

IR 2018

(주)네이처셀

본 자료는 오로지 잠재적 투자자들에게 당사의 사업전망의 예측을 위한 정보제공을 목적으로 작성되었으며, 투자권유사항을 포함하고 있지 않습니다.

본 자료는 배포된 현재시점의 시장상황과 회사의 경영방향, 연구성과를 신뢰할 수 있는 자료를 근거로 성실히 작성하였습니다. 다만, 본 자료에는 미래에 대한 예측자료가 포함되어 있으며 이러한 내용은 향후 외부의 환경변화 혹은 회사의 경영전략 수정에 따라 변경사항이 발생할 수 있음을 유념하시기 바랍니다.

본 자료에 포함된 정보는 배포일 기준으로 작성되었으며, 향후 별도의 공지없이 변경될 수 있음을 알려드립니다. 또한, 본 자료를 무단으로 배포하여서는 아니되며, 본 자료에 따른 투자결정은 전적으로 이를 활용하는 측에게 그 책임이 있음을 유의하시기 바랍니다.

I. 회사소개

1. 기업개요

II. 줄기세포 글로벌임상

1. ALKOSTEM(알츠하이머치매 치료제)
2. JOINTSTEM(퇴행성관절염 치료제)

III. 줄기세포 재생의료사업

1. R-JAPAN의 줄기세포 재생의료사업
2. 재생의료용 배지공급사업
3. Global Network 구축

IV. 2018 사업계획

1. 재무안전성 확보
2. 사업성장성 확보

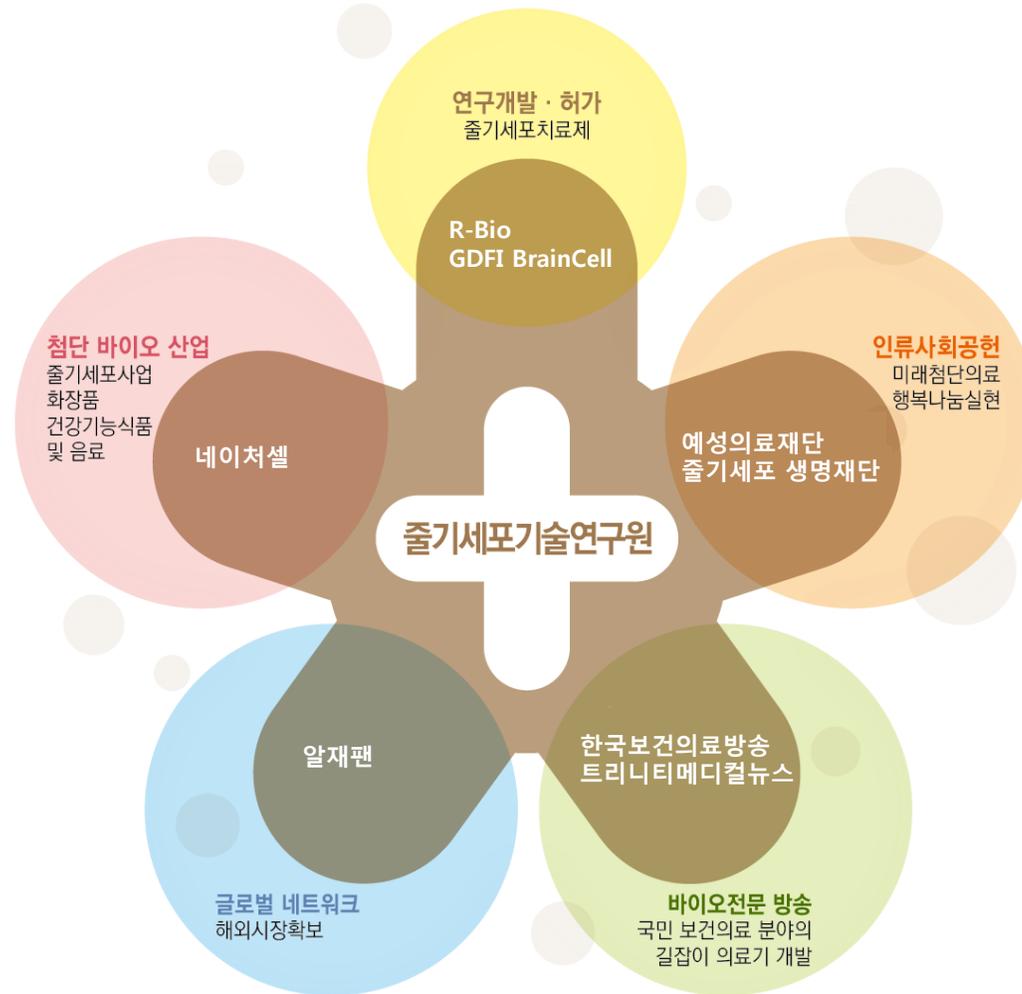
V. 2021 그리고 2023

IR 2018

I. 회사소개

1. 기업개요

(주)네이처셀



회사소개

일반사항

- 대표이사 : 라정찬
- 자본금 : 264억원 (2017년 말 기준)
- 직원수 : 88명 (2017년 말 기준)
- 본사 : 서울시 영등포구 국회대로 76길 10, 5층



주주 및 주식정보

상장주식정보

주식정보	코스닥시장 상장주식(007390)
주 가	32,150원 (2018년 5월 25일 종가)
시가총액	17,019억원 (2018년 5월 25일 현재)
발행주식수	52,936 천주

주요 주주 구성(2018.3/31)

구분	관계	주식수	지분율
바이오스타 코리아	최대주주	10,922,976	20.6%
알바이오	특수관계자	1,265,622	2.4%

IR 2018

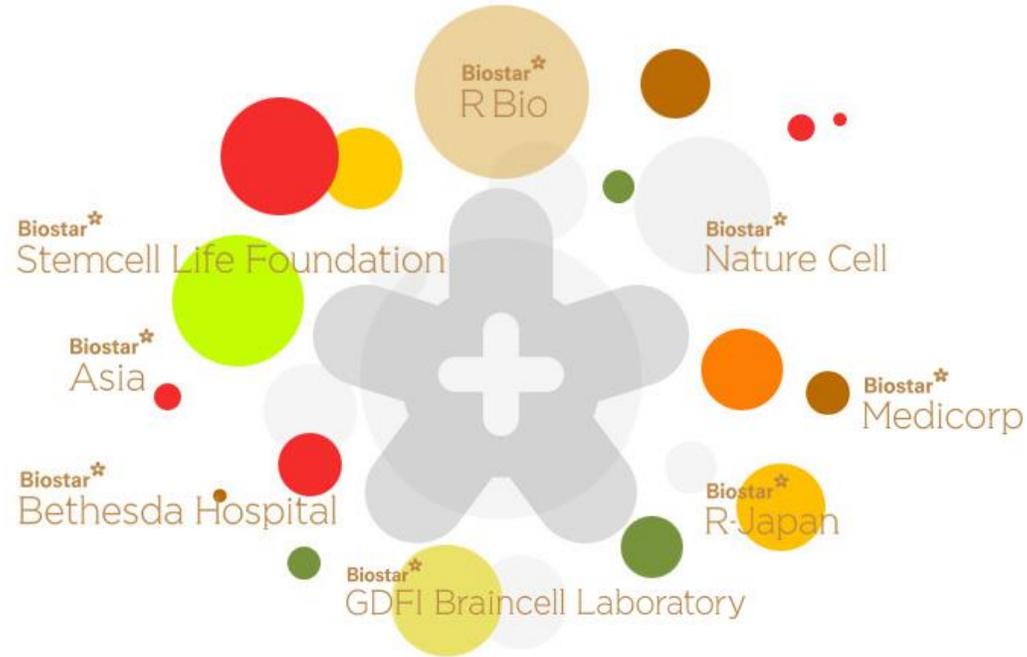
II. 줄기세포 글로벌임상

1. ALKOSTEM(알츠하이머치매 치료제)
2. JOINTSTEM(퇴행성관절염 치료제)

(주)네이처셀

세계최초 알츠하이머치매 자가줄기세포 치료제
ALKOSTEM





우리나라 줄기세포 기술진이

세계 최초 자가 줄기세포 치료제 개발에 성공

기원 및 개발경위

- ❖ 2005년, 지방 줄기세포 배양 기술 개발 및 특허 출원
- ❖ 2006년, 지방 줄기세포 특성 연구, 제조방법, 기준 및 시험방법 정립
- ❖ 2009년, 지방 줄기세포 정맥 내 투여 비임상 안전성 연구 진행
- ❖ 2012년, 알츠하이머 동물 모델에서 알케이오스템의 유효성 확인
- ❖ 2016년 11월, 미국 FDA에 알츠하이머 임상 1/2 상 승인
- ❖ 2017년 2월, 미국 알츠하이머 임상 1/2상 첫 환자 투여
- ❖ 2017년 12월, 정맥 내 투여 환자 대상으로 초기 안전성 보고서 제출

줄기세포 배양기술 - 특허



정맥 투여용으로 작게 줄기세포 만드는 배지 조성물 관련 특허
[출원번호: 1020130055158/ 등록번호: 1015835690000]

- 정맥 내로 투여되기 전 줄기세포가 파쇄되거나 응집되지 않는 기술력
- 투여에 적합한 10 ~ 20 μm 직경으로 정맥투여용 줄기세포 조성물을 개발 성공



줄기세포를 젊게 만드는 배지 조성물 관련 특허
[출원번호: 1020150110688/ 등록번호: 1015988130000]

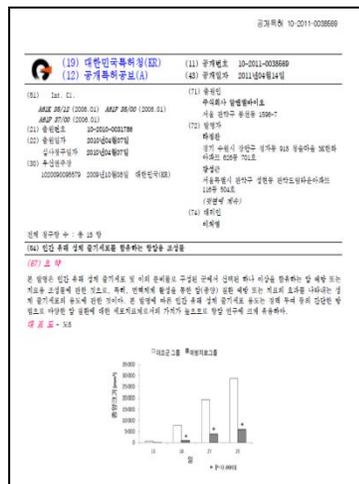
- 고령자 유래 줄기세포를 젊은 줄기세포로 만들기 위한 배지 조성물 개발에 성공
- 고령자로부터 채취한 줄기세포를 젊은이의 줄기세포와 유사한 형질을 갖도록 만들 수 있는 기술력

줄기세포 배양기술 - 특허



혈청을 함유하는 줄기세포 **보관 안정성 증진용** 조성물 관련 특허
[출원번호: 1020150142806/ 등록번호: 1015976040000]

- 줄기세포의 성장, 세포수, 크기의 변화 없이 90% 이상 생존율을 7일 이상 유지 할 수 있음
- 세포치료용 줄기세포의 장기간 운송 및 효과가 우수한 세포치료제 주사제품의 제조에도 유용한 기술력

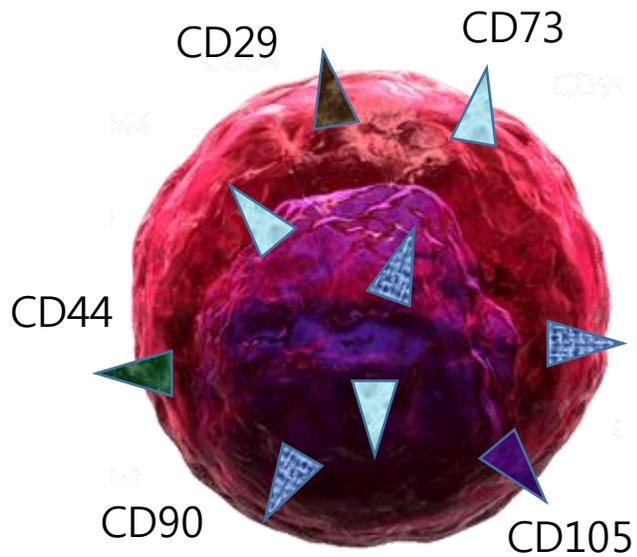


인간 유래 성체 줄기세포를 함유하는 **항암용** 조성물 관련 특허
[출원번호: 1020100031786]

- 암 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로 성체 줄기세포를 정맥 투여 등의 간단한 방법으로 다양한 암 질환에 대한 세포치료제로서의 가치를 높인 기술력

ALKOSTEM의 순도, 유전적 안정성 입증

세포표면 항원



Mesenchymal Stem Cell

Surface markers	The positive percentage (%) (n=5)
CD29	99.81 ± 0.18
CD31	0.50 ± 0.34
CD34	1.95 ± 0.87
CD44	99.77 ± 0.18
CD45	0.60 ± 0.39
CD73	98.12 ± 1.64
CD90	99.99 ± 0.01
CD105	99.95 ± 0.03
HLA-DR	0.68 ± 0.52
HLA-ABC	98.91 ± 0.93

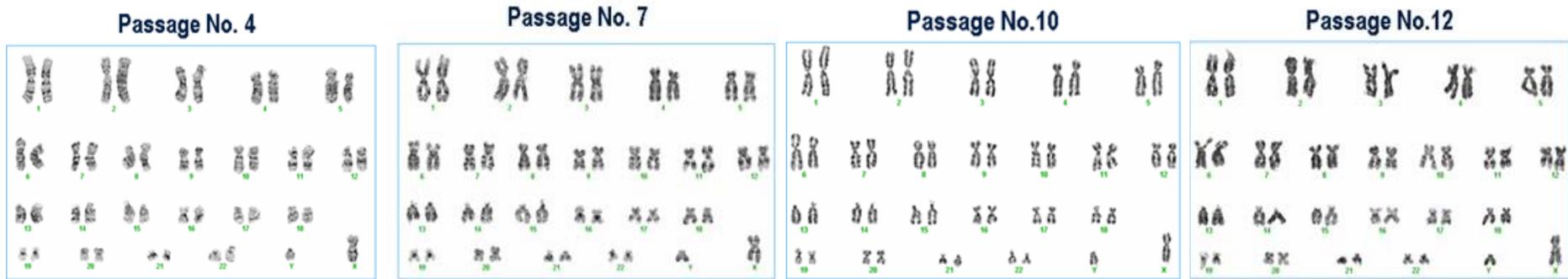
- **Positive** for CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, and HLA-ABC

- **Negative** for CD31, CD34, CD45, and HLA-DR

Ra et al. Stem Cells Dev. 2011;20(8):1297-308

ALKOSTEM의 순도, 유전적 안정성 입증

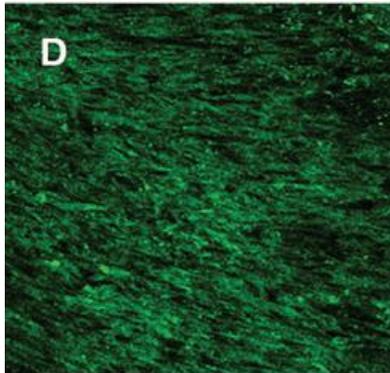
핵형분석(Karyotyping)



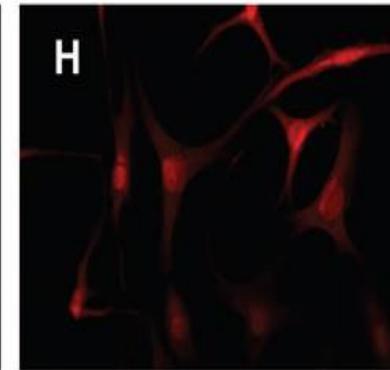
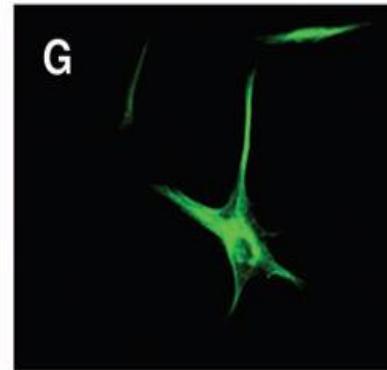
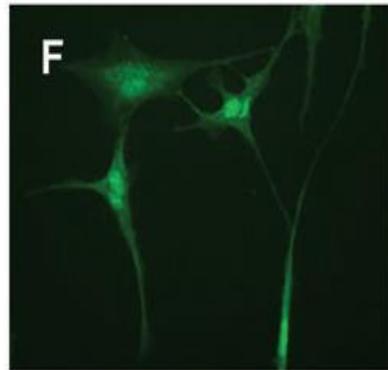
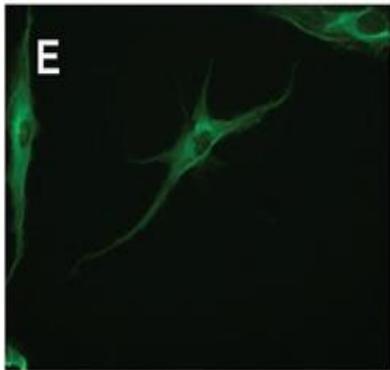
Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

No.	Sample ID	Call rate	Reproducibility
1	P0	99.78%	100.00%
2	P3	99.90%	100.00%
3	P6	99.91%	100.00%
4	P9	99.93%	100.00%

ALKOSTEM의 신경세포로 분화능 확인



**Safety of Intravenous Infusion of
Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal
Stem Cells in Animals and Humans**
Ra JC et al., 2011

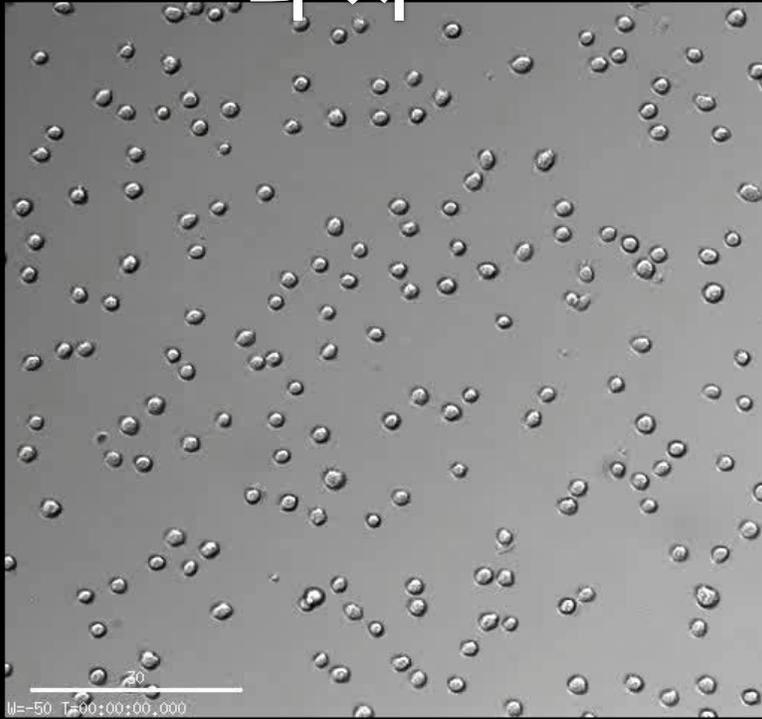


(Ra JC et al., 2011)

Figure 1. Multilineage differentiation of culture-expanded hAdMSCs.
(D) Differentiated myocytes were detected by immunostaining with myosin antibody (E). The hAdMSCs showed neurogenic differentiation by immunostaining with MAP2, (F) neuron specific enolase, (G) TUJ1, and (H) GFAP antibodies.

줄기세포 배양기술

타사



바이오타



전임상연구를 통해 ALKOSTEM의 안전성 입증

구분	동물모델	투여경로	투여용량	결과
단회투여 독성시험	SCID mouse	I.V.	5.0x10 ⁶ cells/kg 3.5x10 ⁷ cells/kg 2.5x10 ⁸ cells/kg	무해용량(NOEL) 2.5x10 ⁸ cells/kg 이상. 줄기세포에 의한 이상반응 없음.
다회투여 독성시험 (13회)	SCID mouse	I.V.	2.5x10 ⁷ cells/kg 5.0x10 ⁷ cells/kg 1.0x10 ⁸ cells/kg	무독성량(NOAEL) 5.0x10 ⁷ cells/kg. 임상예정용량의 10배
발암성	BALB/c-nu mouse	S.C.	2.0x10 ⁶ cells/kg 2.0x10 ⁷ cells/kg 2.0x10 ⁸ cells/kg	모든 용량, 모든 개체에서 종양발생 없음.
분포	Wistar rat	I.V.	1.0x10 ⁶ cells/kg	비장, 흉선, 척수, 뇌, 신장, 간, 폐, 심장 등으로 분포

사람에서 발암성에 대한 안전성 입증 논문 게재

Journal of Clinical Case Reports

Case Report Open Access

Effect of the Multiple Intravenous Administration of Cultured Human Autologous Adipose-Derived Stem Cells on Tumor Biomarker Levels

Jeong-Chan Ra*, Yun-Joung Kim and Eun-Young Kim
BIOSTAR Stem Cell Research Institute, Republic of Korea

Abstract

Many studies have been conducted to cultivate and utilize patients' own adipose-derived stem cells for the treatment of various incurable diseases and for regenerative medicine that can prolong lifespan. Despite the significant achievements made thus far, the lack of confidence with regard to safety, particularly the concern about tumorigenicity, has made researchers hesitant to actively apply cultured human autologous adipose-derived cells in clinical trials. Therefore, studies on the tumorigenicity of cultured adipose-derived stem cells are very important for expanding the field of stem cell-utilizing regenerative medicine. It is also important to study their effect on tumor biomarker levels. Long-term follow-up studies of tumorigenicity after multiple intravenous administrations of cultured human autologous adipose-derived stem cells have not been reported worldwide. Therefore, the authors have examined about 500 Koreans who were administered more than 1 billion cultured autologous adipose-derived stem cells multiple times from 2010 to 2013 at a medical institution in Japan. We then conducted the first retrospective research in the world on the changes in eight types of tumor biomarkers over three-to-six years. According to the results of our analysis, there were no significant changes in the observed tumor biomarkers, irrespective of gender and age. These results suggest that multiple administrations of autologous adipose-derived stem cells cultured in accordance with the authors' method do not affect tumorigenicity.

Keywords: Adipose-derived stem cells; Multiple intravenous infusion; Tumor biomarker test; Tumorigenicity

Introduction

Human adipose stem cells are being actively researched as a material for regenerative medicine for their ability to treat irreversible diseases such as dementia, Parkinson's disease, spinal cord injuries, degenerative arthritis, and provide skin care. Through non-clinical and clinical studies on Alzheimer's disease, Perry-Lombard's disease [1], and critical limb ischemia [2], the authors have already confirmed the revascularization of adipose stem cells and the possibility of treatment via anti-inflammatory reactions. We have also presented clinical results for degenerative arthritis [3]. In addition, we have completed a safety study for the treatment of spinal cord injuries [4] by administering cultured autologous adipose stem cells intravenously and reported the possibility of treating autoimmune diseases [5,6]. Anti-aging and life extension studies [7] via multiple administrations of adipose stem cells.

In recent years, the FDA (IND 17201) has approved our clinical trial plan to confirm the safety and efficacy of using autologous adipose stem cells in patients with Alzheimer's disease [6] via 10 times of intravenous administrations.

However, although these positive effects were revealed, safety concerns regarding cultured autologous adipose stem cells still make people hesitant about their clinical use. In particular, it has to be considered seriously that concerns about the possibility of cancer development derived from cultured autologous adipose stem cells. The reasons for concerns about the possibility of cancer promotion by the administration of cultured adipose stem cells [8,9] are as follows: (1) genetic mutations may occur during the culturing process and (2) the growth factors secreted by stem cells may promote the growth of cancer cells and create a favorable environment for them. However, several reports have presented that stem cells inhibit cancer development [10, 12], which suggests the importance of discerning the characteristics of cultured stem cells.

There have been contradictory research results that adipose stem cells can proliferate and inhibit cancer; however, there has been no long-term follow-up study on tumorigenicity after multiple administrations

Effect of the multiple intravenous administration of cultured human autologous adipose-derived stem cells on tumor biomarker levels.

Ra JC et al., 2017

- 세포 유래: 자가 지방유래 중간엽 줄기세포
- 대상: 자가 지방유래 중간엽 줄기세포 투여 환자 462명
- 투여 방법: 정맥 내 투여, 다회
- 세포 용량: 1×10^8 cells (총 10회 투여, 10×10^8 cells)
- 요약: 3년간 1억 개의 줄기세포 투여 환자를 대상으로 8가지의 tumor biomarker를 조사한 결과, 8가지 수치 모두 정상으로 자가 지방유래 중간엽 줄기세포의 투여는 종양발생가능성이 없으며 안전한 것으로 판단.

전임상연구로 알츠하이머 치료효과 입증

OPEN ACCESS Freely available online PLOS ONE

The Preventive and Therapeutic Effects of Intravenous Human Adipose-Derived Stem Cells in Alzheimer's Disease Mice

Saeromi Kim^{1,3}, Keun-A Chang^{1,4,5}, Jeong a Kim¹, Hyeong-Geun Park², Jeong Chan Ra², Hye-Sun Kim¹, Yoo-Hun Suh^{1,3*}

1 Department of Pharmacology, College of Medicine, Neuroscience Research Institute, MRC, Seoul National University, Seoul, South Korea, 2 Stem Cell Research Center, RNL Bio Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea, 3 Korea Brain Research Institute (KBRI), Daegu, South Korea, 4 Department of Pharmacology, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, South Korea

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles accompanied by cognitive dysfunction. The aim of the present study was to elucidate preventive and therapeutic potential of stem cells for AD. Among stem cells, autologous human adipose-derived stem cells (hASCs) elicit no immune rejection responses, tumorigenesis, or ethical problems. We found that intravenously transplanted hASCs passed through the BBB and migrated into the brain. The learning, memory and pathology in an AD mouse model (Tg2576) mice greatly improved for at least 4 months after intravenous injection of hASC. The number of amyloid plaques and A β levels decreased significantly in the brains of hASC-injected Tg mice compared to those of Tg-sham mice. Here, we first report that intravenously or intracerebrally transplanted hASCs significantly rescues memory deficit and neuropathology, in the brains of Tg mice by up-regulating IL-10 and VEGF and be a possible use for the prevention and treatment of AD.

Citation: Kim S, Chang K-A, Kim Ja, Park H-G, Ra JC, et al. (2012) The Preventive and Therapeutic Effects of Intravenous Human Adipose-Derived Stem Cells in Alzheimer's Disease Mice. PLoS ONE 7(9): e45757. doi:10.1371/journal.pone.0045757

Editor: Emmanuel Planel, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Canada

Received April 30, 2012; Accepted August 23, 2012; Published September 26, 2012

Copyright: © 2012 Kim et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This research was supported by the Convergence Research Center Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) (2011K000678), Mid-career Researcher Program through NRF grant funded by the MEST (20110027566), and a grant (2011K000270) from Brain Research Center of the 21st Century Frontier Research Program, Science and Technology, the Republic of Korea. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Jeong Chan Ra and Hyeong Geun Park are employees and shareholders of RNL BIO Limited, which holds patents on some development technologies in this manuscript. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

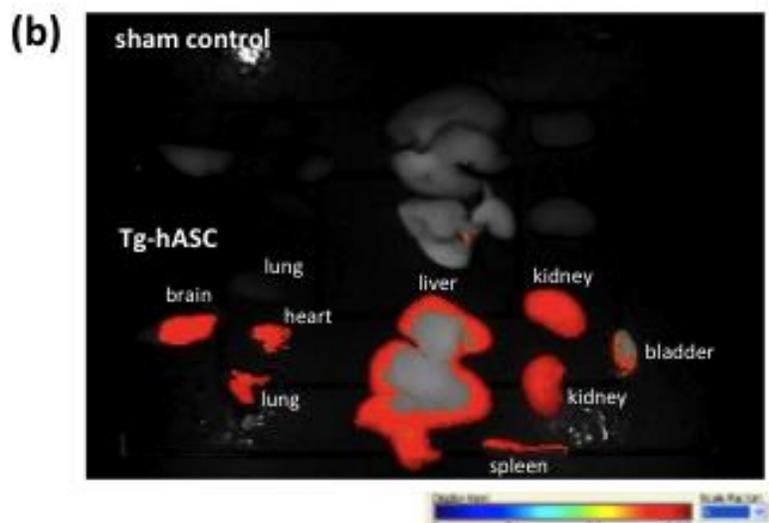
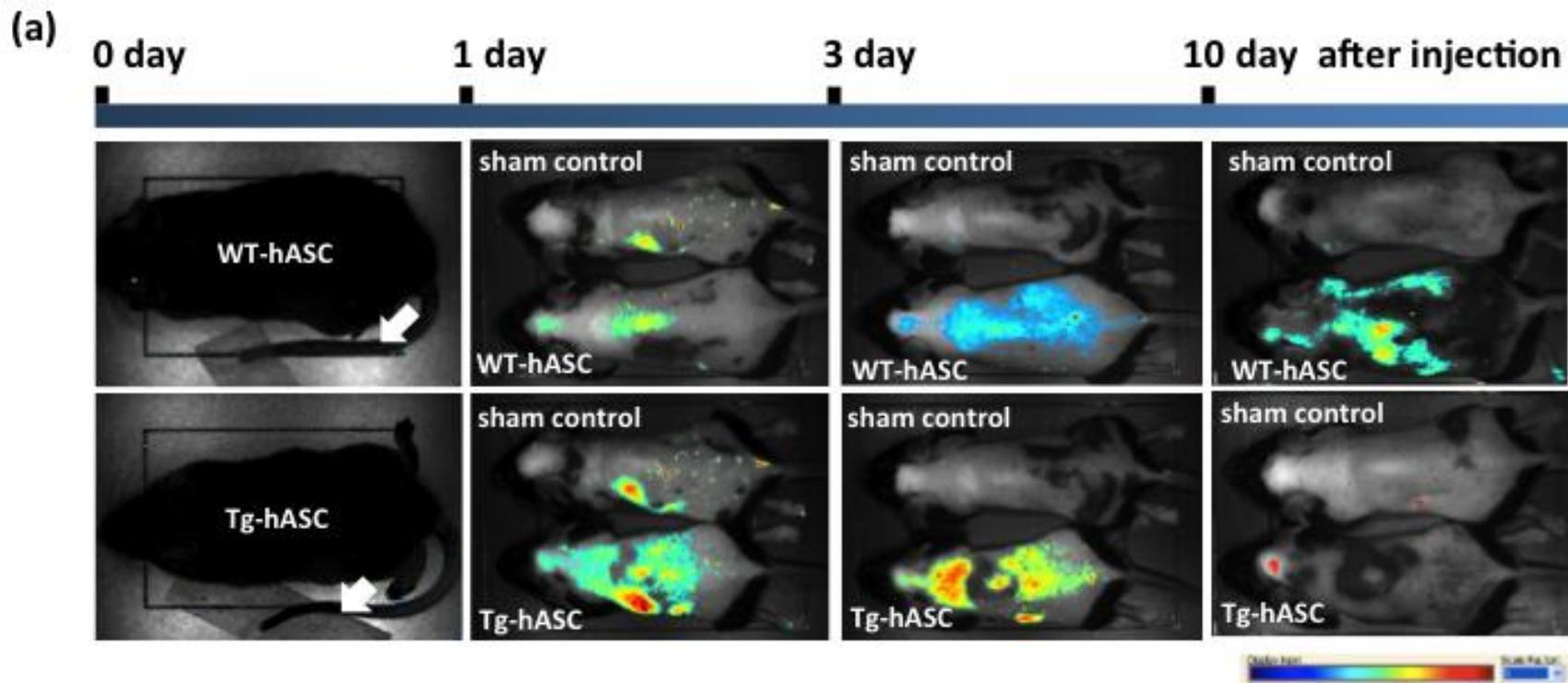
* Email: yhsuh@snua.ac.kr

† These authors contributed equally to this work.

The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice.

Kim S, Chang KA, Kim Ja, Park HG, Ra JC, Kim HS, Suh YH., 2012

- 세포 유래: 사람 지방유래 중간엽 줄기세포
- 투여 대상: 알츠하이머 동물모델 (Tg2576 mouse)
- 투여 방법: 정맥 내, 다회
- 투여 용량: 1×10^6 cells
- 결과: 최소 4 개월 동안 학습 및 기억 능력과 병적 측면에서 크게 개선. 아밀로이드 플라그(amyloid plaques)의 수와 A β 감소. 뇌 내 IL-10과 VEGF의 상승으로 기억력 개선 및 신경병리학적 면에서 크게 개선.



뇌 내 아밀로이드 플라그의 감소

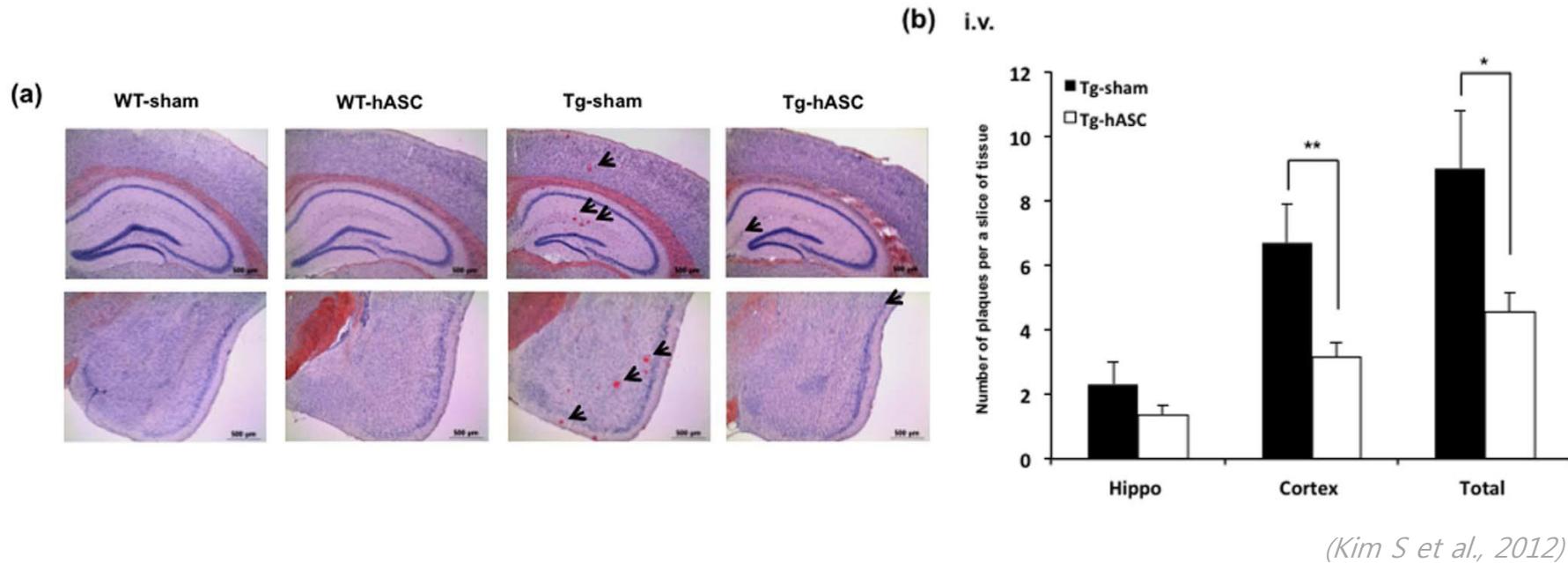
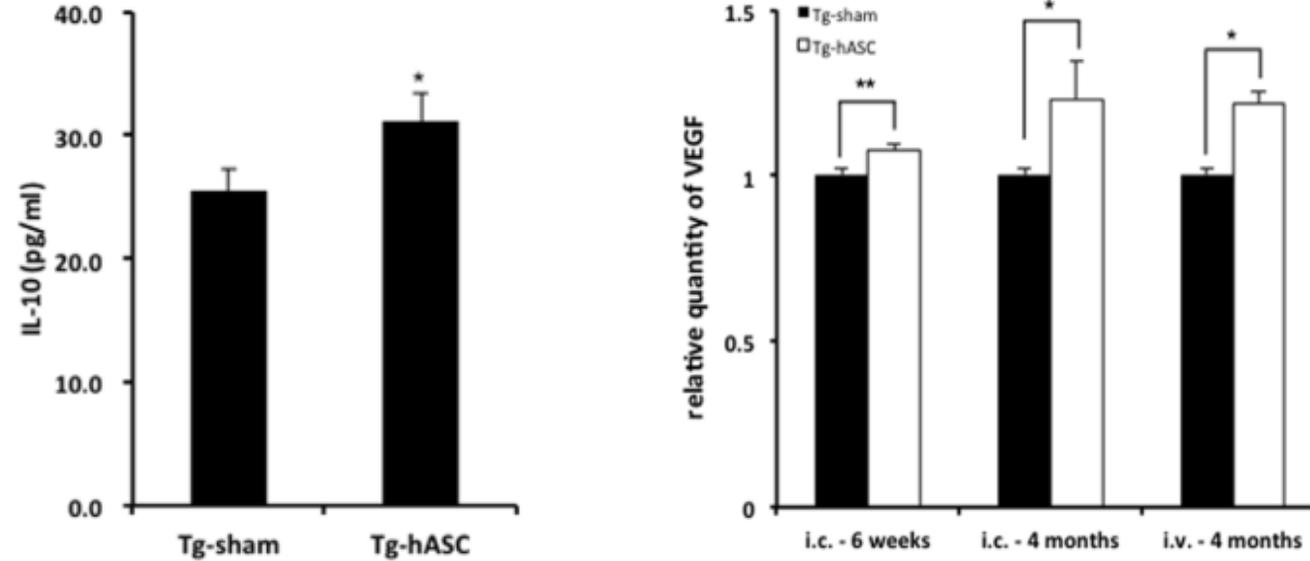


Figure 2. Intravenous and intracerebral injection of hAdMSCs reduced the number of amyloid plaques in Tg2576 mouse brains.

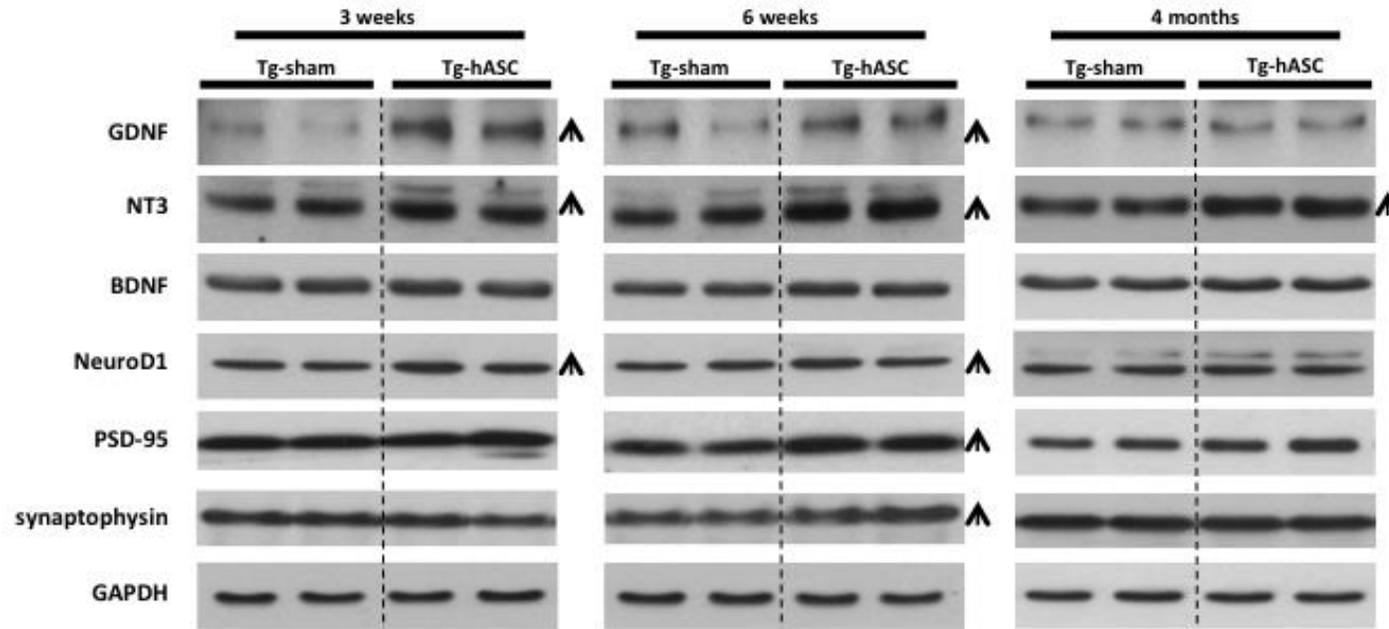
항 염증 인자 및 성장인자의 증가 확인



(Kim S et al., 2012)

Figure 3. IL-10 and VEGF level were increased after intravenous and intracerebral injection of hAdMSCs.

항 염증 인자 및 성장인자의 증가 확인



(Kim S et al., 2012)

Figure 4. Several protein profiles in the brains of hASCs transplanted Tg2576 mice. after transplantation the levels of GDNF, NT3, BDNF, NeuroD1, PSD-95

APP-CT의 감소 및 Neprilysin의 증가

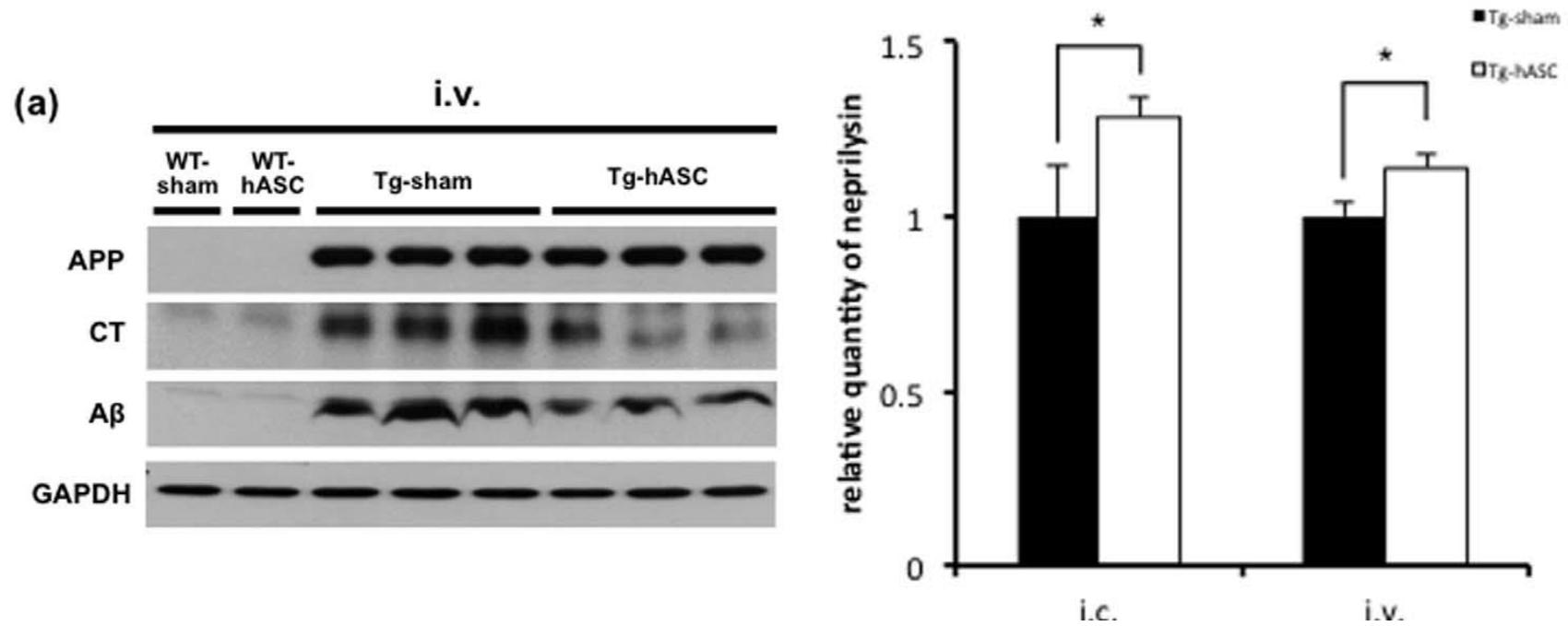
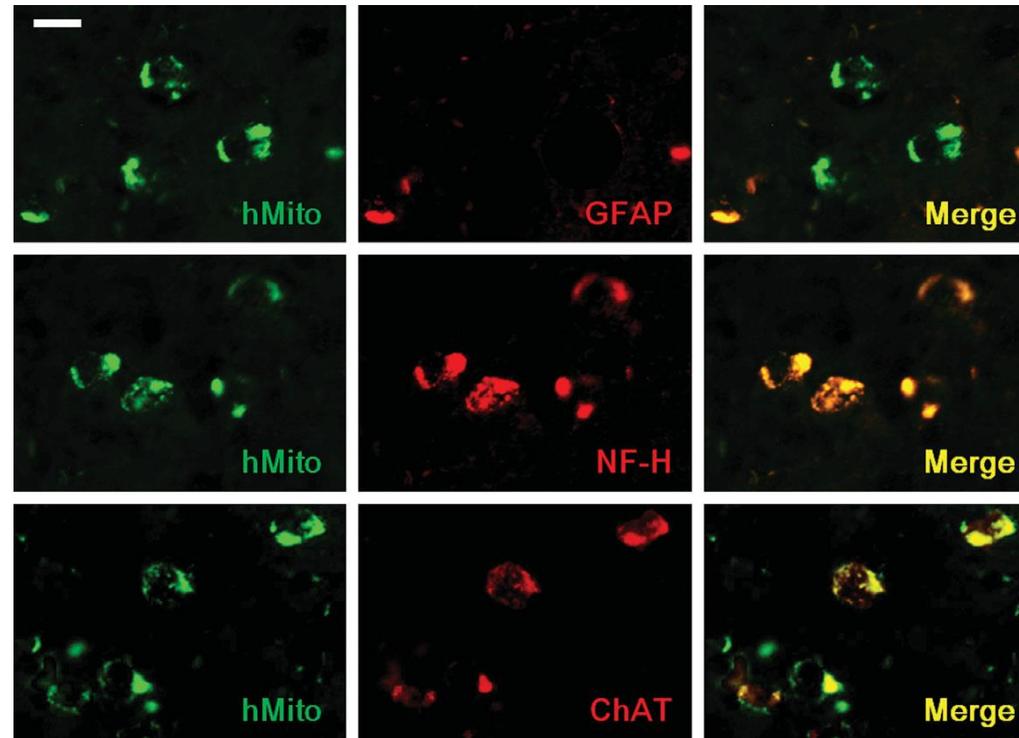


Figure 5. Intravenous injection of hAdMSC reduced A β and APP-CT levels and increased neprilysin in Tg2576 mouse brains.

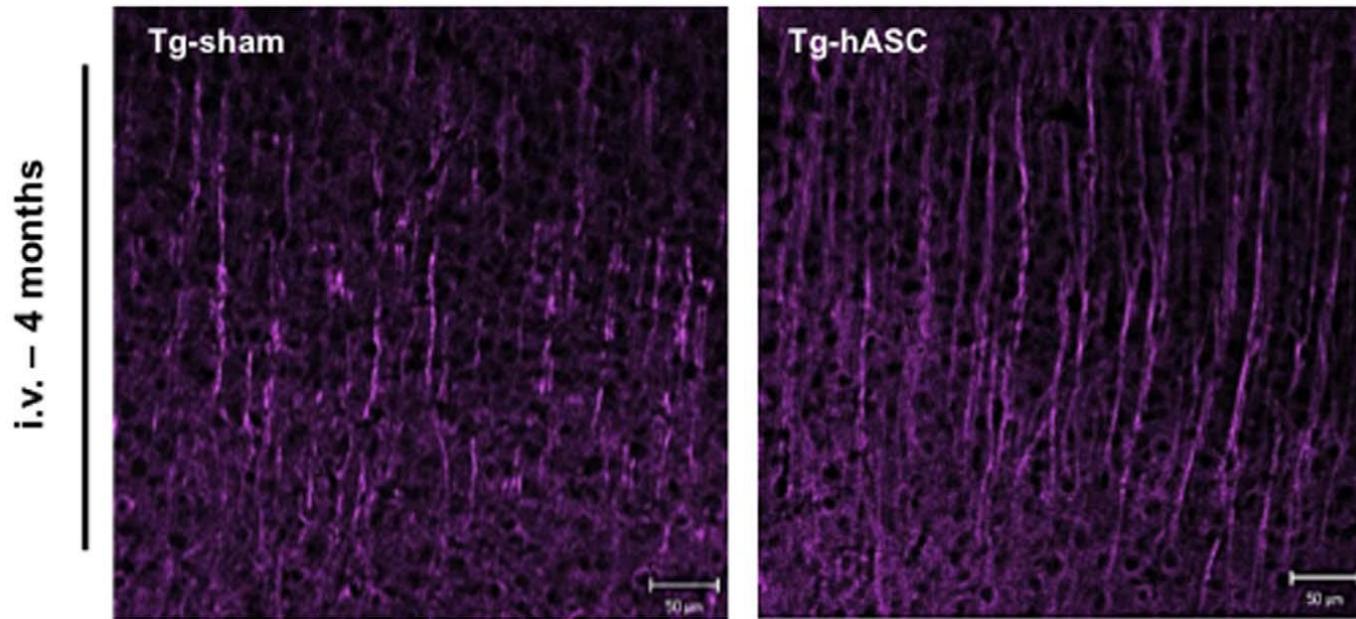
투여한 줄기세포가 신경세포로 분화



(Park DS et al., 2013)

Figure 6. Differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into astrocytes (GFAP-stained) or neurons (NF-H-stained) and expression of choline acetyltransferase (ChAT).

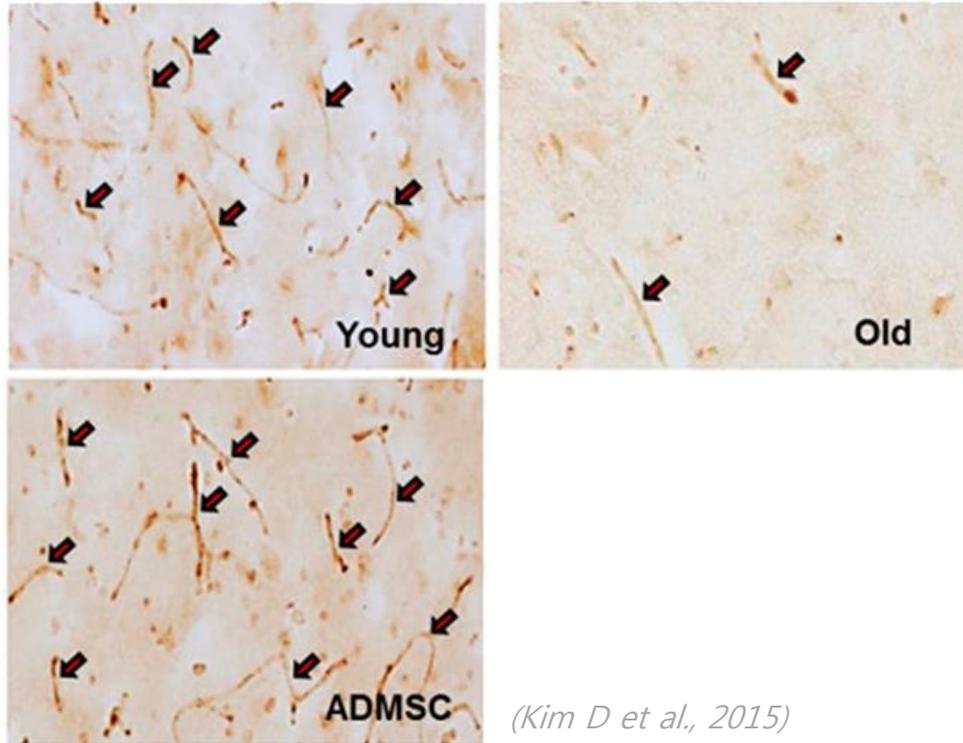
정맥 내로 투여한 줄기세포는
BBB를 통과하여 신경재생 유도



(Kim S et al., 2012)

Figure 7. Engrafted hAdMSCs changed morphology of neuronal dendrites in the brains of Tg2576 mice.

뇌혈관 재생 유도



Health Span-Extending Activity of Human Amniotic Membrane- and Adipose Tissue-Derived Stem Cells in F344 Rats. *Kim D et al., 2015*

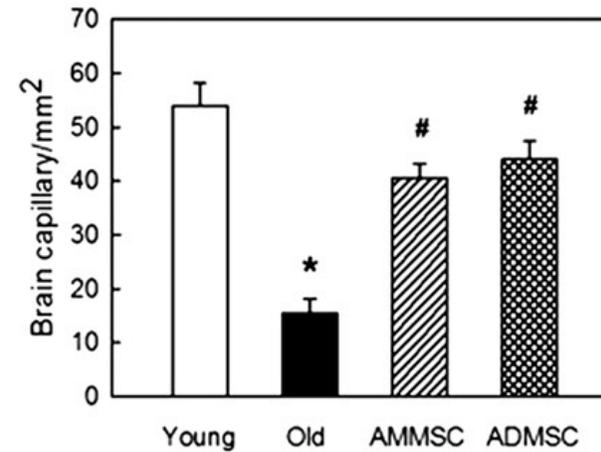
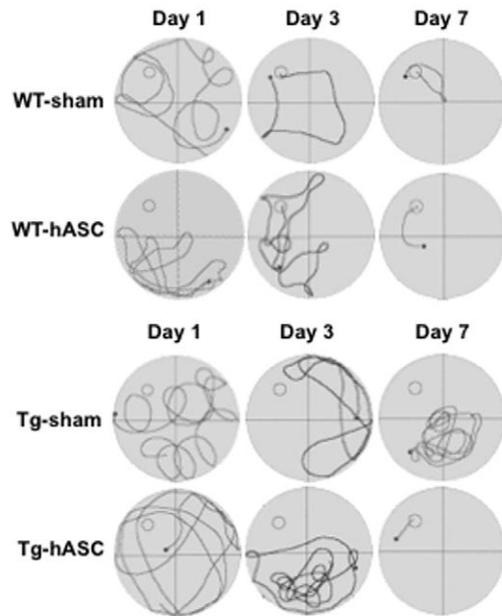
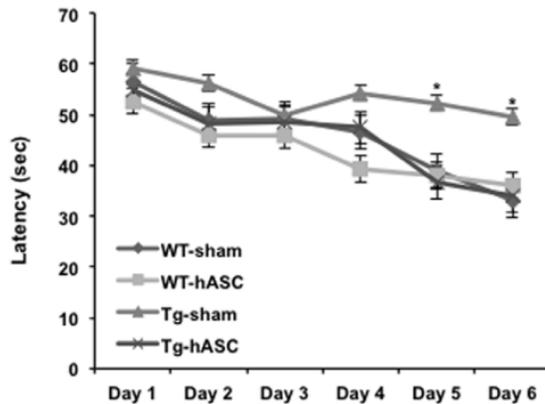


Figure 8. Transplanted stem cells increase microvessel density in the brain.

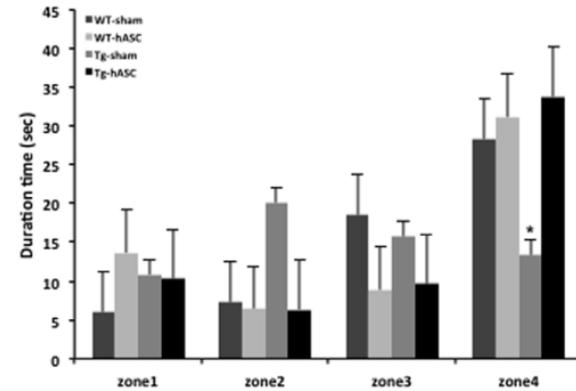
알츠하이머 모델 동물에서 기억력 개선 확인



(b) i.v. - training



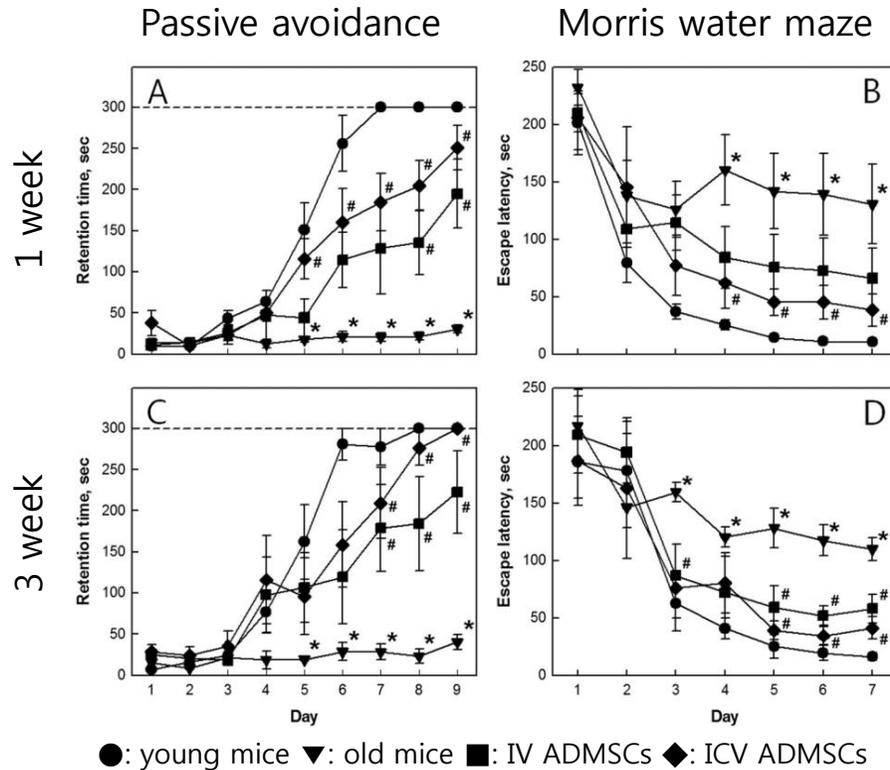
(c) i.v. - probe



(Kim S et al., 2012)

Figure 9. A Morris water maze task was performed 3 months after final intravenous hAdMSC injection. The path shapes of the movement of the mice during the training period were obtained.

노화된 동물에서 인지능력의 개선 확인



Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Cognitive Function and Physical Activity in Ageing Mice.
Park DS et al., 2013

Figure 10. Passive avoidance (A,C) and Morris water maze (B,D) performances of AdMSCs

알츠하이머 임상1/2상 미 FDA 임상 승인

A Phase 1/2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AstroStem, Autologous Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells, in Patients with Alzheimer's Disease

From: , Virginia [[@fda.hhs.gov](mailto: @fda.hhs.gov)]
Sent: Wednesday, November 23, 2016 9:57 AM
To:
Subject: IND 17201 Nature Cell Inc

The agency has reviewed your submission for IND 17201 'Autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cell'. The study has been approved to proceed, however, there are non-hold issues that need to be addressed in a separate amendment. You will receive a letter detailing the non-hold issues within 30-60 days and you can send your response electronically.

Thank you,
Virginia

Regulatory Product Manager
Center for Biologics Evaluations and Research
Office of Tissues and Advanced Therapies
U.S. Food and Drug Administration
Tel: (301) 348-3949



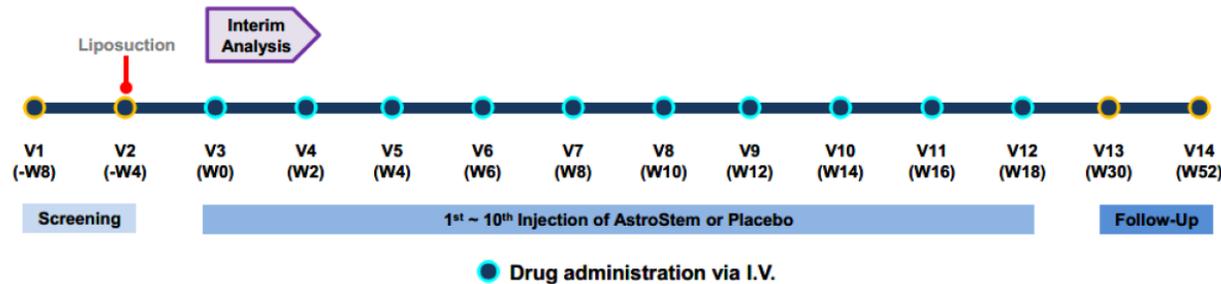
연구의 개요

- 피실험자: 알츠하이머 환자
- 무작위배정, 이중맹검, 위약대조군, 제1/2상 임상시험
- 세포 용량: 2×10^8 cells
- 투여 방법: 정맥 내 투여, 10회

FDA 임상 승인

알츠하이머 임상1/2상 초기 안전성 보고서 제출

- 총 60명 임상시험 대상자에게 10회 투여를 목표
- 현재까지 19명의 대상자가 등록되었으며 9명이 투여 중, 5명의 대상자에게 투여 완료



- 이 중 알케이오스스템을 2번 투여 받은 환자 4명을 대상으로 안전성 분석을 진행
- 안전성 분석은 vital sign과 adverse event를 평가

모든 대상자들의 vital sign을 줄기세포 투여 마다 측정하고, vital sign 값은 정상 범위를 유지하였고, 두 번의 투여 사이에 이상 변화는 없었다. 또한 모든 환자들에서 **약물과 관련된 어떠한 이상 반응도 나타나지 않았다.**

일본에서 알츠하이머에 대한 치료 승인(R-JAPAN)

네이처셀 '알츠하이머 치매 치료기술', 日 후생성 공식 승인

오복음 기자 | 승인 2018.04.12 15:23 | 댓글 0



[이뉴스투데이 오복음 기자] 네이처셀은 바이오스타 줄기세포기술연구원이 당 연구원 알츠하이머 치매 치료기술을 일본 후생성으로부터 공식 승인 받았다고 12일 밝혔다.

네이처셀, 알츠하이머 치매 줄기세포기술 日후생성 허가

(서울=뉴스1) 이영성 기자 | 2018-04-12 12:05 송고

기사보기

네티즌의견

좋아요 1개

공유하기

트윗

인쇄 | 확대 | 축소

한국 알츠하이머치매 환자,일본에서 네이처셀 줄기세포 치료 시작

일본 후쿠오카 트리니티클리닉에서 알츠하이머 치매 환자 3명에게 첫 투여

이권구 기자 | kwon9@yakup.com | [기자가 쓴 다른기사 보기](#)

미국 제약협회의 혁신 신약 후보로 선정

미국서 개발 중인 500개 파이프라인에 국산 치료제 '3개' 포함

美제약협회, 신경계 혁신 신약후보 'VM202-아피톡스' 등 소개

남두현 기자 승인 2018.04.24 06:00 최종 수정 2018.04.24 06:00

2018 Medicines in Development for Neurological Disorders
A Report on Disorders of the Brain, Spinal Cord and Nerves

Alzheimer's Disease Drug Name	Sponsor	Indication	Phase of Development
ALZ-801 (amyloid beta-protein inhibitor)	Alzheon Framingham, MA	mild Alzheimer's disease (Fast Track) (homozygous APOE4/4 genotype)	Phase II www.alzheon.com
		mild Alzheimer's disease (heterozygous APOE4 genotype)	Phase II www.alzheon.com
ALZT-OP1 (amyloid beta-protein inhibitor/ inflammation mediator inhibitor)	AZTherapies Boston, MA	Alzheimer's disease	Phase III www.aztherapies.com
AMG520 (CNP520) (BACE1 protein inhibitor)	Amgen Thousand Oaks, CA Novartis Pharmaceuticals East Hanover, NJ	Alzheimer's disease (Fast Track)	Phase II/III www.amgen.com www.novartis.com
ANAVEX™ 2-73 (M1 muscarinic receptor agonist/ intracellular sigma 1 receptor agonist)	Anavex Life Sciences New York, NY	Alzheimer's disease (see also epilepsy, genetic, Parkinson's)	Phase II www.anavex.com
AstroStem mesenchymal stem cell therapy	Nature Cell Seoul, South Korea	Alzheimer's disease	Phase I/II www.naturecell.co.kr

[그림1] New report shows over 500 medicines
in development for neurological disorders,
PhRMA, 2018.4.18

향후 계획 - 엑소좀

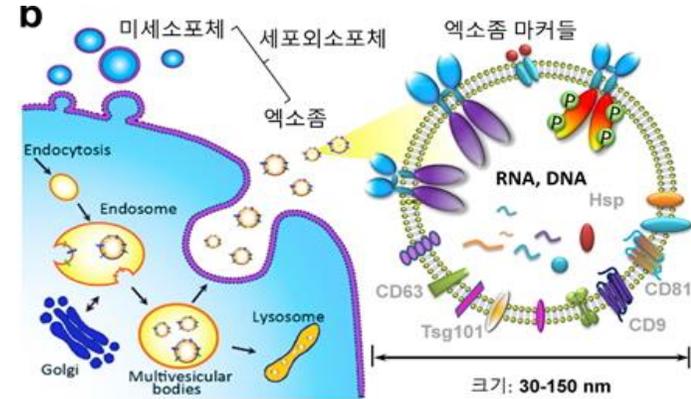
- 엑소좀 (Extracellular vesicles)?
 - 세포가 세포외부로 방출하는 소낭
 - 30~150 nm 정도의 직경
 - DNA, RNA, 펩타이드 등의 단백질, 지질등으로 이루어진 정보 포함
 - TSG10, CD63 등

• 엑소좀 연구

[Front Mol Neurosci.](#) 2017 10:276.
Extracellular Vesicles in Brain Tumors and Neurodegenerative Diseases.

[FASEB J.](#) 2018 32(2):654-668. **Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice.**

[Biomed Environ Sci.](#) 2018 31(2):87-96.
The Serum Exosome Derived MicroRNA-135a, -193b, and -384 Were Potential Alzheimer's Disease Biomarkers.



<http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2712>

Cancer detection
: Lung, Breast, Prostate

Neurodegenerative disease detection
: Alzheimer's disease

Multiplexing of exosomal miRNAs

Exosome drug delivery system

Exosomes

On-chip detection of exosomal miRNAs

Exosome therapeutics

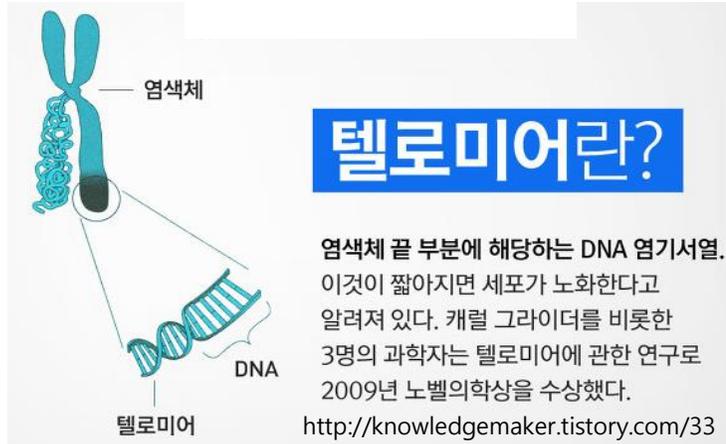
Biomarkers
Disease diagnosis

Drug delivery
Therapeutic drug

<https://sites.google.com/site/cellenglab/research-areas>

향후 계획
- 텔로미어

- 텔로미어?
 - 염색체 말단 부위
 - 노화 시계 또는 세포 타이머



- 텔로미어와 알츠하이머

Telomere shortening and Alzheimer's disease.

Neuromolecular Med. (2013)

- Telomere shortening has been associated with cognitive impairment, amyloid pathology

Longitudinal telomere shortening and early Alzheimer's disease progression in adults with down syndrome. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017 Dec;174(8):772-778

Short telomere length is associated with impaired cognitive performance in European ancestry cohorts. Transl Psychiatry. 2017 Apr 18;7(4):e1100. doi: 10.1038/tp.2017.73

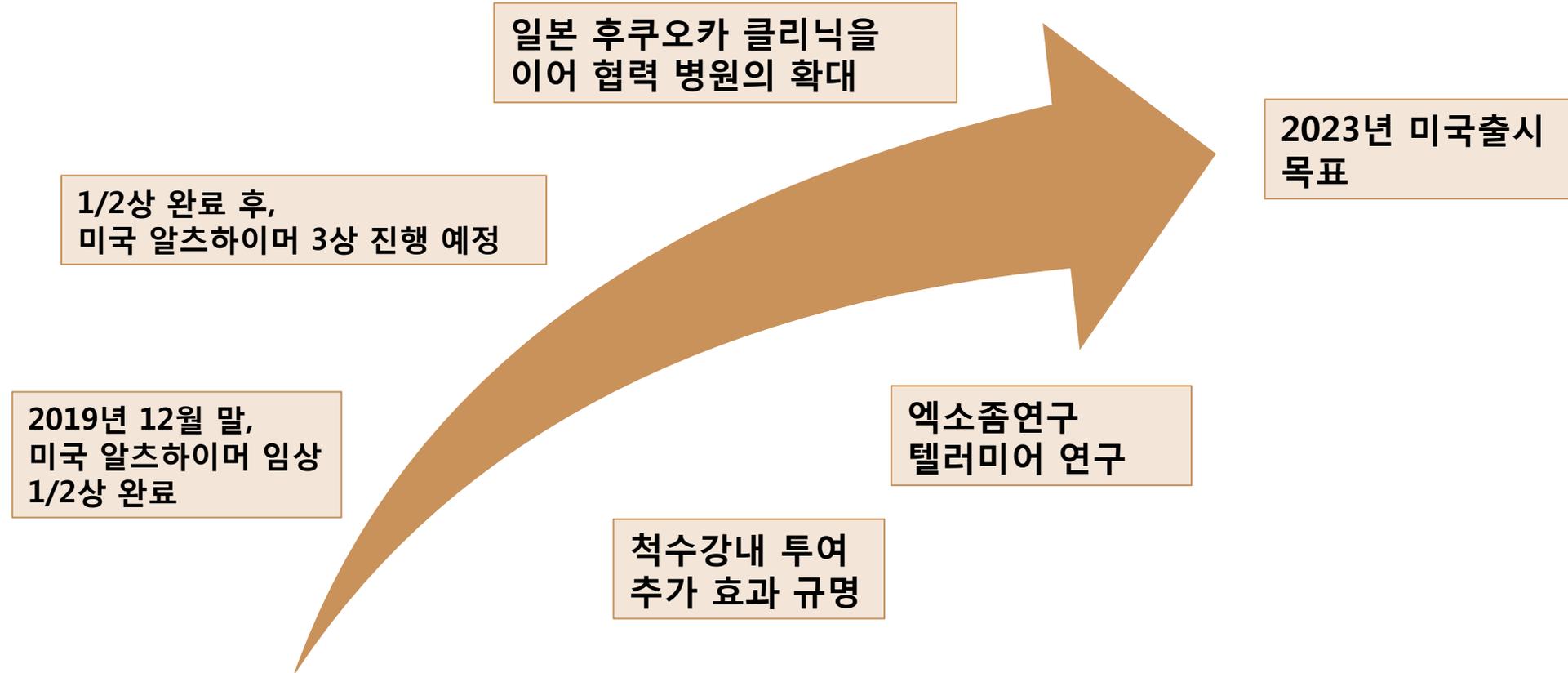
- 텔로미어와 노화/수명의 관계

- Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice, *Nature* 469, 102-106, 2011
- Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer, *EMBO Molecular Medicine* 4, 691-704, 2012



<http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2468>

ALKOSTEM 향후 계획



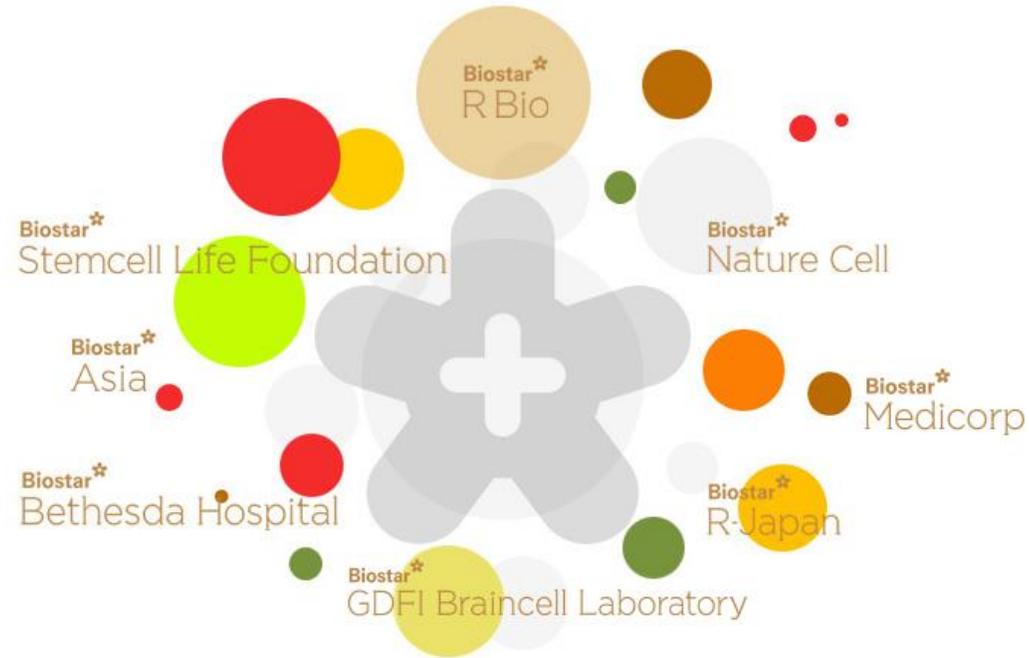


자가 지방 줄기세포로 알츠하이머의 치료 시대 개막

References

- [1] Safety of Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Animals and Humans. Ra JC, Shin IS, Kim SH, Kang SK, Kang BC, Lee HY, Kim YJ, Jo JY, Yoon EJ, Choi HJ, Kwon E. 2011
- [2] Effect of the multiple intravenous administration of cultured human autologous adipose-derived stem cells on tumor biomarker levels. Ra JC, Kim YJ, Kim EY. 2017
- [3] The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. Kim S, Chang KA, Kim Ja, Park HG, Ra JC, Kim HS, Suh YH. 2012
- [4] Health Span-Extending Activity of Human Amniotic Membrane- and Adipose Tissue-Derived Stem Cells in F344 Rats. Kim D, Kyung J, Park DS, Choi EK, Kim KS, Shin K, Lee H, Shin IS, Kang SK, Ra JC, Kim YB. 2015
- [5] Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Cognitive Function and Physical Activity in Ageing Mice. Park DS, Yang G, Bae DK, Lee SH, Yang YH, Kyung J, Kim D, Choi EK, Choi KC, Kim SU, Kang SK, Ra JC, Kim YB. 2013
- [6] New report shows over 500 medicines in development for neurological disorders, PhRMA, 2018.4.18

세계최초 중증퇴행성관절염 자가줄기세포 치료제
조인트스템 (JOINTSTEM)



우리나라 줄기세포 기술진이

세계 최초 자가 줄기세포 치료제 개발에 성공

1회 주사, 수술이 필요없음, 안전함(중대이상반응 전무)

조인트스템 (JointStem)

- **성상**

무색 투명한 주사기에 충전된 미황색 또는 미황적색의 세포 현탁 주사제

- **효능효과**

K-L grade 3 이상인 중증 무릎 퇴행성 관절염 환자에서 관절기능의 개선

- **용법용량**

동 제품 (1×10^8 cells/3ml)을 환자의 무릎 관절강 내로 30초 이상의 시간을 가지고 천천히 주사합니다

기원 및 개발경위

- ❖ 2005년, 지방 줄기세포 배양 기술 개발 및 특허 출원
- ❖ 2006년, 건국대 수의과 정순욱 교수팀과 비임상 효능 시험 공동 연구
- ❖ 2007년, 상품명으로 “조인트스템” 결정
- ❖ 2008년, 임상 1/2상에 대한 식약처 승인(생물의약품정책과-457호) 및 임상시험 개시
- ❖ 2013년, 임상 1/2상 완료 및 2014년, Stem Cell 저널에 발표 (2014 May)
- ❖ 2014년, 임상 2상에 대한 미 FDA 승인 (IND 15489)
임상 2b/3상에 대한 식약처 승인 (임상제도과-5066)
충북대 김윤배 교수팀과 연골재생 효능 및 기전 연구 진행
안전성평가연구소에 의뢰 분포 및 중양원성 시험
- ❖ 2016년, 한국 임상 2b상 종료, 미국 임상 2상 시작
- ❖ 2017년 2월, 미국 임상 2상 조기 종료를 위한 IRB 승인 (MOD00217001)
- ❖ 2017년 4월, 중앙약사심의위원회-조인트스템의 조건부 허가 대상 논의
- ❖ 2017년 6월, 조건부 제조품목허가 신청 완료
- ❖ 2017년 7월, 임상 1/2상 2년 추적관찰에 대한 논문 발표(Am J Sports Med. 2017)
- ❖ 2018년 3월, 식약처 중앙 약심 (전문가회의), 조건부 허가 반려

약리작용기전

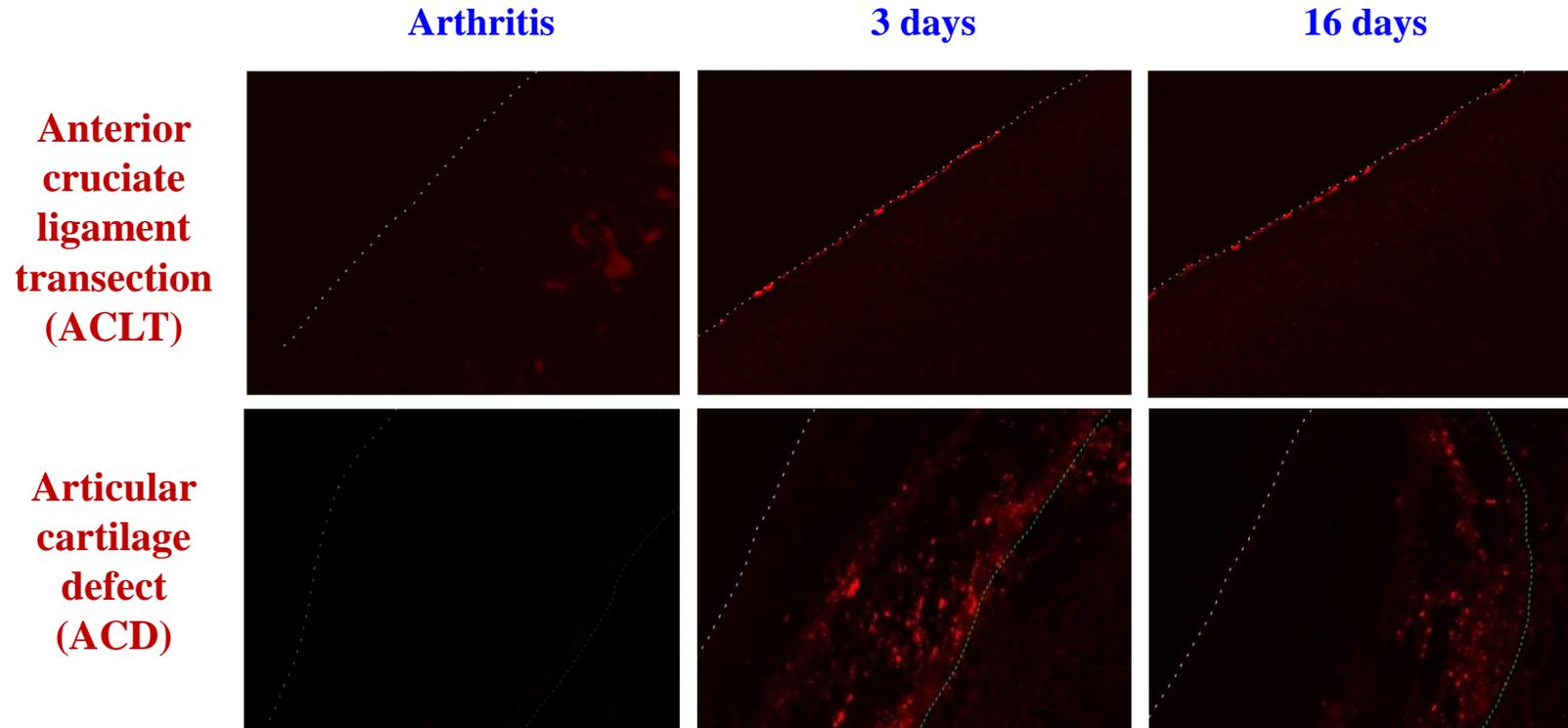
● 기전 연구

- 투여된 줄기세포는 손상된 연골부위로 이주 및 손상 부위 연골조직에 부착하여 직접적인 연골 분화
- 줄기세포가 분비한 TSP-2등 사이토카인에 의한 기존 연골 조직 내 연골전구세포의 증식 및 분화 유도를 통해 간접적인 연골 재생을 촉진함.
- 역가 인자로 TSP-2 선정

● 비임상 효능 평가

그룹	Modified K-L radiographic score		macroscopic changes		비고
	8주	20주	8주	20주	
식염수	9.6±0.57	9.4±0.31	13.1±2.59	14.8±1.40	투여된 줄기세포가 용량 의존적으로 연골 재생 효과를 보였으나, 식염수 투여군은 악화됨
저용량 (1.7X10 ⁶)	8.5±0.58	9.1±0.17	12.8±1.27	11.2±0.65	
중용량 (7.5X10 ⁶)	8.3±0.61	8.0±0.48	10.2±1.86	10.2±0.83	
고용량 (1.7X10 ⁷)	7.6±0.40	7.5±0.28	8.1±2.36	7.7±1.09	

Attachment of PKH26-labeled ADMSCs



Detection of **PKH26 fluorescence** 3 and 16 days after administration of PKH26-labeled hADMSC (1.7×10^7 cells) in ACLT and ACD model rabbits
A hole (**5 mm in diameter & 2 mm in depth**) in **ACD model** was made in the central part of the medial femoral condyle

자가 지방줄기세포 (조인트스템)의 탁월한 안전성 입증

- 조인트스템의 모든 임상시험 기간 동안 중대한 이상반응이 발생하지 않음 (0%)
- 조인트스템의 모든 임상시험에서 다음과 같은 이상반응은 발생함

구분	한국 임상 1/2상			한국 임상 2b상			미국 임상 2상		
	N	%	Case	N	%	Case	N	%	Case
관절통	2	11.11%	3	6	50.00%	15	12	92.31%	17
근육 경련	-	-	-	-	-	-	1	7.69%	1

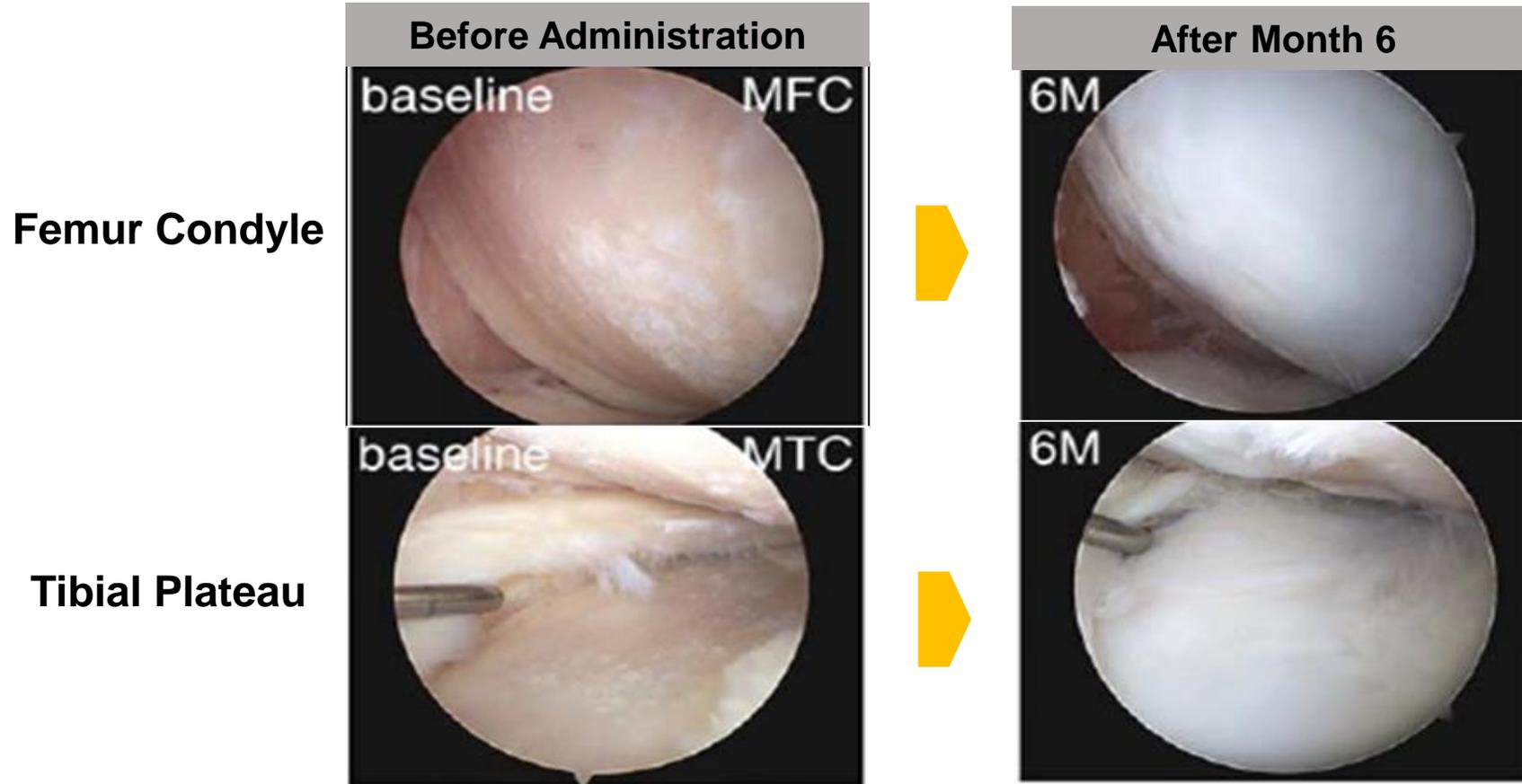
- 이상반응들은 의사의 적절한 처방 및 치료에 따라 수 일 내 쉽게 해결됨

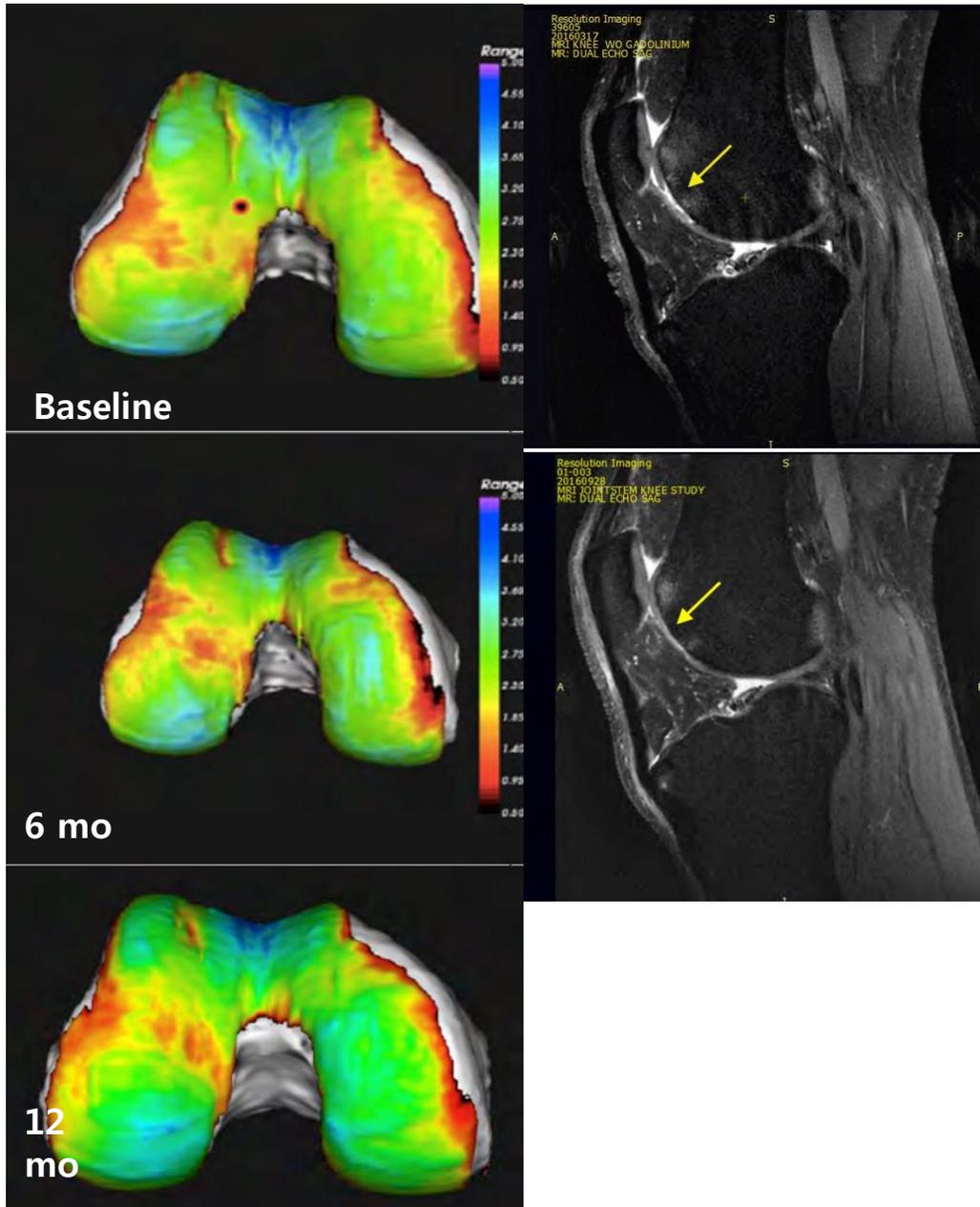
조인트시스템의 유효성 (MRI)

MRI	Base line 대비 개선을 Treatment Group							
	Improvement		No Change		Progress		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
6 mon	6	46.15	0	0.00	7	53.85	13	100.00
12 mon	5	55.56	1	11.11	3	33.33	9	100.00
6개월 대비 12개월 개선을 Treatment Group (N=9)								
			N	%	Total			
MRI scan	Improvement			6	66.67	6		
	Progress			3	33.33	3		
	Total			9	100.00	9		

조인트스텨의 유효성 (MRI)

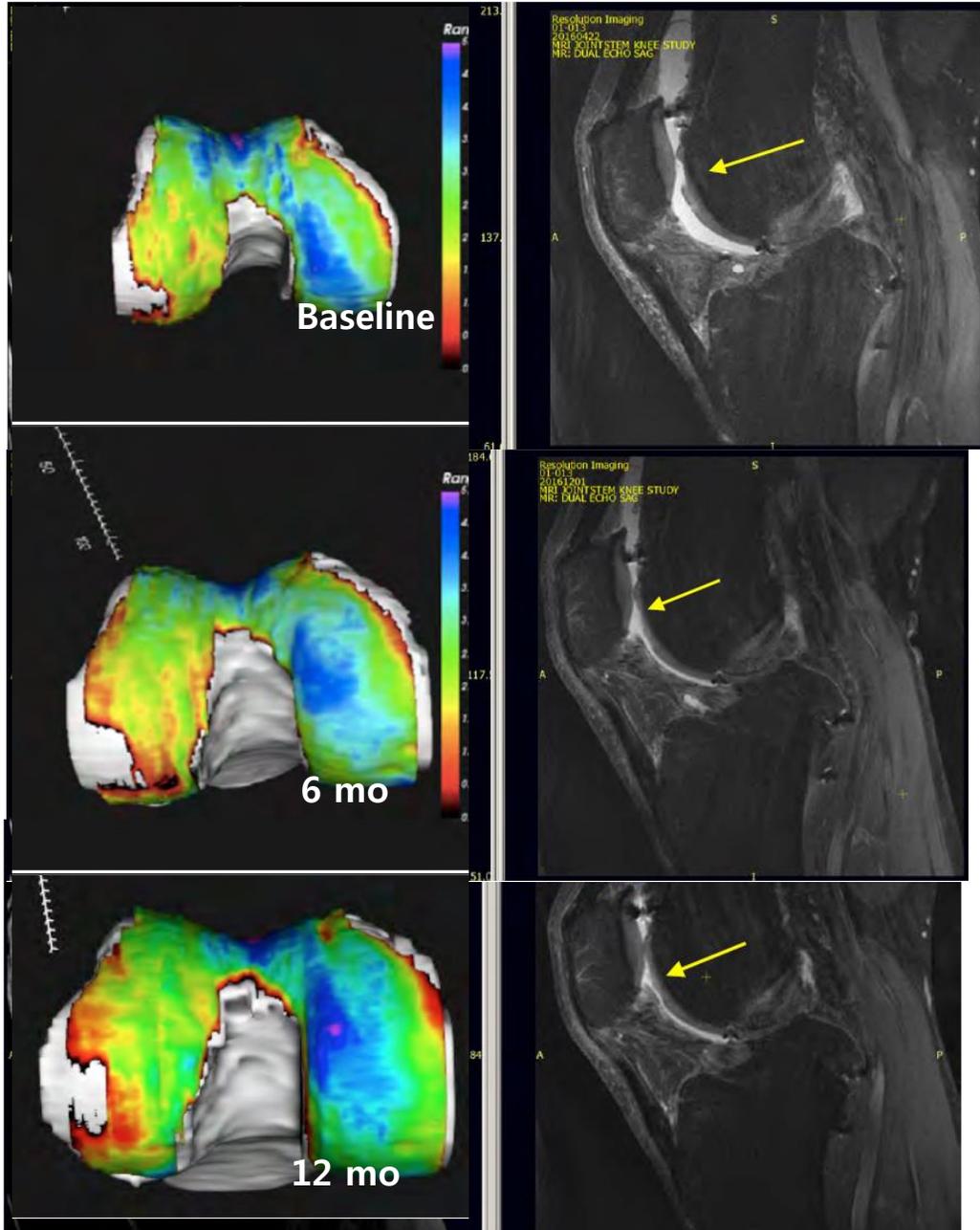
Boramae Hospital, Phase 1/2, Patient: BGS / Female / 64-yr





미국 2상
MRI - Subject ID : 01 - 003

- Med Condyle: Thickness stable compared to 6 mo. study
- Lat Condyle: Mixed Changes
- Trochlea: Mild increase
- Med Tib: Increased Thickness
- Lat Tib: Thickness Stable



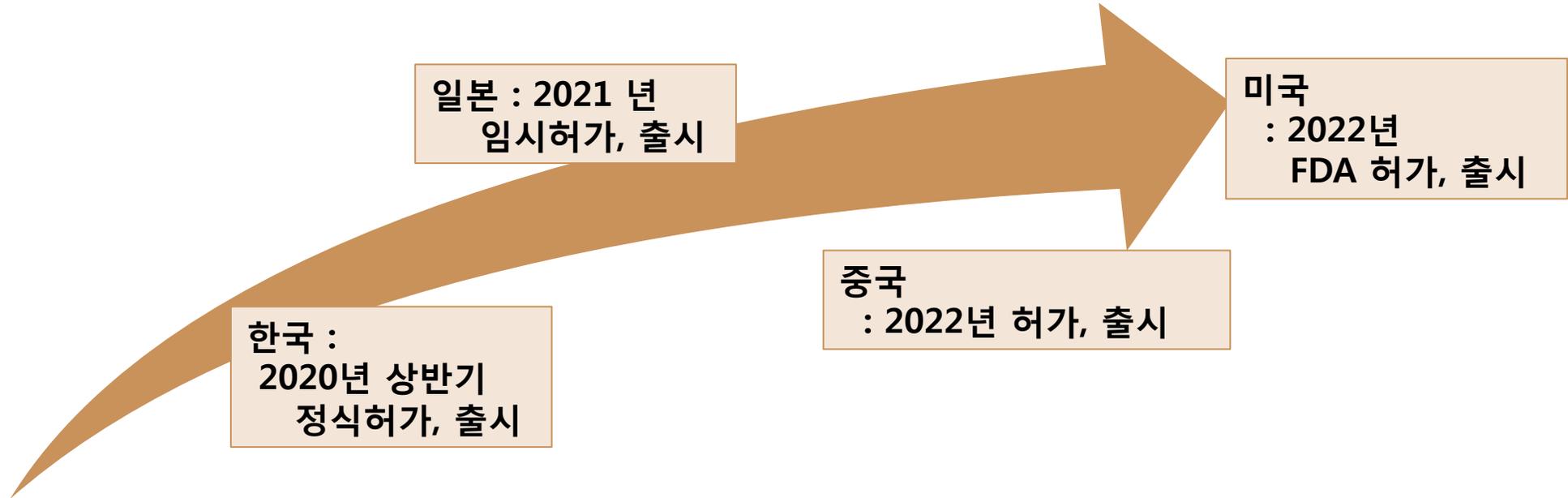
미국 2상
MRI - Subject ID: 01 - 013

- Lat Condyle: Mixed changes surrounding cartilage defect. Thickness around has increased.
- Trochlea: Medial trochlea cartilage some increase in thickness.
- Lateral tibia: Mixed changes; Denuded area surrounding cartilage shows mild increase thickness.

조인트스템® 은

1. 국내외 중증 퇴행성 관절염 환자에게 새로운 치료 기회를 제공
 - 수술방법이 아닌 국소 주사 (vs 타 세포치료제)
 - 별다른 부작용 염려 없이 안전하게 (vs 유전자치료제)
2. 100% 국내 기술로 개발된 세계최초 자가 줄기세포 치료제
 - 한국에서의 허가를 기반으로 해외시장 개척의 가속화
3. 한국환자가 일본에 가서 치료받지 않아도 됨
 - 일본에서 재생의료기술로 승인 (2015.11)
 - 지난 2년간 2659명 한국환자 일본에서 치료
4. 해외환자 유치를 통한 국부 창출과 국내 의료산업에 도움

JOINTSTEM 향후 계획



	2019	2020	2021	2022	
한국	→				3상 완료 (2020년상반기)
일본	→	→			2b상 완료 (2020년)
미국	→	→	→		3상 완료 (2022년)
중국	→	→	→		2b, 3상완료 (2022년)

IR 2018

III. 줄기세포 재생의료사업

1. R-JAPAN의 줄기세포 재생의료사업
2. 재생의료용 배지공급사업
3. Global Network 구축

(주)네이처셀

줄기세포
치료제
(의약품)

“약사법”

신약개발절차에 따라 병증별 상업임상
(1,2,3 상)을 마치고신약에 대한 품목허가

신약개발절차(약 5 ~ 10년 소요)
병증별 치료제 품목허가

각 국가별 약사법에 따라
신약개발절차 (상업임상) 진행

3가지 치료제에 대하여 한국,
미국에서 상업임상진행

R-BIO(한국)
네이처셀(GLOBAL)

줄기세포
재생의료
(의료기술)

“재생의료법”

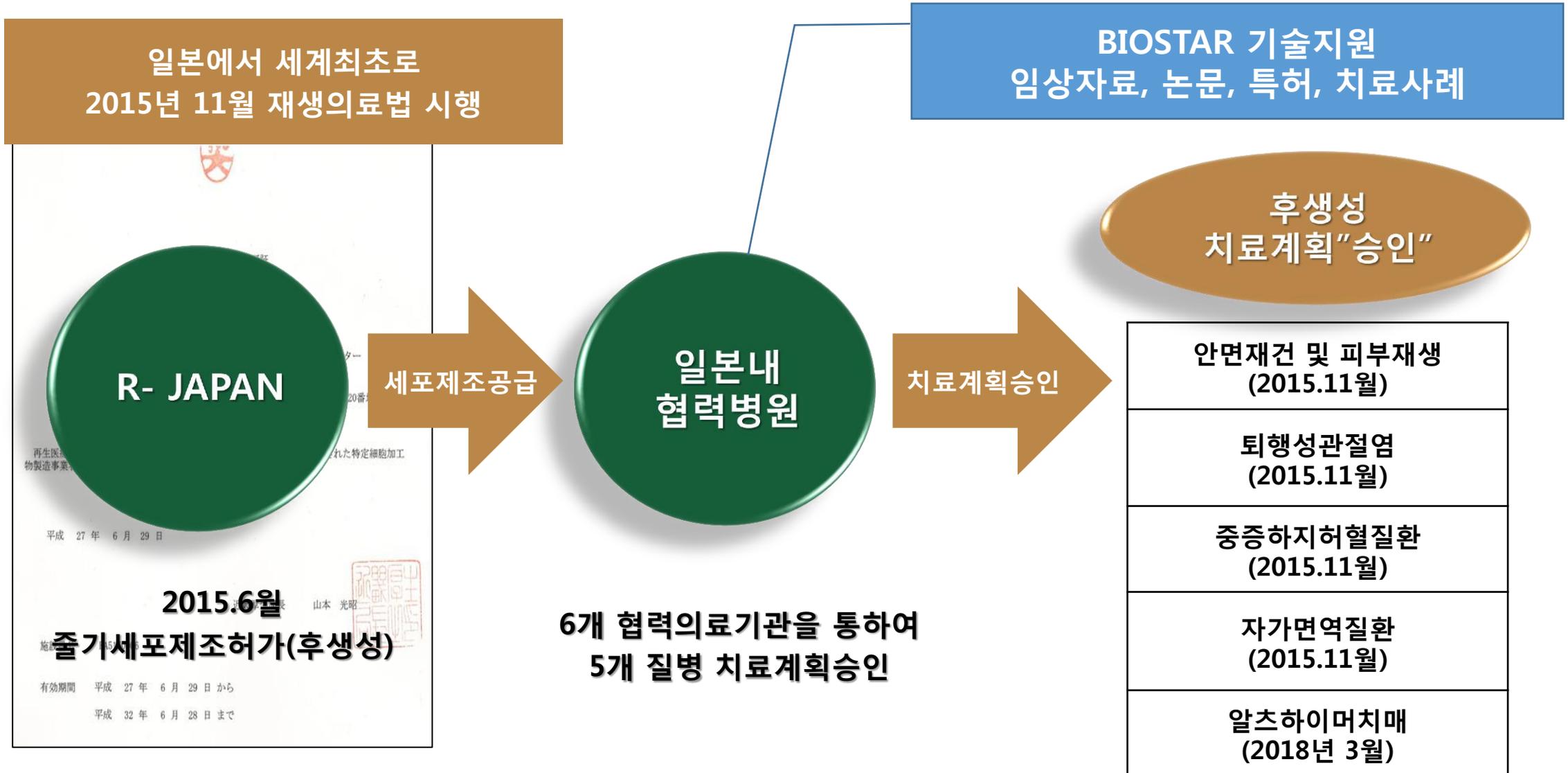
줄기세포에 대한 안전성(제조허가)을 확
보 후 병증별 치료계획승인을 받은 의료
기관에서 의료기술로서 상용화

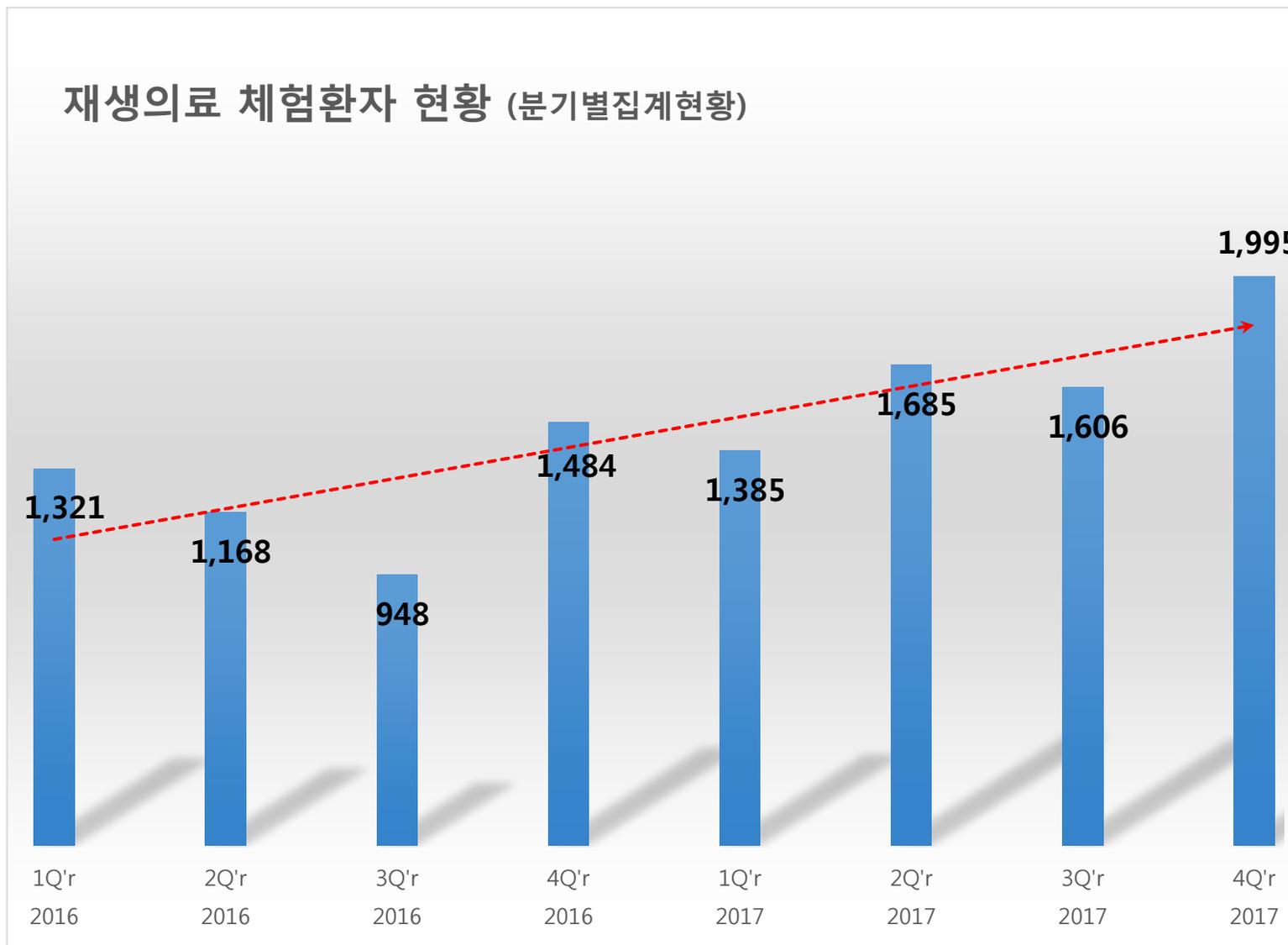
줄기세포제조허가(제조업체)
병증별 치료계획승인(치료병원)
치료계획승인 3 ~ 6개월

일본에서 세계최초로
2015년 11월 재생의료법 시행

한국에서는 2016년 “재생의료법”
국회안건발의

일본국 소재
“R-JAPAN”





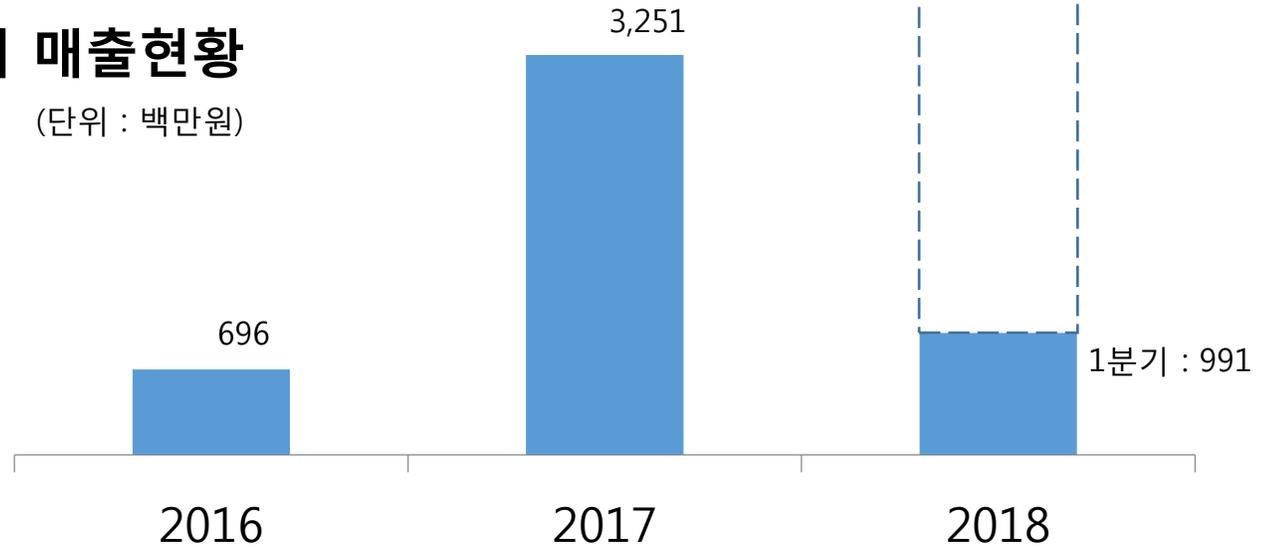
줄기세포 배양용 배지 - 줄기세포의 안전성과 유효성을 확보하는 첨단기술의 집합체

- 정맥 투여용으로 **작게** 줄기세포를 만드는 배지 조성물 관련 특허
- 혈청을 함유하는 줄기세포 **보관 안전성 증진용** 조성물 관련 특허

네이처셀 재생의료용 배지 제조
R-JAPAN에 공급

배지 매출현황

(단위 : 백만원)

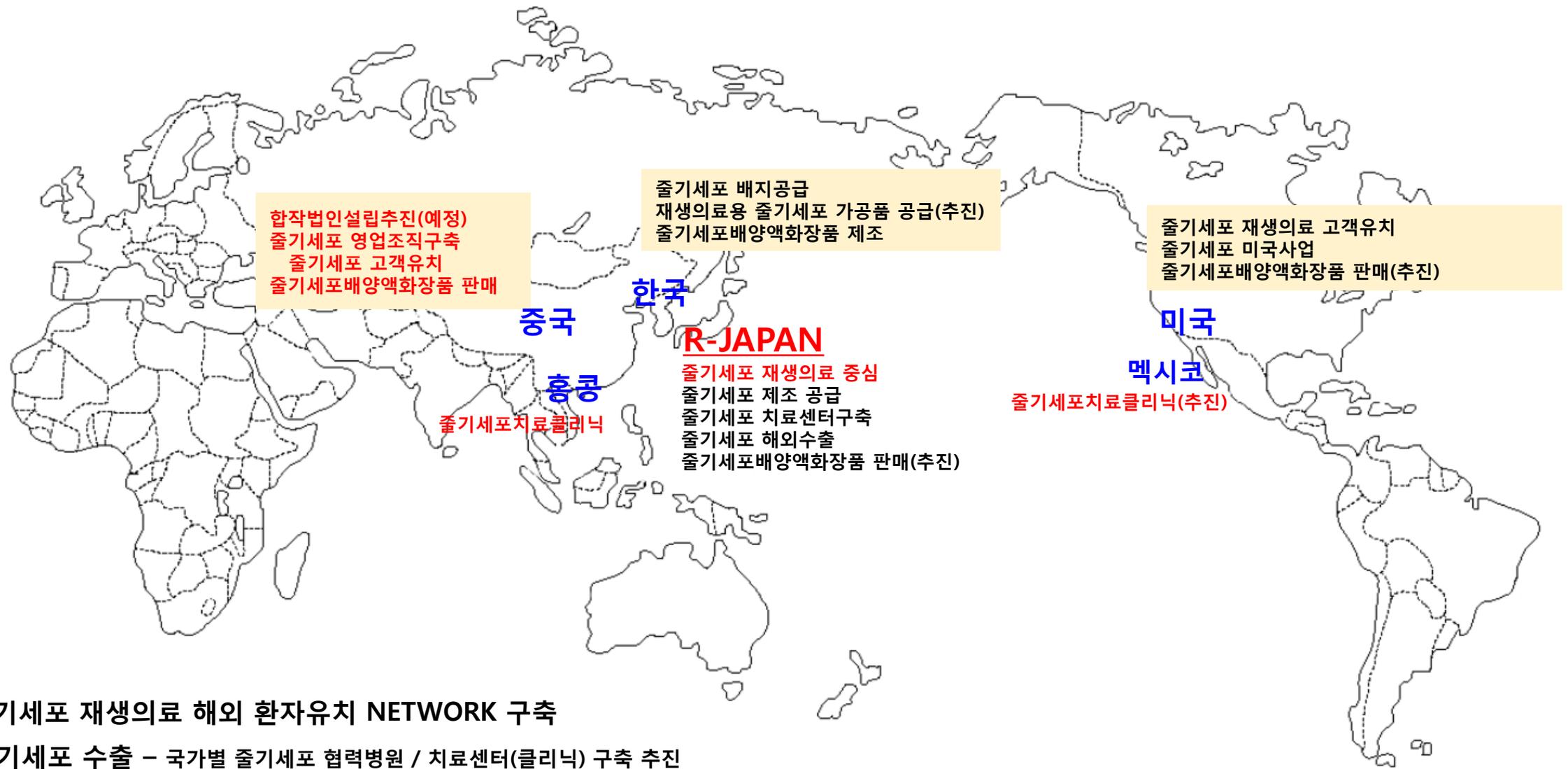


재생의료사업의 중심 R-JAPAN의 신규 치료센터 및 배양센터구축



1. 소재지 : 오사카부 이즈미사노시(간사이공항 20분)
2. 부지 크기: 826평(2,730.51㎡)
3. 부지/건물매입 : 4억 100만엔(2018.4월)
4. 사용용도
 - 줄기세포 치료센터
 - 줄기세포 배양센터
 - 줄기세포 기술연구소





줄기세포 재생의료 해외 환자유치 NETWORK 구축

줄기세포 수출 - 국가별 줄기세포 협력병원 / 치료센터(클리닉) 구축 추진

줄기세포 배양액 화장품에 대한 직접 판매망의 구축

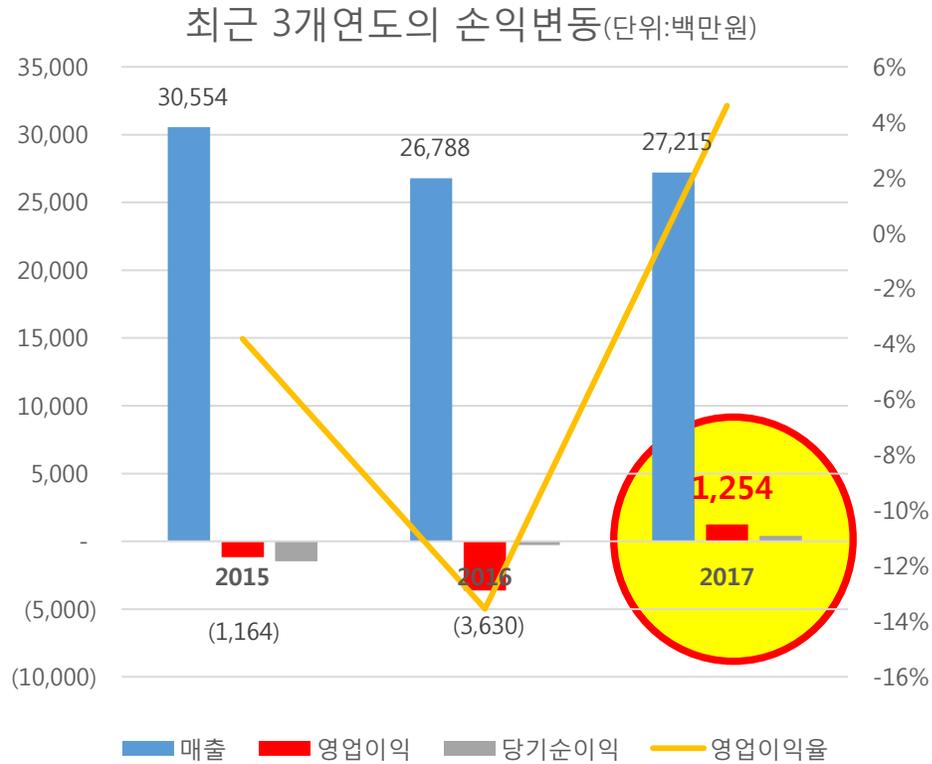
IR 2018

IV. 2018 사업계획

1. 재무안전성 확보
2. 사업성장성 확보

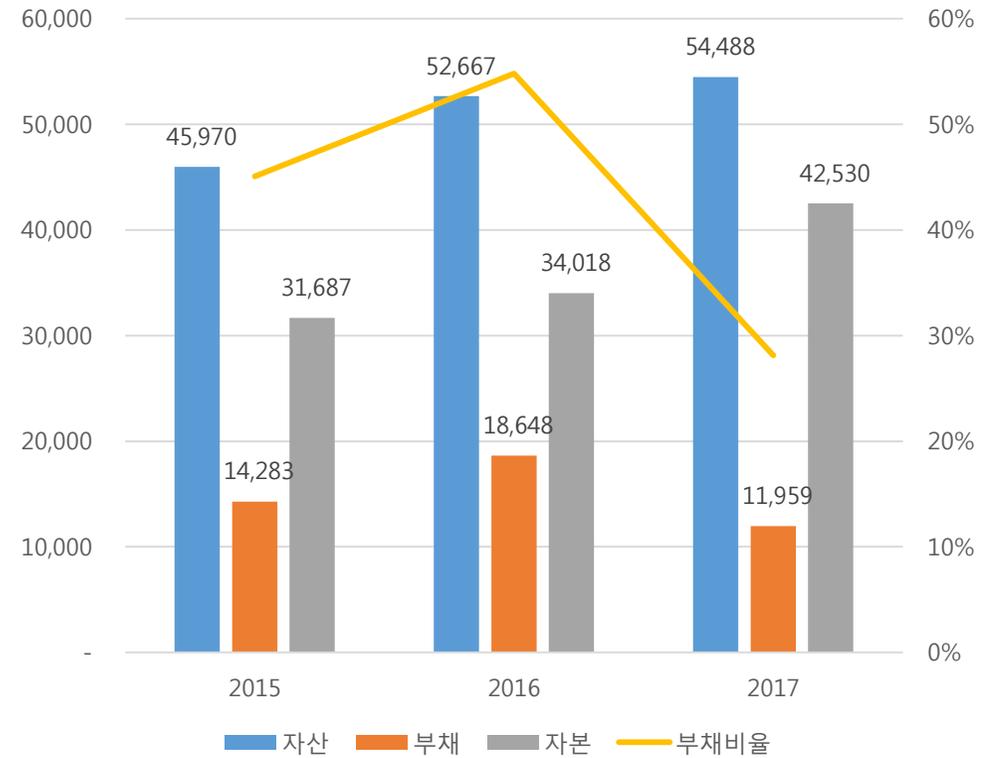
(주)네이처셀

영업이익/ 당기순이익 흑자전환



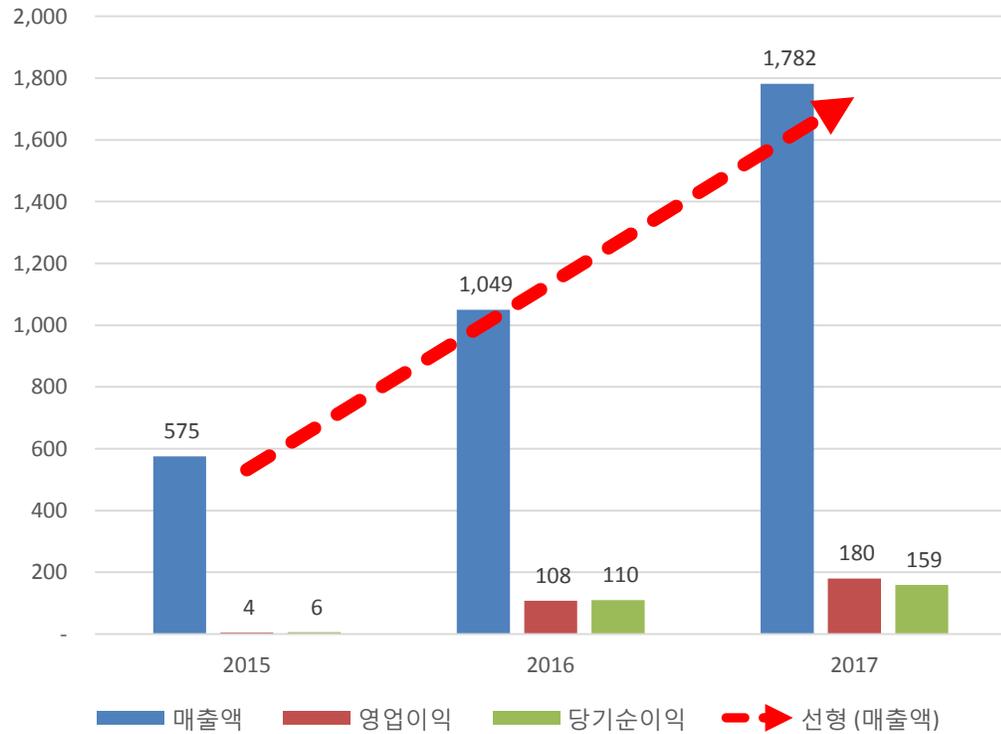
안정적인 재무건전성의 유지 2017년 부채비율 30% 미만

최근 3개연도의 재무상황변동(단위:백만원)



줄기세포 재생의료사업의 높은 성장률

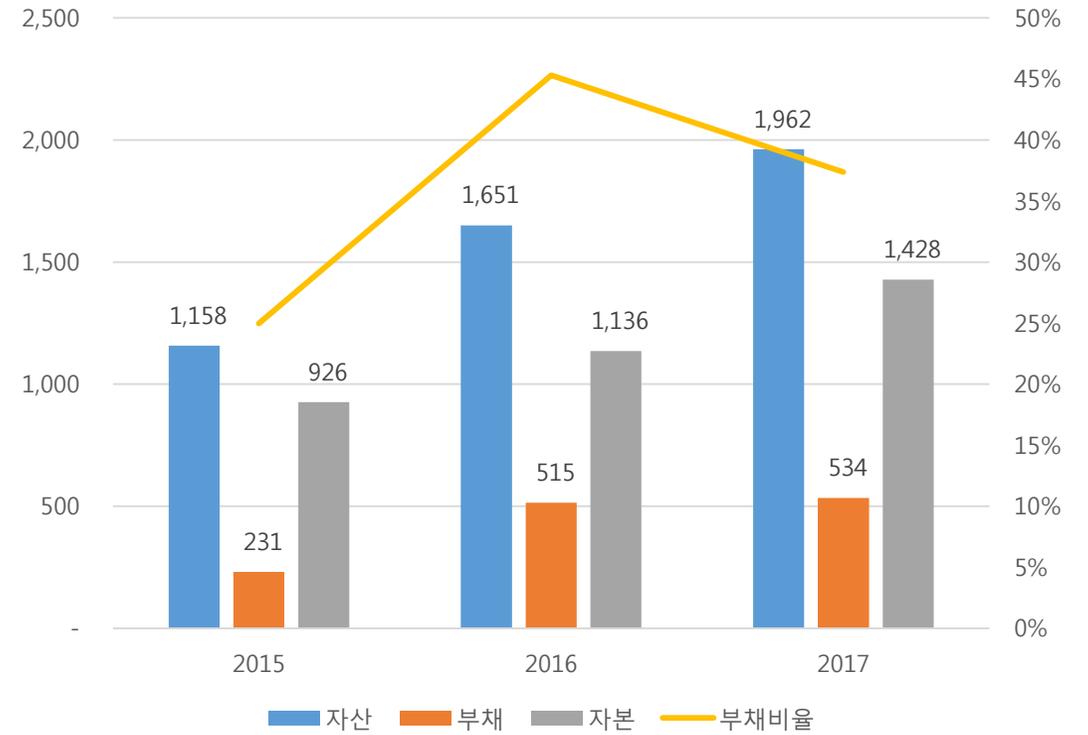
최근 3개연도의 손익변동 (단위: 백만원)



안정적인 재무건정성의 유지

2017년 부채비율 40% 미만

최근 3개연도의 재무상황변동 (단위: 백만원)



줄기세포사업 강화를 통한 성장동력 및 수익성 확보

퇴행성관절염 치료제(JOINTSTEM) 수출

- 제3시장을 대상으로 한 조인트스템 수출 추진
- 현지 임상없이 허가를 득할 수 있는 국가

줄기세포 배양액 화장품 마케팅 확대

- 홈쇼핑개시 : 6월 중 개시예정
- 화장품 사업의 국내 판매망 구축 : 네이처셀 뷰티샵 (여의도, 대치, 청담, 해운대..)
- 해외 유통망 구축 : 일본 출시 9월, 미국 출시 10월, 중국 직판 유통망 구축

애완동물용 줄기세포 치료사업 개시

- 동물진료법인 설립(Navicell), 청담동물줄기세포치료센터 개설 예정
- 애완동물 사업 국내 시장규모 2020년 6조 규모 추정

양막줄기세포 보관사업 / 화상치료제 개발

- 출산시 확보가 가능하고 중간엽줄기세포가 풍부함 : 제대혈 조혈모세포 한계 극복
- 글로벌 줄기세포은행시장이 2018년 63억달러에서 2023년 83억 달러로 성장전망
- 산부인과병원 제휴를 통한 양막줄기세포보관의 홍보 및 청약 진행

줄기세포사업 강화를 통한 성장동력 및 수익성 확보

줄기세포 치료제 글로벌임상 성공적 추진

- **JOINTSTEM(퇴행성관절염치료제)**

- 한국 : 임상 3상 개시
- 미국, 일본 : 임상 2b상 개시
- 중국 : 임상 3상 신청

- **ALKOSTEM(알츠하이머치매치료제)**

- 미국 : 임상 1 / 2상 진행
- 한국 : 임상 1 / 2상 승인

- **ASTROSTEM (척수손상치료제)**

- 미국 : 임상 2상 승인

- **PARKOSTEM(파킨슨병치료제)**

- 미국 : 임상 1 / 2상 승인

The background features a vibrant rainbow with curved bands of red, orange, yellow, green, blue, and purple. Overlaid on the left side is a faint, semi-transparent graphic of a gear with a plus sign inside it.

IR 2018

V. 2021 그리고 2023

(주)네이처셀

줄기세포 재생의료 글로벌 리더로 나아갑니다

줄기세포사업 매출 및 영업이익 목표

(단위 : 억원)

		2017(실적)	2021(목표)	2023(목표)
줄기세포 사업매출		63	5,100	10,000
JOINTSTEM	국내		1,500	1,700
	수출		1,000	1,000
	중국			1,000
	일본			1,000
	미국			1,500
VASCOSTEM	국내		500	800
	수출		500	1,000
배지매출			1,000	1,200
줄기세포배양액 화장품			600	800
영업이익		22	2,550	5,500

줄기세포 재생의료 글로벌 리더로 나아갑니다

줄기세포 치료제 글로벌 임상 성공적인 진행

줄기세포치료제	2021	2023
JOINTSTEM	<ul style="list-style-type: none"> • 한국 : 품목허가, 출시 • 미국 : 3상 진행 • 중국 : 3상 진행 • 일본 : 조건부 허가, 출시 	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 2022년 허가, 출시 • 중국 : 2022년 출시
ALKOSTEM	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 2상 완료 	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 3상 완료, 허가
AJOSTEM	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 2상 완료 	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 3상 완료 , 허가
PARKOSTEM	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 2상 진행 	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 3상 진행
ASTROSTEM	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 2상 진행 	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 : 3상 진행



감사합니다

**연락처: 반은종 부사장
(010-8783-0671)**