

NIH Report June 2001

Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions

翻訳 古川修平

< Chapter3 : THE HUMAN EMBRYONIC  
STEM CELL AND  
THE HUMAN EMBRYONIC GERM CELL >

第3章 ヒト胚幹細胞とヒト胚  
生殖細胞

[01]

A new era in stem cell biology began in 1998 with the derivation of cells from human blastocysts and fetal tissue with the unique ability of differentiating into cells of all tissues in the body, i.e., the cells are pluripotent. Since then, several research teams have characterized many of the molecular characteristics of these cells and improved the methods for culturing them. In addition, scientists are just beginning to direct the differentiation of the human pluripotent stem cells and to identify the functional capabilities of the resulting specialized cells. Although in its earliest phases, research with these cells is proving to be important to developing innovative cell replacement strategies to rebuild tissues and restore critical functions of the diseased or damaged human body.

[01]

1998年に身体組織中のあらゆる細胞に分化できるというユニークな能力を備えた細胞すなわち多能性細胞がヒトの胚盤胞および胎児組織から分離・培養され、これによって幹細胞生物学の新たな時代の幕が開けた。それ以来、いくつかの研究チームがこの多能性細胞の分子生物学的特色を数多く解明し、同時にその培養法を改良してきた。さらに研究者たちは、ヒトの多能性幹細胞の分化を人為的に操作し、分化によって生まれる個々の細胞の働きと能力を解明し始めた。ヒト多能性幹細胞の研究はまだ始まったばかりであるが、病気に冒されたり傷ついた人体の組織を修復したり、その重要な機能を回復させることを目指す画期的な細胞（移植）治療の開発にとって非常に重要な研究であることが証明されつつある。

[02]

## OVERVIEW

In 1998, James Thomson and his colleagues reported methods for deriving and maintaining human embryonic stem (ES) cells from the inner cell mass of human blastocysts that were produced through in vitro fertilization (IVF) and donated for research purposes. At the same time, another group, led by John Gearhart, reported the derivation of cells that they identified as embryonic germ (EG) cells. The cells were cultured from primordial germ cells obtained from the gonadal ridge and mesenchyma of 5- to 9-week fetal tissue that resulted from elective abortions.

[03]

The two research teams developed their methods for culturing human ES and EG cells by drawing on a host of animal studies, some of which date back almost 40 years: derivations of pluripotent mouse ES cells from blastocysts, reports of the derivation of EG cells, experiments with stem cells derived from mouse teratocarcinomas and human embryonal carcinomas and teratocarcinomas, the derivation and culture of ES cells from the blastocysts of rhesus monkeys and marmosets, and methods used by IVF clinics to prepare human embryos for transplanting into the uterus to produce a live birth.

[04]

## TIMELINE OF HUMAN EMBRYONIC STEM CELL RESEARCH

[02]

## これまでの研究歴

1998年に、ジェームス・トンプソンとその共同研究者たちが、試験管での人工授精（IVF）で生まれたヒトの胚盤胞内に存在する内部細胞塊からヒト胚幹細胞（ES細胞）を分離し、これを培養維持する方法を発表するとともに、そのES細胞を研究目的に提供した。時を同じくして、ジョン・ギアハートをリーダーとする別の研究グループが、ヒト胚生殖細胞（EG細胞）と呼ばれる細胞を分離・培養したと発表した。このEG細胞は、人工妊娠中絶で取り出された妊娠5週から9週間目の胎児組織の生殖隆起とその周囲の間葉組織から分離した原始生殖細胞を培養したものである。

[03]

この2つの研究チームは、多数の動物研究（一部はほぼ40年前に遡るものもある）を参考にして、ヒトES細胞およびEG細胞を培養する方法を自ら開発した。参考にされた動物研究の一部をあげると、マウスの胚盤胞から多能性ES細胞を分離する研究、EG細胞を分離する研究、マウスの奇形癌ならびにヒトの胎生期癌と奇形癌から分離した幹細胞に関する実験、アカゲザルおよびキヌザルの胚盤胞からES細胞を分離・培養する研究、人工授精を行う病院で出産を目的に子宮に移植するためのヒトの胚をつくる方法などである。

[04]

## ヒト胚幹細胞研究の歴史

- 1878: First reported attempts to fertilize mammalian eggs outside the body.
- 1878年: 哺乳類動物の卵子を体外で受精させる初の試みが報告された。
- 1959: First report of animals (rabbits) produced through IVF in the United States.
- 1959年: 米国初の人工授精による動物（ウサギ）の誕生が報告された。
- 1960s: Studies of teratocarcinomas in the testes of several inbred strains of mice indicates they originated from embryonic germ cells. The work establishes embryonal carcinoma (EC) cells as a kind of stem cell. For a more detailed discussion of human embryonal carcinoma cells, see Appendix C.
- 1960年代: 数種の近交系マウスにおける奇形腫に関する実験・研究から、奇形癌が胚生殖細胞から発生することが明らかにされた。この研究では、胎生期癌細胞(EC細胞)を幹細胞の一種として作り出すことに成功した。ヒト胎生期癌細胞の詳細については、巻末付録C参照。
- 1968: Edwards and Bavister fertilize the first human egg in vitro.
- 1968年: エドワーズ、バビスター両氏がヒトの卵子を試験管内で受精させることに初めて成功した。
- 1970s: EC cells injected into mouse blastocysts produce chimeric mice. Cultured EC cells are explored as models of embryonic development, although their complement of chromosomes is abnormal.
- 1970年代: マウスの胚盤胞に注入された胎生期癌細胞からキメラマウスが生まれた。培養された胎生期癌細胞が胚発生のモデルとして解明されたが、染色体セットは異常であった。
- 1978: Louise Brown, the first IVF baby, is born in England.
- 1978年: イギリスで初の人工授精児ルイズ・ブラウンが生まれた。
- 1980: Australia's first IVF baby, Candace Reed, is born in Melbourne.
- 1980年: オーストラリアで初の人工授精児キャンダス・リードがメルボルンで生まれた。

・ 1981: Evans and Kaufman, and Martin derive mouse embryonic stem (ES) cells from the inner cell mass of blastocysts. They establish culture conditions for growing pluripotent mouse ES cells in vitro. The ES cells yield cell lines with normal, diploid karyotypes and generate derivatives of all three primary germ layers as well as primordial germ cells. Injecting the ES cells into mice induces the formation of teratomas. The first IVF baby, Elizabeth Carr, is born in the United States.

・ 1984-88: Andrews et al., develop pluripotent, genetically identical (clonal) cells called embryonal carcinoma (EC) cells from Tera2, a cell line of human testicular teratocarcinoma . Cloned human teratoma cells exposed to retinoic acid differentiate into neuron-like cells and other cell types.

・ 1989: Pera et al., derive a clonal line of human embryonal carcinoma cells, which yields tissues from all three primary germ layers. The cells are aneuploid (fewer or greater than the normal number of chromosomes in the cell) and their potential to differentiate spontaneously in vitro is typically limited. The behavior of human EC cell clones differs from that of mouse ES or EC cells.

・ 1981年: エバンス、カウフマン両氏およびマーチン氏がマウスの胚盤胞の内部細胞塊から胚幹細胞（ES細胞）を分離することに成功した。この3氏は、マウスの多能性ES細胞を試験管内で培養するための条件を確立した。培養されたES細胞から正常な二倍体の染色体を持つ細胞株が生まれるとともに、胚を構成する内胚葉、中胚葉、外胚葉の3つの胚盤葉層（=三胚葉）から派生する細胞のすべて、ならびに原始生殖細胞が作り出された。このES細胞をマウスに注入すると、奇形腫が発生した。米国初の人工授精児エリザベス・カーが生まれた。

・ 1984年-88年: アンドリュース氏等が、ヒトの睾丸の奇形癌に由来する細胞株であるTera2から胎生期癌(EC)細胞と呼ばれる遺伝的に同じ多能性細胞を単一の細胞から作り出すことに成功した。クローニングしたヒトの奇形腫細胞をレチン酸に浸すと神経細胞に似た細胞と他の細胞系列に分化した。

・ 1989年: ペラ氏等が、ヒトの胎生期癌のクローン化細胞株の作製に成功し、この細胞株から三つの胚盤葉層（=三胚葉）から派生する組織が作り出された。この細胞は（細胞内の染色体の数が正常より少ないか多い）異数体細胞で、試験管で自発的に分化する力は通常限定されていた。ヒト胎生期癌のクローン化細胞のふるまいは、マウスの胚幹細胞や胎生期癌(EC)細胞とは異なっている。

- 1994: Human blastocysts created for reproductive purposes using IVF and donated by patients for research, are generated from the 2-pronuclear stage. The inner cell mass of the blastocyst is maintained in culture and generates aggregates with trophoblast-like cells at the periphery and ES-like cells in the center. The cells retain a complete set of chromosomes (normal karyotype); most cultures retain a stem cell-like morphology, although some inner cell mass clumps differentiate into fibroblasts. The cultures are maintained for two passages.

- 1995-96: Non-human primate ES cells are derived and maintained in vitro, first from the inner cell mass of rhesus monkeys, and then from marmosets. The primate ES cells are diploid and have normal karyotypes. They are pluripotent and differentiate into cells types derived from all three primary germ layers. The primate ES cells resemble human EC cells and indicate that it should be possible to derive and maintain human ES cells in vitro.

- 1998: Thomson et al., derive human ES cells from the inner cell mass of normal human blastocysts donated by couples undergoing treatment for infertility. The cells are cultured through many passages, retain their normal karyotypes, maintain high levels of telomerase activity, and express a panel of markers typical of human EC cells [and] no-nhuman primate ES cells. Several (non-clonal) cell lines are established that form teratomas when injected into immune-deficient mice. The teratomas include cell types derived from all three primary germ layers, demonstrating the pluripotency of human ES cells. Gearhart and colleagues

- 1994年: 人工授精により生殖医療目的に作られ、かつ患者によって研究目的に提供されたヒトの胚盤胞が、2胚細胞期の受精卵から作られた。この胚盤胞の内部細胞塊を培養すると、培養皿の周辺部に栄養膜類似の細胞が、また中心部に胚幹細胞類似の細胞がそれぞれ集まって集塊を形成した。これらの細胞は完全な染色体セット（正常な核型）を持ち、またこの培養では内部細胞塊の一部の細胞は線維芽(センイガ)細胞に分化したが、大部分の培養細胞が幹細胞に似た形態を呈していた。これらの細胞は、2代まで継代培養できた。

- 1995年-96年: ヒト以外の霊長類のES細胞が、最初はアカゲザル、次いでキヌザルの内部細胞塊から分離され、試験管内で培養された。霊長類のES細胞は二倍体で、正常な核型を有していた。このES細胞は多能性で、三つの胚盤葉層（=三胚葉）から派生する細胞系列に分化可能であった。霊長類のES細胞はヒトの胎生期癌(EC)細胞と似ており、これらによりヒトのES細胞も試験管内で培養可能であることが示唆された。

- 1998年: トムソン氏等が、不妊治療を受けていた夫婦から提供された正常なヒトの胚盤胞からES細胞を分離することに成功した。このES細胞は何世代にもわたって継代培養されたが、正常な核型を持ち、テロメラーゼの働きも活発で、ヒトの胎生期癌細胞およびヒト以外の霊長類のES細胞に特徴的な一連のマーカーを発現した。免疫不全マウスに注入して奇形腫を引き起こす数種の細胞株がクローニングという過程を経ずに確立された。奇形腫には本来三つ

derive human embryonic germ (EG) cells from the gonadal ridge and mesenchyma of 5 to 9-week fetal tissue that resulted from elective abortions. They grow EG cells in vitro for approximately 20 passages, and the cells maintain normal karyotypes. The cells spontaneously form aggregates that differentiate spontaneously, and ultimately contain derivatives of all three primary germ layers. Other indications of their pluripotency include the expression of a panel of markers typical of mouse ES and EG cells. The EG cells do not form teratomas when injected into immune-deficient mice.

- 2000: Scientists in Singapore and Australia led by Pera, Trounson, and Bongso derive human ES cells from the inner cell mass of blastocysts donated by couples undergoing treatment for infertility. The ES cells proliferate for extended periods in vitro, maintain normal karyotypes, differentiate spontaneously into somatic cell lineages derived from all three primary germ layers, and form teratomas when injected into immune-deficient mice.

の胚盤葉層 (=三胚葉) から派生するさまざまな細胞が存在しており、ヒトES細胞の多能性が実証された。ギアハート氏とその共同研究者たちは、妊娠中絶された5~9週間目の胎児組織中の生殖隆起と周囲の間葉組織からヒト胚生殖細胞 (EG細胞) を分離することに成功した。このEG細胞は試験管内でほぼ20世代にわたって継代培養され、正常な核型を有していた。培養されたEG細胞は自発的に集塊を作ったのち分化し、最終的には三つの胚盤葉層 (=三胚葉) から派生するさまざまな細胞が生まれた。EG細胞が多能性であることを示す他の兆候は、マウスのES細胞やEG細胞に特有の一連のマーカ―が発現したことである。このEG細胞を免疫不全のマウスに注入しても、奇形腫の発生は見られなかった。

- 2000年: ペラ、トロウンソンおよびボングソ氏を中心とするシンガポールとオーストラリアの研究者が、不妊治療を受けている夫婦から提供された胚盤胞の内部細胞塊からヒトES細胞を取り出すことに成功した。このES細胞は試験管内で長期間培養可能であり、正常な核型を維持し、本来は三つの胚盤葉層 (=三胚葉) から生じるさまざまな体細胞系列に自発的に分化し、免疫不全マウスに注入されると奇形腫をつくった。

- 2001: As human ES cell lines are shared and new lines are derived, more research groups report methods to direct the differentiation of the cells in vitro. Many of the methods are aimed at generating human tissues for transplantation purposes, including pancreatic islet cells, neurons that release dopamine, and cardiac muscle cells.

[05]

#### DERIVATION OF HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS

The first documentation of the isolation of embryonic stem cells from human blastocysts was in 1994. Since then, techniques for deriving and culturing human ES cells have been refined. The ability to isolate human ES cells from blastocysts and grow them in culture seems to depend in large part on the integrity and condition of the blastocyst from which the cells are derived. In general, blastocysts with a large and distinct inner cell mass tend to yield ES cultures most efficiently (see Figure 3.1. Human Blastocyst Showing Inner Cell Mass and Trophectoderm).

- 2001年: ヒトES細胞の細胞株が研究者に行き渡り、新たな細胞株が作り出されるにつれて、試験管内での細胞分化を人為的に操作する方法に関する研究報告が相次いだ。その多くは、すい臓のランゲルハンス島細胞 (=すい島細胞) やドーパミンを分泌するニューロン (神経細胞)、心筋細胞をはじめとするヒトの生体組織を移植用に作り出すことを目標にしている。

[05]

#### ヒト胚幹細胞の分離培養

ヒトの胚盤胞から胚幹細胞を分離するのに成功したことを報告する最初の論文が出たのは、1994年のことである。それ以来、ヒト胚幹細胞 (=ES細胞) を分離培養する技術に磨きがかけられた。胚盤胞からヒトES細胞を分離して、試験管内で培養できるかどうかは、ES細胞の供給元となった胚盤胞の特性と状態によって大きく左右されるようである。一般的に、大きくて形のはっきりした内部細胞塊を有する胚盤胞が、ES細胞の効率的な培養に好都合である (第3.1図 [内部細胞塊と栄養外胚葉の見えるヒト胚盤胞参照](#)、省略)。

[06]

#### Blastocyst In Vitro

After a human oocyte is fertilized in vitro by a sperm cell, the following events occur according to a fairly predictable timeline. At 18 to 24 hours after in vitro fertilization of the oocyte is considered day 1. By day 2 (24 to 25 hours), the zygote (fertilized egg) undergoes the first cleavage to produce a 2-cell embryo. By day 3 (72 hours), the embryo reaches the 8-cell stage called a morula. It is at this stage that the genome of the embryo begins to control its own development. This means that any maternal influences due to the presence of mRNA and proteins in the oocyte cytoplasm are significantly reduced. By day 4, the cells of the embryo adhere tightly to each other in a process known as compaction and by day 5, the cavity of the blastocyst is completed. The inner cell mass begins to separate from the outer cells, which become the trophectoderm that surrounds the blastocyst. This represents the first observable sign of cell differentiation in the embryo. (For a more detailed discussion, see Appendix A. Early Development.)

[07]

Many IVF clinics now transfer day-5 embryos to the uterus for optimal implantation, a stage of development that more closely parallels the stage at which a blastocyst would implant in the wall of the uterus in vivo. This represents a change and a greatly improved implantation rate from earlier IVF procedures in which a 2-cell embryo was used for implantation.

[06]

#### 試験管内の胚盤胞

ヒトの卵細胞が試験管内で精子と受精すると、次のような現象が起きることがほぼ予測できる。まず卵細胞が試験管内で受精した後の18～24時間が1日目と考えられている。2日目には、接合体(=受精卵)が最初の分裂(=卵割)を起こして、2細胞期の胚ができる。3日目(72時間後)には、胚は桑実胚(ソウジツハイ)と呼ばれる8細胞期の段階に達する。この段階になると、胚のゲノム(遺伝子)が自らの成長をコントロールし始める。このことは、卵細胞の細胞質中にmRNAと蛋白が存在することによってもたらされる母方の影響が著しく弱くなることを意味する。4日目には、胚の細胞がコンパクション(=密集接合)と呼ばれる現象によって互いにしっかりと密集して内部細胞塊を形づくり、5日目には胚盤胞の内部で空洞が完成する。内部細胞塊は、胚盤胞を取り囲む栄養外胚葉となる外部細胞群から分離し始める。これが、胚の内部における細胞分化の最初の目に見える兆候である(詳しくは、巻末付録A「初期成長」参照)。

[07]

現在では人工授精を行う病院の多くが、最良の着床結果を得るために5日目の胚を子宮に移すが、この時期は生体内で胚盤胞が子宮壁に着床する発育段階に相当する。初期の人工授精の手順では、2個の細胞に分裂した段階の胚を子宮への移植に用いていたので、このことは大きな手順の変更であり、結果的には着床率が大幅に改善されることになった。

[08]

Day-5 blastocysts are used to derive ES cell cultures. A normal day-5 human embryo in vitro consists of 200 to 250 cells. Most of the cells comprise the trophectoderm. For deriving ES cell cultures, the trophectoderm is removed, either by microsurgery or immunosurgery (in which antibodies against the trophectoderm help break it down, thus freeing the inner cell mass). At this stage, the inner cell mass is composed of only 30 to 34 cells.

[09]

The in vitro conditions for growing a human embryo to the blastocyst stage vary among IVF clinics and are reviewed elsewhere. However, once the inner cell mass is obtained from either mouse or human blastocysts, the techniques for growing ES cells are similar. (For a detailed discussion see Appendix C. Human Embryonic Stem Cells and Human Embryonic Germ Cells.)

[10]

#### DERIVATION OF HUMAN EMBRYONIC GERM CELLS

As stated earlier, human embryonic germ (EG) cells share many of the characteristics of human ES cells, but differ in significant ways. Human EG cells are derived from the primordial germ cells, which occur in a specific part of the embryo/fetus called the gonadal ridge, and which normally develop into mature gametes (eggs and sperm). Gearhart and his collaborators devised methods for growing pluripotent cells derived from human EG cells.

[08]

ES細胞を分離・培養する目的では、5日目の胚盤胞が利用される。5日目のヒトの胚は、試験管内では200～250個の細胞から成り立っており、その大部分は、栄養外胚葉を構成している。ES細胞をうまく培養するには、栄養外胚葉を取り除くが、その方法は顕微鏡の下で行う微細操作によるか、免疫学的処理（栄養外胚葉に対する抗体を使って外胚葉を破壊し、内部細胞塊を分離させる）を利用する。この段階では、内部細胞塊は30～34個の細胞の集まりに過ぎない。

[09]

試験管内でヒトの胚を胚盤胞の段階まで育てる条件は、人工授精を行う病院によってさまざまであり、いろいろなところで検討されている。しかし、いったんマウスやヒトの胚盤胞から内部細胞塊を取り出してしまえば、ES細胞を育てる方法はどれも似たりよったりである。（詳しくは、巻末付録C「ヒト胚幹細胞およびヒト胚生殖細胞」参照）

[10]

#### ヒト胚生殖細胞の培養

既に述べたようにヒト胚生殖細胞（EG細胞）は、ヒトES細胞と共通する特色を数多く備えているが、重要な点で異なっている。ヒトEG細胞は原始生殖細胞から分離されるが、原始生殖細胞は胚または胎児の生殖隆起と呼ばれる特別な部位で発生する。この生殖隆起は成熟すると生殖体（卵子と精子）に成長する。ギアハート氏とその共同研究者は、ヒトのEG細胞

The process requires the generation of embryoid bodies from EG cells, which consists of an unpredictable mix of partially differentiated cell types. The embryoid body-derived cells resulting from this process have high proliferative capacity and gene expression patterns that are representative of multiple cell lineages. This suggests that the embryoid body-derived cells are progenitor or precursor cells for a variety of differentiated cell types. (For a more detailed description of the derivation of EG cells, see Appendix C. Human Embryonic Stem Cells and Human Embryonic Germ Cells.)

[11]  
PLURIPOTENCY OF HUMAN  
EMBRYONIC STEM CELLS AND  
EMBRYONIC GERM CELLS

As stated earlier, a truly pluripotent stem cell is a cell that is capable of self-renewal and of differentiating into all of the cells of the body, including cells of all three germ layers. Human ES and EG cells in vitro are capable of long-term self-renewal, while retaining a normal karyotype. Human ES cells can proliferate for two years through 300 population doublings or even 450 population doublings. Cultures derived from embryoid bodies generated by human embryonic germ cells have less capacity for proliferation. Most will proliferate for 40 population doublings; the maximum reported is 70 to 80 population doublings.

胞から多能性細胞を培養する方法を開発した。その方法では、EG細胞から胚様体を作り出す必要があるが、これは部分的に分化した細胞が混ざり合った予測不可能な集合体で構成されている。この方法により胚様体から作り出される細胞は、増殖力が強く、いくつかの細胞系列を反映した遺伝子発現パターンを示す。このことは、胚様体から派生した細胞が、さまざまな種類の細胞に分化する前の前駆細胞であることを示唆している（胚生殖細胞作製の詳細については、巻末付録C「ヒト胚幹細胞およびヒト胚生殖細胞」を参照）。

[11]  
ヒト胚幹細胞およびヒト胚生殖細胞の多能性

既に述べたように、多能性幹細胞とは自己複製力があり、3つの胚盤葉層（=三胚葉）から派生する細胞を含めてすべての体細胞に分化可能な細胞である。ヒトES細胞およびEG細胞は、試験管内で正常な染色体の核型を保ちながら長期にわたって自己複製可能である。ヒトES細胞は、2年間にわたって300回あるいは450回も自己複製を繰り返しつつ増殖した。ヒト胚生殖細胞から取り出した胚様体から培養した細胞の増殖力は、それほど強くない。そのほとんどは40回程度の自己複製力しかなく、報告されている最高例でも70～80回である。

[12]

To date, several laboratories have demonstrated that human ES cells in vitro are pluripotent; they can produce cell types derived from all three embryonic germ layers.

[13]

Currently, the only test of the in vivo pluripotency of human ES cells is to inject them into immune-deficient mice where they generate differentiated cells that are derived from all three germ layers. These include gut epithelium (which, in the embryo, is derived from endoderm); smooth and striated muscle (derived from mesoderm); and neural epithelium, and stratified squamous epithelium (derived from ectoderm).

[14]

However, two aspects of in vivo pluripotency typically used in animals have not been met by human ES cells: evidence that cells have the capacity to be injected into a human embryo and form an organism made up of cells from two genetic lineages; and evidence that they have the ability to generate germ cells, the precursors to eggs and sperm in a developing organism. These are theoretical considerations, however, because such tests using human ES cells have not been conducted. In any case, these two demonstrations of human ES cell pluripotency are not likely to be critical for potential therapeutic uses of the cells in transplants or drug development, for example.

[12]

これまでに数カ所の研究所が、試験管内で培養したヒトES細胞が多能性を示し、3つの胚盤葉層 (=三胚葉) から派生する細胞系列を作り出すことを実証している。

[13]

現在のところ、生体内でのヒトES細胞の多能性を実証する唯一のテスト方法は、ES細胞を免疫不全のマウスに注射して、3つの胚盤葉層 (=三胚葉) から派生する細胞に分化・成長するかどうか確かめることである。ヒトES細胞から分化する細胞には、消化管の上皮 (正常な胚では、内胚葉から発生する)、平滑筋と横紋 (骨格) 筋 (中胚葉から発生する)、神経上皮と扁平重層上皮 (外胚葉から発生する) がある。

[14]

しかし、ES細胞について (ヒト以外の) 動物の体内での多能性を確認するために普通に用いられる2つの条件が、現在のところヒトES細胞では満たされていない。すなわちヒトES細胞をヒトの胚に注入して、このES細胞と胚の2つの遺伝系列から生まれた細胞から成る組織がつくられること、およびヒトES細胞が、発生過程にある組織内で卵子と精子の前駆細胞である生殖細胞を作り出す能力を備えていることである。しかし、これまでそのようなテストがヒトES細胞を用いて実際に行われていない以上、これは理論上考えられていることに過ぎない。いずれにしても、ヒトES細胞の多能性を検証するための上記2つのテスト法が、この細胞を

治療目的に利用する（たとえば、体内への移植や薬の開発）ために不可欠であるとはいえないだろう。

[15]

#### COMPARISONS BETWEEN HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS AND EMBRYONIC GERM CELLS

The ES cells derived from human blastocysts by Thomson and his colleagues, and human EG cells derived by Gearhart and his collaborators, are similar in many respects. In both cases, the cells replicate for an extended period of time, show no chromosomal abnormalities, generate both XX (female) and XY (male) cultures, and express a set of markers regarded as characteristic of pluripotent cells. When the culture conditions are adjusted to permit differentiation (see below for details), both ES and EG cells spontaneously differentiate into derivatives of all three primary germ layers—endoderm, mesoderm, and ectoderm.

[16]

However, the ES cells derived from human blastocysts and EG cells differ not only in the tissue sources from which they are derived, they also vary with respect to their growth characteristics in vitro, and their behavior in vivo. In addition, human ES cells have been propagated for approximately two years in vitro, for several hundred population doublings, whereas human embryoid body-derived cells from cultures of embryonic germ cells have been maintained for only 70 to 80 population doublings. Also, human ES cells will generate teratomas containing differentiated cell types, if injected into immuno-compromised mice colonies, while human EG cells will not.

[15]

#### ヒト胚幹細胞とヒト胚生殖細胞の比較検討

トムソン氏とその共同研究者がヒトの胚盤胞から分離・作成したES細胞とギアハート氏とその共同研究者が作成したヒトEG細胞とは、多くの点で似ている。両者とも長期にわたって自己複製可能であり、染色体の異常はみられず、XX（メス）とXY（オス）の両方の培養細胞がつくられ、多能性細胞に特有とされる一連の細胞マーカーを発現している。分化が起きるように培養条件を調整すると、ES細胞もEG細胞も本来は胚を構成する内胚葉、中胚葉、外胚葉の3つの胚盤葉層（=三胚葉）から派生するさまざまな細胞に自発的に分化する。

[16]

しかし、ヒトの胚盤胞から分離したES細胞とEG細胞とでは、その供給元となった生体組織が異なるだけではなく、試験管内での発育特性や生体内でのふるまいの点でも異なっている。さらにヒトES細胞は、試験管内でほぼ2年間にわたって数百回の自己複製によって増殖したが、胚生殖細胞の培養によって得られたヒト胚様体由来の細胞は、70～80回の自己複製を繰り返して増殖したに過ぎない。またヒトES細胞は、免疫を抑えたマウスに注入すると、分化した細胞種を含む奇形腫を作り出すが、ヒトEG細胞ではそれが起こらない。

\*human embryoid body-derived cells

[17]

Several research groups are trying to grow human ES cells without feeder layers of mouse embryo fibroblasts (MEF), which are labor-intensive to generate. At a recent meeting, scientists from the Geron Corporation reported that they have grown human ES cell without feeder layers, in medium conditioned by MEFs and supplemented with basic FGF.

[17]

マウスの胚の線維芽(センイガ)細胞を使ったフィーダー層は、準備に手間ひまを必要とするために、いくつかの研究グループがこれを用いずにヒトES細胞を培養しようと試みている。最近行われたある会議で、ジェロン社(Geron Corporation)の研究者がフィーダー層を使わず、塩基性FGFを加えた繊維芽細胞の培養上清(培養した際の細胞をのぞいた培養液)を用いてヒトES細胞を培養することに成功したと報告している。

[18]

#### DIRECTED DIFFERENTIATION OF HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS AND EMBRYONIC GERM CELLS IN VITRO

Currently, a major goal for embryonic stem cell research is to control the differentiation of human ES and EG cell lines into specific kinds of cells an objective that must be met if the cells are to be used as the basis for therapeutic transplantation, testing drugs, or screening potential toxins. The techniques now being tested to direct human ES cell differentiation are borrowed directly from techniques used to direct the differentiation of mouse ES cells in vitro. (For more discussion on directed differentiation of human ES and EG cells see Appendix C.)

[18]

#### 試験管内でのヒト胚幹細胞およびヒト胚生殖細胞の分化の人為的操作

現在、胚幹細胞研究の大きな目標は、ヒトES細胞株およびEG細胞株の分化を制御することによってある特定の種類の細胞を作り出すことで、これはES細胞やEG細胞を治療目的の移植や薬の試験、有効な毒素のスクリーニングなどに利用しようとするのであれば必ず実現しなければならない目標である。ヒトES細胞の分化を誘導する実験で現在用いられている方法は、試験管内でマウスのES細胞の分化を誘導するのに用いられている方法をそのまま借用している。(ヒトES細胞およびEG細胞の人的操作による分化の詳細については、巻末付録C参照)

[19]

#### POTENTIAL USES OF HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS

Many uses have been proposed for human embryonic stem cells. The most-often discussed is their potential use in transplant therapy i.e., to replace or restore tissue that has been damaged by disease or injury (see also Chapters 5-9).

[19]

#### ヒト胚幹細胞の利用可能性

ヒト胚幹細胞に関しては、さまざまな利用法が提案されている。最も話題になっているのが移植治療への利用可能性、すなわち病気やけがで損傷した生体組織を取り替えて修復したり、その機能を回復させるために利用することである（第5-9章参照）。

Table 3.1 : Comparison of Mouse, Monkey, and Human Pluripotent Stem Cells

第3.1表 マウス、サルおよびヒトの多能性幹細胞の比較（省略）

[20]

#### Using Human Embryonic Stem Cells for Therapeutic Transplants

Diseases that might be treated by transplanting human ES-derived cells include Parkinson's disease, diabetes, traumatic spinal cord injury, Purkinje cell degeneration, Duchenne's muscular dystrophy, heart failure, and osteogenesis imperfecta. However, treatments for any of these diseases require that human ES cells be directed to differentiate into specific cell types prior to transplant. The research is occurring in several laboratories, but is limited because so few laboratories have access to human ES cells. Thus, at this stage, any therapies based on the use of human ES cells are still hypothetical and highly experimental (see Figure 3.2. Major Goals in the Development of Transplantation Therapies from Human ES Cell Lines).

[20]

#### ヒト胚幹細胞の治療目的の移植への応用

ヒト胚幹細胞（ES細胞）から作り出される細胞を移植することで治療可能と考えられている病気には、パーキンソン病、糖尿病、脊髄損傷、プルキンエ細胞退化、ディシャンヌ型筋ジストロフィー、心不全、骨形成不全がある。しかしこれらの病気を治療するには、移植に先だってヒトES細胞を必要とされる特定の細胞に分化させなければならない。この研究がいくつかの研究所で行われているが、ヒトES細胞を手に入れることのできる研究所がきわめて少ないために、研究そのものが限られている。従って、現段階ではヒトES細胞を利用した治療はまだ仮定の話であり、高度に実験的な試みに過ぎない。

[21]

One of the current advantages of using ES cells as compared to adult stem cells is that ES cells have an unlimited ability to proliferate in vitro, and are more likely to be able to generate a broad range of cell types through directed differentiation. Ultimately, it will also be necessary to both identify the optimal stage(s) of differentiation for transplant, and demonstrate that the transplanted ES-derived cells can survive, integrate, and function in the recipient.

[22]

The potential disadvantages of the use of human ES cells for transplant therapy include the propensity of undifferentiated ES cells to induce the formation of tumors (teratomas), which are typically benign. Because it is the undifferentiated cells rather than their differentiated progeny that have been shown to induce teratomas, tumor formation might be avoided by devising methods for removing any undifferentiated ES cells prior to transplant. Also, it should be possible to devise a fail-safe mechanism i.e., to insert into transplanted ES-derived cells suicide genes that can trigger the death of the cells should they become tumorigenic.

[21]

成体幹細胞と比べて、ES細胞を（治療に）利用する場合の現在わかっている利点の1つは、ES細胞は試験管内で無限に増殖させることができることと、その分化を人為的に操作することにより広範な種類の細胞を作り出せる可能性があることである。しかし最終的には、移植に最適な分化の段階を解明するとともに、移植されたES細胞起源の細胞が移植先の体内で生き延びてその組織と一体化し、かつ所定の働きをすることを実証する必要がある。

[22]

ヒトES細胞を移植治療に用いる場合に考えられる欠点は、未分化のES細胞は腫瘍（奇形腫）---基本的には良性である---を発生させる可能性があることである。奇形腫を起こすのは分化した細胞ではなく未分化の細胞であるので、移植前に未分化のES細胞を取り除く方法を考案すれば、腫瘍の発生を防ぐことが可能となるかもしれない。また安全装置を考案すること、すなわち移植されたES細胞起源の細胞に自殺遺伝子を組み込んでおき、移植細胞が腫瘍形成に向かった場合には、細胞死を引き起こすようにすることも可能であるかもしれない。

[23]

Human ES derived cells would also be advantageous for transplantation purposes if they did not trigger immune rejection. The immunological status of human ES cells has not been studied in detail, and it is not known how immunogenic ES-derived cells might be. In general, the immunogenicity of a cell depends on its expression of Class I major histocompatibility antigens (MHC), which allow the body to distinguish its own cells from foreign tissue, and on the presence of cells that can bind to foreign antigens and "present" them to the immune system.

[24]

The potential immunological rejection of human ES-derived cells might be avoided by genetically engineering the ES cells to express the MHC antigens of the transplant recipient, or by using nuclear transfer technology to generate ES cells that are genetically identical to the person who receives the transplant. It has been suggested that this could be accomplished by using somatic cell nuclear transfer technology (so-called therapeutic cloning) in which the nucleus is removed from one of the transplant patient's cells, such as a skin cell, and injecting the nucleus into an oocyte. The oocyte, thus "fertilized," could be cultured in vitro to the blastocyst stage. ES cells could subsequently be derived from its inner cell mass, and directed to differentiate into the desired cell type. The result would be differentiated (or partly differentiated) ES-derived cells that match exactly the immunological profile of the person who donated the somatic cell nucleus, and who is also the intended recipient of the transplant a labor intensive, but truly customized therapy.

[23]

ヒトES細胞起源の細胞は、免疫拒絶反応を引き起こさなければ移植目的に適している。ヒトES細胞の免疫学上の性質はまだ詳しく研究されておらず、ES細胞から分化した細胞がどのような免疫抗原性を持っているかもわかっていない。一般に、細胞の免疫抗原性は、身体が自分自身の細胞と外来組織を識別するのを可能にする主要組織適合抗原(MHC)クラス1が発現するかどうか、ならびに外来の抗原にくっついて免疫系に「突き出す」ことのできる細胞が存在するかによって決まる。

[24]

ヒトES細胞から分化した細胞に対して起きるおそれのある免疫拒絶反応は、ES細胞が移植を受ける側のMHC抗原を発現できるように遺伝子工学的に操作するか、または核移植技術を用いて細胞移植を受ける患者と遺伝的に同一のES細胞を作り出すことによって回避できる可能性がある。患者と遺伝的に同じES細胞をつくることは、体細胞の核移植技術（治療目的のクローン技術と呼ばれる）を利用すれば可能であるとされている。この核移植技術では、移植を受ける患者の体細胞、たとえば皮膚細胞から核を取り除き、これを卵細胞に注入する。細胞核を注入されて「受精」した卵細胞を、試験管内で培養して胚盤胞の段階まで育てる。そして胚盤胞の中にある内部細胞塊を取りだしてES細胞を作成し、そのES細胞の分化を人為的に操作して必要な種類の細胞をつくる。こうして分化（ないしは部分的に分化）したES細胞起源の細胞は、体細胞の核を提供し、細胞移植を受け

る予定の患者の免疫適合性に完全にマッチする。これは手の込んだ作業であるが、真にオーダーメイド治療といえるものである。

[25]

#### Other Potential Uses of Human Embryonic Stem Cells

Many potential uses of human ES cells have been proposed that do not involve transplantation. For example, human ES cells could be used to study early events in human development. Still-unexplained events in early human development can result in congenital birth defects and placental abnormalities that lead to spontaneous abortion. By studying human ES cells in vitro, it may be possible to identify the genetic, molecular, and cellular events that lead to these problems and identify methods for preventing them.

[26]

Such cells could also be used to explore the effects of chromosomal abnormalities in early development. This might include the ability to monitor the development of early childhood tumors, many of which are embryonic in origin.

[25]

ヒト胚幹細胞のその他の利用法  
治療目的の移植以外のヒトES細胞の利用可能性についても、数多くの提案がなされている。たとえば、ヒトES細胞はヒトの発生初期の現象を研究するのに利用できる。ヒトの発生初期の未解明の現象が原因で、新生児の先天性欠損や自然流産につながる胎盤異常が起きると考えられている。ヒトES細胞を試験管内で研究することで、このような問題を引き起こす遺伝子、分子および細胞現象を解明し、これを防止する方法を見つけ出すことができるかもしれない。

[26]

ヒトES細胞は、発生初期の染色体異常がおよぼす影響の解明にも利用できる。初期小児癌の多くが胎生期に原因があるとされているが、ES細胞の研究によりこの癌の発生過程を追跡できるようになるかもしれない。

[27]

Human ES cells could also be used to test candidate therapeutic drugs. Currently, before candidate drugs are tested in human volunteers, they are subjected to a barrage of preclinical tests. These include drug screening in animal models in vitro tests using cells derived from mice or rats, for example, or in vivo tests that involve giving the drug to an animal to assess its safety. Although animal model testing is a mainstay of pharmaceutical research, it cannot always predict the effects that a candidate drug may have on human cells. For this reason, cultures of human cells are often employed in preclinical tests. These human cell lines have usually been maintained in vitro for long periods and as such often have different characteristics than do in vivo cells. These differences can make it difficult to predict the action of a drug in vivo based on the response of human cell lines in vitro. Therefore, if human ES cells can be directed to differentiate into specific cell types that are important for drug screening, the ES-derived cells may be more likely to mimic the in vivo response of the cells/tissues to the drug(s) being tested and so offer safer, and potentially cheaper, models for drug screening.

[28]

Human ES cells could be employed to screen potential toxins. The reasons for using human ES cells to screen potential toxins closely resemble those for using human ES-derived cells to test drugs (above). Toxins often have different effects on different animal species, which makes it critical to have the best possible in vitro models for evaluating their effects on human cells.

[27]

ヒトES細胞は、医薬品の治験にも利用できる。現在は治験薬を人間に投与して臨床試験を行う前に、数多くの臨床前試験が行われる。たとえば、動物を使った試験でマウスやネズミの細胞を使って試験管内でテストする方法とか、薬を動物に投与して安全性を確かめる生体内試験がある。医薬品研究では動物実験が主流であるが、それでは治験薬がヒトの細胞にあたる影響を予測できない場合もある。このため薬の臨床前試験では培養したヒトの細胞が利用されることが多い。ところがヒトの細胞株は長期にわたって培養が継続されているのが普通で、そのため生体内の細胞とは異なった性質を備えていることが多い。この違いが、ヒト細胞株の反応に基づいて生体内での薬の作用を予想することを困難にする可能性がある。そこでもしヒトES細胞を薬の治験にとって重要とされる種類の細胞に人為的に分化させることができれば、そのような細胞は生体内の細胞/組織が治験薬に対して示す反応とよく似た反応を示す可能性が高く、薬の治験にとってより安全で安価なモデルを提供できるようになる。

[28]

ヒトES細胞は、毒素の選別にも利用できる。毒素の選別にES細胞を用いる理由は、薬の治験にヒトES細胞から作った細胞を利用する場合に酷似している（上述）。毒素は動物の種類によって異なる作用を示すことが多いので、ヒトの細胞に及ぼす作用を評価するための最適な試験管内モデルを作成することが重要である。

[29]

Finally, human ES cells could be used to develop new methods for genetic engineering (see Figure 3.3. Genetic Manipulation of Human Embryonic Stem Cells). Currently, the genetic complement of mouse ES cells in vitro can be modified easily by techniques such as homologous recombination. This is a method for replacing or adding genes, which requires that a DNA molecule be artificially introduced into the genome and then expressed. Using this method, genes to direct differentiation to a specific cell type or genes that express a desired protein product might be introduced into the ES cell line. Ultimately, if such techniques could be developed using human ES cells, it may be possible to devise better methods for gene therapy (see Chapter 10. Assessing Human Stem Cell Safety).

[30]

#### SUMMARY

#### What Do We Know About Human Embryonic Stem Cells?

Since 1998, research teams have refined the techniques for growing human ES cells in vitro. Collectively, the studies indicate that it is now possible to grow human ES cells for more than a year in serum-free medium on feeder layers. The cells have normal karyotype and are pluripotent; they generate teratomas that contain differentiated cell types derived from all three primary germ layers. The long-term cultures of human ES cells have active telomerase and maintain relatively long telomeres, another marker of proliferating cells.

[29]

最後に、ヒトES細胞は遺伝子工学上の新技術の開発にも利用可能である(第3.3図 ヒト胚幹細胞の遺伝子操作、省略)。現在では、マウスES細胞の遺伝子を試験管内で相同遺伝子組換えのような技術によって簡単に組み換えることができる。これは遺伝子を交換したり追加する方法で、そのためにはDNA分子を人為的にゲノムに導入し、発現させる必要がある。このような方法を用いれば、ある特定の種類の細胞への分化を指令する遺伝子または必要な蛋白質を発現する遺伝子をES細胞株に導入できるようになるかもしれない。最終的に、ヒトES細胞を用いてそのような方法が開発できれば、より優れた遺伝子治療の開発が可能になるとみられている(第10章ヒト胚幹細胞の安全性の評価参照)。

[30]

#### 要約

#### ヒト胚幹細胞についてわかっていることは何か

1998年以降、各国の研究チームがヒトES細胞を試験管内で培養する技術の改善に取り組んできた。これらの研究を全体としてみると、現在ではヒトES細胞をフィーダー層上の血清を使わない培地で1年以上にわたって培養することが可能である。そうして培養したES細胞は、正常な核型を有し、多能性である。また、この細胞は奇形腫を発生させ、この奇形種には3つの胚盤葉層(=三胚葉)のそれぞれから生じる分化した細胞が含まれている。長期培養したヒトES細胞は、活性化型テロメラーゼを持ち、比較的長いテ

[31]

Overall, the pluripotent cells that can be generated in vitro from human ES cells and human EG cells are apparently not equivalent in their potential to proliferate or differentiate. (ES cells are derived from the inner cell mass of the preimplantation blastocyst, approximately 5 days post-fertilization, whereas human EG cells are derived from fetal primordial germ cells, 5 to 10 weeks post-fertilization.) ES cells can proliferate for up to 300 population doublings, while cells derived from embryoid bodies that are generated from embryonic germ cells (fetal tissue) double a maximum of 70 to 80 times in vitro.

[32]

ES cells appear to have a broader ability to differentiate. Both kinds of cells spontaneously generate neural precursor-type cells (widely regarded as a default pathway for differentiation), and both generate cells that resemble cardiac myocytes. However, human ES and EG cells in vitro will spontaneously generate embryoid bodies that consist of cell types from all three primary germ layers.

ロメアを持っている（これは増殖力の強い細胞であることの指標である）。

[31]

試験管内でヒトES細胞やヒトEG細胞から作り出される多能性細胞の増殖力ないしは分化能力は、明らかに同じではない。（ES細胞は、受精後ほぼ5日目に子宮への着床前の胚盤胞から取り出した内部細胞塊から作り出されるのに対して、ヒトEG細胞は、受精後5～10週間後の胎児の原始生殖細胞から作り出される。）ES細胞は300回の自己複製が可能であるが、胚生殖細胞(胎児の組織)から生じる胚様体から取り出した細胞は、試験管内では最高で70～80回自己複製を繰り返すに過ぎない。

[32]

ES細胞は、広範な分化能力を備えているようである。ヒトES細胞もヒトEG細胞も自発的に神経系の前駆細胞に似た細胞を作り出し（通常の分化の経路であると広く認められている）、心筋細胞に似た細胞を作り出す。またヒトES細胞とEG細胞は、本来3つの胚盤葉層（＝三胚葉）から派生する細胞で構成される胚様体を試験管内で自発的に作り出すことができる。

[33]

### What Do We Need To Know About Human Embryonic Stem Cells?

Scientists are just beginning to understand the biology of human embryonic stem cells, and many key questions remain unanswered or only partly answered. For example, in order to refine and improve ES cell culture systems, it is important that scientists identify the mechanisms that allow human ES cells in vitro to proliferate without differentiating. Once the mechanisms that regulate human ES proliferation are known, it will likely be possible to apply this knowledge to the longstanding challenge of improving the in vitro self-renewal capabilities of adult stem cells.

[34]

It will also be important to determine whether the genetic imprinting status of human ES cells plays any significant role in maintaining the cells, directing their differentiation, or determining their suitability for transplant. One of the effects of growing mouse blastocysts in culture is a change in the methylation of specific genes that control embryonic growth and development. Do similar changes in gene imprinting patterns occur in human ES cells (or blastocysts)? If so, what is their effect on in vitro development and on any differentiated cell types that may be derived from cultured ES cells?

[33]

### ヒト胚幹細胞について何を知る必要があるか

研究者はヒト胚幹細胞の生態を理解し始めたばかりであり、多くの重要な疑問がいまま未解明か、部分的に解明されたに過ぎない。たとえば、ES細胞の培養方法に磨きをかけて改良するためには、試験管内でヒトES細胞を分化させずに未分化のまま増殖させる仕組みを解明することが必要である。ヒトES細胞の増殖をコントロールする仕組みがわかれば、その知識を試験管内での成体幹細胞の自己複製力を向上させるという長年の難問にも応用できる可能性がある。

[34]

また、ヒトES細胞を培養し、その分化を人為的に操作しあるいは移植適性を判定するにあたってES細胞の遺伝子発現のパターンが、重要な役割を担っているかどうかを見極めることが重要である。マウスの胚盤胞を試験管内で培養する場合に起きる現象の1つが、胚の発生・成長をコントロールする遺伝子のメチル化に変化が生じることである。ヒトES細胞（あるいは胚盤胞）でも同じような遺伝子発現パターンの変化が生じるのだろうか。もしそうだとすれば、そのことが試験管内での成長および培養したES細胞から分化してできる細胞に対してどのような影響をおよぼすのだろうか。

[35]

Efforts will need to be made to determine whether cultures of human ES cells that appear to be homogeneous and undifferentiated are, in fact, homogeneous and undifferentiated. Is it possible that human ES cells in vitro cycle in and out of partially differentiated states? And if that occurs, how will it affect attempts to direct their differentiation or maintain the cells in a proliferating state?

[36]

Scientists will need to identify which signal transduction pathways must be activated to induce human ES cell differentiation along a particular pathway. This includes understanding ligand-receptor interaction and the intracellular components of the signaling system, as well as identifying the genes that are activated or inactivated during differentiation of specific cell types.

[37]

Identifying intermediate stages of human ES cell differentiation will also be important. As human ES cells differentiate in vitro, do they form distinct precursor or progenitor cells that can be identified and isolated? If ES cells do form such intermediate cell types, can the latter be maintained and expanded? Would such precursor or progenitor cells be useful for therapeutic transplantation?

[35]

均質で未分化であるように見える培養したヒトES細胞が、本当に均質で未分化であるかどうかを確かめる努力が必要とされる。試験管内でヒトES細胞が部分的に分化したり、未分化状態に戻ったりすることは可能だろうか。可能だとすれば、ES細胞の分化を人為的操作し、これを増殖できる状態に維持しようとする試みにどのような影響をあたえるだろうか。

[36]

研究者は、ある経路に沿ってヒトES細胞の分化を引き起こすために活性化しなければならない信号伝達経路を解明する必要がある。そのためには、リガンド-レセプター間の相互作用および信号系統の細胞内構成要素を理解するとともに、それぞれの種類の細胞に分化する過程で活性化ないしは不活性化される遺伝子を解明することが必要となる。

[37]

ヒトES細胞の分化の過程の中間段階を解明することも重要である。ヒトES細胞が試験管内で分化するとき、その存在を特定して分離できる前駆細胞が生まれるのだろうか。もしES細胞がそのような中間段階の細胞を作り出すとすれば、それは培養維持して増やすことが可能だろうか。またそのような前駆細胞は、治療目的の移植に役立つだろうか。

[38]

Finally, scientists will need to determine what differentiation stages of human ES-derived cells are optimal for other practical applications. For example, what differentiation stages of ES-derived cells would be best for screening drugs or toxins, or for delivering potentially therapeutic drugs?

[38]

最後に、研究者はヒトES細胞から分化する細胞について、どの分化段階の細胞がさまざまな実用的な利用目的に最適であるか解明する必要がある。たとえば、薬や毒素の試験、あるいは治療効果があるとされる薬を体内に取り込ませるのに利用するには分化のどの段階にあるES細胞が最適であるのだろうか。