

株式会社ステムリム：

大阪大学発、世界初の再生誘導医薬開発を目指して

玉井 克人*

企業レポート



StemRIM Inc.: for developing the world's first

“Stem Cell Regeneration-inducing Medicine” from Osaka University

Key Words : Stem cell niche, Mesenchymal stem cells, Epidermolysis bullosa

はじめに

株式会社ステムリムは、私が研究代表者として研究費を受領した文部科学省の知的クラスター創生事業第I期の研究成果を基にして、2006年10月に設立された阪大発バイオベンチャーである。当時、ステムリムは金田安史教授（当時、現大阪大学副学長、筆頭理事）が主宰する大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学教室内で、私と数名の研究員で産声を上げた。当時、私が准教授として所属していた大阪大学医学系研究科遺伝子治療学教室は、金田安史教授の強力な指導の下で、基礎医学研究成果を基にして癌や遺伝性難病の遺伝子治療を実現したいという熱意を胸にした多くの若者で溢れ、まさに適塾の様相を呈していた。金田先生は大阪大学細胞工学センターにおいて世界で初めて細胞融合現象を発見された岡田善夫先生の門下生であり、センダイウイルスのエンベロープが持つ膜融合能を利用した遺伝子治療用ベクター HVJ-E を開発し、大阪大学発バイオベンチャー「ジェノメディア」を創設され、悪性黒色腫や前立腺癌への遺伝子治療薬としての開発を目指して臨床研究を推進していた。また、私の前任准教授で現臨床遺伝子治療学寄附講座教授である森下竜一先生は、阪大発バイオベンチャーの先駆けである「アンジェス MG（現アンジェス株式会社）」を

創設し、大阪大学で発見された HGF の持つ血管新生作用を利用した世界初の HGF プラスミドベクター開発を進め、閉塞性動脈硬化症に対する遺伝子治療臨床試験を開始していた。当時の遺伝子治療学教室はこれら世界初の遺伝子治療薬開発が相次ぎ、多くの報道陣が取材に詰めかけ、まさに大阪大学医学部の産学連携活動を牽引している状況にあった。一方ステムリムは、紆余曲折を経ながら少しずつ研究員を増員し、設立14年目となる昨年8月にマザーズ上場を果たし、本年7月には大阪大学内に再生誘導医学協働研究所を開設して、名実ともに大阪大学発バイオベンチャーとして創薬活動を充実させつつある。本稿では、ステムリムの創設者であるとともに大阪大学側の共同研究者としての立場で、ステムリム設立の経緯、大阪大学との共同研究と再生誘導医薬開発の現状、今後の展望について述べる。

ステムリム設立の経緯

ステムリム設立は、2004年に大阪大学における免疫学の泰斗である岸本忠三先生（元大阪大学総長、大阪大学名誉教授）が統括されていた文部科学省知的クラスター創生事業の研究費をいただいたことに起源をもつ。知的クラスター創生事業は、当時の小泉純一郎首相が大学の独立行政法人化と共に推進していた競争的大型グラント創設の一環で、大学の基礎研究成果を社会実装することを最終目的として、シーズ開発の基礎となる研究を支援するものであった。金田教授の指示を受けて、公募されていた「骨・軟骨の分化制御技術の開発」に応募し、採択を受けて実施した研究過程で壊死組織から血中に放出される核タンパク high mobility group box 1 (HMGB1) が骨髄内の間葉系幹細胞を血中に動員し壊死組織への集積を誘導すること、壊死組織に集積した骨髄由



* Katsuto TAMAI

1960年7月生まれ

弘前大学大学院医学研究科（1990年）

現在、大阪大学 大学院医学系研究科

再生誘導医学寄附講座 寄附講座教授

医学博士 専門／皮膚科学、遺伝子治療

学、幹細胞医学

TEL : 06-6210-8396

FAX : 06-6210-8399

E-mail : tamai@gts.med.osaka-u.ac.jp

来間葉系幹細胞は多分化能を発揮して、損傷・壊死組織の再生を促進していることを世界で初めて明らかにした。これらの研究成果から、HMGB1を医薬として静脈内に投与することで骨髄内間葉系幹細胞を血中動員し生体内損傷組織の再生を誘導する「再生誘導医薬」という新しい創薬コンセプトを確立した。知的クラスター創生事業は基礎研究成果の社会実装を最終目標に掲げていたため、研究コーディネータより「HMGB1の再生誘導医薬としての特許出願や製薬企業への導出を推進するための大阪大学発バイオベンチャー設立を進めるように」との指導を受け、金田教授はもちろん、製薬企業に勤める友人からも助力いただいて、HMGB1創薬を目指す阪大発バイオベンチャー「ジェノミックス」を設立した(同じ名称の企業が海外に存在することから、後に「ステムリム」に改称)。

大阪大学とステムリムの共同研究

ステムリム設立後まもなく、設立に参画したメンバーからの紹介によりアンジェスの初代社長で当時は東大発バイオベンチャー・オンコセラピー社の初代社長に就任していた富田憲介氏を顧問(後にステムリム代表取締役社長に就任、現代表取締役会長)に迎え、数名の研究員を雇用して、大阪大学とステムリムとの共同研究契約に基づいたHMGB1創薬研究が始まった。しかし、当時のステムリムには研究費は殆ど無く、研究費は知的クラスター創生事業第2期でいただいたグラントが殆どであった。その研究過程で、組み換えHMGB1タンパクを脳梗塞マウスに静脈内投与することで脳梗塞治療効果が得られることを見出した。その成果を多くの国内製薬企業にプレゼンしたところ、塩野義製薬の澤田拓子氏(現塩野義製薬副社長)の目に留まり、塩野義製薬とステムリムとの脳梗塞治療薬開発共同研究が開始されることとなり、HMGB1の創薬活動は大きく進展した。HMGB1タンパクは、本来すべての細胞の核内でDNAに結合し、クロマチン構造をリモデリングして遺伝子発現を調整する核内タンパクで、壊死細胞や免疫細胞から細胞外に放出されるとマクロファージや樹状細胞を活性化して自然免疫を誘導することが知られていた。すなわちHMGB1は壊死組織内で炎症反応を喚起しており、実際HMGB1

の中和抗体が脳梗塞治療薬として開発が進められていた。そこで、炎症反応を活性化せずに骨髄内間葉系幹細胞を血中動員するHMGB1活性ドメインを探索し、HMGB1のN末端側に炎症反応を喚起せずに骨髄内間葉系幹細胞を血中動員する活性ドメインKOI2を同定した。脳梗塞モデルマウスへの化学合成KOI2ドメインペプチド静脈内投与により、炎症反応を喚起せずに著明な治療効果を発揮することが明らかとなったことから、塩野義製薬はKOI2ペプチドの独占的開発・販売権をステムリムからライセンスし、脳梗塞治療薬として開発することを決定した。

再生誘導医薬の実現

私自身は皮膚科医であり、遺伝性皮膚難病である表皮水疱症の治療法開発が生涯の目標である。表皮水疱症は、皮膚及び消化管粘膜の基底膜領域における接着構造タンパクの遺伝的機能不全により、日常生活の軽微な外力で皮膚や口腔・食道粘膜に水疱、びらん、潰瘍を形成し、重症例では手指の棍棒状癒着、食道癒着狭窄によりQOLが著しく低下し、成人以降に皮膚有棘細胞癌を高率に合併する極めて重篤な遺伝性皮膚難病で、現在に至るまで根治的治療は全く無い。そこで、ステムリムとの共同研究において、生後4か月以内に100%致死する表皮水疱症モデルマウスに生後3か月目から1か月間、週2回計8回HMGB1ペプチドを投与し、その治療効果を評価した。その結果、表皮水疱症マウスの生存率は著しく改善し、生後1年目まで80%のマウスが生存し、さらにコントロールマウス(生理食塩水投与群)で生じる手指の棍棒状癒着や消化管の癒着狭窄が著明に改善することが明らかとなった。これらの結果を受けて、大阪大学はステムリムと共同でJSTA-STEP研究として非臨床安全性試験を実施してげっ歯類及びサルにおけるHMGB1ペプチドの安全性を確認し、AMED難治性疾患実用化研究事業で健康成人男性48名を対象に第I相医師主導治験を実施してHMGB1ペプチドのヒトにおける安全性および間葉系細胞血中動員活性を確認、さらにAMED橋渡し研究事業で表皮水疱症患者を対象とした第II相医師主導治験を実施し、表皮水疱症に対するHMGB1ペプチドの有効性及び安全性を

確認した。これらの結果を受けて、現在塩野義製薬は HMGB1 ペプチドを表皮水疱症治療薬として薬事承認を得るために、PMDA との薬事相談を進めている。

今後の展望

現在我々は、阪大心臓血管外科の澤教授、新潟大学消化器内科の寺井教授、弘前大学整形外科の石橋教授とそれぞれ拡張型心筋症や心筋梗塞、慢性肝障害、変形性膝関節症に対する HMGB1 ペプチドの治療効果を検証する共同研究を進めており、動物を

用いた非臨床薬効薬理試験ではいずれも良好な結果が得られたことから、ステムリムは塩野義製薬と共に、それぞれの疾患に対する第 II 相医師主導治験実施に向けた産学連携共同研究を進めている。

一方塩野義製薬は、脳梗塞に対する第 II 相企業治験を実施中である。現在ステムリムは大阪大学構内に再生誘導医学協働研究所を設立し、私を含む学内外の多くの研究者と HMGB1 ペプチドに続く新たな再生誘導医薬を開発すべく、産学連携共同研究を推進している。そう遠くない将来に、阪大発・世界初の再生誘導医薬が数多く世に登場することを確信している。

