

이종이식을 위한 원료 동물의 생산과 감염원 관리에 대한 가이드라인의 해석

이해선, 오건봉, 박미령, 류재규*
농촌진흥청 국립축산과학원 동물바이오통과

Interpretation of Guidelines on the Production of Source Animals and Management of Infectious Agents for Xenotransplantation

Haesun Lee, Keon Bong Oh, Mi-Ryung Pack, Jae Gyu Yoo*
Division of Animal Biotechnology, National Institute of Animal Science, RDA

요약 우리나라를 포함해서 전 세계에서 장기(organ)의 수요와 공급 불균형은 심각한 문제이다. 이의 대안으로 이종이식(xenotransplantation)이 제안되었고, 임상 전 단계로서 돼지의 장기를 영장류에 이식하는 연구가 국내외에서 시행되고 있다. 2021년 미국에서는 사람을 대상으로 한 이종이식 임상 연구가 시도되었다. 하지만 종간의 면역 차이로 인해 발생하는 거부반응과 감염원 전이 가능성 등 이종이식 제제의 효율성과 안전성에 대한 문제는 여전히 검증이 필요하다. 미국의 식품의약국(U. S. Food and Drug Administration), 유럽의약품기구(European Medicines Agency), 한국의 식품의약품안전처는 이와 관련한 가이드라인을 발행하여 이종이식용 원료 동물로서의 요건, 사육시설, 이종이식 제제의 품질관리, 비임상과 임상 연구 고려사항 등을 규정하고 있다. 세계보건기구(World Health Organization)는 유전자 제어 원료 동물이나 이종이식과 관련된 감염 위험 등 주요 쟁점에 대해 논의하는 자리를 마련하기도 하였다. 본 논문에서는 원료 동물의 요건과 사육시설, 감염원의 관리 방법 등에 대하여 이종이식 가이드라인이나 국제적인 회담을 통해 제시된 규제 사항을 비교 서술하고자 한다. 또한 이종이식 원료 동물 사육시설의 운영 사례와 관련 전문가들의 의견을 제시함으로써 이종이식 원료 동물을 생산하거나 관리할 때 특히 고려해야 할 사항들에 대해 공유하고자 한다.

Abstract The imbalance between supply and demand for human organs is an international issue. Xenotransplantation is deemed a potential solution for overcoming organ shortages. Transplantation of pig organs into non-human primates is being conducted at a preclinical stage. The first clinical trial of pig-to-human xenotransplantation was performed in the United States in 2021. However, the efficiency and safety issues of xenotransplants need to be verified, such as xenograft rejection caused by immunological differences between species and the possibility of transmission of infectious agents from the source animals. The U. S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, and the Korean Ministry of Food & Drug Safety have issued guidelines and suggested regulations on the source animal and herd qualification, source animal facility, quality control of xenotransplantation products, consideration for preclinical and clinical studies, and long-term safety evaluation methods for xenotransplantation products. The World Health Organization has held global consultations to discuss significant issues such as genetically engineered source animals and xenotransplantation-associated infectious risks. In this paper, we compare and summarize the regulations presented through xenotransplantation guidelines and global consultations relating to topics such as source animal and source animal facility qualifications and methods for managing infectious agents. In addition, we present important considerations for the production or management of source animals by providing examples of source animal facilities for xenotransplantation and expert opinions.

Keywords : Xenotransplantation, Guideline, Source Animal, Infection, Pig

본 논문은 농촌진흥청 연구사업(세부과제번호: PJ01475701)의 지원에 의해 이루어진 것임.

*Corresponding Author : Jae Gyu Yoo(National Institute of Animal Science)

email: vetjack@korea.kr

Received October 13, 2022

Revised November 16, 2022

Accepted December 7, 2022

Published December 31, 2022

1. 서론

2021년 국내에서 이식을 기다리는 사람은 고행장기 39,261명, 안구 2,073명, 골수 4,496명으로 총 45,855명에 달하였지만 당해 장기와 조직이 이식된 건수는 5,674건에 불과하였다[1]. 장기의 수요와 공급 불균형은 우리나라에만 국한된 것이 아닌 국제적인 문제이며 이의 대안으로 사람 이외의 다른 동물로부터 얻은 세포, 조직, 장기를 사람에게 이식하는 이종이식(xenotransplantation)을 실현하기 위해 전 세계에서 연구진들이 노력하고 있다. 이종이식의 원료 동물로는 생리 해부학적으로 사람과 유사하며 성 성숙(sexual maturity)이 빠르고 다수의 산자를 생산하는 돼지가 활용되고 있다[2].

사람과 돼지의 면역학적 차이는 이식 거부반응을 유발한다. 특히 사람에는 존재하지 않으나 돼지의 모든 세포에서 발현하는 galactose- α 1,3-galactose(Gal) 항원과 사람 혈액에 자연적으로 존재하는 항체의 반응은 초급성 거부반응을 유발하여 단시간 내에 이종이식 수여자를 사망에 이르게 한다. 비임상 이종이식 연구를 통해 이러한 초급성 거부반응은 Gal 항원의 합성에 관여하는 α 1,3-galactosyltransferase(GGTA) 효소가 제거(Knock-out, KO)된 돼지를 활용하면 극복할 수 있다는 사실이 입증되었다[3]. 이종이식용 원료 동물 개발 연구는 3세대 유전자 편집 기술인 CRISPR/Cas9의 발달과 함께 더욱 가속화되었으며 non-Gal 항원의 합성에 관여하는 효소인 CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase(CMAH)와 β -1,4-N-acetyl-galactosaminyltransferase 2(B4GALNT2)가 제거된 돼지가 개발되었다[4].

이와 더불어 보체 활성화 억제(membrane cofactor protein, CD46; decay-accelerating factor, CD55 등), 혈액 응고 억제(thrombomodulin, TM; endothelial protein C receptor, EPCR 등), 염증반응 억제(heme oxygenase 1, HO1; TNF α -induced protein 3 등), 면역세포 활성화 억제(leukocyte surface antigen 47, CD47 등) 기능을 가진 사람 유래의 유전자가 도입된 돼지가 이종이식에 활용되고 있다[5]. 또한 이식된 돼지의 장기가 수여자의 체내에서 지속해서 성장하는 것을 억제하기 위해 growth hormone receptor (GHR)를 불활성화한 돼지가 개발되기도 하였다[6].

비임상 연구에서 사람 이외의 영장류(non human primate, NHP)의 최장 생존 기간은 GGTA KO/CD55 돼지 신장을 이식하였을 때 499일, GGTA KO/CD46/TM 돼지 신장의 정위(orthotopic) 이식하였을 때 195

일로 기록되어 있다[7]. 하지만 비임상 연구에서는 굉장히 다양한 형태의 유전자 제어 돼지가 활용되고 있으며 이식 후 처리되는 면역억제제의 종류 역시 일관적이지 않다[8,9]. FDA는 최근인 2022년 6월 이종이식과 관련된 감염성 질병의 위험도 평가 방법과 이종이식 제제의 품질관리 전략, 유전자 제어 동물을 활용한 이종이식 거부반응 제어 전략 등 이종이식 제제의 안전성과 효율성을 주제로 한 자문위원회 회의를 개최하였다. 해당 회의에서는 이종이식 제제를 통한 장기간 생존 가능성을 평가하고 안전성을 검증하기 위한 비임상 이종이식 연구의 중요성이 강조되었다. 다만 임상에서 계획하는 것과 동일한 면역억제제를 처리하고 동일한 수술 절차를 거친 비임상 이종이식 연구가 이루어져야 한다는 의견이 제시되기도 하였다[10].

한편 현재 비임상 연구에 주로 활용되는 개코원숭이(baboon)이나 붉은털원숭이(rhesus monkey) 등은 사람에게 없는 항체를 가지고 있으며 사람과 달리 돼지 내인성 레트로바이러스(porcine endogenous retroviruses, PERV) 수용체를 가지고 있지 않은 등 사람과의 종간 차이가 존재한다[9,11]. 따라서 사람에게 적합한 이종이식 제제를 개발하기 위해서는 NHP가 아닌 사람을 대상으로 한 임상 연구의 필요성이 제기되고 있다[9,12]. 이에 따라 최근에는 사람을 대상으로 한 이종이식 연구가 미국에서 시작되었다. 2021년 9월과 11월, 뇌사자의 대퇴부 혈관에 GGTA KO 돼지의 신장을 문합하고 54시간 동안 경과를 관찰한 임상 연구에서 초급성 거부반응은 확인되지 않았으며 이식된 돼지 신장이 정상 기능을 유지하였다고 보고되었다[13]. 또한 10개의 유전자(GGTA KO, CMHA KO, B4GALNT2 KO, GHR KO, CD46, CD55, TM, EPCR, CD47, HO1)가 제어된 돼지를 이용한 신장과 심장 이종이식이 각각 시행되었다[2,14].

2022년 1월 메릴랜드 의과대학의 연구진들은 미국 식품의약국(U. S. Food and Drug Administration, FDA)의 긴급 승인을 받아 57살의 말기 심장병 환자에게 유전자 제어 돼지의 심장을 이식하였으나 2개월 후 수여자는 건강 상태 악화로 사망하였다. 기사를 통해 그의 사망 원인은 porcine cytomegalovirus (PCMV) 감염이라고 발표되었다[15]. 비임상 이종이식 연구에서 PCMV 양성인 돼지 심장을 이식받은 NHP는 PCMV 음성인 경우와 비교하여 이식 후 생존 기간이 짧다. 또한 이식된 돼지 심장을 비롯하여 수여 개체의 간, 폐, 신장 등 주요 장기에서 PCMV가 증식하여 복합적인 기능 부전을 유발한다는 결과가 보고된 바 있다[16]. 이종이식 거부반응을

억제하기 위해 사용하는 면역억제제는 수여자의 면역체계를 약화시키며 감염원의 표적이 될 가능성을 높인다 [17]. 이종이식 시 감염원의 존재는 이종 장기를 이식받은 수여자의 생존을 위협할 뿐 아니라 이들과 밀접하게 접촉하는 수여자의 가족, 의료진을 포함한 사회구성원들에게까지 잠재적인 위해 요소가 된다[18]. 따라서 이종이식에 활용되는 원료 동물에서 감염원을 제어하기 위한 적절한 관리 방법과 기준 마련이 무엇보다 중요하다.

본 논문에서는 기존의 이종이식 가이드라인에서 제시하는 원료 동물로서의 요건과 사육시설, 감염원의 관리 기준 등에 대한 공통적인 규제 사항과 차별적인 점을 요약하여 서술하고자 한다. 더불어 국외에서 운영되고 있는 이종이식 원료 동물 사육시설의 사례를 제시함으로써 이종이식 가이드라인에서는 명확히 규정하고 있지 않으나 실제 이종이식 원료 동물 사육시설에서 중점적으로 관리되고 있는 사항을 공유하고자 한다.

2. 본론

2.1 이종이식 가이드라인

Fig. 1의 연도표와 같이 2001년 FDA는 이종이식과 관련된 감염성 질병을 예방하기 위한 가이드라인(PHS guideline on infectious disease issues in xenotransplantation, 이하 PHS 가이드라인)을 발표하였다. 해당 가이드라인은 이종이식 원료 동물, 이종 장기 수여자, 수여자의 가족이나 의료진을 포함한 일반대중을 대상으로 감염원을 감시하고 통제하기 위한 방안 등을 서술하고 있다[19]. 이후 2003년 FDA는 PHS 가이드라인을 기반으로 하되 이종이식 제제의 개발과 품질관리 방안, 비임상과 임상 연구 시 고려사항이 추가로 제시된 가이드라인(Guidance for industry: Source animal, product, preclinical, and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in human, 이하 FDA 가이드라인)을 발행하였으며 2016년에 이를 개정하였다[20].

유럽의약품기구(European Medicines Agency, EMA)는 이종의 세포 기반 치료제에 관한 가이드라인(Points to consider on xenogeneic cell therapy medicinal products)을 2003년에 최초 발행하였다 [21]. 이후 2009년 EMA는 이를 개정한 가이드라인(Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products, 이하 EMA 가이드라인)을 통해 이종이식 원

료 동물로서의 요건과 사육 조건, 이종이식 제제의 품질 관리, 이종이식 전임상과 임상 연구 고려사항, 이종이식 제제의 장기적인 안전성 평가 방법까지의 전반적인 사항에 대한 기준을 제시하고 있다[17].

2004년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 제57회 세계보건총회(World Health Assembly) 결의안 WHA57.18을 통해 “국제적인 규제 당국의 관리하에 효과적인 정부의 통제와 감시 절차가 있는 경우에 한하여 이종이식이 허용된다.”라는 점을 강조하였다[22]. 또한 WHO는 2008년, 2011년, 2018년에 총 3회에 걸친 이종이식 임상 시도의 규제 사항에 대한 국제회담을

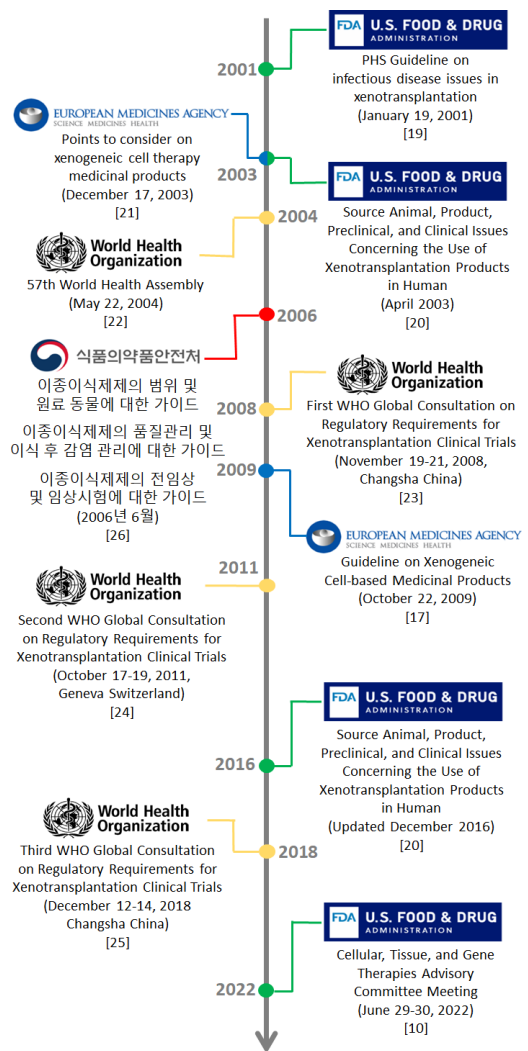


Fig. 1. Timeline axis for xenotransplantation guidelines and global consultations.

개최하였다[23-25]. 특히 2011년 스위스 제네바에서 개최된 WHO 2차 회담은 이종이식과 관련된 잠재적 감염원을 주제로 하였으며 회담 이후 발행된 가이드라인(이하 WHO 가이드라인)에는 이종이식 임상 연구에서의 위험 요소나 감염원 검출 방안 등 회담에서 논의된 내용이 서술되어 있다[24].

한국은 2006년 식품의약품안전처에서 3개의 이종이식 관련 가이드라인(이종이식 제제의 범위 및 원료 동물에 대한 가이드, 이종이식 제제의 품질관리 및 이식 후 감염 관리에 대한 가이드, 이종이식 제제의 전임상 및 임상시험에 대한 가이드, 이차 식약처 가이드라인)을 발행하였다. 이는 FDA, EMA 등 국외 이종이식 가이드라인과 전문가 협의 결과를 토대로 작성되었다고 기술되어 있으며 안전성과 유효성, 품질 평가 등을 포함한 이종이식 제제의 허가 및 심사 관련 정보를 제시하고 있다[26].

2.2 원료 동물

2.2.1 원료 동물로서의 요건

여러 이종이식 가이드라인에서 공통으로 제시하는 원료 동물로서의 요건은 다음과 같다. 이종이식에 활용되는 원료 동물은 지리적 기원, 품종, 계통 등의 이력이 문서로 작성되어 있어야 한다. 원료 동물은 감염원을 가지고 있을 가능성을 최소화하기 위해 감염원을 매개하는 곤충류나 다른 동물과의 접촉을 통제된 폐쇄군에서 선정할 것을 원칙으로 한다. 또한 감염원에 대한 주기적인 건강 모니터링이 이루어지고 있어야 한다. 따라서 야생에서 포획하거나 도살장에서 얻은 동물은 이종이식의 원료 동물로 사용할 수 없다[17,19,20,26]. EMA 가이드라인은 동물군 조성을 위해 시설에 최초로 도입된 동물(founder animal) 역시 이종이식용으로 사용할 수 없다고 기술하고 있다[17]. PHS와 FDA, 식약처 가이드라인은 원료 동물을 이종이식에 활용하기 위해서는 최소 2세대 동안 제공된 먹이 성분이 기록되어 있어야 한다고 규정하고 있다[19,20,26].

위에서 언급한 원료 동물의 지리적 기원이나 품종, 이들과 접촉하는 환경 요소 등은 원료 동물에서의 감염원 모니터링 항목을 포함한 원료 동물의 관리 기준 설정 시 중요한 인자로 작용한다. 또한 이종이식 제제의 임상시험계획 승인 신청(investigational new drug application)을 위해서는 원료 물질에 대한 기본적인 정보나 특성에 대한 자료를 제시해야만 한다. 따라서 이종이식용 원료 동물의 생산 시설에서는 관련 가이드라인에서 규정하는 원료 동물로서의 요건을 사전에 파악하여

이종이식용 돼지 개발에 활용할 기초 동물군(founding stock)을 선정해야 할 것이다.

2.2.2 유전자 제어 동물

2008년 WHO는 이종이식과 관련된 1차 회담에서 유전자 제어 동물이 이종이식 제제의 유효성을 향상시킬 것이라는 긍정적인 의견을 제시하였다[23]. EMA는 이종이식 가이드라인에 유전자 제어 돼지는 이종이식용 원료 동물로 활용이 가능하나 이를 위해서는 제어된 유전자의 정보와 특성이 명확히 규명되어 있어야 하며 원료 동물의 유전자형과 표현형에 대한 분석이 필요하다고 서술하고 있다[17]. 하지만 WHO를 비롯하여 PHS와 FDA, 식약처 가이드라인에도 유전자 제어 동물의 사용에 대한 규제 사항이 서술되어 있지는 않다[19,20,23,26]. 다만 FDA 가이드라인은 유전자 제어 동물에서 유래한 이종이식 제제에 대해서는 이와 관련된 가이드라인(Guidance for industry: Regulation of genetically engineered animals containing heritable recombinant DNA constructs)을 참고할 것을 명시하고 있다[20,27].

관련 가이드라인은 2017년에 개정(Draft guidance for industry: Regulation of intentionally altered genomic DNA in animals)되었으나 기존 가이드라인에서 제시한 것과 동일한 규제 사항을 포함하고 있으며 해당 내용은 다음과 같다. 유전자 제어 동물을 의료 목적으로 사용하기 위해서는 FDA의 승인을 받아야 한다. 이를 위해 동물의 품종과 계통, 염색체의 배수성(ploidy)과 접합성(zygosity) 등 유전자 제어 동물의 특성과 재조합 유전자(recombinant DNA, rDNA)의 서열과 기능, 합성 방법 등 분자적 특성, 유전자 제어 동물의 건강기록이나 생리학적 특성을 포함한 표현 형질에 대한 분석이 이루어져야 한다고 서술되어 있다. 또한 세대를 거듭하여도 rDNA가 안정적으로 유전되는지와 표현형이 일관되게 유지되는지에 대한 검증과 안전성과 효율성에 대한 증명 또한 요구된다[27,28].

국내 관련 법률로는 2020년 9월부터 시행된 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」이 있다. 해당 법률에서는 유전자 제어 동물을 의료용으로 활용하는 것에 대한 구체적인 규제 내용을 제시하고 있지는 않다[29]. 다만 임상 이종이식을 준비한다면 위의 '2.2.1. 원료 동물로서의 요건'에서 언급한 바와 같이 원료 동물에 대한 명확한 특성 검증이 필요하며 FDA에서 제시하는 가이드라인에 준하는 정도의 유전자 제어 동물에 대한 특성 분석 또한 이루어져야 할 것으로 생각된다.

2.3 원료 동물의 사육시설

2.3.1 사육시설의 기준

이종이식용 원료 동물은 감염원에 노출을 최소화하기 위해서는 외부와 차단된 시설에서의 관리가 필요하다. 특정 병원균 제어(specific pathogen-free, SPF)라는 용어는 질병으로부터 안전한 돼지를 사육함으로써 양돈 산업의 경제성을 높이기 위한 목적으로 처음 사용되었다[30]. SPF 시설은 자궁절제술을 통해 신규 동물을 도입하고 분리된 공간에서 관리함으로써 일반 농가에서 주로 발생하는 감염원을 차단하는 것을 목표로 한다[17]. 이보다 엄격한 수준의 관리가 요구되는 지정 병원균 제어(designated pathogen-free, DPF) 시설은 돼지의 건강에 영향을 주는 감염원뿐만 아니라 사람에게 전이될 가능성을 가진 모든 잠재적 감염원을 차단한 시설을 의미한다[17,30].

FDA에서 2001년에 발행된 PHS 가이드라인에는 DPF라는 용어가 사용되지 않았다[19]. 하지만 이를 기반으로 작성된 FDA 가이드라인의 개정판에는 DPF 시설에서 원료 동물의 관리 필요성이 추가로 기술되어 있다[20]. EMA 가이드라인에서는 이종이식을 위한 원료 동물은 최소 SPF 상태에서 사육되어야 한다고 기술하고 있으나 원료 동물에서 고려해야 할 감염원의 대상이나 시설의 관리 기준은 DPF 개념에 상응한다[17]. 2018년 세계이종이식학회(International Xenotransplantation Association, IXA)가 공동으로 주최한 3차 WHO 국제 회담에서는 2008년 1차 회담 당시 'SPF 동물'을 원료 동물로 사용해야 한다는 권고 내용을 'DPF 동물'로 개정하였다[23,25].

이종이식 시 감염원을 모니터링하고 제어하는 방법은 2022년 FDA 자문위원회를 포함하여 이종이식을 주제로 논의하는 국제적인 회담 자리에서도 지속해서 언급되는 중요한 논제이다. 앨라배마대학의 Cooper 교수 등은 이종이식에 사용되는 원료 동물로서 우선 고려해야 할 사항으로 변형된 유전자의 형태와 사용된 면역억제제가 이종이식에 따른 거부반응을 제어하는 데 적합한지 여부와 수여자에게 감염원이 전이될 위험을 최소화할 수 있는 관리 방안이라고 주장하기도 하였다[9]. 현재는 이종이식에 활용할 원료 동물을 생산하고 사육하는 과정에서부터 기존보다 엄격한 수준인 DPF 시설의 감염원 관리 필요성이 강조되고 있다. 즉 일반적인 사육 환경에서 생산된 동물이 아닌 의료용 수준에서 적합한 동물을 활용하는 것이 이종이식 시 감염원에 의한 수여 개체의 사망 위험을 줄이거나 대중의 안전을 보장하기 위한 측면에서 중

요하다는 인식이 더욱 확대되고 있음을 의미한다.

2.3.2 DPF 시설의 운영과 관리

여러 이종이식 가이드라인에 따르면 원료 동물 사육 시설은 감염원의 유입과 전파 차단을 목적으로 하므로 방역에 위협이 될 만한 농축산업이나 제조업 활동 지역과 근접하게 위치하지 않아야 한다. 또한 감염원의 노출을 최소화하기 위한 적절한 방어 설비와 운영 방침을 갖추어야 한다. 즉, 사료나 물의 급이, 번식, 질병 감시 프로그램과 이에 따른 수의학적 처치, 소독 등 사육 시설 내에서 이루어지는 모든 작업의 절차와 방법은 표준작업지침서(Standard operating procedure, SOP)에 상세히 기술되어 있어야 한다. 특히 시설 내 신규 동물의 도입에 대해서는 적절한 검역 절차나 기준이 마련되어 있어야 한다[17,19,20,26]. PHS와 FDA, 식약처 가이드라인은 해당 동물군에서 주기적으로 발생하는 감염원을 제어하기 위해 인공수정, 수정란이식, 자궁절개/자궁절제술, 인공 양육 등의 방법을 활용할 것을 권장하기도 한다[19,20,26].

PHS와 식약처 가이드라인은 응급 임상 조치나 감염원 관리를 위해 수의사를 직원으로 두어야 한다고 규정한다[19,26]. 한편 FDA와 EMA 가이드라인에 따르면 수의사를 직원으로 두지 않는 경우 고문으로 활용하는 것도 가능하다[17,20]. FDA와 EMA 가이드라인은 동물뿐 아니라 관리자 역시 주기적으로 건강 상태를 검진하고 그 기록을 보관해야 한다고 서술하고 있으며 특히 FDA 가이드라인에 따르면 관리자는 원료 동물에서 실시하는 것과 동일한 혈청 모니터링을 통해 감염 여부를 관리해야 한다. 또한 원료 동물이 감염원에 노출될 가능성을 최소화하기 위해 원료 동물과 관리자, 물품의 이동 동선을 명확히 구분해야 한다고 규정하고 있다[20].

EMA는 원료 동물 사육시설 내에는 필터를 통해 걸러진 공기와 물이 공급되어야 하며 사료나 내부에서 사용되는 모든 물품은 멸균하여 반입해야 한다고 서술하고 있다[17]. 이는 EMA 외의 규제 당국 가이드라인에는 기술되어 있지 않으나 관련 전문가들이 DPF 시설의 특징으로 설명하는 내용이기도 하다[30,31]. 이 외에도 DPF 시설 운영을 위해서는 관리자의 복장이나 출입 동선, 사료 등 물품의 반입 절차, 시설 소독을 위한 약품의 종류나 소독 주기 등 가이드라인에서는 규정하고 있지 않으나 세부적으로 논의하여 결정해야 할 사항들이 존재한다. 각 시설에서는 자체적인 시설 운영 기준을 마련하고 SOP에 이를 구체적으로 서술해야 한다. 일관된 관리 방법에 따라 시설 내에서의 업무를 수행하는 것이 감염원

에 노출될 위험을 최소화하는 방법이며 만약 감염 사례가 발생한 경우에도 감염의 원인이나 경로를 파악하는 것이 가능할 것이다.

2.3.3 먹이

여러 이종이식 가이드라인에서 공통으로 규제하는 사항 중 하나는 원료 동물에 제공된 모든 먹이는 그 정보와 출처가 문서화되어 있어야 하며 포유동물 유래의 단백질 성분은 사료에 포함되어 있지 않아야 한다는 점이다 [17,19,20,26]. 프리온(Prion)이라고 하는 감염성 단백질에 의해 유발되는 퇴행성 신경질환인 전염성해면상뇌증(Transmissible spongiform encephalopathies, TSE)은 돼지에서는 드물게 나타나는 질병이며 사람에게 전이되어 질병을 일으켰다고 보고된 사례는 없다[31]. 하지만 TSE는 잠복기가 길고 검출이 어려울 뿐만 아니라 발병하면 증상이 되므로 사전에 관련 위험 요소를 제거하기 위해 단백질 사료를 원료 동물에 제공하지 않아야 한다는 점이 강조된다. 반면 저온 멸균된 유제품은 사용이 허용된다[17,19,20,26]. 하버드 의학전문대학원의 Agnes 교수는 이종이식용 원료 동물 사육시설의 특성으로 제왕절개 후 초유를 먹이지 않은(Caesarian derived colostrum deprived) 자돈을 생산하고 제공된 모든 먹이 성분은 추적할 수 있어야 한다는 점을 설명하기도 하였다[25]. 즉 원료 동물에 제공되는 먹이는 감염원을 매개하는 주요 요인이 될 수 있으므로 관리의 중요성이 강조된다.

2.3.4 수의학적 처치

백신이나 항생제 등 수의학적 처치에 대한 여러 이종이식 가이드라인의 규제 사항은 다음과 같다. FDA 가이드라인에 따르면 의약품이 처리된 동물의 세포, 조직 및 장기에서의 잔여 약물의 정도를 검증할 수 있어야 한다. 원료 동물과 그 동물군에 사백신을 사용하는 것은 허용된다. 하지만 생백신은 이에 대한 대체 약물이 없는 경우 백신을 접종받은 동물의 세포, 조직, 장기가 사람에게 이식되어 감염을 유발할 위험이 없다는 과학적 증거가 입증된 때에만 사용 가능하다고 규정되어 있다[20]. EMA 가이드라인은 원료 동물에 항생제나 백신의 사용은 권장하지 않으나 만약 동물의 복지 측면에서 의약품의 사용이 불가피하다면 해당 의약품이 동물의 세포, 조직, 장기에 미치는 영향에 대한 평가가 필수적으로 이루어져야 한다고 기술하고 있다[17].

한편 식약처 가이드라인은 백신접종을 받은 적이 있는

동물은 원칙적으로 이종이식에 적합하지 않으나 생백신이 아닌 경우라면 타당한 사유를 제시하고 사용할 수 있다고 규정하고 있다[26]. 하지만 항생제나 그 외 의약품의 사용에 대해서는 이종이식에 활용할 원료 동물의 최소 2세대 이전부터 기록되어 있어야 한다고만 기술할 뿐 사용한 약물의 잔여 농도를 분석하거나 해당 약물이 이종이식에 미치는 영향을 검증할 것을 요구하고 있지는 않다. 일반적으로 동물에 사용되는 항생제는 사람의 의약품으로 사용되는 것에 비해 고용량이며 항생제 저항성 미생물의 증식을 높일 수 있으므로 원료 동물에서의 항생제 사용은 간과할 수 없는 문제이다[32]. FDA와 EMA 가이드라인에서 원료 동물에 사용한 의약품에 대한 안전성을 검증하는 자료를 요구하는 것과 마찬가지로 국내 가이드라인에도 백신뿐만 아니라 항생제를 포함한 그 외 약물을 타당한 사유가 있는 경우에만 적절한 농도로 사용될 수 있도록 하는 규제 내용이 필요할 것이다. 이러한 규제를 통해 원료 동물 생산 과정에서 필요 이상의 의약품이 사용되는 것을 막을 수 있을 것이다.

2.3.5 질병 감시 및 시료의 보관

원료 동물은 주기적인 질병 감시 프로그램을 통해 관리되어야 하며 감염원이 음성인 개체만을 선별하고 번식에 활용하여 동물군을 유지하는 것이 중요하다[31]. 특히 돼지에서 유래하여 사람에게 어떠한 영향을 미치는지 알려지지 않은 감염원에 대한 주의가 필요하다[18]. PHS와 FDA, 식약처 가이드라인은 이러한 감염원에 대한 추적 조사가 가능하도록 동물군에서 무작위 추출한 감시동물(Sentinel animal)로 활용하여 해당 동물군의 전반적인 건강 상태를 확인할 것을 권장하고 있다. 만일 동물군에서 사산, 유산을 포함한 불명확한 이유로 폐사 개체가 발생하였을 때는 부검을 통해 원인을 파악하고 일부 시료는 보관해두어야 한다[19,20,26]. 돼도세포 이식용 원료 동물을 사육하는 비영리단체인 Spring point project(SPP)의 Noordergraaf 등은 현재는 알려지지 않았으나 향후 새롭게 발병할지도 모르는 감염성 질환에 대비하여 이를 추적조사하고 진단하는 데 사용할 시료를 보관해야 한다고 주장하였다[30]. 즉 공중보건 조사나 이종이식 후 수여 개체의 진단은 원료 동물과 해당 동물군에 대한 기록이나 질병 이력과 연계되어 이루어져야 하므로 이와 관련 동물의 시료는 적절한 환경에서 보관되어 있어야 하며 건강 이력 또한 자세히 기록되어 있어야 할 것이다.

EMA는 시료 보관 기간을 30년으로 규정하고 있으며 원료 동물의 사육시설이나 이종이식 제제의 제조 시설에

서 장기간 시료 보관에 대한 계획을 규제 당국에 제출해야 함을 명시하고 있다[17]. 한편 PHS와 FDA, 식약처 가이드라인은 그 기간을 50년으로 지정한다. 다만 시료의 보관 주체를 명시하고 있지는 않으며 임상시험계획 승인 신청 시 시료 보관에 대한 상세한 계획을 제출해야 한다고 서술하고 있다[19,20,26]. 일부 연구진들은 공중 보건에 책임이 있는 정부 기관이 주체가 되어 국가적 차원에서의 관리가 필요하다는 의견을 제시하기도 하였다[31]. 이종이식 후 감염성 질환의 추적조사를 통해 안전성을 확보하기 위해서는 원료 동물을 포함하여 이들이 속한 동물군과 이종 장기를 이식받은 수여 개체의 세포, 조직, 혈액 등을 장기간 적절한 조건에서 보관하는 것이 중요한 만큼 이는 국내에서도 고려되어야 할 사항으로 생각된다. 임상 이종이식을 시행하기 전 시료 보관에 대한 장기적이고 철저한 계획이 이루어져야 할 것이다.

2.4 감염원 관리

2.4.1 감염원 검사 항목

원료 동물의 감염원 관리 규정과 관련하여 PHS와 식약처 가이드라인에는 폐쇄된 동물군에 대한 일상적 검사는 해당 국가의 관련 동물 중에 존재하는 인수공통전염병에 집중해야 한다고 기술되어 있다[19,26]. FDA는 이종이식 제제의 안전성 시험을 위해 세균과 진균의 무균 시험, 마이코플라스마와 바이러스 검사를 수행해야 하며 특히 원료 동물을 감염시키거나 인수공통 감염을 일으키는 감염원을 주의해야 한다고 강조하고 있다. 하지만 구체적인 목록을 제시하고 있지는 않으며 이종이식 제제에서 주의해야 할 감염원의 목록 설정은 원료 동물의 종, 계통, 지리적 기원이나 이식하려는 조직의 종류, 가공 과정, 용법 등에 따라 다양하다고 언급하고 있다[20].

EMA는 원료 동물이나 사람에게 감염되는 것으로 알려진 감염원, 내인성 바이러스(endogenous retrovirus), 토크소플라스마 원충(*toxoplasma gondii*) 등 사람에게 전이될 수 있는 감염원, CD46을 통해 감염된다고 알려진 홍역 바이러스(measles virus)처럼 유전자 제어 동물에 신규 도입된 단백질을 수용체로 하여 감염될 수 있는 감염원, 인플루엔자(influenza) 등 돌연변이나 재조합 가능성이 큰 감염원, 항생제 저항성 세균, 아프리카돼지열병(african swine fever) 등 지리적으로 중요하게 인식되는 감염원, 헤르페스바이러스(herpesviruses) 등 자궁을 통해 감염되는 잠재성 감염원, 감시동물을 통해 확인된 무증상 감염원을 고려해야 한다고 제시하고 있다[17].

이종이식 제제의 잠재적 감염원을 주제로 개최된 WHO

2차 회담 참석자들에게는 이식과 관련된 감염성 질환의 전문가인 Fishman 등이 작성한 논문[18]이 사전에 공유되었다. 이는 이종 장기를 이식받은 수여 개체의 질병 감시 방안과 감시 대상이 되는 감염원의 항목을 서술하고 있으며 WHO 가이드라인에 첨부되어 있다[24]. 해당 논문에서 목록화하고 있는 감염원은 세균(Bacteria) 24종, 바이러스(Viruses) 17종, 곰팡이(Fungi) 6종, 기생충(Parasites) 8종으로 표 1과 같다[18]. FDA 가이드라인에 언급된 바와 같이 제어해야 할 감염원의 목록 설정은 원료 동물의 기원이나 사육 지역, 해당 원료 동물로부터 유래한 이종이식 제제의 용도나 목적 등 다양한 요인이 고려되어야 한다. 따라서 국제적으로 일관된 감염원 관리 목록을 설정하는 것은 한계가 있다. 다만, 규제 당국에서 인수공통감염원이나 PERV 등 위험성이 강조되는 최소한의 목록을 설정하고 해당 감염원의 존재 여부를 검증하는 방법과 판단 기준을 제시하는 것은 이종이식 제제의 안전성을 높이는 방법이 될 수 있을 것이다. 원료 동물의 생산을 위해 제어해야 할 감염원의 목록은 국가별 또는 시설별로 상황에 맞게 지정하되 관리 기준에서 제외된 감염원 항목에 대해서는 명확한 사유를 제시할 수 있어야 할 것이다.

2.4.2 감염원 검사 주기 및 방법

PHS와 FDA, 식약처 가이드라인에는 이종이식용 세포, 조직, 장기를 채취하는 시점 이전 3개월 이내에 원료 동물의 감염원 검사가 이루어지지 않았거나 검역을 거치지 않을 동물과의 접촉이 있었다면 감염원 검사를 다시 수행해야 한다는 규제 내용이 있다[19,20,26]. 하지만 PHS와 FDA, 식약처 가이드라인을 비롯하여 EMA 가이드라인과 WHO 국제회담 내용에도 원료 동물에서의 일상적인 감염원 모니터링의 주기에 대해 언급된 내용은 없다. 또 다른 문제점은 일반적인 감염원을 제외하고 돼지 유래의 미생물을 검사하기 위한 분석 방법은 굉장히 제한적이라는 점이다. 해외에서도 돼지 감염원에 대한 분석은 일부 실험실에서만 가능하다[33]. WHO 가이드라인에는 감염원을 검사하기 위해 민감도나 정확도, 신뢰도가 높은 최적화된 분석 기법의 개발 필요성이 서술되어 있다[24].

2021년 3월 식약처가 실험용 설치류와 토끼의 건강 관리 미생물 모니터링 기준을 제시하기 위해 발행한 '실험동물 미생물 품질관리 안내서'에는 사육시설의 운영 목적별로 검사해야 할 감염원 항목과 각 항목의 중요도에 따른 최소 검사 주기와 방법을 제시하고 있다[34]. 이

Table 1. Common microorganisms of swine to be consider among potential causes of infection in immunocompromised swine and/or human xenograft recipients[18,23]

Bacteria	Viruses
Actinobacillus species (e.g., pleuropneumoniae)	Adenovirus sp.
Bordetella bronchoseptica	Encephalomyocarditis virus
Brucella suis	Influenza virus (swine, avian, human)
Campylobacter species (e.g., coli, jejuni)	Lymphocytic choriomeningitis virus
Chlamydia psittaci	Nipah (Hendra-like)
Clostridium difficile	Menangle virus
Corynebacterium species (i.e., pyogenes, suis)	Porcine circovirus
Haemophilus species (i.e., parasuis, suis)	Porcine cytomegalovirus
Klebsiella species (e.g., pneumoniae)	Porcine endogenous retrovirus
Legionella pneumophila	Porcine hepatitis E virus
Leptospira species	Porcine lymphotropic herpesvirus
Listeria monocytogenes	Porcine parvovirus
Mycobacterium species (i.e., bovis, tuberculosis, non-tuberculous mycobacteria)	Porcine reproductive and respiratory syndrome virus
Mycoplasma hyopneumoniae (lung transplant)	Pseudorabies virus
Nocardia species	Rabies virus
Pasteurella species (i.e., haemolytica, multocida, pneumotropica)	Rotavirus
Pseudomonas species (i.e., aeruginosa, pseudomallei)	Torque teno virus
Salmonella species (i.e., typhi, typhimurium, cholerasuis)	
Serpulina hyodysenteriae	
Shigella species	
Staphylococcus species (i.e., aureus, hyicus)	
Streptococcus species (e.g., pneumonia, suis)	
Strongyloides species (e.g., ransomi)	
Yersinia species (i.e., enterocolitica, pseudotuberculosis)	
Fungi	Parasites
Aspergillus species	Ascaris species
Candida species	Cryptosporidium species (i.e., parvum)
Cryptococcus species	Echinococcus
Histoplasma capsulatum	Isospora species
Microsporium species	Neospora
Trichophytum species	Strongyloides stercoralis
	Toxoplasma gondii
	Trichinella spiralis

종이식용 원료 동물 역시 세부적인 감염원 모니터링 기준이 필요하다. 원료 동물인 돼지에서나 이종 장기를 이식받은 사람에서 질환을 유발할 가능성을 가지는 감염원을 파악해야 하며 해당 감염원의 국내 발생 현황이나 이식 후 수여 개체에 미치는 영향 등을 고려하여 감염원의 발생 빈도나 중요도를 평가해야 할 것이다. 이에 따라 원료 동물의 일상 검사에서 각 감염원의 최소 검사 주기와 적합한 검사 방법을 설정한다면 원료 동물에서 좀 더 체계적인 감염원 관리가 가능할 것으로 생각된다.

2.4.3 자체적인 감염원 관리 사례

이종이식 원료 동물을 사용하는 시설에서는 독자적인 감염원 관리 목록을 설정하여 원료 동물과 그 동물군을 관리하고 있다. SPP는 사육시설의 관리자를 고용하기 전 잠재적인 전이 가능성을 가진 감염원 12종을 설정하여 검진을 시행하고 있다. 또한 시설에 도입된 동물에 대한 검역 절차로서 감염원 55종(세균 24종, 바이러스 21종, 곰팡이 3종, 기생충 7종)을 분석하고 있다. 관련 논문에서는 두 차례의 porcine circovirus(PCV) 감염 사례를

Table 2. Summary of comparison of guidelines for source animal qualification, source animal facilities, feed, veterinary care, testing for infectious agents and sample archive.

Category	Guideline	PHS(2001)	EMA(2003, updated 2009)	FDA(2003, updated 2016)	식약처(2006)
Source animal qualifications	Animal history	O	O	O	O
	Closed herds	O	O	O	O
	Wild animals	X	X	X	X
	Animals obtained from slaughterhouses	X	X	X	X
	Founder animals		X		
	Genetically engineered animals		must be fully characterized	[27,28]	
Source animal facilities	Barrier facilities	O	O	O	O
	Specific pathogen free		O		
	Designated pathogen free			O	
	Standard operating procedure	O	O	O	O
	HEPA-filters		O		
	Positive pressure				
	All in/all out	O		O	O
	Quarantine	O	O	O	O
	Artificial insemination Embryo transfer Cloning Hysterectomy Foster feeding	O		O	O
Veterinarians	should have veterinarians on staff	either on staff or available on consultation	either on staff or available on consultation	should have veterinarians on staff	
Feed	Animal proteins	X	X	X	X
	Pasteurized milk products	O	O	O	O
	Pesticides			X	
	Herbicides				
Veterinary care	Antimicrobial agents		not recommended	should validate residual drug levels	
	Killed vaccines		*If it is necessary for animal welfare reasons, impact on the product should be evaluated.	O	should provide reasonable reasons
	Live vaccines	discouraged		should evaluate impact on the products	X
Testing for infectious agents	Health monitoring of caretakers		O	O	
	Health monitoring of source animals	O	O	O	O
	Sentinel animals	O		O	O
Sample archive	period	50 years	30 years	50 years	50 years

통해 신규 설비의 도입 시 감염원 차단 필요성과 작업자의 동선 관리 중요성을 강조하기도 하였다[30].

WHO 3차 회담에서 중국 중남대학교의 Wang 등은 11개의 토착종을 대상으로 유전자를 분석하였으며 PERV-C 유전자를 가지고 있지 않은(PERV-C free) 돼지를 선발하여 축종을 구축하였다고 발표하였다[25]. 돼지에서 PERV 생산에 관여하는 세 그룹의 유전자(PERV-A, B, C) 중 PERV A와 C가 결합한 형태의 재조합 바이러스 PERV A/C는 기존과 비교하여 높은 복제 효율과 감염률

을 가진다고 알려져 있다[10,33,36]. WHO 가이드라인 역시 이종이식에 의한 PERV 전파 가능성을 줄이기 위해서는 원료 동물로서 PERV-C free 돼지의 활용 필요성을 언급하고 있다[24]. 또한 Wang 등은 2012년 의료용 수준의 DPF 시설을 설립하여 IXA에서 지정하는 감염원 146종(세균 35종, 바이러스 78종, 곰팡이 7종, 기생충 26종)이 제어된 DPF 시설에서 사육된 돼지를 당뇨병 치료 연구를 위해 활용하고 있다고 전한다[25,31]. 한편 서울대학교에서는 체도 이종이식 연구를 위한 원료 동물 생산을

위해 감염원 103종(세균 35종, 바이러스 41종, 곰팡이 2종, 기생충 25종)에 대한 모니터링을 시행하였다. 해당 시설에서 사육된 돼지는 PERV 유전자를 가지고 있으나 *in vitro*와 *in vivo* 분석을 통해 해당 바이러스가 역전사 활성을 가지고 있지 않음을 확인하였다고 보고하였다[35].

뉴질랜드 기업인 living cell technologies(LCT)는 돼도세포 이식용 원료 동물 생산을 위해 처음에는 돼지에 감염될 수 있다고 알려진 감염원 107종의 감염원을 목록화하였고 이후 뉴질랜드의 지리적 특성이나 해당 DPF 시설의 관리 수준 등을 고려해 일부 감염원을 목록에서 제외하여 최종적으로 26종(세균 10종, 바이러스 15종, 기생충 1종)을 주기적인 모니터링 대상으로 설정하였다[36]. 이에 따라 관리된 돼지는 뉴질랜드 정부의 허가를 받아 2009년부터 사람을 대상으로 한 돼도세포 이종이식에 활용되었으며 5~7년 후 검사에서 PERV, PCV 1, PCV 2, porcine lymphotropic herpes virus(PLHV) 1, PLHV 2, PCMV가 수여자에게 전이되지 않은 것이 확인되었다[37].

PHS 가이드라인은 원료 동물과 그 동물군을 폐쇄된 군집으로 유지하고 있으며 해당 사육지에서 유행하는 지역 고유의 감염원에 대한 파악이 이루어진다면 감염원 진단 과정에서 광범위한 검사를 줄일 수 있다고 서술하고 있다[19]. 일례로 남미에서 중미에 걸쳐 주로 분포하는 원충인 *Trypanosoma cruzi*나 아프리카에서 발생하여 스페인과 포르투갈을 시작으로 유럽, 중국, 동남아 등지로 확산된 아프리카돼지열병(african swine fever) 등은 일부 국가에서는 중점적으로 관리해야 할 감염원 대상이 되기도 하나 이외 국가에서는 감염 가능성을 배제할 수 있는 대상이기도 하다[38,39].

돼도 이종이식을 연구하는 미네소타 대학 Schulze Diabetes Institute의 Schuurman 역시 지역에 따라 DPF 시설의 감염원 목록은 다양할 수 있다는 데 동의하였으며 새롭거나 변형된 형태의 감염원도 지속해서 나타날 수도 있다고 설명하고 있다[31]. 실제 뉴질랜드의 LCT가 해당 국가의 감염원 발생 현황이나 해당 DPF 시설의 특징을 반영하여 원료 동물에서 지정 감염원의 목록을 간소화한 것은 감염원의 주기적인 모니터링에 소요되는 경제적 부담을 줄이는데 일조하는 전략으로도 볼 수 있다. 이처럼 각 시설의 상황과 환경에 따라 자체적인 규정을 통해 원료 동물의 일상적인 모니터링을 실시하되 서울대학교의 사례에서도 볼 수 있듯 제어하지 못한 감염원에 대해서는 안전성 검증을 위한 분석이 이루어져야 하며 장기적인 모니터링 계획이 마련되어야 할 것이다.

3. 결론

본 논문은 국내의 규제 당국이 제시하는 이종이식 가이드라인 중에서도 원료 동물이 갖추어야 할 기본적인 요건과 시설의 운영 기준, 원료 동물의 사육과 감염원 관리 방법에 초점을 맞추어 서술하였으며 표 2와 같이 요약하였다. 여러 연구진이 이종이식 임상 연구의 필요성을 제기하고 있으며 이미 일부 국가에서는 임상 연구를 시작한 현시점에서 이종이식 제제의 안전성 문제는 중요한 이슈가 아닐 수 없다. 국가 차원에서의 이종이식에 활용되는 시료 보관과 안정성 검증이 필요할 것이며, 원료 동물로부터 감염원의 전이 가능성은 수여 개체에 국한된 문제가 아니라 공중보건을 위협할 수 있는 요소이기에 임상 진입에 앞서 원료 동물의 철저한 관리 체계 마련이 필수적이다.

References

- [1] The National Institute of Organ, Tissue and Blood Management, Donation and transplantation of organs, donation registration, status of human tissue donation(the fourth quarter of 2021), The National Institute of Organ, Tissue and Blood Management, c2022[cited 2022 Jan 6], Available From: https://www.konos.go.kr/board/boardListPage.do?page=sub4_2_2&boardId=22 (accessed Sep. 19, 2022)
- [2] W. Wang, W. He, Y. Ruan, Q. Geng, "First pig-to-human heart transplantation", *Innovation*, Vol.3, No.2, pp.100223, Mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2022.100223>
- [3] Y. L. Tseng, K. Kuwaki, F. J. M. F. Dor, A. Shimizu, S. Houser, Y. Hisashi, K. Yamada, S. C. Robson, M. Awwad, H. J. Schuurman, D. H. Sachs, D. K. C. Cooper, "1,3-Galactosyltransferase gene-knockout pig heart transplantation in baboons with survival approaching 6 months", *Transplantation*, Vol.80, No.10, pp.1493-1500, Nov. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000181397.41143.4a>
- [4] R. Wang, M. Ruan, R. Zhang, L. Chen, X. Li, B. Fang, C. Li, X. Ren, J. Liu, Q. Xiong, L. Zhang, Y. Jin, L. Li, R. Li, Y. Wang, H. Yang, Y. Dai, "Antigenicity of tissues and organs from GGTA1/CMAH/β4GalNT2 triple gene knockout pigs", *The Journal of Biomedical Research*, Vol.33, No.4, pp.235-243, Jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.7555/JBR.32.20180018>
- [5] K. Fischer, A. Schnieke, "Xenotransplantation becoming reality", *Transgenic Research*, Vol.31, pp.391-398, May 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11248-022-00306-w>

- [6] A. Hinrichs, E. O. Riedel, N. Klymiuk, A. Blutke, E. Kemter, M. Längin, M. Dahlhoff, B. Kessler, M. Kurome, V. Zakhartchenk, E. M. Jemiller, D. Ayares, M. Bidlingmaier, F. Flenkenthaler, M. Hrabě de Angelis, G. J. Arnold, B. Reichart, T. Fröhlich, E. Wolf, "Growth hormone receptor knockout to reduce the size of donor pigs for preclinical xenotransplantation studies", *Xenotransplantation*, Vol.28, No.2, pp.e12664, Nov. 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12664>
- [7] R. P. H. Meier, A. Longchamp, M. Mohiuddin, O. Manuel, G. Vrakas, D. G. Maluf, L. H. Buhler, Y. D. Muller, M. Pascual, "Recent progress and remaining hurdles toward clinical xenotransplantation", *Xenotransplantation*, Vol.28, No.3, pp.e12681, May 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12681>
- [8] G. L. P. Yung, R. Rieben, L. Bühler, H. J. Schuurman, J. D. Seebach, "Xenotransplantation: Where do we stand in 2016?", *Swiss Medical Weekly*, Vol.147, pp.w14403, Feb. 2017.
DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14403>
- [9] D. K. C. Cooper, H. Hara, "You cannot stay in the laboratory forever*: Taking pig kidney xenotransplantation from the laboratory to the clinic", *EBioMedicine*, Vol.71, pp.103562, Sep. 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103562>
- [10] U. S. Food and Drug Administration, FDA briefing document: Cellular, tissue, and gene therapies advisory committee meeting, U. S. Food and Drug Administration, c2022[cited 2022 Jun 29-30], Available From: <https://www.fda.gov/media/159213/download> (accessed Sep. 19, 2022)
- [11] T. Yamamoto, H. Iwase, D. Patel, A. Jagdale, D. Ayares, D. Anderson, D. E. Eckhoff, D. K. C. Cooper, H. Hara, "Old World Monkeys are less than ideal transplantation models for testing pig organs lacking three carbohydrate antigens (Triple-Knockout)", *Scientific Reports*, Vol.10, No.1, pp.9771, Jun. 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66311-3>
- [12] S. Reardon, "First pig-to-human heart transplantation: What can scientists learn?", *Nature*, Vol.604, No.7893, pp.305-306, Jan. 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00111-9>
- [13] R. A. Montgomery, J. M. Stern, B. E. Lonze, V. S. Tatapudi, M. Mangiola, M. Wu, E. Weldon, N. Lawson, C. Deterville, R. A. Dieter, B. Sullivan, G. Boulton, B. Parent, G. Piper, P. Sommer, S. Cawthon, E. Duggan, D. Ayares, A. Dandro, A. Fazio-Kroll, M. Kokkinaki, L. Burdorf, M. Lorber, J. D. Boeke, H. Pass, B. Keating, A. Griesemer, N. M. Ali, S. A. Mehta, Z. A. Stewart, "Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation", *The New England Journal of Medicine*, Vol.386, No.20, pp.1889-1898., May 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2120238>
- [14] P. M. Porrett, B. J. Orandi, V. Kumar, J. Hou, D. Anderson, A. C. Killian, V. Hauptfeld-Dolejssek, D. E. Martin, S. Macedon, N. Budd, K. L. Stegner, A. Dandro, M. Kokkinaki, K. V. Kuravi, R. D. Reed, H. Fatima, J. T. Killian Jr., G. Baker, J. Perry, E. D. Wright, M. D. Cheung, E. N. Erman, K. Kraebber, T. Gamblin, L. Guy, J. F. George, D. Ayares, J. E. Locke, "First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model", *American Journal of Transplantation*, Vol.22, No.4, pp.1037-1053, Apr. 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16930>
- [15] A. Regalado, The gene-edited pig heart given to a dying patient was infected with a pig virus, MIT Technology Review, c2022[cited 2022 May 4], Available From: <https://www.technologyreview.com/2022/05/04/1051725/xenotransplant-patient-died-received-heart-infected-with-pig-virus/> (accessed Aug. 22, 2022)
- [16] J. Denner, M. Längin, B. Reichart, L. Krüger, U. Fiebig, M. Mokolke, J. Radan, T. Mayr, A. Milusev, F. Luther, N. Sorvillo, R. Rieben, P. Brenner, C. Walz, E. Wolf, B. Roshani, C. Stahl-Hennig, J. M. Abicht, "Impact of porcine cytomegalovirus on long-term orthotopic cardiac xenotransplant survival", *Scientific reports*, Vol.10, No.1, pp.17531, Oct. 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73150-9>
- [17] European Medicines Agency, Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products, European Medicines Agency, c2009[cited 2009 Jan 12], Available From: <https://www.ema.europa.eu/en/xenogeneic-cell-based-medicinal-products> (accessed Apr. 14, 2022)
- [18] J. A. Fishman, L. Scobie, Y. Takeuchi, "Xenotransplantation-associated infectious risk: a WHO consultation", *Xenotransplantation*, Vol.19, No.2, pp.72-81, Mar-Apr. 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2012.00693.x>
- [19] U. S. Food and Drug Administration, PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, U. S. Food and Drug Administration, c2001[cited 2001 Jan 19], Available From: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/phs-guideline-infectious-disease-issues-xenotransplantation> (accessed Apr. 14, 2022)
- [20] U. S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans, U. S. Food and Drug Administration, c2016[cited 2016 Dec] Available From: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/source-animal-product-preclinical-and-clinical-issues-concerning-use-xenotransplantation-products> (accessed Apr. 14, 2022)
- [21] European Medicines Agency, Points to consider on xenogeneic cell therapy medicinal products, European Medicines Agency, c2003[cited 2003 Dec 17], Available From: <https://www.ema.europa.eu/en/xenogeneic-cell-based-medicinal-products> (accessed Nov. 9, 2022)
- [22] World Health Organization, WHA57.18 Human orgna

- and tissue transplantation, World Health Organization. c2004[cited 2004 May 22], Available From: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R18-en.pdf (accessed Apr. 14, 2022)
- [23] World Health Organization, First WHO global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials. The Changsha communiqué, World Health Organization, c2008[cited 2008 Nov 19-21], Available From: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/341812> (accessed Apr. 14, 2022)
- [24] World Health Organization, Second WHO global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials, World Health Organization, c2011[cited 2011 Oct 17-19], Available From: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/341817> (accessed Apr. 14, 2022)
- [25] W. J. Hawthorne, P. J. Cowan, L. H. Bühler, S. Yi, R. Bottino, R. N. Pierson, C. Ahn, A. Azimzadeh, E. Cozzi, P. Gianello, J. R. T. Lakey, M. Luo, S. Miyagawa, M. M. Mohiuddin, C. G. Park, H. J. Schuurman, L. Scobie, M. Sykes, J. Tector, R. R. Tönjes, E. Wolf, J. R. Nuñez, W. Wang, "Third WHO global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials, Changsha, Hunan, China December 12-14, 2018", *Xenotransplantation*, Vol.26, No.2, pp.e12513, Mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12513>
- [26] Ministry of Food and Drug Safety, Guideline on the scope of xenotransplantation products and source animals, Guideline on quality control of xenotransplantation products and infection control after transplantation, Guideline on preclinical and clinical trials of xenotransplantation products, Ministry of Food and Drug Safety, c2006[cited 2006 Jul 4], Available From: https://www.mfds.go.kr/brd/m_218/view.do?seq=752&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=96 (accessed Apr. 14, 2022)
- [27] U. S. Food and Drug Administration, Guidance for industry: Regulation of genetically engineered animals containing heritable recombinant DNA constructs, U. S. Food and Drug Administration, c2015[cited 2015 June], Available From: <https://www.fda.gov/media/135115/download> (accessed Sep. 19, 2022)
- [28] U. S. Food and Drug Administration, Draft guidance for industry: Regulation of intentionally altered genomic DNA in animals, U. S. Food and Drug Administration, c2017[cited 2017 Jan], Available From: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cvm-gfi-187-regulation-intentionally-altered-genomic-dna-animals> (accessed Sep. 19, 2022)
- [29] Health and Welfare, Act on the safety of and support for advanced regenerative medicine and advanced biological products, Korea.
- [30] J. Noordergraaf, A. Schucker, M. Martin, H. J. Schuurman, B. Ordway, K. Cooley, M. Sheffler, "Pathogen elimination and prevention within a regulated, Designated Pathogen Free, closed pig herd for long-term breeding and production of xenotransplantation materials", *Xenotransplantation*, Vol.25, No.4, pp.e12428, Jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12428>
- [31] H. J. Schuurman, "The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes-Chapter 2: Source pigs", *Xenotransplantation*, Vol.16, No.4, pp.215-222, Jul-Aug. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2009.00541.x>
- [32] R. S. Boneva, T. M. Folks, L. E. Chapman, "Infectious Disease Issues in Xenotransplantation", *Clinical microbiology Reviews*, Vol.14, No.1, pp.1-14, Jan 2001. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.1-14.2001>
- [33] J. A. Fishman, "Infection in xenotransplantation: Opportunities and challenges", *Current Opinion in Organ Transplantation*, Vol.24, No.5, pp.527-534, Oct. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000682>
- [34] Ministry of Food and Drug Safety, Guideline on the microbiological quality management for laboratory animal: Rodent and rabbit, Ministry of Food and Drug Safety, c2021[cited 2021 Mar 29], Available From: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14817&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=24 (accessed Sep. 19, 2022)
- [35] S. Jin, J. S. Shin, K. S. Kim, C. Gong, S. K. Park, J. Kim, S. Yeom, E. S. Hwang, C. T. Lee, S. Kim, C. Park, "Islet isolation from adult designated pathogen-free pigs: use of the newer bovine nervous tissue-free enzymes and a revised donor selection strategy would improve the islet graft function", *Xenotransplantation*, Vol.18, No.6, pp.369-379, Nov-Dec. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2011.00677.x>
- [36] S. Wynyard, D. Nathu, O. Garkavenko, J. Denner, R. Elliott, "Microbiological safety of the first clinical pig islet xenotransplantation trial in New Zealand", *Xenotransplantation*, Vol.21, No.4, pp.309-323, Jul-Aug. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12102>
- [37] S. Matsumoto, S. Wynyard, M. Giovannangelo, S. L. Hemdev, A. Abalovich, M. E. Carulla, C. J. Wechsler, "Long-term follow-up for the microbiological safety of clinical microencapsulated neonatal porcine islet transplantation", *Xenotransplantation*, Vol.27, No.6, pp.e12631, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12631>
- [38] C. Bern, S. Kjos, M. J. Yabsley, S. P. Montgomery, "Trypanosoma cruzi and chagas' disease in the united states", *Clinical Microbiology Reviews*, Vol.24, No.4, pp.655-681, Oct. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00005-11>

[39] L. K. Dixon, H. Sun, H. Roberts, "African swine fever", *Antiviral Research*, Vol.165, pp.34-41, May 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.02.018>

이 해 선(Haesun Lee)

[정회원]



- 2018년 2월 : 전남대학교 농업생명과학대학연합동과정 (농학석사)
- 2018년 9월 ~ 현재 : 농촌진흥청 국립축산과학원 농업연구사

<관심분야>

분자생물, 유전자 편집

류 재 규(Jae Gyu Yoo)

[정회원]



- 2001년 2월 : 경상대학교 수의과대학 (수의학석사)
- 2007년 2월 : 몬트리올대학교 수의과대학 (수의학박사)
- 2007년 7월 ~ 2008년 8월 : 미국 국립보건원 노화연구소 (박사후연구원)

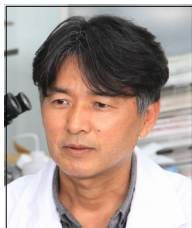
• 2008년 9월 ~ 현재 : 농촌진흥청 국립축산과학원 수의연구관, 과장

<관심분야>

수의산과학, 동물발생 및 번식공학

오 건 봉(Keon Bong Oh)

[정회원]



- 1995년 2월 : 충남대학교 축산학과 (농학석사)
- 2000년 2월 : 충남대학교 축산학과 (농학박사)
- 2008년 11월 ~ 현재 : 농촌진흥청 국립축산과학원 농업연구사

<관심분야>

발생공학, 유전자 변형 동물

박 미 령(Mi-Ryung Park)

[정회원]



- 2000년 2월 : 경상대학교 낙농학과 (농학석사)
- 2005년 2월 : 경상대학교 응용생명과학부 (이학박사)
- 2010년 1월 ~ 2012년 12월 : 건국대 동물자원 전임연구원
- 2013년 1월 ~ 현재 : 농촌진흥청 국립축산과학원 농업연구사

<관심분야>

동물발생, 생명공학