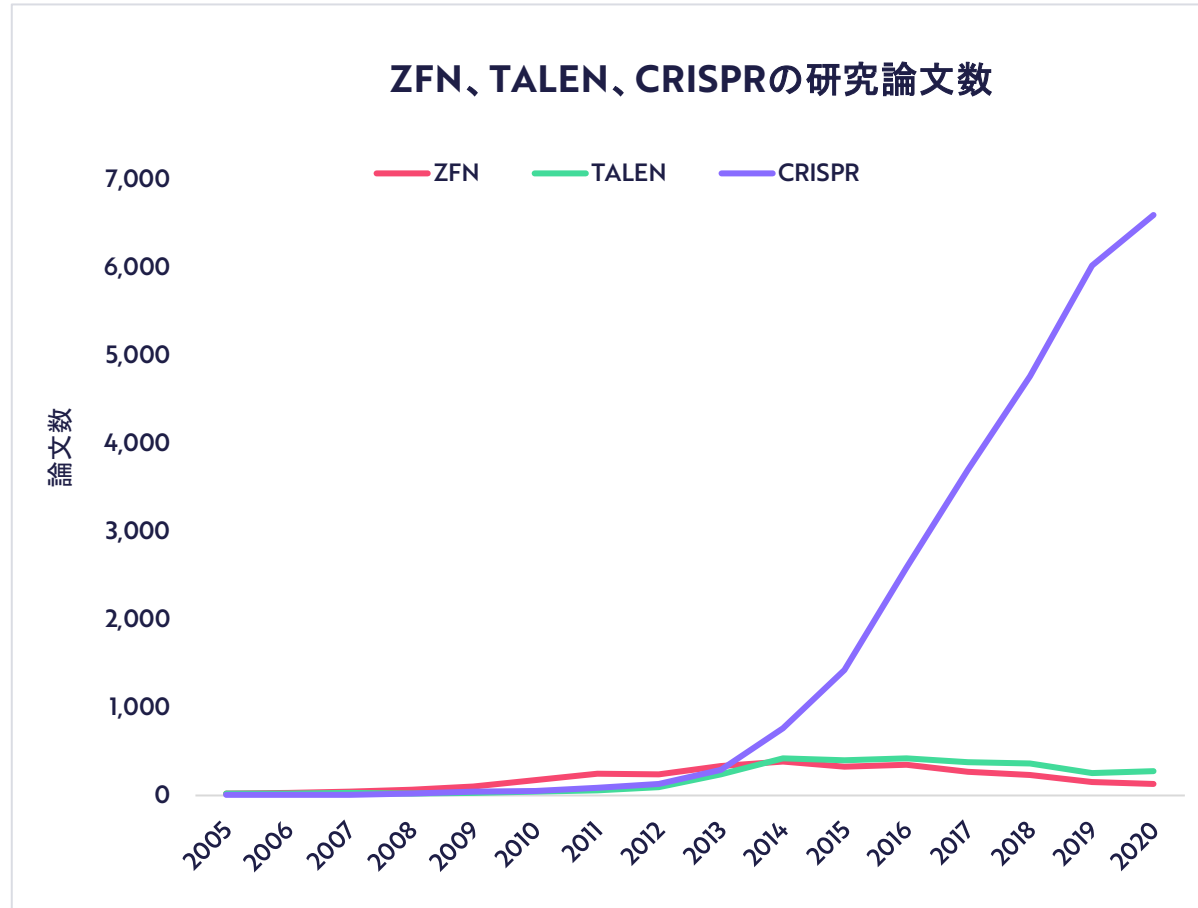
- **ZFN** (ジンクフィンガーヌクレアーゼ) は、ZFのリポータードメインを操作して宿主DNAの特定部位を標的とし、ヌクレアーゼ (切断酵素) で二本鎖切断 (DSB) を誘発します。
- **TALEN** (転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ) は、独自のモジュール型タンパク質を用いて宿主のDNAを標的とし、ヌクレアーゼによりDSBを誘発します。
- **CRISPR** (クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リポーター) は、タンパク質とRNAの複合体を用いて、標的部位にヌクレアーゼを誘導します。

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, 2021



CRISPRが学術研究と臨床試験で圧倒的多数を占める





CRISPRは遺伝子編集の枠を超える

機能	メリット・応用例
 <p>転写活性化 目的の遺伝子を発現させるためにRNAポリメラーゼをリクルートする(呼び込む)</p>	<p>休眠状態や発現していない遺伝子の活性化</p>
<p>転写抑制 CRISPRによって指示されたリプレッサータンパク質で特定の遺伝子の発現をブロックする</p>	<p>有害な遺伝子や遺伝子変異の不活性化</p>
<p>エピジェネティック制御 DNAやそのパッケージングタンパク質に化学的な部位を付加・除去することで発現を制御する</p>	<p>遺伝子をオンまたはオフに切り替え</p>
<p>画像診断 CRISPRを用いた蛍光レポーターにより、疾患変異やウイルスの遺伝物質の存在を可視化する</p>	<p>コスト削減</p>

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, 2021. CRISPR/Cas9-Based Engineering of the Epigenome. Pulecio, Julian et al. Cell Stem Cell, Volume 21, Issue 4, 431 – 44. Zhang, F. (2019); Development of CRISPR-Cas systems for genome editing and beyond. Quarterly Reviews of Biophysics, 52, E6. doi:10.1017/S0033583519000052

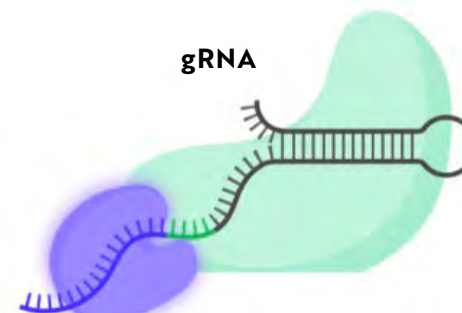


増加するCRISPRの機能

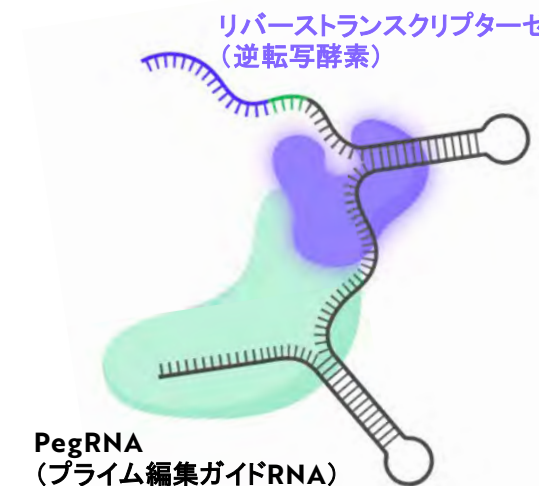
塩基編集とプライム編集は、心筋症をはじめとする現在は治療不可能な病気に適用できます。



gRNA
(ガイドRNA)



gRNA
デアミナーゼ



リバーストランスクリプターゼ
(逆転写酵素)
PegRNA
(プライム編集ガイドRNA)

	CRISPRヌクレアーゼ	塩基編集	プライム編集
サイズ	約4キロベース(kb)	約5 kb	約6 kb
PAM(protospacer adjacent motif)への依存性*	高い	高い	低い
切断	二本鎖切断	一本鎖ニック	一本鎖ニック
適用可能な疾患	48%	59%	79%

**PAMはCRISPRのランディング部位で、Casヌクレアーゼが目的の部位を切断するために必要であり、一般的に切断部位から3-4ヌクレオチド下流で検出されます。

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, 2021

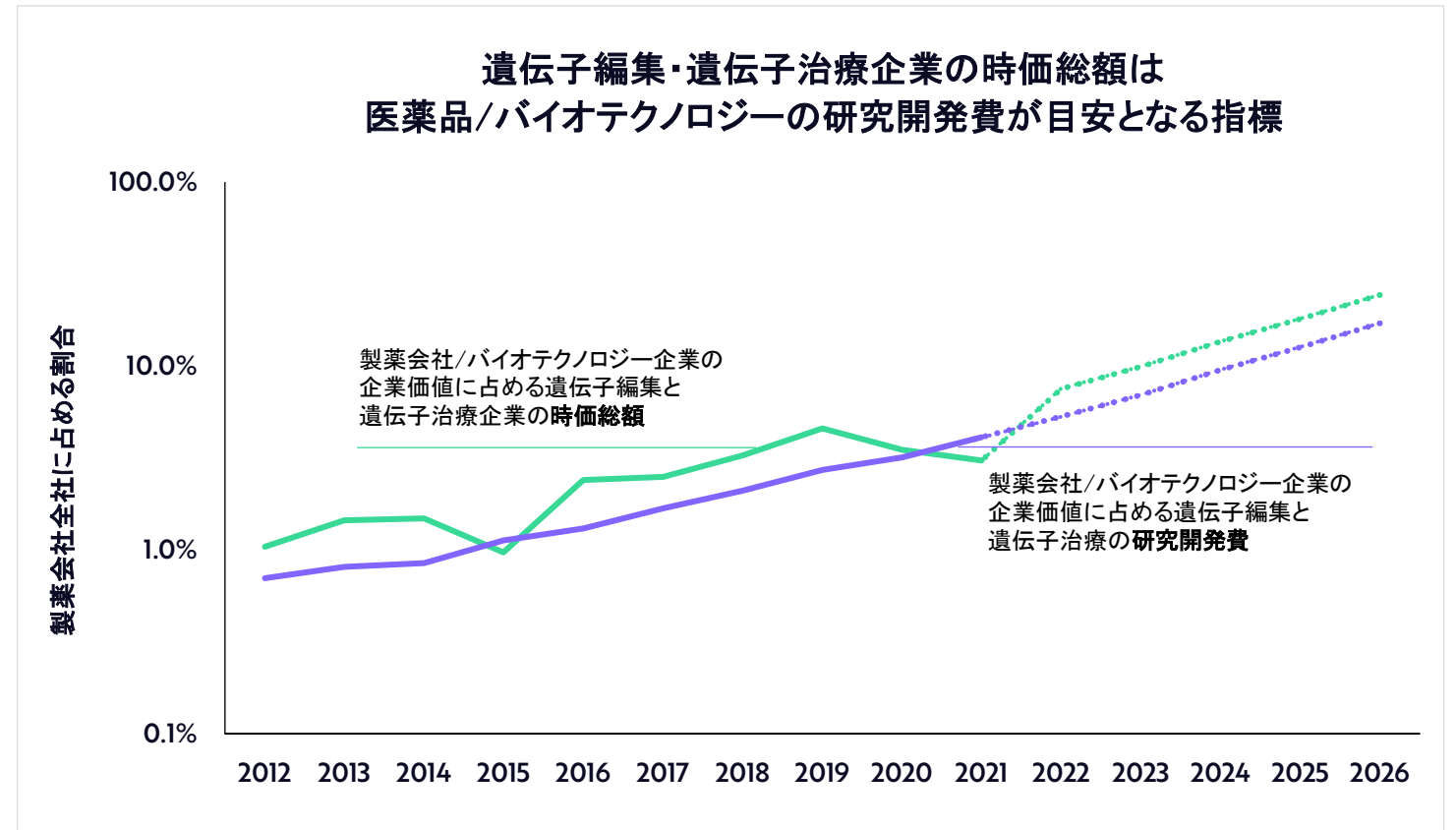


遺伝子編集・遺伝子治療企業の時価総額は、 2026年までに約1兆1,000億米ドルに達する可能性

様々な病気を治療できる可能性を踏まえると、遺伝子治療のイノベーションに対する研究開発費の割合は今後も増加を続けるでしょう。

研究開発費のなかで遺伝子編集・遺伝子治療企業に当てられる割合は、現在の3%から2026年までに17%に増加する見込みです。

遺伝子編集・遺伝子治療企業の時価総額は、現在のおよそ1,300億米ドルから2026年までに1兆1,000億米ドルへと年率54%のペースで拡大する可能性があります。



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, 2021; PhRMA annual reports. Public filings of companies. Capital IQ. Equivate.

遺伝子編集・遺伝子治療企業が過去と同じ割合でキャッシュフローを研究開発に投資し、遺伝子編集・遺伝子治療における研究資本のリターンが過去水準と同じであると仮定しています。市場価値の仮定では、市場が遺伝子編集および遺伝子治療のパイプライン資産を従来のパイプライン資産よりも高く評価するものと仮定しています。