

キッズウェル・バイオ株式会社

(4584 Growth)

発行日 2023 年 1 月 18 日

SHED: 再生医療の真打ち登場

サマリー1: SHED は増殖能力・組織修復能力に優れた幹細胞

キッズウェル・バイオは、バイオシミラー事業による収益基盤をもとに、再生医療等製品であるSHED(乳歯歯髄幹細胞)の開発を加速させている。再生医療の分野では、骨髄由来の間葉系幹細胞が、最も難しいと言われる脳梗塞や脊髄損傷後の神経再生に挑戦し、注目を浴びてきたが、正式承認には至ったものはまだない。

再生医療等製品の承認には、商用生産の製造工程確立が不可欠だが、原料となる骨髄等の生体成分の入手に手間がかかることに加え、増殖能が低く、老化しやすい幹細胞では、多くの患者に提供可能なレベルでの商業生産プロセスを確立するにはハードルが高い。これらの問題点に対して、SHEDは、他の間葉系幹細胞よりも入手が容易であることに加え、増殖能が高いため、このハードルを容易に乗り越えることが可能であると期待される。

また、他の間葉系幹細胞よりも、神経栄養因子の分泌能に優れ、神経再生に適していると考えられ、発症初期の急性期における炎症収束と神経保護のみならず、炎症収束後の慢性期において神経修復に寄与することも検証されている。将来は、脳に SHED 自身、あるいは SHED が誘導する免疫系の細胞を集積させ、症状の改善を後押しすることも期待できる。

サマリー2: 第一世代 再生医療

キッズウェル・バイオでは、遺伝子改変等を加えない SHED そのものを細胞治療薬として利用する「第一世代 SHED」の開発プロジェクトを多数実行している。

その対象疾患は、SHED の特色を生かした神経分野と骨形成に関連するものであり、またその多くが、小児分野または希少疾患に属し、有効な治療法が確立されていない、アンメット・メディカル・ニーズが高いものである。それらの多くがアカデミアとの提携による開発であるが、今後 1 年以内に臨床研究を開始し、2024 年度には、複数の対象疾患を対象に企業治験へ移行することを計画しており、最終的な製品化の目標時期は 2030 年度と想定している。

また、開発に当たって、ガラパゴス化を避けるため、海外での開発展開も視野に入れ、人財やプラットフォームの構築に力を入れてきている。重要な製造プロセスの確立に関しては、既に 2022 年 8 月、SHED のマスターセルバンクを世界で初めて確立し、最初の関門を乗り越えている。さらに治験薬の GMP 製造を強化するためにミナリス社など複数社と製造開発活動を展開している。

サマリー3: 第二世代 デザイナー細胞への応用

遺伝子導入で改変した SHED(第二世代 SHED)の開発も進展している。2022 年 11 月、浜松医科大学との共同で、自殺遺伝子を組み込んだ SHED が脳腫瘍細胞に対し殺細胞効果があり、しかも SHED が誘導されたがん細胞のみならず、次々と隣接するがん細胞を殺傷していく Bystandar 効果も持つことが公表された。SHED が腫瘍細胞から分泌されるサイトカインに誘引される性質を利用し、自殺遺伝子によって生成される毒物を腫瘍細胞に受け渡す DDS として活用することで、Bystandar 効果を発揮している。

さらに、自殺遺伝子だけでなく、さまざまな技術と組み合わせが期待できる。現在、さまざまな疾患を対象として、技術導入に向けて提携や買収も視野にアクションを強化している。

R&D レポート

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会社概要	
所在地	東京都中央区
代表者	谷 匡治
設立年月	2001 年 3 月
資本金	1,433 百万円
上場日	2012 年 11 月
URL	www.kidswellbio.com
業種	医薬品
従業員数	39 人(単独)
主要指標 2023/1/17 現在	
株価	254
52 週高値終値	494
52 週安値終値	201
発行済株式数	31,896 千株
売買単位	100 株
時価総額	8,102 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	-31.8
予想 PER	NA 倍
実績 BPS	47.66 円
実績 PBR	5.33 倍

(注)EPS、PER、BPS、PBR は自己株式数除く発行済株式数ベース。

業績動向	売上高 百万円	前期比 %	営業利益 百万円	前期比 %	経常利益 百万円	前期比 %	当期純利益 百万円	前期比 %	EPS 円	年度終値株価 円	
										高値	安値
2021/3 通期実績	996	-7.5	-969	NM	-991	NM	-1,001	NM	-34.7	888	466
2022/3 通期実績	1,569	57.5	-919	NM	-952	NM	-535	NM	-17.3	858	410
2023/3 通期予想	2,900	NM	-980	NM	-999	NM	-1,000	NM	-31.8		
2021/9 1-2Q 実績	740	324.5	-450	NM	-463	NM	-462	NM	-15.3	858	410
2022/9 1-2Q 実績	1,116	NM	11	NM	-42	NM	-42	NM	-1.3	480	231

会社概要・経営理念

バイオシミラー事業で収益基盤は固まっている

次なる成長ドライバーとして再生医療の開発へ

小児疾患 特に希少疾患を注力する

SHED(乳歯歯髄幹細胞)という独自のモダリティの開発

海外での開発も視野に2030年を目標にSHEDの上市・実用化を目指して、社内のリソースを集中投下中

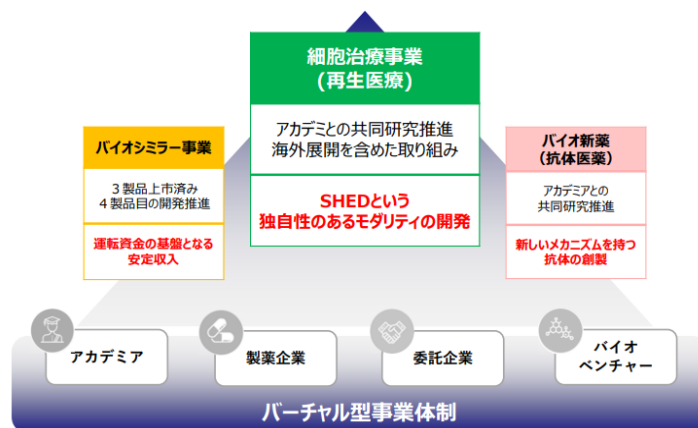
<会社概要>

キッズウェル・バイオ株式会社（以下、キッズウェル・バイオ）は、北大発のバイオベンチャーである株式会社ジーンテクノサイエンス（以下、GTS）として出発し、バイオシミラー事業とバイオ新薬の開発を推進してきた。特にバイオシミラー事業は、2007年に開始してから、フィルグラステムバイオシミラーの承認獲得（2012年）を初めとして、既に3製品を上市させ、数年以内に4製品目の上市を計画している。既に、バイオシミラー事業では運転資金（固定費）を上回る収益を上げており、2025年度には、バイオシミラー製品で売上30億円、営業利益10億円達成可能な収益基盤の構築が視野に入っている。今後も、ここまで培ってきた開発・事業化の知見や経験による高度な製造技術をもとに、さらに新たなバイオシミラーの開発と製造コスト削減を目指して事業を展開する計画である。

また、2021年、さらなる企業価値の向上を目指し、このバイオシミラー事業をキャッシュ・カウとして、次の成長ドライバーである事業、細胞治療事業（再生医療）の開発の本格化を表明した。同時に2021年には、社名をキッズウェル・バイオ株式会社へ変更し、小児疾患、特に小児の希少疾患を注力領域とすることとした。

キッズウェル・バイオの細胞治療事業は、間葉系幹細胞を用いる再生医療であるが、間葉系幹細胞の中でも乳歯歯髄幹細胞（Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth; 以下、SHED）という独自のモダリティの開発を行っているのが特色である。2021年以降、これまでの非臨床試験の好調な結果を踏まえ、SHEDを再生医療等製品として開発するための成長投資を加速させ、2030年の上市・実用化を目指して、社内のリソースを集中投下中である。日本での開発は、再生医療等製品の実用化を支援するため条件付き承認制度などの利点もあるが、市場拡大には海外市場、特に米国での開発が望まれる。そのため、日本国内のみならず、海外での研究開発も準備中である。

キッズウェル・バイオの事業



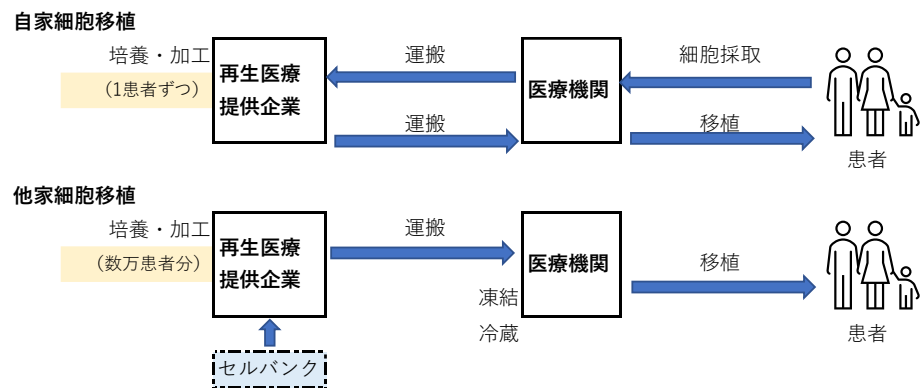
(出所) 会社説明会資料

再生医療では、他家細胞を用いる細胞治療薬が本命

<SHEDとは>

再生医療分野には、損傷や欠損した部位に生着して組織の一部として機能することを旨とする細胞移植と、成長因子を放出して残存した組織の再生力を高める細胞治療薬の2種類がある。また、自家細胞を用いる場合と他家細胞を用いる場合の2通りに分けられる。自家細胞を用いる場合は、患者本人の細胞を培養・処理し、本人に戻す治療法であり、一人当たりのコストが高額になりがちである。一方、他家細胞を用いる場合は、健康なドナーから採取した細胞を大量培養し患者に投与するため、多くの患者を対象にすることができ、量産化によりコストの低減化も図れる。

自家細胞と他家細胞のビジネスモデル



(出所) フェアリサーチ作成

iPS細胞のような多能性幹細胞が期待されたが、さまざまな問題がある

細胞移植に用いられる細胞は、皮膚移植のような体細胞の場合と、iPS細胞やES細胞のような多能性幹細胞の場合がある。体細胞は、増殖能が低く、拒絶反応の問題から自家移植がほとんどである。したがって、期待されているのは他家細胞である多能性幹細胞の方であるが、さまざまな問題(生命倫理、がん化のリスク、拒絶反応、生産技術、生産コストなど)もあり、なかなか実用化には至っていない。

細胞の種類

	成熟細胞	組織幹細胞		多能性幹細胞		
	体細胞	体性幹細胞	間葉系幹細胞	ES細胞	iPS細胞	MUSE細胞
由来	各組織	各組織	骨髄、 歯髄 脂肪など	受精卵	体細胞を 遺伝子操作	間葉系幹細胞 に僅かに存在
増殖能	低い	組織による	非常に高い	非常に高い	非常に高い	非常に高い
分化能	無し	限定的	制限あり	制限なし	制限なし	制限なし
ウイルス感染	無し	無し	無し	危険性なし	危険性なし	危険性なし
がん化リスク	無し	無し	無し	危険性なし	有	危険性なし
生命倫理	無し	無し	無し	問題あり	無し	無し

(出所) 各種資料からフェアリサーチ作成

間葉系幹細胞(MSC)を用いた開発も多い

神経再生を目指した骨髄由来の間葉系幹細胞(BMMSC)が注目を浴びている

キッズウェル・バイオは、ヒト乳歯歯髄幹細胞:SHEDに着目

SHEDは入手の容易さと増殖能の高さで、他の間葉系幹細胞(MSC)よりも優れている

一方、細胞治療薬は、間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell; MSC)を用いることが多い。間葉系幹細胞(MSC)は、間葉に由来する体性幹細胞で、骨髄、脂肪組織、胎盤、臍帯、歯髄等、広範な組織に存在し、自己複製能力(増殖能)がある。フラスコで培養すると底面に付着して紡錘形を呈し、培養条件によって骨芽細胞、脂肪細胞あるいは軟骨細胞等さまざまな系統に分化することができる。既に日本でも他家骨髄由来の間葉系幹細胞(MSC)が承認・投与されている(テムセル®2015年; 適応症は造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病: GVHD)。

最近では、最も修復しにくい臓器である中枢神経の再生を目指し、脳梗塞や脊髄損傷を適応症とした細胞治療薬の開発が注目を浴びてきた。サンバイオ社のSB623やヘリオス社のHLCM051がその例であるが、いずれも骨髄由来の間葉系幹細胞(Bone Marrow MSC; BMMSC)である。

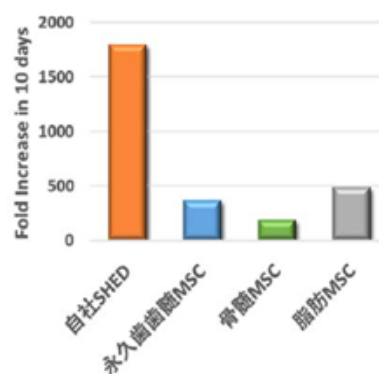
<SHEDの特長>

上述のとおり、他社が用いる間葉系幹細胞(MSC)とは異なり、キッズウェル・バイオが用いる間葉系幹細胞(MSC)は、SHEDである。このSHEDの特性を、他の間葉系幹細胞(MSC)と比較しながらみていく。

(1) 入手の容易さと増殖能力の高さ

骨髄由来の幹細胞(BMMSC)は有力な幹細胞源であるが、骨髄穿刺による負担、加齢に伴う幹細胞の減少、比較的長くなる培養期間に起因する製造コストの問題があり、臍帯血あるいは臍帯由来の幹細胞は間葉系細胞の存在頻度の低さや採取の確実性に問題がある。脂肪由来の幹細胞(Adipose Tissue MSC; ATMSC)も採取時に脂肪吸引等の手術が必要であり負担が大きい。一方、歯髄幹細胞は、不要になった永久歯から採取可能な永久歯歯髄幹細胞(Dental Pulp Stem Cell: DPSC)や、これまで脱落後に廃棄されていた乳歯から採取可能な乳歯歯髄幹細胞(SHED)を用いるため、比較的、入手は容易である。また、乳歯歯髄幹細胞(SHED)は、骨髄由来幹細胞(BMMSC)や脂肪由来幹細胞(ATMSC)、永久歯歯髄幹細胞(DPSC)に比べ増殖能力が格段に高い。

各MSCの増殖能力比較



(出所) キッズウェル・バイオ

他社の骨髄由来の間葉系幹細胞(BMMSC)を用いた薬剤は、なかなか承認に至っていないが、同質の細胞治療薬を大量に製造する体制の確立の難しさが背景にある

キッズウェル・バイオでは、2022年8月世界初のSHEDのマスターセルバンクを構築済み

またSHEDのドナー獲得から製造供給までの体制を構築済み

サンバイオ社のSB623は、当局の先駆け審査指定制度下で2022年3月承認申請を行ったが、優先審査期限の6カ月を超えた現在でも、まだ承認に至っていない。この背景には、骨髄由来の間葉系幹細胞(BMMSC)の場合、その増殖能力が限定されるなど、安定的に商業生産し供給できる体制の確立の難しさがあるものと推察される。一方、キッズウェル・バイオが用いるSHEDは、その入手の容易さと増殖能の高さから、他の間葉系幹細胞と比較して優位にあるものと考えられる。

細胞治療薬製品の場合、安定供給のための製造プロセスで苦労している企業が多いが、キッズウェル・バイオでは、その第一関門であるマスターセルバンクのGMP製造を確立している(2022年8月)。さらに乳歯ドナーを確保する機関(ChiVo Net)、抜歯する医療機関(東大病院・昭和大学歯科病院)、そして歯髄組織からSHEDの中間製品であるマスターセルバンク(Master Cell Bank; MCB)を製造する業者(ニコン・セル・イノベーション)、さらにそのマスターセルバンクを利用して医薬品開発を行うパートナーまでを結んだシステム(S-Quatre®; 以下、エスカトル)を世界で初めて構築したところである。



MSCはさまざまなサイトカインを放出し、組織再生を促進している

(2) 組織修復能力

間葉系幹細胞(MSC)は、骨芽細胞・骨細胞、心筋細胞、軟骨細胞、脂肪細胞など中胚葉系細胞のみならず、胚葉の異なるグリア細胞や肝細胞へ分化する能力を有するが、間葉系幹細胞(MSC)のメカニズムは、投与したMSCが体内で種々の細胞に分化して損傷した細胞に置き換わるのではなく、MSCが分泌するさまざまなサイトカインが投与された患者の細胞に作用、組織再生を促進していると考えられている。

以下の表にあるように、MSCは多様なサイトカインを分泌することで組織修復促進、炎症・免疫の調整を行い、治療効果を発揮することとなる。

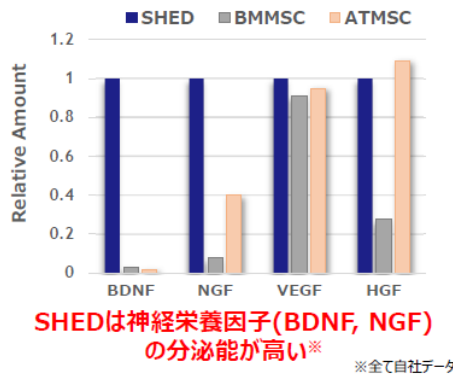
間葉系幹細胞(MSC)が分泌するサイトカインの効果

期待される作用	作用をもたらす間葉系幹細胞から分泌される因子	
組織修復作用	血管新生	VEGF, FGF2, ANG-1, MCP-1, EPO, HGF
	細胞増殖促進	SCF, LIF, M-SCF, SDF-1, FGF2, VEGF, IGF, PDGF, HGF
	弱った細胞の抗アポトーシス	FGF2, IGF, ANG-1, IL-6, VEGF, MCP-1, G/M-CSF, STC-1, EPO, TGF-β, HGF
	神経細胞の保護	BDNF, NGF, GDNF
	肝線維化の抑制	IL-10, TNF-α, HGF, MMP-9
	瘢痕形成の抑制	HGF, FGF2, ANG-1
	幹細胞のサポート	TPO, SCF, TGF-β
免疫調節作用	目的部位への動員	SDF-1, HGF, LIF, IGF, G/M-CSF, VEGF
	免疫細胞の抑制	TGF-β, PGE-2, HGF, IDO など
	炎症性因子の産生抑制	MCP-1など

(出所) 横山篤司 J-VET 2013 などからフェアリサーチ作成

SHED は他の MSC に比較して、神経系疾患への応用が期待できる。また骨再生能力も高い

SHEDは、他のMSCに比較して神経栄養因子(BDNFやNGF)の分泌能が高く、また神経新生関連遺伝子の発現も高いため、神経系の疾患(脊髄損傷、脳梗塞、脳性麻痺など)への応用が期待できる。また、骨再生能力も高いと言われており、骨再生が必要な疾患(難治性骨折、大腿骨頭壊死症など)への応用も期待される。



(出所) キッズウェル・バイオ 会社説明会資料

(参考)

● 神経系遺伝子発現量の比較については

Terunuma et al. 「Comparative transcriptomic analysis of human mesenchymal stem cells derived from dental pulp and adipose tissues」 Journal of Stem Cells and Regenerative Medicine 2019 May P10 Figure2 参照

● 神経系成長因子の比較については

Mead et al. 「Paracrine-Mediated Neuroprotection and Neuritogenesis of Axotomised Retinal Ganglion Cells by Human Dental Pulp Stem Cells: Comparison with Human Bone Marrow and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells」 PLOS ONE 2014 October P7 Table2 参照

免疫調整機能や炎症抑制効果も重要

脳損傷の急性期には、マクロファージ I 型 (M1) が炎症性サイトカインを放出するが...

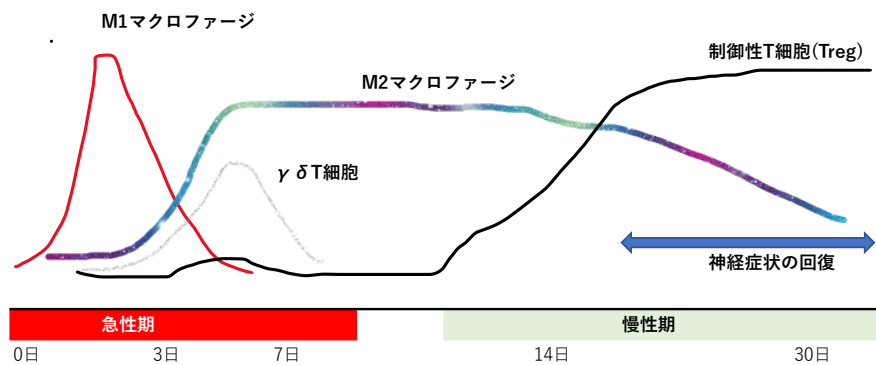
SHED は M1 を炎症収束と神経修復に作用する M2 へ変換する

炎症収束後の慢性期に制御性 T 細胞 (Treg) を集積させ神経症状の改善を後押しする

また、他の間葉系幹細胞 (MSC) 同様、免疫調整機能や炎症抑制機能も期待できる。この機能は脊髄損傷や脳梗塞への効果を考える際、きわめて重要である。

脊髄損傷や脳梗塞の急性期には、障害や炎症により障害部の周囲においてさまざまな現象が惹起され、これが損傷を受けた神経回路の修復にブレーキをかけている。たとえば、脳組織の壊死後 1~3 日にマクロファージ I 型 (M1) や好中球などの炎症因子が脳内に浸潤する。M1 は IL-1 β や、IL-23、TNF- α などの炎症性サイトカインを産生して炎症を促進する。また 3 日目以降は、IL-1 β や、IL-23 が γ δ T 細胞を刺激して IL-17 (好中球を活性化し炎症を促進する) を産生する。

脳梗塞後の炎症過程における細胞の浸潤 (イメージ図)



(出所) 実験医学 2019Aug 「脳損傷の修復における自然免疫と獲得免疫」等を参照にフェアリサーチ作成

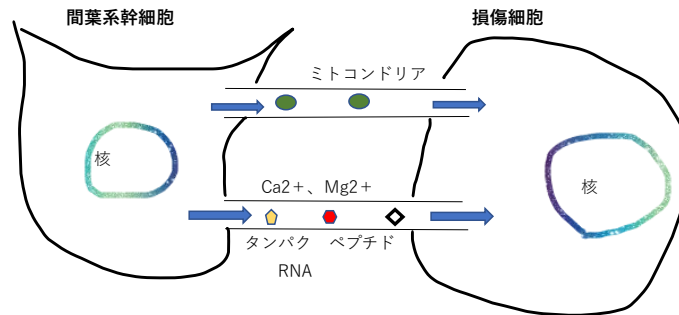
SHED は、炎症鎮静化作用がある MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) と sSiglec-9 (secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9) を分泌し、炎症促進作用のあるマクロファージ I 型 (M1) をマクロファージ II 型 (M2) へ変換させる。M2 は、炎症収束と神経修復に作用することが分かっている。M1 の浸潤がピークに達する亜急性期での効果が期待される。(Fumiya Kano et al. Stem Cells 2017;35 より)

もちろん SHED でも、他の MSC 同様、TGF- β 、PGE2 などのサイトカインによる T 細胞や NK 細胞の増殖抑制、Treg (制御性 T 細胞) の誘導による免疫調整機能も期待できる。炎症収束後の慢性期に、脳に Treg (制御性 T 細胞) を集積させることで、アストロサイトの過剰な活性化を抑制、グリア瘢痕の形成による神経機能低下・再生障害を制御し、神経症状の改善を後押しすることが期待できる。

細胞と細胞を直接結ぶ細い小管を通じて、MSC から損傷細胞へさまざまな物質が伝達されている

(3)細胞間情報伝達

隣接した細胞と細胞が、直接コミュニケーションをとる方法の一つにトンネルングナノチューブというものがある。これは、細胞と細胞の間を結びつける細い小管であり、アクチンで構成されている。このトンネルングナノチューブがある細胞から別の細胞にさまざまな物質を輸送していることが多くの研究で知られている。



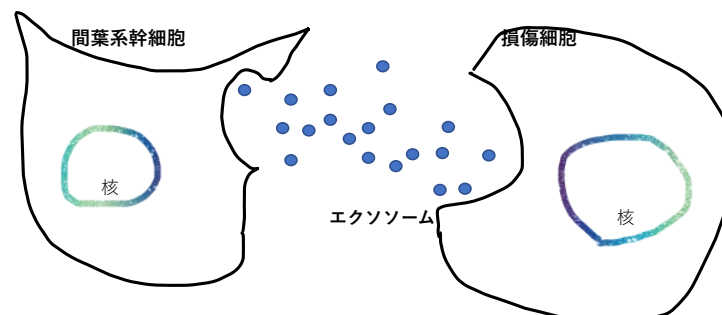
通常、SHEDのみならず他社が開発しているBMMSC由来の細胞治療薬は、静脈内投与される(局所投与ではない)。これらのMSCは、損傷した細胞の近くに移動し(ホーミング効果)、トンネルングナノチューブを介して、MSCから損傷細胞へ、ミトコンドリアを供給、またカルシウムシグナルなど細胞内シグナルや、細胞内たんぱく質などを輸送することによって細胞間の情報伝達を行い、組織修復を促進していると考えられている。

(4)MSC から分泌されるエクソソーム

遠く離れた細胞へエクソソームの放出を通じて情報を伝達

エクソソーム治療薬の開発も期待されている

エクソソームは、細胞から分泌される 30-100nm 程度の脂質二重膜構造を持つ細胞外小胞体の一種で、中に多くのたんぱく質や microRNA などが含まれている。現在では、遠く離れた細胞同士の情報伝達手段に関与している可能性があると考えられている。最近、MSC由来のエクソソームがさまざまな疾患に対し治療効果を示していることが報告されている。キッズウェル・バイオでもSHED由来のエクソソームをエクソソーム治療薬として開発する開発パートナーへ、SHEDを供給することも視野に入れている。



アンメット・メディカル・ニーズの高い小児・希少疾患を対象に SHED そのものを細胞治療薬として開発

1年以内に医師主導による臨床研究を開始し、POCが確立したのから企業治験へ

ガラパゴス化を避けるため、最初から海外での開発も視野に

製造工程のアップグレードも同時に推進していく

<第一世代SHED>

キッズウェル・バイオでは、前述のようなSHEDの特長を活かし、SHEDを細胞治療薬として応用する試みを多数実行している。それが、「第一世代SHED」である。その対象疾患は、下表にある通り、SHEDの特色を生かした神経分野と骨形成に関連するものであり、またその多くが、小児分野または希少疾患に属し、有効な治療法が確立されていない、アンメット・メディカル・ニーズが高いものである。

2022年12月時点では、多くのパイプラインがアカデミアとの提携で医師との共同研究が進行しているが、今後1年以内に医師主導による臨床研究を開始し、2024年度後半から、POCが確立できたものから複数の対象疾患を対象に企業治験へ移行することを計画している。キッズウェル・バイオでは、最終的な製品化の目標時期は2030年度と想定している。

また、SHEDの開発に当たっては、日本国内のみならず、海外での研究開発も準備中である。日本での開発は、再生医療の開発を支援するため迅速承認や条件付き承認などの制度があり、さまざまな利点もあるが、市場が国内に限定されてしまうため、海外での事業化も視野に、開発計画を立案し進めている。

したがって、向こう2~3年のうちには、海外展開や企業治験の開始にあわせて、SHEDの治験薬のGMP製造のスケールアップも必要であり、マスターセルバンクの追加製造も含め製造工程の開発も推進していく予定となっている。現時点では、昭和電工マテリアルズ株式会社の子会社である Minaris Regenerative Medicine 株式会社(ミナリス社)を含め複数社とGMP製造法の開発を推進中である。

開発品	対象疾患	症状	既存治療法	期待効果	既存連携先	国内患者数※2	世界患者数※2
第一世代SHED	脳性まひ <small>小児</small>	四肢麻痺、姿勢障害	未確立	神経保護・賦活・再生	名古屋大学、東京医科歯科大学	2,000人/年 (累計3万人)	10万人/年 累計170万人
	腸管神経節細胞減少症 <small>小児</small>	腸閉塞	腸管切除、人工肛門造設	神経節再生	持田製薬(株)	100人	—
	脊髄損傷 <small>小児</small>	運動・感覚機能損失	未確立	神経保護・賦活・再生	名古屋大学	5,000人/年 (累計10万人)	2.5万件/年 累計50万人
	難治性骨折	慢性痛、歩行障害	未確立	骨再生	北海道大学総合せき損センター	10万人/年	—
	視神経損傷	※1	※1	※1	岐阜薬科大学	※1	※1
	末梢神経麻痺	運動・感覚機能障害	神経再建術(自家神経移植)	末梢神経再生	大分大学	8,000手術/年	—
	口唇口蓋裂 <small>小児</small>	摂食障害、言語障害	口唇形成術+腸骨移植	顎骨再生	ORTHOREBIRTH(株)	2,000人/年	新生児1万人 中15人

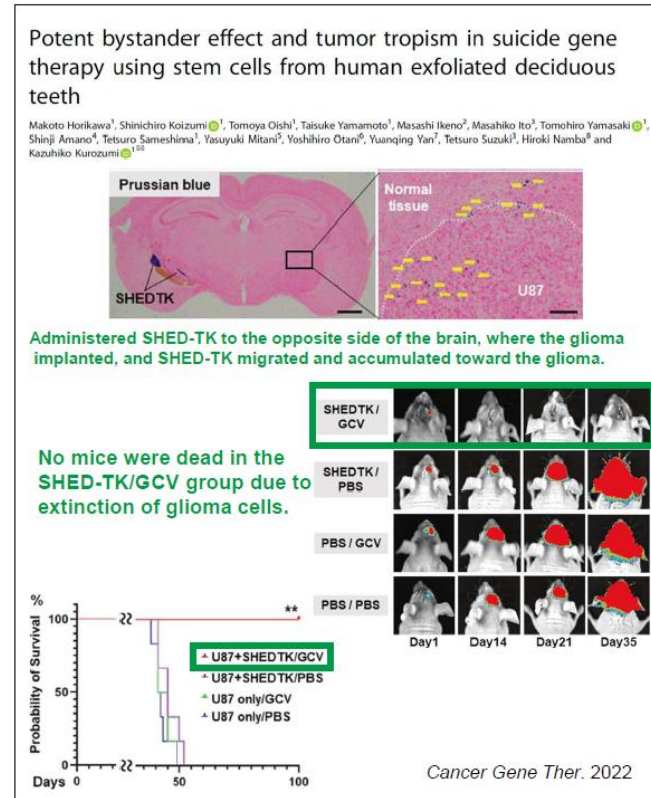
(注)*1 非開示 *2 公表情報などをもとにキッズウェル・バイオ作成

(出所)キッズウェル・バイオ 会社説明会資料

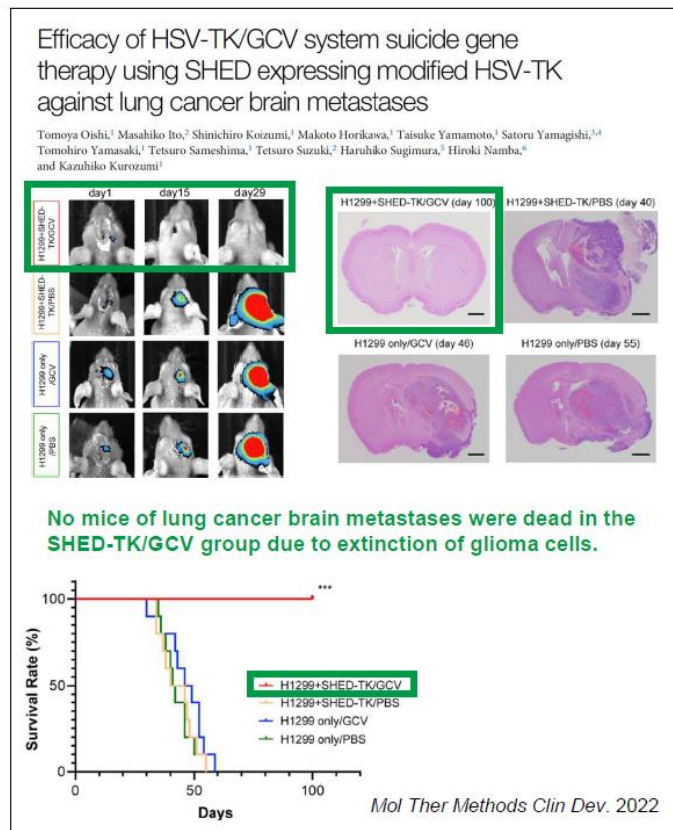
なお、2022年12月7日、キッズウェル・バイオは、名古屋大学医学部附属病院との共同研究で、慢性期脳性麻痺における神経症状に対しSHEDが改善効果を示したことを公表し、SHEDに関する知財獲得に向けた活動も積極的に進め

	<p>ている。以下は、その抜粋である。</p> <p>(参考) 名古屋大学との共同研究成果の概要</p> <p>脳性麻痺は、周産期と呼ばれる出産前後の期間に起きた酸素欠乏や感染症などが原因となり、運動障害などの神経症状が現れる疾患です。出産直後、すなわち急性期においては症状が明確でないことも多く、症状の予測も困難なため、急性期を過ぎて病状が固まった後の遠隔期(慢性期)から治療を開始しても効果をもたらす新規治療法の開発が望まれています。これまで行われてきた周産期脳障害に対する幹細胞療法の研究は、主に急性期を対象としており、遠隔期に有効性を示した動物実験の研究報告はありません。本研究において、神経症状を発症した周産期脳障害モデル動物の遠隔期にSHEDを投与したところ、脳重量が回復し、運動障害および学習記憶障害が改善しました。</p>
<p>SHED を DDS として利用した抗がん薬も開発中</p> <p>HSVtkとGCVによる自殺遺伝子療法は正常細胞にも作用してしまう</p> <p>SHEDが腫瘍細胞から分泌されるサイトカインに誘引される性質を利用</p> <p>SHED-TKによる腫瘍縮小効果は Bystandar 効果も含め確認</p>	<p><第二世代SHED></p> <p>2022年11月、キッズウェル・バイオは、第二世代のSHEDの開発について、その内容を明らかにした。第二世代のSHEDは、SHEDが腫瘍細胞から分泌されるサイトカインに誘引されていく性質に着目し、SHEDをDDS(Drug Delivery System)として利用するものである。</p> <p>もともと、ヘルペスウイルス由来チミジンキナーゼ(HSVtk)とガンシクロビル(Ganciclovir; 以下、GCV)を用いる自殺遺伝子療法は、一部のがん細胞にのみ遺伝子を発現させるだけでなく、多くのがん細胞を治療できる(Bystandar 効果)という観点で注目されていた。チミジンキナーゼによってGCVが3リン酸化型GCVという強毒性物質に変換されることを利用したものだが、その毒物が細胞外へ流出することなく、細胞から細胞へ伝達されることで、Bystandar 効果が生まれる。しかし、正常細胞にもチミジンキナーゼが発現し、3リン酸化型GCVによりさまざまな細胞障害が発生し問題になっていた。</p> <p>そこで、キッズウェル・バイオと浜松医科大学は共同で、SHEDが4種のGrowth Factor(SCF, PDGF-BB, CXCL12, VEGF)に誘導され腫瘍細胞に誘引されていく性質に着目した研究を行った。具体的には、脳腫瘍マウスを対象に、チミジンキナーゼが発現するよう遺伝子改変を行ったSHED(SHED-TK)を局所投与し、GCVを静脈投与した。その結果、顕著な腫瘍縮小効果を観察することができ、さらに局所投与部だけではなく、腫瘍細胞が次々と殺傷されていくBystandar 効果も確認された。(なお、SHEDは脳血液関門を透過できないため局所投与になる。)</p>

SHED-TK+GCV(緑の枠の部分)では腫瘍が消滅



肺がんから転移した脳腫瘍でも効果を確認



(出所)いずれもキッズウェル・バイオ R&D 説明会資料

SHEDによる神経再生という副次的効果も期待

SHED-TK以外にもさまざまな遺伝子改変を組み込んだデザイナー細胞やSHED由来のエクソソーム薬の開発も考えている

また、SHEDの神経再生作用が、脳腫瘍で破壊された神経再生に繋がる副次的効果も期待できる。

キッズウェル・バイオでは、第二世代のSHEDとして、この他にもさまざまな遺伝子改変を組み込んだデザイナー細胞の開発を企図しており、SHEDの価値最大化に向けて、提携企業へのアクションを積極化させる予定である。対象疾患は、がんのみならず、遺伝子疾患や神経変性疾患も対象となりうる。さらに、SHED由来のエクソソームを治療に利用するなど、SHEDの他の活用法も浮上すれば、そこへSHEDを提供するビジネスが発生する可能性がある。

第一世代SHED	第二世代SHED	SHEDの提供
<p>早期の実用化</p> <p>対象疾患領域 神経系および筋骨格系の疾患</p> <p>市場ポテンシャル 7,000~8,000億円規模^{*1} (世界：2040年の予測)</p>	<p>デザイナー細胞への応用</p> <p>対象疾患領域 遺伝子疾患、神経変性疾患、がん</p> <p>市場ポテンシャル 1兆円を超える市場規模^{*2} (例) CAR-T療法：135億ドル以上 (世界：2028年の予測)</p>	<p>他のモダリティへの活用</p> <p>SHED由来の細胞小器官・細胞外小胞体（エクソソーム、ミトコンドリア等）を活用した製品、ドラッグデリバリーシステム(DDS)への応用</p> <p>市場ポテンシャル 数千億円規模を予想^{*3}</p>

(出所) キッズウェル・バイオ会社説明会資料

キッズウェル・バイオでは、第一世代のSHEDの市場ポテンシャルは、7千~8千億円程度、第二世代のSHEDの市場ポテンシャルは1兆円を超え、加えて、そのほかのSHED提供ビジネスでも数千億円程度の市場ポテンシャルがあると推計している。

<Concluding Remarks>

キッズウェル・バイオは、バイオシミラー事業による収益基盤をもとに、再生医療等製品である乳歯歯髄幹細胞(SHED)の開発を加速させている。

SHED の出現は再生医療薬の「真打ち登場」

再生医療の分野では、最も再生が難しいと言われる神経の再生に挑戦している骨髄由来の間葉系幹細胞(BMMSC)の開発(対象は脳梗塞や脊髄損傷)が注目を浴びてきたが、承認には至っていない。再生医療等製品の承認には、商用生産の製造工程確立が不可欠だが、入手に手間がかかり、増殖能が低く、老化しやすい細胞の場合、商業生産プロセスの確立のハードルは高い。SHEDは、他の間葉系幹細胞(MSC)よりも増殖能が高く、入手も比較的容易であるため、このハードルを比較的容易に乗り越えることが期待できる。また、他の間葉系幹細胞よりも、神経栄養因子(BDNF や NGF 等)の分泌能に優れるため、SHED は神経再生に適していると考えられる。さらに、発症初期の急性期、炎症収束と神経修復に作用することも検証されている。SHED の出現は再生医療の「真打ち登場」と言えよう。

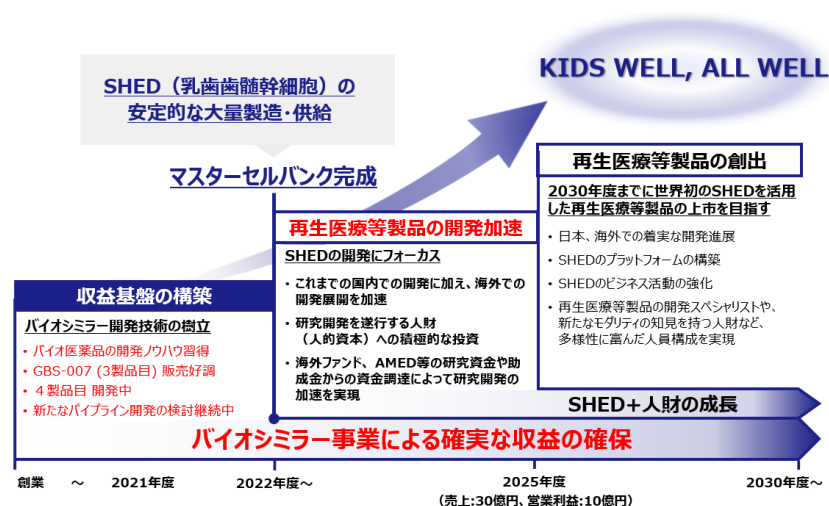
日本だけしか通用しないガラパゴス化を避ける

また、日本だけしか通用しないガラパゴス化を避けるため、キッズウェル・バイオは、最初から海外での開発・事業展開も視野に入れ、人財やプラットフォームの構築に力を入れてきている。

2年後にはPOC確立し、企業治験へ

キッズウェル・バイオは、2022年夏には、最初の関門であるマスターセルバンク(MCB)の確立を世界初で成し遂げた。今後2年でPOCを確立し、企業治験へステップ・アップする計画である。2030年度までに世界初のSHEDを活用した再生医療等製品の上市を成し遂げられることを期待したい。

中期経営計画のロードマップ



(出所)キッズウェル・バイオ 会社説明会資料

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川 1-3-21 BIZ SMART 茅場町 4 階

電話 03-6869-6518

[メール info@fair-research-inst.jp](mailto:info@fair-research-inst.jp)

ディスクレーム

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン(以下、発行者)が、「ANALYST NET」のブランド名(登録商標)で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません(しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております)。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。