

2019年7月期 決算説明会補足資料 (2/2)

株式会社 ステムリム



(東証マザーズ：4599)

代表取締役社長 岡島 正恒

2019年9月13日

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。



本資料は、本資料の日付現在において有効な経済、規制、市場及びその他の条件に基づいており、当社又は当社の代表者のいずれも、本資料の情報が正確又は完全であることを保証するものではありません。今後の動向が本資料に含まれる情報に影響を与える可能性があります。当社又は当社の代表者のいずれも、本資料に含まれる情報を更新、改訂又は確認する義務を負いません。本資料に含まれる情報は、事前に通知することなく変更されることがあり、当該情報の変更が重大なものとなる可能性もあります。

また、本資料に記載されている将来予想に関する記述は、当社が現在入手可能な情報を勘案した上での、当社の現時点における仮定及び判断に基づくものであり、既知及び未知のリスク、不確実性その他の要因を含んでいます。当該リスク、不確実性その他の要因により、当社の実際の業績又は財務状態が、将来予想に関する記述により表示又は示唆されている将来の業績又は財務状態から大きく乖離する可能性があります。


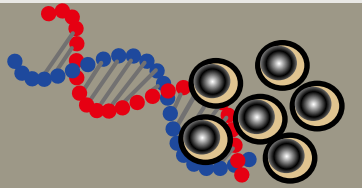
当社以外の会社又は当事者に関連する情報又はそれらにより作成された情報は、一般的に入手可能な情報及び本資料で引用されているその他の情報に基づいており、当社は、当該情報の正確性及び適切性を独自に検証しておらず、また、当該情報に関して何らの保証もするものではありません。

本資料は、当社の関連情報の開示のみを目的として作成したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。当社の有価証券への投資判断は、ご自身の判断で行うよう、お願いいたします。また、本資料に基づいて被ったいかなる損害についても、当社及び情報提供者は一切責任を負いかねます。

なお、本資料及びその記載内容について、当社の書面による事前の同意なしに、公開又は利用することはできません。

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

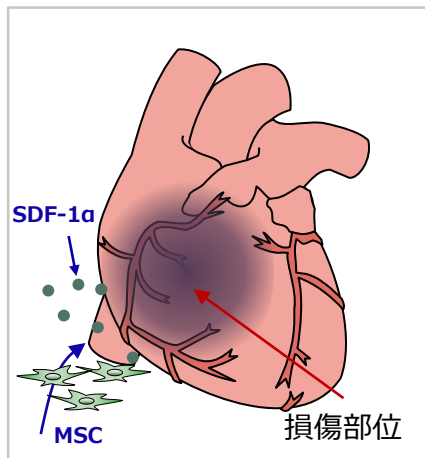
技術領域	プロジェクト(PJ1~PJ5)
<p>再生誘導医薬</p>	 <p>Mode of action A</p> <p>Mode of action B</p> <p>PJ1-HMGB1 peptide 01-表皮水疱症 02-脳梗塞 03-心筋症 PJ2-新規ペプチド PJ3-新規タンパク</p>
<p>治療用自己細胞採取 デバイス</p>	 <p>PJ4-生体内治療用（幹）細胞採取デバイス</p>
<p>幹細胞遺伝子治療</p>	 <p>PJ5-間葉系幹細胞遺伝子治療</p>

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	[Progress bar]				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	[Progress bar]						
	-03	同上	心筋症 (虚血性心筋症・拡張型心筋症)	大阪大学	[Progress bar]				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)	[Progress bar]					-	
	-02	再生誘導医薬新規ペプチドA	複数の組織損傷疾患	自社 (提携予定)	[Progress bar]					-	
	-03	再生誘導医薬新規ペプチドB	複数の組織損傷疾患	自社 (提携予定)	[Progress bar]					-	
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)	[Progress bar]					-	
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)	[Progress bar]				ND	-	
PJ5	-01	幹細胞遺伝子治療	表皮水疱症	自社 (提携予定)	[Progress bar]				第I/II相試験	なし	-

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

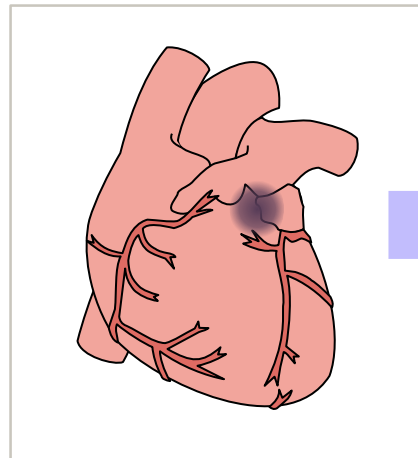
損傷部位が大きい場合



- 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

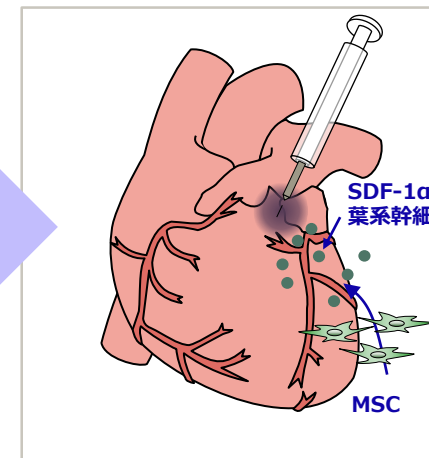
損傷部位が小さい場合
or
時間が経過している場合



- 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

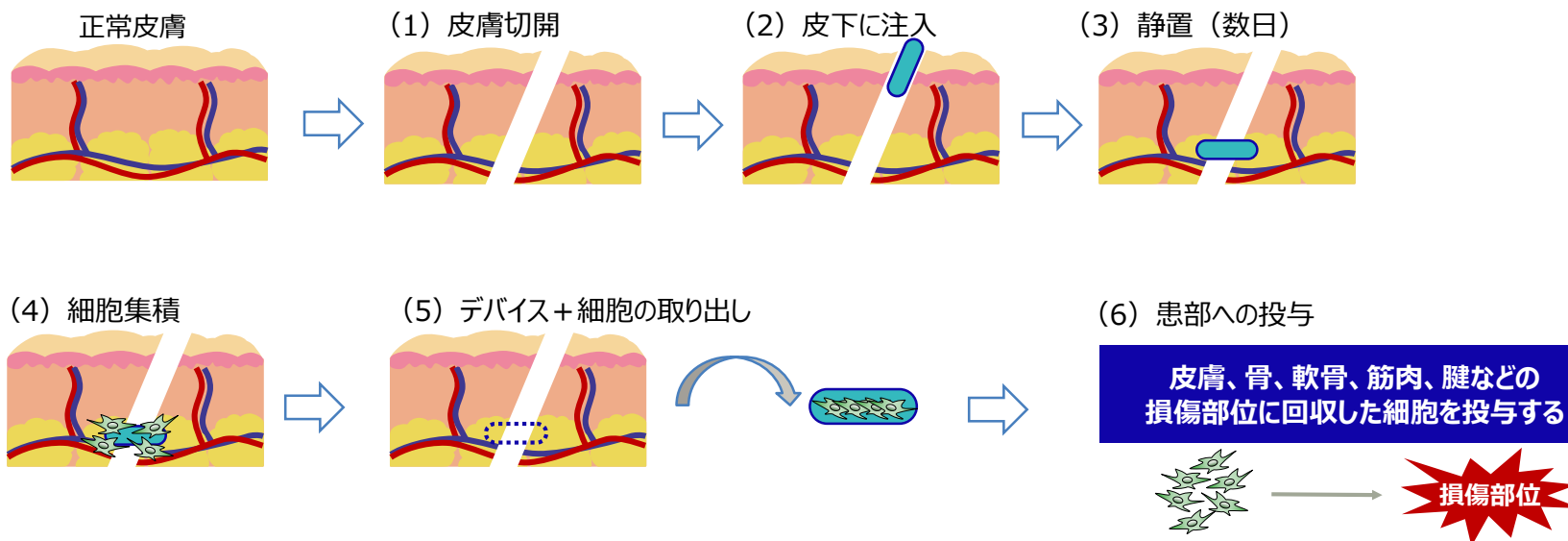


- 局所投与もしくは静脈注射により、生体内の間葉系幹細胞を効率よく幹部を集積させる作用

= 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

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

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

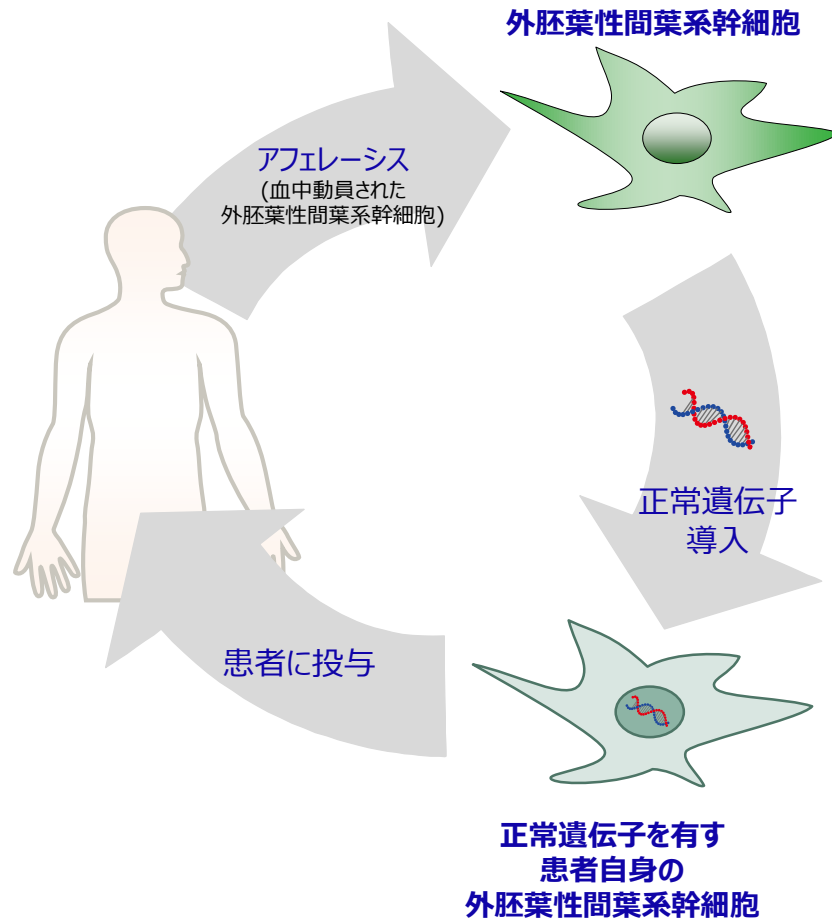
手法

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

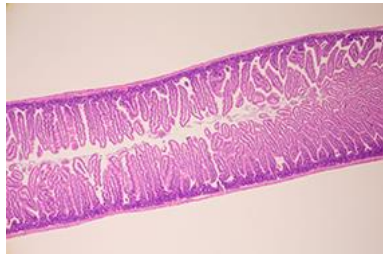
- 治療用遺伝子産物による疾患治療効果が期待できる。
- 外胚葉性間葉系幹細胞が有する組織修復促進作用（細胞遊走作用、トロフィック効果、免疫調節作用、癒痕調節効果など）が期待できる。
- 自己の細胞を使用するため免疫拒絶反応の軽減が期待できる。
- 間葉系幹細胞自身に免疫寛容効果があるため、生着期間の延長が期待できる。



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

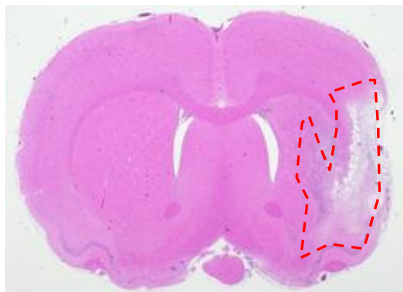
コントロール



(HE染色)

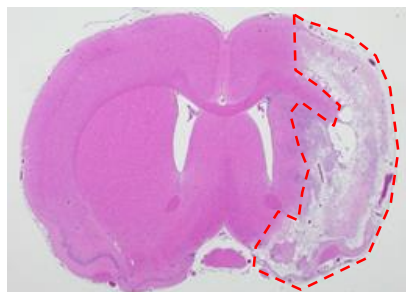
PJ1 : 脳梗塞 脳保護(梗塞巣の縮小)

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

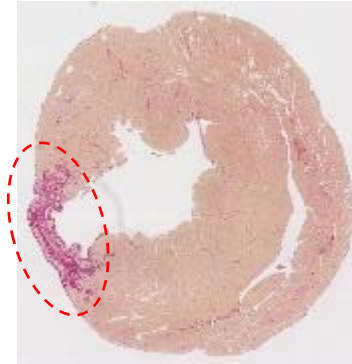


(HE染色)

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)

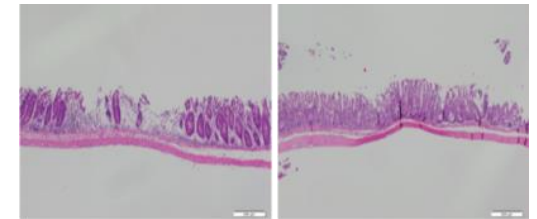
正常大腸



精製水

(出所) 当社と大阪大学との共同研究

疾患マウス

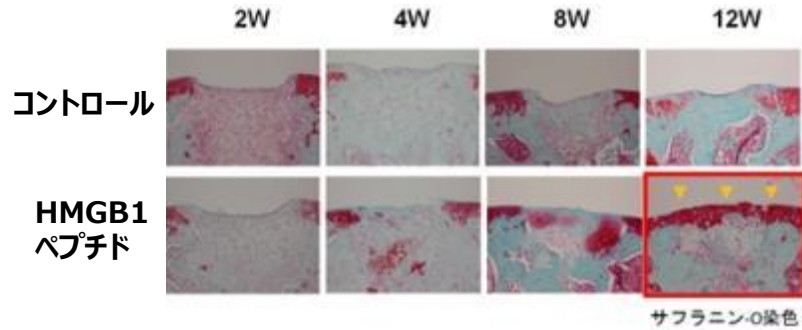


コントロール

HMGB1ペプチド

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

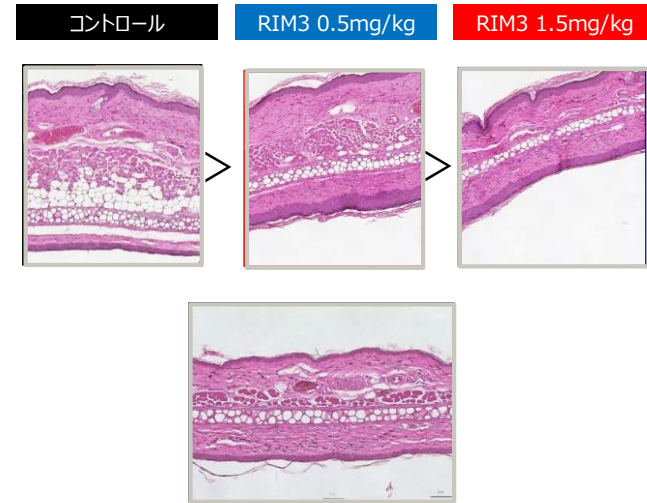
損傷部位の再生を確認



(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

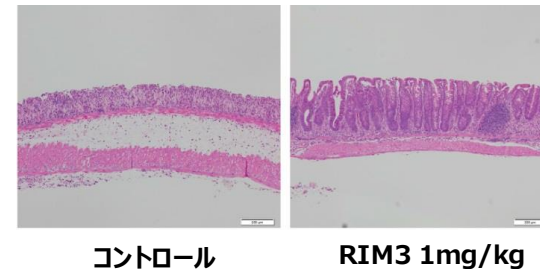
(HE染色)



(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 2019年7月期 事業活動の概況

年月	事業活動
2018年 8月	塩野義製薬(株)からライセンス契約に基づく臨床試験データ使用料を受領
11-12月	HMGB1ペプチドの心筋症に対する治療効果について学会発表(AHA Scientific Sessions 2018)および論文発表(PLoS One. 2018 Dec 5;13(12)) ※P.35
2019年 3月	HMGB1ペプチドについて、複数の疾患モデルを用いた薬効試験の成績を日本再生医療学会において発表(表皮水疱症 / 虚血性心疾患 / 膝関節軟骨損傷) ※P.36
4月	塩野義製薬(株)による脳梗塞のPh2臨床試験が開始
6月	HMGB1ペプチドの肝硬変モデルに対する治療効果(AST、ALTなどの値が著名に改善及び線維化の改善が認められた)を確認 ※出所 新潟大学
8月	東証マザーズに新規株式上場

RESEARCH ARTICLE


The administration of high-mobility group box 1 fragment prevents deterioration of cardiac performance by enhancement of bone marrow mesenchymal stem cell homing in the delta-sarcoglycan-deficient hamster

Takashi Kido¹*, Shigeru Miyagawa¹, Takasumi Goto¹, Katsuto Tamai², Takayoshi Ueno¹, Koichi Toda¹, Toru Kuratani¹, Yoshiki Sawa¹†

1 Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, **2** Department of Stem Cell Therapy Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

* These authors contributed equally to this work.

† sawa-p@surg1.med.osaka-u.ac.jp

 OPEN ACCESS

Citation: Kido T, Miyagawa S, Goto T, Tamai K, Ueno T, Toda K, et al. (2018) The administration of high-mobility group box 1 fragment prevents deterioration of cardiac performance by enhancement of bone marrow mesenchymal stem cell homing in the delta-sarcoglycan-deficient hamster. *PLoS ONE* 13(12): e0202838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202838>

Editor: Meijing Wang, Indiana University School of Medicine, UNITED STATES

Received: August 6, 2018

Accepted: November 15, 2018

Abstract

Objectives

We hypothesized that systemic administration of high-mobility group box 1 fragment attenuates the progression of myocardial fibrosis and cardiac dysfunction in a hamster model of dilated cardiomyopathy by recruiting bone marrow mesenchymal stem cells thus causing enhancement of a self-regeneration system.

Methods

Twenty-week-old J2N-k hamsters, which are δ -sarcoglycan-deficient, were treated with systemic injection of high-mobility group box 1 fragment (HMGB1, n = 15) or phosphate buffered saline (control, n = 11). Echocardiography for left ventricular function, cardiac

SY-05-1

生体内組織幹細胞補充メカニズムを利用した幹細胞再生誘導医薬開発

筆頭著者

大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学
玉井 克人 (たまい かつと)

抄録

生体組織の恒常性維持は、それぞれの組織に常在する組織幹細胞の活動性に依存している。組織幹細胞は、生理的組織環境では不均等分裂により分化細胞を供給して組織・臓器の恒常性を維持する一方、損傷組織環境では、残存組織幹細胞は均等分裂を活性化して失われた組織幹細胞の数的回復を図ることにより、損傷組織の再生を可能にする。近年、組織幹細胞それ自身の新たな再生メカニズムとして、分化細胞の脱分化による組織幹細胞再生機序の存在が明らかとなりつつある。しかし、広範囲の組織壊死では組織幹細胞、分化細胞共に同時に大量喪失するため、上述した二つのメカニズムでは組織幹細胞再生は困難である。我々は、皮膚基底膜接着分子の先天欠損により、日常生活の軽微な外力で皮膚に水疱、潰瘍を形成し、全身熱傷様の広範囲表皮壊死を生涯繰り返す遺伝性水疱性皮膚難病「表皮水疱症」の皮膚再生過程における、末梢循環を介した多能性幹細胞の壊死表皮への動員による表皮幹細胞再生機序の存在を仮定して、その証明研究を進めてきた。表皮水疱症マウスモデルを用いた検討により、壊死組織から血中へと放出される核タンパクHMGB1の血中濃度上昇に反応して骨髄内間葉系幹細胞が活性化し、末梢循環を介して表皮壊死領域に集積し、間葉-上皮転換によって表皮幹細胞へと形質を転換することにより、表皮幹細胞の再生を維持していることを見出した。さらに最近我々は、発生学的系譜解析と単一細胞レベル網羅的遺伝子発現解析により、壊死由来因子HMGB1に反応して末梢血中に動員される間葉系幹細胞は外胚葉由来であり、HMGB1刺激により骨髄内で増殖しつつ、その一部が末梢循環へと動員されることを明らかにした。即ち、外胚葉性多能性間葉系幹細胞動員による第3の組織幹細胞再生メカニズムの存在が初めて明確に証明された。また、HMGB1の間葉系幹細胞血中動員活性ドメインを同定し、その化学合成ペプチドをマウス尾静脈より投与することにより、マウス血中に外胚葉性間葉系幹細胞が有意に増加することが示された。これらの基礎研究成果を背景として、我々は健康成人男性を対象としたHMGB1ペプチド第I相医師主導治験を実施し、その安全性および間葉系幹細胞動員活性を確認した。現在我々は、表皮水疱症患者を対象としたHMGB1ペプチド第II相医師主導治験を実施中である。

P-03-119

虚血性心疾患モデルラットへのin vivo imaging応用；HMGB1による骨髄細胞遊走能評価

筆頭著者

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学
後藤 隆純 (ごとう たかすみ)

共著者

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学
宮川 繁 (みやがわ しげる)

抄録

末梢循環を介した幹・前駆細胞の供給は、効率的な組織再生において重要な役割をもつ。皮膚遺伝性難病表皮水疱症の治療法開発を目指すなかで我々は、損傷組織が放出する壊死性因子 (Alarmin) が骨髄を刺激することで末梢循環platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α)陽性細胞 (末梢P α 細胞)を増加させ組織再生を促す、生体内組織再生メカニズムを発見した。末梢P α 細胞の性質・機能解析をするなかで我々は、この細胞が従来報告されていた間葉系幹 (間質) 細胞などのP α 細胞とまったく異なる細胞であることを見出した。そこで今回我々は、末梢P α 細胞の理解を深めるべく、その生体内プールである骨髄に存在するP α 細胞の多様性をシングルセルRNA-seqにより解析した。約5000個を超える細胞のシングルセル解析により、骨髄P α 細胞集団が骨芽細胞・骨芽細胞前駆細胞を含むこと、また既報告に合致してケモカインCXCL12強陽性のP α 細胞を含むことを明らかにした。さらに従来まったく解析されてこなかった、末梢P α 細胞に極めて類似したP α 細胞が骨髄内に存在していることが分かった。これらの知見は、末梢P α 細胞に着目した生体内組織再生メカニズム理解の分子基盤を提供し、難病に対する新規治療法開発の基礎となると考える。

O-20-2

再生誘導医薬HMGB1ペプチドは外胚葉性間葉系幹細胞血中動員により膝関節軟骨損傷を修復する

筆頭著者

大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座/弘前大学大学院医学研究科 整形外科科学講座
對馬 誉大 (つしま たかひろ)

共著者

大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座/弘前大学大学院医学研究科 整形外科科学講座
佐々木 英嗣 (ささき えいじ)

抄録

我々は、骨髄内platelet-derived growth factor receptor alpha (Pa) 陽性細胞が壊死組織由来核タンパクHMGB1に反応して末梢循環を介して壊死組織周囲に集積し、間葉系組織のみならず外胚葉性表皮組織も再生することを報告した。今回我々は、Pa-GFPノックインマウス、P0-Cre/Floxed tdTomato (P0-tdTomato) マウス、Prx1-tdTomatoマウスを利用して、HMGB1ペプチド投与により血中に血中動員されるPa陽性細胞の発生学的系譜解析を行った。その結果、末梢血間葉系細胞はPa⁺/PO^{lin+}/Prx1^{lin-}の外胚葉性系譜を持ち、強い自己複製能力と、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、さらには外胚葉性表皮細胞への分化能力を持つ、外胚葉性間葉系幹細胞であることが示された。さらに、骨髄内Pa細胞の単一細胞網羅的遺伝子発現解析により骨髄内にPa⁺/PO^{lin+}/Prx1^{lin-}外胚葉性系譜を持ち表皮細胞への分化能を持つ外胚葉性間葉系幹細胞が存在すること、この細胞集団がHMGB1に特異的に応答して末梢循環へと動員されることが明らかとなった。膝関節軟骨欠損マウスモデルにHMGB1ペプチドを静脈内投与することにより、軟骨欠損部に外胚葉性間葉系幹細胞が集積し、自然治癒が困難な膝関節軟骨を再生することが明らかとなった。

6 2019年7月期決算報告と2020年7月期業績予想

損益計算書の概要 前年対比

(単位：百万円)

	2018年7月期 (前期実績)	2019年7月期 (当期実績)	差異	(%)	備考
事業収益	200	100	▲100	—	18.7期はマイルストーン収入 19.7期は臨床データ使用料
研究開発費	453	640	186	41%	大学との共同研究費等、新規 PJへの投資拡大
事業費用	575	826	251	44%	研究開発費の増加 上場に向けた管理体制整備
営業利益	▲375	▲726	▲351	△94%	
当期利益	▲323	▲721	▲397	△123%	
役員数	36名	44名	8名	22%	研究員の増員

* 人数は、役員＋従業員の期中平均在職者数

貸借対照表の概要 前年対比

(単位：百万円)

	2018年7月期末 (前期末実績)	2019年7月期末 (当期末実績)	差 異	(%)	備 考
現金及び預金	1,843	2,496	653	35%	VCからの資金調達
流動資産	1,912	2,669	756	40%	
固定資産	11	18	6	57%	
資産合計	1,924	2,687	763	40%	現預金の増加
流動負債	42	75	33	79%	未払法人税等 +18 未払金・未払費用 +12
固定負債	10	16	5	58%	
負債合計	52	91	39	75%	
純資産合計	1,872	2,595	723	39%	
負債純資産合計	1,924	2,687	763	40%	

損益計算書の概要 当期実績対比

(単位：百万円)

	2019年7月期 (当期実績)	2020年7月期 (翌期予想)	差異	(%)	備考
事業収益	100	400	300	—	開発進捗にともなう マイルストーン収入
研究開発費	640	1,136	496	77%	新規PJへの研究開発投資 人員増／研究施設拡張費用
事業費用	826	1,490	664	80%	研究開発費の増加 人員増／管理体制整備
営業利益	▲726	▲1,090	▲364	△50%	
当期利益	▲721	▲1,137	▲416	△57%	

7 新規株式上場による資金調達について

1. 公募増資	株数／金額
募集株式数	8,100,000株
(発行価格)	(1株につき 1,000円)
引受価格	1株につき 930円
引受価格の総額(調達額)	7,533百万円
2. OAによる第三者割当(9月11日)	株数／金額
発行株式数	272,100株
割当価格	1株につき 930円
割当価格の総額(調達額)	253百万円
3. 資金調達と現預金残高	株数／金額
資金調達(1. 2.)の合計	7,786百万円
現預金残高(8月末時点)	9,926百万円

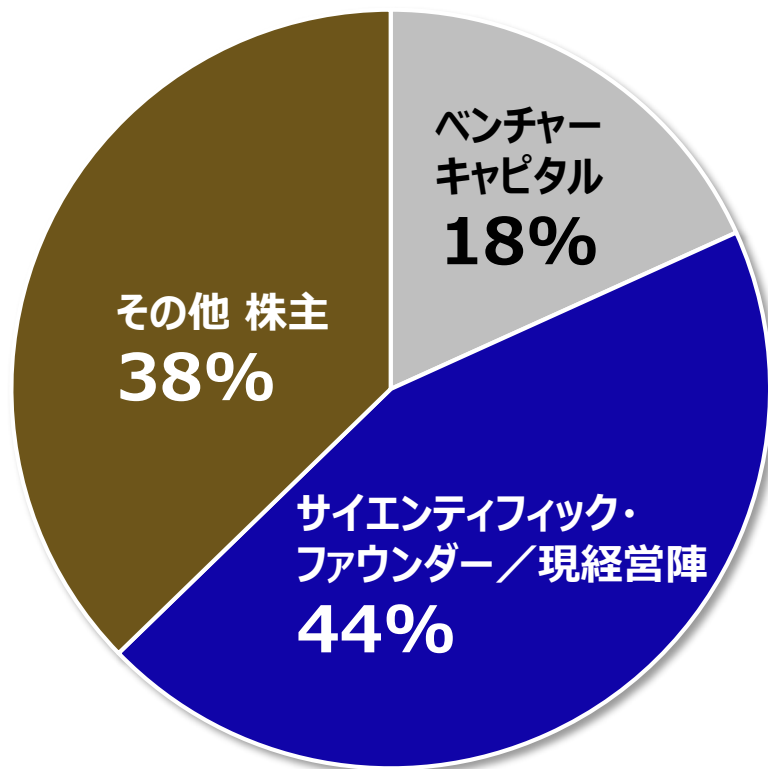
当初の設備投資計画と資金使途

設備の内容	金額 (千円)	完成予定
再生誘導医薬研究所(含む本社)	12,233,000	2021年12月
動物実験施設	7,040,000	2021年12月
合計	19,273,000	

(初版「目論見書」P66【設備の新設、除却等の計画】より)

発行済株式数／株主の状況

(単位：株)	発行済株式数	潜在株式数	合計
2019年7月末時点	44,282,700	8,792,700	53,075,400
公募増資	8,100,000		8,100,000
第三者割当(OA)	272,100		272,100
2019年9月12日現在	52,654,800	8,792,700	61,447,500



株主の概況

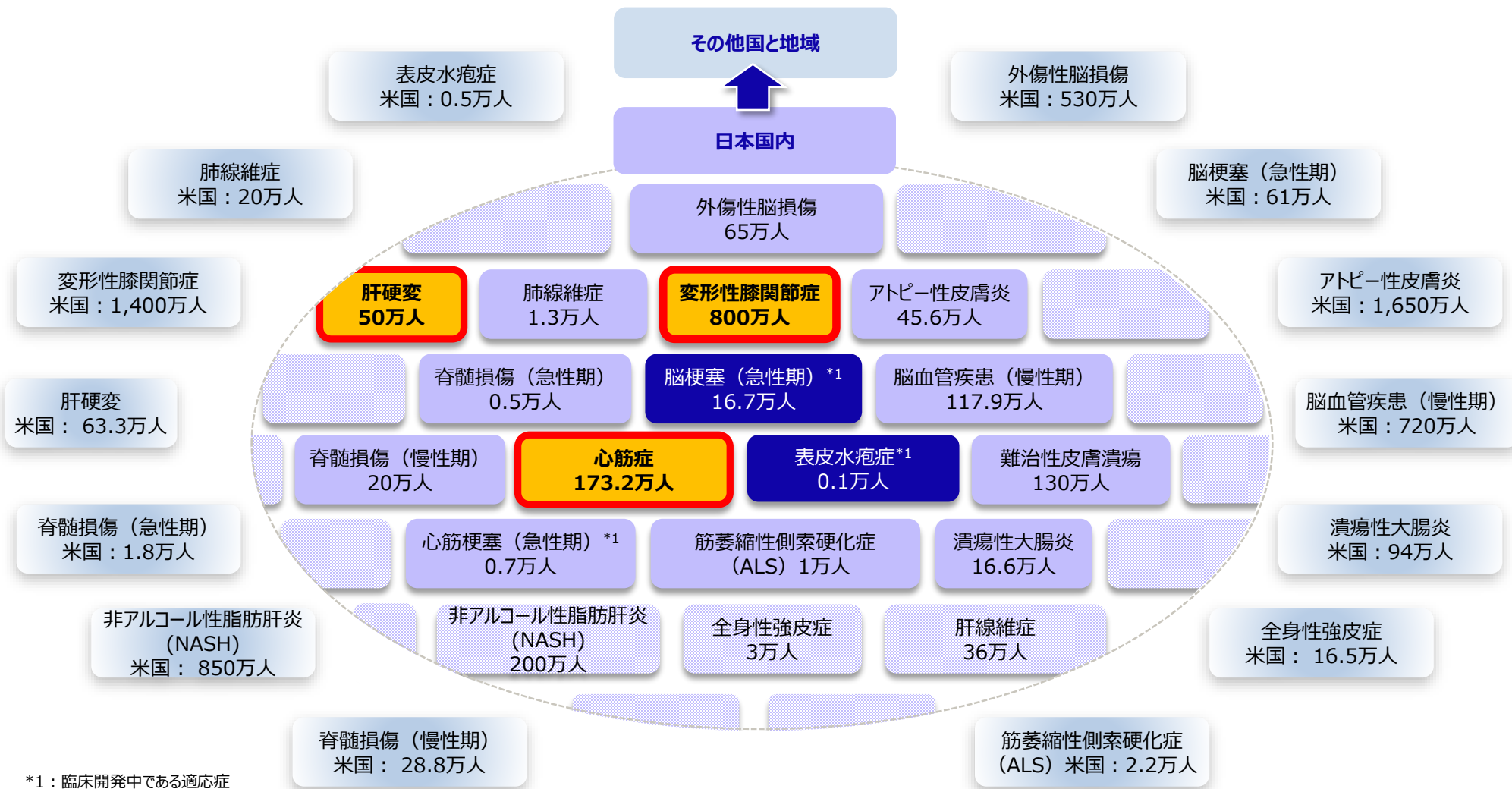
株主	持株数	比率
ベンチャーキャピタル	11,204,100	18%
サイエンティフィック・ファウンダー／現経営陣	27,165,000	44%
その他株主	23,078,400	38%
合計	61,447,500	100%

* サイエンティフィックファウンダー／現経営陣／ベンチャーキャピタルは、上場後180日間のロックアップ

8 今後の成長戦略

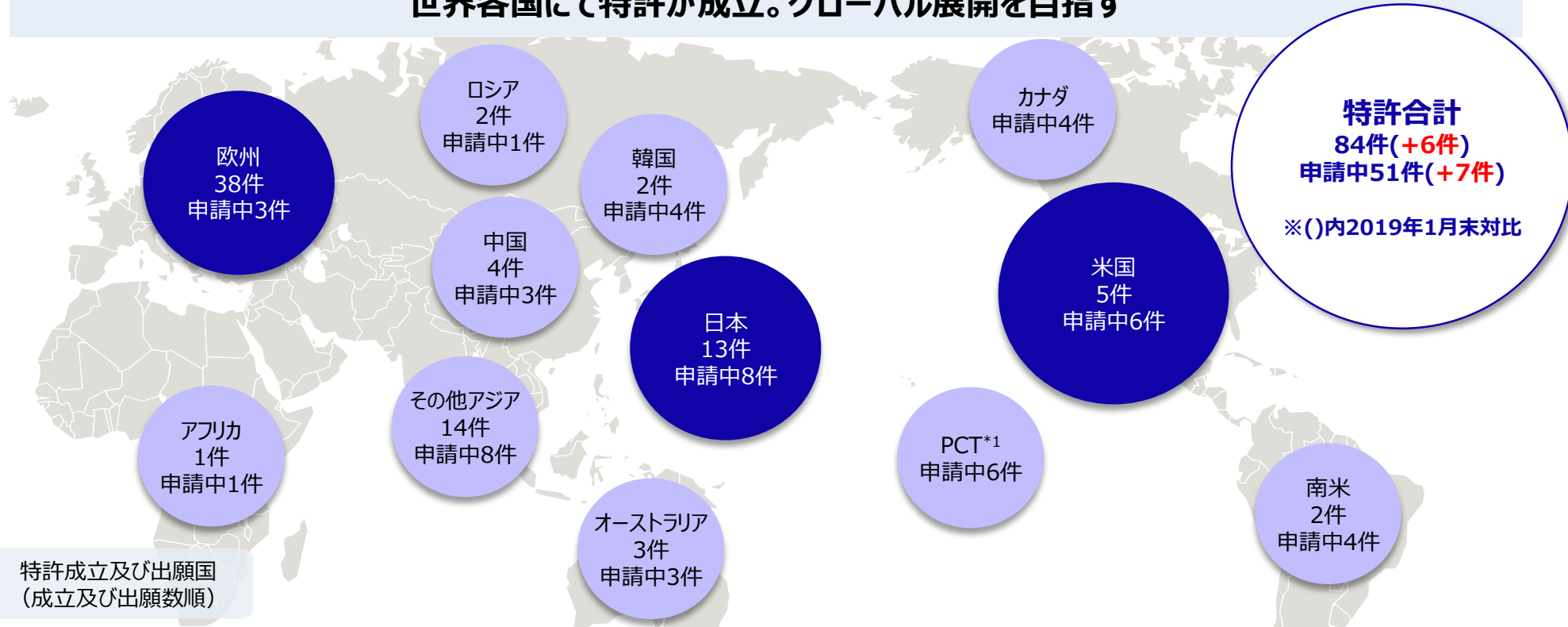
MSCでの治療効果が見込める領域すべてがターゲット

2020年中の治験開始を目指す



*1：臨床開発中である適応症

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8月末時点

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



動物実験施設の増設

モデル動物薬効の迅速な確認と薬事戦略立案



再生誘導医学協働研究所の設立

新たな再生誘導医薬候補の発掘加速

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



株式会社ステムリム 経営管理部 IR担当
お問い合わせ先 <https://stemrim.com/contact/>