

S-Quatre

Power of child's stem cells to fight incurable diseases

SHEDで目指す 新たな細胞医薬の創出

～神経成長や血管新生の特性を活かした難病治療への取り組み～

SHED: Stem cell from Human Exfoliated Deciduous teeth (ヒト脱落乳歯由来幹細胞)

2024年12月3日 R&Dミーティング

株式会社S-Quatre

キッズウェル・バイオ グループ

Agenda

目次

- ◆ SHEDの特性と当社の取り組み
- ◆ 脳性麻痺に対する開発状況
- ◆ 骨疾患に対する開発状況

SHEDの特性と当社の取り組み

歯科医, 口腔外科医

- 主な細胞原料組織：歯髄または歯根膜
- 関心のある応用分野：歯髄、歯槽骨、顎骨の再生など

S-Quatre

SHEDを用いた身体・脳損傷の治療

S-Quatre

SHEDを用いた新生児疾患の治療

内科医, 外科医

- 主な細胞原料組織：主に骨髄または脂肪組織
- 関心のある応用分野：炎症性疾患、身体・脳損傷など

新生児科医, 産科医

- 主な細胞原料組織：臍帯や羊膜など胎児付属物
- 関心のある応用分野：低酸素性虚血性脳症など新生児疾患



- 若い組織（乳歯歯髄）
- 増殖が速く、かつ分裂可能回数が多い
- 安定したドナー登録システムを確立

[1]小児ドナー

- 神経堤細胞由来
- 増殖が速く、かつ分裂可能回数が多い
- 神経成長因子を多く分泌

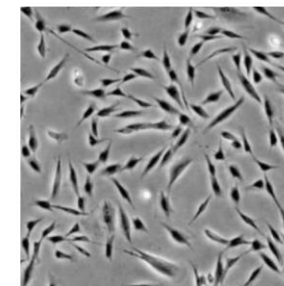
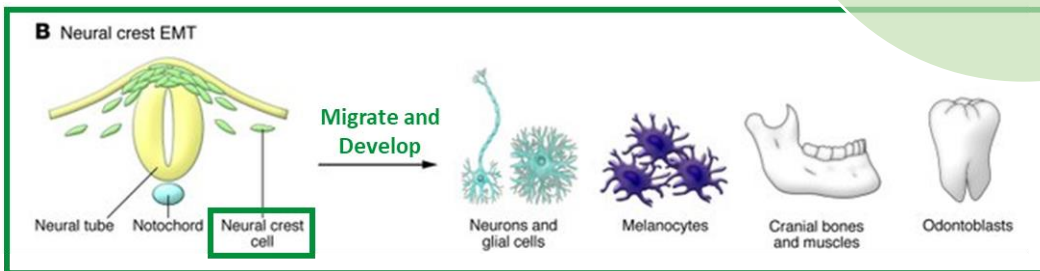
[2]外胚葉系

[3]SQ製法

SQ-SHED

- 細胞の増殖が速い(早く増やせる)
- 分裂可能回数が多い(多く増やせる)
- 神経成長・血管新生因子の産生量が特に多い

- GMP下での高度な細胞単離技術
- 増殖が速く、かつ分裂可能回数が多い
- 神経成長・血管新生因子を多く分泌



S-Quatre® : SHED Source Supply Service

- 同種/臨床用/商用SHEDマスターセルバンク
- 経産省「ヒト(同種)細胞原料供給に係るガイダンス」に準拠
- 東大倫理委員会にて承認
- GMP/GCTPに適合
- 米国FDA基準にも準拠

ドナー候補様の健康状態確認 歯科/口腔外科での抜歯

東京大学附属病院
昭和大学歯科病院

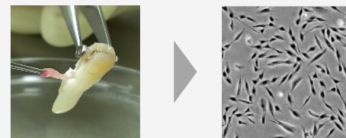
- 同意説明と同意取得
- ドナースクリーニング (診査・検査)
- 動揺乳歯の抜歯



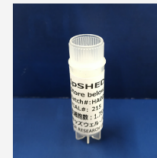
GMP基準下での マスターセルバンク製造

(株)ニコン・セル・イノベーション
(CDMO)

- 抜去歯からの細胞単離・培養
- マスターセルバンクの製造



マスターセルバンク



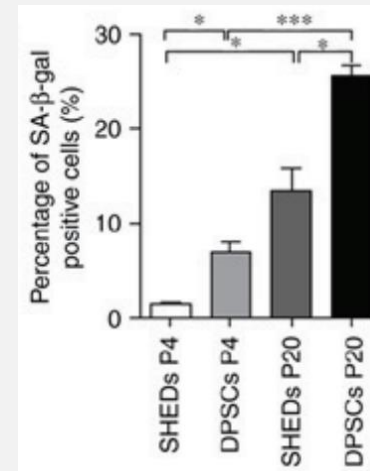
S-Quatre®



乳歯ドナー候補様の安定募集

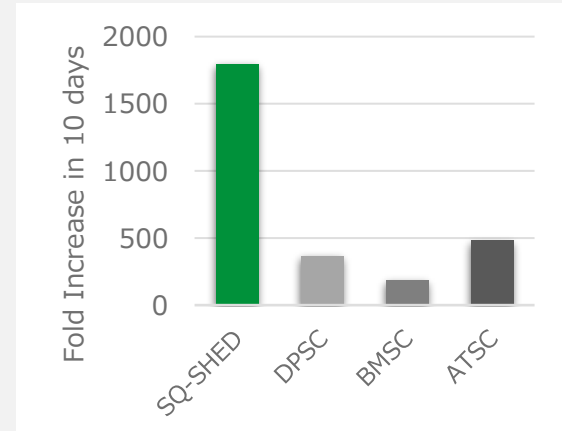
- SHED(乳歯)はDPSC(永久歯)より細胞年齢が若く、増殖が速い

細胞老化



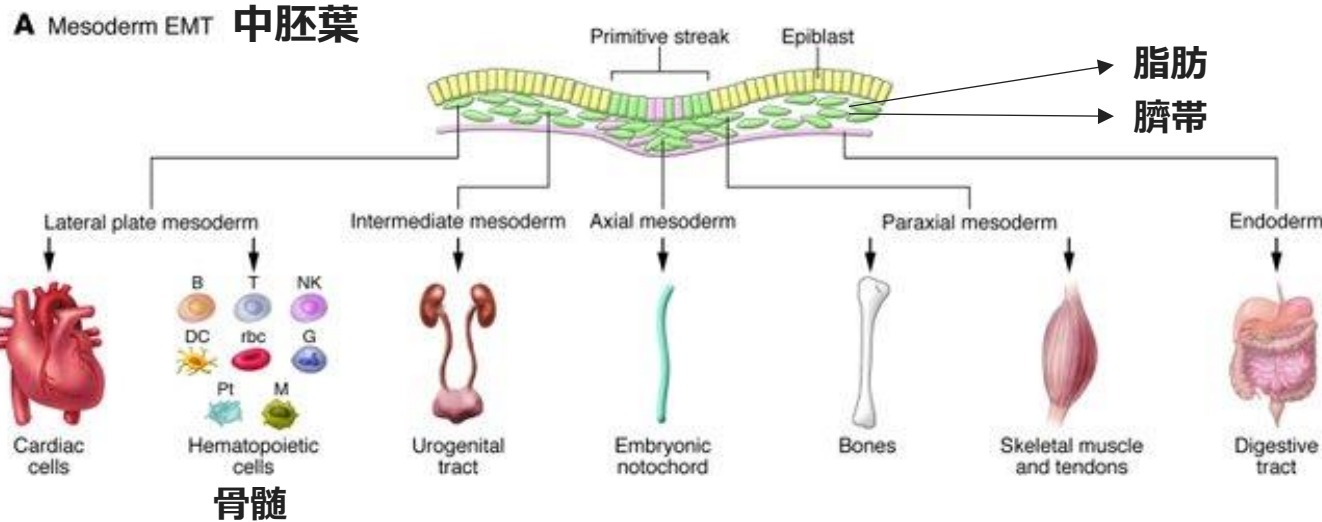
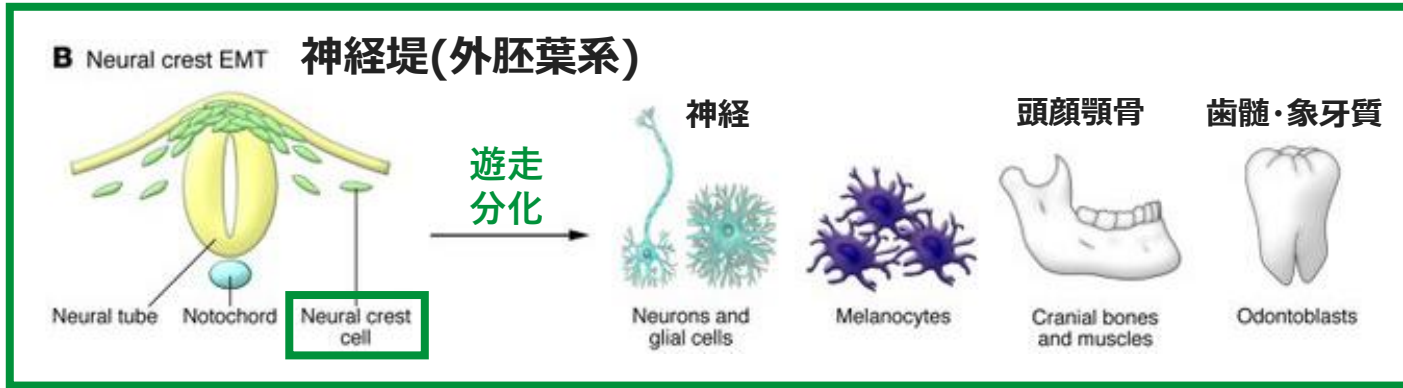
Wang et al. 2018 Mol Med Rep

増殖速度



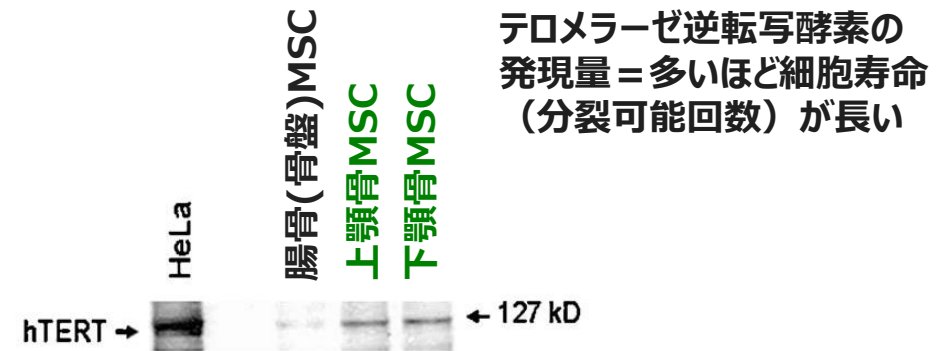
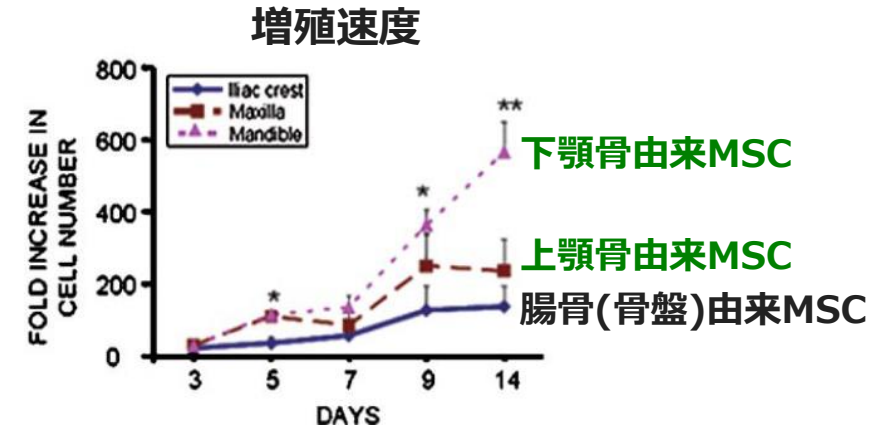
DPSC 永久歯歯髄由来幹細胞
BMSC 骨髄由来間葉系幹細胞
ATSC 脂肪組織由来間葉系幹細胞

- SHEDは神経堤(外胚葉系)を発生学的起源とする
- 神経堤細胞は高い遊走能を有し、神経や骨を形成する



Acloque et al. J Clin Invest. 2009

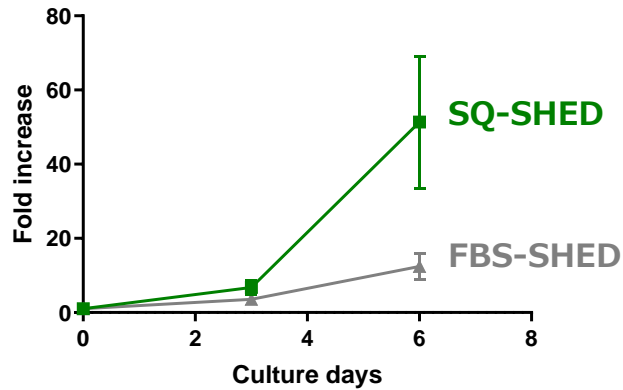
- 神経堤由来のMSC(間葉系幹細胞)は中胚葉由来のMSCと比べ、増殖が速く、かつ細胞寿命が長い



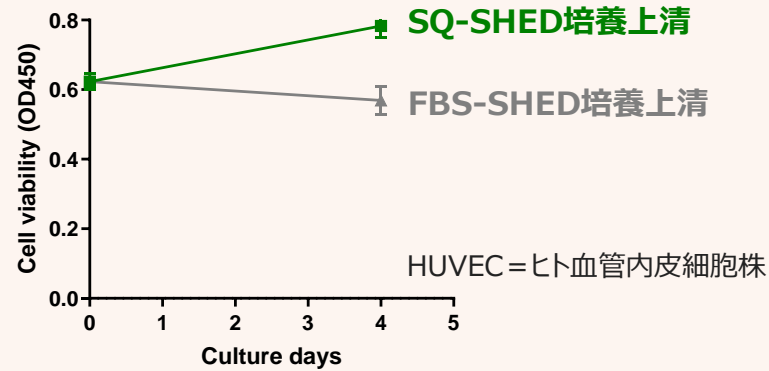
Akintoye et al. Bone. 2006

- SQ-SHEDは、他の方法で培養されたSHEDと比較して、増殖が速く、神経成長・血管新生因子をより多く分泌する
- SQ-SHEDの培養上清は、FBS-SHEDの培養上清と異なり、血管内皮細胞の増殖と血管様構造体の形成を促進する

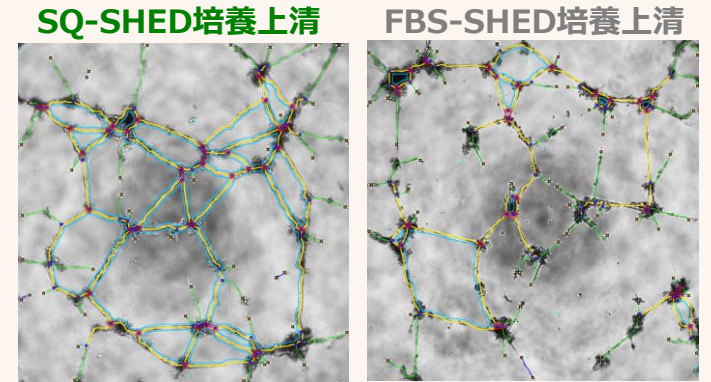
SHEDの増殖



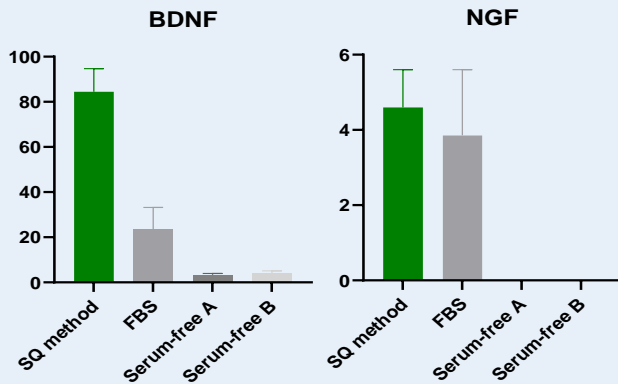
HUVECの増殖



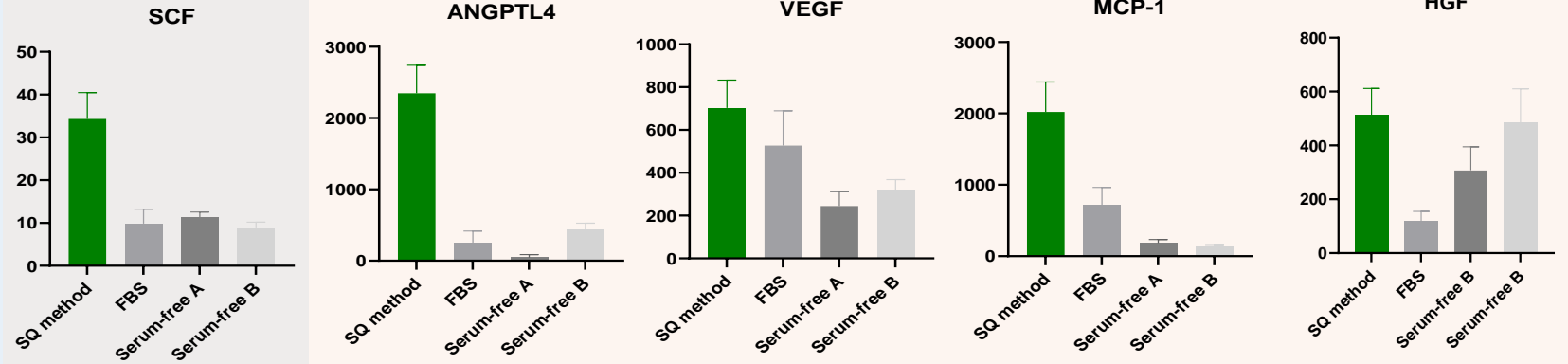
HUVECによる血管様チューブ構造の形成



神経成長因子

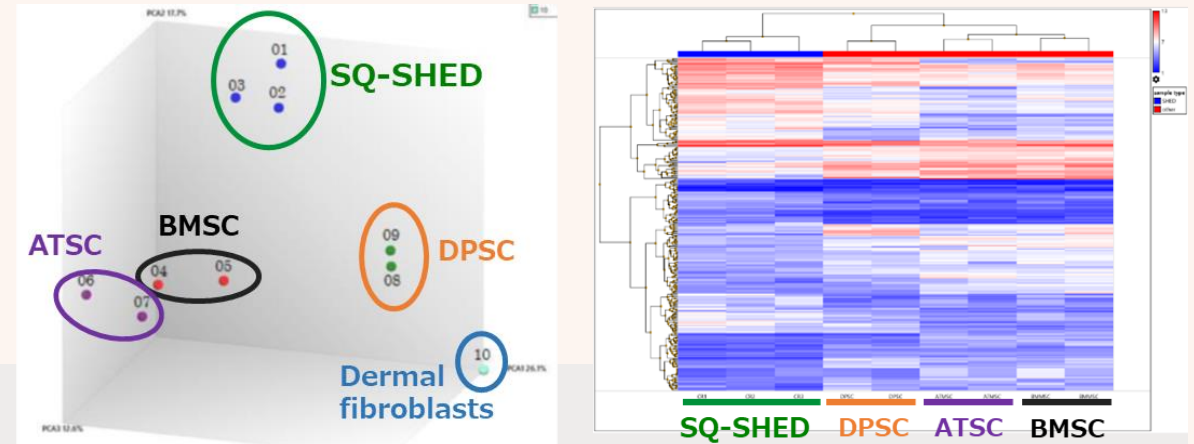


血管新因子



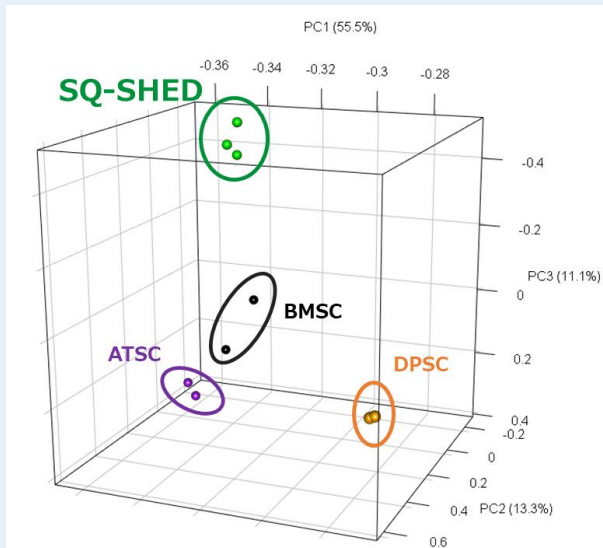
- SQ-SHEDは他のMSCとは大きく異なる遺伝子発現およびタンパク分泌パターンを示す
- オントロジー解析によると特に、「**神経成長**」「**血管新生**」「**細胞遊走**」に関連する遺伝子発現が高い※
- 事実、関連するタンパク因子の分泌も高い（SQ-SHEDの高い組織再生能力を示唆）

Transcriptome（網羅的遺伝子発現）解析

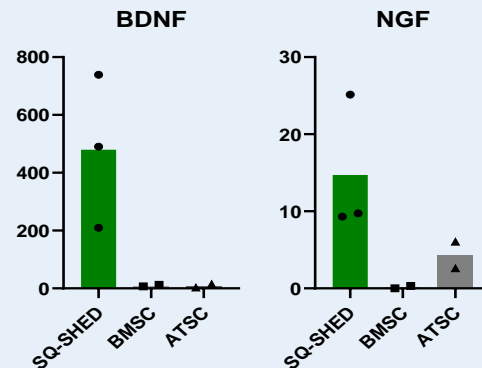


Secretome（網羅的タンパク分泌）解析

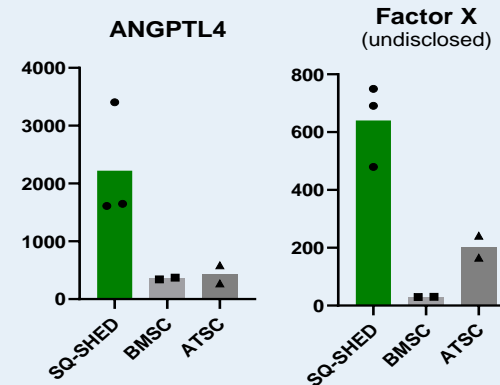
DPSC: 永久歯由来歯髄幹細胞
 BMSC: 骨髄由来MSC
 ATSC: 脂肪組織由来MSC
 各ドットはそれぞれ異なるドナー細胞



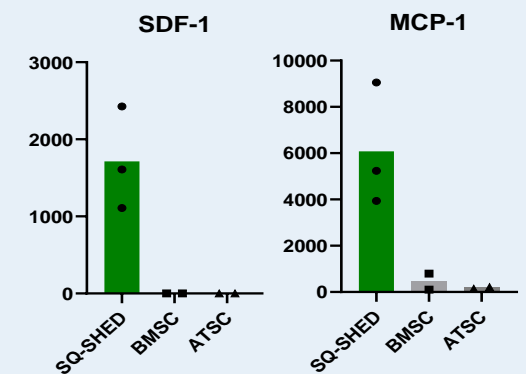
神経成長因子



血管新生因子



細胞遊走因子

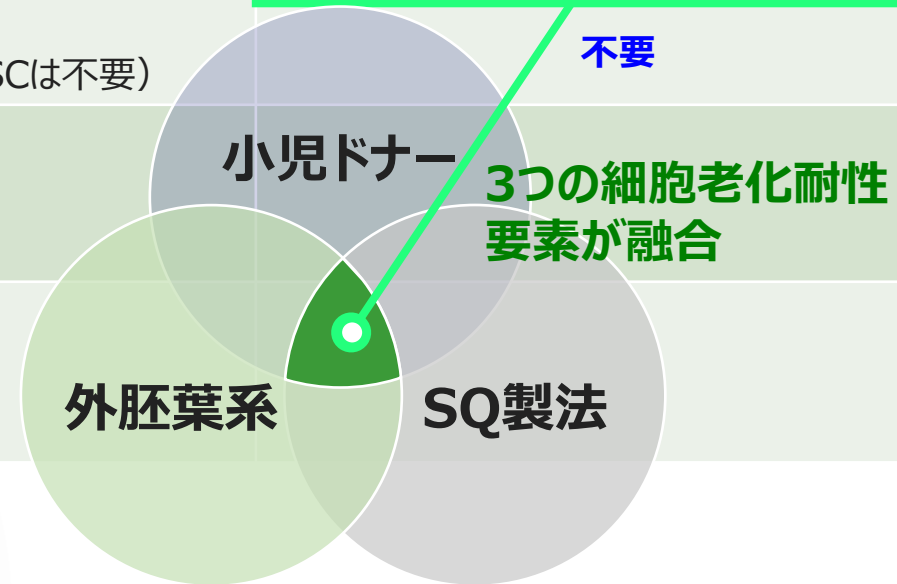


※ 臍帯由来MSCとの比較研究においても、single cell RNAseq（網羅的単細胞遺伝子発現解析）により、同様の結果を得ている（東京医科歯科大との共同研究，論文投稿準備中）

SQ-SHEDは細胞医薬品製造のボトルネックを解消する第三の細胞

医薬品の承認を得るためには、治験製品と同品質の商用製品を安定製造できることが必要。しかし、従来の体性細胞は頻りに原料細胞（ドナー細胞）の変更が必要のため、品質の同等性を証明することが容易でなく、特に米国承認において大きなボトルネックとなってきた。SQ-SHEDは分裂可能回数が極めて多いことから、治験から商用後まで1人のドナー細胞（マスターセルバンク）で製品のライフサイクルをカバーすることを想定しており、このボトルネックを解消できると考えられる。

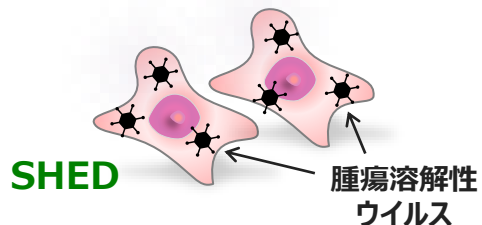
	従来の体性(幹)細胞 (同種)		ES細胞, iPS細胞		SQ-SHED	
原料細胞の変更	頻繁		不要?		不要と想定 (疾患サイズによる)	
安全性	MSCの安全性は長い実績あり		検証中		従来MSCと同等の安全性が期待	
製造コスト	中	シンプルなプロセス 拡大培養は限定的	高	複雑なプロセス 大規模な拡大培養可能	低	シンプルなプロセス 大規模な拡大培養可能
免疫抑制剤の併用	製品により異なる (MSCは不要)		必要 (iPSCから分化させたMSCは不要)		不要	
国内承認薬	テムセル® (骨髄由来MSC, JCRファーマ) アロフィセル® (脂肪組織由来MSC, 武田薬品) ビズバ® (角膜内皮細胞, オーリオンバイオテック)		未承認		小児ドナー 3つの細胞老化耐性要素が融合	
米国承認薬	Lantidra™ (膵β細胞, CellTrans社) 参考) Ryoncil® (骨髄由来MSC, Mesoblast社) が承認審査中		未承認		外胚葉系 SQ製法	



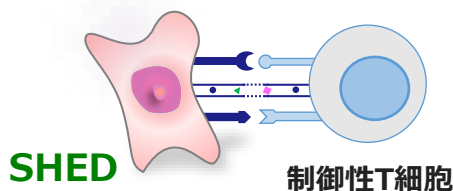
開発品	Indication	Stage			Partner
		Discovery	Pre-Clinical	Clinical	
SQ-SHED	脳性麻痺（遠隔期） 開発コード：GCT-103				名古屋大学 東京医科歯科大学
	腸管神経節細胞僅少症 開発コード：GCT-102				持田製薬株式会社
	骨疾患				獨協医科大学 HOYA TECHNOLOGICAL
遺伝子改変 SQ-SHED	脊髄損傷 (Gene X)				名古屋大学
	脳腫瘍 (変異型チミンキナーゼ)				浜松医科大学

Other Potential Application

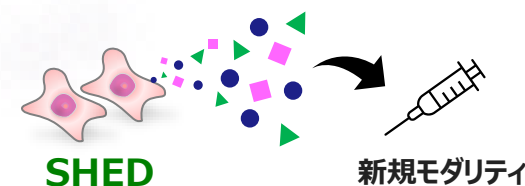
腫瘍溶解性ウイルスのデリバリーシステムとして
(適応：がん)



制御性T細胞医薬の製造強化ツールとして
(適応：自己免疫疾患, 臓器移植)



エクソソーム、ミトコンドリア等、新規モダリティ製品の原料として (適応：多岐)



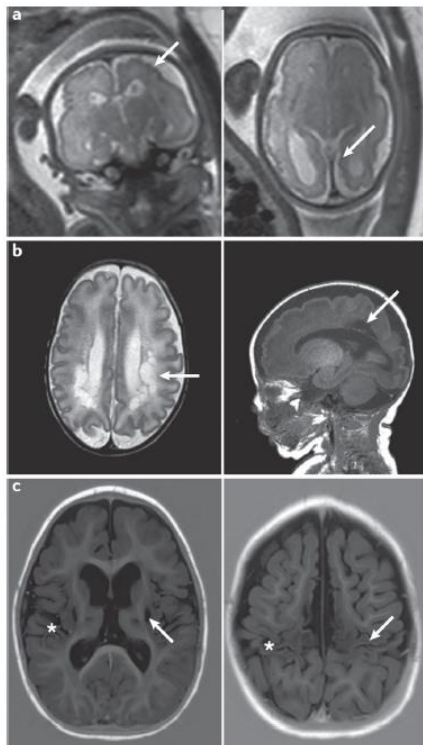


脳性麻痺に対する開発状況

受胎から新生児期までの間に生じた脳の非進行性病変に基づく永続的なしかし**変化する**運動および姿勢の異常※1

- 発生率：出生500人に1人
- 国内患者数：7.8万人（うち2.4万人は18歳未満）※2
- 日米欧患児数：24万人（10歳以下）※3
- **運動障害の改善を目的として確立された治療法はない**
- **乳児期には診断が難しく、幼児期以降に発達遅滞が明らかになることで、脳性麻痺と診断されることが多い**

時期	出生前 	出生時 	出生後（～4週） 
原因	<ul style="list-style-type: none"> • 脳の形成異常 • 胎児期の低酸素 • 胎内感染 	<ul style="list-style-type: none"> • 早産 • 出生時仮死 • 頭蓋内出血 	<ul style="list-style-type: none"> • 脳炎 • 髄膜炎 • 虚血



Graham et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2022

	急性期（出生直後）	遠隔期（慢性期）
現行療法	<ul style="list-style-type: none"> • 低体温療法：新生児仮死など低酸素性虚血性脳症（HIE）が疑われる児が対象。効果は十分でない。早産児に多い脳室周囲白質軟化症（PVL）は対象外 	<ul style="list-style-type: none"> • 各種リハビリテーション：効果は十分でない • ボツリヌス毒素療法：痙縮の緩和を目的として行われるが、効果は一過性
研究状況	<ul style="list-style-type: none"> • 自家臍帯血幹細胞投与などが研究されている 	<ul style="list-style-type: none"> • 動物実験含め、ほとんど行われていない
治験評価指標	<ul style="list-style-type: none"> • 脳性麻痺症状の発症有無（バラつきが大きく、大規模な治験が必要） 	<ul style="list-style-type: none"> • 運動機能スコアの改善（スコアは5歳以降ほぼプラトーになるので、効果を判定しやすい）
自家細胞治療の可能性	<ul style="list-style-type: none"> • 自家臍帯血幹細胞投与などが研究されている 	<ul style="list-style-type: none"> • 自家SHED投与の臨床研究を実施中（名古屋大主導）

※1: 1968年の厚生省脳性麻痺研究会議で定められた定義

※2: 内閣府公表値

※3: GlobalData社推定値

- 5歳以降の遠隔期に対して、運動・知的機能の改善を目的として治験中の開発品はない
- 薬剤による治療は対症療法のみで、運動・知的機能の改善が期待できる治療薬の開発は進んでいない

細胞医薬で現在アクティブな治験※

	開発段階	実施件数	試験概要	実施国
企業治験	第3相	0件	—	—
	第1/2相	1件	臍帯由来同種MSC 対象1-2歳	国内 (ロート製薬)
医師主導治験	第3相	1件	臍帯由来同種MSC 対象1-2歳 (2016年の終了予定以降更新なし)	中国
	第2相 (対照群との比較試験)	5件	臍帯由来MSC 対象2-5歳	米国 (Duke大)
			臍帯由来MSC 対象4-14歳	イラン
			臍帯または骨髄由来MSC	中国 (3大学)

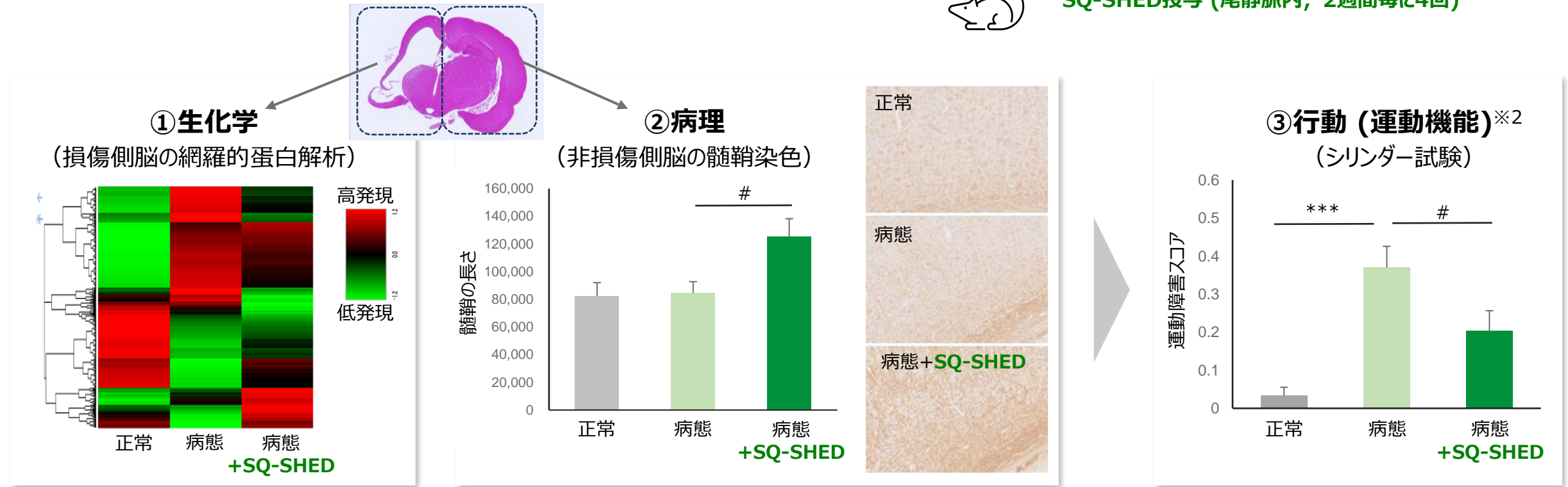
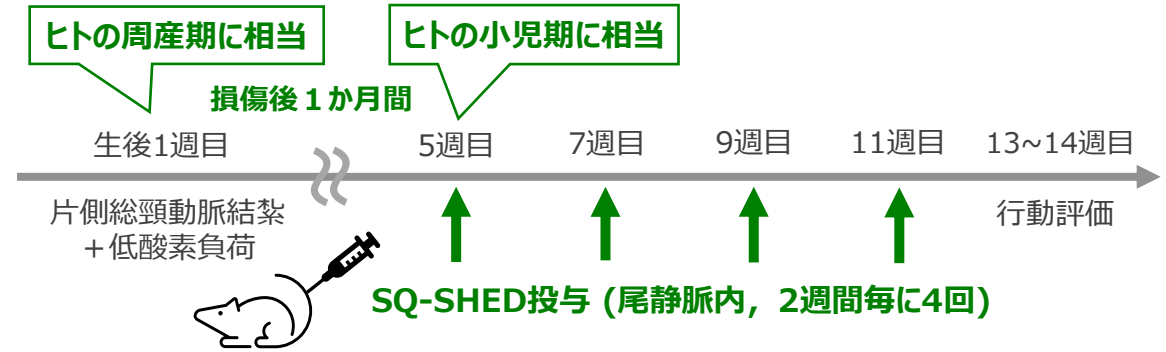
その他薬剤で現在アクティブな治験※

脳性麻痺に対して承認済み痙縮治療薬の適応拡大	
ボトックス	適応年齢や対象症状の拡大 機能改善を目的とした治験はなし
バクロフェン髄注	
脳性麻痺以外に対して承認済み治療薬の適応拡大	
バルベナジン (運動障害治療)	ジスキネジア（不随意運動）の抑制を目的とした 第3相試験実施中
メトフォルミン (2型糖尿病治療薬)	神経保護作用を期待した第2相試験実施中

脳性麻痺モデル慢性期に対するSQ-SHEDの効果

新生仔ラット低酸素性虚血性脳症 (HIE) モデル※1

片脳の虚血性損傷により片側に運動障害を生じさせる。通常は損傷当日～数日以内の急性期に薬剤投与するが、本研究では遠隔期治療を想定し、**損傷1か月後の慢性期**から投与を開始



損傷側脳の蛋白発現パターンを修正 + **非損傷側の神経軸索を代償的に伸展** → **運動機能障害を改善**

※1 : Rice-Vannucciモデル : HIEモデルのゴールドスタンダード

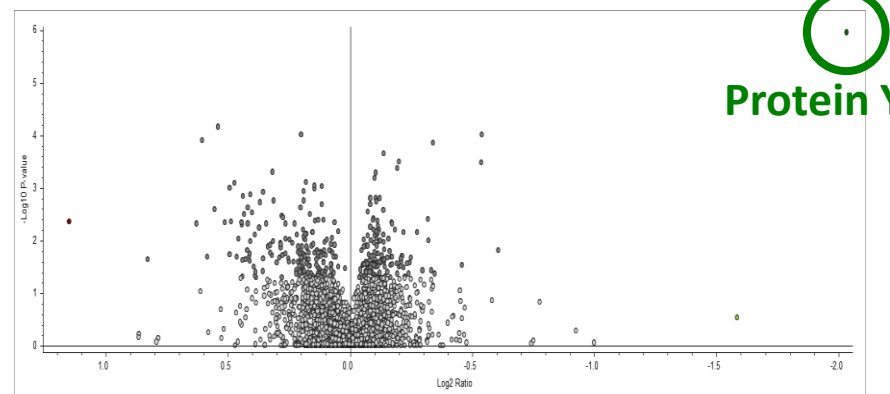
※2 : この他、ロタロッド試験、水平ラダー試験でも有効性を確認済み (特許出願中)

損傷側脳のプロテオミクス（網羅的タンパク発現解析）

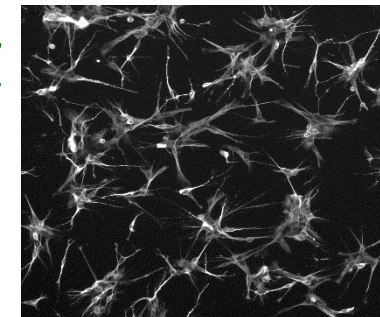
Cellular Component Analysis (SHED>Vehicle)

Term	PValue
GO:0005739~mitochondrion	3.09E-13
GO:0005743~mitochondrial inner membrane	5.80E-10
GO:0008021~synaptic vesicle	1.74E-06
GO:0005747~mitochondrial respiratory chain complex I	1.03E-05
GO:0043005~neuron projection	4.50E-05
GO:0005759~mitochondrial matrix	5.03E-05
GO:0005753~mitochondrial proton-transporting ATP synthase complex	9.56E-05
GO:0005829~cytosol	1.73E-04
GO:0045202~synapse	2.28E-04
GO:0098793~presynapse	2.51E-04
GO:0031201~SNARE complex	0.00116911
GO:0000276~mitochondrial proton-transporting ATP synthase complex, co	0.001765942
GO:0043025~neuronal cell body	0.002600149
GO:0043195~terminal bouton	0.002692512
GO:0030672~synaptic vesicle membrane	0.003714293
GO:0098685~Schaffer collateral - CA1 synapse	0.004208321
GO:0051233~spindle midzone	0.006089343
GO:0005737~cytoplasm	0.012823441
GO:0098674~extrinsic component of neuronal dense core vesicle membrar	0.013466303
GO:0045121~membrane raft	0.01347977
GO:0015630~microtubule cytoskeleton	0.017035424

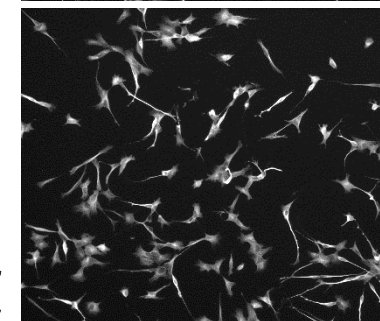
Volcano Plot (SHED vs Vehicle)



Protein Yを高発現させた神経芽細胞 →



Control protein (GFP)を高発現させた神経芽細胞 →



- SQ-SHED投与により発現上昇したタンパクの多くは、ミトコンドリアまたは神経・シナプスの構成タンパク → 損傷脳において神経ネットワークの再構築が起きている可能性
- 特に高発現していたProtein Yに着目し、神経芽細胞に高発現させたところ、神経突起が伸展 → SQ-SHEDによる神経ネットワーク再構築のメカニズムの一つと推測

この他、名古屋大との共同研究で以下の研究成果を取得（論文投稿中）

- 一部のSHEDが脳内に移行していることを確認
- 運動機能試験に加え、記憶学習試験においても有効性を確認
- SHED投与群の脳内で神経新生が促進していることを確認
- 神経幹細胞との共培養実験において、SHEDが分泌する2因子を重要品質特性(CQA)候補として同定

研究概要

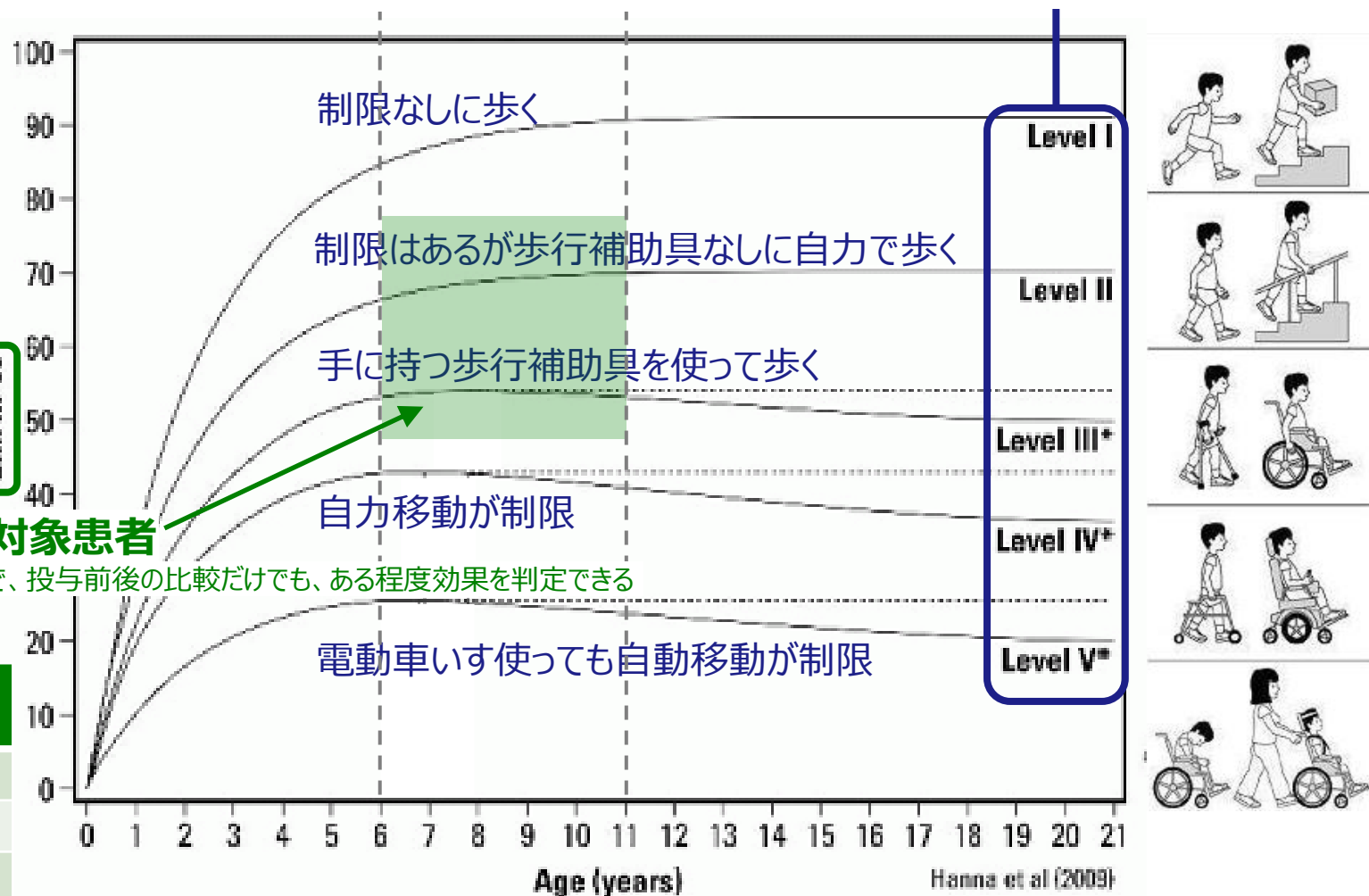
研究の名称	脳性麻痺児に対する自己乳歯歯髄幹細胞単回投与の安全性、忍容性を検討する臨床試験
試験デザイン, 予定被験者数	単一群, 非盲検, 3名
投与量, 投与方法	3 x 10 ⁶ cells/kg (静脈内, 単回, 点滴投与)
主たる選択基準	<ul style="list-style-type: none"> - 脳性麻痺と診断を受けている6歳~11歳の患者 - 新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) と診断された患者 - <u>GMFCSレベルII又はIIIである患者</u> - 永久歯の萌出時期が近いことを確認できる乳歯を有する患者
主たる評価項目	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> - 投与1日後、3日後、2週後、4週後の有害事象の有無
副次的な評価項目	<p>投与12週後、24週後、52週後の安全性および有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>運動機能評価 (GMFM-66)</u> - 筋緊張評価 (MAS) - 四肢関節可動域評価 - 歩行解析 - 知能検査 (WISC-V) - 新版K式発達検査 - Vineland- II 適応行動尺度 - fMRI

当社では投与製剤の製造・供給を担当

GMFM (粗大運動能力評価尺度)



GMFCS (粗大運動能力分類システム)



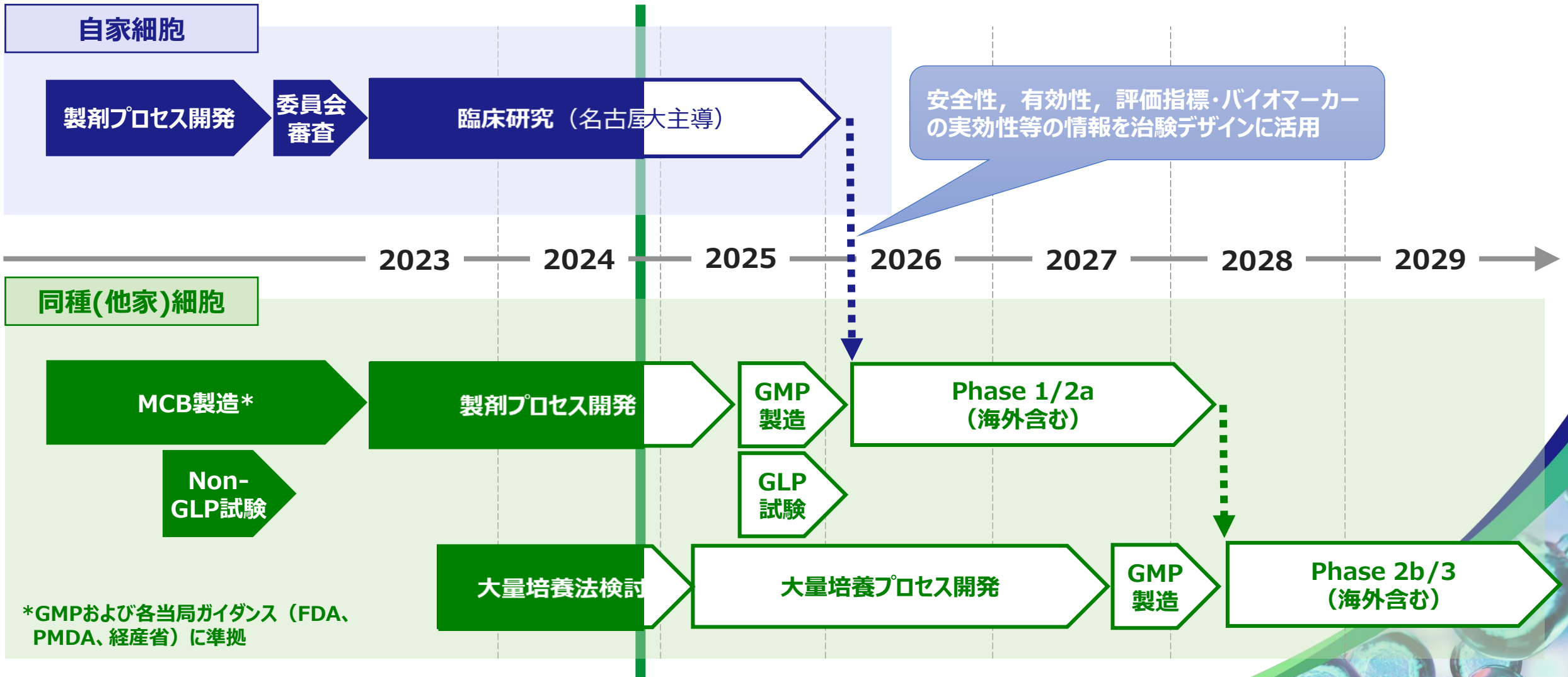
本研究における対象患者
 スコアがほぼプラトーなので、投与前後の比較だけでも、ある程度効果を判定できる

経過は順調

	投与	主要評価 (安全性)	副次評価 (有効性)
1例目	完了	完了	24週まで完了
2例目	完了	完了	12週まで完了
3例目	歯の動揺待ち	—	—

※3例目が順調に進めば、来年9月頃に中間解析の結果を発表できる見込み

全体スケジュール

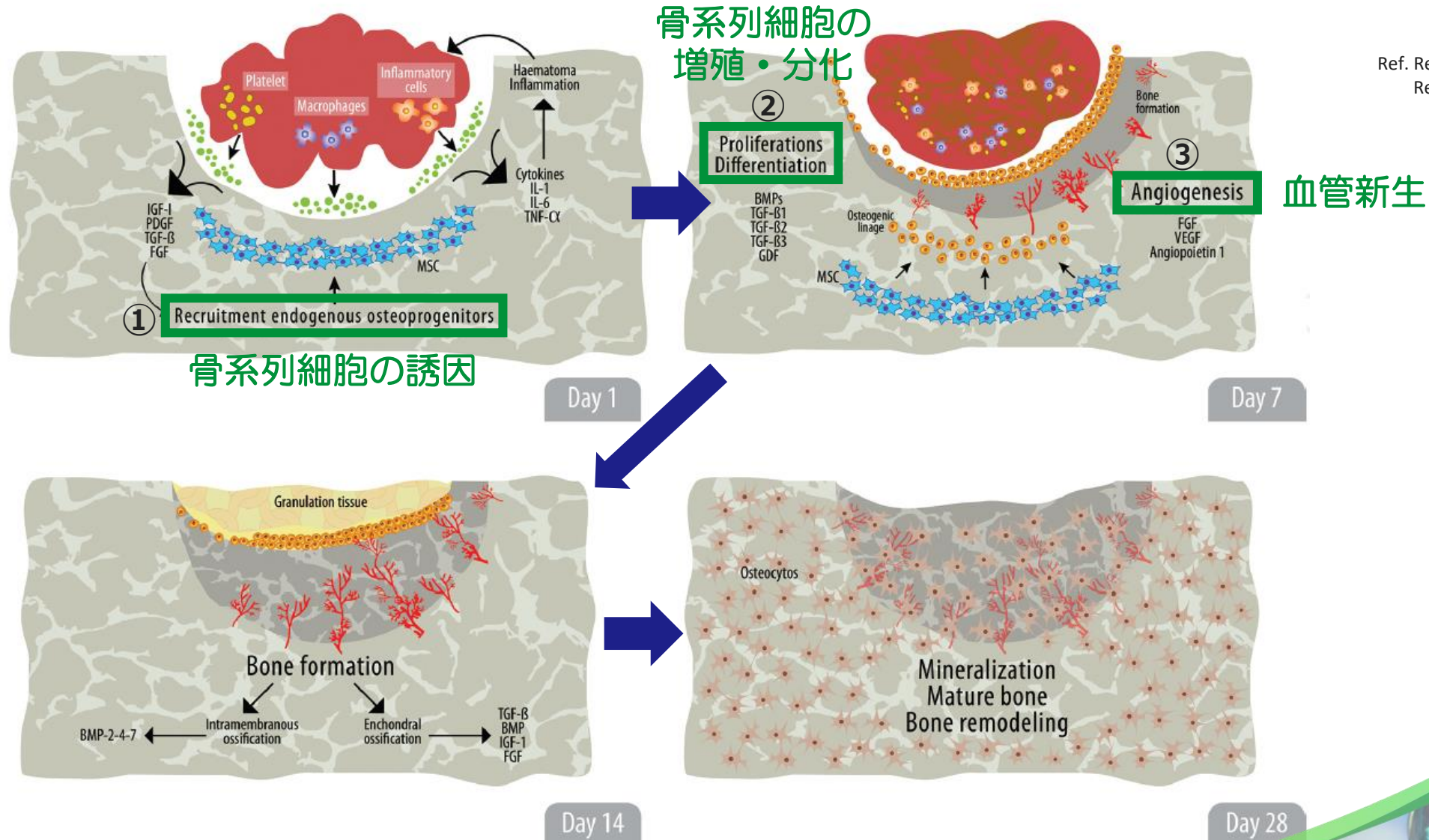


S-Quatre

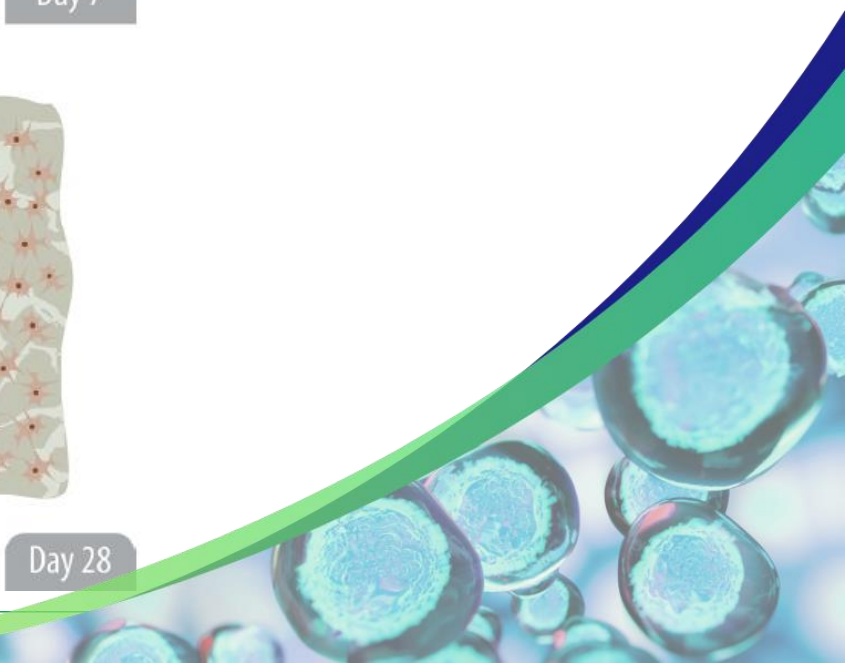


骨疾患に対する 開発状況





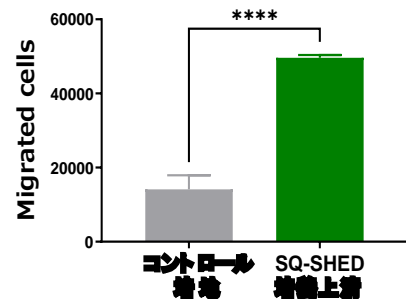
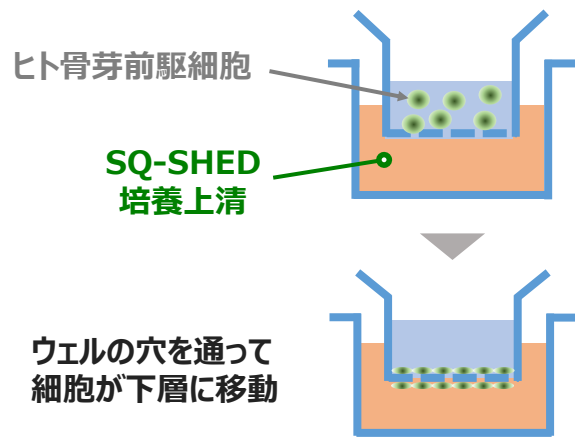
Ref. Regenerative Medicine: A New Paradigm in Bone Regeneration, Chapter 12



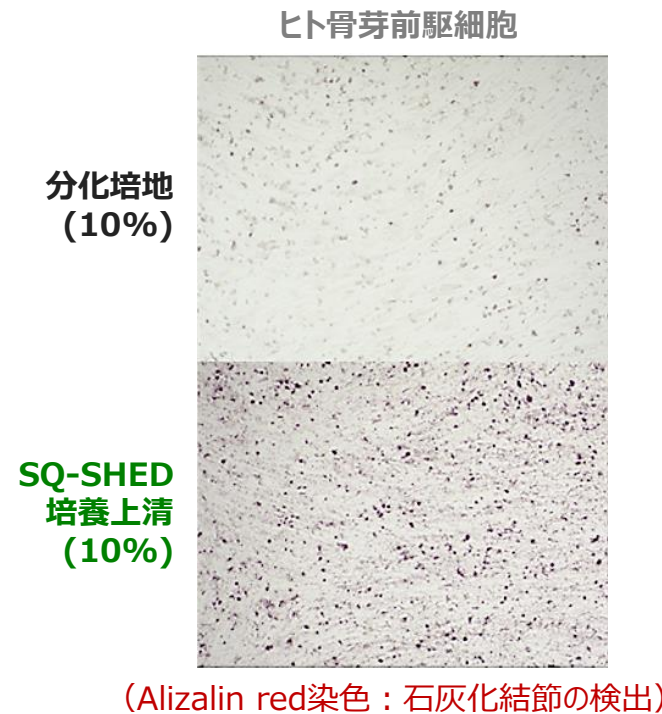
なぜSQ-SHEDで骨疾患を狙うのか？

1. 首から上の骨は神経堤細胞からできている
2. SQ-SHEDは*in vitro*で、①骨系列細胞を誘因し、②機能性骨芽細胞への分化を促進する
3. SQ-SHEDは*in vivo*で、③血管新生を促進し、血流を回復させる

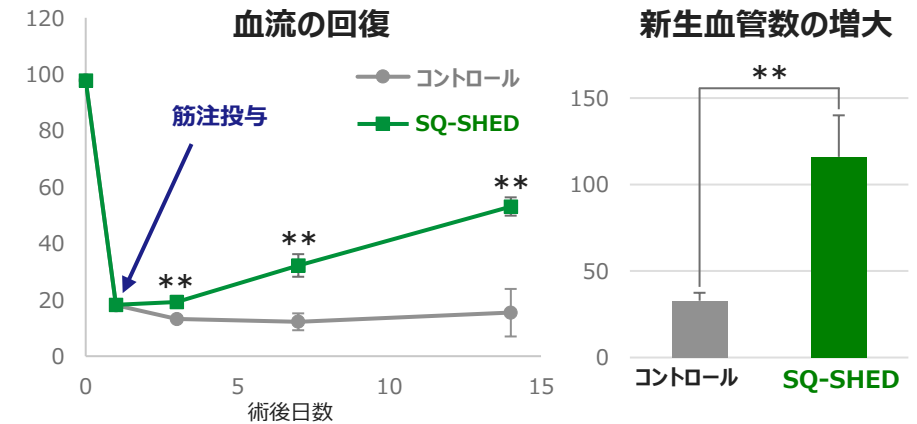
①骨系列細胞の誘因



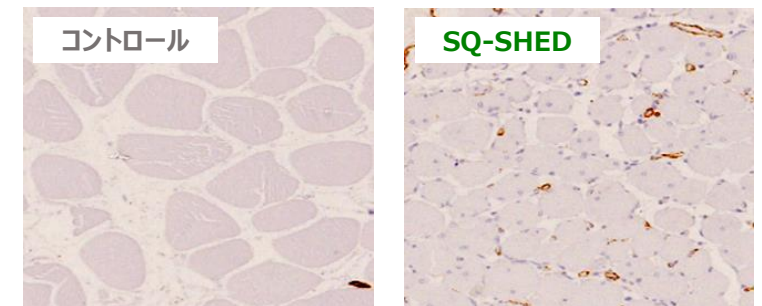
②骨系列細胞の機能性骨芽細胞への分化促進



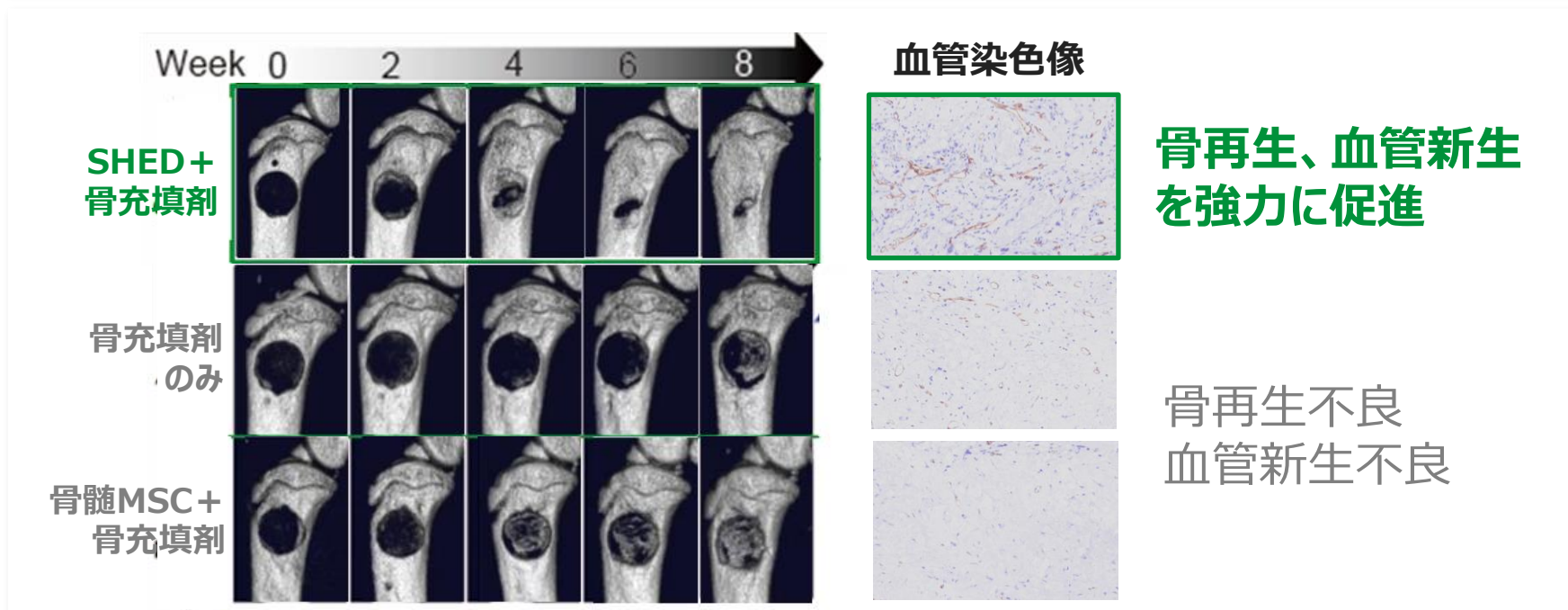
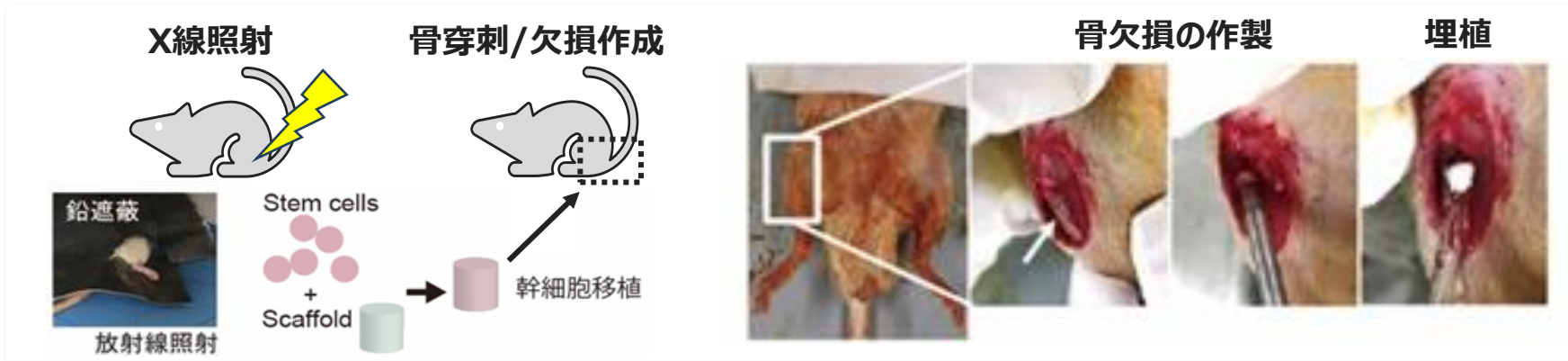
③ラット重症下肢虚血モデルに対する血管新生



血管の染色像



重度の難治性骨損傷モデルを構築し、SHEDと骨充填剤を組み合わせると埋植したところ、高い骨再生効果を確認※2

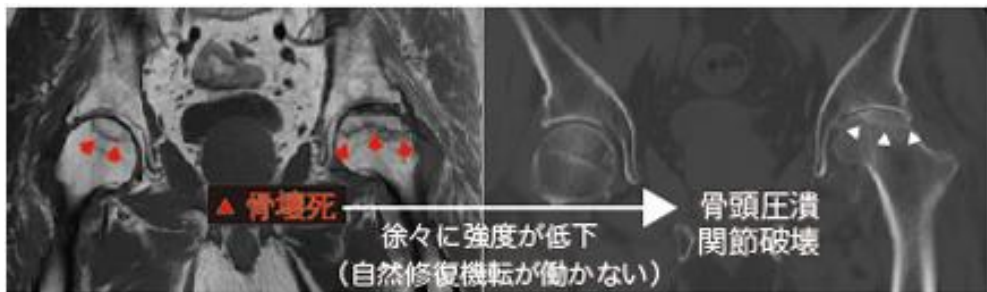


適応疾患として虚血性骨疾患に着目

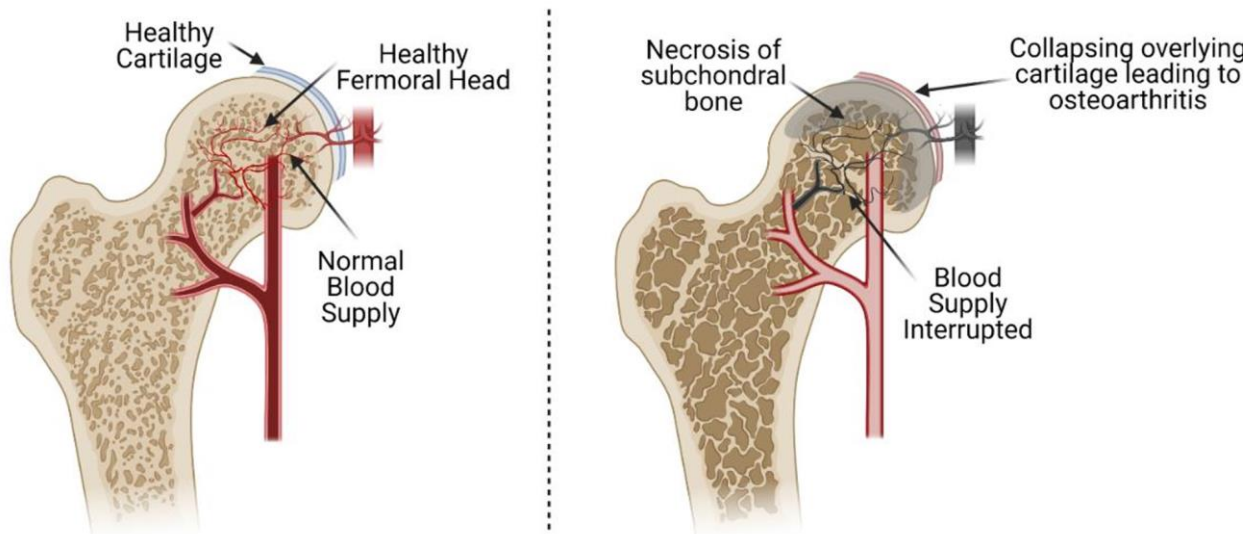
※1：共同研究責任者は現在、獨協医大に所属

※2：特許出願中，論文投稿準備中

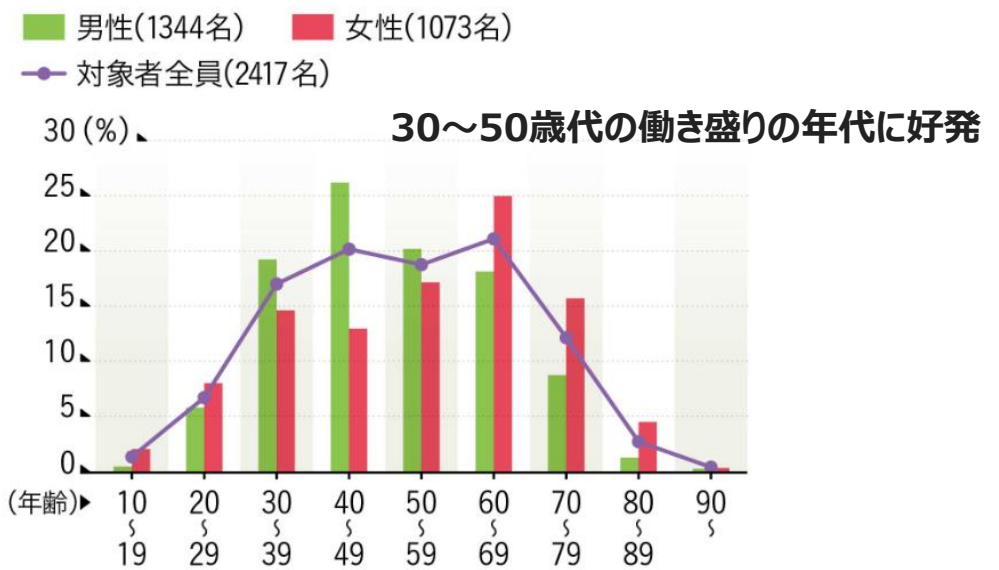
- 虚血性骨疾患の代表的疾患。骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患（指定難病）
- 原因不明（脱臼や骨折など阻血原因が明らかな場合は特発性と言わない）
- 早期に骨頭壊死が見つかったとしても、圧潰を予防する治療法は確立されていない



- 年間発症者数：
国内 2-3千人^{※1} / 米国 1-2万人^{※2} / ドイツ 5-7千人^{※3}
- 患者数：
国内 約1.8万人^{※1}（欧米 推定20万人以上）



Murab S, et al. Bioengineering (Basel). 2021



出典 / 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 (福島若葉、坂井孝司、中村好一ら / 厚生労働省)

- 獨協医科大学およびHOYA Technosurgical社と、2024年9月に三者共同研究契約を締結
- SQ-SHEDと骨充填剤を組み合わせた新規治療法の実用化を目指し、主に治験を想定した製剤化研究などを行う

S-Quatre

知識、経験、技術、製品を融合させ、
世界で治療法が確立されていない
虚血性骨疾患に対する治療法を開発し、
患者様のQOL向上を目指す



骨折・骨疾患に対する新たな術式・治療法研究
において多くの成果と実績



アパセラム



AnchorFix



アパセラムHAブロック



アパセラム for PPS



スーパーポア



リフィット



S-Quatre

*Power of child's stem cells to
Fight incurable diseases*

本資料は株式会社S-Quatre（以下、当社という）をご理解いただくために作成されたものであり、投資勧誘を目的として作成されたものではありません。

本資料に含まれている今後の戦略・計画、将来の見通し及び その他将来の事象等に関する記載には、本資料の発表時点において合理的に入手可能な情報に基づく当社の仮定、見込み等が含まれます。

そのため、実際の業績、開発進捗等は、今後の研究開発の成否や将来における当局の対応、事業パートナーの状況等、現時点では不明又は未確定な要因によって、本資料の記載とは異なる結果となる可能性があります。