

## Establishment of Human Embryonic Stem and Germ Cell and Its Application

포천중문의과대학교 세포유전자치료연구소

정 형 민

21세기 생명과학의 화두로 등장한 줄기세포 (stem cell) 연구는 세포대체요법 (cell replacement therapy) 또는 재생의학 (regenerative medicine)의 발전에 필수적인 기초연구과제로 인식되어져 있다. 그 동안 현대의학은 많은 발전을 거듭하여 상당수의 질환의 치료법이 개발되었고 인간 게놈 프로젝트의 일차적 완료로 인해 인간의 유전자의 수와 기능해석이 곧 밝혀지게 되는 등 이 분야의 발전을 예측할 수 없을 정도로 급속히 발전되고 있다. 그러나 아직도 질병의 원인과 치료법을 알지 못하는 많은 질병이 존재하고 또한 새로운 질환이 보고되고 있어 질병치료를 위한 다양한 시도가 계속해서 필요로 한 시점에 있다고 하겠다. 인간의 원초적 욕망 가운데 한 가지가 건강하게 장수하는 것이라는 점은 부인할 수 없다. 21세기 의학의 초점은 이러한 인간의 원초적 욕망을 해결하는데 결집되어야 하며 이를 위해서는 단순한 질병치료 수준이 아닌 근원적 질병치료 기술의 개발이 필요하다. 이러한 점에서 줄기세포 연구는 그러한 해결의 열쇠를 갖는 유일한 연구과제로 인식되고 있다. 최근 미국에서는 전 세계에 존재하는 60여종의 배아줄기세포에 대한 공공자금을 이용한 연구허용 계획이 발표되었고 영국의 경우는 배아복제를 포함한 포괄적 연구허용이 국회에서 통과되는 등 선진국에서는 이미 범국가적 연구지원이 이루어지고 있다. 국내의 경우도 이미 배아줄기세포를 보유하고 있는 몇몇 연구집단이 알려져 있고 정부에서 일부의 연구비가 집행되고 있는 등 이 분야에 대한 많은 관심을 보이고 있다. 그러나 아직까지 전 세계 어느 연구집단에서도 줄기세포를 이용하여 질병치료를 위한 가시적 연구성과를 발표한 예는 거의 없고 단지 줄기세포가 갖는 장밋빛 희망에 연구자들이 흥분하고 있는 것 아닌가 하는 의구심도 없지 않다. 이에 본 연제에서는 줄기세포 특히 배아줄기세포를 중심으로 줄기세포에 대한 이해와 이 분야의 현재까지의 연구현황 및 향후 연구분야에 대한 종합적 고찰을 통해 줄기세포가 갖는 임상적 가능성을 타진해 보고자 한다.

### I. 줄기세포의 이해

줄기세포 (stem cell)란 자가복제 (self-renewing)가 가능한 미분화상태 (undifferentiated state)에 있는 세포로서 인체를 구성하는 특정한 세포로 분화할 수 있는 능력을 지닌 세포를 의미한다. 줄기세포는 그 기원에 따라 착상전 배아 (preimplanted embryo)나 임신 5~10주의 후기 배아 (post-implanted embryo)로부터 기원되는 배아줄기세포 (embryonic stem cell)와 성체에 존재하는 성체줄기세포 (adult stem cell)로 구분된다. 줄기세포를 연구하는데 있어서 빈번하게 사용되는 몇 가지 용어가 있는데 이를 간단히 요약하면 다음과 같다.

## 1. Pluripotent Stem Cell

다능성을 지닌 줄기세포를 의미하며 하나의 줄기세포가 삼배엽 (three germ layer)성 세포로 분화 가능한 경우를 말한다. 일반적으로 착상전 포배 (blastocyst) 배아의 내부세포괴 (inner cell mass; ICM)로부터 분리한 배아줄기세포 (embryonic stem cell; ES cell)나 임신 5~10주 사이의 배아에 존재하는 원시생식선 세포 (primordial germ cell; PGC)로부터 분리한 배아줄기세포 (embryonic germ cell; EG cell)를 의미한다.

## 2. Embryonic Stem Cell

포배기 배아의 내부세포괴로부터 분리한 배아줄기세포로서 다능성을 지닌 세포주를 의미한다. 1981년 실험동물인 mouse로부터 최초로 분리되었으며 인간 배아줄기세포의 경우 1998년 미국의 Thomson 그룹에서 최초로 분리되었다.

## 3. Embryonic Germ Cell

임신 5~10주 태아의 생식선 융기 (gonadal ridge)에 존재하는 원시생식선세포로부터 분리된 배아줄기세포로서 다능성을 지닌다. 1998년 미국의 Gearhart 그룹에서 최초로 분리되었으며 대부분의 경우 embryonic stem cell과 비슷하기 때문에 통칭하여 배아줄기세포 (ES cell)이라고 불리운다.

## 4. Differentiation

Stem cell과 같은 미분화 세포 (unspecialized cell)가 신체를 구성하는 특정한 세포 또는 조직으로 변화되는 과정을 의미한다. 분화과정에서는 특정 유전자가 활성화 되거나 반대로 불활성화 된다. 현재까지 줄기세포로부터 심근 (heart muscle), 신경 (nerve), 췌장세포 (pancreatic cell) 등의 분화가 이루어지고 있다.

## 5. Adult Stem Cell

배아줄기세포와 마찬가지로 성인에서 미분화상태로 존재하는 성체줄기세포를 의미한다. 성체줄기세포는 분화과정에서 일차적으로 progenitor cell 또는 precursor cell로 분화되었다가 이후 특정한 형태와 기능을 갖는 mature cell로 분화된다. 대표적인 성체줄기세포로 bone marrow cell, blood cells, 눈의 corneal and retina cell, brain cell, skeletal muscle cell, dental pulp, liver cell, skin cell, pancreatic cell 등이 있다. 성체줄기세포 분야에서 가장 많은 연구가 이루어진 것은 hematopoietic cell로서 실제 임상적 응용이 이루어지고 있는 세포이기도 하다. 현재까지 성체줄기세포는 배아줄기세포와는 달리 pluripotent (다능성)은 확인되지 않고 있고 특정 성체줄기세포만을 순수하게 분리할 수 있는 기술이 개발되어 있지 않으며 성체내에 존재하는 양도 극히 적다.

**Table 1.** Characteristics of embryonic stem cells

---

Derived from the inner cell mass/epiblast of the blastocyst (ES cell)
Derived from primordial germ cells of the genital ridge in 5~10 week embryos (EG cell)
Capable of undergoing an unlimited number of symmetrical divisions without differentiating (long-term self-renewed)
Exhibit and maintain a stable, full (diploid), normal complement of chromosomes
Pluripotent ES cells can give rise to differentiated cell types that are derived from all three primary germ layers of the embryo
Capable integrating into a fetal tissues during development
Clonogenic, that is a single ES cell can give rise to a colony of genetically identical cells, or clones, which have the same properties as the original cells
Expresses the transcription factor Oct-4, which then activates or inhibits a host of target genes and maintains ES cells in a proliferative, non-differentiating state
Can be induced to continue proliferating or to differentiate
Lacks the G1 checkpoint in the cell cycle. ES cells spend most of their time in the S phase of the cell cycle, during which they synthesize DNA.
Do not show X inactivation. X inactivation does not occur in undifferentiated ES cells

---

## 6. Plasticity

특정 성체줄기세포가 한 개의 특정 기능을 갖는 세포로 분화되는 것 뿐만 아니라 다른 여러 개의 특정세포나 조직으로의 분화능력을 갖는 것을 의미한다. 많은 보고는 아니지만 최근 bone marrow cell로부터 neuron, muscle 등과 같은 세포로의 분화가 가능하다는 사실이 알려져 있어 배아줄기세포의 대안으로서 제시되고 있다.

## II. 배아줄기세포 (Embryonic Stem Cell)

배아줄기세포에 관한 연구는 1981년 Evans와 Kaufman 그리고 Martin에 의해 최초로 생쥐에서 분리되었다. 지난 20여년 동안 각종 동물의 배아줄기세포가 분리되었고 이로부터 생명체를 구성하는 각종 특정세포로 분화 가능하다는 사실이 알려져 이를 통한 세포대체요법의 가능성이 제시되어져 왔다. 인간 배아줄기세포의 경우 1998년 Thomson 등은 착상전 배아의 내부세포괴로부터 배아줄기세포 (embryonic stem cell)를 분리하는데 성공하였으며 같은 해 Gearhart 등은 임신 5~10주 태아의 원시생식선세포를 이용한 배아줄기세포 (embryonic germ cell)를 분리하는데 성공하였다. 배아줄기세포는 체외배양을 통해 자가증식 (self-renewing) 능력이 있고 분화가 완료된 체세포에 비해 월등히 높은 telomere 활성을 갖고 있어 거의 무한대로 증식할 수 있는 능력을 갖는다. 뿐만 아니라 적절한 배양조건에서 분화가 유도되어 인체를 구성하는 200여종의 세포로 분화할 수 있는 능력이 있어 다능세포 또는 만능세포라 일컫는다 (Table 1).

배아줄기세포는 착상전 배아의 내부세포괴로부터 얻는 embryonic stem cell (ES cell)과 임신 5~10주

**Table 2.** Comparison of Mouse, Monkey, and Human Pluripotent Stem Cells

Maker	Mouse EC/ES/EG cells	Monkey ES cells	Human ES cells	Human EG cells	Human EC cells
SSEA-1	+	-	-	+	-
SSEA-3	-	+	+	+	+
SSEA-4	-	+	+	+	+
TRA-1-60	-	+	+	+	+
TRA-81	-	+	+	+	+
Alkaline phosphatase	+	+	+	+	+
Oct-4	+	+	+	Unknown	+
Telomerase activity	+ ES, EC	Unknown	+	Unknown	+
Feeder cell dependent	ES, EG, some EC	Yes	Yes	Yes	Some relatively low clonal efficiency
Factors which aid in stem cell self-renewal	LIF & other factors that act through gp130 receptor and can substitute for feeder layer	Co-culture with feeder cells; other promoting factors have not been identified	Feeder cells + serum; feeder layer + serum-free medium + bFGF	LIF, bFGF, forskolin	Unknown; low proliferative capacity
Growth characteristics in vitro	Form tight, rounded, multi-layer clumps; can form EBs	Form flat, loose aggregates; can form Ebs	Form flat; loose aggregates; can form Ebs	Form rounded, multi-layer clumps; can form EBs	Form flat, loose aggregates; can form Ebs
Teratoma formation in vivo	+	+	+	-	+
Chimera formation	+	Unknown	+	-	+

**KEY**

ES cell = Embryonic stem cell  
 EG cell = Embryonic germ cell  
 EC cell = Embryonic carcinoma cell  
 SSEA = Stage-specific embryonic antigen

TRA = Tumor rejection antigen-1  
 LIF = Leukemia inhibitory factor  
 bFGF = Basic fibroblast growth factor  
 EBs = Embryoid bodies

태아의 원시생식선세포로부터 얻는 **embryonic germ cell (EG cell)**로 구분되며 이들 세포는 공히 다양한 세포로 분화할 수 있는 다능성을 갖고 있고 무한대로 증식할 수 있다는 공통적인 특성을 갖기 때문에 통상적으로 배아줄기세포라고 불리운다. 그러나 ES cell과 EG cell은 그 기원이 서로 다르고 체외배양에서 특성이 약간 다르게 나타나며 지금까지 ES cell의 경우 첫 보고 이래 2년 이상 수백번의 계대배양이 가능한 반면 EG cell은 70~80회 정도의 증식만 이루어지고 있다. 또한 ES cell의 경우 면역결핍 생쥐에 이식할 경우 다양하게 분화된 세포로 구성된 **teratoma**가 형성되는 반면 EG cell은 이러한 결과를 얻을 수 없는 몇 가지 차이점이 있다 (Table 2).

인간 배아줄기세포는 기원이 인간 생명체의 시작이라고 할 수 있는 배아로부터 유래되기 때문에 근본적으로 많은 윤리적, 종교적 문제점을 지니고 있고 최초의 보고 이래 지금까지도 연구허용에 대한 많은 논란이 일어나고 있다. 그러나 현재는 영국을 비롯한 많은 국가에서 불임치료과정에서 만들어진 잉여배아를 이용한 배아줄기세포 연구에 대해서는 허용하는 추세에 있으며 최근 미국에서는 대통령이 직접 현존하는 배아줄기세포에 대한 연구허용과 공공자금을 이용한 연구기금 지원 발표와 더불어 미국 NIH에서 세계적으로 64종의 배아줄기세포가 존재함을 발표하였다.

이처럼 인간 배아줄기세포에 대한 연구허용과 국가적 연구지원에 대한 발표가 이루어진 이유는 향후 개발되어질 수 있는 인간 배아줄기세포 연구의 잠재적 가능성 때문이라 할 수 있다. 인간 배아줄기세포 연구를 통해 얻어질 수 있는 기대효과는 엄청나게 크다고 할 수 있다. 우선 많은 과학자들이 우선적으로 예측하는 인간 배아줄기세포의 잠재적 이용 가능성은 세포대체요법 (cell replacement therapy)에 이용될 수 있는 무한정의 특정세포를 얻을 수 있다는 것이다. 배아줄기세포는 전술한 바와 같이 인체를 구성하는 200여종의 각종 세포로 분화할 수 있는 능력을 갖는 세포이기 때문에 Parkinson's disease, spinal cord injury, multiple sclerosis, diabetes, chronic heart disease, end-stage kidney disease, liver failure 및 cancer 등과 같은 광범위한 질환의 치료를 위한 특정세포를 공급할 수 있다. 배아줄기세포는 체외 배양 시스템하에서 무한대로 증식시킬 수 있기 때문에 세포이식을 위한 특정세포의 확보에는 어려움이 없다. 다만 미분화상태의 배아줄기세포를 체내에 이식할 경우 teratoma를 형성시키기 때문에 이러한 tumor formation이 이식된 세포의 기능성 회복에 장애가 될 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해서는 이식에 이용될 배아줄기세포에 tumorigenic cell로 분화될 경우 세포사멸을 유도하는 자살유전자 (suicide gene)를 삽입하여 이식한 방법이 대안으로 생각될 수 있다. 또 다른 배아줄기세포 이식에 있어 문제점은 세포이식시 나타날 수 있는 이식거부반응이다. 세포이식시 거부반응을 나타내는 것은 대부분 Class I major histocompatibility antigens (MHC)에 의존한다. 따라서 이러한 유전자를 이식할 세포에서 제거하는 방법도 강구해야 한다. 이러한 세포이식시 나타나는 이식거부반응을 해결하기 위해서는 두 가지 방안이 있다. 첫째는 유전자 조작을 통해 MHC antigen의 발현을 세포내에서 억제한 다음 이식하는 것이고 둘째는 환자의 피부나 기타 채취가 용이한 조직으로부터 체세포 배양을 실시한 다음 공여된 난자의 핵을 제거한 다음 환자의 체세포로부터 채취한 핵을 이식하여 이로부터 새로운 배아를 생산하고 이를 배양하여 포배기 배아를 작성한 다음 내부세포피를 분리하여 배아줄기세포를 만드는 것이다. 이 경우 환자 자신의 유전자를 갖는 배아줄기세포이기 때문에 이식하는 과정에서 어떠한 이식거부반응은 나타날 수 없다. 이러한 기술을 치료적 복제 (therapeutic cloning)라고 하며 Cibelli 등 (1999)이 최초로 복제기법을 이용한 배아줄기세포의 생산에 성공하였다. 1998년 이후 많은 연구자들에 의해서 인간 배아줄기세포의 생산과 분화연구에 많은 실험이 진행되어졌지만 현재까지의 결과에서는 단지 체외배양과정에서 배아줄기세포가 삼배엽성 세포로의 분화가 가능하다는 사실과 이를 면역결핍 생쥐의 체내에 이식하였을 경우 teratoma가 형성되고 이 조직에서 다양한 세포가 분화된다는 사실 정도만 확인되었다. 가장 최근에는 배아줄기세포로부터 인슐린을 분비할 수 있는 pancreatic cell로 분화가 가능하다는 사실과 hematopoietic cell로 분화유도에 성공하였다는 보고 정도만 있는 실정이다. 그럼에도 불구하고 배아줄기세포가 갖는 엄청난 잠재력으로 인해 향후 10년내에는 거의 모든 종류의 세포로의 분화가 가능할 것으로 예측되고 실제 임상적 이식이 가능해지리라 예측된다.

인간 배아줄기세포의 이용 가능성은 단순히 특정세포를 이용한 질병치료를 위한 세포대체요법만 있는 것은 아니다. 현재 일부 연구자들은 인간 배아줄기세포를 이용하여 인체의 발생과정을 이해하려는

시도가 진행되고 있다. 아직도 발생과정에서 일어나는 다양한 발생학적, 분자유전학적 현상을 이해하지 못하고 있다. 배아줄기세포는 이러한 현상을 경시적으로 이해하는 가장 좋은 연구재료가 될 수 있다. 특히 미분화상태의 배아줄기세포로부터 특정세포나 조직으로 분화되는 과정에서 활성화 되거나 반대로 불활성화 되는 유전자의 발굴과 기능해석이 가능해질 것이고 특정세포로의 분화유도를 촉진하는 다양한 유도물질이 개발될 것이다. 또한 유전자 조작을 통해 인위적으로 유전이상을 유도한 배아줄기세포의 분화과정을 관찰함으로써 선천성 기형의 발병기전이나 태반이상 등과 같은 질환의 발병기전의 이해가 이루어져 결국 이를 예방할 수 있는 방법도 개발될 수 있다.

인간 배아줄기세포의 이용 가능성은 신약개발과정에서 있어 후보약물에 대한 검정에도 이용될 수 있다. 현재는 신약개발을 위해서 후보약물에 대해서는 체외배양된 동물세포 혹은 인간세포를 이용하고 있으나 이들 세포는 대부분 생체내의 세포와는 특성과 기능이 다른 경우가 대부분이고 동물에 직접 투약하거나 자원한 환자에게 투약하여 그 효능과 부작용 등을 검정하고 있는데 이러한 방법이 개발된 약물의 효능을 정확히 알아보는 데는 많은 한계가 있다. 따라서 인간 배아줄기세포를 이용한 다면 특정세포로 분화유도한 다음 약물을 처리하거나 또는 유전자 조작을 통해 특정암세포나 질환세포를 작성하여 약물의 효능과 부작용 등을 검정한다면 현재 사용되고 있는 방법에 비해 훨씬 정확하고 경제적인 검정방법이 될 수 있을 것이다. 이러한 방법을 이용하여 toxin 등과 같은 독성물질의 검정에도 응용될 수 있을 것이다.

### III. 배아줄기세포와 성체줄기세포는 차이가 있는가?

배아줄기세포는 기본적으로 생명의 시초가 되는 배아를 재료로 하여 만들어지는 세포주이다. 따라서 원초적으로 윤리적 문제를 내재하고 있다. 이러한 문제를 해결할 수 있는 대안으로 제시되고 있는 것이 성체줄기세포 연구이다. 성체줄기세포는 전술한 바와 같이 성체에 존재하는 줄기세포로서 뇌, 피부, 간, 췌장, 혈액 등과 같은 다양한 종류의 줄기세포가 존재하는 것으로 알려져 있다. 최근 많은 연구보고에서 이러한 성체줄기세포가 인간 질병치료를 위한 도구로 이용될 수 있다는 가능성이 제시되고 있다. 그러나 배아줄기세포와 마찬가지로 현재까지 실질적인 임상적용은 bone marrow cell이나 cord blood cell 등과 같은 hematopoietic stem cell을 이용하는 정도이다. 이외에도 유산된 fetal brain cell을 이식하여 뇌 질환 치료에 이용한 보고 등이 있으나 일반적인 적용에는 매우 한계가 있다고 할 수 있다. 최근의 연구에서 일부의 성체줄기세포가 다양한 세포로 분화될 수 있다는 사실이 보고되고 있어 성체줄기세포도 제한적이긴 하지만 배아줄기세포와 같은 다능성을 갖고 있는 것으로 인식되고 있어 이 분야의 연구전망을 매우 밝게 하고 있다. 그렇다면 배아줄기세포와 성체줄기세포는 동일한가? 그렇지 않다. 현재까지의 연구보고를 정리하면 배아줄기세포와 성체줄기세포에는 몇 가지 큰 차이점을 갖고 있다. 첫째는 세포의 기원이다. 배아줄기세포는 배아를 이용하여 만들어지는 세포이고 성체줄기세포는 성체의 몸에 존재하는 줄기세포이다. 또한 배아줄기세포는 체외배양체에서 비교적 쉽게 무한대로 증식이 가능한 세포이지만 성체줄기세포는 성체내에서 존재하는 세포의 수가 극히 적고 이를 순수하게 분리하는데 한계가 있으며 이를 체외에서 적절히 증식시킬 수 있는 방법이 아직까지 개발되어 있지 않다. 둘째는 분화능력이다. 배아줄기세포는 인체를 구성하는 200여종의 모든 세포로 분화유도가 가능하지만 성체줄기세포는 극히 몇 종류에서만 몇 가지 특정세포로 분화가 가능한 것으로 알려져 있다. 또한 배아줄기세포는 체내에 이식할 경우 teratoma가 형성되는 것으로 알려졌으나 성체

줄기세포는 이식할 경우 이러한 현상없이 실제 목적하는 세포로 생착될 수 있다. 성체줄기세포는 체내에 존재하는 수가 극히 미량이므로 이를 이용하기 위해서는 반드시 필요한 충분한 양만큼 증식시킬 수 있는 방법이 개발되어야 한다. 현재 일부의 성체줄기세포가 다른 종류의 몇 가지 특정세포로 분화유도 되었다고 발표되었으나 이러한 세포가 단순한 실험실내에서 뿐만 아니라 생체내에 이식하였을 경우 생체 기능성 회복이 이루어져야 한다. 마지막으로 배아줄기세포와 마찬가지로 성체줄기세포를 임상적으로 응용하기 위해서는 이식거부반응을 해결할 수 있는 대안을 강구해야 할 것이다.

#### IV. 포천중문의대 세포유전자치료연구소의 연구현황

포천중문의대 세포유전자치료연구소는 배아줄기세포와 성체줄기세포를 연구하고 질병치료를 위한 기반기술을 개발하기 위해 설립된 연구소이다. 1999년 이래 지금까지 배아줄기세포의 분리 및 동정 그리고 세포이식을 통한 특정세포 분화 및 기능성 회복에 대한 연구를 진행해 오고 있다. 지금까지의 연구성과를 간단히 요약한다면 배아줄기세포주 13종을 분리 배양하는데 성공하였으며 이에 대한 배아줄기세포가 갖는 특성 규명을 완료한 상태이다. 또한 이들 배아줄기세포를 이용하여 Huntington's disease model mouse에 이식하거나 뇌에 줄기세포를 이식하였을 경우 주입된 배아줄기세포가 생착되고 뇌신경 세포로 분화됨과 teratoma를 형성하지 않는 적정농도를 확인하였다. 체외분화유도를 위해 심근세포와 신경전구세포로의 분화를 유도하였으며 분화과정에서 이루어지는 유전자의 발현 등을 검토 중에 있으며 biodegradable scaffold를 사용하여 특정 조직이나 기관 형성을 유도하는 연구가 진행 중에 있다.

#### V. 결 론

줄기세포 연구는 21세기 생명과학의 핵심연구과제이다. 많은 과학자들이 줄기세포를 이용함으로써 창출할 수 있는 엄청난 기대효과에 대해서 매우 희망적인 관측을 나타내고 있다. 지금까지 많은 생명과학적 연구성과들이 발표되어 왔으나 실질적으로 질병치료 등에 적용된 예는 그리 많지 않다. 줄기세포 연구는 이러한 측면에서 본다면 임상적 응용 가능성이 매우 높은 연구분야라 할 수 있다. 다만 현재의 연구수준이 진입 단계에 머물고 있고 해결해야 할 문제가 많기는 하지만 새로운 연구성과들이 매우 빠른 속도로 발표되고 있어 이 분야의 연구전망은 매우 희망적이라 할 수 있다. 앞으로의 의학은 약물과 수술 등에 의존하는 치료법에서 유전자치료나 세포이식 및 조직이식 등과 같은 신개념의 치료로 전개될 것이고 이러한 연구개발의 핵심은 줄기세포 연구일 것이다.

#### 참 고 문 헌

1. Lovell-Badge R. The future for stem cell research. *Nature* 2001; 414: 88-91.
2. Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nat*
3. A Spradling, D Drummond-Barbosa, T Kai. Stem cells find their niche. *Nature* 2001; 414: 98-104.
4. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292: 154-6.
5. Martin GR. Isolation of pluripotent cell line from early mouse embryos i

teratocarcinoma stem cells. PNAS 1981; 78: 7634-8.

6. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol 2000; 18: 399-404.
  7. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, JW Gearhart. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. PNAS 1998; 95: 13726-31.
  8. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282: 1145-7.
-