

돼지 각막을 이용한 이종이식 모델에서 수혜 원숭이 혈액으로 PERV의 비 감염 확인

김상은, 이해선, 박미령, 이민국, 오건봉*
농촌진흥청 국립축산과학원 동물바이오효공학과

Absence of porcine endogenous retrovirus transmission in a model of pig-to-nonhuman primate corneal transplantation

Sang Eun Kim, Haesun Lee, Mi-Ryung Park, Min Gook Lee, Keon Bong Oh*
Animal Biotechnology Division, National Institute of Animal Science, RDA

요약 장기부족 문제의 해결방안으로 돼지를 이용한 이종이식이 주목받고 있으나, 돼지 유래 병원체에 대한 안전성 문제가 심각하게 고려되어지고 있다. 그 중, 모든 돼지의 유전체 내에 존재하는 내인성 레트로 바이러스 (Porcine Endogenous Retroviruses, PERV)는 체외실험에서 인간을 포함한 영장류 세포를 감염시킬 수 있기 때문에 이종이식시 PERV 전이여부 확인은 필수적이다. 특히 높은 감염에 취약한 기관이므로 본 연구에서는 돼지-영장류 이종간 각막 이식 모델에서 원숭이로의 PERV 전이 여부를 확인하고자 하였다. PERV 확인을 위해 공여돼지와 이식받은 원숭이의 혈액 샘플에서 RNA와 genomic DNA (gDNA)를 추출하였고 이를 시료로 PCR을 실시하였다. 공여돼지의 혈액 샘플에서 PERV-pol, PERV-env 그리고 PERV-A, PERV-B, PERV-C 유전자가 존재하는 것을 확인하였고 수혜원숭이에서 해당 유전자들을 확인하였다. 그 결과, 부분층을 이식받은 5 두와 전층을 이식받은 2 두의 원숭이 개체의 혈액에서 모두 PERV 관련 유전자가 발견되지 않았다. 또한 이식 후 최고 1,308일 까지 돼지 부분층 각막이 오랜 기간동안 유지되어도 원숭이 혈액에서 PERV가 관찰되지 않았다. 결론적으로, 공여돼지에 PERV가 존재하여도 이종간 각막이식을 통해서도 감염되지 않으며, 돼지 부분층 각막이 오랜기간 유지되어도 원숭이로 전이되지 않음을 확인할 수 있었다.

Abstract Pigs are widely considered donor animals for xenotransplantation to solve the critical issue of human donor organ shortage. However, the risk of zoonosis needs to be overcome during xenotransplantation. Porcine endogenous retroviruses (PERV) that are integrated into the pig genome include the subtypes (PERV-A, -B, and -A/C recombinants). These subtypes are capable of infecting human and non-human primate (NHP) cells in vitro. Therefore, this preclinical study investigates the transmission of PERV from the cornea obtained from a transgenic pig donor to a monkey. Blood samples were obtained from the anterior lamella-grafted (n = 5) and full-thickness cornea-grafted (n = 2) cynomolgus monkeys. RNA and genomic DNA were analyzed from blood samples using PCR applying PERV-specific primers. Our results revealed no PERV transmission in any of the pig-to-nonhuman primate corneal xenotransplantation cases. Notably, at postoperative day 1,308, neither transmission nor presence of PERV was detected in the samples collected periodically from the recipients. Therefore, this study provides evidence for long-term survival in the absence of PERV transmission in pig-to-NHP corneal transplantation.

Keywords : Xenotransplantation, Pig-to-NHP, Corneal Transplantation, Zoonosis, PERV

본 논문은 농촌진흥청 연구사업(PJ01560701)과 2022년도 농촌진흥청 국립축산과학원 전문연구원 과정 지원사업에 의해 이루어진 것임.

*Corresponding Author : Keon Bong Oh(National Institute of Animal Science)

email: keonoh@korea.kr

Received November 11, 2022

Revised December 20, 2022

Accepted January 6, 2023

Published January 31, 2023

1. 서론

전 세계적으로 장기이식이 필요한 이식대기자수가 해마다 증가하고 있으나, 기증자 수는 부족하여 급증하는 이식수요를 충족시키기에는 한계가 있다[1]. 이종 간 장기이식은 장기 공급 문제를 해결할 수 있는 대안으로 제시되고 있지만, 돼지를 장기 공급원으로 사용하기 위해서는 면역거부반응과 인수공통감염(zoonosis)에 대한 위험성 등 해결해야 할 문제가 있다 [2,3]. 현재 면역거부반응을 극복하기 위해 돼지 유전자를 제거하거나 인간 유전자를 도입하여 거부반응을 조절할 수 있는 형질전환 돼지 생산 연구가 활발히 진행되고 있다 [4,5]. 인수공통감염에 대한 안전성을 확보하기 위해서 선발, 백신접종, 특정병원체가 없는 DPF (Designated Pathogen Free) 시설에서 사육함으로써 돼지 유래 외래 병원체 (exogenous pathogen)에 대한 위험은 극복할 수 있다. 하지만, 돼지 내인성 레트로바이러스 (Porcine endogenous retrovirus; PERV)는 모든 돼지의 genome 내에 존재하고 있어 제거가 어렵기 때문에 인수공통감염에 대한 안전성 확보에 어려움이 따른다 [6].

PERV는 RNA를 유전물질로 가진 retrovirus로 코어 단백질을 암호화하는 gag 유전자, 중합효소를 암호화하는 pol 유전자 그리고 바이러스 외피 단백질을 암호화하는 env 유전자로 구성되어 있다 [7]. 바이러스를 생성할 수 있는 PERV-A, -B, -C 세 유형은 자신의 RNA를 숙주세포로 침투시켜 감염(infection)시킬 수 있다. 감염된 숙주세포 내에서 PERV RNA는 cDNA로 합성되고 숙주의 유전체 내로 도입(integration)되어 바이러스를 생성할 수 있다 [8].

감염능을 가지는 PERV는 이종이식 시 수혜자로 전이될 수 있기 때문에 이를 확인하기 위한 연구들이 진행되었다. 체외 세포 배양 실험 결과에 따르면 PERV-A, -B와 -A/C 재조합 유형이 인간을 포함한 영장류 세포를 감염시킬 수 있었다 [8-10]. 그렇지만 실제로 돼지 장기를 이식하는 전임상, 임상연구에서는 현재까지 수혜자로의 감염사례는 보고되지 않았다 [11-18]. 하지만 인간 동종 간 이식시 HIV, CMV, EBV등의 바이러스 감염사례가 있고, 이종이식 수혜자는 다양한 면역억제제를 투여받기 때문에 PERV 감염의 위험성은 여전히 남아있다 [19]. 최근 발표된 국제이종이식학회의 이종이식에 관한 임상시험 안내 지침서에서 역시 PERV의 위험성에 대해 언급하며 PERV를 정량하고, 감염을 확인할 방법을 개발할 것을 권고하고 있다.

눈은 일반적인 면역반응이 조절되는 면역특권 (immune privilege)을 가지고 있기 때문에 다른기관에 비해 감염에 취약할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 이종이식시 PERV의 위험성을 확인하고자 총 일곱 건의 돼지-영장류 각막 이종이식모델에서 PERV의 감염 여부를 확인하였다. 이종이식용 형질전환 돼지의 부분층 또는 전층 각막을 이식받은 원숭이의 혈액을 채취하여 RNA와 gDNA를 추출하였고 PCR을 통해 원숭이 혈액 내 PERV의 존재를 확인하였다. 돼지의 각막을 영장류 이식모델에 적용하여 PERV 감염을 연구함으로써, 임상 적용을 대비한 이종이식 연구의 기반을 확립하고자 한다.

2. 재료 및 방법

2.1 공여돼지 및 수혜원숭이 혈액

본 연구는 농촌진흥청 국립축산과학원의 동물실험 계획서에 의거 동물보호법 및 국립축산과학원 동물시험윤리위원회에서 승인된 동물실험 방법 (승인번호: NIAS2021-515)에 따라 수행되었다.

농촌진흥청 국립축산과학원에서 개발한 alpha-1, 3-galactosyltransferase (GT) 유전자 좌위에 사람 membrane cofactor protein (MCP)를 도입한 GTKO/MCP 돼지 [20]와 GTKO 돼지에 사람 MCP와 thrombomodulin (TBM) 유전자를 도입한 GTKO/MCP/TBM 돼지를 각막 공여동물로 제공하였다. 돼지 각막을 이용한 cynomolgus 원숭이로의 이종이식은 (주)제니아와 안전성평가연구소에서 진행하였고, 수혜 원숭이의 혈액을 제공받아 본 연구에 사용하였다. 본 연구에서 사용한 혈액은 Table 1에 제시하였다.

Table 1. List of blood samples used in this study

Corneal grafted	Genotype of donor (pig)	Name of recipient (cynomolgus)	Day of blood collected
Anterior lamellar	GTKO/MCP	#28-119	104, 258, 339, 385
	GTKO/MCP	#28-004	87, 160, 377, 531, 612, 658
	GTKO/MCP	#24-024	737, 810, 1027, 1181, 1262, 1308
	GTKO/MCP/TBM	#1F0002	98
Full thickness	GTKO/MCP	#2F0002	28
	GTKO/MCP/TBM	#1F0001	13
	GTKO/MCP	#2F0001	14

2.2 혈액에서 RNA 및 gDNA 추출

공여돼지와 수혜원숭이 혈액에서 RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Germany)를 이용하여 RNA를 추출하였고, SuperScript™ IV First-Strand Synthesis System (Invitrogen, US) 을 이용하여 제품의 안내서에 따라 complementary DNA (cDNA)를 합성하였다. 또한 혈액에서 DNeasy Blood & Tissue kit (QIAGEN, Germany)를 이용하여 genomic DNA (gDNA)를 추출하였다.

2.3 중합효소연쇄반응 (PCR)

PERV의 존재 유무를 확인하기 위하여 혈액에서 얻은 cDNA와 gDNA를 시료로 Table 2의 프라이머를 사용하였다. 유전자 발현을 확인하기 위하여 Go Taq® DNA polymerase (Promega, US) 와 T100™ Thermal Cycler (BIORAD, US)를 이용하여 유전자를 증폭시켰다.

Table 2. Primers used in this study

Gene	Primersequence (5' to 3')	size
cytochrome oxidase II	(F) CACACACTAGCACAAATGGATGCC1	316bp
	(R) GAGGATACTAATAATTCGGATTGTTAT	
PERV-pol	(F) GCTACAACCATTAGGAAAATAAAAG	327bp
	(R) ACCCAGGACTGTATATCTTGATCAG	
PERV-gag	(F) TCCAGGGCTCATAATTTGTC	96bp
	(R) TGATGGCCATCCAACATCGA	
PERV-A	(F) TTTGAGGGATGGTTCAACAA	90bp
	(R) TGTAAGCAACAGGAGCAGTAT	
PERV-B	(F) TTCTCCTTTGTCAAATTCGGG	264bp
	(R) TACTTTATCGGGTCCCACTG	
PERV-C	(F) CTGACCTGGATTAGAACTGG	281bp
	(R) ATGTTAGAGGATGGTCTCTGG	

3. 결과 및 고찰

3.1 부분층 이식 원숭이에서의 PERV 확인

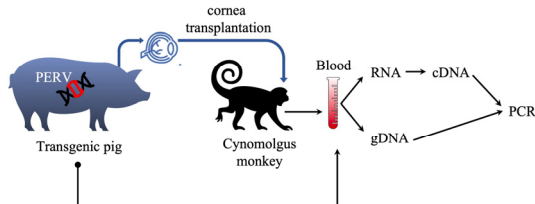


Fig. 1. Schematic diagram of the experimental process to assess PERV infection in pig-to-NHP corneal xenotransplantation.

본 연구에서는 부분층 각막 이종이식을 위해 GTKO/MCP 형질전환 돼지를 제공하였다. 초급성 면역거부반응 (Hyperacute immune rejection)을 유발하는 돼지 GT 유전자 기능을 제거하고 급성 면역거부반응을 완화시키는 인간 MCP 유전자를 도입한 GTKO/MCP 돼지 각막의 부분층을 분리하여 이식에 사용하였다 (Fig. 1). 이식받은 원숭이 혈액에서 PERV의 존재를 확인하기 위해 Table 1에 제시한 바와 같이 혈액을 비정기적으로 공급받아 RNA와 gDNA를 추출하였다 (Table 1).

먼저 PERV 감염 여부를 확인하기 위하여 공여 돼지와 이식받은 원숭이의 혈액 RNA에서 PERV 관련 유전자들의 발현을 확인하였다 (Fig. 2). 이식종료 전, 원숭이 #28-119 (POD 339), #28-004 (POD 658), #24-024 (POD1308) 개체의 혈액에서 추출한 RNA로 PCR을 실시하였다. 그 결과, 공여 돼지의 혈액 RNA에서 PERV 관련 유전자가 발현하는 것을 확인하였다.

다음으로 이식받은 원숭이 혈액 RNA에서 PERV-pol, PERV-gag 유전자를 확인하였지만 관찰되지 않았다 (Fig. 2b, c). 또한 PERV-A, -B 와 -C 세 유형 역시 수혜 원숭이의 혈액에서는 발견되지 않았다 (Fig. 2d-f). 이를 통해 공여돼지에 PERV가 발현하더라도 본 연구에서 실시한 부분층 각막이식으로는 수혜원숭이로의 감염이 일어나지 않았음을 확인하였다.

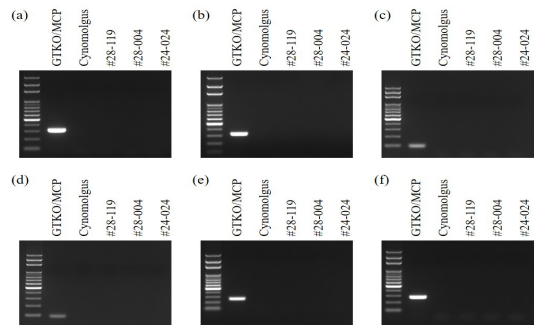


Fig. 2. PCR analysis to detect PERV in the recipients xenografted with the GTKO/MCP pig anterior lamella. Blood samples from recipients #28-119, #28-004, and #24-024 were collected at postoperative day 339, 658, and 1308, respectively. Blood samples from the pig donor and non-treated cynomolgus were used as the control. Total RNA isolation and cDNA synthesis are described in the Materials and Methods. Porcine cytochrome oxidase II (a), PERV-pol (b), PERV-gag (c), PERV-A (d), PERV-B (e), and PERV-C (f).

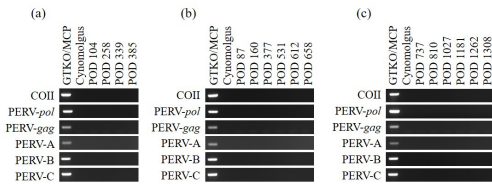


Fig. 3. PCR analysis to detect PERV in the blood of the anterior lamella-grafted monkeys. Recipients #28-119 (a), #28-004 (b), and #24-024 (c). Blood samples from the GTKO/MCP pig donor and non-treated cynomolgus were used as the control. POD, postoperative day.

돼지 부분층 각막이 유지되는 동안 원숭이 genome에 PERV integration 되었던 지 확인하기 위해 혈액에서 gDNA를 추출하여 PCR을 진행하였다 (Fig. 3). #28-119개체는 수술 후 104일차, 258일차, 339일차 및 385일차에 총 4회 혈액을 채취하여 gDNA를 분리하고 PERV 관련 유전자들을 확인하였다 (Fig. 3a). 그 결과, 공여 돼지의 gDNA에 존재하는 PERV 유전자들은 이식받지 않은 원숭이, 부분층 각막을 이식받은 원숭이의 샘플에서 모두 발견되지 않았다. #28-004개체는 수술 후 점안액 투여가 끝나고 87일차, 160일차, 377일차, 531일차, 612일 및 658일 차에 총 6회 채취한 혈액으로 분석하였다 (Fig. 3b). 그 결과, 이식 후 약 2년동안 원숭이 혈액샘플에서 모두 PERV-pol, PERV-gag 그리고 PERV-A, -B, -C가 확인되지 않았다. 마지막으로 #24-024 개체는 돼지 부분층 각막을 이식받고 1,308일 동안 기능을 유지하며 생존하였고 이는 세계 최장 기록이다. 이식 후 2년이 지난 시점부터 737일차, 810일차, 1,027일차, 1,181일차, 1,262일차 그리고 1,308일차까지 총 6회 혈액을 채취하여 분석하였다 (Fig. 3c). 돼지 부분층 각막이 유지되는 1,308일동안 채취한 원숭이 혈액 gDNA에서 PERV가 관찰되지 않았다. 이를 통해 돼지 부분층 각막이 유지되는 약 3년 7개월동안 원숭이로 PERV 감염 및 integration이 일어나지 않음을 확인하였다.

이전 연구에서 서울대 연구팀은 이종간 각막이식 후 최고 375일까지 생존을 확인하고 PERV가 전이되지 않음을 보고하였다 [18]. 본 연구에서는 돼지 각막 부분층을 이식하고 세계 최장기록으로 최고 1308일까지 유지시켜도 PERV가 감염되지 않음을 원숭이 혈액의 RNA와 gDNA에서 확인하였다.

3.2 부분층 및 전층 이식 원숭이에서의 PERV확인

부분층 각막이식은 각막의 상피를 포함한 앞쪽부분만을 잘라내어 이식하고 전층 각막이식은 상피를 포함한 내피까지 전층을 잘라내어 이식하게 된다. 따라서 돼지의 내피까지 노출되어 보다 감염 위험성이 큰 전층각막 이식에서의 PERV 감염 여부를 확인하고자 하였다.

이종이식용 형질전환 돼지의 양쪽 안구를 사용하여 각각 부분층이식과 전층이식을 실시한 원숭이에서 채취한 혈액으로 분석하였다 (Table 1). GTKO/MCP 돼지의 양안을 각각 부분층 각막 이식과 전층각막 이식에 사용하였고, 부분층 이식을 받은 #1F0002 개체와 전층 이식을 받은 #1F0001개체의 혈액에서 RNA와 gDNA를 추출하여 PERV를 확인하였다 (Fig. 4). 앞서 제시한 부분층 이식 결과와 동일하게 부분층 각막을 이식받은 #1F0002 원숭이의 혈액 RNA와 gDNA에서 PERV가 관찰되지 않았다. 전층 각막을 이식 받은 #1F0001 개체의 혈액 RNA에서도 PERV가 관찰되지 않았고 이를 통해 전층 각막이식에서도 PERV 감염이 일어나지 않음을 확인하였다 (Fig. 4a). 또한 Fig. 4b에서 보는 바와 같이 혈액 gDNA에서도 PERV가 확인되지 않았다. 이를 통해 전층 각막이식으로 돼지의 내피와 원숭이의 내피가 접촉되어도 원숭이로의 PERV 감염은 관찰되지 않음을 확인하였다.

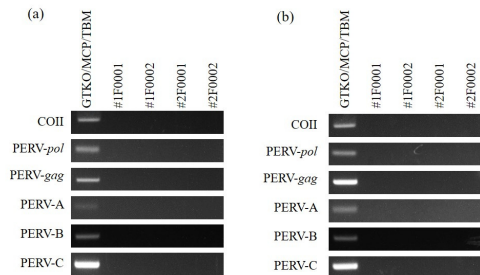


Fig. 4. PCR analysis to detect RNA(a) and DNA(b) of PERV in the blood of recipients grafted with anterior lamella and full-thickness corneas. Blood samples were obtained from full-thickness cornea and anterior lamella transplanted recipients #1F0001 and #2F0001, and #1F0002, and #2F0002, respectively. Blood samples from the donor pigs and non-treated cynomolgus were used as the control.

마지막으로 인간 혈액응고 억제 유전자 TBM을 도입한 GTKO/MCP/TBM 돼지의 양안을 부분층, 전층 각막

이식에 제공하였다. 그 결과, 부분층 각막을 이식받은 #2F0002 원숭이 혈액 RNA (Fig. 4a)와 gDNA (Fig. 4b)에서 PERV가 관찰되지 않았다. 전층 이식을 받은 #2F0001 원숭이 혈액 RNA (Fig. 4a)와 gDNA (Fig. 4b)에서도 PERV가 관찰되지 않았다. GTKO/MCP/TBM 형질전환 돼지의 각막을 사용한 결과 역시 PERV의 감염이 관찰되지 않았고 원숭이로 PERV 전이가 이루어지지 않는다는 것을 확인하였다.

본 연구에서 부분층 또는 전층 각막을 제공하는 공여 돼지에 PERV가 존재하여도 이식받은 원숭이로의 PERV 전이는 관찰되지 않았다. 체외 세포 배양조건에서 PERV는 인간을 포함한 영장류 세포를 감염시킬 수 있지만 현재까지 실제 이식모델에서는 PERV의 전이가 관찰되지 않았다 [8,9,11-18]. 이는 돼지의 장기를 이식받은 영장류의 면역계에 의해 PERV 바이러스 증식이 억제되는 것으로 추정된다.

4. 결론

국립장기조직혈액관리원에서 발간한 2020년도 장기 등 이식 및 인체조직 기증 통계연보에 따르면 안구를 포함한 장기이식 대기자 수와 평균대기 일이 지속해서 증가하고 있다. 이를 해결하기 위한 돼지-영장류 이종이식 관련 기술이 발달하고 있어 수혜원숭이의 생존기간이 매우 증가하는 성과가 나오고 있다. 하지만 생존기간이 길어짐에 따라 돼지 유래의 병원체에 대한 노출 기간도 증가하게 되고 감염 위험성도 높아지고 있다. 특히 면역특권 (immune privilege)을 가진 눈은 감염에 취약할 수 있으므로 본 연구는 돼지-영장류 이종이식 모델을 활용하여 돼지 각막을 이식한 후, 돼지에 존재하는 PERV가 수혜 원숭이로 전이 되는지 알아보려고 수행하였다.

돼지의 부분층 또는 전층 각막을 이식받은 총 7두의 cynomolgus 원숭이 개체 RNA에서 모두 PERV-*pol*, PERV-*gag* 그리고 PERV-A, -B, -C가 발견되지 않았다 (Table 3). 뿐만아니라, 약 3년 7개월동안 세계 최장 기록으로 돼지 부분층 각막을 유지한 원숭이의 혈액에서도 PERV와 관련 유전자가 발견되지 않았다.

본 연구에서 돼지의 각막을 이식 받고 세계 최장기간 동안 기능을 유지하며 생존한 원숭이에서 PERV가 발견되지 않음을 확인함으로써, 임상에 적용할 때에도 PERV 감염이 발생하지 않을 가능성을 보여 주고 있다. 그렇지만, 실제로 임상에 적용하기 위해서는 분석 횟수를 늘리

는 추가 연구를 통한 검증이 필요하다. 더불어서 각막 또는 장기별로 이종이식에 적합한 돼지의 개발, 면역억제제 개발, 이종이식 수술기술 확립 등의 지속적인 연구를 수행하여야 이종이식 성공률이 향상되리라 판단된다.

Table 3. Summary of this study

recipient		PERV and related gene				
		<i>pol</i>	<i>gag</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
non-transplant	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#24-024	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#28-004	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#28-119	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#1F0002	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#2F0002	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#1F0001	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
#2F0001	RNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	DNA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

References

- [1] C. Park, M.-M. Jones, S. Kaplan, F. L. Koller, L. M. McElroy, "A scoping review of inequities in access to organ transplant in the United States", *International Journal for Equity in Health*, Vol.21, No.1, pp.22, 2022/02/12. 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12939-021-01616-x>
- [2] M. Hryhorowicz, J. Zeyland, R. SłomskiD. Lipiński, "Genetically Modified Pigs as Organ Donors for Xenotransplantation", *Mol Biotechnol*, Vol.59, No.9-10, pp.435-444, Oct. 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0024-9>
- [3] T. Lu, B. Yang, R. WangC. Qin, "Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research", *Front Immunol*, Vol.10, pp.3060, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03060>
- [4] E. Wolf, E. Kemter, N. KlymiukB. Reichart, "Genetically modified pigs as donors of cells, tissues, and organs for xenotransplantation", *Animal Frontiers*, Vol.9, No.3, pp.13-20, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1093/af/vfz014>
- [5] H. Lee, M. ParkK. Oh, "Generation of alpha 1,3-Galactosyltransferase Knockout Pig Cell Expressing Membrane Cofactor Protein and Thrombomodulin without Application ofAntibiotics for Selection", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation*

- Society, Vol.22, pp.837-844, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2021.22.12.837>
- [6] J. Denner, "Porcine Endogenous Retroviruses and Xenotransplantation, 2021", *Viruses*, Vol.13, No.11, Oct 26.2021.
DOI: <https://doi.org/10.3390/v13112156>
- [7] I. Bittmann, D. Mihica, R. Plesker, J. Denner, "Expression of porcine endogenous retroviruses (PERV) in different organs of a pig", *Virology*, Vol.433, No.2, pp.329-336, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.08.030>
- [8] J. Denner, R. Tönjes, "Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses", *Clin Microbiol Rev*, Vol.25, No.2, pp.318-43, Apr. 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.05011-11>
- [9] A. Ritzhaupt, L. J. Van Der Laan, D. R. Salomon, C. A. Wilson, "Porcine endogenous retrovirus infects but does not replicate in nonhuman primate primary cells and cell lines", *J Virol*, Vol.76, No.22, pp.11312-20, Nov. 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.76.22.11312-11320.2002>
- [10] C. Patience, Y. Takeuchi, R. A. Weiss, "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs", *Nat Med*, Vol.3, No.3, pp.282-6, Mar. 1997.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0397-282>
- [11] R. Aron Badin, M. Vadori, B. Vanhove, V. Nerriere-Daguin, P. Mermillod, "Cell therapy for Parkinson's disease: a translational approach to assess the role of local and systemic immunosuppression", *American Journal of Transplantation*, Vol.16, No.7, pp.2016-2029, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13704>
- [12] M. M. Mohiuddin, A. K. Singh, P. C. Corcoran, M. L. Thomas III, A. J. Belli, "Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO. hCD46. hTBM pig-to-primate cardiac xenograft", *Nature communications*, Vol.7, No.1, pp.1-10, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11138>
- [13] J. S. Shin, B. H. Min, J. M. Kim, J. S. Kim, D. G. Lim, "Failure of transplantation tolerance induction by autologous regulatory T cells in the pig-to-non-human primate islet xenotransplantation model", *Xenotransplantation*, Vol.23, No.4, pp.300-309, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12246>
- [14] J. Shah, M. Patel, N. Elias, N. Navarro-Alvarez, R. Colvin, "Prolonged survival following pig-to-primate liver xenotransplantation utilizing exogenous coagulation factors and costimulation blockade", *American Journal of Transplantation*, Vol.17, No.8, pp. 2178-2185, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14341>
- [15] M. Längin, T. Mayr, B. Reichart, S. Michel, A. Bauer, "Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation", *Nature*, Vol.564, No.7736, pp.430-433, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0765-z>
- [16] S. C. Kim, D. V. Mathews, C. P. Breeden, L. B. Higginbotham, J. Jenkins, "Long-term survival of pig-to-rhesus macaque renal xenografts is dependent on CD4⁺ T cell depletion", *American Journal of Transplantation*, Vol.19, No.8, pp.2174-2185, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15329>
- [17] H. Watanabe, Y. Ariyoshi, T. Pomposelli, K. Takeuchi, D. Ayares, "Intra-bone marrow transplantation from hCD47 transgenic pigs to baboons prolongs chimerism to > 60 days and promotes increased porcine lung transplant survival", *Xenotransplantation*, Vol.27, No.1, pp.e12552, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12552>
- [18] C. H. Yoon, S. H. Choi, H. J. Choi, H. J. Lee, C. Ahn, "Long-term survival of full-thickness corneal xenografts from $\alpha 1$, 3-galactosyltransferase gene-knockout miniature pigs in non-human primates", *Xenotransplantation*, Vol.27, No.1, pp.e12559, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12559>
- [19] J. Vanichanan, S. Udomkarnjananun, Y. Avihingsanon, K. Jutivorakool, "Common viral infections in kidney transplant recipients", *Kidney Res Clin Pract*, Vol.37, No.4, pp.323-337, Dec. 2018.
DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0063>
- [20] S. Hwang, K. B. Oh, D.-J. Kwon, S.-A. Ock, J.-K. Park, "Improvement of Cloning Efficiency in Minipigs Using Post-thawed Donor Cells Treated with Roscovitine", *Molecular Biotechnology*, Vol.55, No.3, pp.212-216, 2013/11/01. 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-013-9671-7>

김 상 은(Sang Eun Kim)

[정회원]



- 2014년 2월 : 건국대학교 동물생명공학과 (이학석사)
- 2020년 2월 : 건국대학교 동물생명공학과 (이학박사)
- 2021년 10월 ~ 현재 : 국립축산과학원 전문연구원

<관심분야>

면역학, 세포생물학, 이종이식

이 해 선(Haesun Lee)

[정회원]



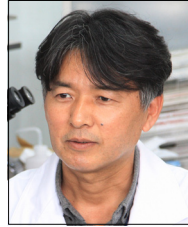
- 2018년 2월 : 전남대학교 농업생명과학대학 산학연협동과정 (농학석사)
- 2018년 9월 ~ 현재 : 농촌진흥청 국립축산과학원 농업연구사

<관심분야>

분자생물, 유전자 편집, 이종이식

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 개발, 이종이식

박 미 령(Mi-Ryung Park)

[정회원]



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

<관심분야>

동물발생, 생명공학

이 민 국(Min Gook Lee)

[정회원]



- 2017년 2월 : 전북대학교 동물생명공학과 (농학학사)
- 2019년 9월 ~ 현재 : 농촌진흥청 국립축산과학원 농업연구사

<관심분야>

분자생물