



成長可能性に関する説明資料

難病に苦しむ 世界中の患者さんに
笑顔の未来 を届けたい。



証券コード 4599 2019年8月



【免責事項】

■ 本資料は投資家の皆様への情報提供のみを目的として株式会社ステムリム（以下当社）が作成したものであり、米国、日本国またはそれ以外の一切の法域における有価証券の買付けまたは売付け申し込みの勧誘を構成するものではありません。米国、日本国またはそれ以外の一切の法域において、適用法令に基づく登録もしくは届出またはこれらの免除を受けずに、当社の有価証券の募集または販売を行うことはできません。本プレゼンテーション資料の作成にあたり、当社は当社が入手可能なあらゆる情報の真実性、正確性や完全性に依拠し、前提としていますが、その真実性、正確性あるいは完全性について、当社は何ら表明及び保証するものではありません。本資料は、投資家の皆様がいかなる目的にご利用される場合においても、ご自身の責任とご判断においてご利用されることを前提にご提示させていただくものであり、当社はいかなる場合においてもその責任を負いません。

【将来見通しに関する注意事項】

■ 将来の業績に関して本プレゼンテーション資料に記載された記述は、将来予想に関する記述です。将来予想に関する記述には、これに限りませんが「信じる」、「予期する」、「計画」、「戦略」、「期待する」、「予想する」、「予測する」または「可能性」や将来の事業活動、業績、出来事や状況を説明するその他類似した表現を含みます。将来予想に関する記述は、現在入手可能な情報をもとにした当社の経営陣の判断に基づいています。そのため、これらの将来に関する記述は、様々なリスクや不確定要素に左右され、実際の業績は将来に関する記述に明示または黙示された予想とは大幅に異なる場合があります。したがって、将来予想に関する記述に全面的に依拠することのないようご注意ください。新たな情報、将来の出来事やその他の発見に照らして、将来予想に関する記述を変更または訂正する一切の義務を当社は負いません。

再生誘導で難治性疾患を克服する



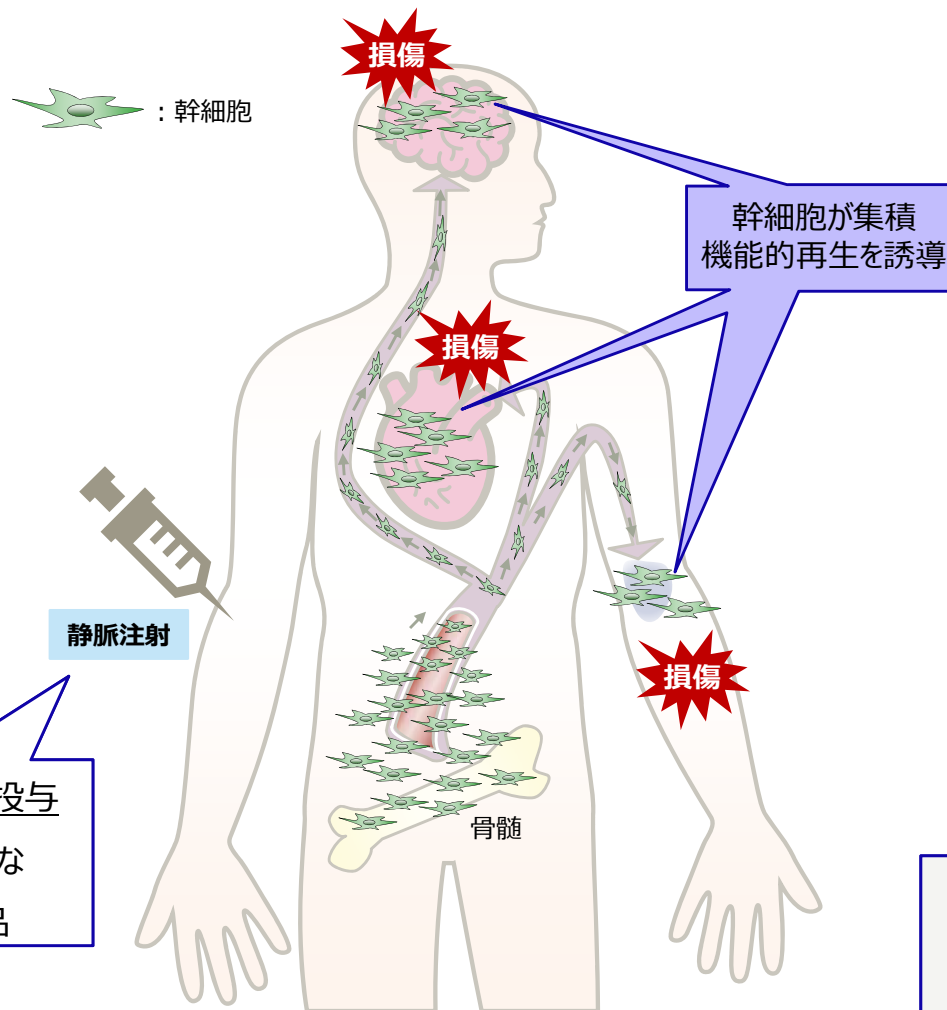
株式会社ステムリムは、「再生誘導医薬」の開発を目指すバイオ企業です。

「再生誘導医薬」とは、人が本来持つ組織修復能力を最大限に引き出すことにより、
機能的な組織・臓器の再生を誘導する新しい医薬品です。

当社は、生体内に存在する幹細胞を、体外に取り出すことなく、怪我や病気で損傷した組織に局所動員し、機能的組織再生を誘導する新しい作用機序に基づく医薬品の開発を進めています。

* 社名の由来は **Stem** cell **R**egeneration-**I**nducing **M**edicine（＝再生誘導医薬）より

血中に動員された生体内間葉系幹細胞が損傷組織に集積し機能的再生を誘導



再生誘導医薬の投与
工業生産可能な
化合物医薬品

様々な臓器・組織の障害

再生誘導医薬の投与

骨髄から幹細胞を
血中に動員

幹細胞が損傷組織に集積

機能的再生を誘導

1 再生誘導医薬開発の経緯

再生誘導医薬の発明者 大阪大学医学系研究科 玉井克人教授との共同研究開発体制



当社サイエンティフィックファウンダー
玉井 克人教授
大阪大学大学院医学系研究科

<所属学会>

日本皮膚科学会	日本炎症・再生医学会
日本研究皮膚科学会（理事；H30年3月退任）	日本臨床皮膚科学会
日本結合組織学会	皮膚かたち研究学会（監事）
日本癌学会	米国研究皮膚科学会
日本再生医療学会	米国遺伝子治療学会
日本遺伝子細胞治療学会（監事）	

<主要論文実績一例>

Stem Cells 26:223-234, 2008.

Circulating bone marrow-derived osteoblast progenitor cells are recruited to the bone-forming site by the CXCR4/stromal cell-derived factor-1 pathway.
骨再生に寄与している骨髄由来末梢循環間葉系細胞の詳細な性質と、骨再生部位への集積メカニズムを解明した論文

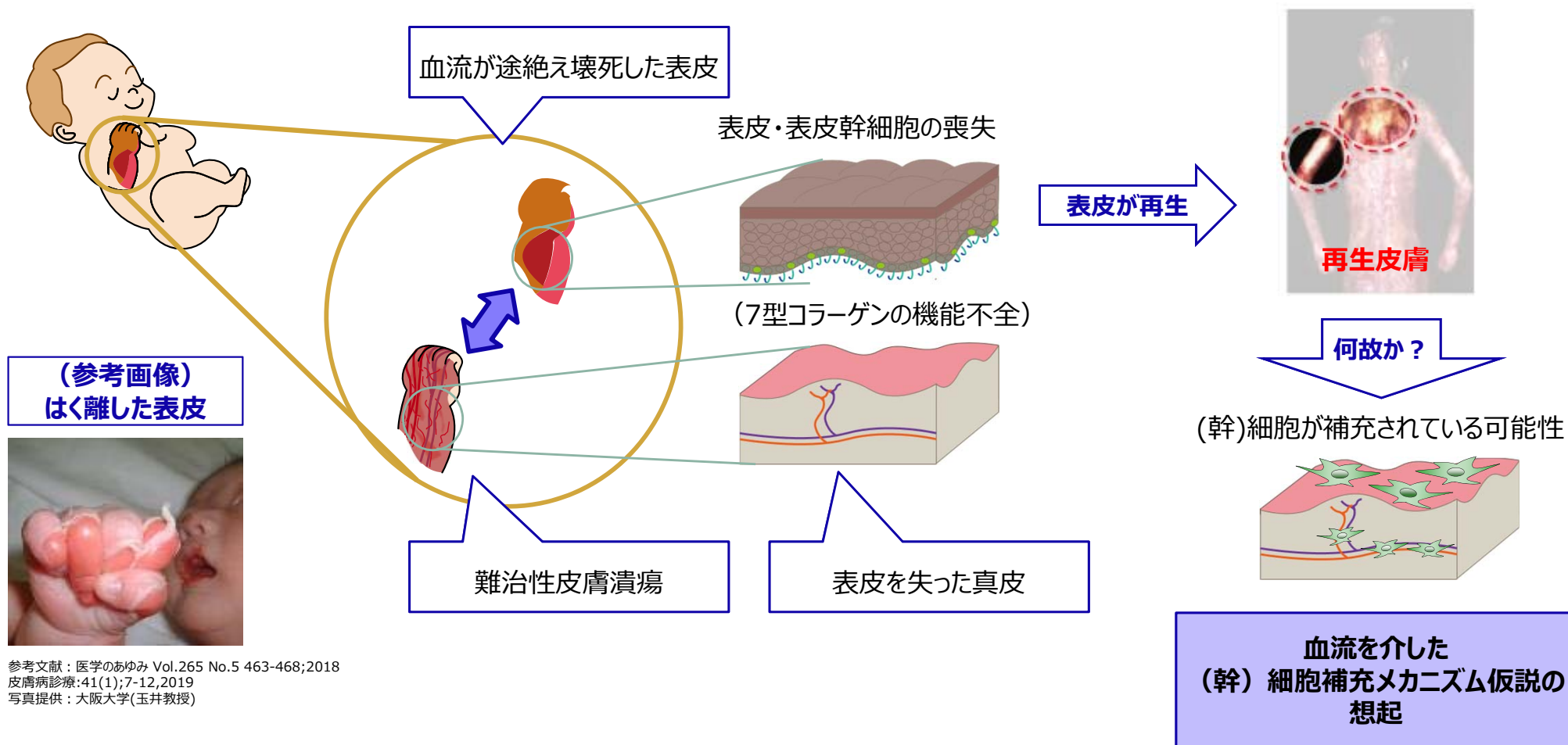
Biochem Biophys Res Commun 354:453-458, 2007.

Bone marrow-derived osteoblast progenitor cells in circulating blood contribute to ectopic bone formation in mice.
骨髄由来間葉系細胞が末梢血を介して骨再生部位に集積し、骨組織再生に寄与していることを世界で初めて報告した論文

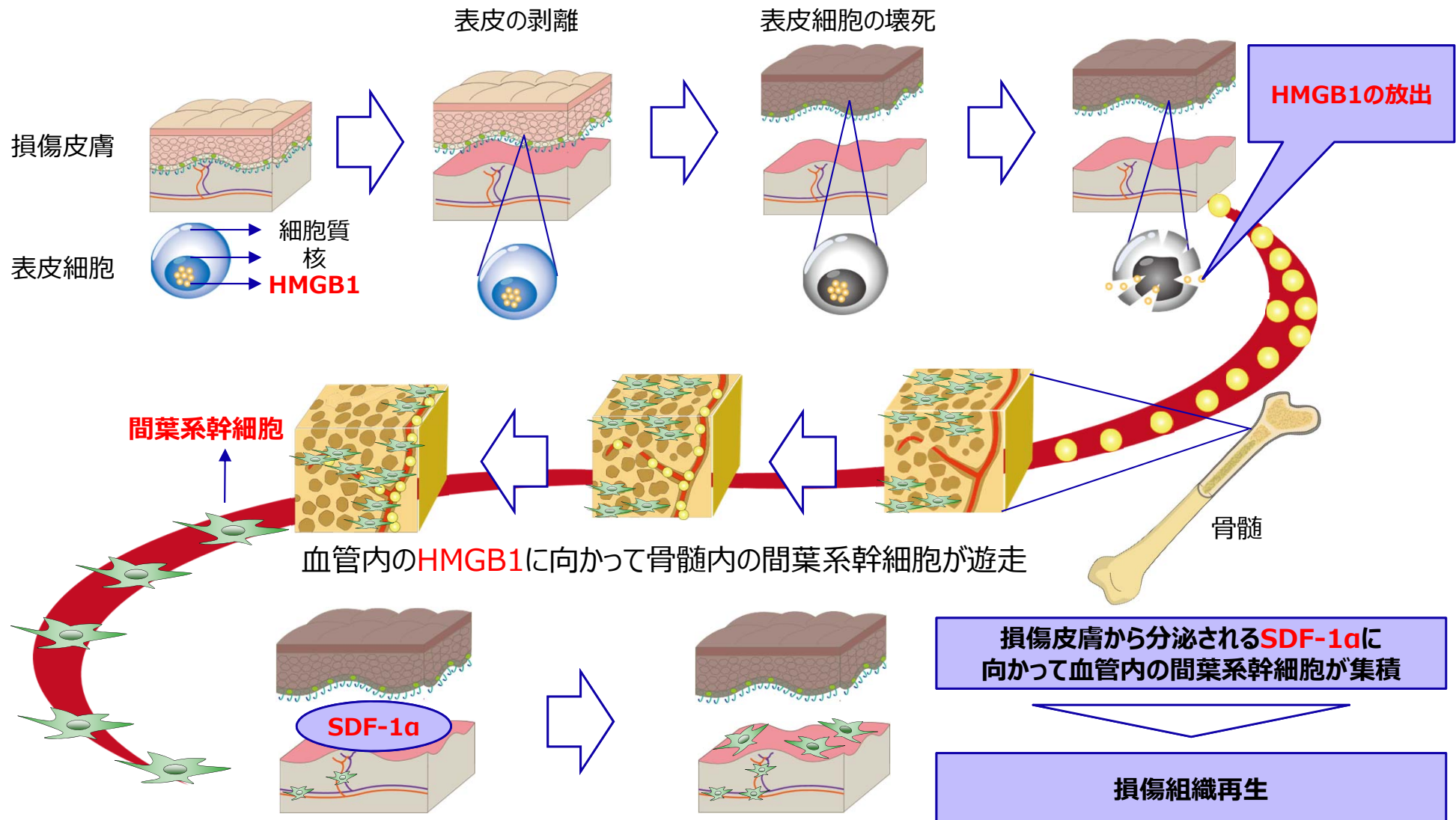
Am J Pathol 173:803-814,2008. Epub 2008 Aug 7.

Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance.
表皮水疱症マウスの胎仔循環血中に骨髄細胞を移植し、骨髄内の間葉系細胞が末梢血から皮膚に集積して表皮水疱症マウス皮膚の病態を改善することを世界で初めて報告した論文

再生誘導医薬開発の発端は、骨髄から血液を介した皮膚への幹細胞補充メカニズム仮説の想起

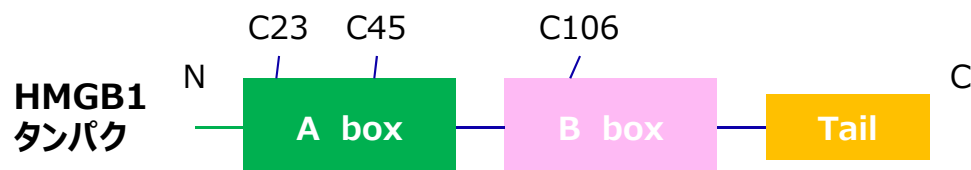


壊死組織由来因子を介した損傷皮膚と骨髓内間葉系幹細胞のクロストークメカニズムを発見



参考文献:
J Immunol. 2015 Feb 15;194(4):1996-2003
Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 19;108(16):6609-14.

HMGB1タンパクのA-Boxドメインを化学合成して安全性の高いペプチド医薬を創製



- 組織再生反応を活性化する重要な生体内分子

大阪大学 玉井克人教授



タンパク内ドメインの機能を特定

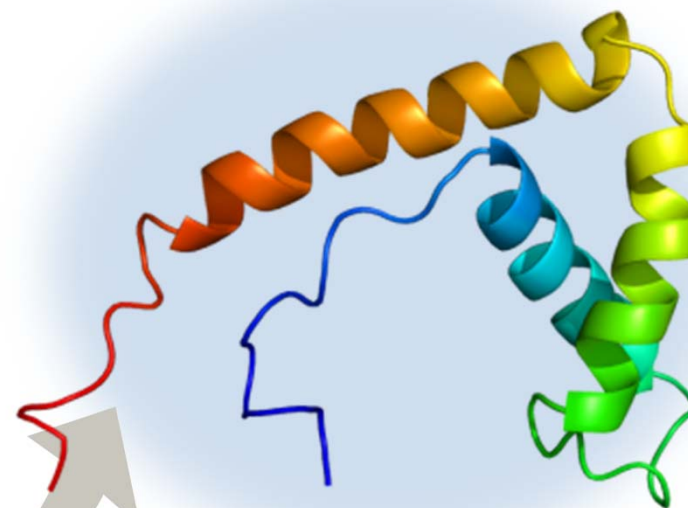
A box

骨髄性間葉系幹細胞活性化ドメイン
(KOI2ドメイン)

B box

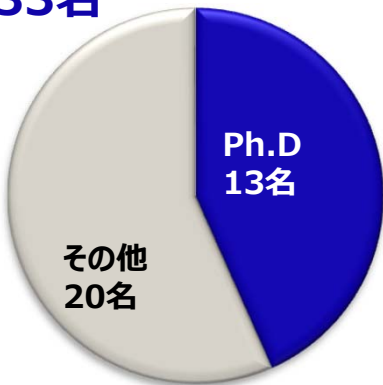
炎症反応を誘導する自然免疫活性化ドメイン

HMGB1タンパク-KOI2ドメインから得られたHMGB1ペプチド



- HMGB1タンパクの副作用要因を排除したHMGB1ペプチド医薬品

2 企業概要

社 名	株式会社ステムリム (StemRIM)
代 表 者	富田 憲介 (代表取締役会長CEO) 岡島 正恒 (代表取締役社長COO)
本 社 住 所	大阪府茨木市彩都あさぎ 7丁目7-15 彩都バイオインキュベータ 3階
設 立 年 月	2006年(平成18年)10月30日
事 業 内 容	再生誘導医薬の研究開発事業
従 業 員 数	39名(2019年7月末時点)
研究開発人員	研究職33名  Ph.D 13名 その他 20名 *Ph.D13名には医師、獣医師含む *社内の有資格者としては弁理士、薬剤師を擁する *取締役含む *2019年7月末時点

年 月	沿 革
2006年10月	大阪大学大学院医学系研究科の玉井克人教授らが同定した骨髄多能性幹細胞動員因子を医薬品として開発することを目的に会社設立
2007年4月	大阪大学との共同研究を開始。以後、研究成果の知財化を進め、これまでに78件の特許を取得。 (そのほか43件の特許を出願中)
2008年10月	独立行政法人 科学技術振興機構(J S T) 産学共同シーズイノベーション化事業に採択
2009年12月	独立行政法人 科学技術振興機構(J S T) A-STEP本格研究開発ハイレスク挑戦タイプに採択
2010年4月	本社を彩都バイオインキュベータに移転。彩都ラボ開設 塩野義製薬(株)と骨髄由来幹細胞動員因子に関する共同研究契約締結
2011年11月	独立行政法人 科学技術振興機構(J S T) A-STEP本格研究開発シーズ育成タイプに採択
2012年6月	神戸ポートアイランド内に神戸ラボを開設 疾患モデル動物を用いた薬効試験の実施体制を強化
2013年7月	彩都バイオインキュベータ内のラボを増床、加えて自社の動物飼育／実験施設を開設し、神戸ラボの機能を吸収
2013年12月	独立行政法人 科学技術振興機構(J S T) A-STEP本格研究開発シーズ育成タイプに採択。大阪大学の早期探索的臨床試験拠点整備事業と連携し、医師主導治験を支援。
2014年4月	大阪大学最先端医療イノベーションセンターの共同研究プロジェクトに採択(テーマは「体内再生誘導医薬開発のための非臨床試験及び新規候補物質の探索」) 阪大ラボ開設
2014年5月	独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構(N E D O) 2013年度イノベーション実用化ベンチャー支援事業に採択
2014年11月	塩野義製薬(株)とHMGB 1に関するライセンス契約締結
2015年8月	国立大学法人大阪大学にてHMGB 1に関する医師主導治験開始
2017年3月	HMGB 1に関する表皮水疱症を対象とした医師主導治験(フェーズⅠ)終了
2017年8月	中小企業庁助成事業「戦略的基盤技術高度化支援事業」に採択
2018年1月	HMGB 1に関する表皮水疱症を対象とした医師主導治験(フェーズⅡ)開始
2018年7月	株式会社ステムリム (StemRIM) に社名変更
2019年4月	HMGB 1に関する脳梗塞を対象とした企業治験(フェーズⅡ)開始(塩野義製薬)

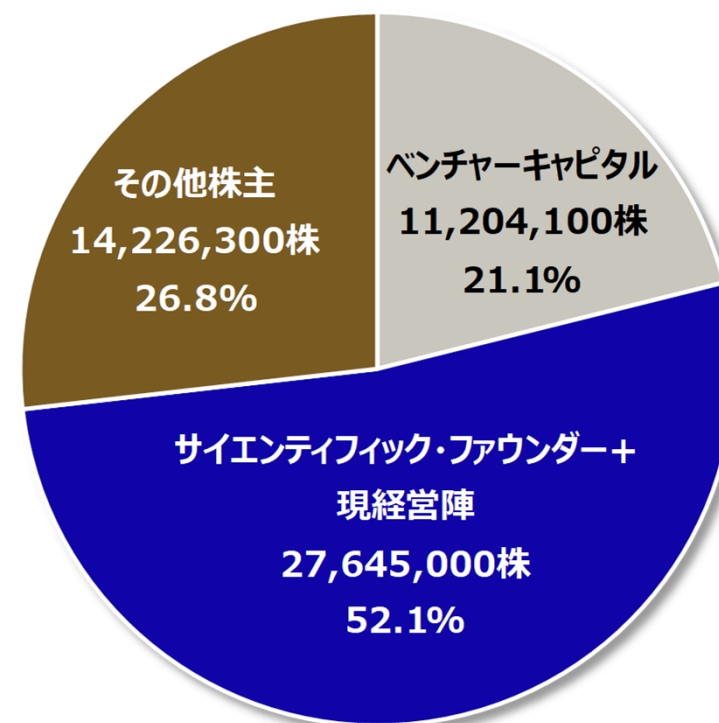
B/S

(千円)	2017/7期	2018/7期	2019/7期 2Q
流動資産合計	1,030,452	1,912,829	3,085,635
現金及び預金	904,319	1,843,404	3,015,843
有形固定資産合計	7,854	6,738	7,417
投資その他の資産合計	5,214	5,214	5,543
資産合計	1,043,521	1,924,782	3,098,596
負債合計	52,364	52,618	67,903
資本金	90,000	90,000	812,475
資本剰余金合計	875,260	2,080,090	2,802,565
利益剰余金合計	25,896	△297,926	△584,346
株主資本合計	991,156	1,872,163	3,030,693
純資産合計	991,156	1,872,163	3,030,693
負債純資産合計	1,043,521	1,924,782	3,098,596

P/L

(千円)	2017/7期	2018/7期	2019/7期 2Q
事業収益	300,000	200,000	100,000
事業費用合計	460,763	575,141	386,597
研究開発費	349,140	453,270	307,346
販売費及び一般管理費	111,623	121,870	79,250
営業損失	△160,763	△375,141	△286,597
営業外収益合計	3,622	52,575	4,867
営業外費用合計	0	4,772	5,341
経常損失	△157,140	△327,338	△287,071
税引前当期純損失	△157,140	△327,338	△287,071
法人税等合計	△33,203	△3,515	△650
当期純損失	△123,936	△323,822	△286,420

株主の概況



株式総数 : 53,075,400株
(内、潜在株式数 : 8,792,700株)

注： 上記円グラフの数値は潜在株式含む割合、2019年5月時点

大阪大学発「創薬研究開発型」バイオテック企業

医薬品の上市まで、一般に～10年程度の開発期間

発見
基礎研究

候補同定
薬効確認

非臨床
試験

臨床
試験

承認申請
製造販売

当社の担当領域



共同研究
共同出願

独占実施権

StemRIM

当社の役割

- 候補物質同定
- 作用メカニズム証明
- 製造法確立
- 動物モデルPOC確立
- 早期臨床POC確立

(共同研究契約) 開発・製造・
(オプション契約) 販売権のライセンス

契約一時金

マイルストーン

ロイヤルティ

一時金
マイルストーン
ロイヤルティ

製薬企業

代表取締役 会長CEO 富田 憲介



1974年三共(現第一三共)入社。その後日本イーライ・リリー、ローヌ・プーランク・ローラー(現サノフィ)、サンド薬品(現ノバルティスファーマ)等にて新薬開発・経営企画責任者等を歴任。2000年6月アンジェス エムジー(現アンジェス)代表取締役社長、2003年4月 オンコセラピー・サイエンス代表取締役社長を歴任。
2013年7月当社取締役に就任、2019年3月より代表取締役会長(現任)。東京大学薬学部卒

代表取締役 社長COO 岡島 正恒



1991年住友銀行(現三井住友銀行)入行。その後、住友キャピタル証券、大和証券エスビーキャピタル・マーケットを経て、大和証券SMBCでは、インベストメントバンカーとして主にバイオベンチャー、メディア、通信、IT業界を担当。2006年9月よりメディシノバ東京事務所代表、副社長を歴任。2019年3月より当社代表取締役社長(現任)。
東京理科大学理工学部経営工学科卒

取締役 副社長 探索研究部部长 山崎 尊彦



2002年弘前大学医学部生化学第2講座助手、2003年大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 産学官連携研究員等を歴任。2007年4月当社取締役、2010年4月当社代表取締役社長、2018年4月より当社取締役(現任)

取締役 経営管理部長 金崎 努



2001年4月日本アジア投資入社、2006年10月JAIC Asia Holdings Pte. Ltd.ヴァイスプレジデント等を歴任。
2010年5月当社入社、2013年7月当社取締役、2014年当社代表取締役社長、2018年4月より当社取締役(現任)

取締役 医薬研究部部長 横田 耕一



1982年鐘紡入社、1999年日本オルガノン、2003年カルナバイオサイエンスにて薬理・標的分子に係る研究及びマネジメントに従事。2013年より当社医薬研究部部長（現任）、2014年12月より当社取締役（現任）

社外取締役 梅田 和宏



2001年第一メディカル（現メディカルクオール）入社。2005年日本アジア投資、2008年JAIC America Inc.等を歴任。2016年よりエムスリーアイ 代表取締役社長（現任）、2017年12月より当社取締役（現任）

監査役 久渡 庸二

1975年米国ユニロイヤル入社。1985年日本イーライリリー入社、エアンコアニマルヘルス事業部長や事業開発部長を歴任、2008年塩野義製薬 海外事業推進部 部長、2017年10月より当社常勤監査役（現任）

監査役 行正 秀文

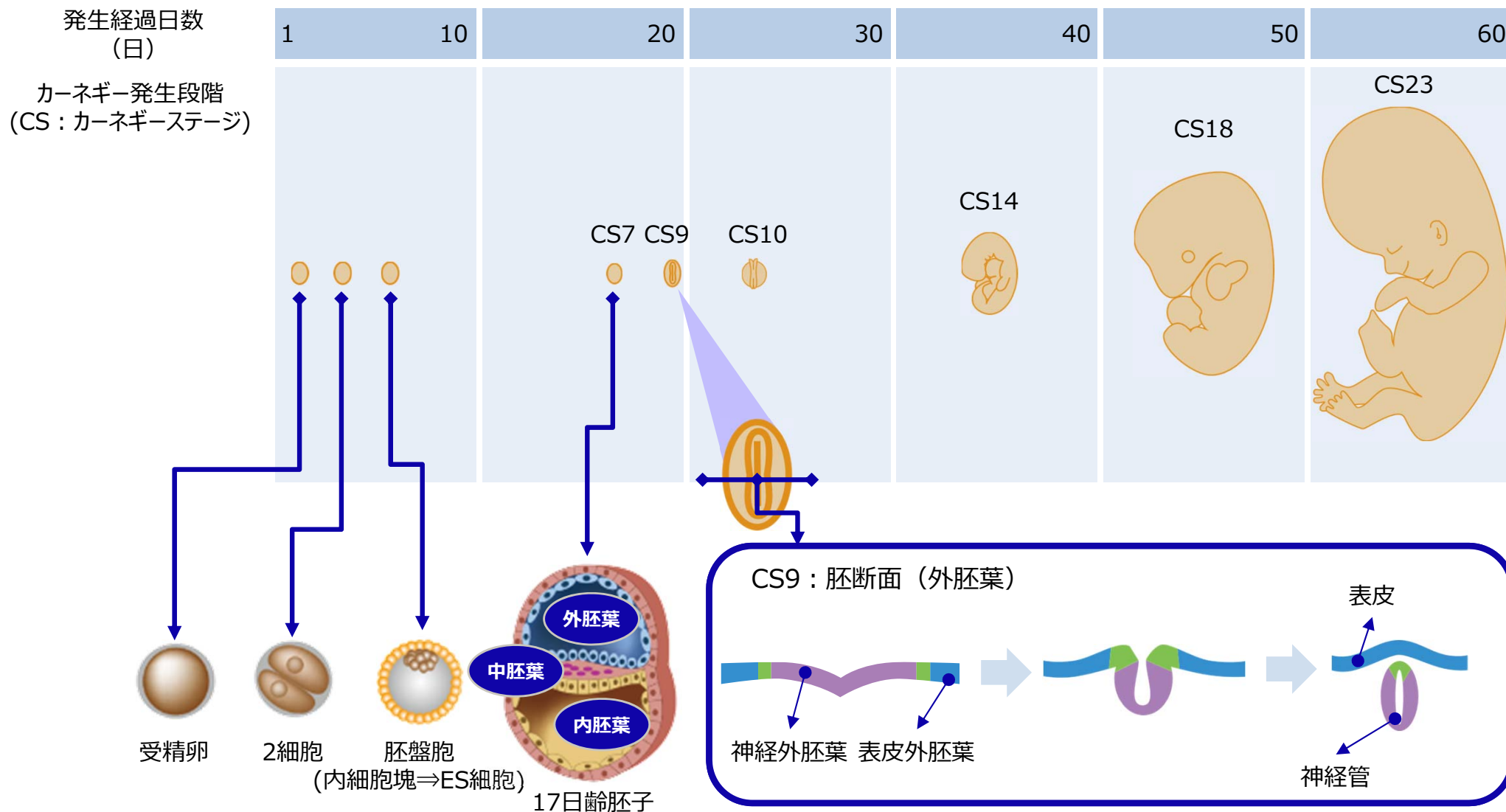
1979年武田薬品工業入社、研究推進部部長等を経験。2007年立命館大学立命館グローバル・イノベーション研究機構特別招聘教授、2017年より研究顧問（現任）。2018年2月より当社監査役（現任）

監査役 津田 和義

1990年、太田昭和監査法人入社。稲田商会や監査法人トーマツを経て、2008年津田和義公認会計士・税理士事務所代表（現任）、2008年ブレイントラスト代表取締役（現任）。2018年6月より当社監査役（現任）

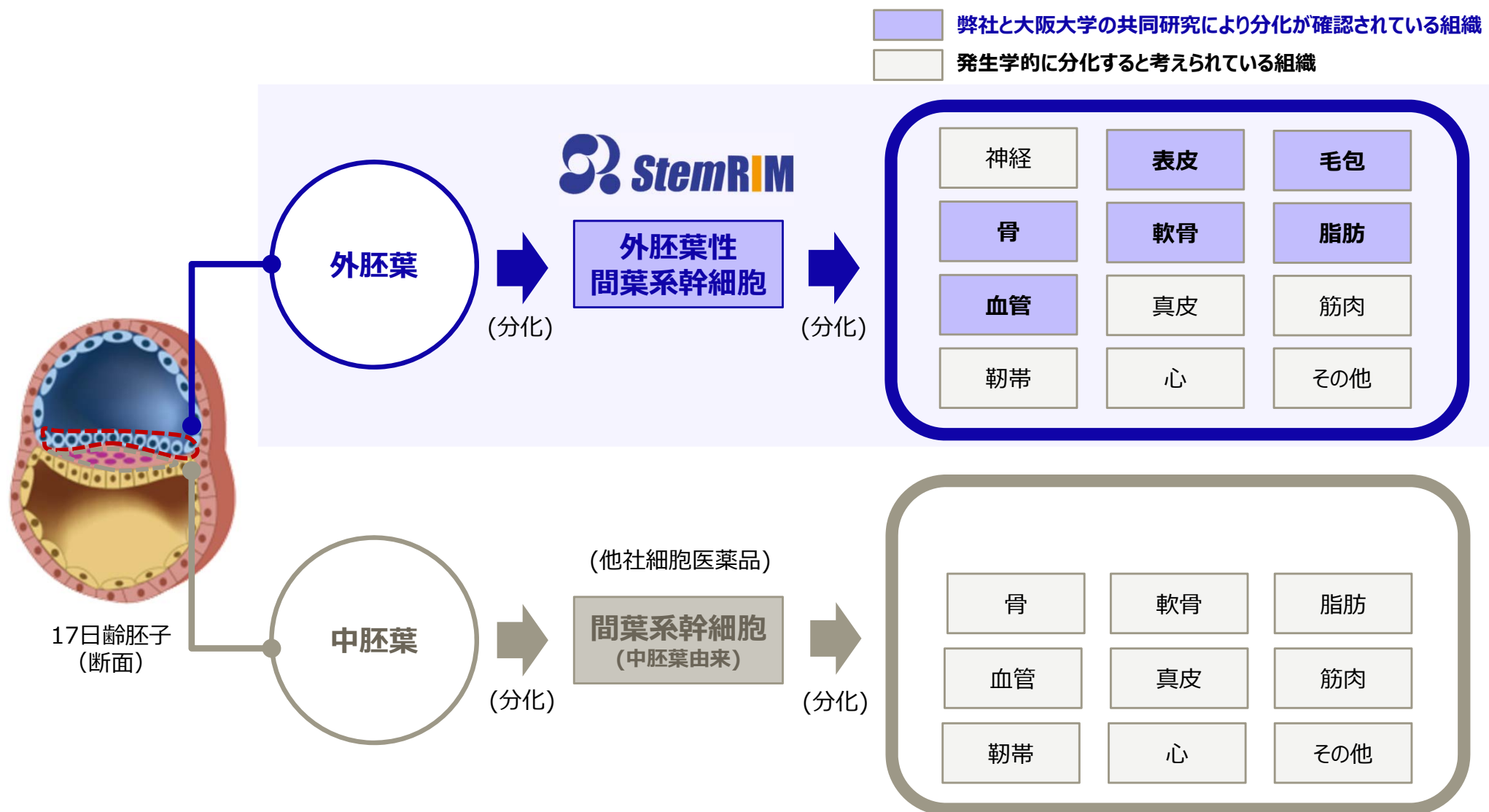
3 再生誘導医薬の優位性

再生誘導医薬(HMGB1ペプチド)により、骨髄より動員される幹細胞は外胚葉性間葉系幹細胞



(出所) ヒト発生の3次元アトラスを改変、日本医事新報社

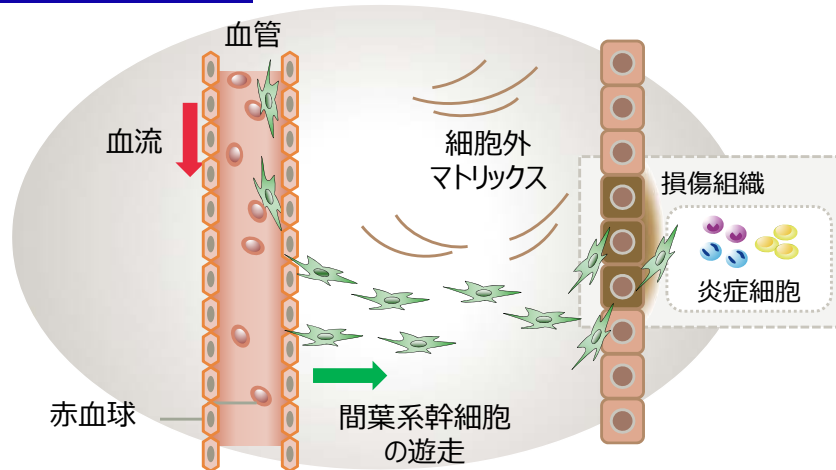
外胚葉性間葉系幹細胞は、高い多能性と組織分化能を有している



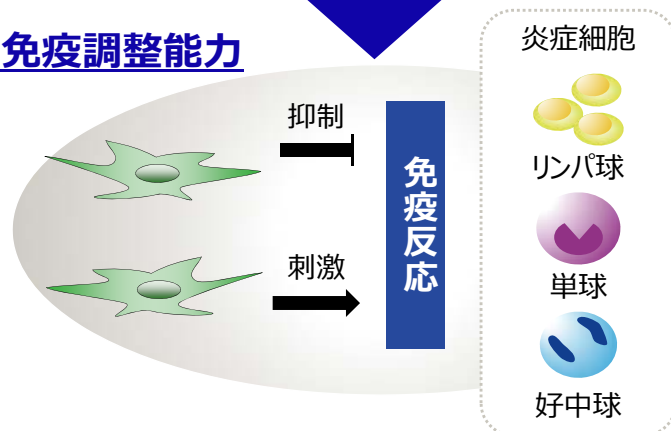
生体内間葉系幹細胞は5つの特徴的な能力を有する

間葉系幹細胞 () の5つの能力

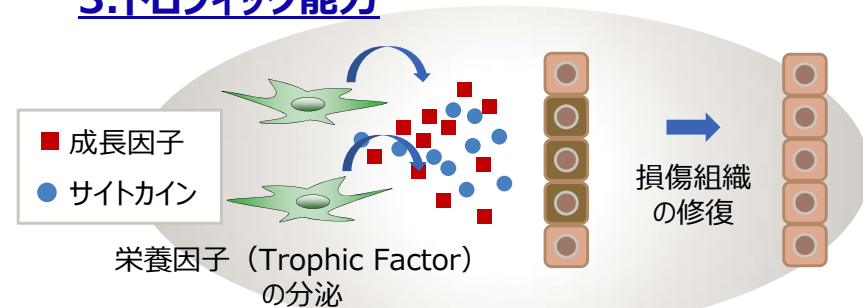
1.細胞遊走能力



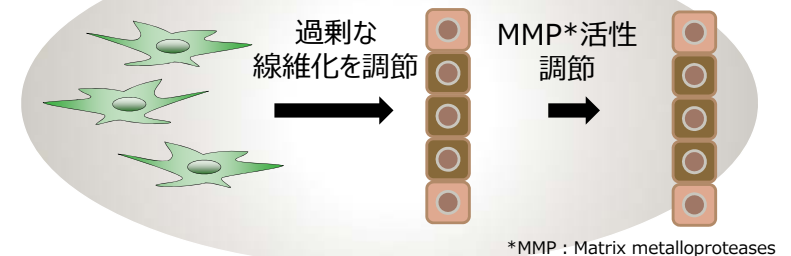
2.免疫調整能力



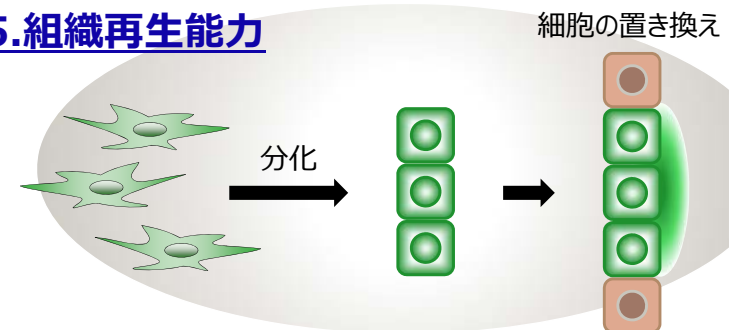
3.トロフィック能力



4.線維化調節能力

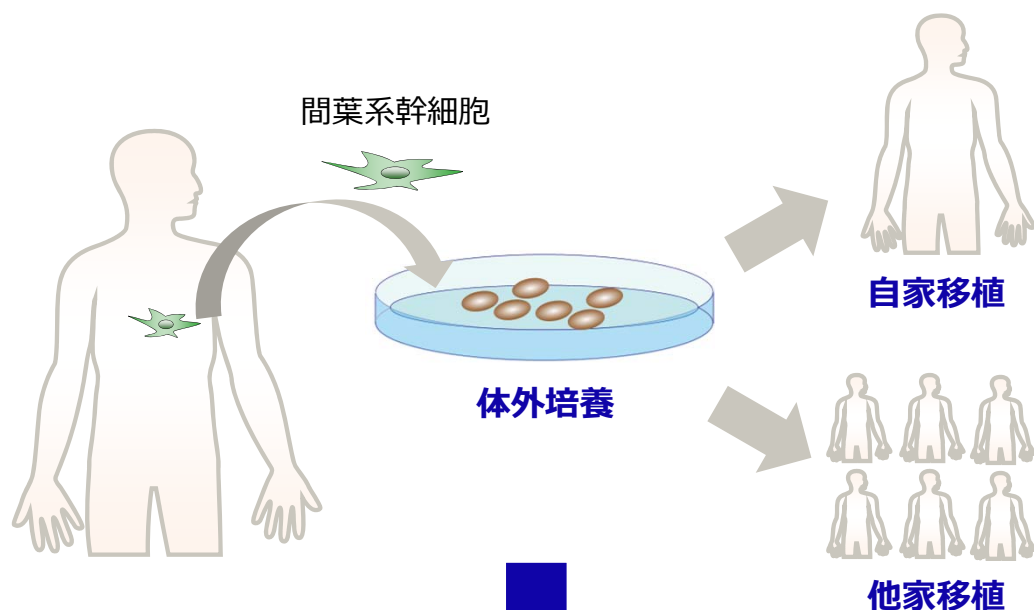


5.組織再生能力



体外培養を行う過程で間葉系幹細胞は機能低下を生じるが、再生誘導医薬はこれを回避

従来の細胞医薬品の製造工程

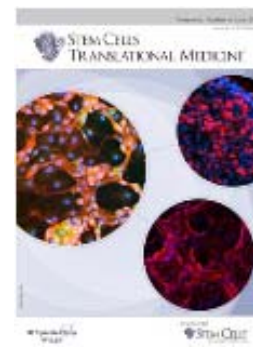


間葉系幹細胞は、生体外で培養される過程で
間葉系幹細胞としての機能を喪失

(出所) Stem Cell Research & Therapy 2018;9:131



「MSCs細胞治療における効果は、炎症抑制効果と
残存する細胞への成長因子の供給にとどまる」
との報告(Caplan AI)



「Mesenchymal Stem Cells:
Time to Change the Name!」

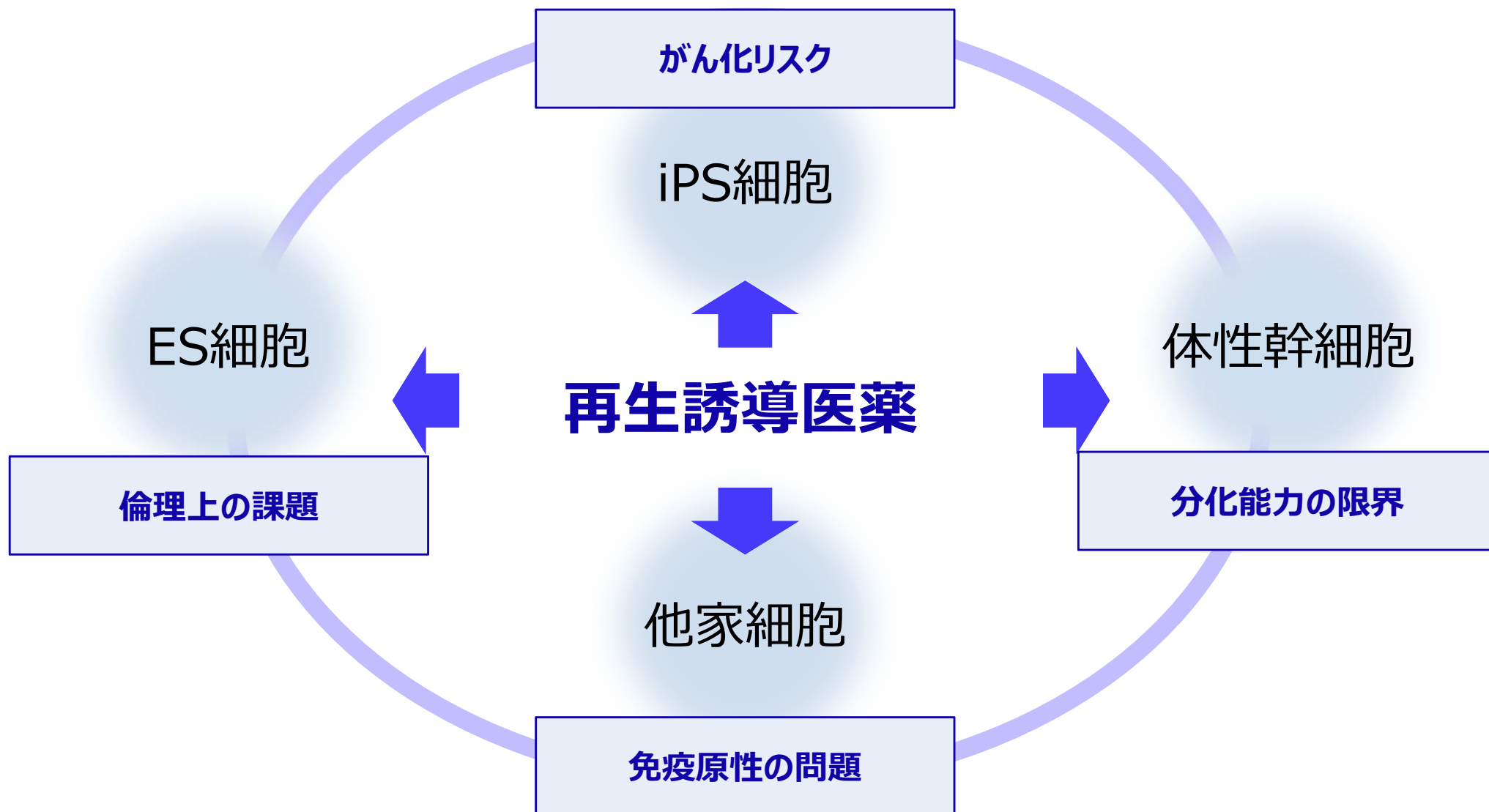
Arnold Caplan
June 2017

(出所) Stem Cells Transl Med. 2017 Jun;6(6):1445-1451. doi: 10.1002/sctm.17-0051. Epub 2017 Apr 28.

再生誘導医薬は従来型の細胞治療と化合物医薬品の両者の長所を兼ね揃える

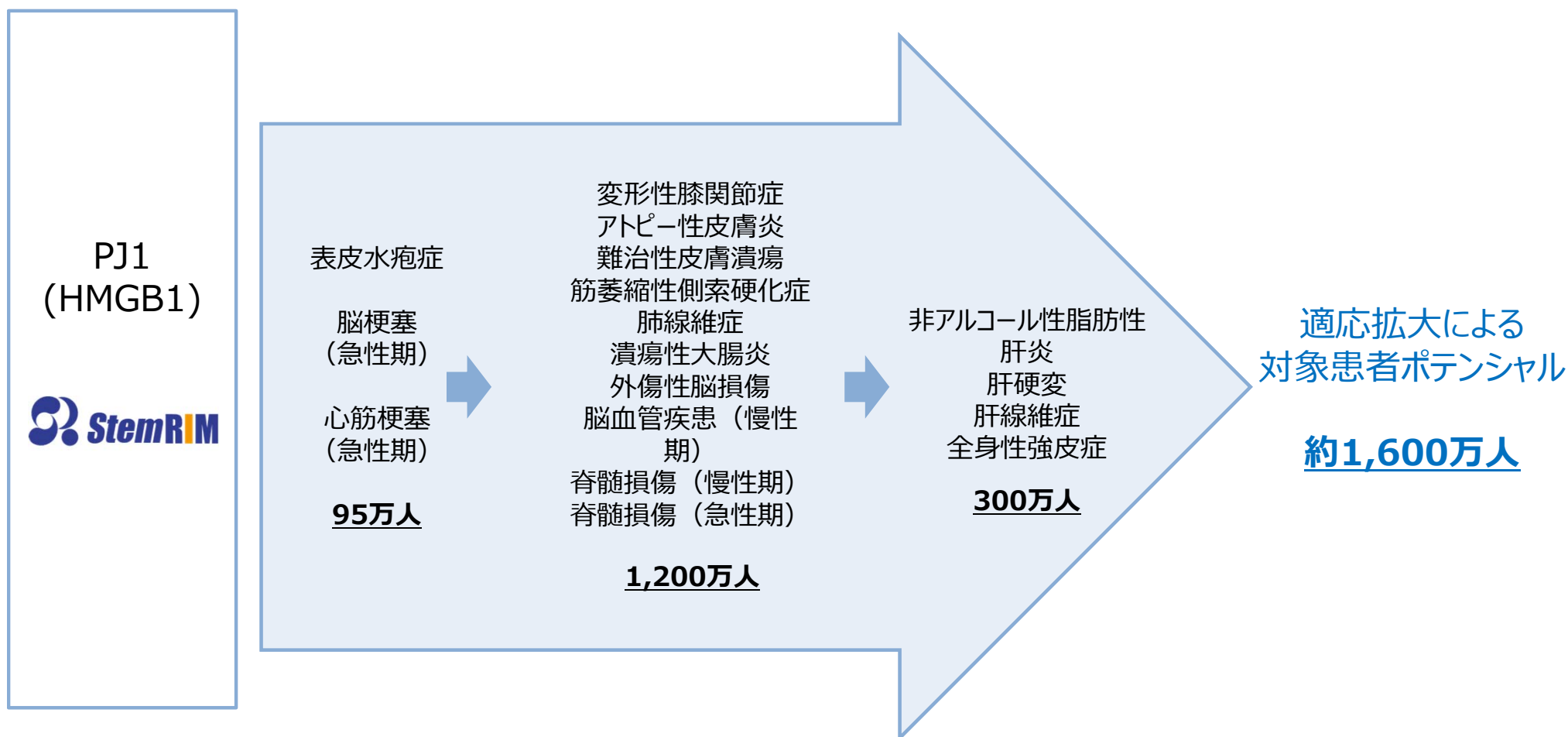
		再生誘導医薬	細胞治療	化合物医薬品
有効性	組織再生	 大規模な組織損傷にも対応できる	 大規模な組織損傷にも対応できる	 失った組織を再生することはできない
	作用機序	 生体内に備わる組織再生機能を活用	 細胞の生理活性を利用するため、効果や作用メカニズムが予想しやすい	 作用メカニズムを予想しにくく、想定外の副作用を招くリスクがある
	適応症	 同一の化合物で広い適応症をカバーできる可能性	 同一の技術プラットフォームで広い適応症をカバーできる可能性	 一般に限定された疾患メカニズムに対してのみ効果を有する
安全性	侵襲性	 投与するのは本人の幹細胞を動員する化合物医薬品であり、免疫拒絶がない	 細胞の採取や移植による患者負担が大きい 他家移植では免疫抑制が必要	 薬剤投与による侵襲性は低い
品質	品質管理	 化合物であるため、品質管理された安定生産が可能	 対外培養操作により細胞が変質(癌化)するリスク有	 品質管理が容易で保存安定性も高い
その他	コスト	 工業的な計画生産が可能	 細胞採取や培養操作、CPCの運営などで大きな製造コストがかかる	 大量工業生産により製造コストが安い
	薬事規制	 一般的な化合物医薬品の規制に準拠	 規制ルールが未整備で不透明 厳格な製造管理への対応が困難	 規制項目が定式化しており、対応自体は容易

再生誘導医薬は、従来型の細胞治療の最大の4つの課題を解決可能



PJ1 (HMGB1) は大きな適応拡大ポテンシャルを有する

日本における適応拡大による対象患者の広がり



再生誘導技術基盤は細胞治療領域において様々なポテンシャルを有す



細胞治療の常識を
変えることを目指す

外胚葉性間葉系
幹細胞の効率的
血中動員

損傷部位への
効果的集積

血中幹細胞の
採集と活用

自己幹細胞
遺伝子治療

...

再生誘導技術基盤

細胞医薬品と同様、細胞を作用させる

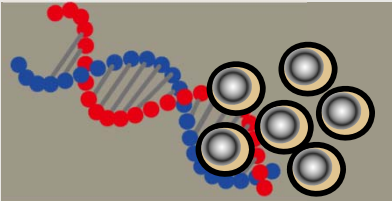
高い安全性

コスト面での優位性

幅広く機能損傷疾患に効果が期待される

4 事業領域およびパイプラインの概要

再生誘導医薬に係る技術を中核に事業を展開

技術領域	プロジェクト(PJ1~PJ5)
再生誘導医薬	 Mode of action A Mode of action B PJ1-HMGB1 peptide 01-表皮水疱症 02-脳梗塞 03-心筋症 PJ2-新規ペプチド PJ3-新規タンパク
治療用自己細胞採取 デバイス	 PJ4-生体内治療用（幹）細胞採取デバイス
幹細胞遺伝子治療	 PJ5-間葉系幹細胞遺伝子治療

PJ1(HMGB1ペプチド)の開発が先行、長期的成長を担うPJも多数進行中

開発コード	内容	適応症	開発主体	開発段階					導出契約先
				探索	非臨床	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	
PJ1 (HMGB1 ペプチド)	-01	HMGB1の骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメインペプチド	表皮水疱症	大阪大学				第Ⅱ相終了後承認申請予定	塩野義製薬 (S-005151)
	-02	同上	脳梗塞	塩野義製薬					
	-03	同上	心筋症 (虚血性心筋症・拡張型心筋症)	大阪大学			第Ⅱ相試験準備段階		
PJ2	-01	RIM3	潰瘍性大腸炎 アトピー性皮膚炎	自社 (提携予定)					-
	-02	生体由来再生誘導ペプチドA	複数の組織損傷疾患	自社 (提携予定)					-
	-03	生体由来再生誘導ペプチドB	複数の組織損傷疾患	自社 (提携予定)					-
PJ3	-01	生体由来再生誘導タンパク	複数の組織損傷疾患	自社 (提携予定)					-
PJ4	-01	治療用自己細胞採取デバイス	難治性潰瘍骨軟骨性疾患	自社 (提携予定)		ND			-
PJ5	-01	幹細胞遺伝子治療	表皮水疱症	自社 (提携予定)		第Ⅰ/Ⅱ相試験		なし	-

PJ1：表皮水疱症（小腸粘膜の保護・再生）

（粘膜上皮の正常化、瘢痕拘縮の改善）

HMGB1ペプチド



（出所）当社と大阪大学との共同研究

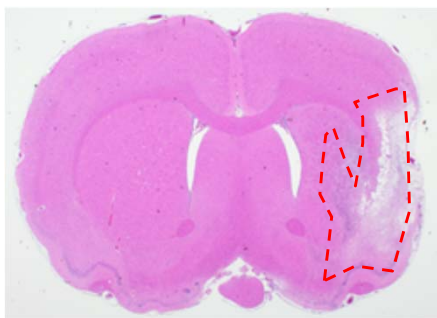
コントロール



（HE染色）

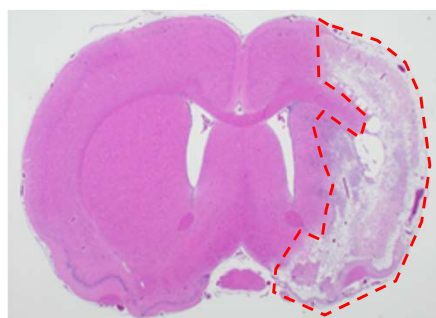
PJ1：脳梗塞 脳保護（梗塞巣の縮小）

HMGB1ペプチド



（出所）当社と大阪大学との共同研究

コントロール

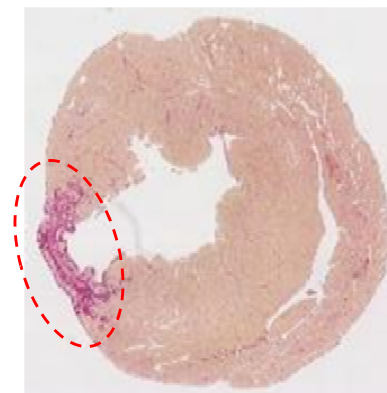


（HE染色）

梗塞巣

PJ1：心筋症 線維化抑制（線維化領域が減少）

HMGB1ペプチド



（出所）当社と大阪大学との共同研究

コントロール

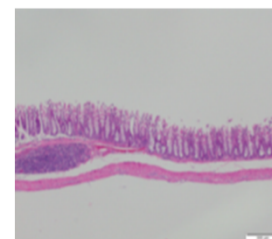


（Sirius red染色）

梗塞巣

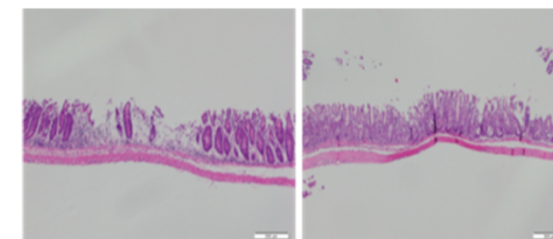
PJ1：潰瘍性大腸炎（潰瘍の状態が回復）

正常大腸



精製水

疾患マウス



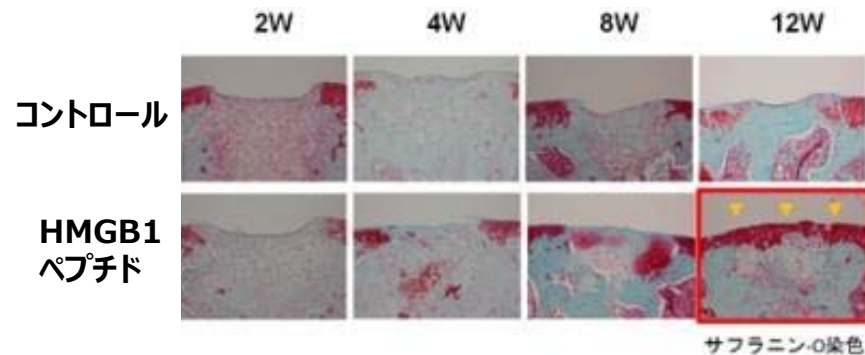
コントロール

HMGB1ペプチド

（出所）当社と大阪大学との共同研究

PJ1：外傷性軟骨損傷・変形性膝関節症

HMGB1ペプチドによる軟骨再生を確認



（出所）当社と大阪大学との共同研究

PJ1：外傷性脳損傷

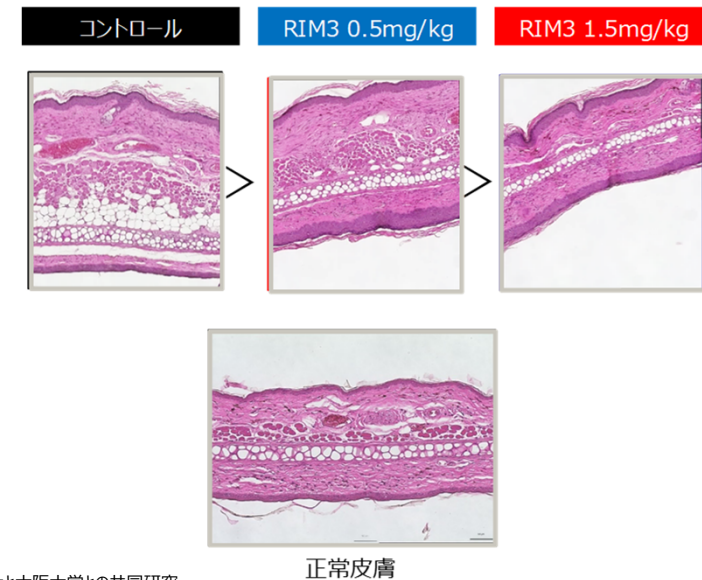
損傷部位の再生を確認



（出所）当社と大阪大学との共同研究

PJ2：アトピー性皮膚炎 皮膚病理組織

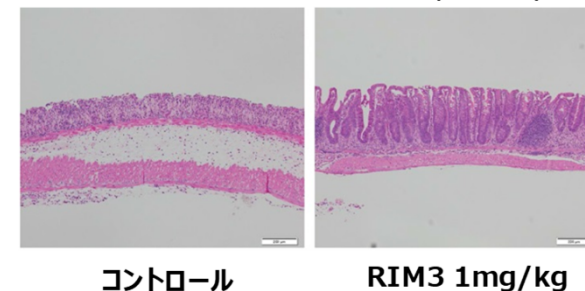
（HE染色）



（出所）当社と大阪大学との共同研究

PJ2：潰瘍性大腸炎

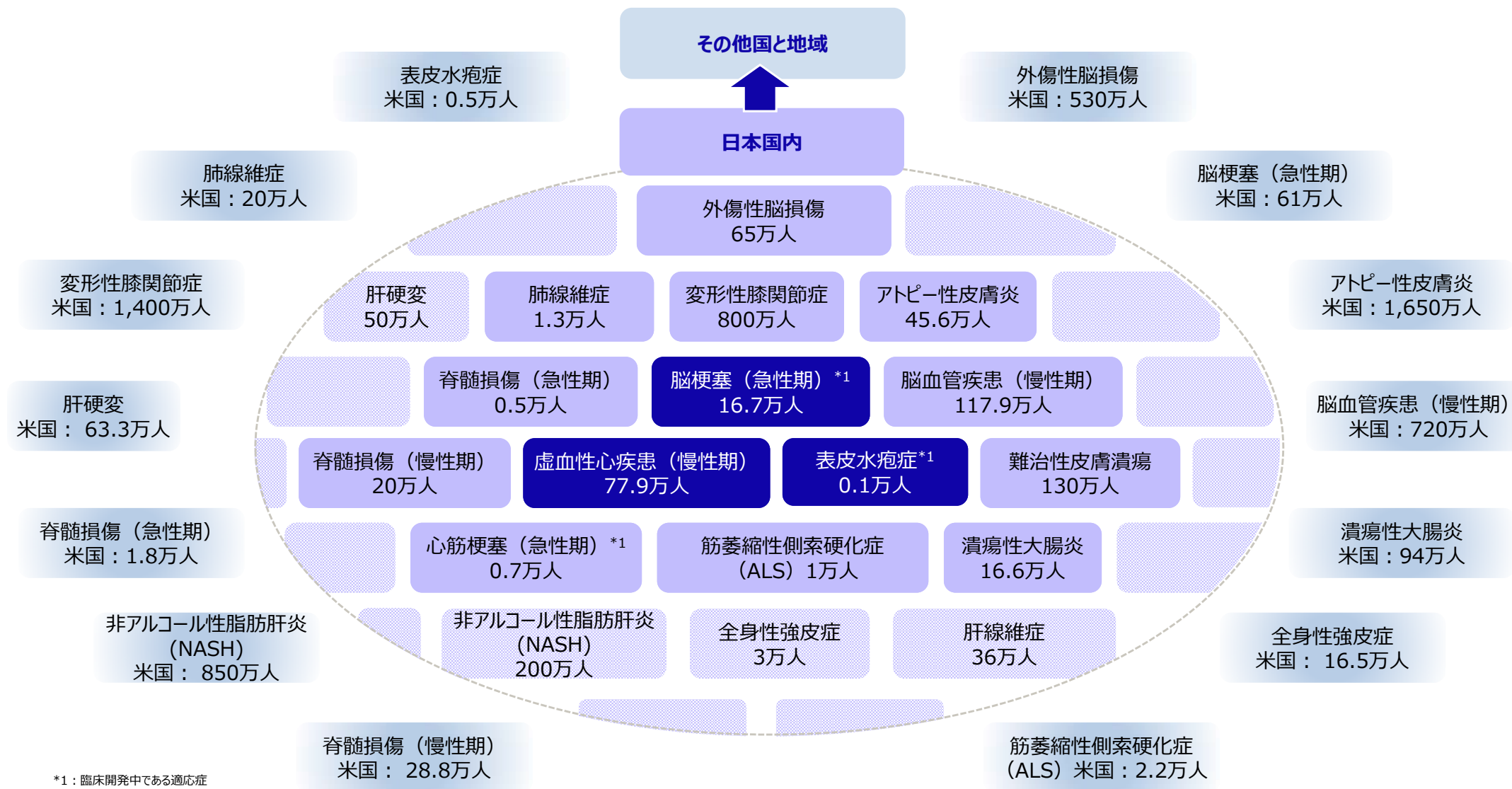
10日目の大腸粘膜の病理画像(HE染色)



（出所）当社と大阪大学との共同研究

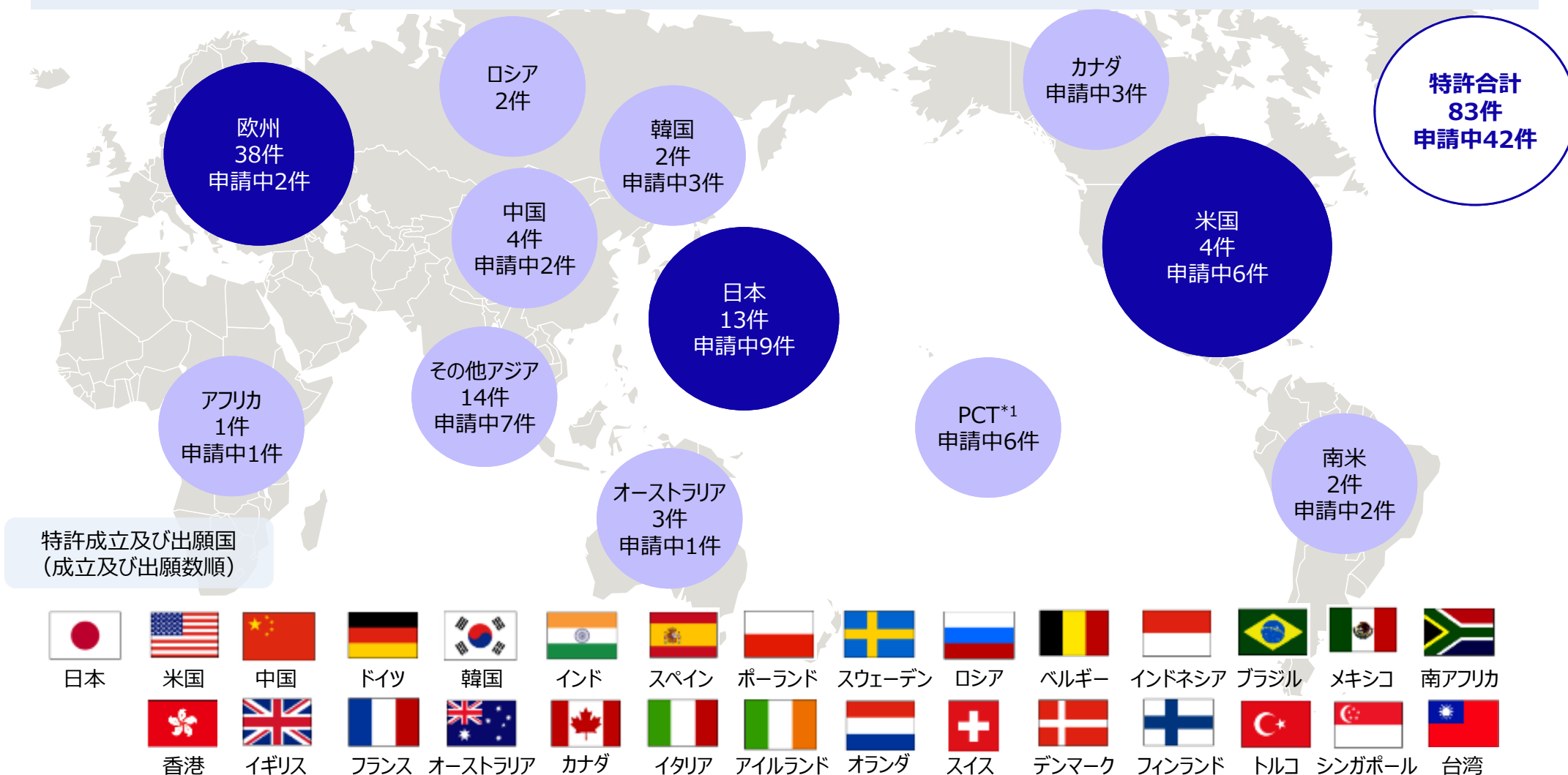
5 成長戦略

間葉系幹細胞での治療効果が見込める領域すべてがターゲット



*1：臨床開発中である適応症
（出所）：Appendixに一覧を記載

世界各国にて特許が成立。グローバル展開を目指す



*1: PCT: 特許協力条約加盟国
注: 2019年7月時点

再生誘導技術基盤を強化し、再生誘導医薬の普及を加速していく

再生誘導医薬
の潜在価値最大化

再生誘導医薬研究所の設立

新たな再生誘導医薬候補の発掘加速

動物実験施設の設立

モデル動物薬効の迅速な確認と薬事戦略立案

事業拡大のための人員確保

マンパワー不足の解消

パイプラインの研究開発推進

パイプラインの進捗加速

再生誘導技術基盤の
強化方針



Appendix

- 1 再生誘導医薬の発見**
- 2 パイプライン概要**
 - 2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)**
 - 2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)**
 - 2-3 幹細胞遺伝子治療(PJ-5)**
- 3 モデル動物試験詳細**
- 4 その他**

Appendix

1 再生誘導医薬の発見

2 パイプライン概要

2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)

2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)

2-3 幹細胞遺伝子治療(PJ-5)

3 モデル動物試験詳細

4 その他

以前から、損傷臓器・組織の再生はそれぞれの臓器・組織に存在する“組織幹細胞”に依存していることは良く知られていた。しかし、表皮水疱症の患者では、皮膚の最外層にある表皮組織の接着に必要な7型コラーゲンが遺伝的に欠損しているため、生まれた直後から全身皮膚の表皮剥離を繰り返し、その結果、表皮内に存在する“表皮幹細胞”が大量に失われてしまう。

表皮幹細胞を失った表皮水疱症の患者は、剥離した表皮を再生できないと容易に予想される。しかし、**患者の表皮は再生能力を維持しているという診療上の観察事実から、骨髓から血液を介した皮膚への幹細胞補充メカニズム仮説が想起された。**骨髓と各臓器は血管を介して繋がっている。例えば、骨髓から血液に供給された赤血球は全身全ての臓器・組織に酸素を供給し、白血球は免疫作用を、血小板は止血作用を供給している。その意味において、表皮水疱症の患者の皮膚に生体内で幹細胞が補充されるのだとしたら、血液を介して骨髓から補充されるのではないかという仮説は妥当に思われる。

その後、当社創業者でもある大阪大学教授の玉井らによりその仮説が証明された。即ち、剥離した表皮内の壊死細胞から放出された核蛋白HMGB1が、骨髓内の“間葉系幹細胞”と名付けられた組織再生能力の高い幹細胞を刺激して血中へと動員すること、HMGB1蛋白により血中へと動員された間葉系幹細胞は表皮水疱症皮膚の壊死組織周囲にある血管内皮細胞が産生するケモカインSDF-1aの作用により壊死組織周囲に集積すること、壊死組織周囲に集積した骨髓由来間葉系幹細胞は、強い抗炎症作用、抗線維化作用、組織再生促進作用を発揮することにより、表皮水疱症の剥離表皮再生を誘導していることが明らかとなった。**HMGB1蛋白は生体内のあらゆる細胞の核内に存在していることから、これら壊死組織と骨髓間葉系幹細胞のクロストークによる組織再生誘導メカニズム^{*1}は、皮膚のみならず、生体内のあらゆる臓器・組織の重度壊死性障害において、その再生誘導メカニズムとして作動している**と考える。

*1 : Medicinal Science Digest Vol.44(4),2018

Appendix

1 再生誘導医薬の発見

2 パイプライン概要

2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)

2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)

2-3 幹細胞遺伝子治療(PJ-5)

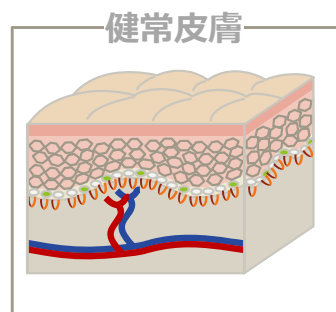
3 モデル動物試験詳細

4 その他

PJ1(HMGB1ペプチド) 表皮水疱症(難病指定)を対象としたPh2(医師主導治験)を実施中

表皮水疱症とは（指定難病 3 6）

- 7型コラーゲン遺伝子異常による難治性皮膚疾患



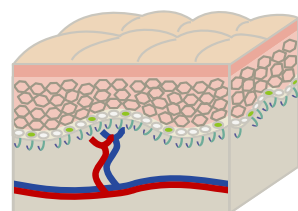
正常な7型コラーゲン



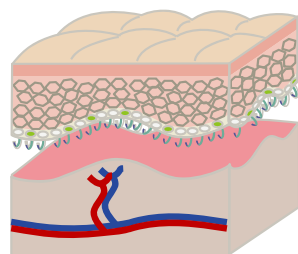
異常な7型コラーゲン



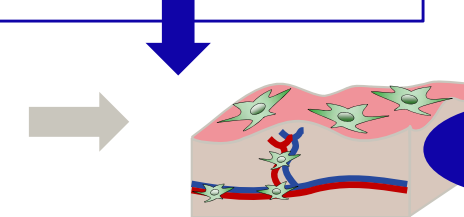
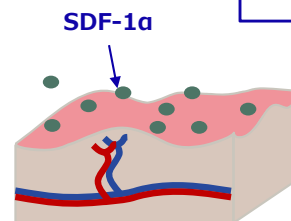
表皮水疱症



物理的刺激



表皮剥離



修復

- ✓ 表皮水疱症患者は7型コラーゲン遺伝子に異常

- ✓ 弱い刺激であっても表皮と真皮が分離

- ✓ 表皮幹細胞が表皮と一緒に失われる
- ✓ SDF-1αが損傷皮膚から分泌

- ✓ SDF-1αに向かって間葉系幹細胞が移動
- ✓ 骨髄間葉系幹細胞が皮膚に集積し、細胞成分や7型コラーゲンを供給

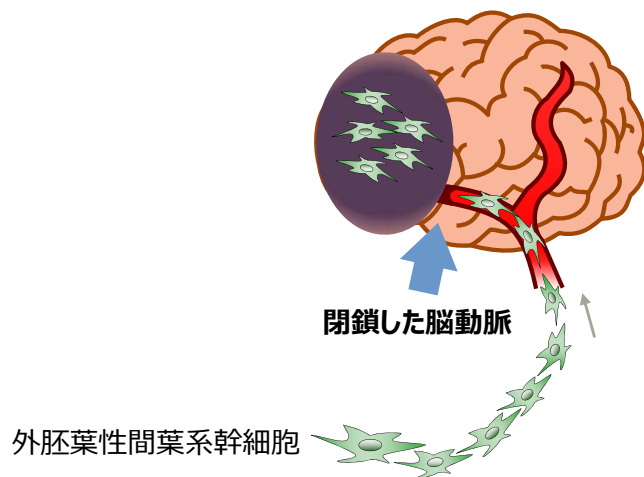
再生誘導による治療アプローチ

再生誘導医薬
HMGB1ペプチドの投与

間葉系幹細胞（) が
骨髄より放出

次なるターゲット領域として脳梗塞(Ph2実施中)、心筋症(Ph2準備中)へ適応拡大

脳梗塞（急性期及び慢性期）



作用機序（急性期・亜急性期）

- ✓ 炎症の抑制
- ✓ 血管新生の促進、残存神経細胞への栄養因子分泌
- ✓ 線維化抑制による脳梗塞範囲の拡大抑制

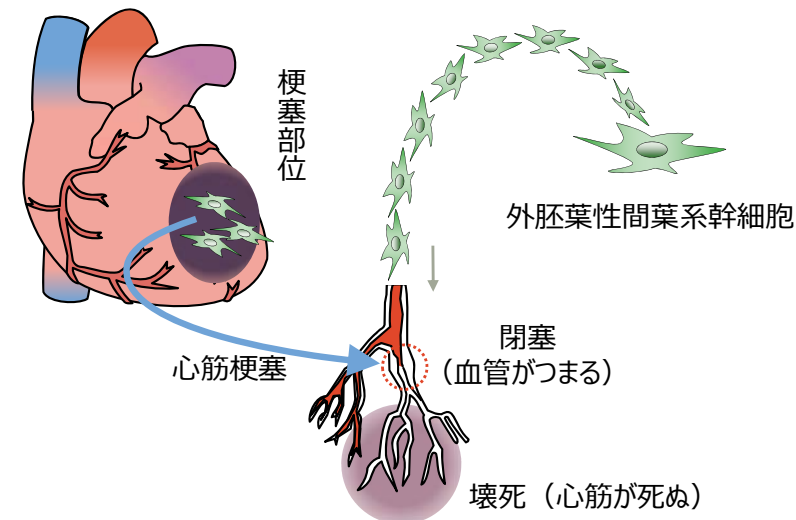
作用機序（慢性期）

- ✓ 血管新生を促進、残存神経細胞を活性化して脳神経回路の再構築とみられる状態

急性期におけるt-PAとの併用、t-PA適応外の**第一選択**
亜急性期、慢性期における**単独投与**、
または、**MSCs細胞療法との併用**が期待される

心筋症（虚血性心筋症、拡張型心筋症）

(例)虚血性心筋症（陳旧性心筋梗塞etc.）



作用機序

- ✓ 心筋線維化の抑制効果を確認
- ✓ VEGFを分泌、梗塞部位の血管新生を促進、予後改善
- ✓ 残存する幹細胞の活性化による心筋細胞再生
- ✓ 心筋梗塞後の心室リモデリングの抑制

幅広い虚血性心疾患への**適応**が期待される

新規再生誘導医薬として、HMGB1よりも親和性の高い疾患について開発を進めていく

当社の確立したスクリーニング系により、再生誘導の効果を有する化合物を複数同定済

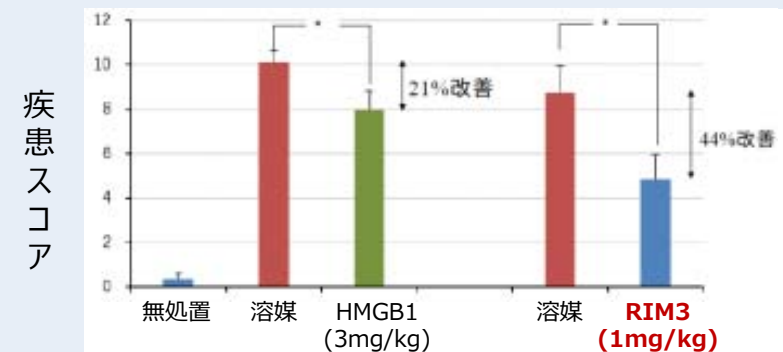
大阪大学及び当社共同で開発した
新規再生誘導候補物質
スクリーニング系



- 静脈内投与により末梢血中の間葉系幹細胞を増加させる作用を有している10種類以上の候補ペプチドを同定
- 現時点で3つの候補ペプチドについて非臨床試験を実施中

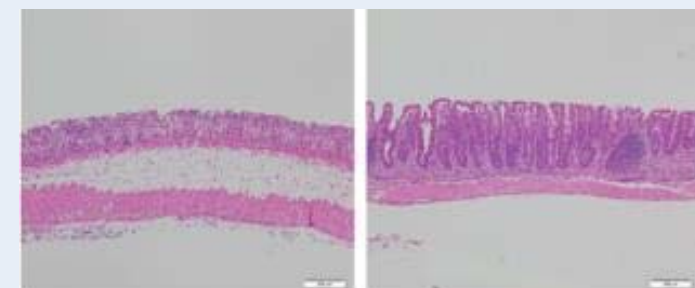
一つの候補ペプチド(RIM3(PJ2-1))については潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける動物試験で高い効果を確認

デキストラン硫酸ナトリウム誘発マウス潰瘍性大腸炎
に対するRIM3とHMGBペプチドの比較



デキストラン硫酸ナトリウム誘発マウス潰瘍性大腸炎
に対するRIM3の作用

10日目の大腸粘膜の病理画像(HE染色)



コントロール

RIM3 1mg/kg

(出所) 当社と大阪大学との共同研究

アトピー性皮膚炎モデルに対するRIM3の治療効果

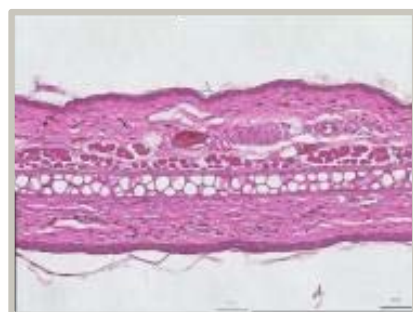
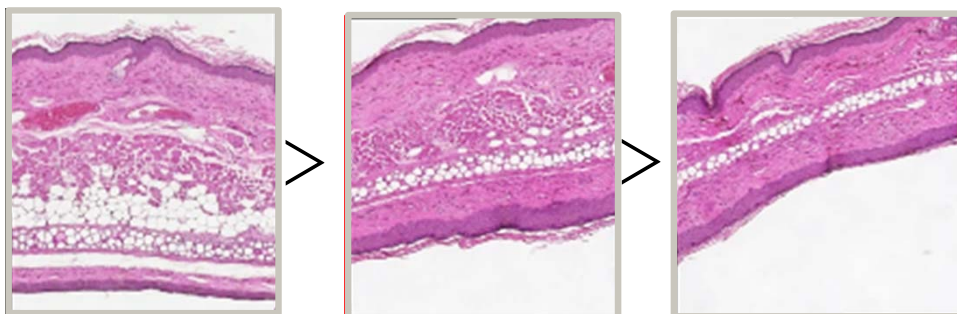
皮膚病理組織

(HE染色)

コントロール

RIM3 0.5mg/kg

RIM3 1.5mg/kg

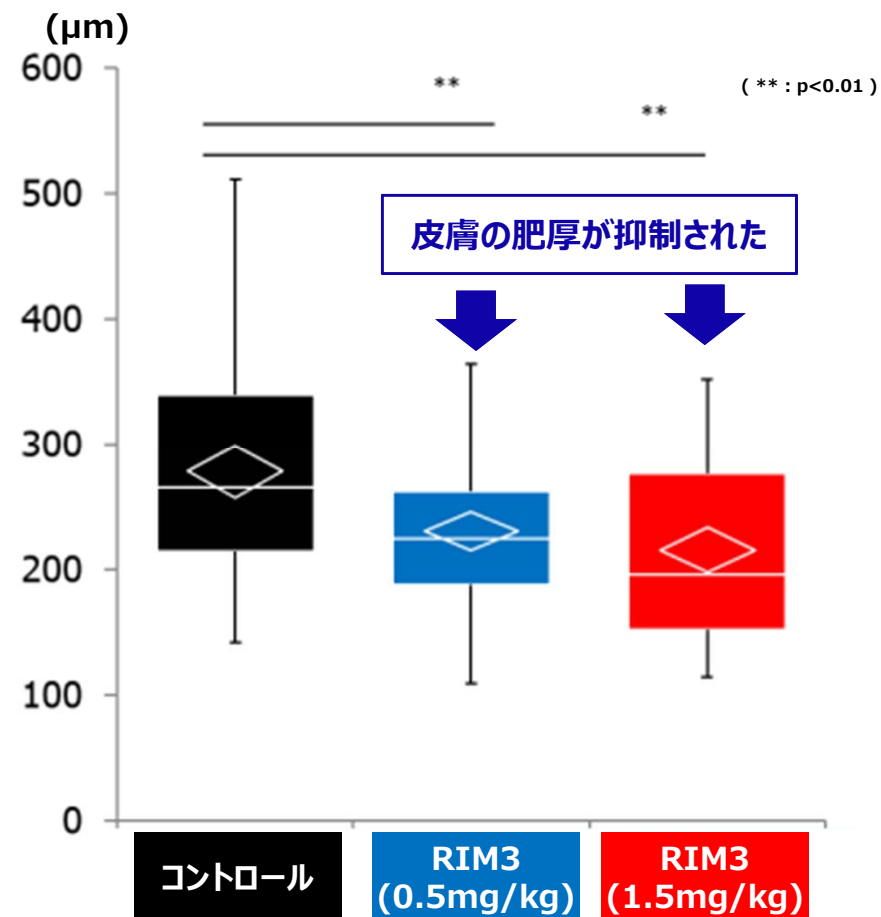


正常皮膚

用量依存的に病態の改善が見られ、1.5mg/kgでは、
著明な改善が認められた

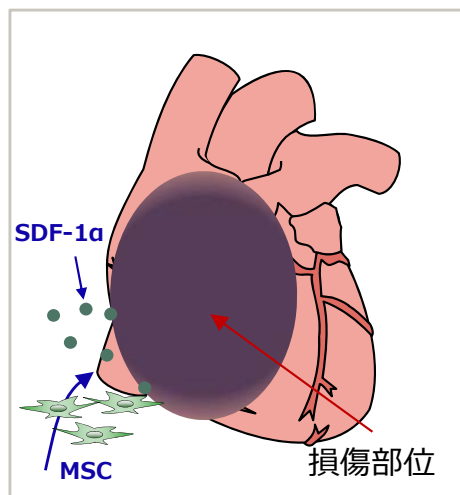
(出所) 当社と大阪大学との共同研究

皮膚の厚さ



損傷部位に間葉系幹細胞を集積させるタンパク質製剤を開発中

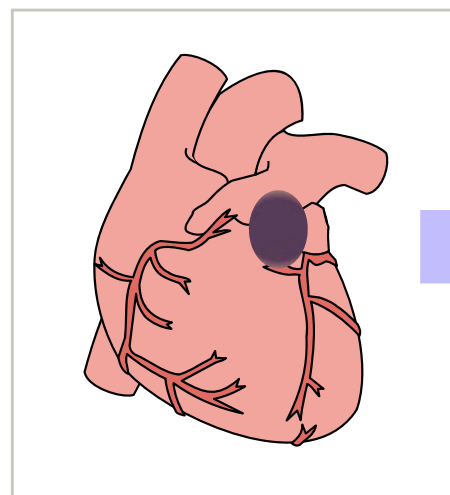
損傷部位が大きい場合



- 損傷部位が大きい場合、血中に動員された間葉系幹細胞を集積させるSDF1-aが放出されている

= PJ1,2のような作用機序が有効

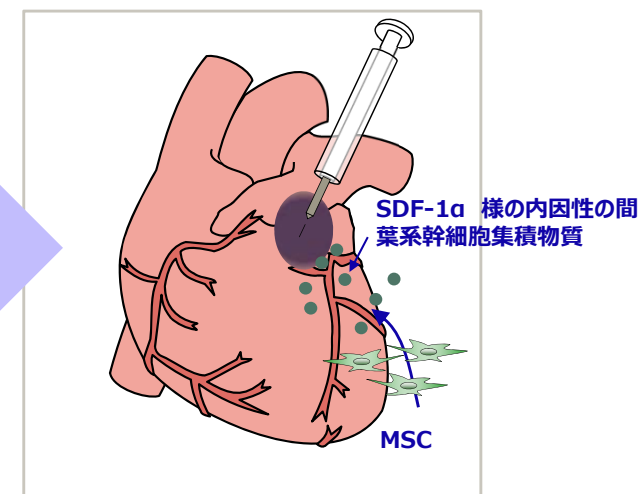
損傷部位が小さい場合
or
時間が経過している場合



- 損傷部位が小さい等、SDF1-aが放出されない場合、効率よく間葉系幹細胞を集積できない

= 再生誘導医薬の効果を最大限に引き出す併用療法が有効

損傷部位への局所投与により、
効率よく生体内間葉系幹細胞を集積させる



- 局所投与もしくは静脈注射により、生体内の間葉系幹細胞を効率よく幹部を集積させる作用

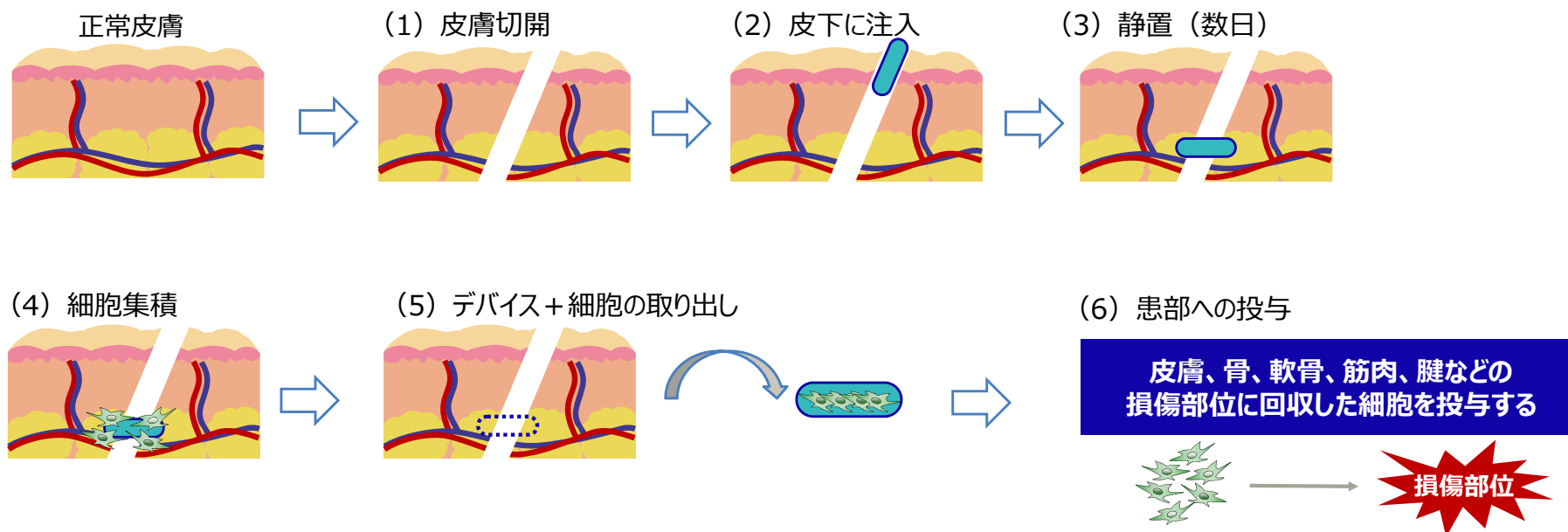
= 間葉系幹細胞の損傷部位修復効果を最大限に引き出す

- ✓ これまで候補タンパク質を複数同定済み
- ✓ 動物実験で良好な成績を確認している
- ✓ 現在、複数のモデル動物実験により、最適な適応症の選定を進めている

Appendix

- 1 再生誘導医薬の発見
- 2 **パイプライン概要**
 - 2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)
 - 2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)**
 - 2-3 幹細胞遺伝子治療(PJ-5)
- 3 モデル動物試験詳細
- 4 その他

生体内で動員される間葉系幹細胞を収集するデバイスの開発中



- ✓ これまでの動物実験で当デバイスが良好な幹細胞回収能力を有することを確認
- ✓ 数種類の疾患モデル動物による薬効試験によって、最適な適応症の選定
- ✓ 臨床試験の開始までに必要となる非臨床試験を実施

Appendix

- 1 再生誘導医薬の発見
- 2 **パイプライン概要**
 - 2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)
 - 2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)
 - 2-3 **幹細胞遺伝子治療(PJ-5)**
- 3 モデル動物試験詳細
- 4 その他

幹細胞遺伝子治療によって難治性遺伝病の根治を目指す

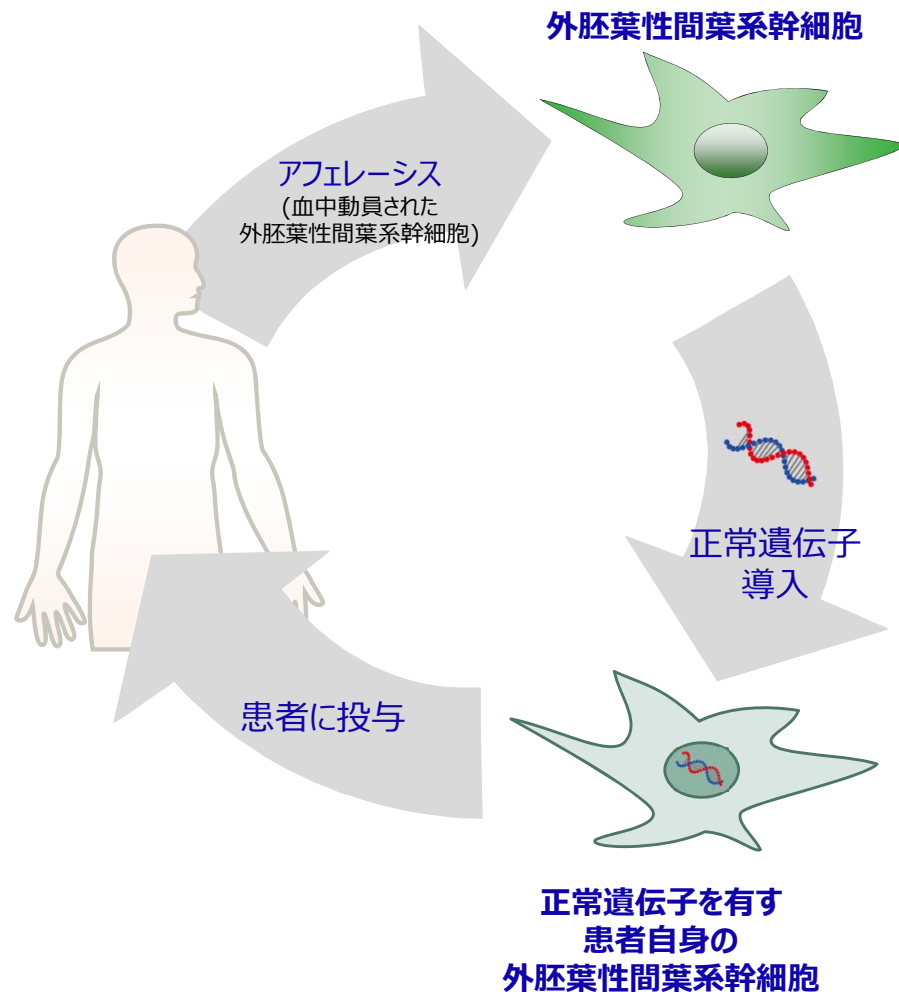
手法

遺伝病患者本人の間葉系幹細胞に対し、正常な遺伝子を導入し、患部に移植する



期待される効果

- 治療用遺伝子産物による疾患治療効果が期待できる。
- 外胚葉性間葉系幹細胞が有する組織修復促進作用（細胞遊走作用、トロフィック効果、免疫調節作用、瘢痕調節効果など）が期待できる。
- 自己の細胞を使用するため免疫拒絶反応の軽減が期待できる。
- 間葉系幹細胞自身に免疫寛容効果があるため、生着期間の延長が期待できる。



Appendix

- 1 再生誘導医薬の発見
- 2 パイプライン概要
 - 2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)
 - 2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)
 - 2-3 幹細胞遺伝子治療(PJ-5)
- 3 モデル動物試験詳細
- 4 その他

マウス表皮水疱症（7型コラーゲン遺伝子変異）モデルに対するHMGB1ペプチドの治療効果

前肢指の癒着

(癒痕の改善)

HMGB1ペプチド

コントロール*1)

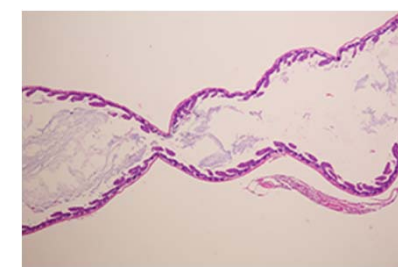


小腸粘膜の保護・再生

(粘膜上皮の正常化、癒痕拘縮の改善)

HMGB1ペプチド

コントロール



(HE染色)

表皮水疱症（指定難病）

国内0.1万人*2)、米国0.5万人*3)

*2) 難病情報センター

*3) JAMADermatology Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry

投薬により、皮膚の癒痕抑制効果、消化管の症状改善が認められた⇒Ph2実施中

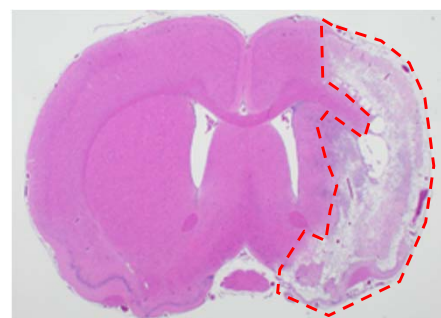
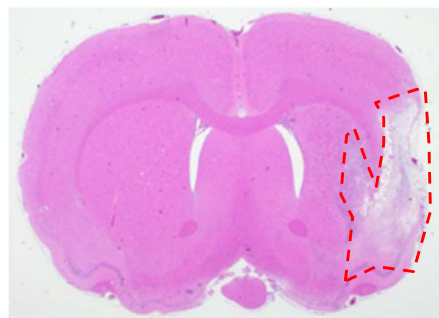
*1) コントロールは未治療の疾患モデル（以下スライド同）
(出所) 当社と大阪大学との共同研究

Rat中大脳動脈閉塞（脳梗塞）モデルに対するHMGB1ペプチドの治療効果

脳保護(梗塞巣の縮小)

HMGB1ペプチド

コントロール



(HE染色)

梗塞巣

(出所) 当社と大阪大学との共同研究

脳梗塞

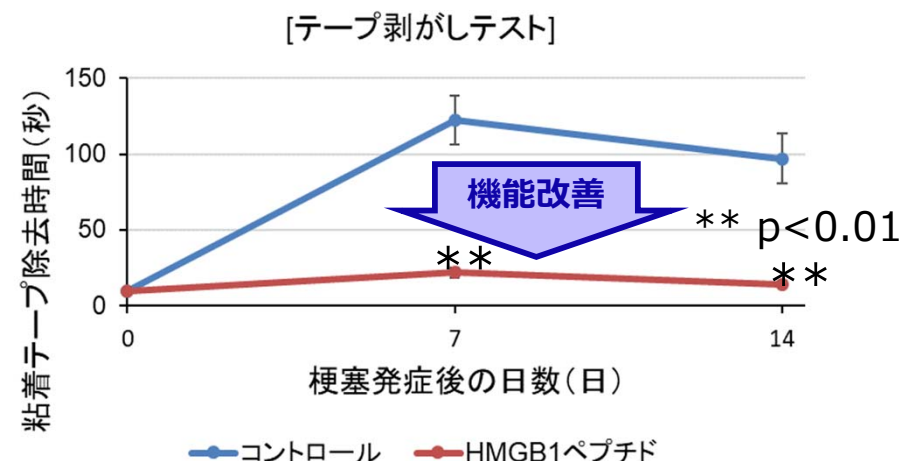
急性期：国内16.7万人*1)、米国61万人*2)
慢性期：国内117.9万人*1)、米国720万人*2)

*1) 平成26年 患者調査 厚生労働省

*2) the American Heart Association "Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update" P375

神経機能改善（感覚運動機能の回復）

障害側の手に張り付けた粘着テープ除去時間を測定



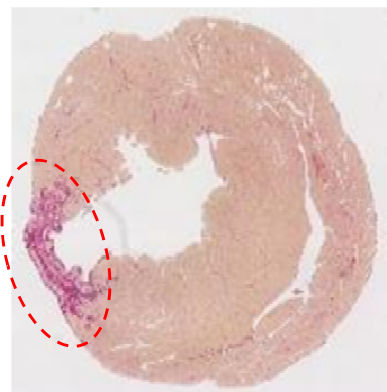
(出所) 当社と大阪大学との共同研究

脳梗塞発症後の投与により、脳保護作用及び神経機能改善作用を示す⇒Ph2準備中

Rat虚血性心筋症(陳旧性心筋梗塞) モデルに対するHMGB1ペプチドの治療効果

線維化抑制(線維化領域が減少)

HMGB1ペプチド



(出所) 当社と大阪大学との共同研究

コントロール



(Sirius red染色)

梗塞巣

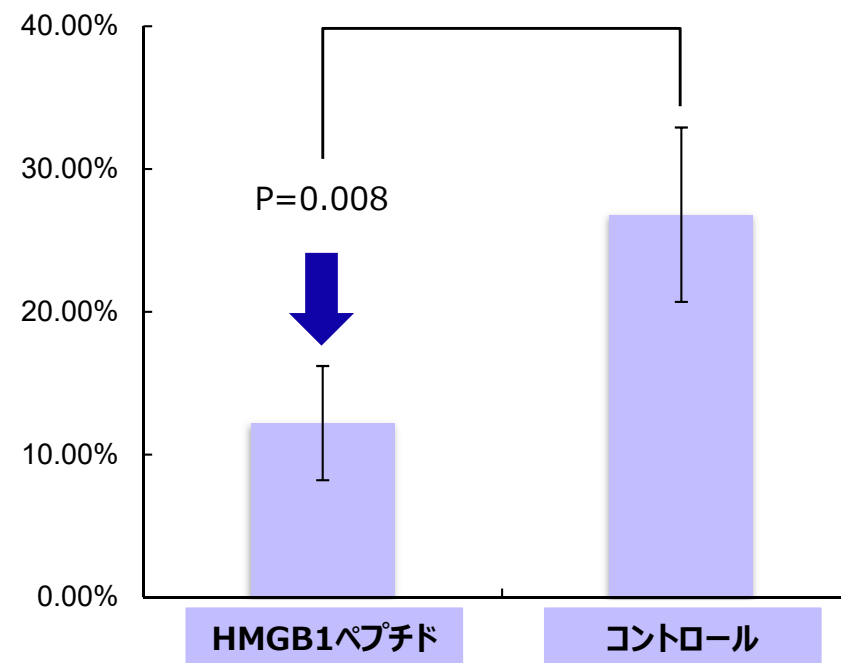
心疾患(虚血性心疾患)

急性期：国内0.7万人

慢性期：国内77.9万人

(出所) 平成26年 患者調査 厚生労働省

左室線維化領域面積の減少 (左心室の線維化が著明に減少)



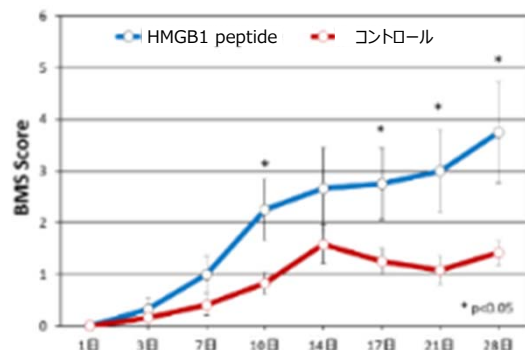
(出所) 当社と大阪大学との共同研究

拡張型心筋症発症後のHMGB1ペプチド投与により、心筋の線維化が抑制された

幅広い疾患領域におけるモデル動物試験により、有効性を確認

前臨床試験段階

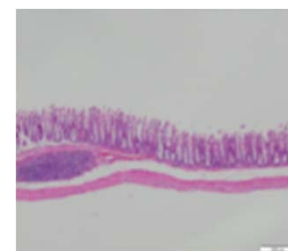
脊髄損傷



運動歩行運動指標が時間経過とともに有意に回復

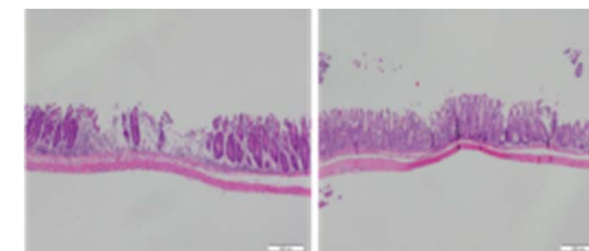
潰瘍性大腸炎（指定難病）

正常大腸



精製水

疾患マウス



コントロール

HMGB1ペプチド

潰瘍の状態が回復していることを確認

(出所) 当社と大阪大学との共同研究

患者QOLが低く、有効な治療法が存在しない

- ✓ 日本の患者数は急性期0.5万人^{*1)}、慢性期20万人^{*1)}、米国は急性期1.8万人^{*2)}、慢性期28.8万人^{*2)}と推計
- ✓ 治療法は急性期の脊髄の固定と除圧術、慢性期はリハビリテーション。重症患者には車椅子、装具の装着

- ✓ 日本の患者数は16.6万人^{*3)}、米国は94万人^{*4)}と推計
- ✓ 内科的継続治療が必要で、重症患者は外科的治療が必要となり、QOLが低下

*1) NPO法人 日本せきずい基金 創立15周年記念事業報告書 2015年2月28日発行

*2) National Spinal Cord Injury Statistical Center "Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance – 2018 SCI Data Sheet"

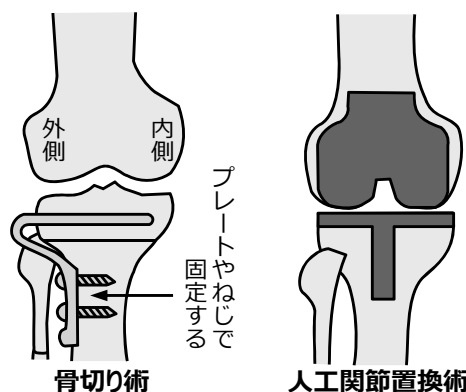
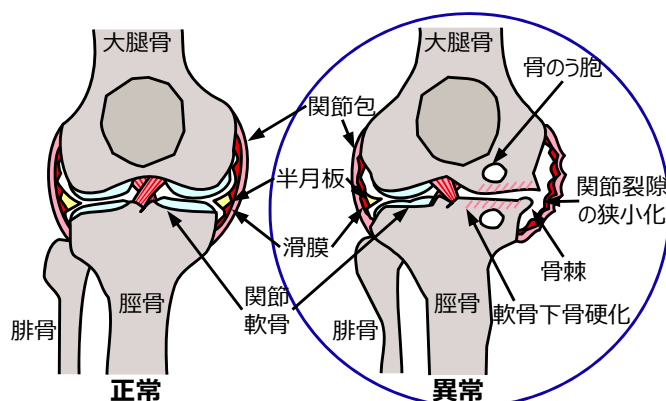
*3) 平成29年度衛生行政報告例 厚生労働省 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数

*4) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.

HMGB1ペプチドにより動員された細胞が軟骨に分化

前臨床試験段階

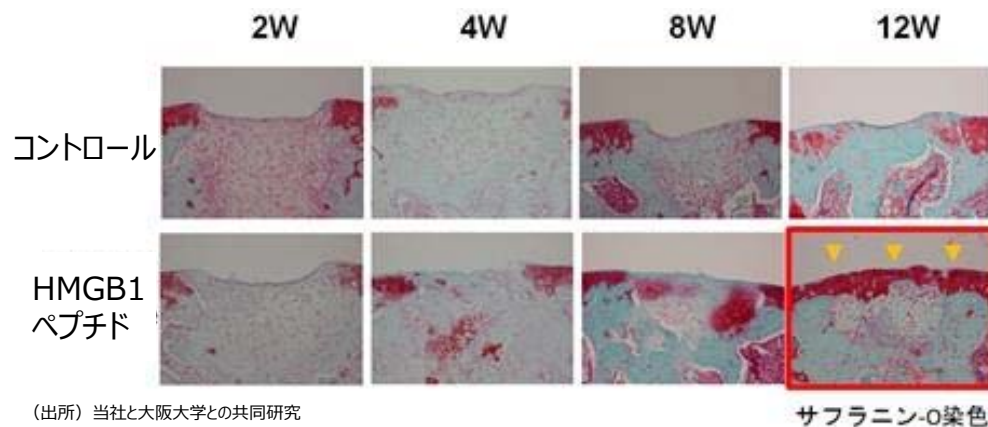
外傷性軟骨損傷・変形性膝関節症



- ✓ 日本の変形性膝関節症の有症状患者数は800万人^{*1)}
- ✓ 高齢者になるほど罹患率が高い
- ✓ 軽度では鎮痛薬（内服・外用）や膝関節内へのヒアルロン酸注射が処方される
- ✓ 根治療法は無く、重度ではQOLの低下が著しく、外科的治療法が必要

*1) 理学療法診療ガイドライン（2011年）、日関病誌 2016「変形性関節症治療の国内外のガイドライン」

HMGB1ペプチドによる軟骨再生を確認



（出所）当社と大阪大学との共同研究

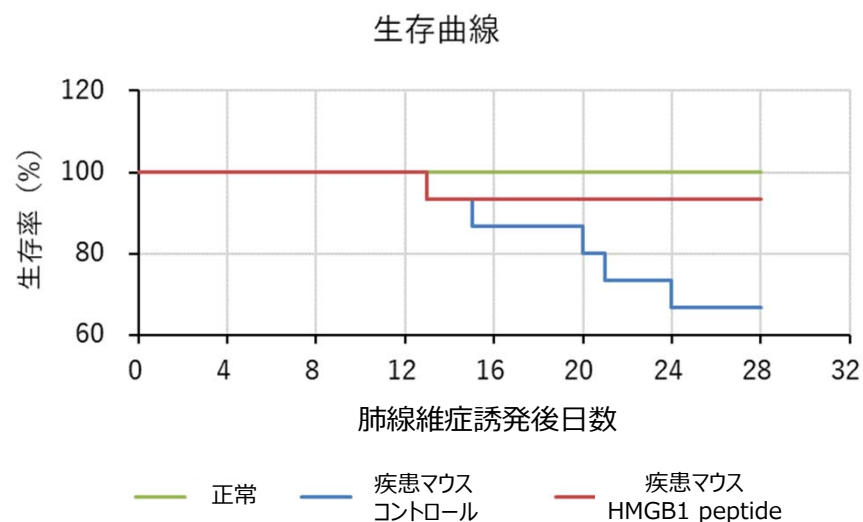
HMGB1ペプチドにより血中誘導された骨髄由来間葉系幹細胞により軟骨が再生（▼で示した赤く染色された部分）

医薬品による変形性膝関節症等の根治療法が期待

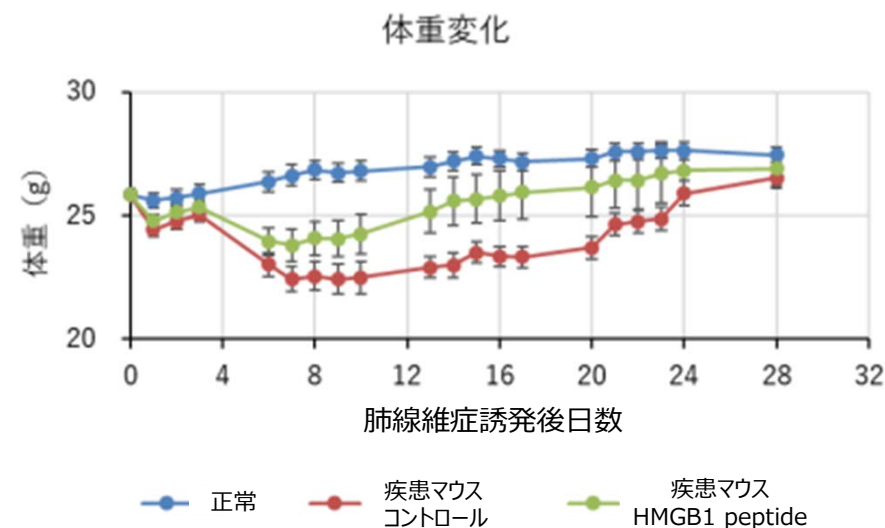
肺線維症モデルに対するHMGB1ペプチドの治療効果

前臨床試験段階

生存率の改善効果



体重減少の抑制



肺線維症誘発後の投与により、生存率の改善傾向がみられ、体重減少が抑制された

外傷性脳損傷(TBI)モデルに対するHMGB1ペプチドの治療効果

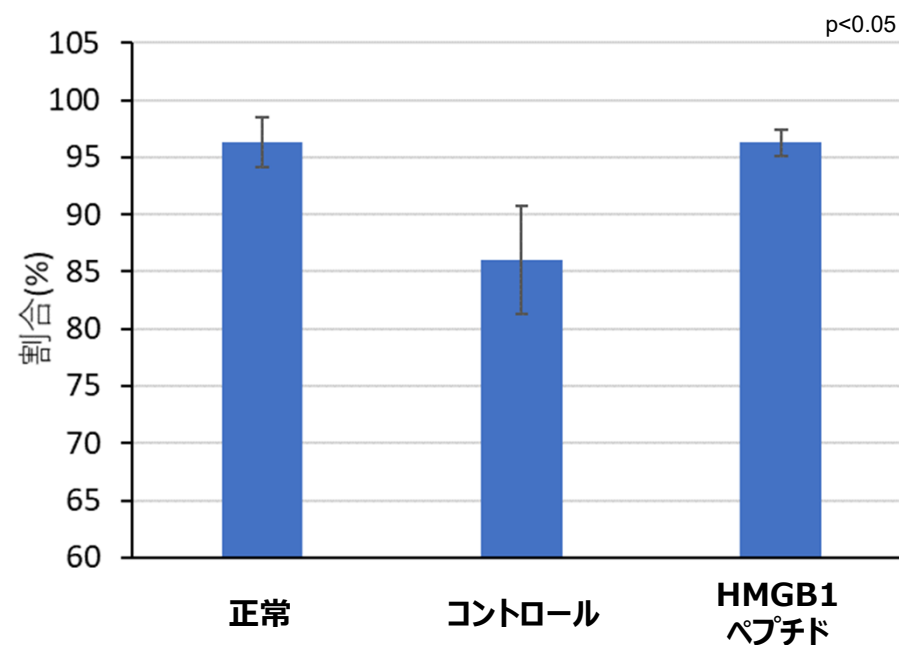
前臨床試験段階

(N=10)

損傷部位の改善効果



右脳皮質に対する左脳皮質の割合(%)

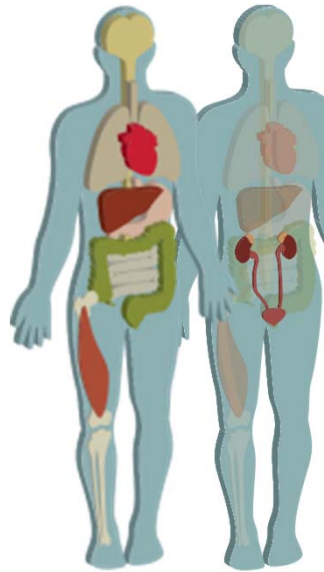


外傷性脳損傷誘発後の投与により、損傷部位の改善傾向がみられた

Appendix

- 1 再生誘導医薬の発見
- 2 パイプライン概要
 - 2-1 再生誘導医薬(PJ1-HMGB1ペプチド、PJ2-新規ペプチド、PJ3-新規タンパク)
 - 2-2 治療用自己細胞採取デバイス(PJ-4)
 - 2-3 幹細胞遺伝子治療(PJ-5)
- 3 モデル動物試験詳細
- 4 その他

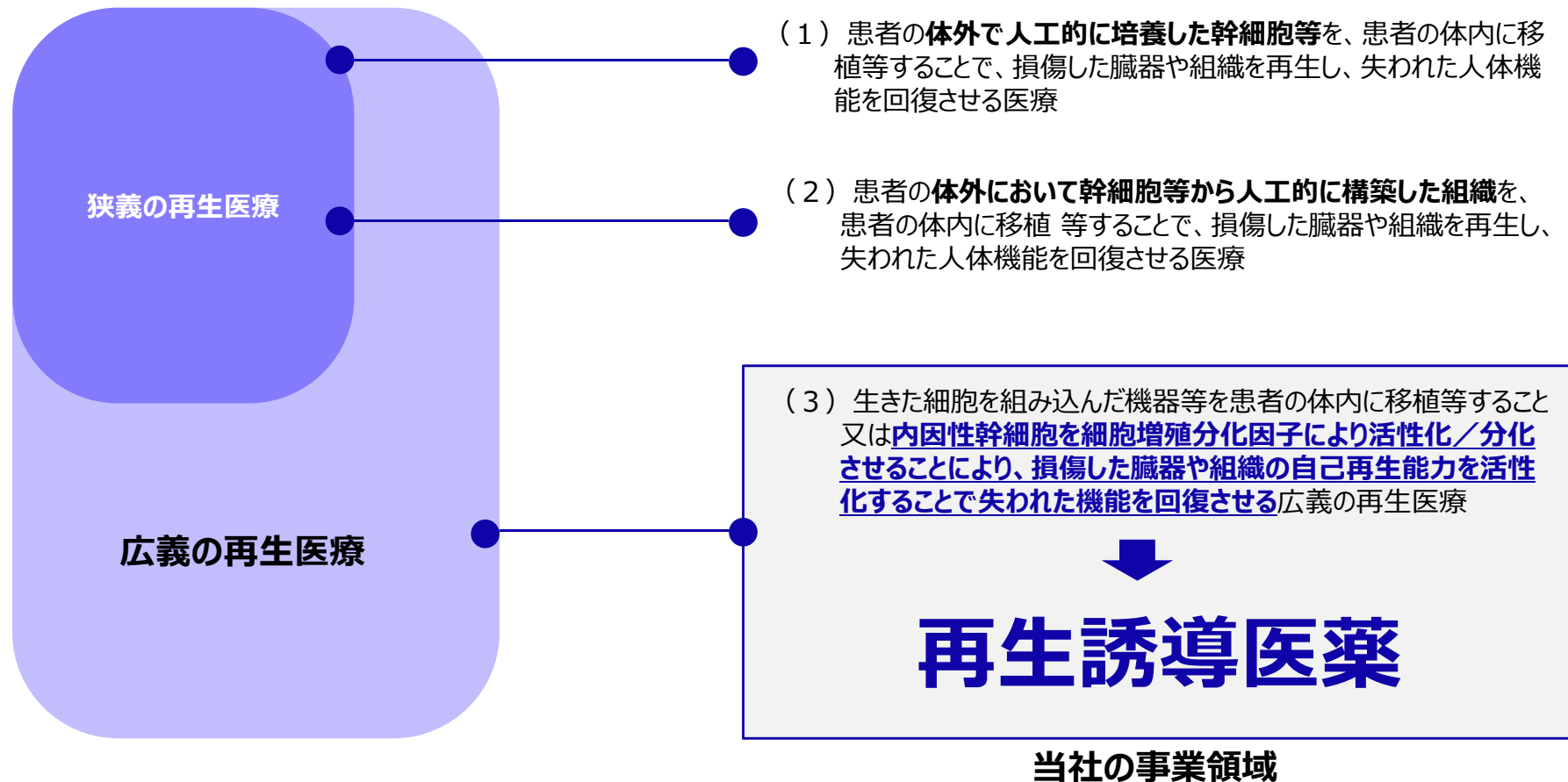
再生誘導医薬により動員される細胞は幹細胞の機能を維持している

	間葉系幹細胞の機能	再生誘導医薬	従来の細胞治療
			
	細胞遊走能	 体外培養を行わないことで高い細胞遊走能を維持	 *1) 細胞を体外培養することで同機能は失われる
	免疫調節能	 従来の細胞治療同様の効果が期待される	 *2) 細胞の移植や静脈注射により、体内での同機能が期待される
	トロフィック能力 (成長因子)	 従来の細胞治療同様の効果が期待される	 *2) 細胞の移植や静脈注射により、体内での同機能が期待される
	線維化調節能	 体外培養を行わないことで高い線維化調節能を維持	 *3) 細胞を体外培養することで同機能は失われる
	組織再生能力	 外胚葉性間葉系幹細胞であり、高い多能性を維持 体外培養を行わないことで高い分化能を維持	 *4) 体外培養により、組織分化能力は維持されない

*1) Front. Immunol., 19 May 2014 E. Eggenhofer *et al.*
 *2) STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2017; 6:1445–1451 Caplan AI *et al.*
 *3) Front. Physiology, November 2016 | Volume 7 | Article 548 P. Prieto *et al.*
 *4) Stem Cell Research & Therapy 2018; 9:131 Yang *et al.*

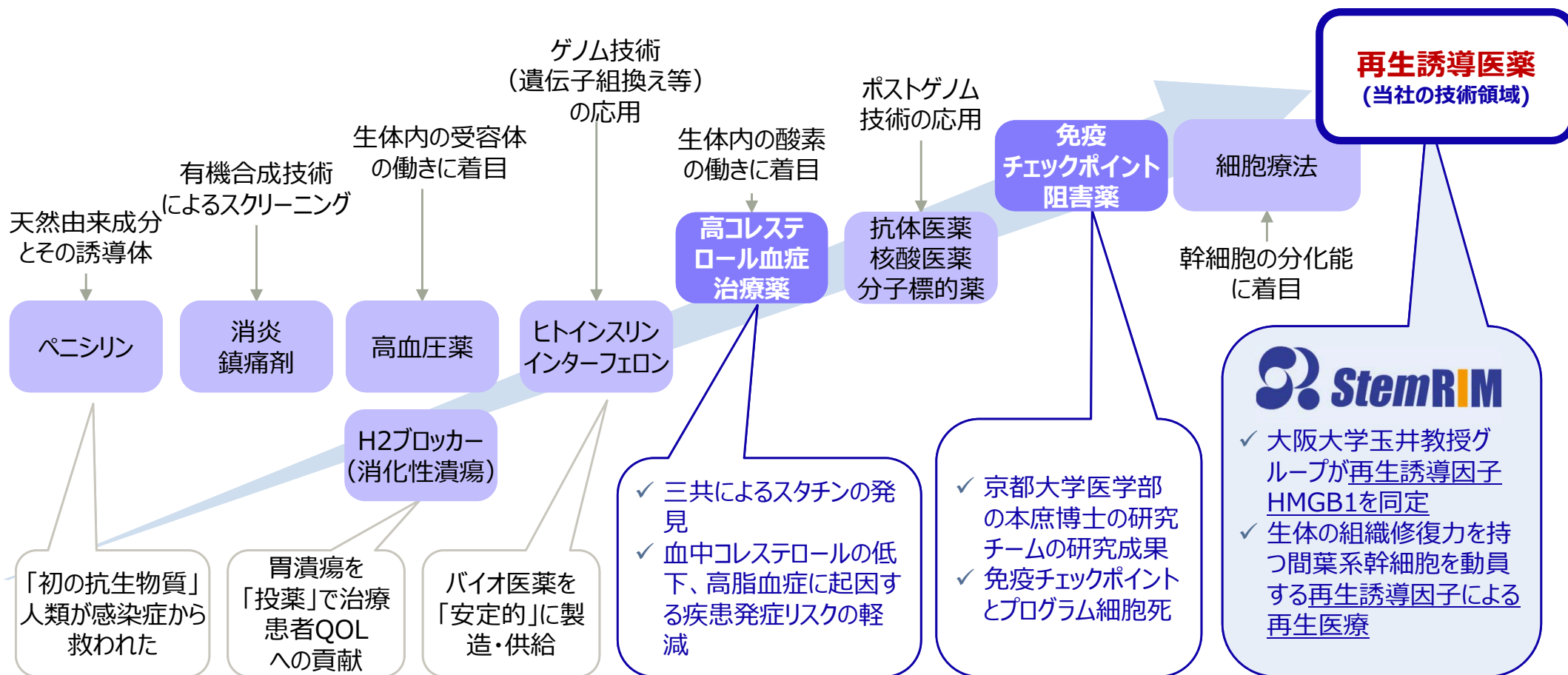
再生誘導医療は、内因性幹細胞を活性化/分化させるアプローチをとる「再生医療」の一種

再生医療の定義 (内閣府：総合科学技術会議)



当社は「再生誘導医薬」という革新的次世代再生医療により、医療の未来へ新たな革命をもたらすことを目指す

科学の発展にともない革新的な医薬品が創製されてきた



- 難病情報センター
- 厚生労働省
 - 「平成10年度疫学調査班」
 - 「平成23年 患者調査（傷病分類編）推計患者総数」
 - 「平成26年 患者調査（傷病分類編）推計患者総数」
 - 「平成29年度衛星行政報告例：特定医療費（指定難病）受給者証所持者数」
- 日本理学療法士協会
 - 「変形性膝関節症 理学療法診療ガイドライン 第1版（2011年）」
- NPO法人日本せきずい基金
 - 「創立15周年記念事業報告書（2015年2月28日発行）」
- 山口大学医学系研究科 濱野幸一教授
 - 「研究成果報告（2016年）」
- 一般社団法人 日本肝臓学会
 - 「肝がん白書2015」
- Vanderbilt University School of Medicine
 - 「Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry」
- The American Heart Association
 - 「Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update」
- Arthritis Foundation
 - 「Arthritis By The Numbers – Book of Trusted Facts & Figures 2018」
- National Spinal Cord Injury Statistical Center
 - 「Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance 2018」
- Lancet (London, England)
 - 「Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies (2018.12.23)」
- The United States Census Bureau International Programs International Data Base
- University of Michigan Health System
 - 「National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)」
- American Association for the Study of Liver Diseases
 - 「Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease」
- National Organization for Rare Disorders
 - 「Rare Disease Database」
- Centers for Disease Control and Prevention
 - 「Reducing Severe Traumatic Brain Injury in the United States」