



事業計画及び成長可能性に関する事項

Company

株式会社ヘリオス（東証マザーズ：4593）

Date

2021/11/30





1. 会社概要	02
2. ビジネスモデル	09
3. 事業概要（研究・開発）	17
・ 炎症 HLCM051	
- Stroke（脳梗塞急性期）	19
- ARDS（急性呼吸窮迫症候群）	25
・ がん免疫 HLCN061	35
・ 細胞置換 HLCR011/HLCL041	46
・ iPSC プラットフォーム	50
4. リスク情報	60
5. 決算概況（直近の四半期決算より）	62

1



会社概要



Our Mission

「生きる」を増やす。
爆発的に。

ヘリオスは、再生医療を通じて患者さんの
「生きる」選択肢を増やすというミッションのもと、
世界中の患者さんに新たな治療法と希望を届けます。

Life Explosion



会社概要

会社情報

会社名	株式会社へリオス HEALIOS K.K.
代表者	代表執行役社長CEO 鍵本 忠尚(かぎもと ただひさ)
創業	2011年2月24日
資本金	61億73百万円(2021年9月末現在)
所在地	東京都千代田区有楽町1-7-1 有楽町電気ビル北館19階
従業員数	115名(2021年9月末現在)
事業内容	細胞医薬品・再生医療等製品の研究・開発・製造
研究所	神戸研究所 (88名 : Ph.D. 取得者 30名以上、2021年9月末現在) 横浜研究所
関連会社	株式会社サイレジエン (大日本住友製薬との合併会社)
子会社	<ul style="list-style-type: none">・ Healios NA, Inc. (2018年2月設立。米国子会社)・ 株式会社器官原基創生研究所 (2018年6月設立。臓器原基の研究開発に関する子会社)・ Saisei Ventures LLC (2021年1月設立。再生医療分野のファンド運用)・ Saisei Capital Ltd.(2021年1月設立。再生医療分野のファンド運営)・ Saisei Bioventures, L.P. (2021年1月設立。再生医療分野のファンド実行)

企業体

iPSC 再生医薬品分野

体性幹細胞再生医薬品分野

2011	<ul style="list-style-type: none"> ・会社設立 		
2013		<ul style="list-style-type: none"> ・理化学研究所と特許実施権許諾契約締結 大日本住友製薬と共同開発契約締結 	
2014		<ul style="list-style-type: none"> ・横浜市立大学とヒト臓器原基に関する共同研究を開始 	
2015	<ul style="list-style-type: none"> ・東証マザーズ上場 		
2016		<ul style="list-style-type: none"> ・ユニバーサルドナーセルの研究開始 	<ul style="list-style-type: none"> ・AthersysよりHLCM051（脳梗塞）導入 ・脳梗塞急性期の治験開始
2017	<ul style="list-style-type: none"> ・ニコンとの業務・資本提携 化合物医薬品分野の事業譲渡 		
2018	<ul style="list-style-type: none"> ・米国にHealios NA設立 (株) 器官原基創生研究所設立 	<ul style="list-style-type: none"> ・米国眼科研究所（NEI）と共同研究開発契約を締結 ・サイレジェンがSMaRTに製造施設を設立 	<ul style="list-style-type: none"> ・Athersysへの戦略的投資・提携拡大 HLCM051（ARDS）導入 ・ARDSの治験開始
2019	<ul style="list-style-type: none"> ・ニコンとの業務・資本提携拡大 	<ul style="list-style-type: none"> ・大日本住友製薬との共同開発契約変更 	
2020	<ul style="list-style-type: none"> ・営業/マーケティング部の新設 ・神戸バイオメディカルセンターに研究施設を設置 	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子編集NK細胞（HLCN061）の自社開発の発表 ・UDC研究株・臨床株の完成 ・国立がん研究センターとの共同研究開始 	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19肺炎由来のARDS患者の組入れ完了
2021	<ul style="list-style-type: none"> ・米国Saisei Ventures LLC含め、再生医療分野のファンド子会社3社設立 		<ul style="list-style-type: none"> ・ARDSの治験、データ公開（速報値） ・脳梗塞急性期の治験、患者組み入れ完了

Management
経営陣



<p>成松 淳</p>	<p>リチャード キンケイド</p>	<p>デイビッド スミス</p>	<p>マイケル アルファント</p>	<p>グレゴリー ボンフィリオ</p>	<p>松田 良成</p>	<p>樫井 正剛</p>	
<p>会計士 ヘルスケア・ITベン チャーの社外役員を重任</p>	<p>執行役CFO 投資ファンド Nezu Asia Capital Management 経営</p>	<p>ロンザ社にて細胞製品製 造における豊富な経験</p>	<p>連続起業家 Fusion Systems, CEO ACCJ名誉会頭</p>	<p>弁護士 Proteus, LLC創業パート ナー（再生医療への投 資）</p>	<p>弁護士 弁護士法人漆間法律事務 所 所長</p>	<p>元アステラス製薬 監査役</p>	
<p>澤田 昌典</p>		<p>鍵本 忠尚</p>		<p>西山 道久</p>		<p>安倍 浩司</p>	
<p>執行役副社長CMO (Chief Medical Officer) 医師、医学博士、MBA</p>		<p>代表執行役社長CEO 取締役 医師、ファウンダー</p>		<p>執行役 研究領域・生産領域管掌 元アステラス米国 研究所長 免疫抑制研究に精通</p>		<p>執行役 人事総務領域管掌 医薬品・医療機器業界 にて30年以上 人事領域に従事</p>	

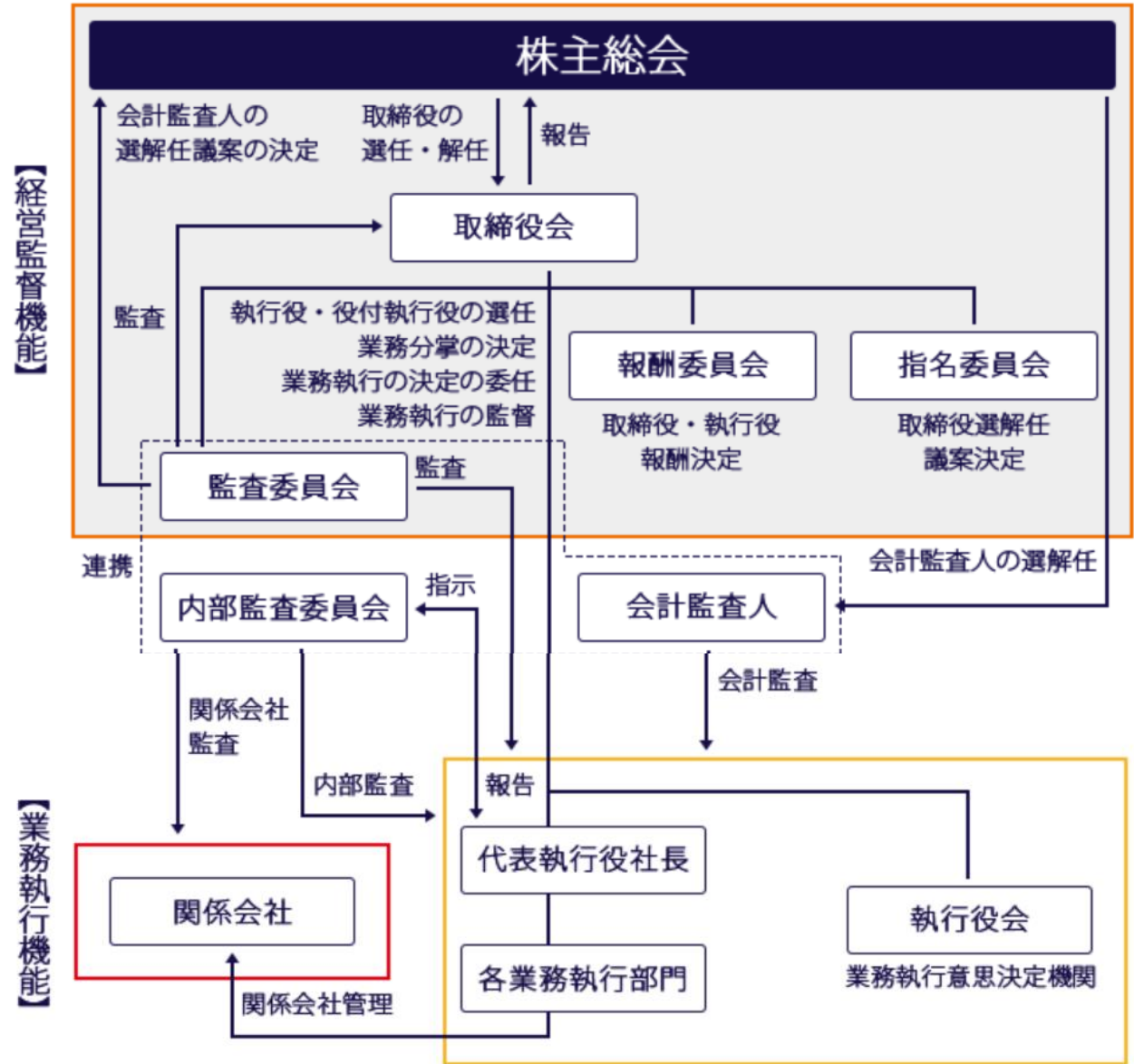
指名委員会等設置会社

2018年3月より移行

2021年8月2日時点の国内上場企業3786社のうち、会社法が定める指名委員会等設置会社は**82社にとどまる***

*一般社団法人日本取締役協会調べ

- 指名委員会・監査委員会・報酬委員会の3つの委員会をもつ株式会社
- 経営全般を監督する取締役と、業務を執行する執行役を分離した組織形態
- 3つの委員会は、委員の過半数が社外取締役で構成
- 経営監督機能の強化、権限・責任の明確化及び経営の透明性の向上を目指す



当社は、2020年2月13日開催の執行役会において、2020年12月期より当社の財務諸表及び計算書類について、資本市場における財務情報の国際的な比較可能性の向上を目的として、従来の日本基準に替えて、国際財務報告基準（以下、「IFRS」といいます。）を任意適用することを決議し、2020年12月期 第1四半期よりIFRSを適用

2020年12月期における開示内容は以下の通り

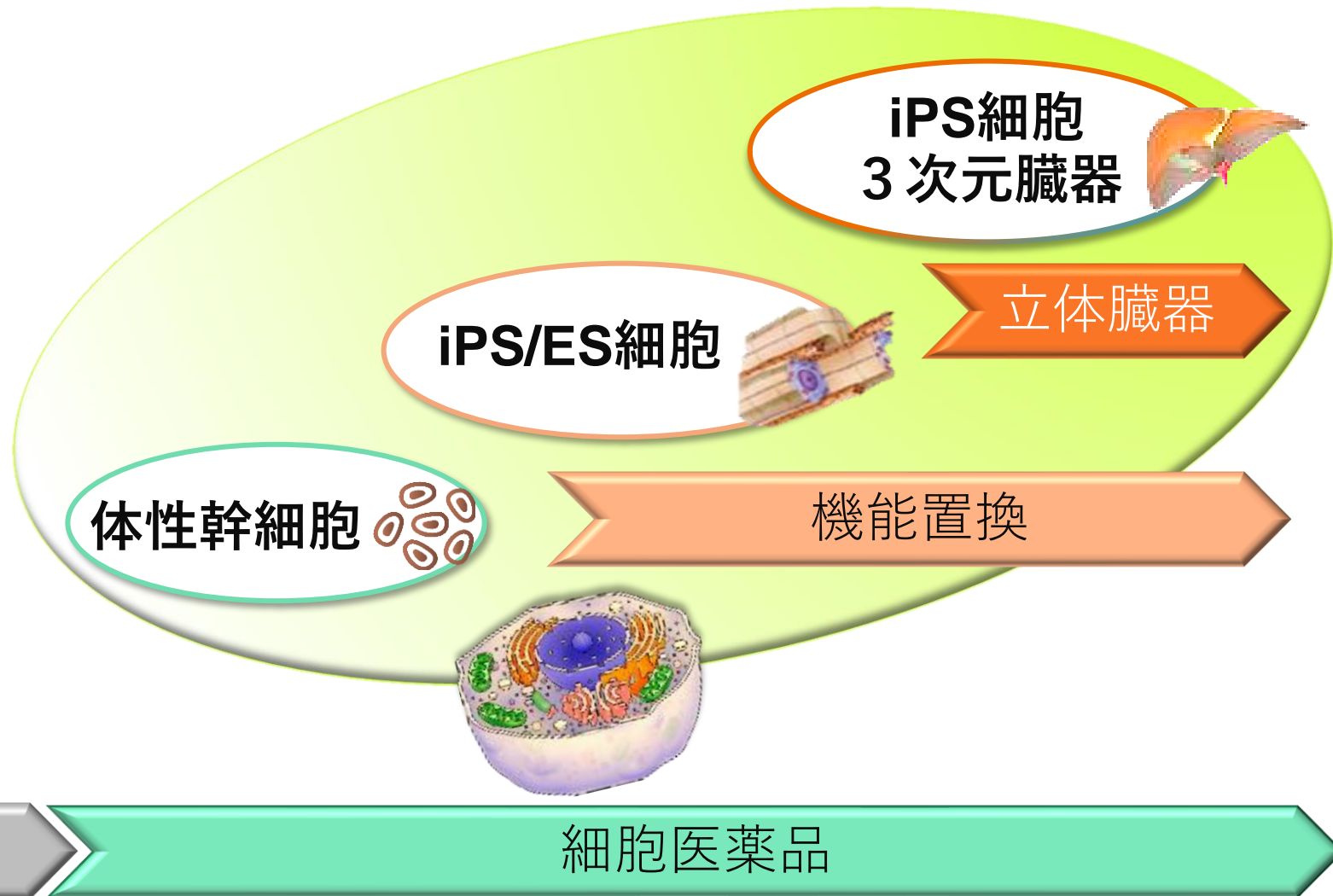
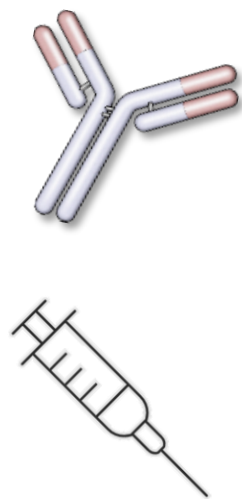
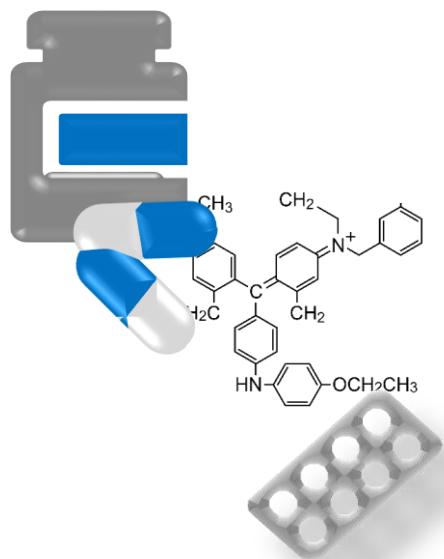
決算期		開示資料	適用する会計基準
2020年12月期	第1四半期～第3四半期	四半期決算短信	IFRS
		四半期報告書	IFRS
	期末	決算短信	IFRS
		連結計算書類（注）	IFRS
		有価証券報告書	IFRS

（注）当社は2020年12月期より連結財務諸表での開示を実施

2



ビジネスモデル

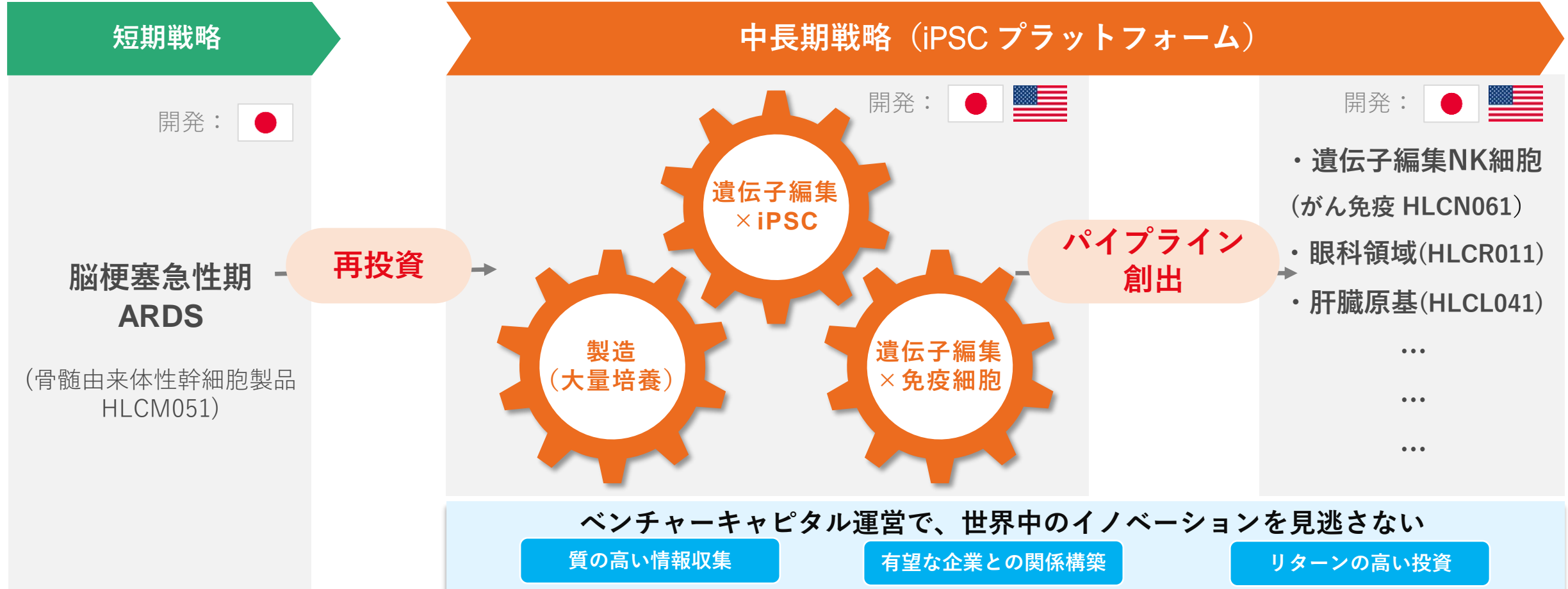


低分子医薬品

抗体医薬品

細胞医薬品

先行するHLCM051の利益を、iPSCプラットフォームに再投資し、持続的な成長を果たす



多面的な資金源の検討・確保

(承認取得による早期の売上計上、契約一時金やマイルストーン収入、金融機関等からの借入、株式市場からの資金獲得、など)

| 成長戦略を支えるヘリオスの5つの強み

炎症

- ・ 早期の承認を狙う開発パイプライン (HLCM051：脳梗塞急性期及びARDS)

がん免疫

- ・ 遺伝子編集iPS細胞由来NK細胞を用いて、固形がんを対象にした次世代がん免疫療法の研究開発 (HLCN061)

細胞置換

- ・ HLA型に関わりなく免疫拒絶のリスクの少ない次世代iPS細胞 (ユニバーサルドナーセル) をプラットフォームに、新たな研究開発パイプラインを続々と創出

UDCプラットフォーム

+ (プラス)

- ・ 当社の成長戦略を支える 経験豊富で多様性に富んだ人材、強いキャッシュポジション
- ・ 米国ベンチャーキャピタルを通じて、パイプラインに貢献する新技術やアライアンスの機会獲得

開発パイプライン

炎症	開発コード	対象疾患	地域	前臨床試験	治験（再生医療等製品）	承認申請準備中	申請/承認	上市	進捗状況
	HLCM051	脳梗塞急性期	日本	Phase2/3 非臨床/CMCパッケージ提出済				先駆け審査指定	
		急性呼吸窮迫症候群	日本	Phase2				希少疾病用 再生医療等製品指定	申請準備中

がん免疫	開発コード	対象疾患	地域	前臨床試験	第I相試験	第II相試験	第III相試験	申請準備中	申請/承認	上市	進捗状況
	HLCN061	固形がん	日本 欧米								

細胞置換	開発コード	対象疾患	地域	前臨床試験	第I相試験	第II相試験	第III相試験	申請準備中	申請/承認	上市	進捗状況
	HLCR011	Wet AMD ^(*2)	日本								大日本住友製薬が治験準備中
	HLCR012	Dry AMD ^(*3)	欧米								
	HLCL041	代謝性肝疾患	日本								横浜市立大学と共同研究

*1) NK細胞：ナチュラルキラー細胞 *2) Wet AMD: 滲出型加齢黄斑変性 *3) Dry AMD: 萎縮型加齢黄斑変性

研究パイプライン

UDCプラットフォーム	開発コード	対象組織	地域	前臨床試験	第I相試験	第II相試験	第III相試験	申請準備中	申請/承認	上市	進捗状況	
	-	膵臓β細胞	-									国立国際医療研究センターと共同研究
	-	視細胞	-									

HLCM051：体性幹細胞再生医薬品

米国Athersys社（以下、アサシス）との契約

締結日	契約名称	主な契約内容
2016年 1月8日	ライセンス契約	<ul style="list-style-type: none"> 以下の国内における開発・販売等に関する再実施許諾権付独占実施権について当社が許諾を受ける。 (1) 幹細胞製品MultiStem®を用いた脳梗塞に対する細胞治療医薬品 (2) 多能性前駆生体細胞を使用して作製された器官芽を用いた肝疾患に対する細胞治療医薬品 ・許諾の対価として、当社は一定の実施料を支払う。
2018年 6月7日	ライセンス契約 修正	<ul style="list-style-type: none"> ・2016年1月8日に締結したLicense Agreement上のオプション権を行使して以下の独占的ライセンス権を取得した。 (1) 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の日本国内における開発・販売 (2) 多能性前駆生体細胞を使用して作製された器官芽を用いた肝疾患に対する細胞治療医薬品のグローバルにおける開発・販売 ・許諾の対価として一定の実施料を支払う。
2021年 8月5日	ライセンス契約 修正	<ul style="list-style-type: none"> ・2016年1月8日に締結したLicense Agreementを修正し、以下の権利を取得した。 (1) 脳梗塞急性期およびARDSに対する日本国内における治療薬の商用製造に関して、医薬品製造受託機関（CMO）を当社が直接コントロールする権利を取得 (2) 日本国内における、脳梗塞急性期および ARDS 以外の新たな適応疾患（最大2疾患）を対象とした治療薬の研究・開発・製造・販売に関するライセンスを取得するオプション権を取得

HLCR011：iPS細胞由来RPE細胞

大日本住友製薬との契約

締結日	契約名称	主な契約内容
2019年 6月13日	共同開発契約	<ul style="list-style-type: none"> ・ 滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、網膜色素変性症その他共同開発委員会において合意した疾患を適応症として、iPS細胞由来の網膜色素上皮細胞を再生医療等製品とした製造販売承認の取得及び販売を目的に2013年12月2日付で契約した共同開発契約を、以下の変更等を目的にして新たに締結。 ・ 共同開発における両社の分担業務につき、主として臨床試験の実施主体を当社から大日本住友製薬株式会社へと変更
2019年 6月13日	実施許諾契約	開発マイルストーンとして網膜色素上皮細胞製品の開発の進捗により、総額10億円の実施料の支払いを受ける。

大日本住友製薬以外との契約

締結日	相手先	契約名称	主な契約内容
2013年 2月1日	iPSアカデミア ジャパン株式会社	実施許諾契約	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網膜変性疾患の治療用途に使用するため、iPS細胞に由来する網膜色素上皮細胞を有効成分として含有する細胞製品を開発、製造、使用、販売するための特許権の非独占的通常実施権（再実施許諾権を含む。）の当社に対する許諾。 ・ 許諾の対価として、当社は一定の実施料を支払う。
2013年 3月28日	国立研究開発法人 理化学研究所	特許実施許諾 契約	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多能性幹細胞由来網膜色素上皮細胞を有効成分として含有する再生医療製品を全世界で開発・製造・製造委託・使用・販売・販売委託するための特許権及びノウハウの再実施許諾権付独占的通常実施権の当社に対する許諾。 ・ 許諾の対価として、当社は一定の実施料を支払う。

※ その他の契約については、有価証券報告書内“経営上の重要な契約等”を参照ください。

条件及び期限付き承認制度では治験期間・症例数は大幅に減少する。
条件及び期限付き承認時から保険収載される。

再生医療等製品の特性に配慮した制度導入

これまでの開発プロセス



早期承認制度を導入した開発プロセス



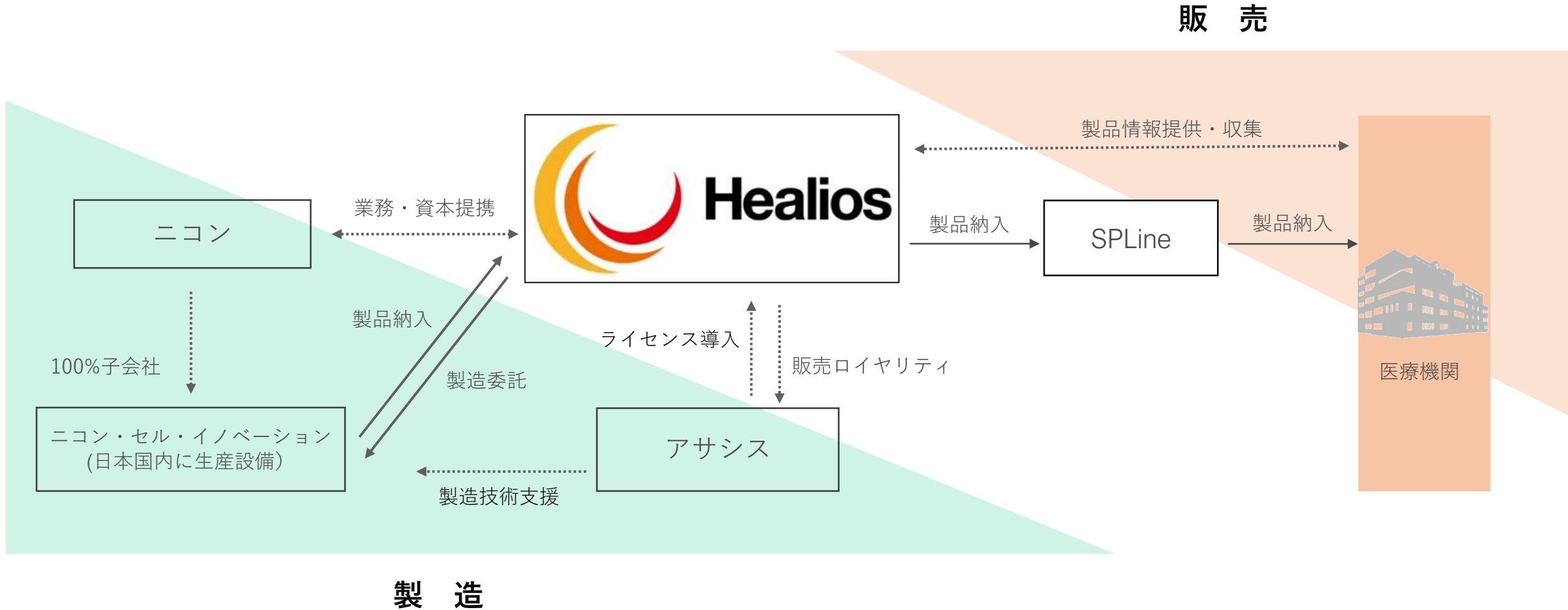
3

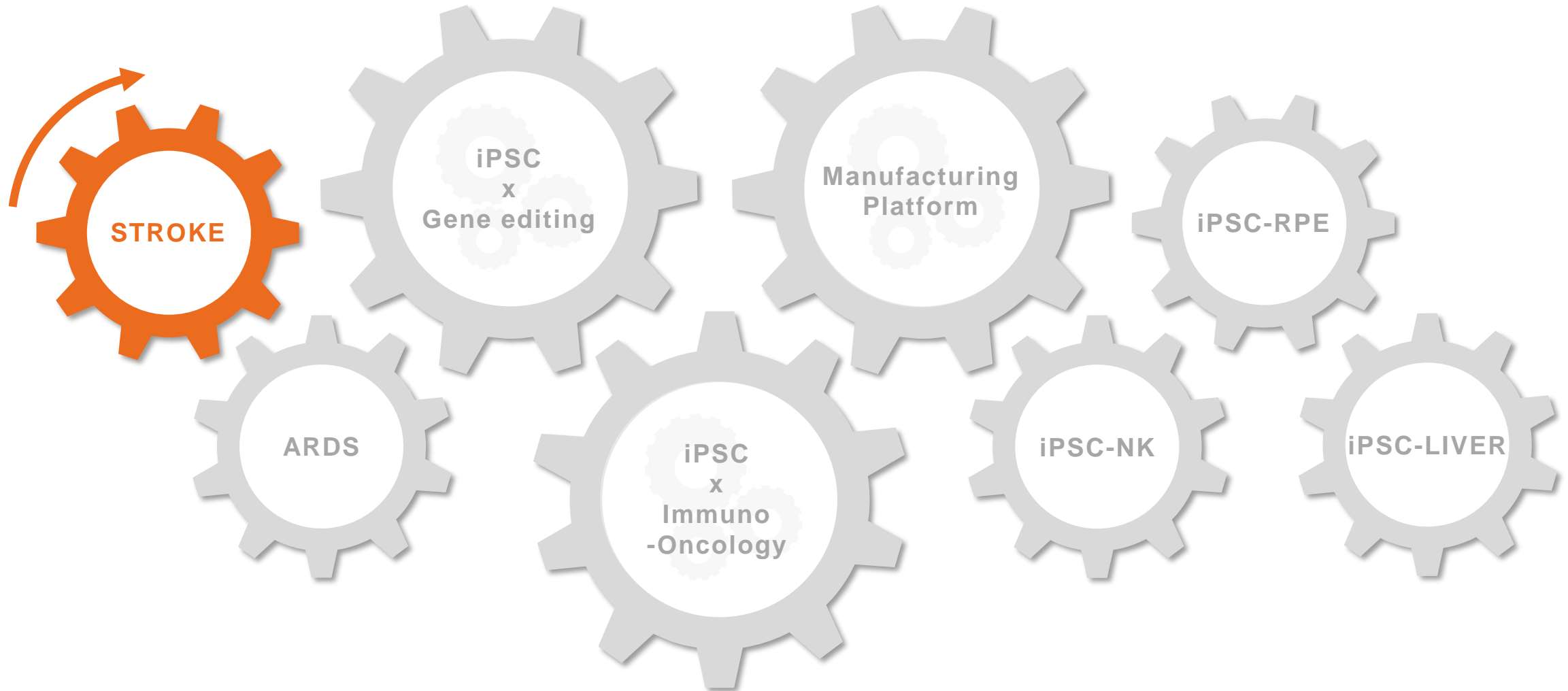
事業概要（研究・開発）

- ・ 炎症 HLCM051
 - STROKE（脳梗塞急性期）
 - ARDS（急性呼吸窮迫症候群）
- ・ がん免疫 HLCN061
- ・ 細胞置換 HLCR011／HLCL041
- ・ iPSC プラットフォーム

製造・販売体制

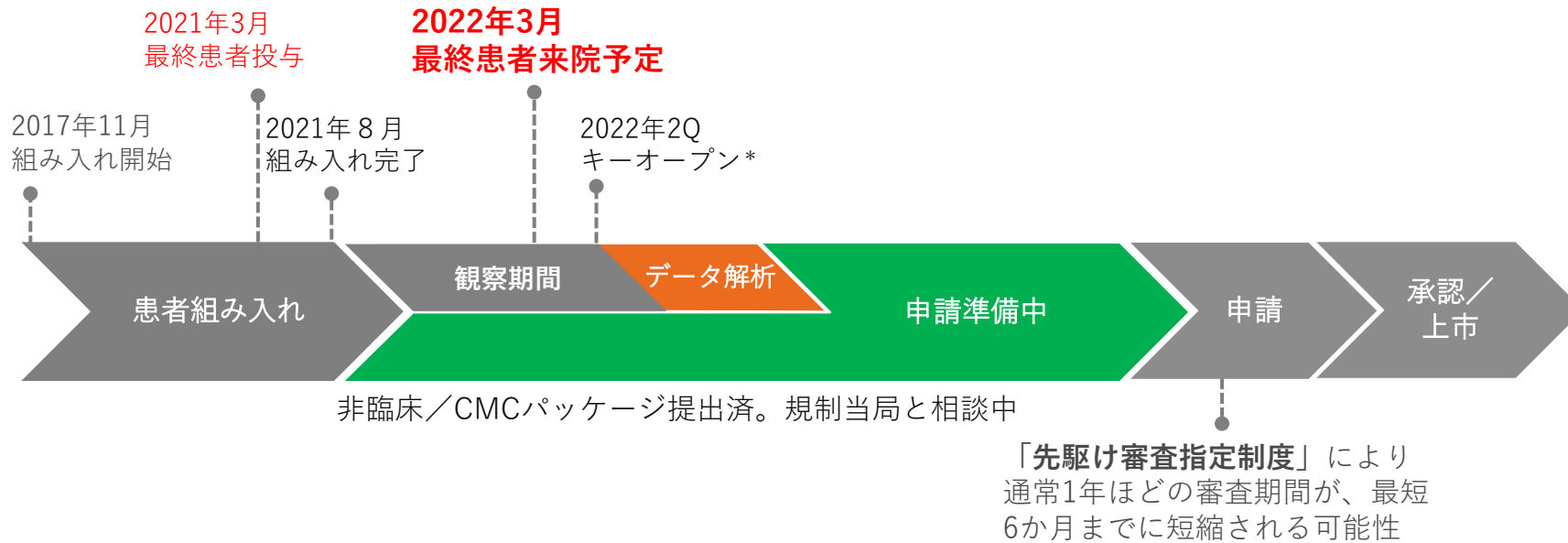
HLCM051は、導入元であるアサシスとのライセンス契約に基づきヘリオスが日本国内で独占的に開発・販売を行います。





規制当局からのアドバイスを受け、90日後の機能評価のためのキーオープンを行うことにより、365日データ（副次評価項目）の解析にバイアスが生じる可能性が完全には否定できないため、全試験期間にわたる盲検性の確保を優先し、キーオープンは365日データの固定以降とすることとした。

TREASURE試験概況



* キーオープン：盲検化されているHLCM051投与群/プラセボ群の割付情報を明らかにすること（開鍵）。これ以降、解析を始めることができる。

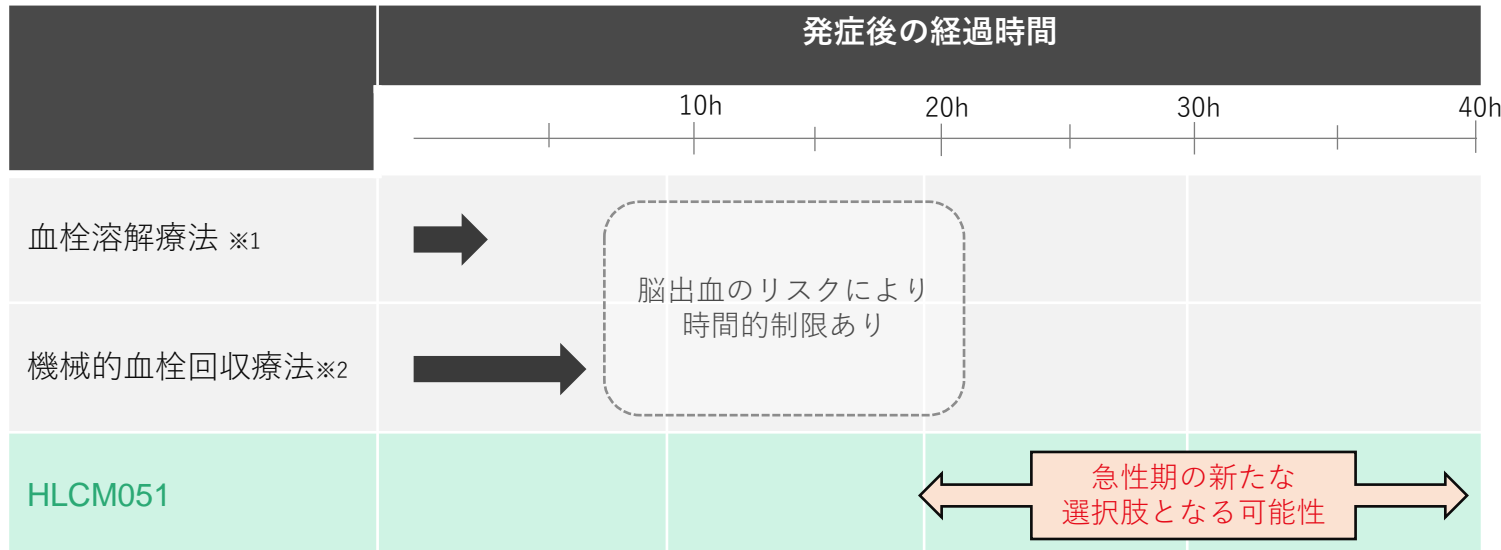
詳細

治験名	脳梗塞患者を対象としたHLCM051 (MultiStem) の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検第II/III相試験 (TREASURE試験)
被験者	脳梗塞発症から18~36時間以内の患者
組み入れ	二重盲検、プラセボ対照
症例数	220 (HLCM051投与110例、プラセボ110例) 無作為割り付け
主要評価項目	90日後の機能評価で、Excellent Outcome (優れた転帰)* を達成した被験者の割合
副次評価項目 (一部抜粋)	365日後の機能評価で、Excellent Outcomeを達成した被験者の割合

* Excellent Outcomeとは
脳卒中患者の機能評価に使われる主要な指標、mRS、NIHSS、BIの3つにおいて、mRS 1以下、NIHSS 1以下かつBI 95以上の場合を“Excellent Outcome (優れた転帰)”と定義

脳梗塞発症後に、「治療できる時間がより長い新薬の開発」が待たれる疾患領域

発症後経過時間に応じた治療



注) 本資料では、脳梗塞急性期に対する主だった治療法と、一般的な発症後の各治療可能時間を簡略に示すことを目的としております。治療については、患者の状況や症状分類に応じて実施され、上記以外の治療法も実施されております。

脳梗塞とは

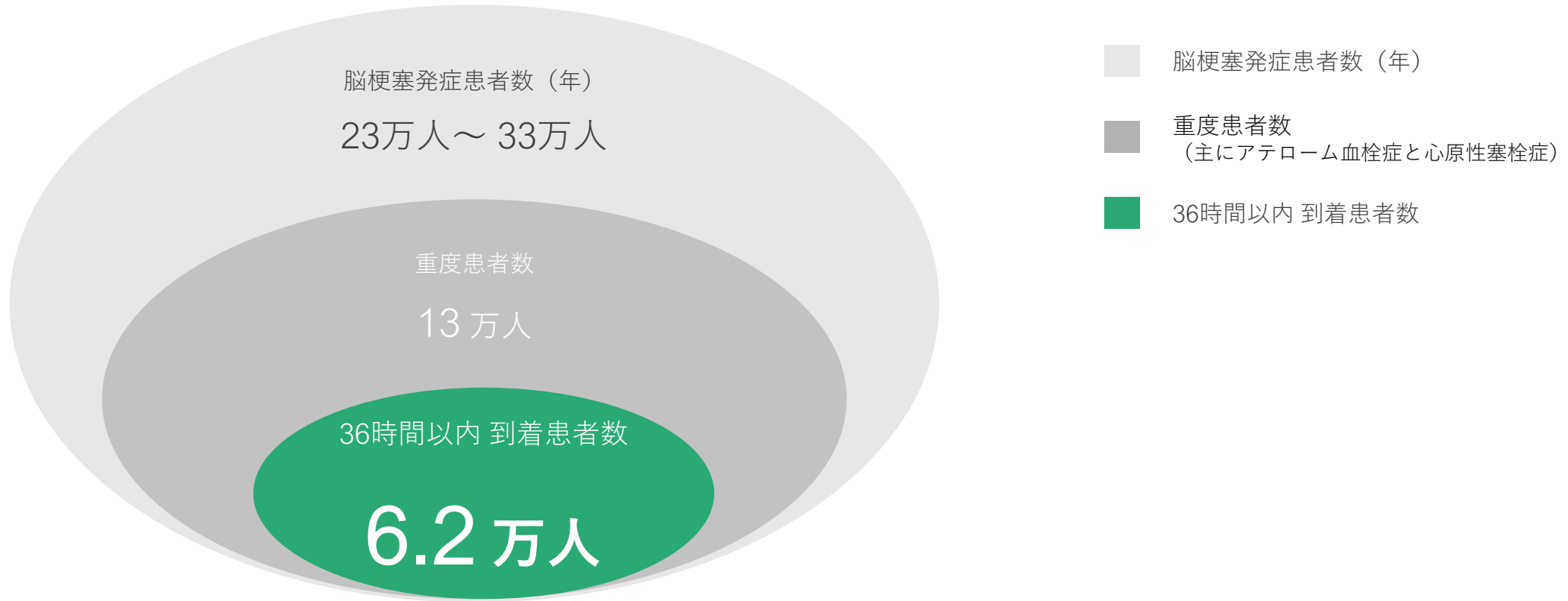
脳に酸素と栄養を供給する動脈が閉塞し、虚血症状になることで脳組織が壊死する病気。脳卒中には、脳出血と脳梗塞が含まれ、70~75%が脳梗塞と言われる。



感覚障害や言語障害など壊死した部位により症状は異なるが、後遺症を残し、65歳以上の寝たきりの37.9%、介護が必要になった者の21.7%が脳梗塞が原因と言われる。

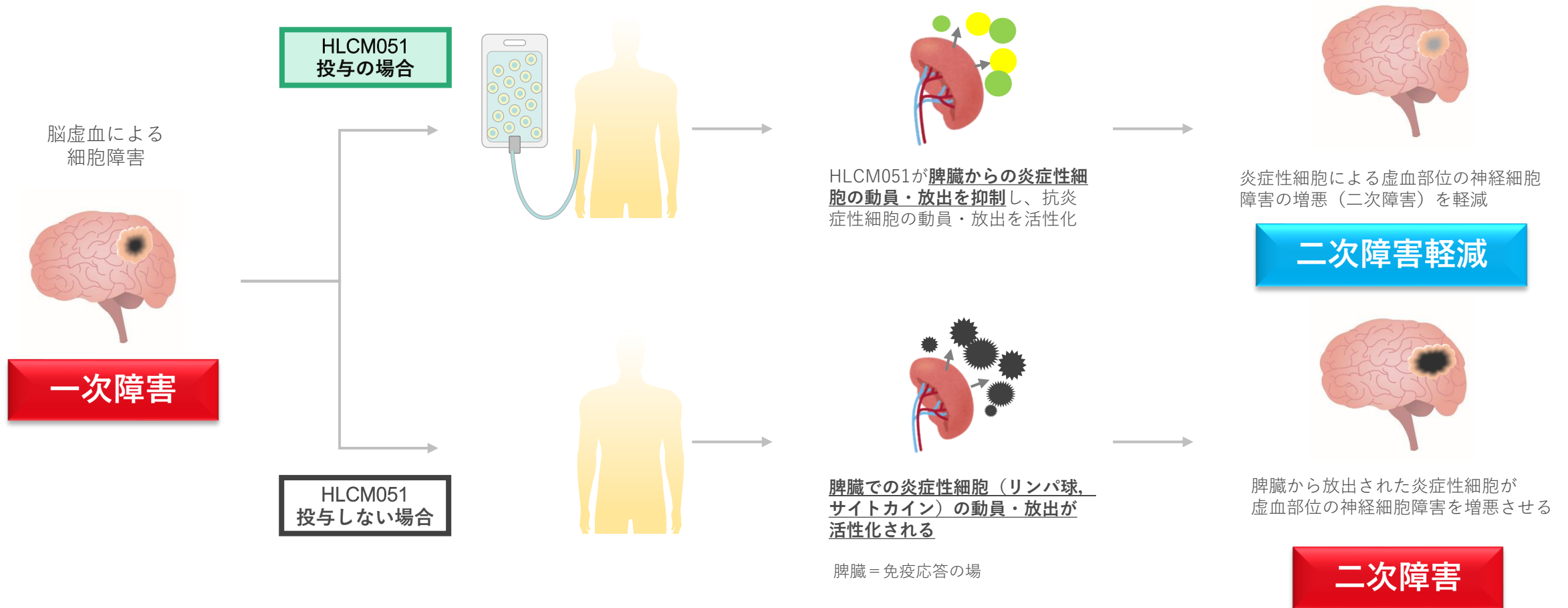
(出所) Athersys社提供資料

本製品の国内対象患者数は年間6.2万人と推定



（出所）日本の年間発症患者数は、総務省消防庁、厚生労働省資料及びDatamonitor等を基に当社推定。

（出所）36時間以内の到着患者割合47%は、当社実施市場調査を基に推定。

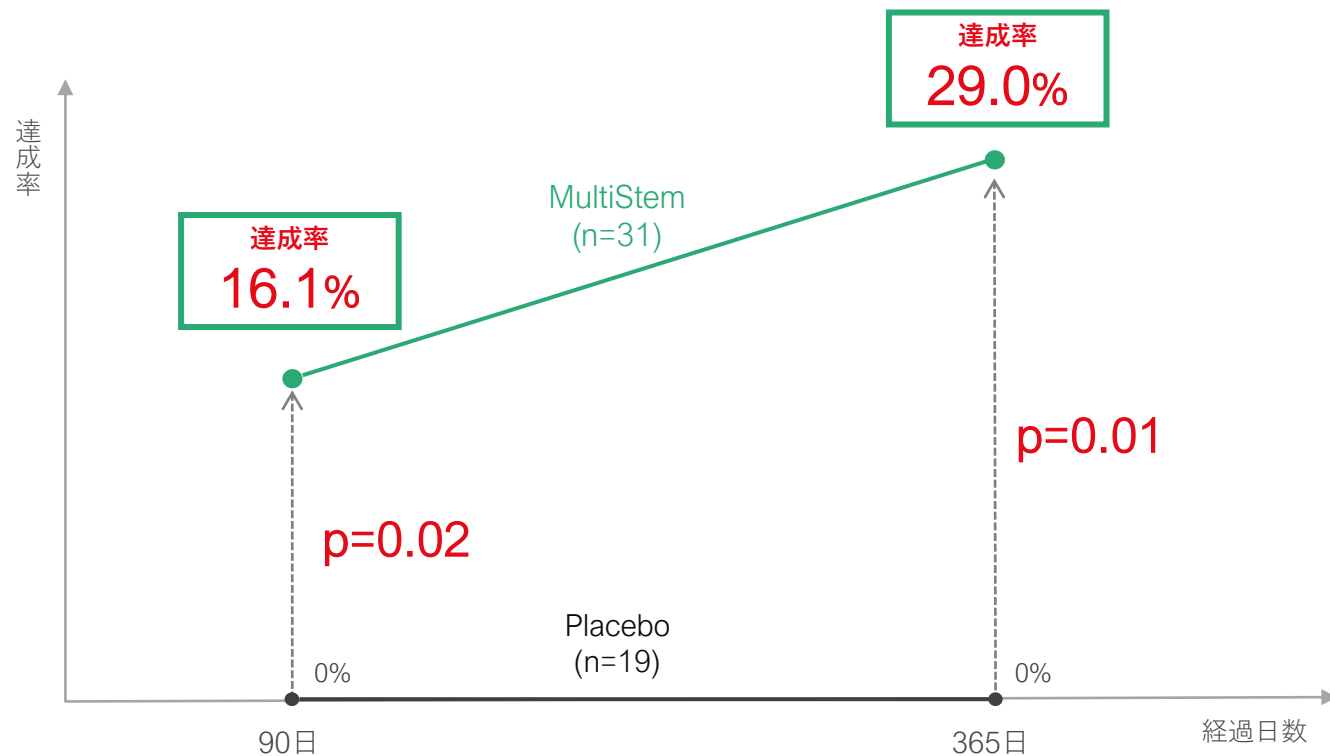


(出所) Stroke. 2018 May;49(5):1058-1065.Fig.2を基に図式化

第Ⅱ相試験追加解析の結果、Excellent Outcomeを達成した割合のプラセボ群との比較は、MultiStemを脳梗塞発症後36時間以内に投与された患者群で90日後、365日後ともに統計学的に有意であった。

二重盲検試験結果

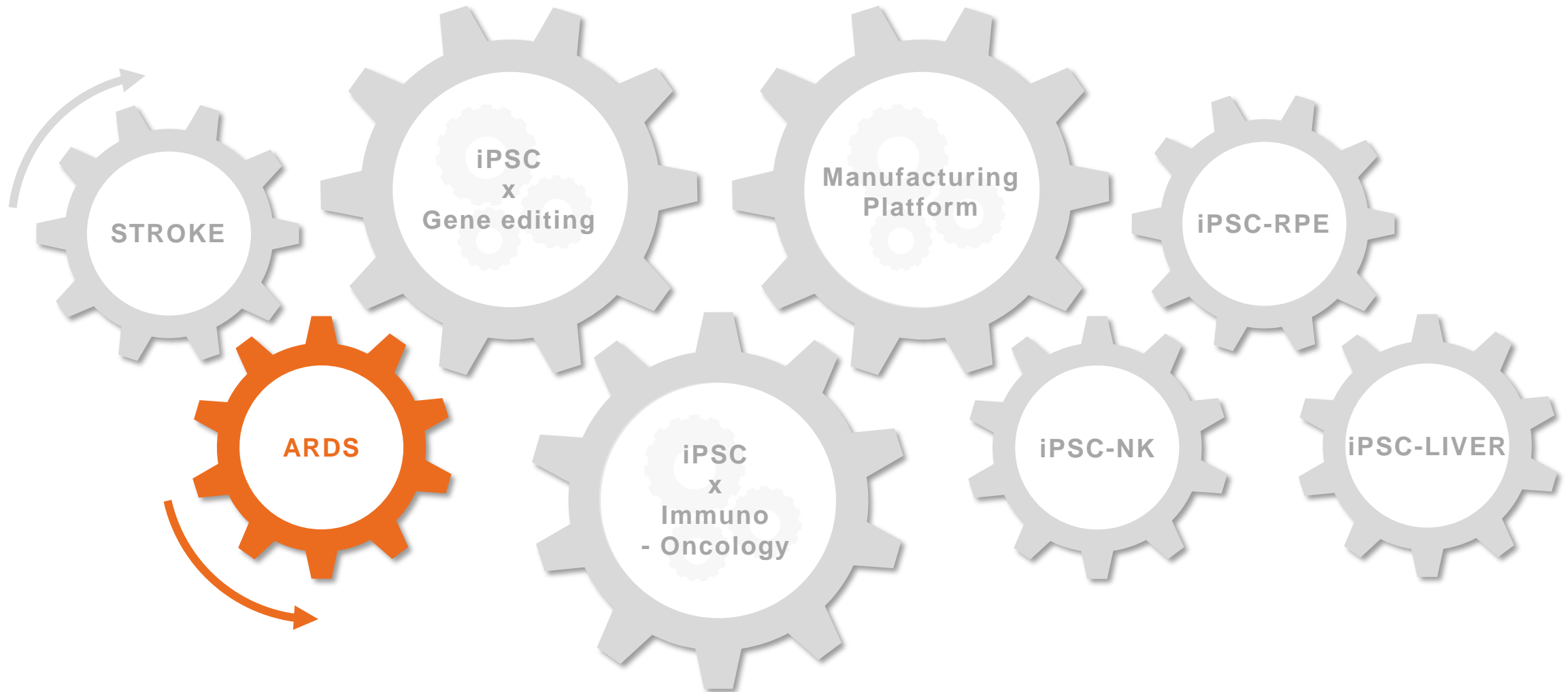
詳細



治験	アサースにより米英にて実施されたプラセボ対照二重盲検第Ⅱ相試験 (MASTERS-1 trial)
対象患者	脳梗塞発症後36時間以内にMultiStemあるいはプラセボを投与された患者
評価項目	投与90日後、365日後にExcellent Outcome*を達成した割合

※Excellent Outcomeとは
脳卒中患者の機能評価に使われる主要な指標、mRS、NIHSS、BIの3つにおいて、mRS 1以下、NIHSS 1以下かつ BI 95以上の場合を“Excellent Outcome (優れた転帰)”と定義

(出所) Lancet Neurol. 2017 May;16(5):360-368; 16 360-68のSupplementary appendix Table5を基に作成



極めて予後不良の疾患で、生命予後を改善できる新規の治療法が望まれている。
日本国内でのARDS発症患者数は、およそ**7,000～12,000人**と推定*1

| ARDSとは*2

急性呼吸窮迫症候群（ARDS：Acute Respiratory Distress Syndrome）とは、
様々な**重症患者に突然起こる呼吸不全の総称**

発症後の**死亡率は全体の30～58%***2、
新型コロナウイルス感染症の重症患者においても併発することが確認されている。

| 現在の治療法

生命予後を直接改善できる**薬物療法は無く**、人工呼吸管理による呼吸不全の対処療法のみ。



(出所) Athersys社提供資料

(出所)

*1 日本のARDS患者数は、疫学データの発症率と人口統計の日本総人口を基に当社推定

*2 ARDS診断ガイドライン2016

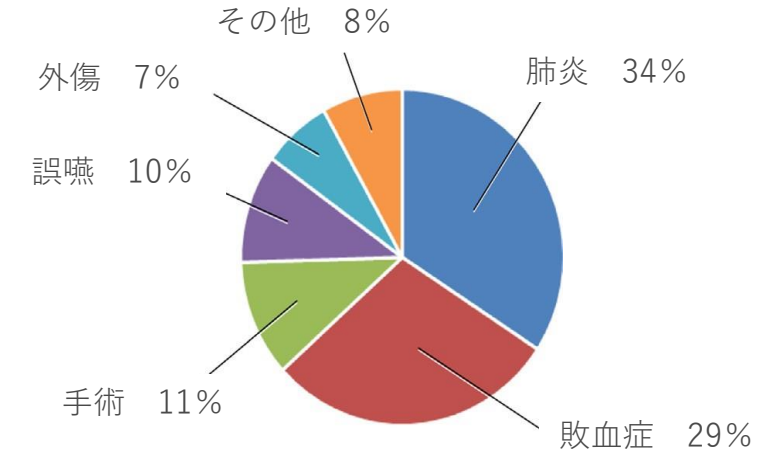
日本国内でのARDS発症患者数は、**およそ7,000~12,000人**と推定される。
原因疾患は多岐にわたるが、およそ**1/3は肺炎が原因**疾患である。

疫学データ

疫学データ	発症率	推定される国内ARDS患者数*1
50カ国のICU利用を調べた分析結果 出所：JAMA.2016; 315(8): 788-800	ICU 1床当たり0.42症 ICU入室の10.4% 機械的人工呼吸を要する患者の23.4%	11,937人
千葉県における急性肺障害(ALI)/ 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に関する疫学調査 出所：日本救急医学会雑誌2007; 18(6): 219-228	6.1/10万人	7,320人

ARDSの約1/3は肺炎が原因であるが、季節性の感染症では肺炎からARDSへ進行しやすく、鳥インフルエンザA (H7N9)で約71%*2がARDSを発症したというデータもある。

ARDSの原因疾患



(出所) Respiratory Investigation; 55(4): 257-263

*1 (出所) 日本のARDS患者数は、疫学データの発症率と人口統計の日本総人口を基に当社推定

*2 (出所) Gao HN. et al., *N Engl J Med.* 2013 Jun 13;368(24):2277-85.

ONE-BRIDGE試験概況



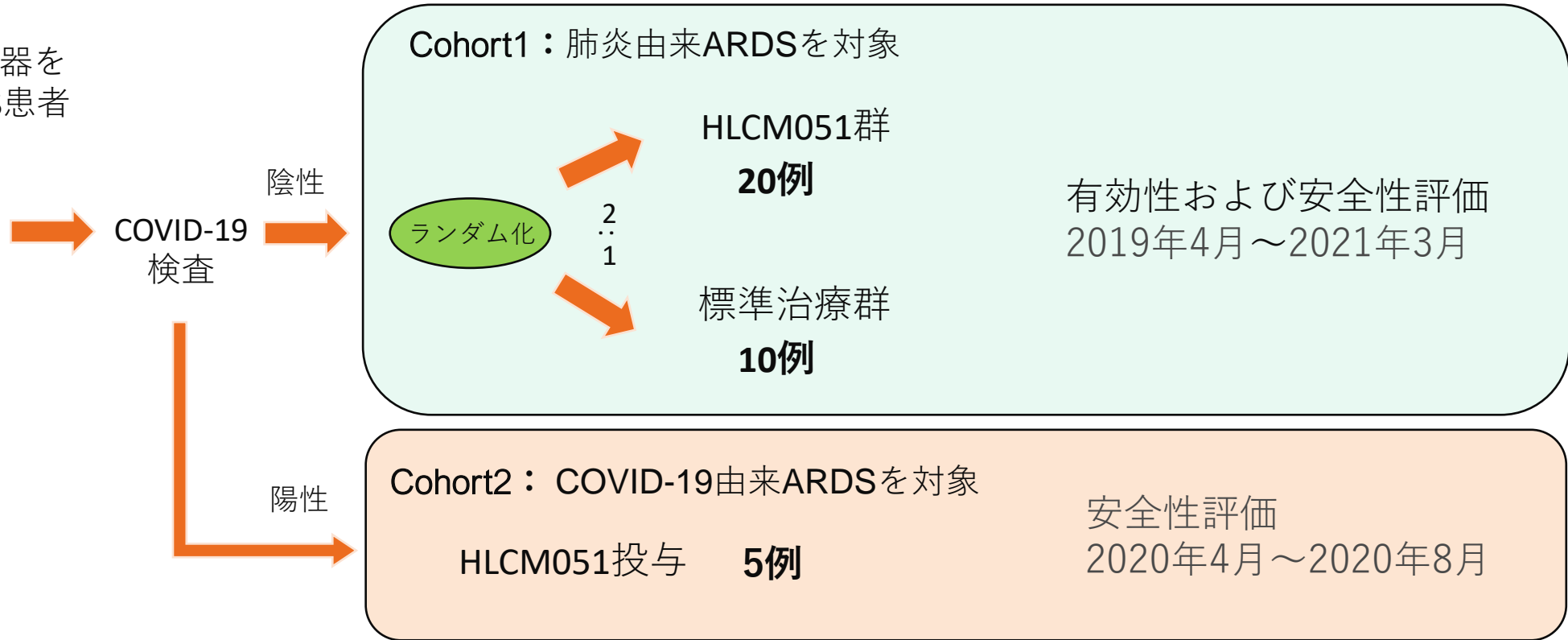
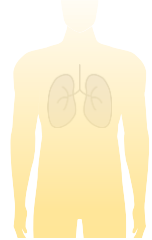
* 希少疾患用再生医療等製品に指定 患者データの解析・評価継続中
申請に向けて規制当局との相談を継続中

本製品は、厚生労働省よりARDSで希少疾患用再生医療等製品指定（脳梗塞急性期では先駆け審査指定）を受けており、早期の承認を目指し関係当局と相談を進めている。

肺炎を原因疾患とするARDS患者を対象にHLCM051の有効性及び安全性を検討する第II相試験

ONE-BRIDGE試験 Cohort概略

挿管人工呼吸器を使用中のARDS患者



COVID-19肺炎由来症例の患者組み入れ(Cohort2)は、従来実施してきた治験の投与群(Cohort1)とは区別して実施

肺炎を原因疾患とするARDS患者を対象にHLCM051の有効性及び安全性を検討する第II相試験

ONE-BRIDGE試験 Cohort詳細

	Cohort1	Cohort 2
患者組み入れ	2019年4月～2021年3月	2020年4月～2020年8月
被験者	肺炎を原因疾患 とするARDS患者 (挿管人工呼吸器を行った患者)	COVID-19肺炎由来 ARDS患者 (挿管人工呼吸器を行った患者)
症例数	30例 (HLCM051投与20例、 標準治療10例に無作為割り付け)	5例 (全員にHLCM051投与)
目的	有効性および安全性評価	安全性評価
主要評価項目	投与後28日間のうち 人工呼吸器装着しなかった日数 (VFD: Ventilator Free Days)	安全性
副次評価項目 (一部抜粋)	死亡率 (28日、60日、90日、180日)	1) VFD 2) 死亡率
経過観察期間	投与後180日	同左

全患者の180日データにおいても、死亡率は投与後90日以内と同様の改善が見られた。

Cohort 1 HLCM051投与群において、安全性に問題は認められず、標準治療群と比べ、**VFD**で**9日**（中央値）、**死亡率**で**約39%**（減少率）の改善が示された。

Cohort 2 **安全性に問題は認められず**。死亡例を一例も出すことなく、投与後に5名全員が28日以内に人工呼吸器から離脱。うち3名は3日以内の早期に離脱を確認。

	Cohort 1	
	HLCM051投与群	標準治療群
主要評価項目		
VFD（投与後28日間のうち、人工呼吸器を装着しなかった日数）	20日	11日
副次評価項目		
死亡率（投与後180日以内）	26.3%	42.9%

	Cohort 2
	HLCM051投与
主要評価項目	
安全性	安全性に問題は認められず
副次評価項目	
VFD	25日
死亡率（投与後180日以内）	0%

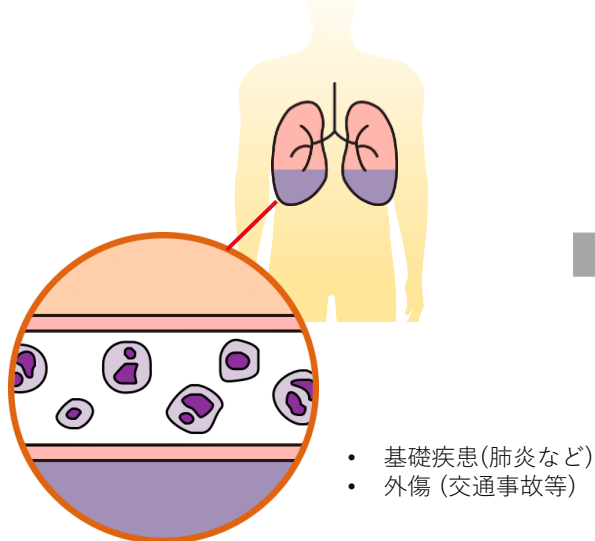
(出所)自社データ



骨髄由来間葉系幹細胞 HLCM051 に期待される効果

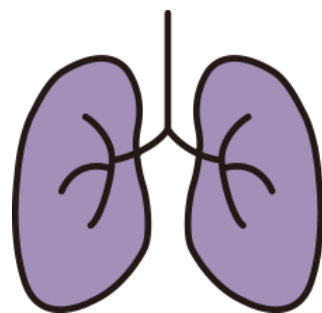
- ・ 炎症の軽減、免疫機能の調節
- ・ 血管新生の促進
- ・ 傷害を受けた細胞及び組織の保護・修復の促進
- ・ 肺組織や呼吸機能の改善

炎症性細胞が大量放出



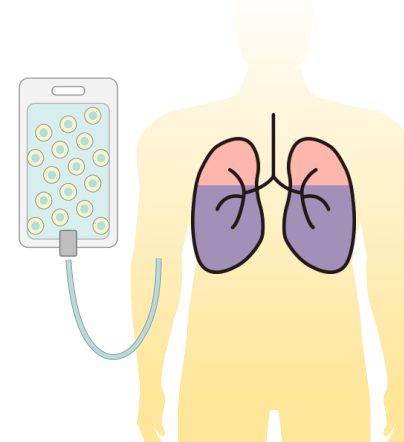
組織がダメージを受けると炎症性細胞が大量に放出される。

炎症性細胞が肺を攻撃



炎症性細胞が肺を攻撃するその結果、低酸素状態になり重度の呼吸不全におちいる。

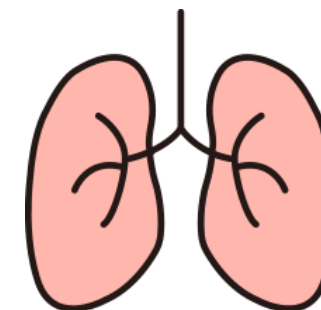
HLCM051投与



- ・ **肺における過剰炎症を抑制**
- ・ **組織の保護、修復の促進**

静脈投与により、肺に集積

肺機能が改善



人工呼吸器の早期脱却、死亡率の低下が期待できる。

HLCM051は薬物治療のないARDS初の再生医療等製品となり得る可能性

- 現在は人工呼吸器およびECMOによる呼吸不全への対処療法のみ。
- ECMOは重症呼吸不全に対する究極の対処療法ではあるが、血栓予防に抗凝固薬が必須であり、出血リスクを伴う。また特別な技能をもつ複数の医療従事者が必要で管理コストも高い。

患者への貢献 ⇒ 新たな治療の提供 死亡率、QOLの改善

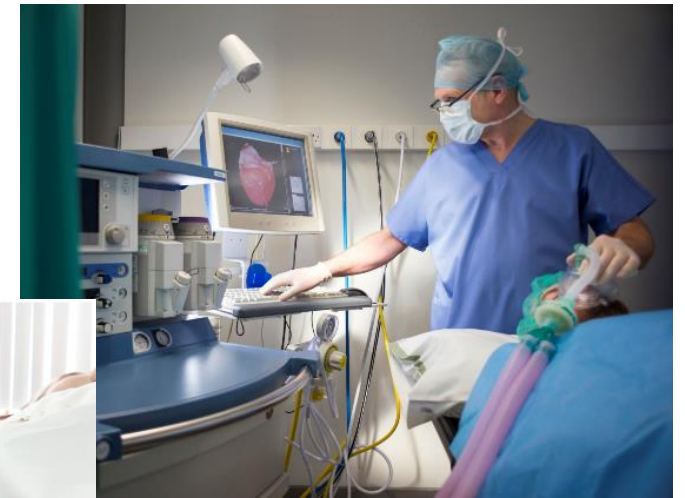
- 患者救命率、QOLの向上
- 治療期間の短縮（ICU使用や入院の日数等）

医療への貢献 ⇒ 医療従事者・病院負担軽減

- ECMOを含む人工呼吸器の効率的な使用
- 患者一人あたりの医療資源の抑制



ECMO



人工呼吸管理

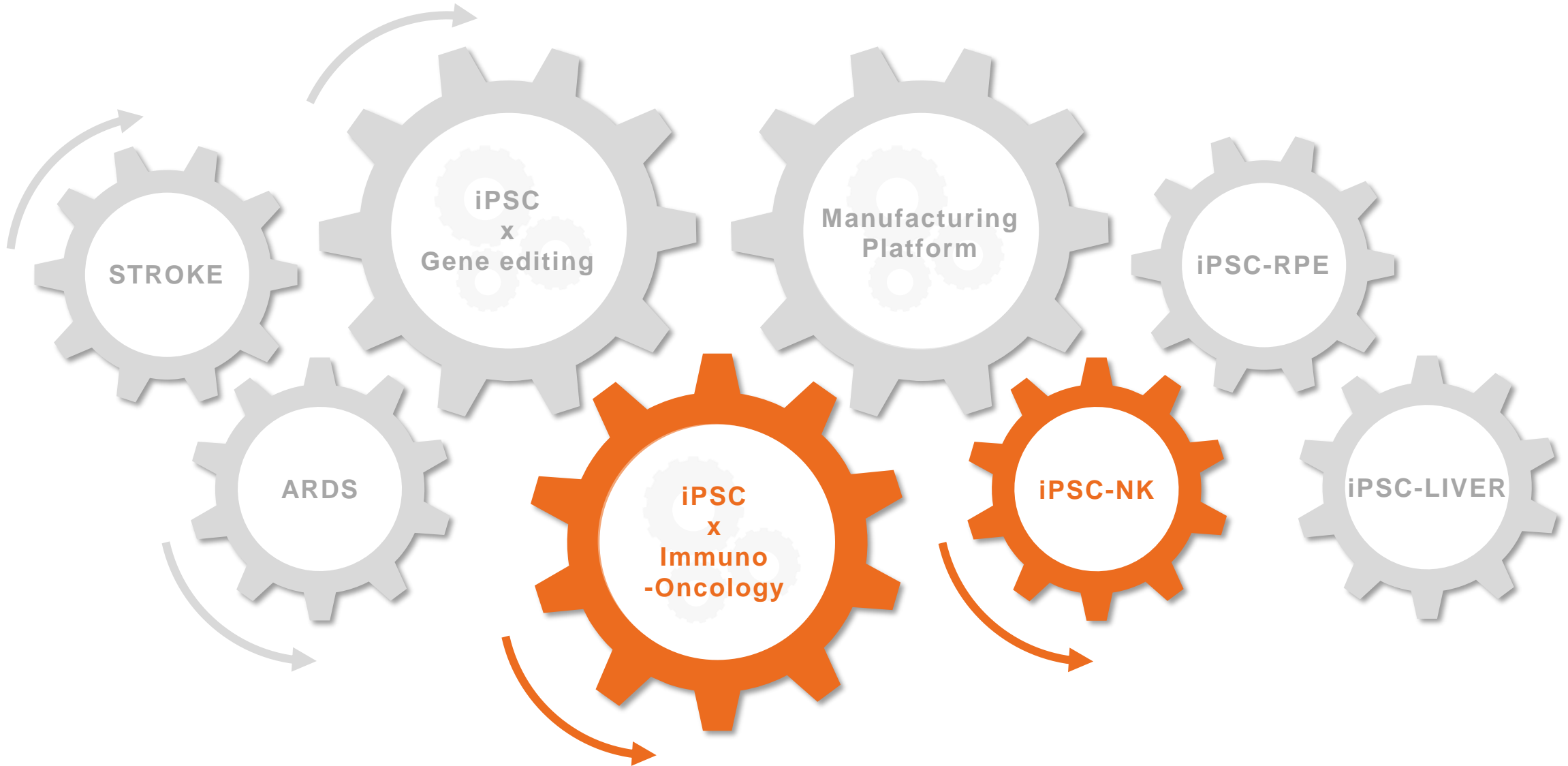
希少疾病とは、患者数が少なく、症状に対する直接的な治療法が存在しない疾患
ARDSは、年間発症率7,000～12,000人と言われ希少疾病にあたる。

【希少疾病指定の基準】

1. 対象患者数が日本において5万人未満
2. 医療上の必要性
 - ・ 重篤な疾病を対象し、医療上とくに必要性が高いもの
 - ・ 代替する医薬品・医療機器・再生医療等製品又は治療法がない
 - ・ 既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待される
3. 再生医療等製品を使用する理論的根拠があり、その開発に係る計画が妥当であると認められるとき

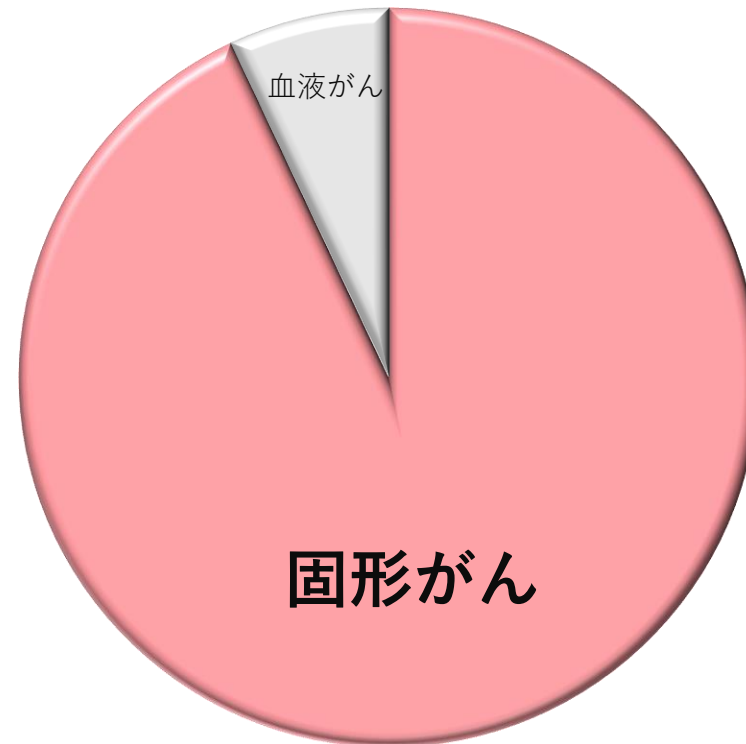
【希少疾病の指定をうけると】

- ・ 開発に係る経費の負担を軽減するための助成金の交付
- ・ 税制措置、助言や相談の優先や優先審査
- ・ 再審査期間の延長（10年）



日本人の死因NO.1 = がん
(約90%が固形がん)

死亡数割合

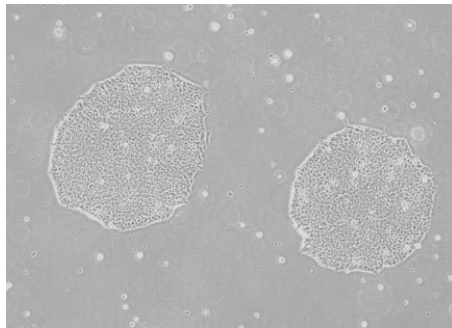


(出所)国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計) .2018基に当社作成

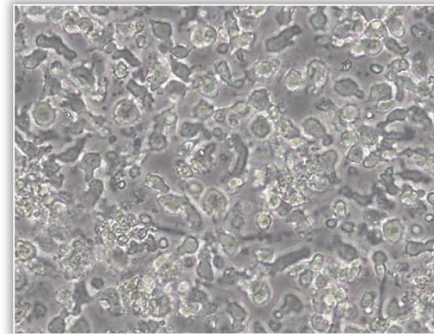
NK (Natural Killer: ナチュラルキラー) 細胞は人間の体に生まれながらに備わっている防衛機構であり、がん細胞やウイルス感染細胞などを攻撃する白血球の一種

- 遺伝子編集技術でNK細胞の**抗がん活性を増強**
- **特定のがん抗原に限定されず**、幅広いがん疾患への効果期待

NK細胞の作製

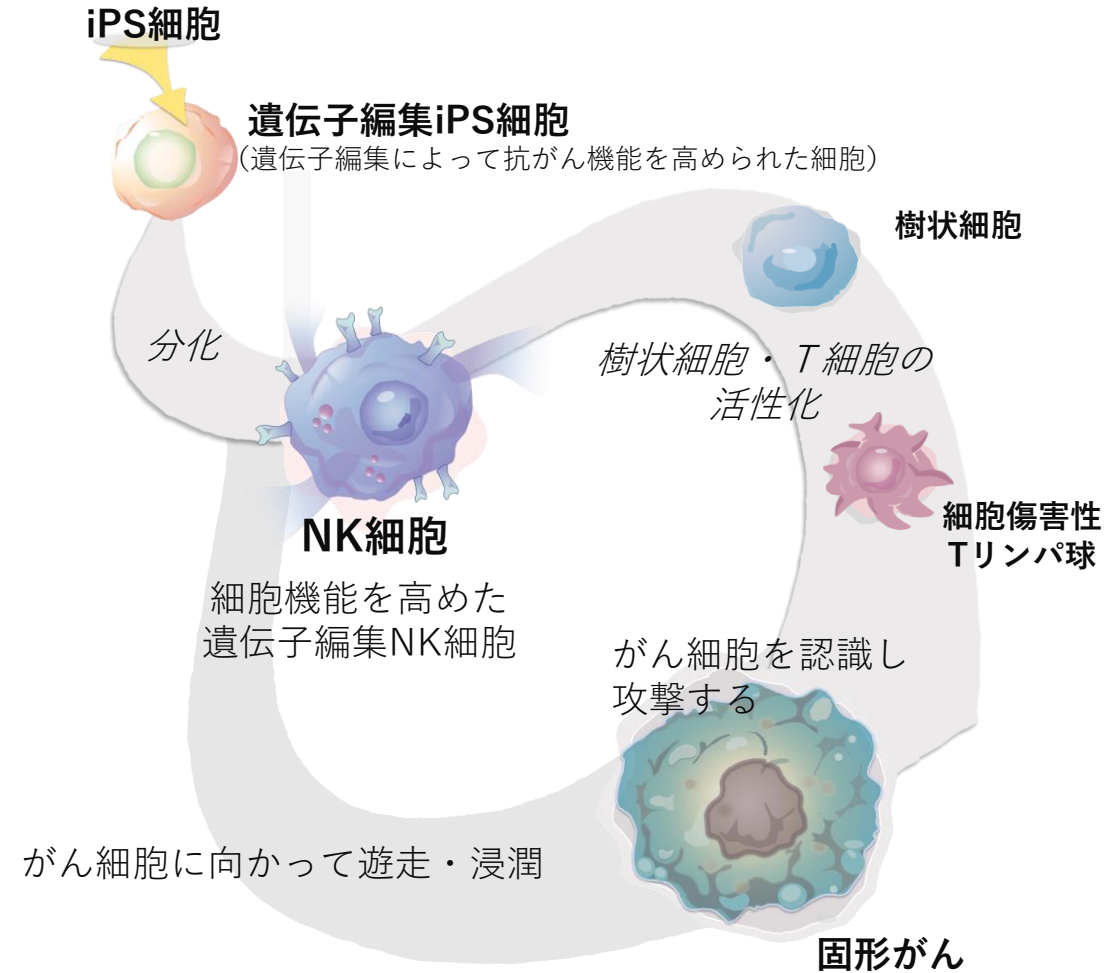


遺伝子編集iPS細胞



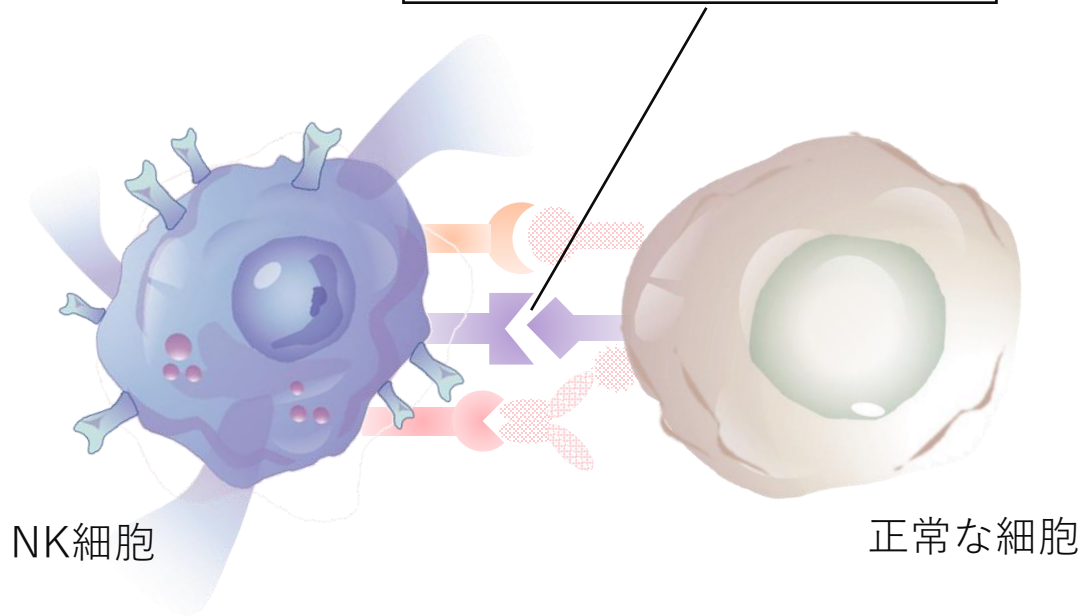
NK細胞

(出所)自社データ



通常時

ブレーキがかかっており正常な細胞は攻撃しない



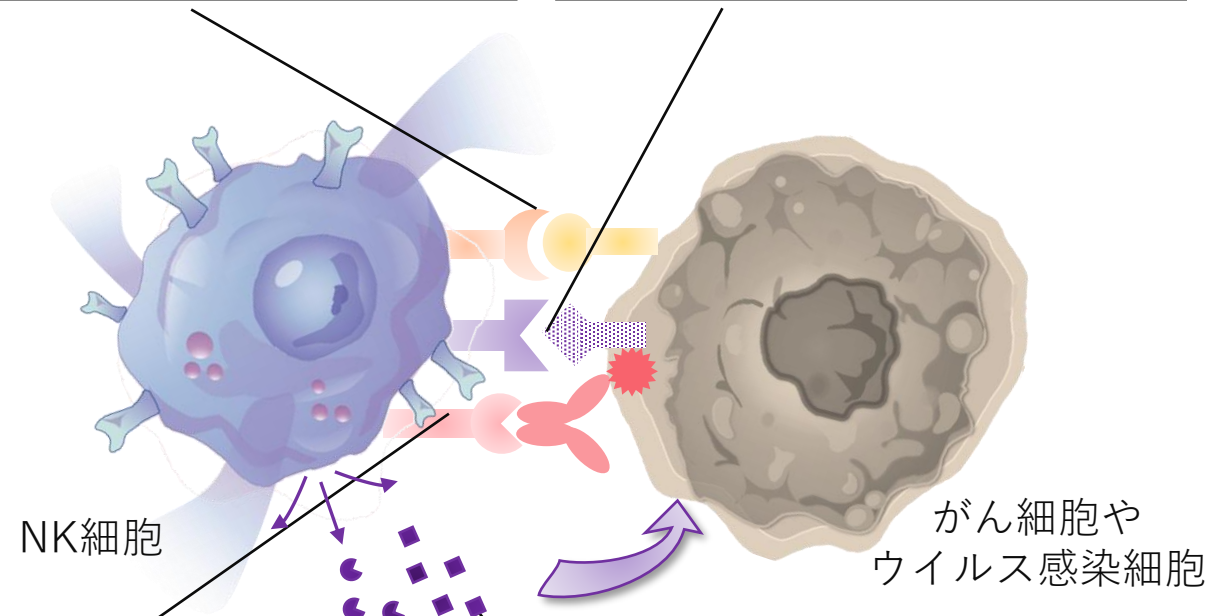
細胞がウイルスに感染、がん化した時

①細胞の異常を感じ活性化

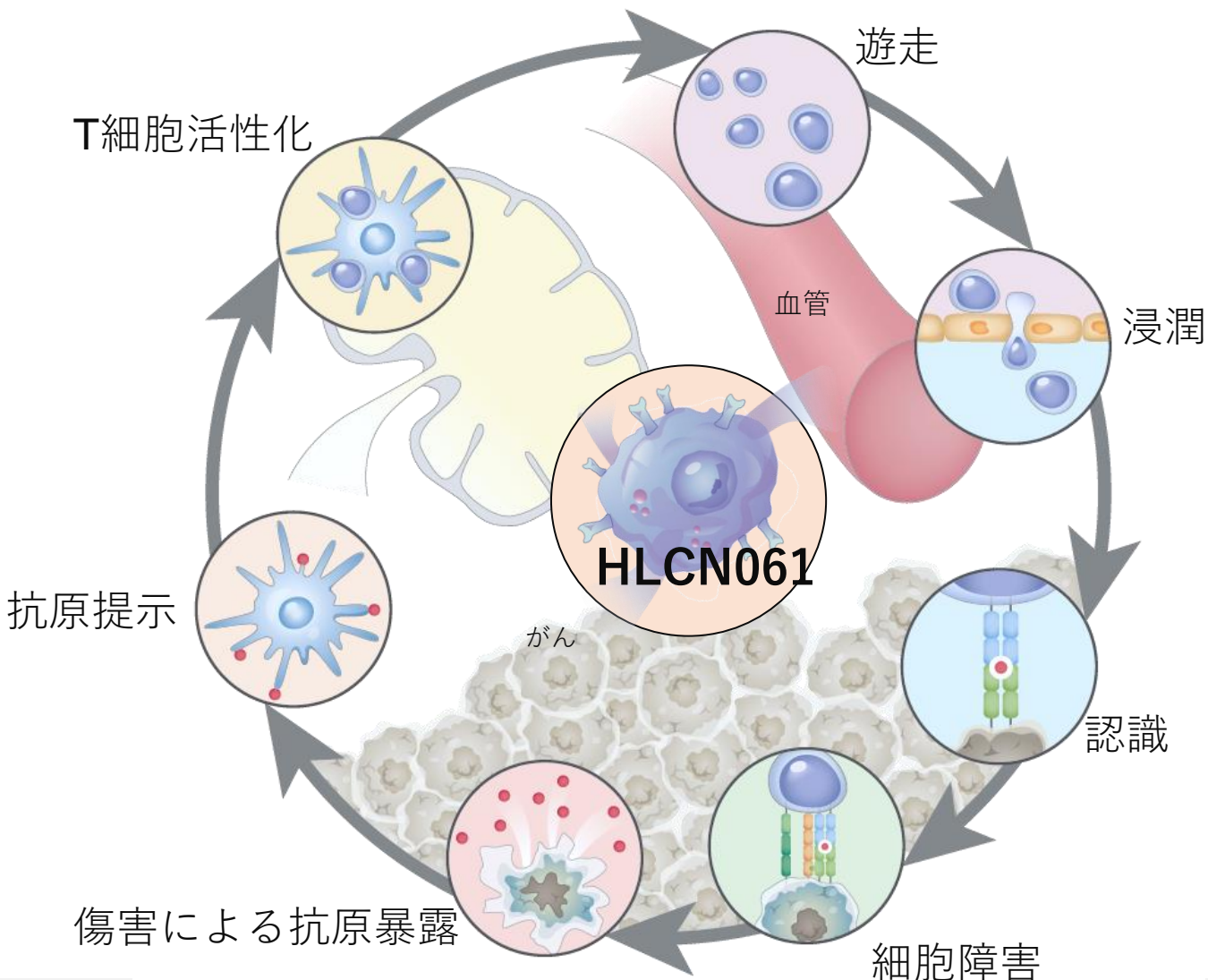
②攻撃のブレーキが外れる

③がんを攻撃している抗体を認識し更に活性化

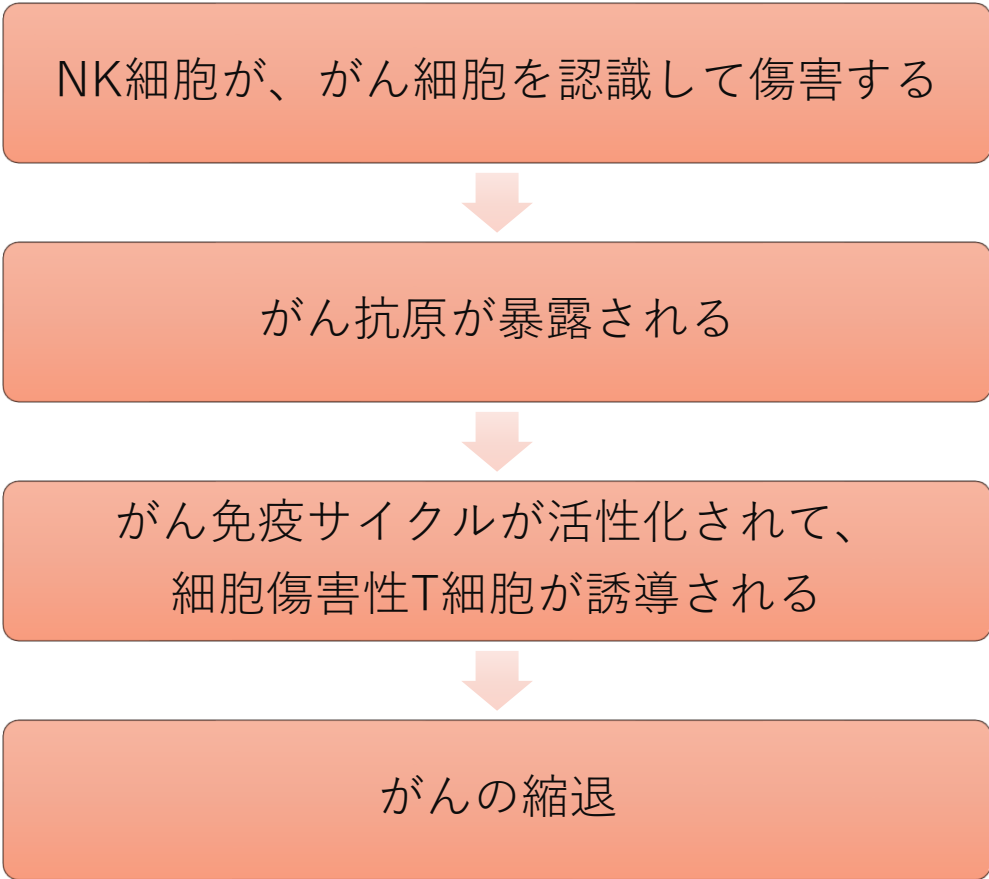
④分解酵素を放出しがん細胞を破壊



がん免疫サイクルの各ステージで抗がん機能を増強

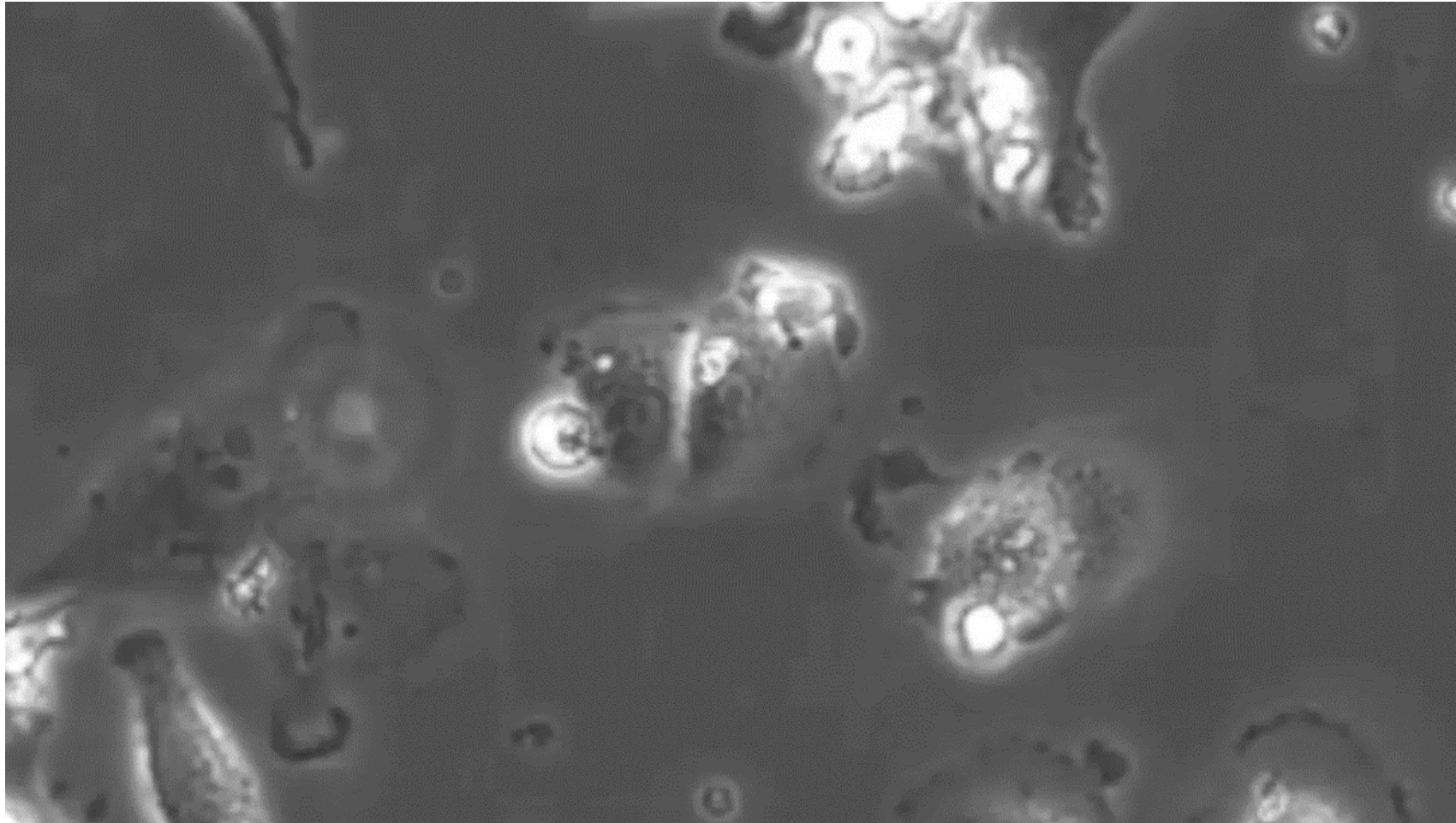


がん免疫サイクル (Cancer-Immunity Cycle)



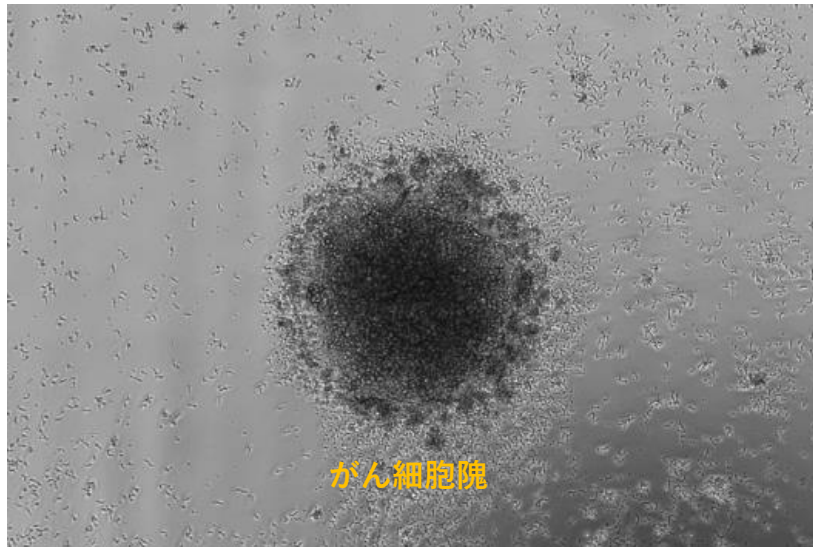
(出所) Daniel S.Chen and Ira Mellman.,Immunity. 2013;39(1):1-10.を基に当社作成

iPS細胞由来NK細胞が肺がんを傷害



(出所)自社データ

ヘリオスiPS細胞由来NK細胞の機能評価

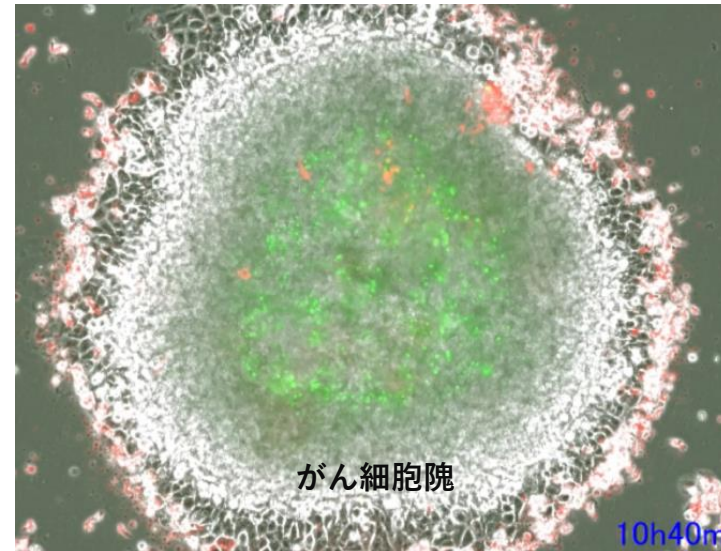


iPS細胞由来NK細胞ががん細胞塊に向かって集まっていくことを確認

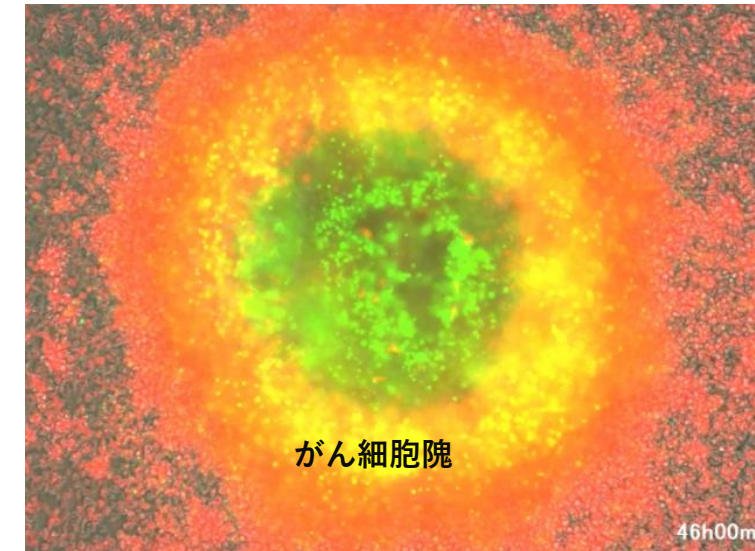
ヘリオスiPS細胞由来NK細胞によるがん細胞の傷害活性

赤色蛍光：ヘリオスiPS細胞由来NK細胞

緑色蛍光：細胞死を検出



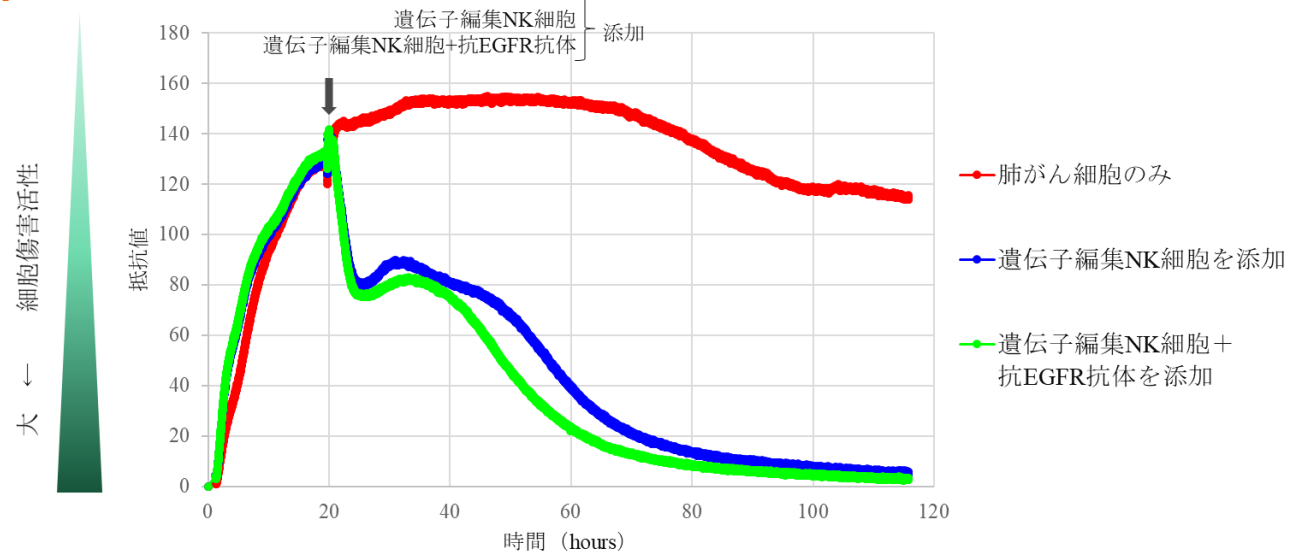
iPS細胞由来NK細胞が、がん細胞塊に集まり内部まで侵入し攻撃することを確認



*ヘリオスiPS細胞由来NK細胞ががん細胞塊を攻撃する様子は、[動画 \(YouTube\) をご覧ください](#) (←こちらをクリック)。

(出所)自社データ

肺がん細胞株に対する遺伝子編集NK細胞の*in vitro*抗腫瘍効果

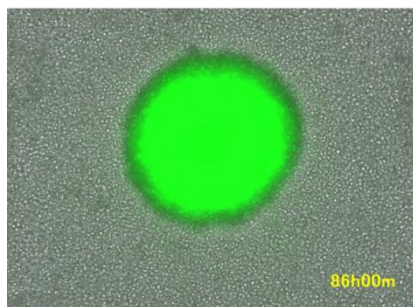


遺伝子編集したNK細胞が、固形がんの一種である肺がん由来細胞株A549（肺がん細胞株）に対して*in vitro*抗腫瘍効果（細胞傷害性）を有することを確認*

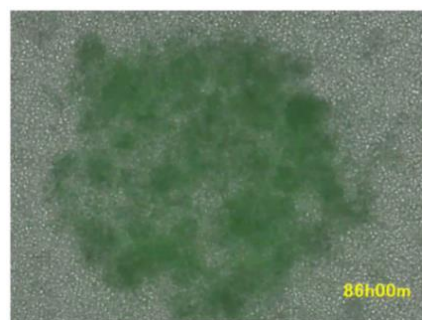
*肺がん細胞株に遺伝子編集NK細胞を添加あるいは、遺伝子編集NK細胞と抗がん剤として使用されている抗EGFR抗体を添加し、電気抵抗の変化を測定することにより細胞傷害活性を測定

添加後の86時間経過時点の様子*

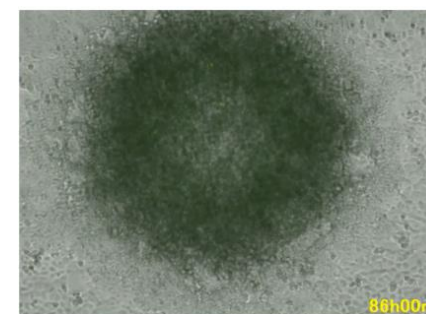
遺伝子編集NK細胞（単独）



遺伝子編集NK細胞+抗EGFR抗体



<参考> 抗EGFR抗体（単独）



*0から86時間までの遺伝子編集NK細胞などが肺がん細胞塊を攻撃する様子は、動画でご覧いただけます（上記各タイトルよりYouTubeへリンク）。

(出所)自社データ

	ヘリオス iPS細胞	A社 iPS細胞		B社 細胞株		C社 臍帯血
	iPS細胞	iPS細胞 ①	iPS細胞 ②	細胞株 ①	細胞株 ②	臍帯血
がん細胞認識能力	✓		✓		✓	✓
抗体併用による機能強化能力	✓	✓	✓	✓	✓	
がん細胞への遊走能力	✓					
共に戦う免疫細胞を呼び込む能力	✓					
共に戦うT細胞、樹状細胞活性化能力	✓		✓			✓
自らの活性化・生存維持能力	✓		✓			✓
長い間留まるステルス化能力	✓					

(出所) 公開情報を基に当社にて作成

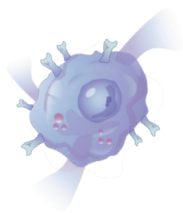
PDX (Patient-Derived Xenograft) を用いた検討

《First stage 共同研究の成果》

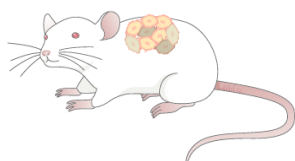
複数のがん種に由来するJ-PDXにおいて、編集した遺伝子が認識する分子の発現をRNAシーケンシングと免疫染色で確認

《今後》

- マウスにおける最適な投与量・回数等を自社にて検討しており、その結果を踏まえてマウスPDXモデル*1における有効性の検証予定
- 今回検討した4つのがん種だけでなく、今後も様々ながん種で引き続き検討



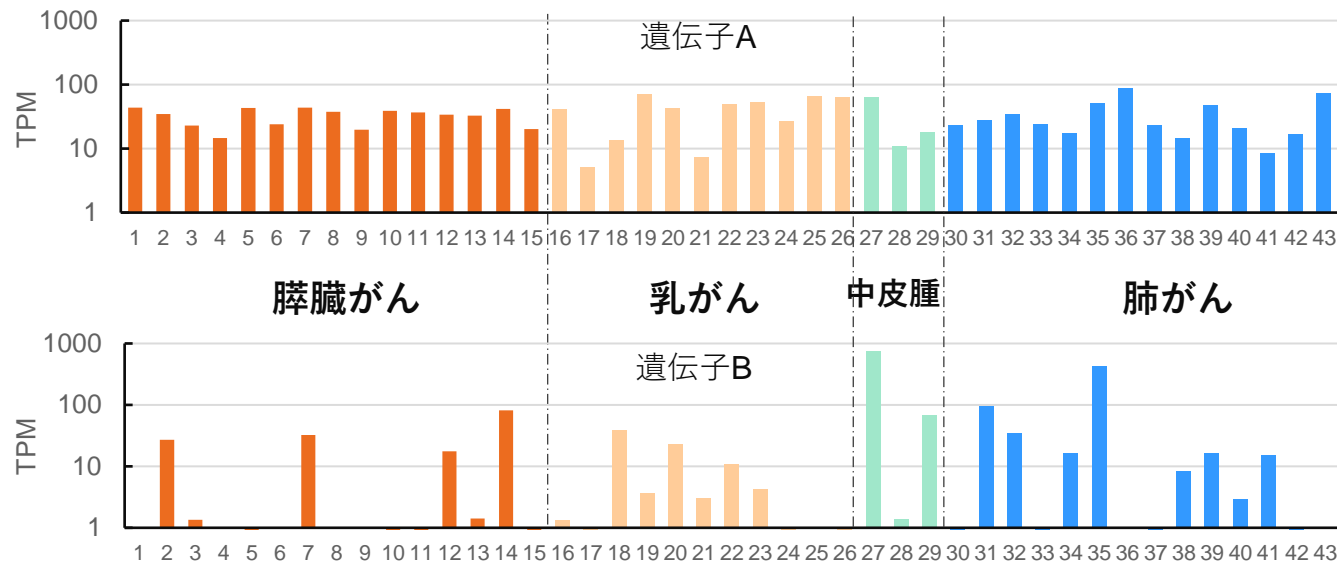
遺伝子編集NK細胞



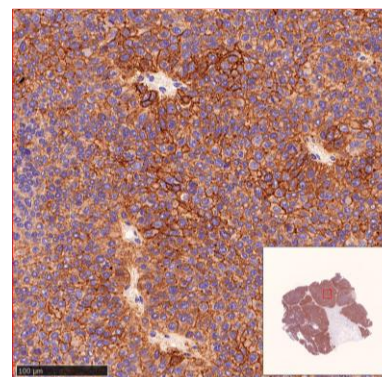
PDX

* PDXモデル: 患者がん組織を、免疫不全マウスに移植したモデル。治験成功率を大幅に上げる事が可能である。

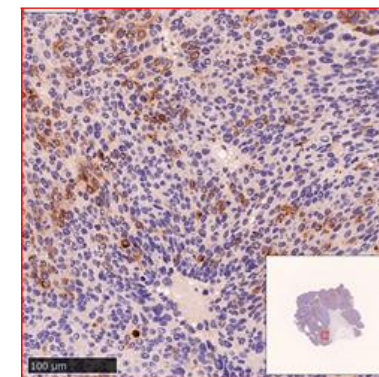
標的遺伝子の発現レベル (RNA seqデータ)



標的遺伝子の免疫染色の1例



遺伝子A



遺伝子B

(出所) 共同研究データ

iPSC再生医薬品の治験製品の自社製造に向け準備開始

2021年5月 神戸医療産業都市推進機構が新設を予定している細胞加工製造用施設（CPC）での整備を決定

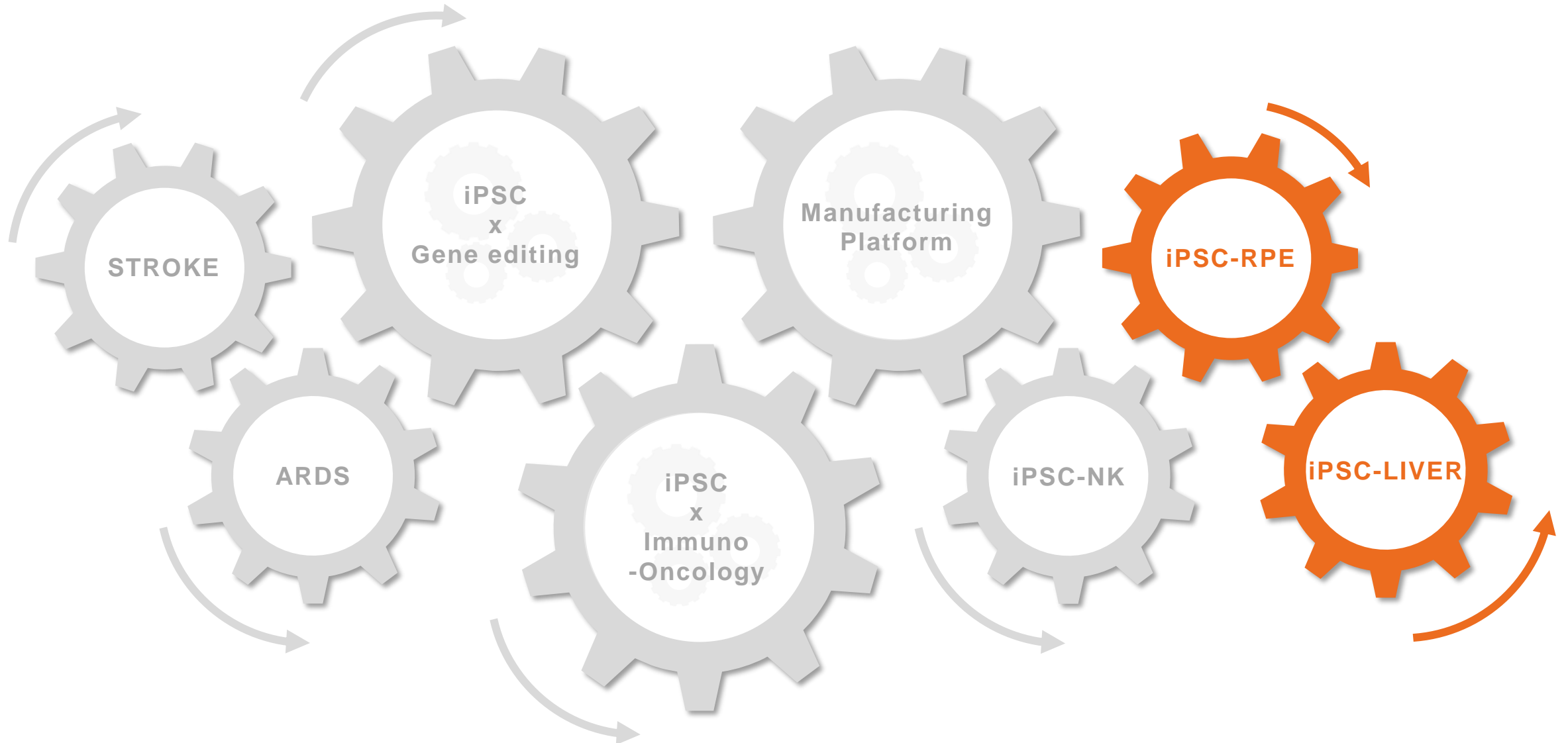
固形がんを対象としたHLCN061の治験製品を含む
GCTP/GMPに準拠した
iPSC再生医薬品の治験製品の製造準備を開始



ヘリオス自身による治験製品製造により
“スケジュール”と“品質”を
自らコントロールすることが可能

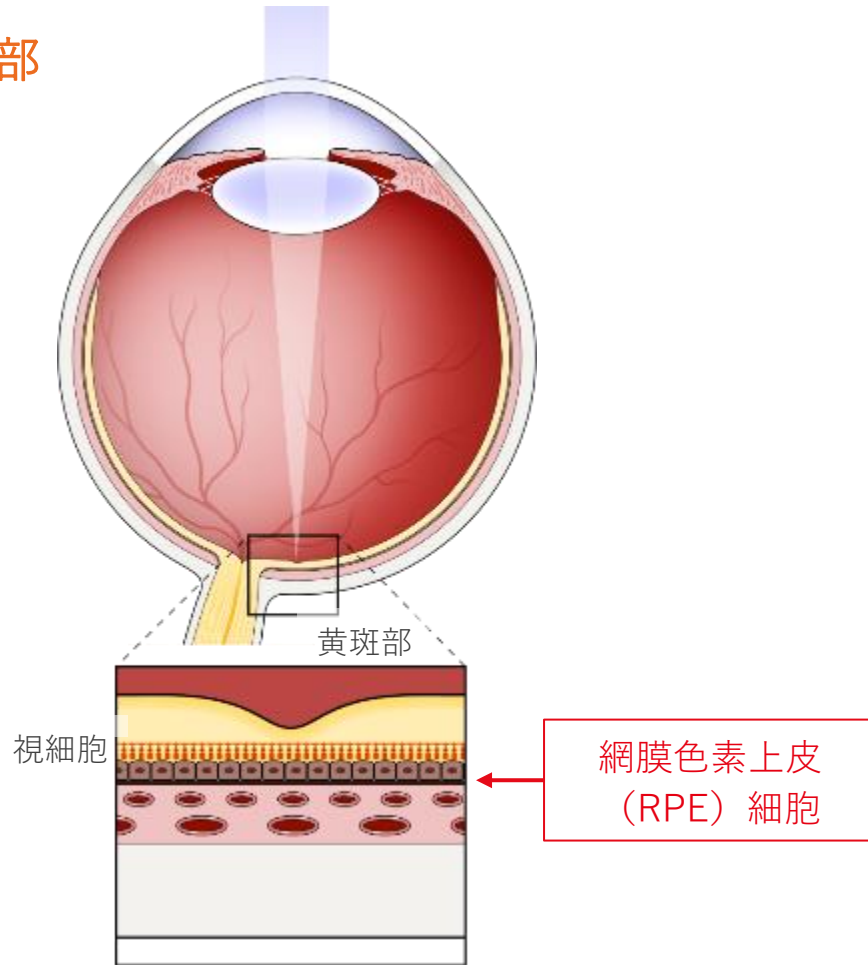


CPCを設置予定の
KCMC（神戸医療イノベーションセンター）



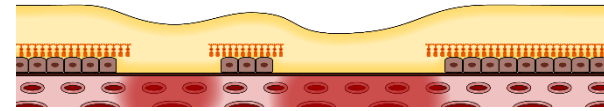
加齢黄斑変性を発症すると、網膜色素上皮（RPE）細胞が変性し機能が損なわれる。

正常黄斑部



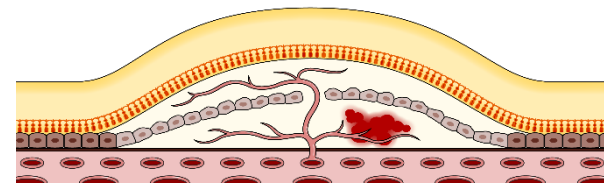
進行した萎縮型加齢黄斑変性 (Dry AMD)

免疫バリアは維持 → 視細胞変性 → Dry AMD



滲出型加齢黄斑変性 (Wet AMD)

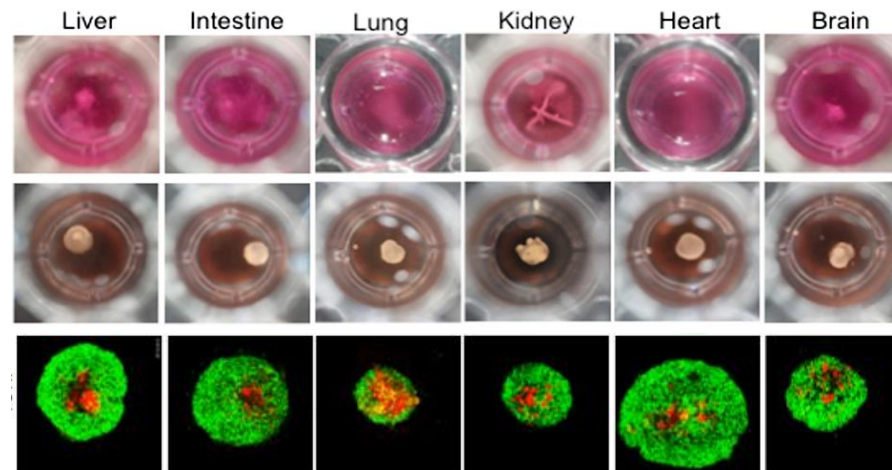
免疫バリア破壊 → 免疫細胞侵入 → 炎症 → Wet AMD



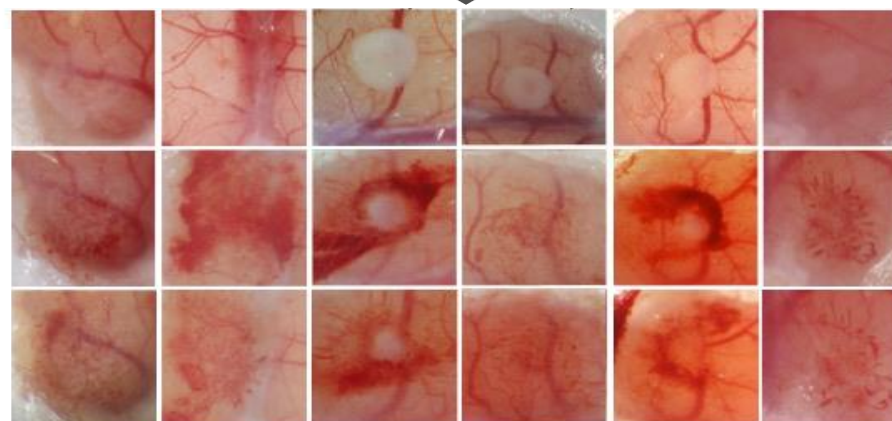
iPS細胞から「各臓器のモト（臓器原基）」を作る事で、展開可能性が広がる。
ユニバーサル細胞との併用で本格的な臓器置き換えの時代へ。



マウスに移植し生体内での血管化を確認



血管網を構築し生着

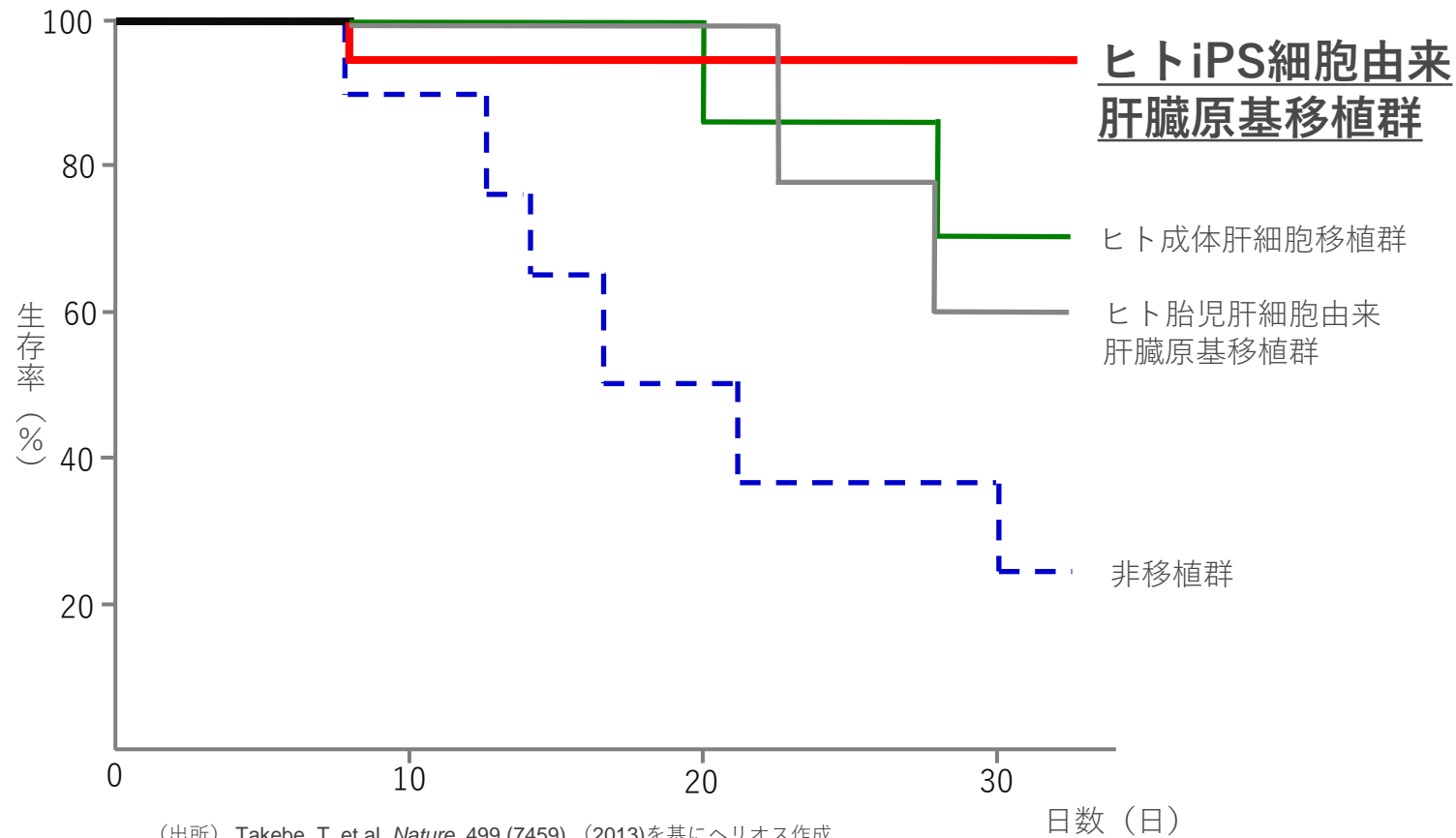


(出所) 科学技術振興機構：サイエンスニュース「細胞から組織・臓器へ再生医療の多様なアプローチ」
(2013年10月3日配信) <https://sciencechannel.jst.go.jp/M130001/detail/M130001005.html>

(出所) Modified from Takebe T. et al., *Cell Stem Cell*, 2015

移植実験では生存率が有意に改善
血管網の形成が鍵

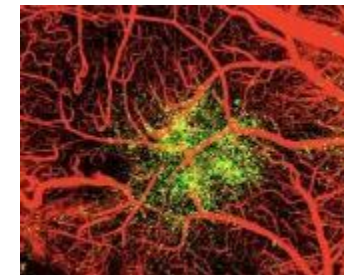
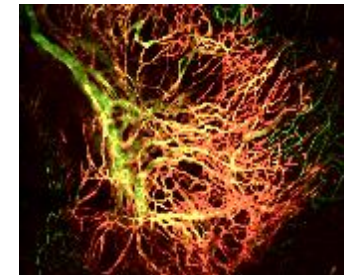
ヒトiPS細胞由来肝臓原基移植のマウスでの治療効果



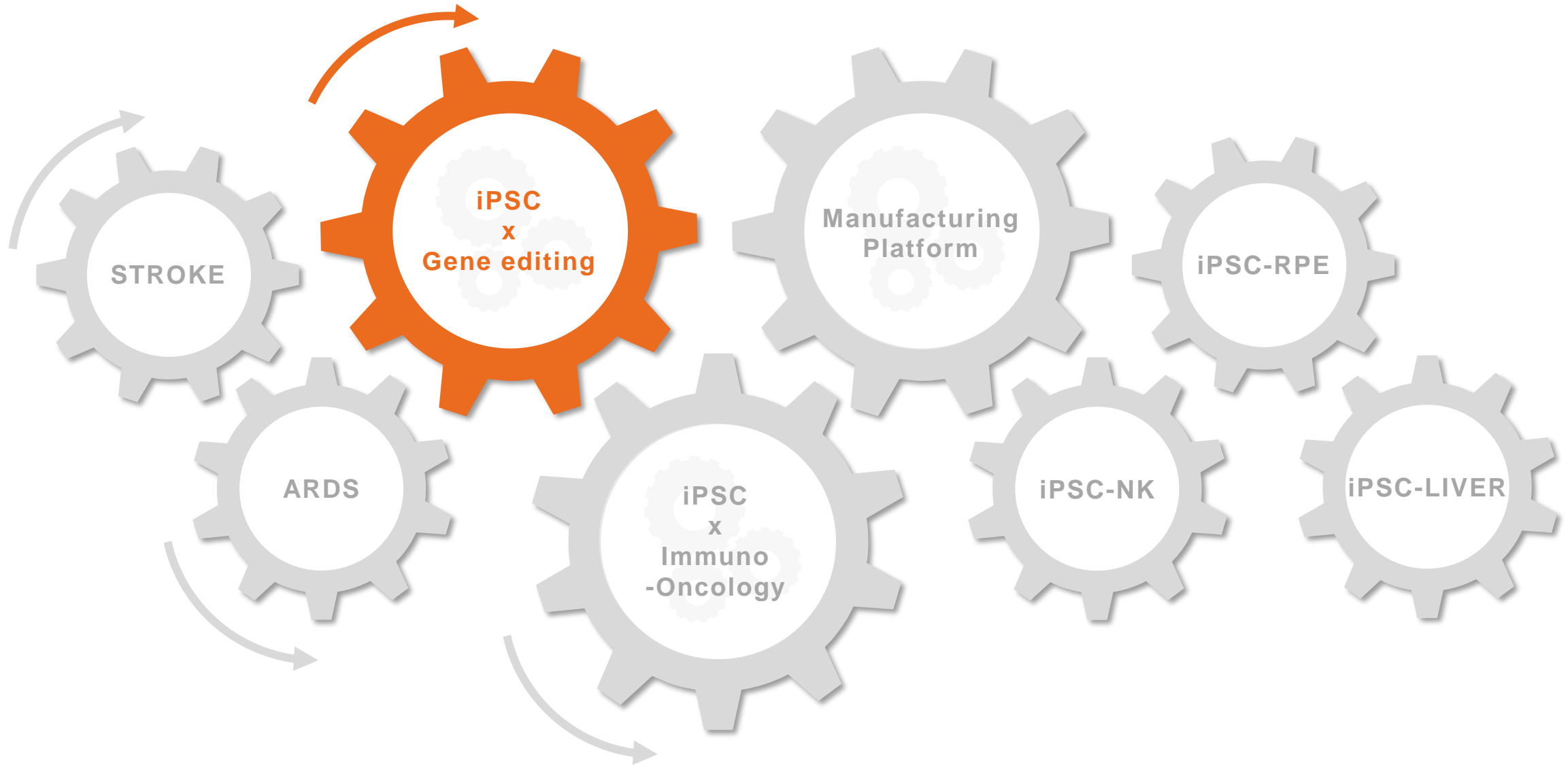
(出所) Takebe, T, et al. *Nature*, 499 (7459), (2013)を基にヘリオス作成

詳細

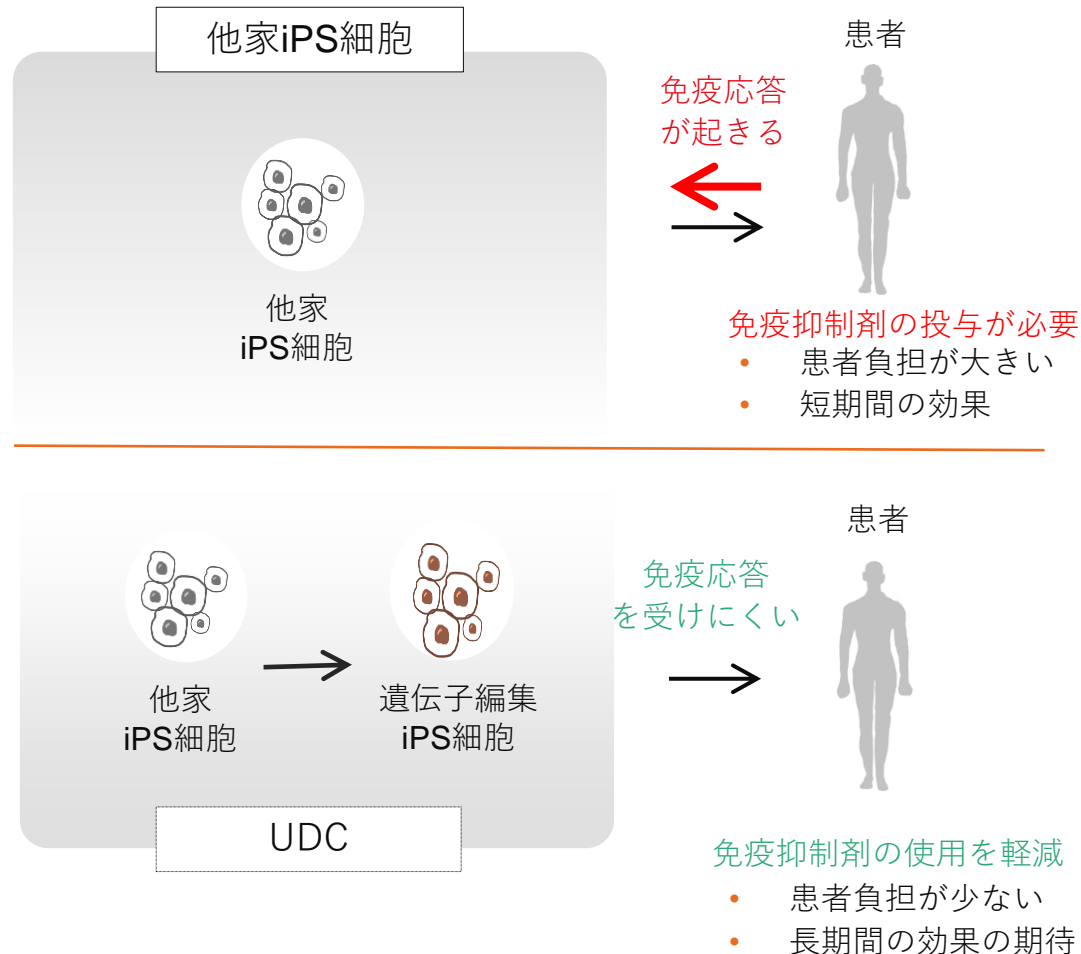
臓器原基から形成された臓器が
マウスの血管網と自律的に繋がる過程



(出所) Takebe, T., et al. *Nature Protocols*, 9, 396–409 (2014)



遺伝子編集技術を用いてヘリオス独自の免疫拒絶反応を抑えた他家iPS細胞(Universal Donor Cell : UDC) の作製



・ 2020年10月、日米欧を含む国内外でのヒトへの臨床応用も可能なレベルの臨床株が完成

・ FDA・PMDAと相談の結果、現時点では臨床使用に関して問題は認められず

・ **UDCを用いて、様々な目的細胞への分化誘導を自社で確認(NK細胞、肝前駆細胞、血管内皮細胞など)**

・ **複数の企業、アカデミアと様々な疾患に対する適応可能性を評価中**

・ 次世代がん免疫療法、眼科領域、臓器原基等への活用

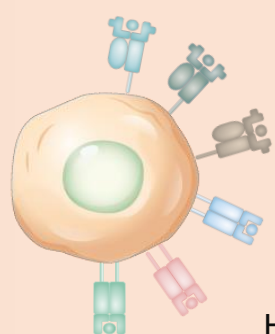
	自家iPS細胞	他家iPS/ES細胞	UDC
免疫拒絶	なし	あり（免疫抑制剤必要）	なし
製造期間	数か月～1年 （患者ごとに 製造する必要がある）	Ready-to-use （1ラインでよい）	Ready-to-use （1ラインでよい）
コスト	非常に高い	低い	低い

Universal Donor Cell 作製技術

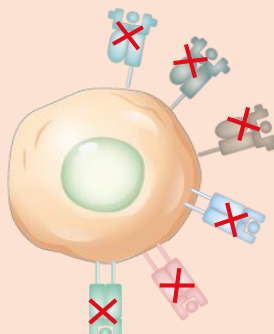
臨床用の
マスターセルバンク

HLA Class I/IIを
ノックアウトした細胞

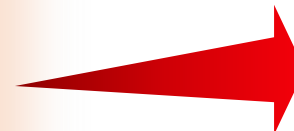
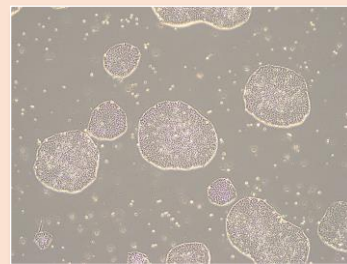
ヘリオス独自の
Universal Donor Cell



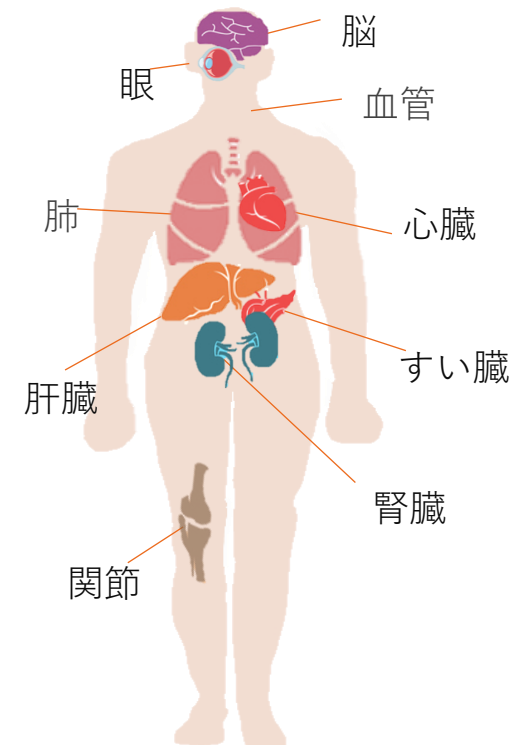
Knock-out
HLA Class I
HLA Class II



Knock-in
gene X, Y, ...
suicide gene



iPSC再生医薬品への可能性

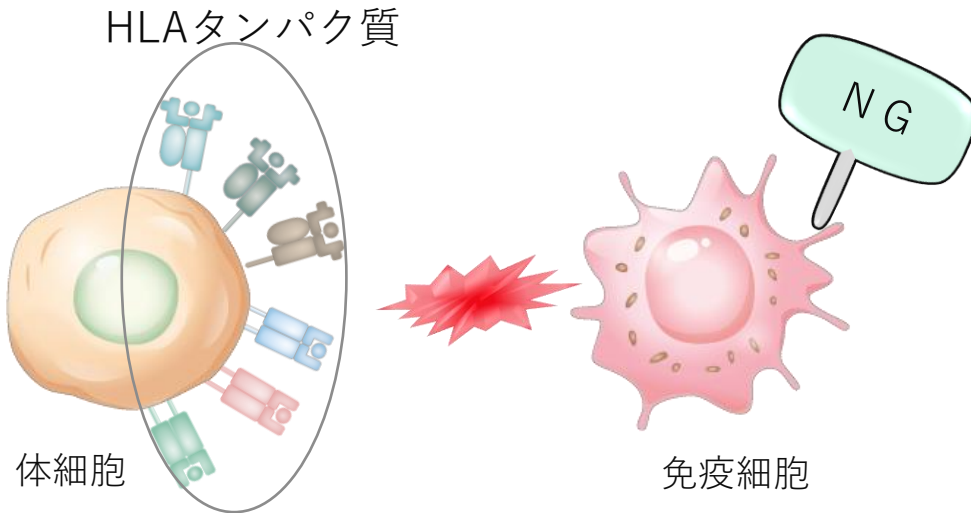


- Off-the-Shelf
- 治療薬の効能と持続効果の向上が期待
- より多くの患者へ治療薬の提供が期待

(出所)自社データ

HLA (Human leukocyte antigen) タンパク質 :

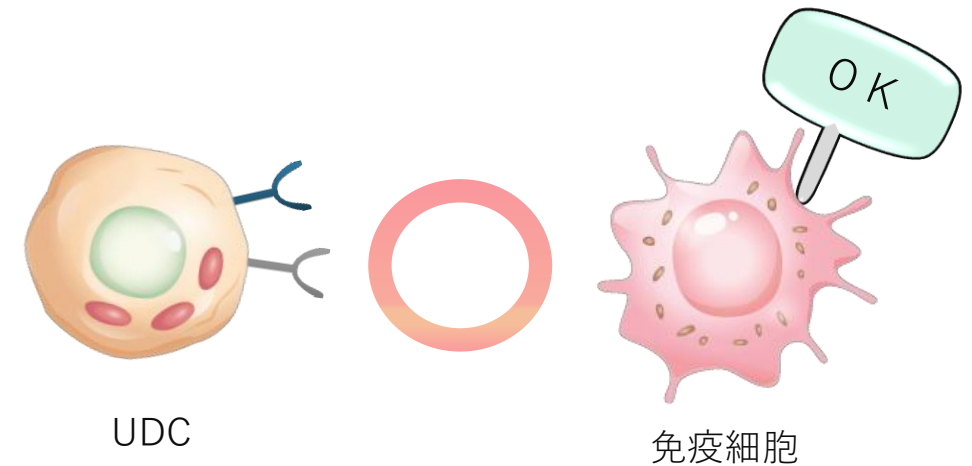
- ・白血球の血液型で、HLAはほぼすべての細胞と体液に分布しており、数種類のHLAが存在
- ・HLAの組み合わせより、無数の多様性を持つ
- ・免疫細胞により自身と他人の細胞や組織を区別



HLAタンパク質の不適合が免疫拒絶を引き起こす。

UDC :

- ・ HLAタンパク質を除去
- ・ 免疫抑制関連分子の追加
- ・ 安全装置としての自殺遺伝子の追加



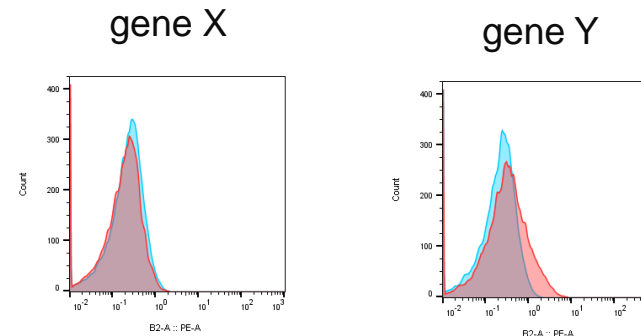
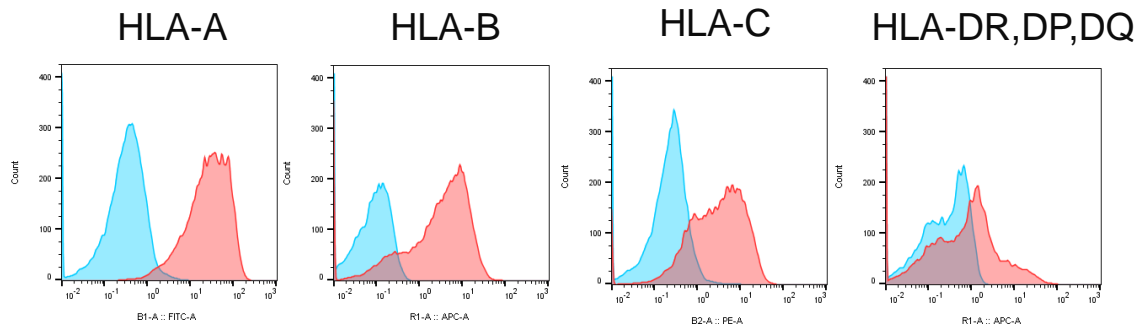
より安全で汎用性の高いiPS細胞

UDC臨床株における遺伝子編集

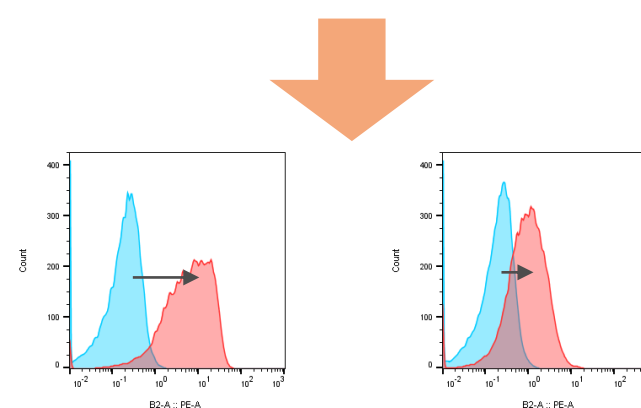
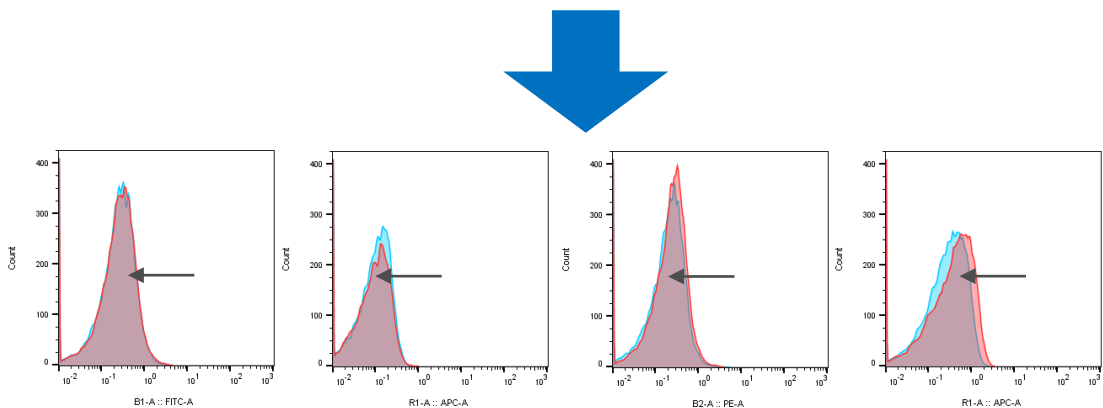
HLAタンパク質 Knock-out

免疫抑制関連遺伝子 Knock-in

親iPSC



UDC臨床株
クローン



少 ← 発現 → 多

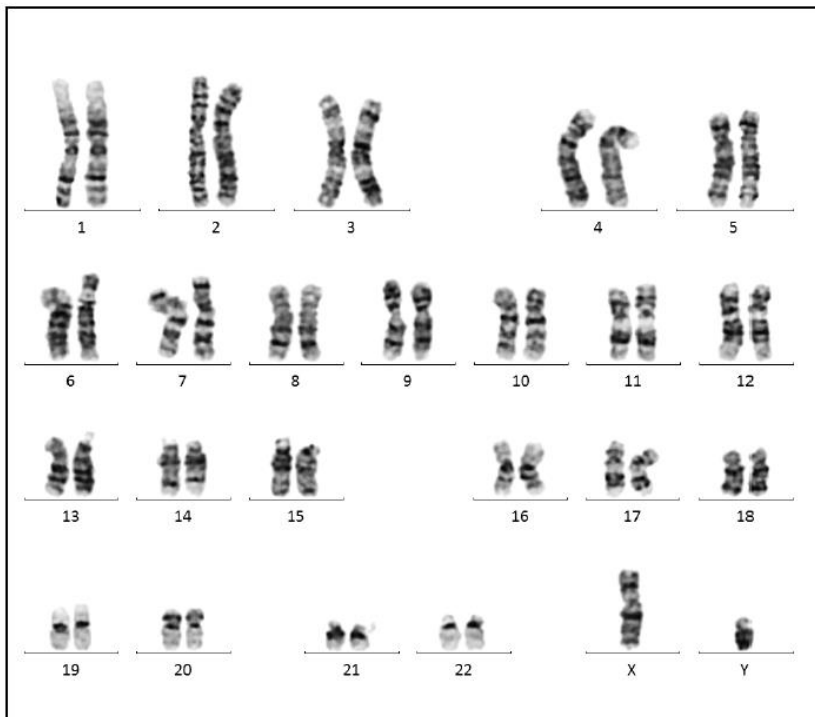
■ コントロール
■ 標的タンパク抗体

遺伝子編集後、HLAタンパク質の消失と免疫抑制関連遺伝子の発現増強を確認

(出所) 自社データ

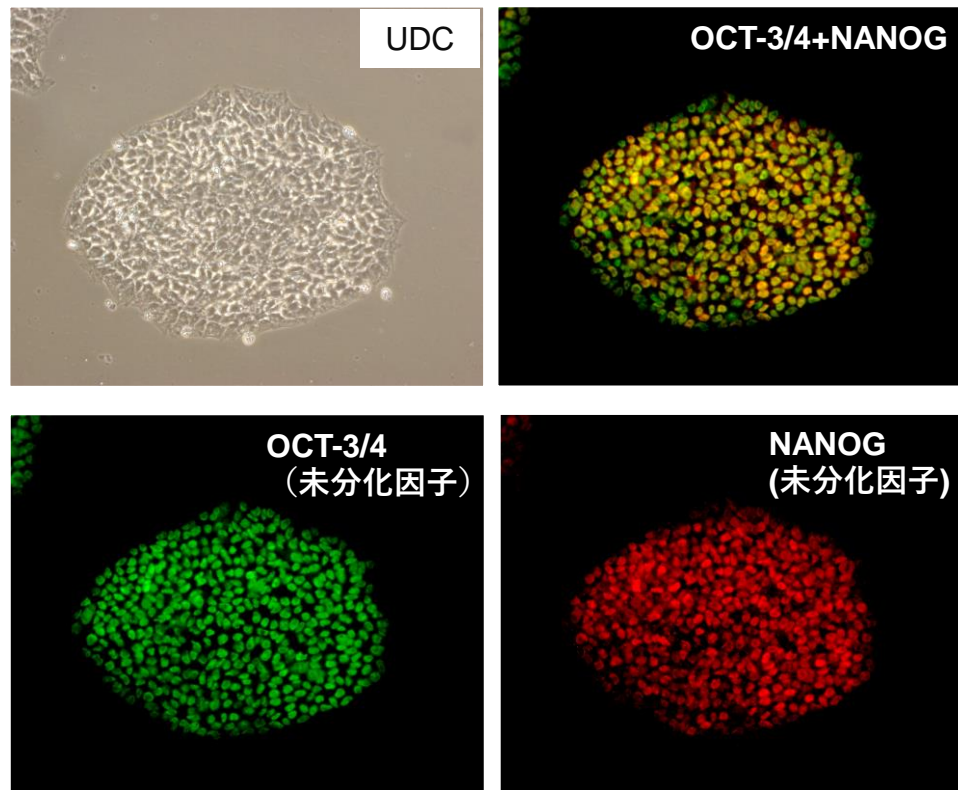
UDC臨床株の特性

46 (X,Y)



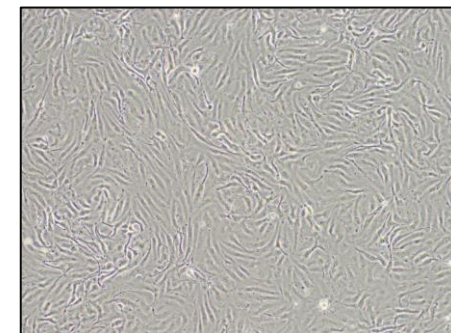
遺伝子編集後、
細胞における核型異常を認めず

多能性マーカーの発現例

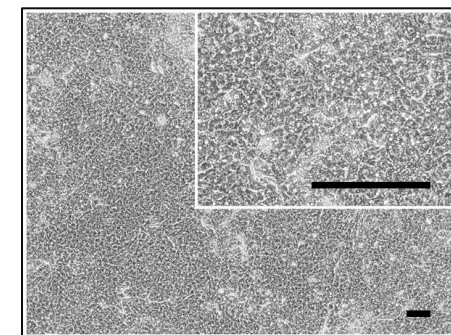


iPS細胞としての多能性を維持

分化・誘導例



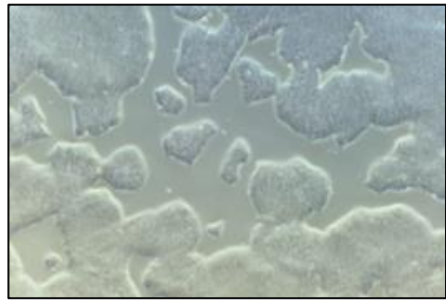
血管内皮細胞



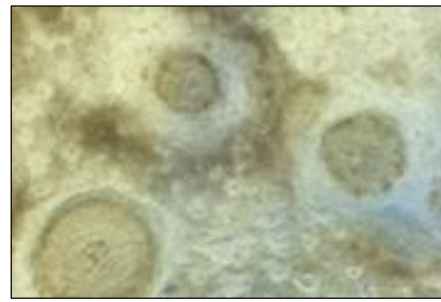
肝細胞

(出所)自社データ

視細胞の作製



UDC

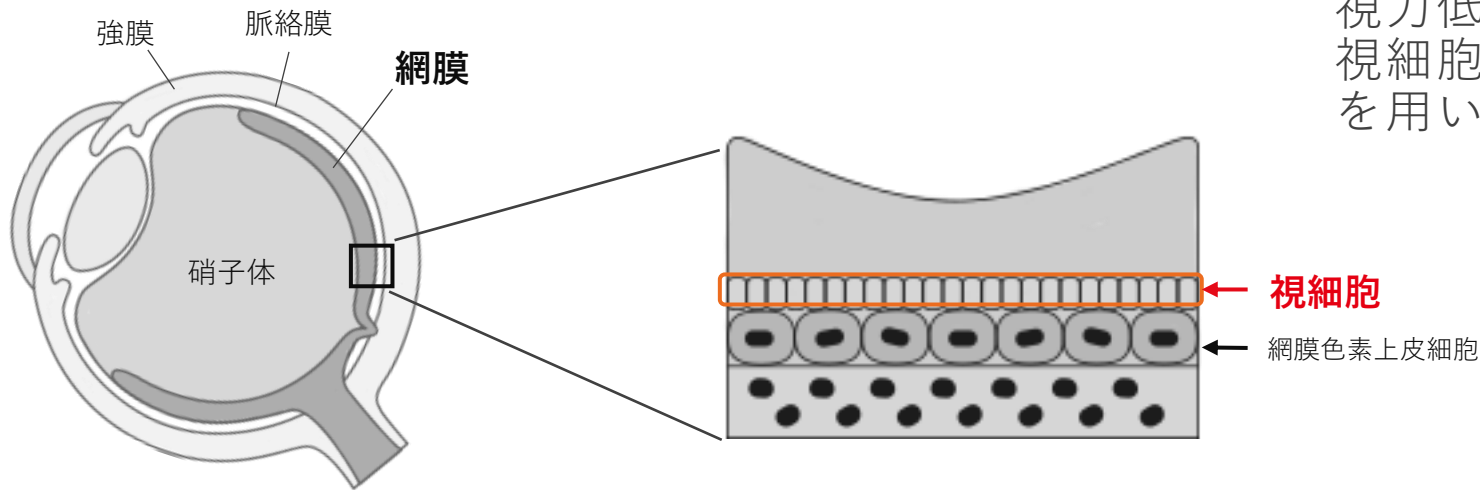


UDC由来視細胞

視細胞は網膜を構成する細胞の1つで、特に光に反応する細胞

共同研究を通じて、iPS細胞から視細胞の培養に成功。さらに、UDCからの分化・誘導が可能であることを確認

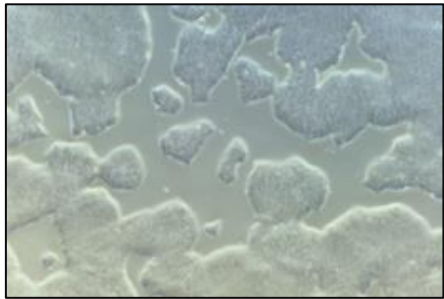
視力低下や失明などの原因の1つとして、視細胞が傷害されている疾患動物モデルを用いて現在評価中



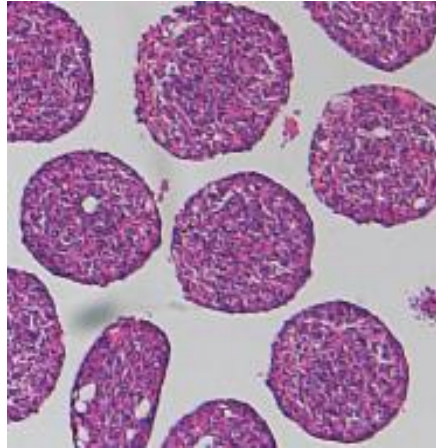
(出所) 共同研究データ

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 細胞組織再生医学研究部と共同研究

膵臓β細胞の作製



UDC



UDC由来膵臓β細胞
(HE染色)

(写真：国立国際医療研究センター 提供)

膵臓β細胞は膵臓にあるランゲルハンス島を構成している細胞の1種で、血糖値に応じてインスリンを生産・分泌し血液中の糖を調整

国立国際医療研究センターの研究では、血液中の血糖値を感じ取り自律的にインスリンをはじめとする物質を分泌することで、血糖値のコントロールが可能なiPS細胞由来膵臓β細胞の作製に成功

UDCから膵臓β細胞への分化誘導を確認

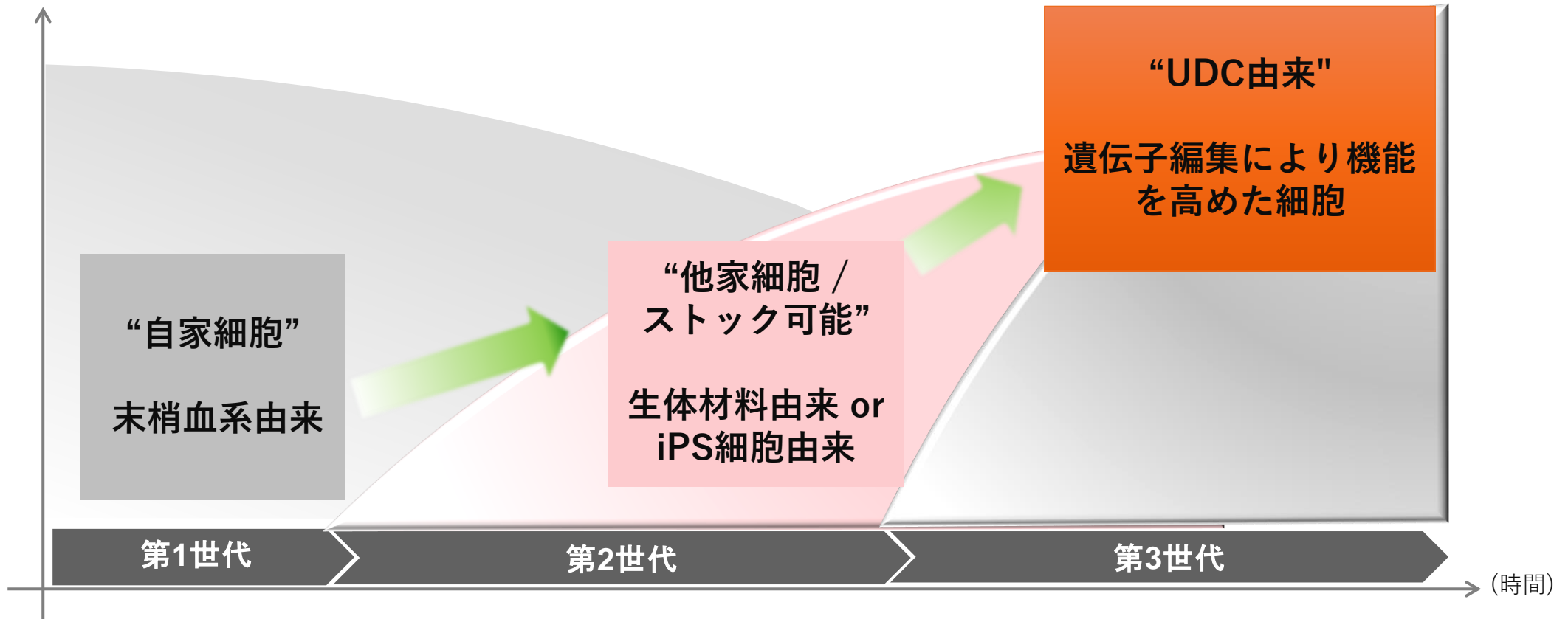
膵臓β細胞への分化誘導法を確立することで、糖尿病に対する新たな治療法の開発を目指す。

(出所) 共同研究データ


UDCの使用により免疫拒絶反応の抑制や効力の持続が期待される。

iPS細胞を用いることで**安価**に安定した製造と**品質**を確保できることが期待される。

(技術開発)



4




リスク情報

体性幹細胞/iPSC再生医薬品分野のリスク

リスクの内容	可能性	対応策
開発期間が長期にわたることに伴う損失の計上と追加の資金調達の可能性	実際に上市されるまでは収益が上がらず、損失を計上し続ける見込み。また、その開発には多額の資金が必要となることから、追加の資金調達を行う可能性。	体性幹細胞再生医薬品分野については、現在実施中の治験を速やかに完了し、上市に向けた製造承認申請の手続きを進める。iPSC再生医薬品については、固形がんを対象としたNK細胞ならびに、ヘリオス独自のUniversal Donor Cellの作成を社外の企業やアカデミアと連携して進めている。また、そのために必要な資金調達を投資環境や経済状況を見極めながら適時適切に実施する。
特定の提携先への依存	HLCR011の開発に関して、大日本住友製薬との間で共同開発契約、実施許諾契約及び合弁契約を、体性幹細胞再生医薬品に関しては、アサシス社とライセンス契約を締結している。これらの契約に基づく開発、製造・供給体制に何らかの支障が生じた場合、開発又は販売計画が大幅に遅れる、あるいは継続が困難となる可能性。	提携先との関係を緊密にするとともに、契約内容の適時・適切な履行を確保するため、当社の事業担当部門を通じ、進捗状況を適切に管理、監督する。また、アサシス社に関しては、当社から取締役（非常勤）を派遣し経営の適切な遂行を監視している。
製造・販売体制の構築に関する不確実性	細胞の大量培養技術の開発など製造方法の確立に向けて注力しているが、今後、何らかの理由で製造方法の確立、製造体制の構築等が困難になる可能性。また、今後の方針決定により、販売活動の開始が遅れる可能性。	提携先企業への製造技術の移転、必要な設備の確保、自社独自の販売体制の確立と販売提携先の選定など、製品の上市に先立ち、計画的に体制の整備を整える。また、そのための組織を社内に立ち上げている。
治験データの解析・評価結果、承認申請・承認取得の不確実性	HLCM051の開発に関して、治験データの解析・評価を経て製造販売承認申請を行う予定である。医療用医薬品の研究・開発・製造は、各国に定められている厳格な法規制が定められており、製造販売承認に至るまでには、品質、有効性及び安全性に関するデータを取得し、審査にもとづき医療医薬品としての承認取得する必要がある。治験データの解析・評価結果については、確たる予測は困難であり、医薬品として有効性を示すことができない場合があり、予定していた時期に承認取得できない、または、上市が困難になる可能性。	規制当局との相談を通じ、必要なデータの準備・検証を進めながら、慎重に準備を進めている。

5

Three horizontal lines of varying colors (orange, red, yellow) stacked vertically, extending from the left edge of the slide.

決算概況

(直近の四半期決算より)

前年同期比では研究開発費が5.1億円増加し、当期利益は▲37.0億円となりました。

(単位：百万円)

	2020年12月期 第3四半期	2021年12月期 第3四半期		
			前年比増減額	主な増減要因
売上収益	21	30	10	
営業利益	▲2,926	▲3,872	▲946	販売費及び一般管理費の増加 ▲425 研究開発費の増加 ▲515
当期利益	▲4,014	▲3,695	319	金融収益の増加 +714 金融費用の減少 +563 (金融収益・金融費用に関する説明は次頁参照)
研究開発費	2,044	2,558	515	
従業員数 (社員のみ)	110名	115名	5名	

金融収益・金融費用の内容

当第3四半期連結累計期間において、金融収益715百万円、及び金融費用516百万円を計上いたしました。

金融収益の主な内訳はデリバティブ評価益※¹ 715百万円の計上であり、金融費用の主な内訳は社債利息※² 402百万円、保有する新株予約権の評価損82百万円及び支払利息30百万円の計上であります。

金融収益の前年同期比の増加額は714百万円であり、主な内訳はデリバティブ評価益※¹の増加 715百万円となります。金融費用の前年同期比の減少額は563百万円であり、主な内訳はデリバティブ評価損※¹の減少 676百万円、新株予約権の評価損の増加82百万円及び社債利息※²の増加 30百万円となります。

※1 デリバティブ評価損益

デリバティブ評価損益とは、当社が2019年7月に海外投資家向けに発行しております転換社債型新株予約権付社債の新株予約権相当額を、当第3四半期末時点の公正価値で評価したことに伴い発生した評価損益です。2020年12月期第1四半期より導入している国際会計基準（IFRS）の規則に従い計上しております非現金損益項目です。

※2 社債利息

当第3四半期連結累計期間に計上した社債利息402百万円のうち、372百万円は償却原価法により計上した費用です。※1と同様に2020年12月期第1四半期より導入している国際会計基準（IFRS）の規則に従い計上しております非現金支出費用です。

日本基準においては、転換社債の発行額を全額負債として計上し、発行手数料を費用として計上していましたが、IFRSにおいては、転換社債の発行額から発行手数料を控除した手取り収入額を、一定の基準に基づいて負債と資本とに区分して計上します。その結果、転換社債の額面金額と負債として計上される金額とに差異が生じるため、その差額を社債利息として每期償却（費用化）しております。

2021年9月末の流動資産は179億円（前期末比：+29億円）となり、**資産合計が261億円**となりました。

		2020年12月期末	2021年12月期第3四半期末		
			前年増減額	主な増減要因	
資産	流動資産	15,007 (64.8%)	17,942 (68.8%)	2,935	現金及び現金同等物 +2,868 (現金及び現金同等物残高 16,791) なお、2021年9月30日付の新株の発行による収入*は6,753百万円です。
	非流動資産	8,165 (35.2%)	8,119 (31.2%)	▲45	
	資産合計	23,171 (100.0%)	26,061 (100.0%)	2,890	
負債	流動負債	2,686 (11.6%)	6,828 (26.2%)	4,142	社債及び借入金 +4,622 (転換社債型新株予約権付社債の償還期限が1年以内になったため、 非流動負債から流動負債に振替) その他の金融負債 ▲715
	非流動負債	12,634 (54.5%)	8,679 (33.3%)	▲3,955	社債及び借入金 ▲4,250 (同上)
	負債合計	15,320 (66.1%)	15,507 (59.5%)	187	
資本	資本合計	7,851 (33.9%)	10,554 (40.5%)	2,703	当期利益 ▲3,695 新株の発行 +6,753 その他の資本の構成要素 ▲503 (主にAthersys, Inc. 株式の値下がりによる減少)
負債及び資本	負債及び資本合計	23,171 (100.0%)	26,061 (100.0%)	2,890	

*2021年9月実施の新株発行による資金の用途は、1) HLCM051の製造販売承認を見据えた商用製造の体制構築に約20億円、2) NK細胞を中心としたパイプラインの研究開発に約30億円、その他人件費等の運転資金を予定しています。

本資料は、株式会社ヘリオス（以下「当社」といいます）の企業情報等の提供のために作成されたものであり、国内外を問わず、当社の発行する株式その他の有価証券への勧誘を構成するものではありません。

本資料に、当社または当社グループに関連する見通し、計画、目標などの将来に関する記述がなされています。これらの記述には、「予想」、「予測」、「期待」、「意図」、「計画」、「可能性」やこれらの類義語が含まれますが、それらに限られません。これらの記述は、本資料の作成時点において当社が入手できる情報を踏まえた、前提および当社の考えに基づくものであり、不確実性等を伴います。その結果、当社の実際の業績または財政状態等は将来に関する記述と大きく異なる可能性があります。

本資料における記述は、本資料の日付時点で有効な経済、規制、市場その他の条件に基づくものであり、後発する事象により本資料における記述が影響を受ける可能性があります。当社は、法令または取引所規則により開示をする義務を負う場合を除き、その記述を更新、改訂または確認する義務も計画も有しておりません。本資料の内容は、事前の通知なく大幅に変更されることがあります。なお、本資料の全部または一部を書面による当社の事前承諾なしに公表または第三者に伝達することはできません。

本資料に記載されている当社および当社グループ以外の企業等に関する情報は、公開情報等から引用したものであり、かかる情報の正確性・適切性等について当社は何らの検証も行っておらず、また、これを保証するものではありません。

また、本資料に記載されている再生医療等製品（開発中のものを含む）に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

「事業計画及び成長可能性に関する事項」の次回開示は、2022年3月を予定しています。



「生きる」を増やす。爆発的に。

<お問い合わせ先>
株式会社ヘリオス
コーポレートコミュニケーション室

報道関係者の方:pr@healios.jp
投資家の方:ir@healios.jp
<https://www.healios.co.jp/contact/>