作成／更新日:令和 8 年 5 月 18 日
課題管理番号: 25bm1223015h0003

日本医療研究開発機構
再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：
（日本語）**バイオ 3D プリンタで作製した三次元移植組織を用いる革新的歯周組織再生療法の開発**
（英　語）Development of promising periodontal regenerative therapy using 3D grafting tissue fabricated by a bio-3D printer

研究開発実施期間：令和 5 年 6 月 28 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者　氏名：（日本語）加治屋　幹人
（英　語）KAJIYA MIKIHITO

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）**国立大学法人広島大学　病院口腔先端治療開発学・教授**
（英　語）Hiroshima University, Department of Innovation and Precision Dentistry, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

歯周炎は細菌感染に対する宿主の免疫応答の結果、セメント質・歯周靭帯・歯槽骨からなる歯周組織が崩壊する、炎症性組織破壊疾患である。特に、既存治療法で効果的な歯周組織再生が得られず、歯の喪失に至る重度歯周炎患者が本邦に数百万人存在している。重度歯周炎や歯の喪失は、摂食障害・審美障害のみならず、糖尿病や関節リウマチ、認知症等の他疾患の増悪因子となることが知られている。したがって、重度歯周炎患者に対しても有効な革新的歯周組織再生療法の開発は、広く国民の健康増進に貢献する。

そこで研究代表者らは、患者自身の間葉系幹細胞（MSCs）と Bio-3D プリンタ技術を組み合わせ、細胞と細胞外基質からなる三次元細胞性移植体である Bio3D graft を作製し、これを移植する新規歯周組織再生療法の開発に着手した。本研究期間では、ヒト Bio3D graft の製造法確立、歯周組織再生効果と作用機序の解明、品質管理試験法の検討、さらにヒト臨床に近い大動物モデルでの有効性評価を行い、臨床応用に向けた非臨床 PoC の取得を目指した。

R5 年度には、ヒト骨髄由来 MSCs およびヒト脂肪由来 MSCs を原材料として、Bio3D graft を作製するための基盤技術を確立した。細胞集塊を Bio-3D プリンタで三次元的に複合化することにより、歯周組織欠損部へ移植可能な数 mm 角の細胞性移植体を作製できることを確認した。また、骨髄由来 MSCs だけでなく、脂肪由来

MSCs からも Bio3D graft を作製できる見通しを得た。これにより、将来的な自家細胞治療において、患者負担や細胞採取の容易さを考慮した細胞ソース選択の可能性が広がった。

R6 年度には、R5 年度に確立した製造基盤をもとに、ヒト Bio3D graft の有効性と作用機序の検証を進めた。ヌードラット裂開性歯周組織欠損モデルにヒト Bio3D graft を移植した結果、セメント質、歯周靭帯、歯槽骨からなる歯周組織の再構築が確認された。さらに、移植されたヒト細胞が新生組織内に存在し、歯周組織構成細胞へ分化していることが示された。これにより、本治療法の効果は、移植体が単に欠損部を埋める物理的効果にとどまらず、移植された MSCs 自身が歯周組織再構築に直接寄与することによるものであることが明らかとなった。

同時に、ヒト脂肪由来 MSCs から作製した Bio3D graft についても、骨髄由来 MSCs 由来の移植体と同様に高い歯周組織再生効果を示すことが確認された。脂肪組織は骨髄と比較して採取時の侵襲が小さいことから、臨床応用時の患者負担を軽減できる可能性がある。この結果は、将来の First-in-Human 試験において、脂肪由来 MSCs を原材料とする自家 Bio3D graft を有力な候補と考える根拠となった。

また、R6 年度中に品質管理に関する基礎的検討も開始した。Bio3D graft の細胞数、生存率、細胞外基質含有量などを評価し、品質規格設定に資するデータを取得した。さらに、遺伝子発現解析などにより、Bio3D graft では YAP/TAZ メカノシグナルが活性化していることを見出し、その下流因子である CTGF が歯周組織再生効果と関連する可能性を示した。これにより、CTGF は Bio3D graft の薬効を反映する品質管理・力価試験候補として有望であると考えられた。加えて、ヒト臨床で想定される大規模欠損への応用可能性を検証するため、ビーグル犬 1 壁性歯周組織欠損モデルを用いた大動物試験にも着手し、Bio3D graft の形状や移植方法に関する重要な知見を得た。

R7 年度には、実用化に向けた再現性と信頼性の検証を重点的に進めた。ヒト骨髄由来 MSCs およびヒト脂肪由来 MSCs について、複数の異なる細胞ロットから Bio3D graft を作製し、歯周組織再生効果を評価した。その結果、由来組織や細胞ロットが異なっても、一定の品質と再生効果を有する Bio3D graft を作製できることが確認された。これは、自家細胞治療で避けられないドナー間差を踏まえても、本製造法が臨床応用に耐え得る再現性を有する可能性を示す重要な成果である。

さらに、R6 年度の特性解析で見出した YAP/TAZ 活性および CTGF 産生の意義について、機能的な検証を進めた。すなわち、YAP/TAZ 阻害剤添加によって YAP/TAZ 活性を低下させた Bio3D graft では、移植細胞の残存は確認される一方で、歯周組織再生効果は明らかに減弱した。このことから、YAP/TAZ 活性は移植細胞の生存そのものではなく、歯周組織構成細胞への分化能に関与する可能性が示された。また、細胞老化に伴い CTGF 産生量と再生効果が低下することも確認され、CTGF が Bio3D graft の薬効を担保する品質管理指標として有用である可能性がさらに支持された。

大動物モデルにおいても、R7 年度にはビーグル犬重度 1 壁性歯周組織欠損モデルに対する自家 Bio3D graft 移植の有効性を検証した。板状に賦形した移植体を複数配置する方法により、人工足場材料を用いなくても欠損部に定着し、歯周組織再生に必要なスペースメイキング効果を発揮できることが示された。従来の人工材料を併用する細胞移植法では、材料残存や組織再生の遅延が課題となる場合があるが、本研究で開発した Bio3D graft は、細胞自身が産生した細胞外基質を基盤とする移植体であり、人工材料を使用せずに速やかな歯周組織再生を誘導できる点に特徴がある。

以上の R5 年度から R7 年度までの研究成果により、本研究開発では、ヒト Bio3D graft の製造法、歯周組織再生効果、作用機序、品質管理試験法、および大動物での有効性に関する主要な非臨床 PoC を取得することができた。特に、移植された MSCs が歯周組織構成細胞へ分化し、歯周組織再構築に直接寄与すること、YAP/TAZ 活性および CTGF 産生が薬効と関連すること、さらに人工足場材料を用いずに大規模欠損部で組織再生を誘導

できることを示した点は、本研究開発の中核的成果である。今後は、臨床用製造工程の確立、品質管理体制の整備、非臨床安全性データの取得を進め、再生医療等安全性確保法下での臨床研究、先進医療 B、治験へと段階的に展開することで、重度歯周炎患者に対する新たな歯周組織再生療法の実用化を目指す。

This project aimed to develop a new periodontal tissue regenerative therapy for patients with severe periodontitis and large periodontal defects that cannot be sufficiently treated by conventional approaches. We generated a three-dimensional cellular graft, termed a Bio3D graft, by combining autologous mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) with Bio-3D printing technology. The graft consists of cells and cell-derived extracellular matrix and is designed to regenerate periodontal tissues without artificial scaffold materials.

In FY2023, we established the basic technology for producing Bio3D grafts from human bone marrow-derived and adipose tissue-derived MSCs. Cell aggregates were assembled using a Bio-3D printer, and grafts suitable for transplantation into periodontal defects were reproducibly prepared. This demonstrated the feasibility of using multiple autologous cell sources for future clinical application.

In FY2024, we evaluated the efficacy and mechanism of action of human Bio3D grafts in a nude rat periodontal defect model. Transplantation induced regeneration of cementum, periodontal ligament, and alveolar bone. Histological analyses showed that transplanted human cells remained in the regenerated tissue and differentiated into periodontal tissue-forming cells. These results indicate that the graft contributes biologically to periodontal reconstruction, rather than merely filling the defect. Adipose tissue-derived MSC grafts showed regenerative effects comparable to bone marrow-derived MSC grafts, supporting their potential use in first-in-human studies.

We also began quality control studies and evaluated basic graft characteristics, including cell number, viability, and extracellular matrix content. YAP/TAZ mechanosignaling and its downstream factor CTGF were identified as being associated with regenerative activity, suggesting that CTGF may serve as a candidate potency-related quality marker.

In FY2025, we confirmed reproducible graft production and regenerative effects using multiple lots of human MSCs. Functional analyses further supported the relationship between YAP/TAZ activity, CTGF production, and regenerative efficacy. In a beagle one-wall periodontal defect model, autologous Bio3D grafts induced effective periodontal tissue regeneration. Multiple sheet-shaped grafts remained within the defect and provided a space-making effect without artificial scaffolds.

Through this project, we obtained major non-clinical proof-of-concept data on the manufacturing feasibility, regenerative efficacy, mechanism of action, quality control strategy, and large-animal efficacy of human Bio3D grafts. These results provide a strong foundation for clinical translation toward future clinical research and trials for patients with severe periodontitis.