



株式会社 ステムリム

## 成長可能性に関する説明資料 part3 (全 4part)

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は負いません。

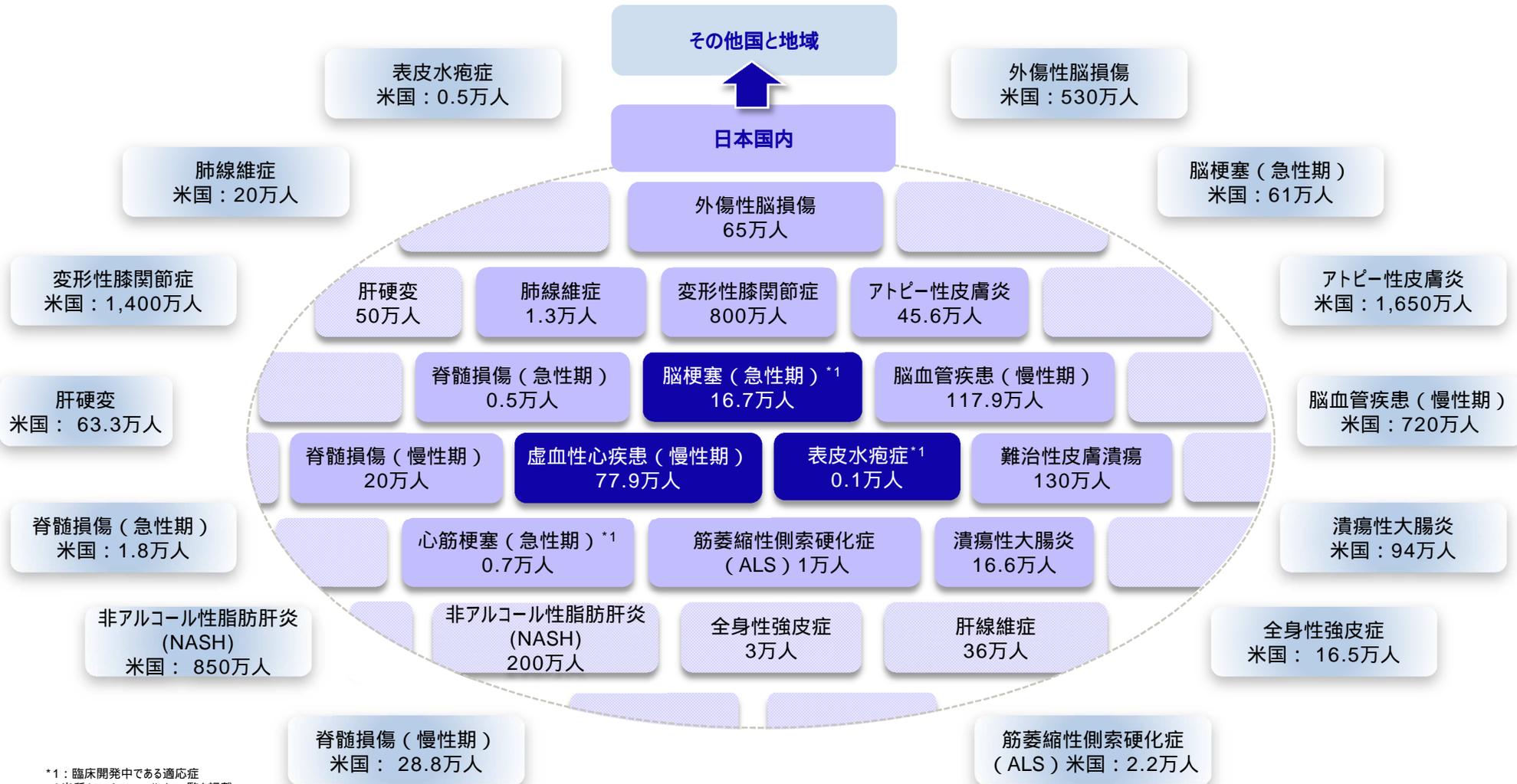
## 【将来見通しに関する注意事項】

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。

## 5 成長戦略

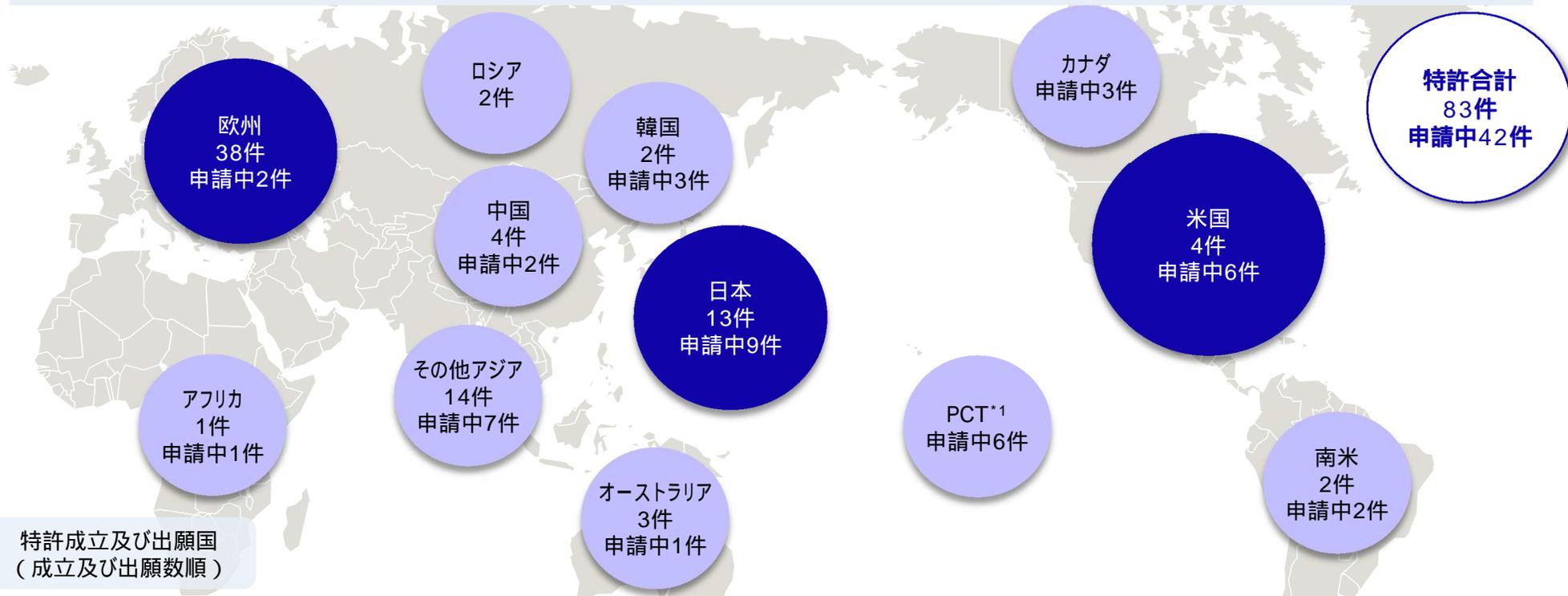
---

## 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



特許成立及び出願国  
(成立及び出願数順)



\*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

動物実験施設の設定

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が想起された。**骨髄と各臓器は血管を介して繋がっている。例えば、骨髄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、血液を介して骨髄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、骨髄内の“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髄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髄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<sup>\*1</sup>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)

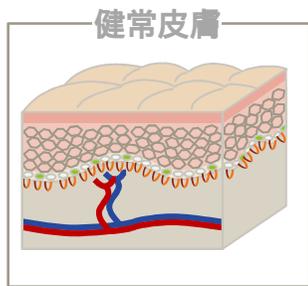
3 モデル動物試験詳細

4 その他

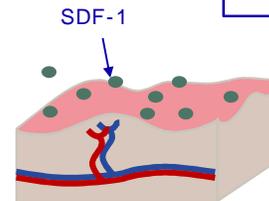
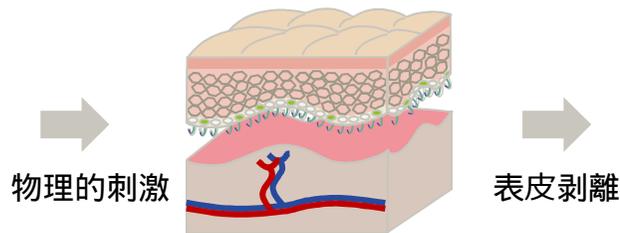
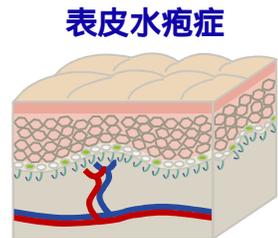
## PJ1 (HMGB1ペプチド) 表皮水疱症(難病指定)を対象としたPh2(医師主導治験)を実施中

表皮水疱症とは(指定難病36)

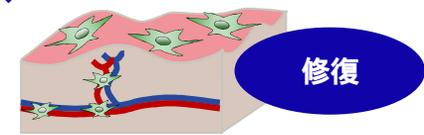
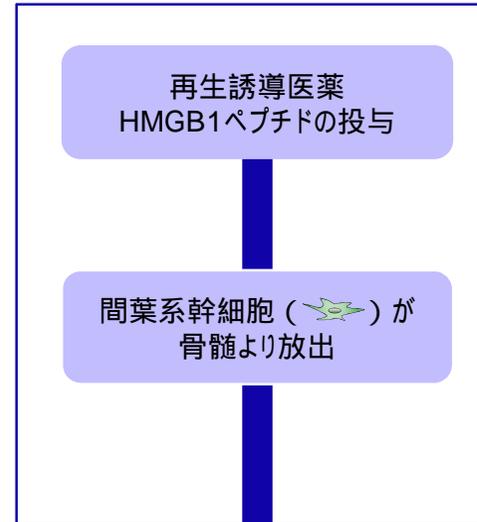
- 7型コラーゲン遺伝子異常による難治性皮膚疾患



正常な7型コラーゲン  
異常な7型コラーゲン



### 再生誘導による治療アプローチ



✓ 表皮水疱症患者は7型コラーゲン遺伝子に異常

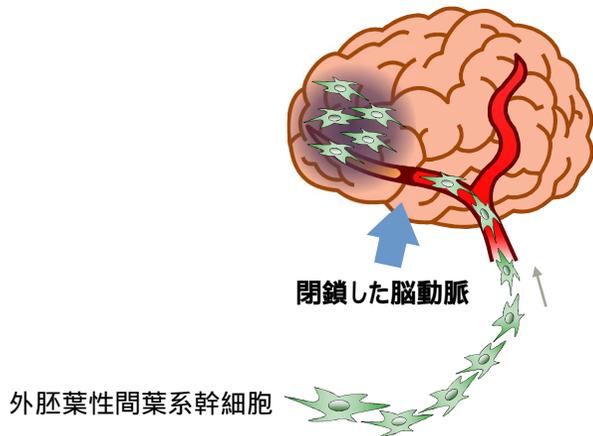
✓ 弱い刺激であっても表皮と真皮が分離

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

✓ SDF-1 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

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

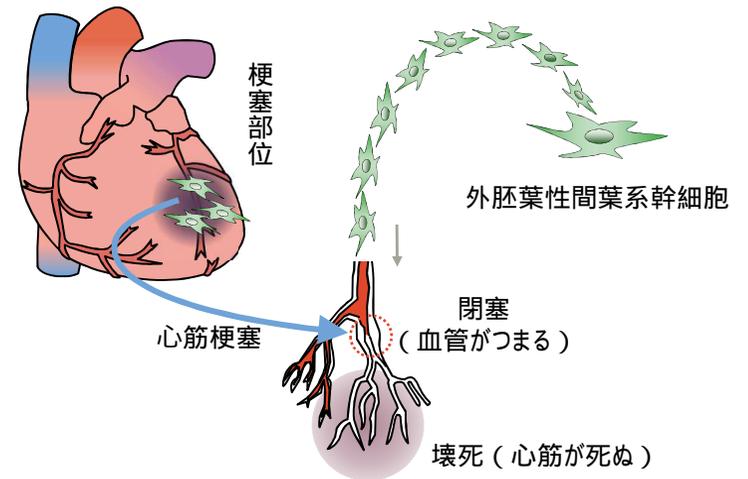
脳梗塞 (急性期及び慢性期)



- 免疫調整能
- 栄養因子分泌
- 線維化調節

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 (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

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

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

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

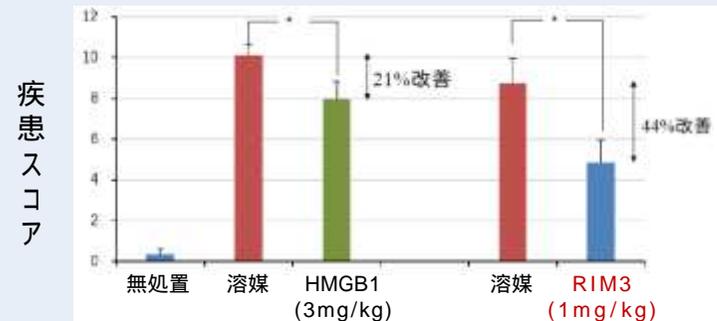
大阪大学及び当社共同で開発した  
新規再生誘導候補物質  
スクリーニング系



- 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

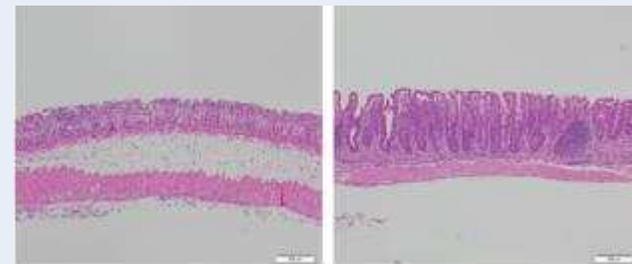
一つの候補ペプチド(RIM3(PJ2-1))については潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける動物試験で高い効果を確認

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HMGB1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

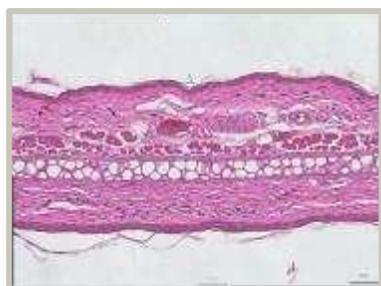
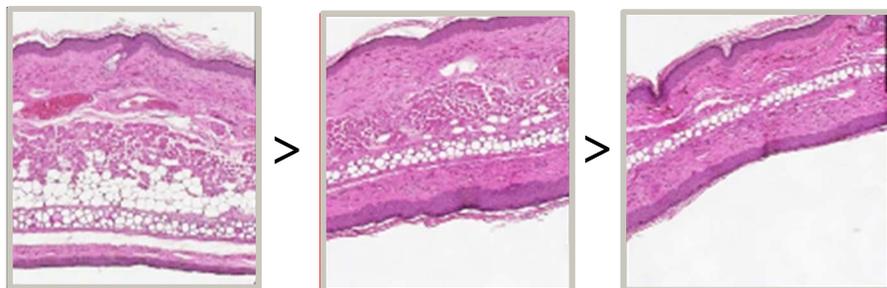
皮膚病理組織

(HE染色)

コントロール

RIM3 0.5mg/kg

RIM3 1.5mg/kg

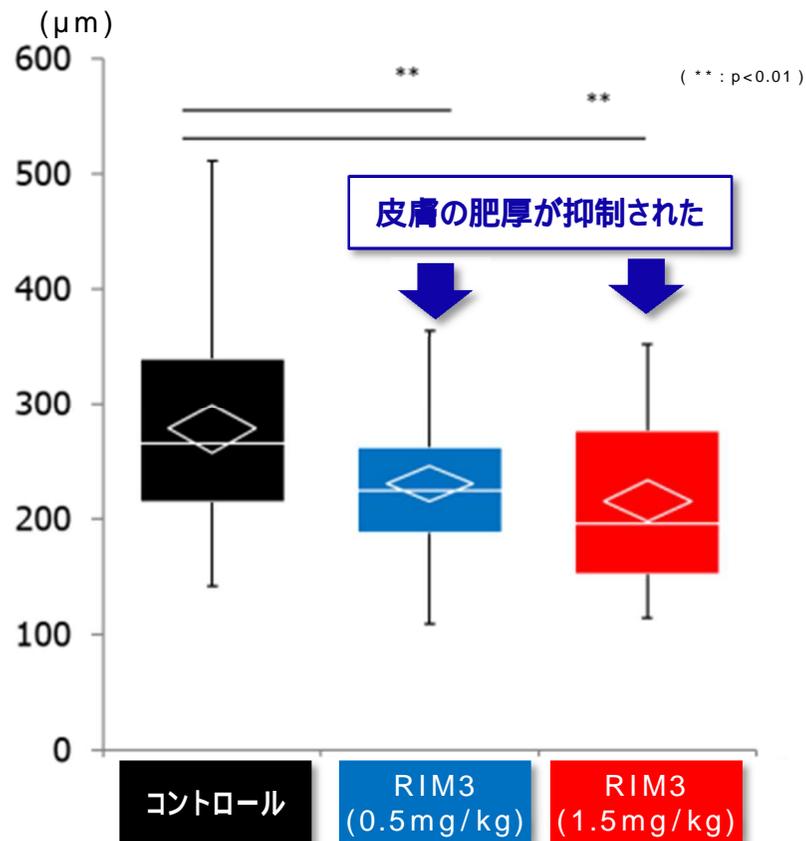


正常皮膚

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

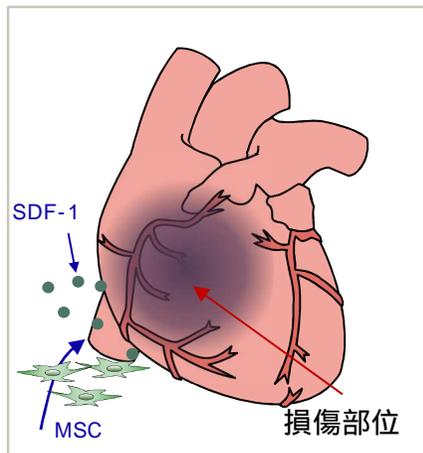
(出所) 当社と大阪大学との共同研究

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

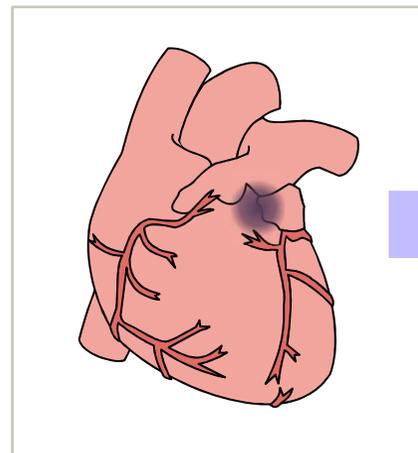
損傷部位が大きい場合



- 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

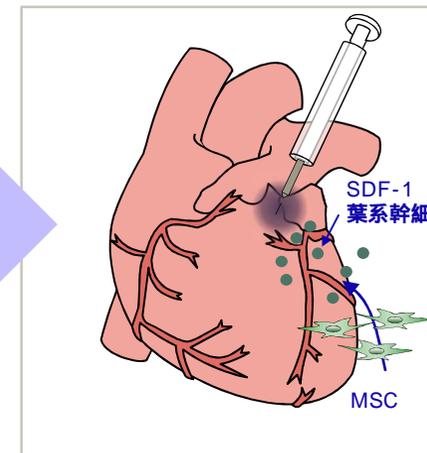
損傷部位が小さい場合  
OR  
時間が経過している場合



- 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

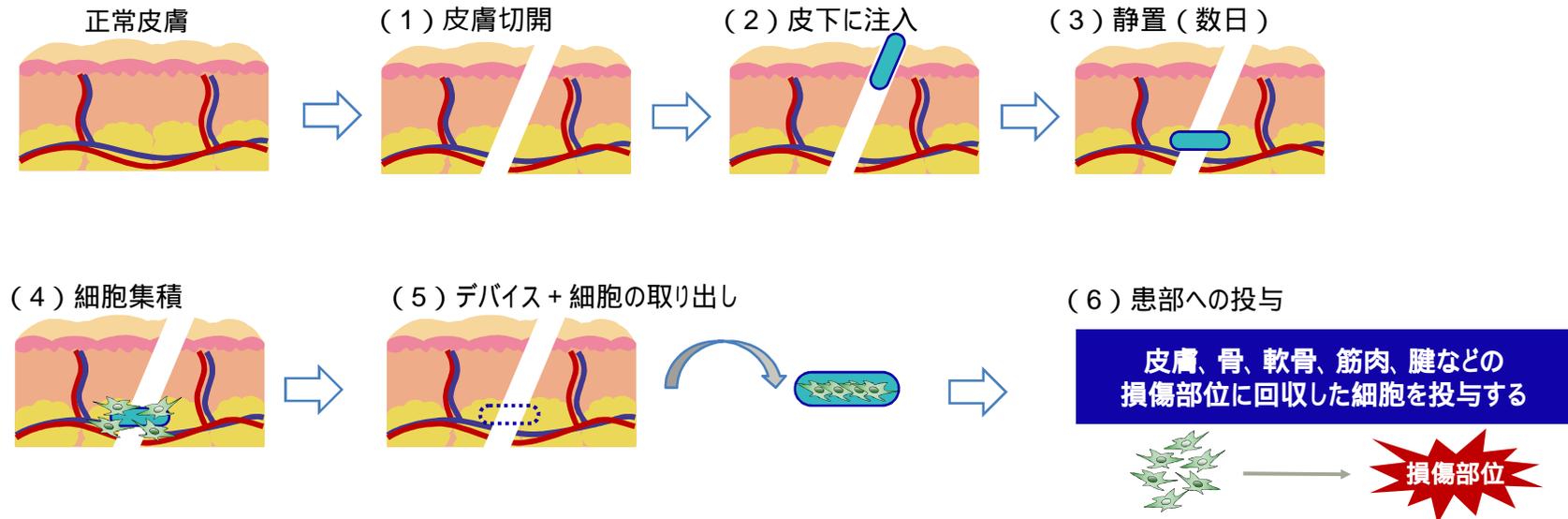
= 間葉系幹細胞の損傷部位修復効果を最大限に引き出す

- ✓ 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、癒痕調節効果など）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。

