作成／更新日:令和８年５月１９日
課題管理番号: 25bm1223005h0003

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
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：　（日本語）iPS 細胞を用いた脳梗塞治療実現のための応用研究
（英　語）iPS cell-based therapy for cerebral infarction

研究開発実施期間：令和 5 年 6 月 19 日から令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者　氏名：(日本語) 高橋　淳
（英　語）Jun Takahashi

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人　京都大学・iPS 細胞研究所　臨床応用研究部門　神経再生研究分野・教授
（英　語）Kyoto University, Center for iPS Cell Research and Application, Professor

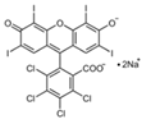
II 研究開発の概要

脳梗塞に対する細胞移植治療として、現在は間葉系幹細胞を用いた細胞移植の臨床試験が国内外で行われているが、移植細胞は数か月で消失し作用機序は移植細胞が分泌するサイトカインや細胞外小胞による神経保護・炎症抑制効果であり、薬物治療と変わらない。本研究課題では、神経細胞移植による神経回路再構築という新しい概念に基づいた治療法の開発を目指し、脳梗塞モデルへの細胞移植で行動、組織解析を行った。

研究開発項目１：移植細胞による神経回路接続の解析
正常マウス脳への移植において、移植細胞からホスト脳への経シナプス接続、ホスト脳から移植細胞への経シナプス接続ともに狂犬病ウイルスを用いて確認。出力先、入力元の同定および定量を行った。また、化学遺伝学的手法による移植細胞の機能解析については、hM4Di 発現神経細胞の作製に成功し、移植細胞の運動機能への関与について検証した。現在、論文執筆中。

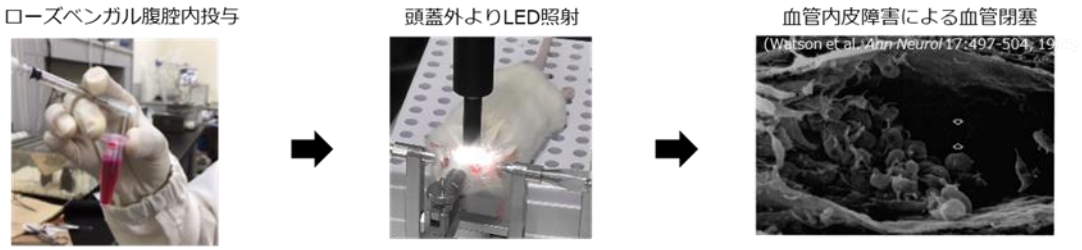
研究開発項目２：移植細胞による神経回路接続の解析
マウスの大脳皮質梗塞モデルをを作製し、iPS 細胞由来大脳皮質神経細胞を大脳前頭葉に移植。3 か月の観察で、運動機能改善と軸索の延髄・脊髄までの伸長を確認した（山下ら、Stem Cell Rev Rep, 2025)。

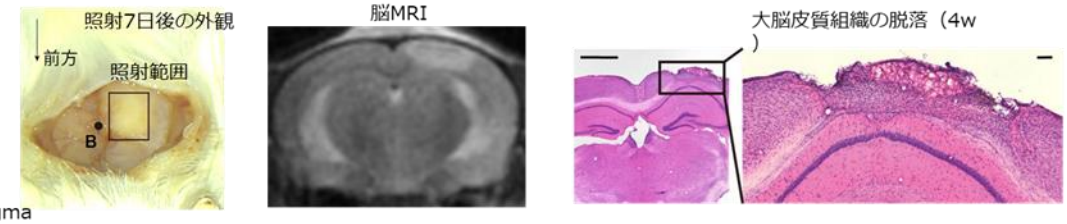
ローズベンガルを用いたマウス大脳皮質梗塞モデル



赤色着色料。
光照射によって活性酸素が生成され
血管内皮障害、血栓形成を惹起。

- 簡便で安定性・再現性が高い
- 中大脳動脈の分枝閉塞による大脳皮質梗塞

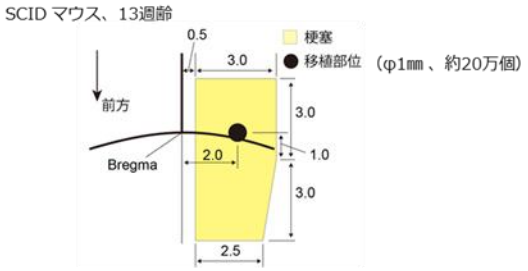




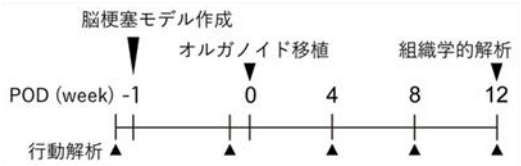
B: Bregma

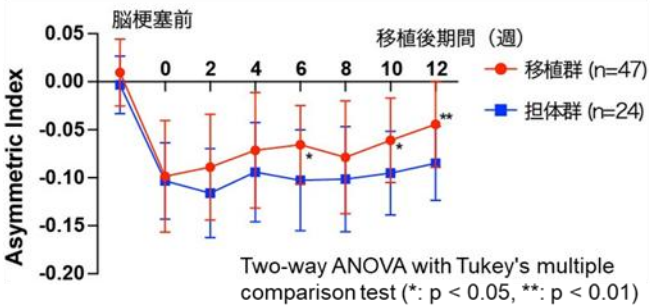
Yamashita et al., Stem Cell Reviews & Reports, 2025

Foot fault testによる行動解析で改善が認められた









Yamashita et al., Stem Cell Reviews & Reports, 2025

研究開発項目３：カニクイザル脳梗塞モデルへの細胞移植

カニクイザルの中大脳動脈穿通枝梗塞モデルを作製し、iPS 細胞由来大脳皮質神経細胞を大脳前頭葉に移植。行動の評価系も確立した。梗塞作製 1 か月後に細胞移植を行い、3 か月の経過では細胞の生着と大脳脚までの軸索伸長が確認された。

研究開発の意義：

ヒト iPS 細胞から脳オルガノイドを経て誘導された大脳皮質神経細胞がマウス大脳への移植で皮質脊髄路に沿って軸索を伸長し脊髄神経細胞を経シナプス接続を形成すること、それによって脳梗塞モデルの運動機能を改善させることは脳梗塞に対する細胞移植治療の実現可能性を示唆する。カニクイザルの脳梗塞モデルでも移植 3 か月後までは細胞生着や軸索伸長が確認されており、カニクイザルモデルで長期に安全性・有効性が確認できれば治験実施の可能性がぐっと高まる。

As a cell therapy for cerebral infarction, clinical trials using mesenchymal stem cells are currently underway both in Japan and internationally. However, the transplanted cells disappear within a few months, and their mechanism of action—mediated by neuroprotective and anti-inflammatory effects through cytokines and extracellular vesicles secreted by the transplanted cells—does not fundamentally differ from that of pharmacological therapy. In this research project, we aimed to develop a novel therapeutic strategy based on neural circuit reconstruction through neural cell transplantation. To this end, we conducted behavioral and histological analyses following transplantation in models of cerebral infarction.

Project 1: Analysis of Neural Circuit Connectivity Mediated by Transplanted Cells

Following transplantation into the normal mouse brain, synaptic connections from transplanted cells to the host brain, as well as from the host brain to the transplanted cells, were confirmed using rabies virus-based tracing techniques. We identified and quantitatively analyzed both the output targets and input sources of the transplanted neurons. Furthermore, through optogenetic functional analyses, we successfully generated hM4Di-expressing neurons and demonstrated their involvement in motor function. A manuscript describing these findings is currently in preparation.

Project 2: Analysis of Neural Circuit Reconstruction in a Mouse Cerebral Infarction Model

We established a mouse model of cerebral cortical infarction and transplanted iPS cell-derived cortical neurons into the prefrontal cortex. After a three-month observation period, we confirmed improvements in motor function, along with axonal extension to the medulla oblongata and spinal cord (Yamashita et al., *Stem Cell Reviews and Reports*, 2025).

Project 3: Cell Transplantation in a Macaque Cerebral Infarction Model

We established a macaque model of middle cerebral artery perforator branch infarction and transplanted iPS cell-derived cortical neurons into the frontal lobe. In parallel, we developed a behavioral assessment system for functional evaluation. Cell transplantation was performed one month after infarction induction, and three months later, successful cell engraftment and axonal outgrowth extending to the cerebral peduncles were confirmed.

Significance of the Research and Development

The finding that cortical neurons derived from human iPS cells via brain organoids extend axons along the corticospinal tract, form synaptic connections with spinal neurons after transplantation into the mouse brain, and improve motor function in a cerebral infarction model strongly supports the feasibility of cell transplantation therapy for cerebral infarction. Furthermore, in the macaque cerebral infarction model, cell engraftment and axonal extension have been confirmed up to three months after transplantation. If long-term safety and efficacy can also be demonstrated in the macaque model, the potential for advancing to clinical trials will be substantially strengthened.