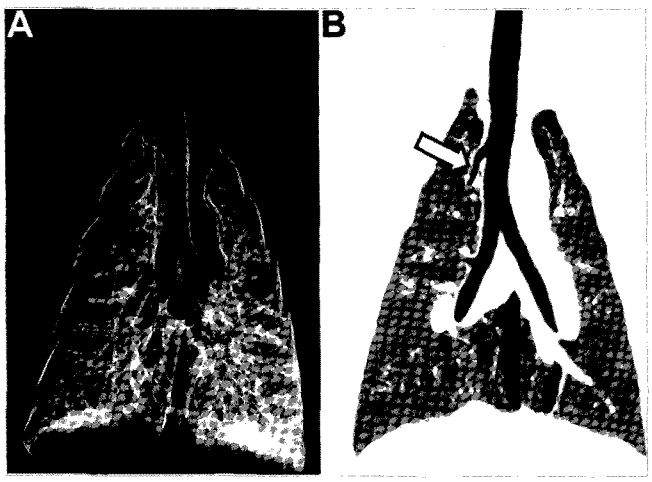
:바이오장기용 무균돼지 생산 및 전임상 적용을 위한 장기기능 평가(II)

2) 폐

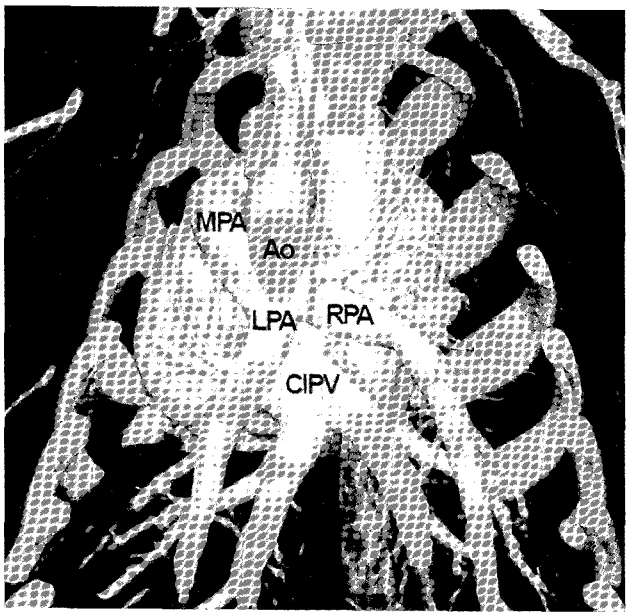
다른 실질장기 이식에 비해 돼지-영장류간 폐 이식에 대한 연구는 미미한 실정이다 (63, 64). 돼지의 폐를 이종동물의 혈액으로 관류하여 짧은 기간 동안 생존한 연구에 따르면 생존 기간 동안 적절한 호흡기능과 혈역동학적 기능을 유지하는 것으로 관찰되었다 (65). 또한 원숭이에 이식한 돼지의 폐가 적절한 기능을 유지한 것으로 보고되었다 (66). 이러한 연구들은 비록 급성거부반응에 의한 폐 손상의 한계점을 가지지만 돼지의 폐가 생리학적으로 사람의 폐를 대체할 수 있음을 시사하고 있다. 하지만 돼지의 폐를 사람에게 이식하기 위해서는 돼지의 공여 장기가 환자에 적합한지 확인하기 위해 생리학적/해부학적으로 비교 분석하고 평가하는 것이 필수적이다. 이를 위해 다검출기전산화촬영 (MDCT)를 이용하여 미니돼지의 폐를 평가하는 연구가 진행되었다. 이 연구에서는 폐의 기관 및 기관지의 해부학적 분지형태 및 직경의 평가가 이루어졌으며, 폐의 주요 혈관에 대한 평가도 이루어졌다. 주 폐동맥의 해부학적 구조는 사람과 유사한 것으로 관찰되었지만, 폐정맥의 경우에는 사람에서는 좌측과 우측의 하폐정맥이 각각 분리되어 좌심방으로 유입되지만 돼지에서는 좌측과 우측의 하폐정맥이 하나의 공통하폐정맥을 이루어 좌심방으로 유입되었고 좌측과 우측의 상폐정맥은 각각 좌심방으로 유입되는 것으로 관찰되었다. 돼지의 주 폐동맥의 평균 직경은 사람의 약 51.9%로 관찰되었으며, 이러한 직경의 차이는 돼지 폐에서의 가스 교환율이 사람에 비해 작을 수 있는 가능성을 나타내므로 사람과 돼지의 폐 환기와 관류에 대한 기능적 비교가 이루어져야 할 것으로 보인다 (그림 8-10, 표 5) (67).



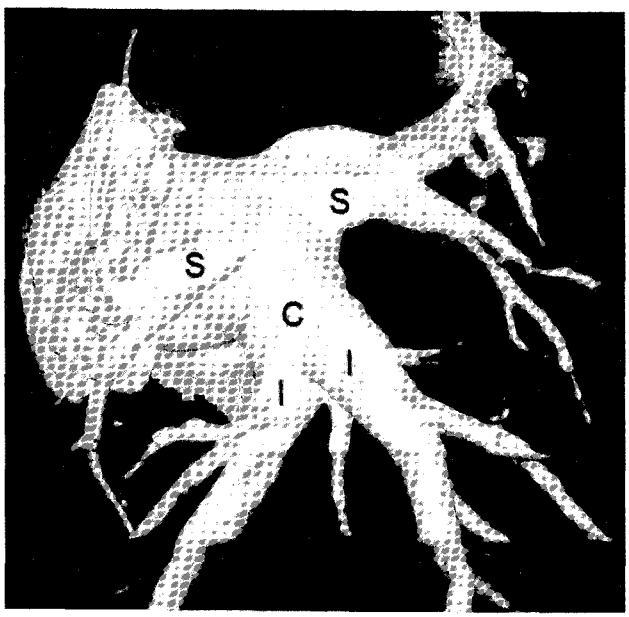
▶Figure 8.
(A) Three-dimensional external rendered image of the central airways in a normal micropig. (B) Coronal two-dimensional multiplanar reformatted image of a micropig reveals a tracheal bronchus (arrow) arising from the right lateral wall of the trachea and aerating the upper lobe of the right lung.

한 호 재
수의생리학 박사
전남대학교 교수
hjhan@chonnam.ac.kr

류 정 민
전남대학교 수의과대학
jmryu1559@gmail.com



▶Figure 9.
3D-CTA image showing normal pulmonary vascular anatomy. Posteroanterior, 3-dimensional volume rendering image shows major pulmonary vessels in a normal micropig. Ao: aorta, MPA: main pulmonary artery, RPA: right pulmonary artery, LPA: left pulmonary artery. CIPV: common inferior pulmonary vein.



▶Figure 10.
3D-CTA image showing the anatomy of pulomonary veins in a micropig. Posteroanterior view of a 3-dimensional volume rendering image shows separate superior pulmonary veins (S) and a common inferior pulmonary vein (C) draining both right and left inferior pulmonary veins (I).

〈 Table 5. Comparison of pulmonary diameters between micropigs and humans 〉

	Micropigs (mm)	Human (mm)
Trachea	16±1.78	19.6±2
Main bronchus	11.4±1.25	12.6±2
Main pulmonary artery	13.8±0.98	26.6±3
Lobar pulmonary artery	10.3±1.95	N/A
Common inferior pulmonary vein	19.9±2.64	16±3
Superior pulmonary vein	8.6±1.99	N/A

N/A: not available

3) 간

간 이식은 장기 이식에 있어서 가장 많이 이루어지고 있는 분야 중 하나이며, 급성 간부전, 만성 간 질환이 있는 환자의 치료를 위해 최종적으로 이루어지고 있다. 환자의 증가와 더불어 간 이식에 대한 의학 기술의 발달로 점점 더 많은 수술이 이루어지고 있는 실정이다. 뇌사자 기증의 부족으로 생존해 있는 공여자를 통한 간 이식이 최근 더 많은 관심을 받고 있다 (26, 68). 하지만 장기 공급의 부족으로 지난 13년 동안 30,000명의 환자가 간 이식을 기다리다가 죽은 것으로 보고되었다 (69, 70). 간 공여자의 부족을 해소하기 위한 다양한 노력에도 불구하고 여전히 공여 장기가 부족한 실정을 해소하기 위해 동물-사람간의 이종간 간 이식이 고려되고 있다 (70). 이러한 배경을 바탕으로 이종간 간 이식을 위한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 돼지의 간이 사람 간의 생리학적/해부학적 기능을 대체할 수 있을지, 그리고 다양한 면역학적 문제를 극복할 수 있을지에 대해서는 여전히 많은 논란이 있다.

심각한 간 부전을 가진 환자에서 돼지의 간을 임시로 이식한 연구와 돼지의 세포를 장착한 장치를 이종간 간 이식 모델로 활용한 연구가 이루어졌다 (71). 비록 많은 연구는 이루어지지는 않았지만 이종간 간 이식이 심각한 질병 상태에 있는 환자에게 도움이 될 것은 분명해 보인다. 하지만 돼지의 간이 사람 간의 정상 기능을 충분히 발휘할 수 있을지에 대해서는 여전히 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이종간 간 이식에 있어서 이식될 간의 크기는 이식의 성패를 가늠하는 중요한 인자이며 이와 함께 간의 해부학적 평가와 간의 주요혈관에 대한 평가를 통한 적합한 공여 간의 선별 또한 중요한 과제이다 (72, 73). 이러한 해부학적/생리학적 평가를 위해 다검출기전산화촬영 (MDCT)을 통해 돼지 간을 평가한 결과에 따르면, 해부학적으로 고유간동맥이 공통간동맥으로부터 기시하여 좌측, 우측 간동맥으

로 분지되어 간에 혈액을 공급하는 것으로 관찰되었다. 또한 공통간동맥의 직경이 2~3mm 이하인 경우 간 이식후 혈전증 발생 위험이 높아지는 것으로 보고 된 것에 비교해 볼 때, 돼지의 공통간동맥의 혈관 직경은 5mm 이상으로 측정되어 이식에 적합한 것으로 보고되었다. 문맥의 경우에도 직경이 10 mm 이상으로 혈관 폐색이나 협착 등의 위험이 적을 것으로 보고되었다. 정확한 간 용적의 측정은 공여 돼지를 선별하는데 필수적이다. 사람과 사람간의 간 이식에 있어서 이식 간의 무게는 체중 대비 1% 이상이여야 하며 정상 간의 30~40%의 용적을 가지고 있어야 한다. 충분하지 않은 용적의 간 이식은 이식 간의 기능부전, 간 부전 및 장기 수여자를 사망에 이르게 할 수 있는 중요한 인자이다. 돼지의 간 용적은 체중대비 약 2.05%로 측정되었고 이는 사람의 2.04~2.11%와 비슷한 수치로 보고되었다. 또한 이식에 주로 이용되는 간의 우측엽 용적은 전체 간 용적의 60.14%로 사람과 유사한 것으로 관찰되었다. 돼지의 전체 간 용적이 사람 간 용적의 51.74%를 차지하는 것으로 볼 때, 돼지의 간이 사람 간의 기능을 대체할 수 있을 것으로 기대되고 있다 (그림 11-13, 표 6) (74).

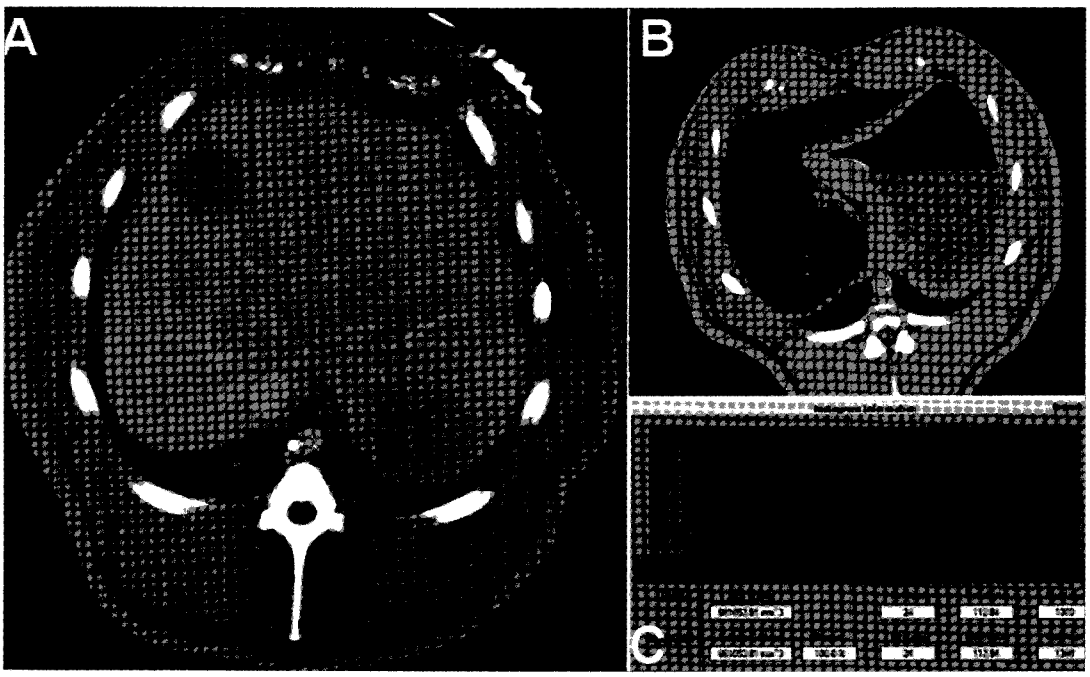


Figure 11. (A) Contrast enhanced axial computed tomography (CT) images show relatively homogenous enhancement at the level of hepatic vein draining into the inferior vena cava of the micropig. Total volume of the liver parenchyma is calculated by serial CT scans in micropig No. 1. Representative figure on set the freehand outlining of the perimeter of the liver (B) and histogram related on liver volume calculation (C).

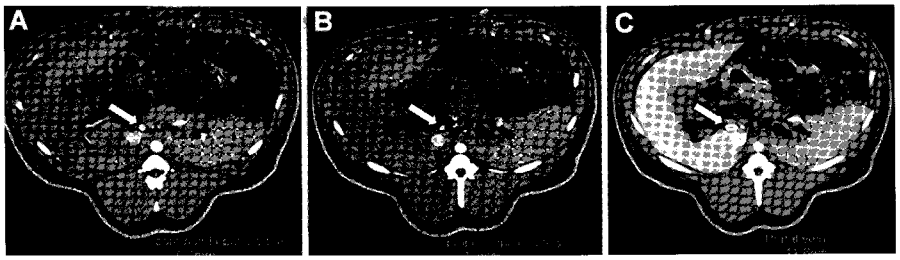


Figure 12. Representative axial computed tomography image shows the size of the common hepatic artery (A) and proper hepatic artery (B) during the arterial phase and the portal vein (C) during the portal phase. The arrow indicates the blood vessel being measured in each image.

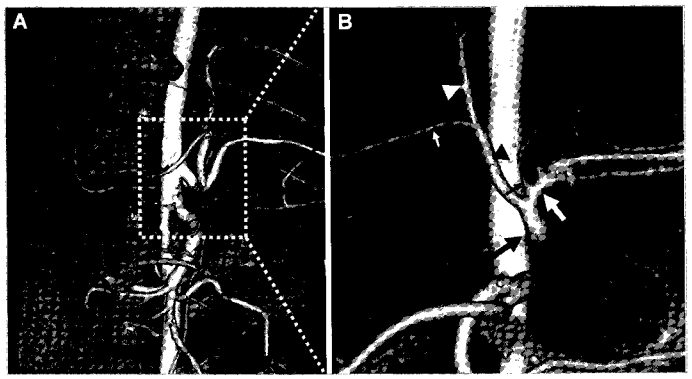


Figure 13. Three-dimensional volume rendered image of hepatic vascular system (A) and magnified image of the area demarcated by the white dotted rectangle (B). [Celiac axis (black arrow), splenic artery (white arrow), gastroduodenal artery (small white arrow), left gastric artery (small black arrow), common hepatic artery (black arrow head), proper hepatic artery (white arrow head)].

〈 Table 6. Liver parameters in micropigs as measured by multi-detector row computed tomography 〉

No.	Sex	Weight (Kg)	Volume of Liver (ml)	Volume of Rt lobe liver (ml)	Diameter of CHA (mm)	Diameter of PHA (mm)	Diameter of PV (mm)
1	M	34.5	681	472	6.3	4.5	10.2
2	M	41.5	905	501	6.6	4.8	13
3	F	38	820	351	6.7	5.3	12
4	F	30	695	336	6.5	4.5	11
5	F	28	575	418	5.1	4.3	10.8
6	F	33	663	497	6.4	4.5	11.6
7	F	33	551	366	6.1	4.9	10.3
Mean±S.D.		34.00±1.74	698.57±47.81	420.14±26.7	6.24±0.20	4.68±0.13	11.27±0.38

[Rt : right, CHA : common hepatic artery, PHA : proper hepatic artery, PV : portal vein]

일반 돼지나 사람의 보체조절단백질 유전자와 분해촉진인자 유전자 (hDAF)를 삽입한 돼지의 간을 면역억제제를 투여한 개코원숭이에게 이식하는 실험이 이루어졌고, 비록 실패하였지만 돼지 간을 사람에게 시도한 경우도 있었다 (75, 76).

최근 유전자 조작이 이루어진 돼지 간을 개코원숭이에 이식한 연구에 따르면 1) 응고작용을 비롯한 다양한 간 기능 지표가 정상이거나 정상과 가깝게 측정되었고, 2) 응고인자를 포함한 돼지 유래 단백질이 발현되는 것이 확인되었으며, 3) 이러한 단백질이 이종 개체에서 적절하게 작용하는지에 대해서는 연구가 더 필요하지만 이식된 간이 개코원숭이에서 적절한 기능을 발휘하는 것으로 확인되었다 (77).

이러한 연구 결과는 앞으로 돼지의 간이 사람에서 이용될 수 있는 가능성을 가지고 있음을 보여주며, 돼지의 다른 장기에 비해 간의 경우 거부반응이 더 작게 나타난다는 연구 결과는 이러한 가능성을 더욱 뒷받침해준다 (78).

유전자 조작을 하지 않은 돼지의 간을 3마리의 개코원숭이에게 이식하였을 때 초급성 거부반응에 의해 12시간 이하로 생존하였지만, 사람 분해촉진인자 유전자를 삽입하여 초급성 거부반응을 없앤 경우에는 최대 8일 동안 적절한 응고인자와 단백질 수준을 유지하며 생존할 수 있음을 보여주었다 (75, 79). 돼지의 간세포 이식도 간 기능부전 환자를 치료하는 방법으로 고려되고 있다.

4) 신장

신장은 항상성을 유지하고, 대사산물 (특히, 요소, 크레아티닌, 암모니아등과 같은 질소 대사물)의 배출, 전해질 평형, 체액량과 삼투압 조절 및 호르몬 생성에 있어 주요한 역할을 하는 장기이다.

돼지의 신장은 사람의 신장과 구조와 상대적 크기가 아주 유사하지만, 돼지의 신장 동맥은 수술시 조작에 의한 자극으로 인한 경련에 특히 취약한 것으로 알려졌다 (80, 81).

돼지 신장의 최대 농축 능력은 1080mOsm/l이고, 사구체여과량은 175ml/h (5 ml/min/kg)으로 사람 신장의 최대 농축 능력 (1200mOsm/l), 사구체여과량 (120~125 ml/h [4 ml/min/kg])과 유사한 것으로 알려졌다.

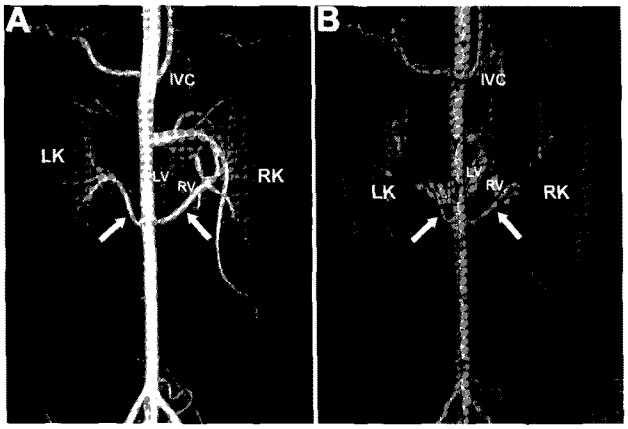
더 많은 신혈류량에도 불구하고 사람 신장의 뇨 분비는 돼지의 66 %로 돼지 신장 이식시 환자가 많은 양의 뇨를 배출함으로써 이론적으로는 탈수에 빠질 가능성이 있지만 돼지의 신장을 영장류에 이식한 결과 이러한 문제점은 발생되지 않았다 (82).

다른 장기에 비해 신장은 쌍으로 존재하는 장기이기 때문에 사람과 사람간의 장기 이식이 비교적 활발하게 이루어지고 있지만 여전히 부족한 실정이며, 적절한 신장 공여자를 선별하는 것이 어렵고, 공여자에 침습적이라는 점을 고려할 때 돼지 신장을 이용한 이종 장기이식은 경제적, 사회적으로 큰 효과

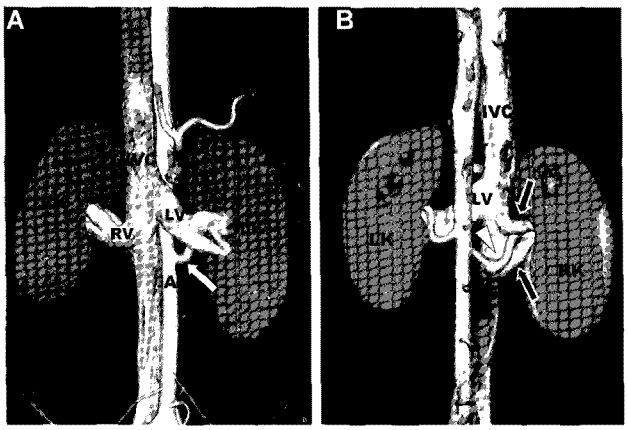
를 가져 올 수 있을 것으로 기대되고 있다 (83). 하지만 돼지 신장에 대한 해부학적/생리학적 표준치가 확립되어있지 않고, 신장의 정상성 판별, 환자에 적합한 돼지 신장의 선별, 수술 전 공여 신장에 대한 정보의 확보에 필요한 생리학적 모니터링 방법에 대한 연구는 미미한 실정이다.

따라서 다검출기전산화촬영을 통한 돼지의 신장을 평가하고 이를 사람의 신장과 비교 분석하는 연구가 진행되었다. 신동맥의 직경은 0.39~0.56 cm로 측정되었고 좌측 신동맥의 직경이 우측에 비해 더 큰 것으로 관찰되었다.

신정맥의 직경은 1.04~2.51 cm로 측정되었다. 신동맥의 경우에는 우측이 더 길고 신정맥의 경우에는 좌측이 유의적으로 더 길게 관찰되었다. 전체적인 신장의 해부학적 구조는 사람의 신장과 비슷하였지만 신장의 부피는 사람에 비해 더 작게 나타났다 (그림14-15, 표 7) (84).



▶Figure 14.
(A) Posteroanterior views of the coronal maximum intensity projection image and (B) the volume-rendered image showing both the single right and left renal arteries (arrows). IVC: inferior vena cava; RK: right kidney; LK: left kidney; RV: right renal vein; LV: left renal vein.



▶Figure 15.
(A) Anterior coronal volume-rendered image showing both the right and left renal veins. (B) Posteroanterior view of the coronal volume-rendered image showing two right renal veins (black arrows) that drain into the inferior vena cava separately. The white arrow indicates the left renal artery. The arrowhead indicates the right renal artery that runs between two right renal veins. A: abdominal aorta; IVC: inferior vena cava; RK: right kidney; LK: left kidney; RV: right renal vein; LV: left renal vein.

〈 Table 7. Comparison of renal vessels and kidney volume between micropigs and humans 〉

	Micropigs	Human
Diameter of renal artery (cm)		
Right	0.44	0.48
Left	0.46	0.49
Length of renal artery (cm)		
Right	4.51	3.46
Left	3.36	2.86
Diameter of renal vein (cm)		
Right	1.44	N/A
Left	1.38	N/A
Length of renal vein (cm)		
Right	4.22	4.2
Left	5.15	9.5
Kidney volume (mL)		
Right	79.30	203.26
Left	78.00	207.32

N/A: not available

일반 돼지의 신장 이식은 대부분 항체 매개성 보체반응에 의한 손상에 의해 거부반응이 일어난다. 초급성 거부반응에서 돼지 항원의 인식(주로 알파-1,3-갈락토오스 전달효소)은 영장류의 선천성 항체에 의해 이루어지고, 이는 보체 활성화를 일으켜 혈관내 응고와 내피 손상, 혈전증, 간질 출혈, 부종, 다형핵 백혈구 침윤을 초래할 수 있다 (85). 갈락토오스 전달효소를 제거한 유전자 조작 돼지 신장을 통해 사람과 개코원숭이의 항체에 의한 초급성 거부반응을 줄이기 위한 연구가 이루어졌으며, 갈락토오스 전달효소 유전자를 제거한 돼지의 신장을 개코원숭이에게 이식한 경우 발생되는 급성거부반응은 비-알파-갈락토오스 전달효소 항원에 의한 것으로 보고되었다 (86, 87).

또한 항-갈락토오스 전달효소 항체를 이용해 중화시킨 개코원숭이에 사람 분해촉진인자 (hDAF) 유전자를 삽입한 돼지의 신장을 이식하였을 때 발생하는 급성 체액성 이종장기이식 거부반응도 비-갈락토오스 항원과 관련된 것으로 알려졌다 (87). 돼지-개코원숭이간의 이식에 있어서 심장 이식에 비해 신장 이식의 경우 급성 맥관성 거부반응이 촉진되는 것은 신장 내피세포의 이질성에 기인하는 것으로 생각되고 있다. 강력한 면역억제를 통해 IgM, IgG, 보체, 호중구, 대식세포의 침윤이 억제되며, 아주 적은 양의 T 세포와 B 세포의 침윤이 관찰되지만 T 세포 의존적 항원 반응은 일어나지 않아 신장 이식이 3일까지 더 연장될 수 있는 것으로 보고되었다 (88). 장기 수여자의 혈소판 활성의 억제가 돼지-영장류 신장 이식의 성공에 있어서 중요한 것으로 알려졌으며, 신장 이식 시 발생되는 혈액성 면역반응을 억제하기 위해 다양한 시도가 이루어지고 있다.

5) 주요 혈관

돼지 혈관을 이식하는 경우는 동맥경화증과 같은 혈관 질환의 경우 실시하는 관상동맥 치환술등을 제외하고는 빈번하게 이루어지지 않을 것으로 전망되지만, 주요 혈관의 평가는 돼지-사람간의 실질 장기 이식시 수술 전 공여 장기에 대한 충분한 자료를 확보하고 공여 장기의 해부학적 특징을 파악하고 정상 돼지를 선별하는데 있어 필수적이라 할 수 있다 (89, 90). 하지만 기존에 혈관을 평가하기 위해 주로 사용되는 방법들은 침습적이고, 시간 소모적이며, 이온화 방사선과 다량의 조영제를 필요로 하는 단점을 가지고 있다 (91). 따라서 이종장기 이식을 위한 돼지의 혈관을 평가하는 생체모니터링방법의 확립이 필수적이다. 다검출기전산화촬영 (MDCT)을 통해 경부에서는 총목동맥, 흉부에서는 흉대동맥, 대동맥궁, 흉대정맥, 복부에서는 복강동맥, 복재동맥, 위장간막동맥, 비장동맥, 대정맥 그리고 골반부에서는 외측장골동맥, 대퇴동맥의 평가가 실시되었다. 대부분의 돼지의 혈관은 사람과 크게 다르지 않은 것으로 관찰되었지만, 돼지에서는 외측과 내측장골동맥이 직접 대동맥에서 기시하고 외측장골동맥의 가지가 깊은 대퇴동맥으로 되어 대퇴동맥으로 이어지는 것으로 관찰되었고 사람의 공통장골동맥에 해당하는 혈관은 없는 것으로 확인되었다. 주요 혈관의 직경은 대동맥, 장골동맥, 대퇴동맥이 사람에 비해 작은 것을 제외하고는 대체로 비슷한 양상을 나타내는 것으로 보고되었다 (그림 16-19, 표 8) (92).

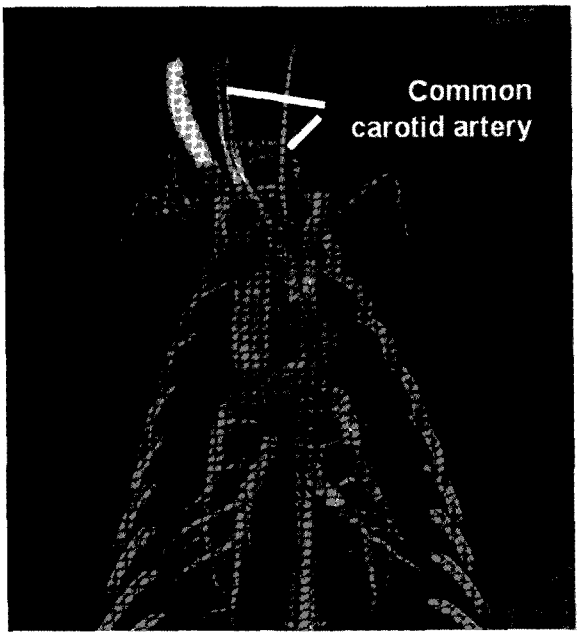


Figure 16. Volume-rendering image showing both the right and left common carotid arteries.

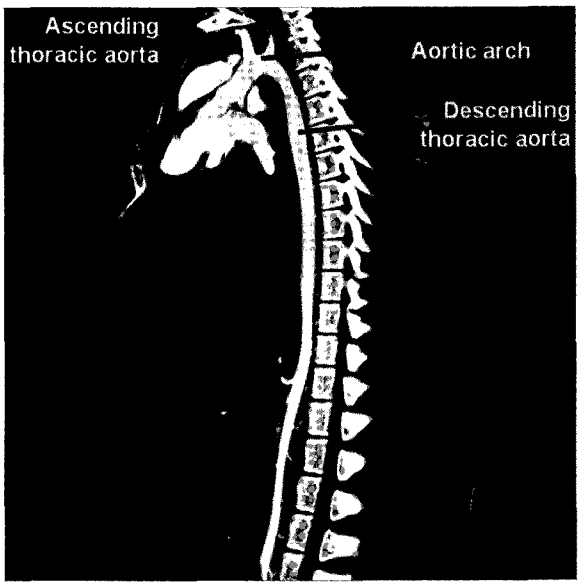


Figure 17. Coronal maximum intensity projection showing the normal structure of the aortic arch including the ascending/descending thoracic aorta.

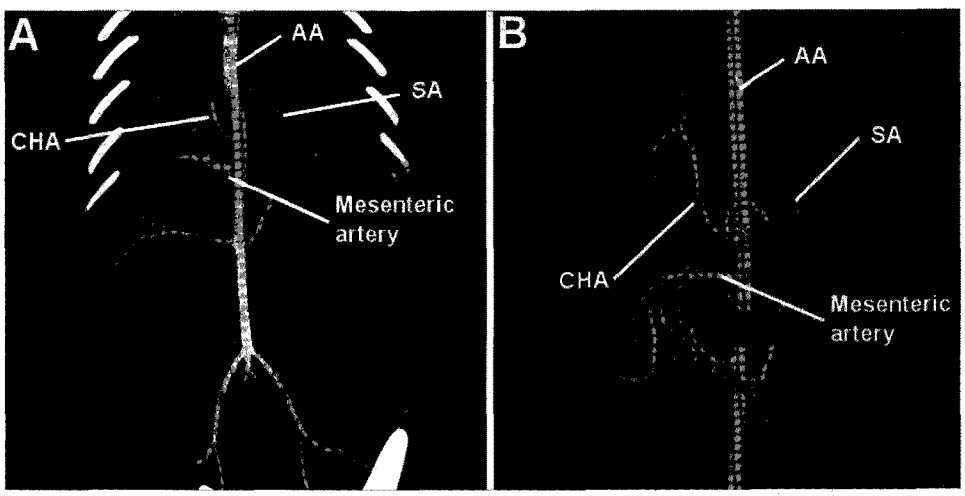


Figure 18. Post-anterior views of the coronal maximum intensity projection (A) and the volume-rendered image (B) showing abdominal artery anatomy in the micropig. AA: Abdominal aorta, CHA: Common hepatic artery, SA: Splenic artery.

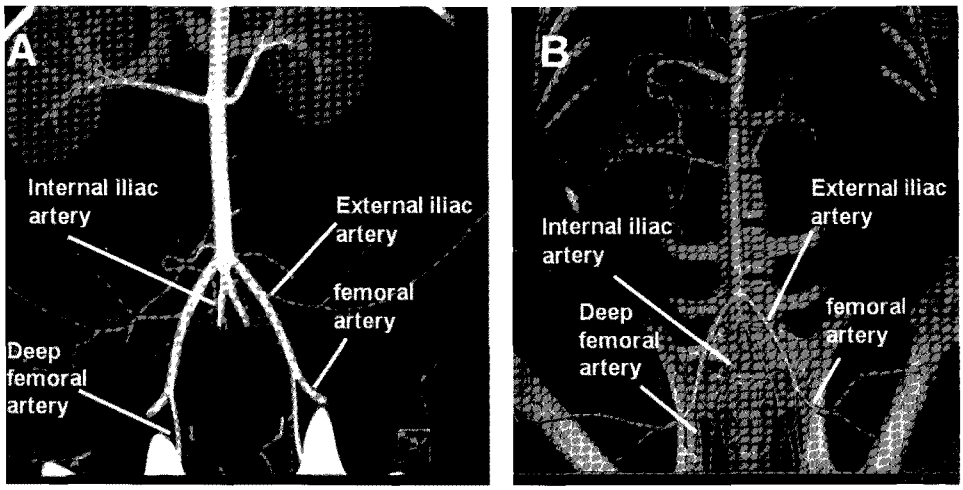


Figure 19. Coronal maximum intensity projection (A) and 3D-CTA images (B) of the pelvic region vascular system anatomy.

〈 Table 8. Comparison of micropig and human angiographic data 〉

		Micropig (cm)	Human (cm)
Common carotid artery	Right	0.57±0.08	0.65±0.09
	Left	0.55±0.05	
Ascending thoracic aorta		1.69±0.12	3.09±0.41
Descending thoracic aorta		1.23±0.11	2.43±0.35
Aortic arch		1.50±0.07	2.77±0.37
Superior vena cava		1.93±0.33	N/A
Abdominal aorta		0.85±0.06	1.22±0.23
Celiac trunk		0.52	0.79±0.04
Superior mesenteric artery		0.68±0.05	N/A
Splenic artery		0.38±0.05	0.56±0.13
Inferior vena cava	Hepatic	1.65±0.20	1.36±0.28
	Suprarenal	1.59±0.21	
	Infrarenal	1.26±0.07	
External iliac artery	Right	0.52±0.12	7.96±1.69
	Left	0.53±0.05	7.97±1.24
Femoral artery	Right	0.50±0.05	1.06±0.04
	Left	0.47±0.04	

N/A: not available

4. 결론

이 글을 통해 이종 장기 공여 동물로서 큰 가능성을 가지고 있는 돼지의 면역거부반응 극복기술을 간단히 알아보고, 주요 장기들의 해부학적/생리학적 생체 모니터링 기법과 이를 통한 돼지의 생리기능 표준치 설정에 대한 연구 동향을 알아보았다. 결론적으로 돼지를 이용한 바이오 이종장기 이식의 실용화를 위해서는 면역거부 반응 제어 및 안전성을 포함한 전임상 평가기술 개발이 가장 시급한 문제임을 확인하였다. 대한수의사회지

감사의 글

이 원고는 농촌진흥청 바이오그린 21 사업의 연구비(Code#20070401034006) 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Wada M, Kudo H, Nio M. Current status and future perspective of clinical intestinal transplantation. Nippon Rinsho. 2010 68(12):2296-302. Review.
2. Fukushima N. Organ transplantation and genetic testing. Nippon Rinsho. 2010 68 (Suppl 8):568-574.Review.
3. Vamos M. Organ transplantation and magical thinking. Aust N Z J Psychiatry. 2010 44(10):883-887.Review.
4. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. Semin Liver Dis. 2010 30(4):411-421.Review.
5. Spinarová L. Heart transplantations-the past, the present and outlook into the future. Vnitr Lek. 2010 56(8):884-888.Review.
6. Schneider MK, Seebach JD. Xenotransplantation literature update: May-October, 2009. Xenotransplantation. 2009 16(6):555-562.Review.
7. Pierson RN 3rd, Dorling A, Ayares D, Rees MA, Seebach JD, Fishman JA, Hering BJ, Cooper DK. Current status of xenotransplantation and prospects for clinical application. 2009 16(5):263-280.Review.
8. Vodicka P, Smetana K, Dvoráková B, Emerick T, Xu YZ, Ourednik J, Ourednik V, Motlík J. The miniature pig as an animal model in biomedical research. Ann. NY Acad Sci. 2005 1049:161-171.
9. Yu P, Zhang P, Zhang L, Li SF, Cheng JQ, Lu YR, Li YP, Bu H. Studies on long-term infection of human cells with porcine endogenous retrovirus. Acta Virol. 2009 53:169-174.
10. Hughes HC. Swine in cardiovascular research. Lab. Anim. Sci. 1986 36:348-350.
11. Pereira-Sampaio MA, Favorito LA, Sampaio FJ. Pig kidney: anatomical relationships between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J. Urol. 2004 172:2077-2081.
12. Lynch RJ, Platt JL. Escaping from rejection. Transplantation. 2009 88(11):1233-1236.Review.
13. Sachs DH, Sykes M, Yamada K. Achieving tolerance in pig-to-primate xenotransplantation: reality or fantasy. Transpl Immunol. 2009 21(2):101-105.Review.
14. Min TS, Han HJ, Park SH. Porcine xenotransplantation to primates. Asian-Aust J Anim Sci. 2010 21(11):1535-1542. Review.
15. Good AH, Cooper DK, Malcolm AJ, Ippolito RM, Koren E, Neethling FA, Ye Y, Zuhdi N, Lamontagne LR. Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine

antibodies: implications for discordant xenografting in humans. Transplant Proc. 1992 24:559-562.
16. Cooper DK, Koren E, Oriol R. Genetically engineered pigs. Lancet 1993 342: 682-683.
17. Hisashi Y, Yamada K, Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, Houser SL, Robson SC, Schuurman HJ, Cooper DK, Sachs DH, Colvin RB, Shimizu A. Rejection of cardiac xenografts transplanted from alpha-1,3-galactosyltransferase gene-knockout (GalT-KO) pigs to baboons. Am. J. Transplant. 2008 8:2516-2526.
18. Shimizu A, Hisashi Y, Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, Houser SL, Robson SC, Schuurman HJ, Cooper DK, Sachs DH, Yamada K, Colvin RB. Thrombotic microangiopathy associated with humoral rejection of cardiac xenografts from alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs in baboons. Am. J. Pathol. 2008 172:1471-1481.
19. Puga Yung G, Schneider MK, Seebach JD. Immune responses to alpha-1,3-galactosyltransferase knockout pigs. Curr. Opin. Organ Transplant. 2009 14:154-160.
20. Pierson RN. Antibody-mediated xenograft injury: mechanisms and protective strategies. Transpl. Immunol. 2009 21: 65-69.
21. Kawai T, Andrews D, Colvin RB, Sachs DH, Cosimi AB. Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. Nat. Med. 2000 6:114.
22. Kirk AD and Harlan DM. Reply: Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. Nat. Med. 2001 6:114.
23. Inverardi L and Pardi R. Early events in cell-mediated recognition of vascularized xenografts: cooperative interactions between selected lymphocyte subsets and natural antibodies. Immunol. Rev. 1994 141:71-93.
24. Wasowska BA, Lee CY, Halushka MK, Baldwin WM 3rd. New concepts of complement in allorecognition and graft rejection. Cell Immunol. 2007 248(1):18-30. Review.
25. Lin CC, Cooper DK, Dorling A. Coagulation dysregulation as a barrier to xenotransplantation in the primate. Transpl Immunol. 2009 21(2):75-80. Review.
26. Ekser B, Gridelli B, Tector AJ, Cooper DK. Pig liver xenotransplantation as a bridge to allotransplantation: which patients might benefit? Transplantation. 2009 88:1041-1049.
27. Houdebine LM. Applications of genetically modified animals. J Soc Biol. 2009 203(4):323-328.Review.
28. Matsunari H, Nagashima H. Application of genetically modified and cloned pigs in translational research. J Reprod Dev. 2009 55(3):225-230.Review.
29. Cabot RA, Kuhholzer B, Chan AW, Lai L, Park KW, Chong KY, Schatten G, Murphy CN, Abeydeera LR, Day BN, Prather RS. Transgenic pigs produced using in vitro matured oocytes infected with a retroviral vector. Anim. Biotechnol. 2001 12:205-214.
30. Whitelaw CB, Radcliffe PA, Ritchie WA, Carlisle A, Ellard FM, Pena RN, Rowe J, Clark AJ, King TJ, Mitrophanous KA. Efficient generation of transgenic pigs using equine infectious anaemia virus (EIAV) derived vector. FEBS Lett. 2004 571:233-236.
31. Lavitrano, M, Busnelli M, Cerrito MG, Giovannoni R, Manzini S, Vargiolu A. Sperm-mediated gene transfer. Reprod. Fertil. Dev. 2006 18:19-23.
32. Sachs DH, Galli AC. Genetic manipulation in pigs. Curr. Opin. Organ Transplant. 2009 14:148-153.
33. Li L, Pang D, Wang T, Li Z, Chen L, Zhang M, Song N, Nie D, Chen Z, Lai L, Ouyang H. Production of a reporter transgenic pig for monitoring Cre recombinase activity. Biochem Biophys Res Commun. 2009 382(2):232-235.Review.
34. Aigner B, Klymiuk N, Wolf E. Transgenic pigs for xenotransplantation: selection of promoter sequences for reliable transgene expression. Curr Opin Organ Transplant. 2010 15(2):201-206.Review.
35. d'Apice AJ, Cowan PJ. Xenotransplantation: the next generation of engineered animals. Transpl Immunol. 2009 21:111-115.
36. Klymiuk N, Aigner B, Brem G, Wolf E. Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation. Mol. Reprod. Dev. 2010 77:209-221.
37. Diamond LE, Quinn CM, Martin MJ, Lawson J, Platt JL, Logan JS. A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation. Transplantation. 2001 71:132-142.
38. Lee H, Lee B, Kim Y, Paik N, Rho H. Characterization of transgenic pigs that express human decay accelerating factor and cell membrane-tethered human tissue factor pathway inhibitor. Reprod. Domest. Anim. 2011 46(2):325-332.

39. Weiss EH, Lilienfeld BG, Müller S, Müller E, Herbach N, Kessler B, Wanke R, Schwinzer R, Seebach JD, Wolf E, Brem G. HLA-E/human beta2-microglobulin transgenic pigs: protection against xenogeneic human anti-pig natural killer cell cytotoxicity. Transplantation. 2009 87:35-43.
40. Petersen B, Ramackers W, Tiede A, Lucas-Hahn A, Herrmann D, Barg-Kues B, Chuettler W, Friedrich L, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Pigs transgenic for human thrombomodulin have elevated production of activated protein C. Xenotransplantation. 2009 16:486-495.
41. Millard AL, Mueller NJ. Can human viruses infect porcine xenografts? Xenotransplantation. 2010 17(1):6-10. Review
42. Chapman LE. Xenotransplantation, xenogeneic infections, biotechnology, and public health. Mt Sinai J Med. 2009 76(5):435-441.Review.
43. Scobie L, Takeuchi Y. Porcine endogenous retrovirus and other viruses in xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2009 14(2):175-179.Review.
44. Denner J, Schuurman HJ, Patience C. The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes-chapter 5: Strategies to prevent transmission of porcine endogenous retroviruses. Xenotransplantation. 2009 16:239-248.
45. Meije Y, Tönjes RR, Fishman JA. Retroviral restriction factors and infectious risk in xenotransplantation. Am. J. Transplant. 2010 10:1511-1516.
46. Dieckhoff B, Karlas A, Hofmann A, Kues WA, Petersen B, Pfeifer A, Niemann H, Kurth R, Denner J. Inhibition of porcine endogenous retroviruses (PERVs) in primary porcine cells by RNA interference using lentiviral vectors. Arch. Virol. 2007 152:629-634.
47. Mueller N J, Livingston C, Knosalla C, Barth RN, Yamamoto S, Gollackner B, Dor FJ, Buhler L, Sachs DH, Yamada K, Cooper DK, Fishman JA. Activation of porcine cytomegalovirus, but not porcine lymphotropic herpesvirus, in pig-to-baboon xenotransplantation. J. Infect. Dis. 2004 189:1628-1633.
48. Ekser B, Rigotti P, Gridelli B, Cooper DK. Xenotransplantation of solid organs in the pig-to-primate model. Transpl Immunol. 2009 21(2):87-92. Review.
49. Penny DJ, Vick GW 3rd. Novel therapies in childhood heart failure: today and tomorrow. Heart Fail Clin. 2010 6(4):591-621, x. Review.
50. Boilson BA, Raichlin E, Park SJ, Kushwaha SS. Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure. Curr Probl Cardiol. 2010N 35(1):8-64. Review.
51. Ekser B, Cooper DK. Update: cardiac xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2008 13(5):531-535.Review.
52. Lee MY, Lee SH, Lee SG, Park SH, Lee CY, Kim KH, Hwang SH, Lim SY, Ahn YK, Han HJ. Comparative analysis of heart functions in micropigs and conventional pigs using echocardiography and radiography. J Vet Sci. 2007 8(1):7-14.
53. Ahn YK, Ryu JM, Jeong HC, Kim YH, Jeong MH, Lee MY, Lee SH, Park JH, Yun SP, Han HJ. Comparison of cardiac function and coronary angiography between conventional pigs and micropigs as measured by multidetector row computed tomography. J Vet Sci. 2008 9(2):121-6.
54. Lee MY, Lee SH, Park JH, Heo JS, Lee YJ, Suh HN, Min JJ, Seo YS, Han HJ. Effectiveness of ^{99m}Tc-tetrofosmin for assessment of heart functions in micropigs. J Vet Sci. 2007 8(3):223-7.
55. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. ^{99m}Tc-tetrofosmin, ^{99m}Tc-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. J Nucl Med 1998 39:266-271.
56. Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. J Nucl Cardiol 1995 2:317-326.
57. Smolenski RT, Forni M, Maccherini M, Bacci ML, Slominska EM, Wang H, Fornasari P, Giovannoni R, Simeone F, Zannoni A, Frati G, Suzuki K, Yacoub MH, Lavitrano M. Reduction of hyperacute rejection and protection of metabolism and function in hearts of human decay accelerating factor (hDAF)-expressing pigs. Cardiovasc. Res. 2007 73:143-152.
58. Zhu X, Dor FJ, Cooper DK. Pig-to-non-human primate heart transplantation: immunologic progress over 20 years. J Heart Lung Transplant. 2007 26(3):210-218.Review.
59. Lila N, McGregor CG, Carpentier S, Rancic J, Byrne GW, Carpentier A. Gal knockout pig pericardium: new source of material for heart valve bioprostheses. J. Heart Lung Transplant. 2010 29:538-543.

60. Dainese L, Biglioli P. Human or animal homograft: could they have a future as a biological scaffold for engineered heart valves? J Cardiovasc Surg (Torino). 2010 51(3):449-456.Review.
61. Cooper DK, Teuteberg JJ. Pig heart xenotransplantation as a bridge to allotransplantation. J. Heart Lung Transplant. 2010 29:838-840.
62. Horvath KA, Corcoran PC, Singh AK, Hoyt RF, Carrier C, Thomas ML, Mohiuddin MM. Left ventricular pressure measurement by telemetry is an effective means to evaluate transplanted heart function in experimental heterotopic cardiac xenotransplantation. Transplant. Proc. 2010 42:2152-2155.
63. Cantu E, Parker W, Platt JL, Duane Davis R. Pulmonary xenotransplantation: rapidly progressing into the unknown. Am J Transplant 2004 4(Suppl 6):25-35.
64. Logan JS. Prospects for xenotransplantation. Curr Opin Immunol. 2000 12:563-568.
65. Daggett CW, Yeatman M, Lodge AJ, Chen EP, Linn SS, Gullotto C, Frank MM, Platt JL, Davis RD. Total respiratory support from swine lungs in primate recipients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 115:19-27.
66. Lambrigts D, Sachs DH, Cooper DK. Discordant organ xenotransplantation in primates: world experience and current status. Transplantation. 1998 66:547-561.
67. Yoon W, Ryu JM, Lee MY, Moon YJ, Lee SH, Park JH, Yun SP, Jang MW, Park SS, Han HJ. 64-channel multi-detector row CT angiographic evaluation of the micropigs for potential living donor lung transplantation. J Vet Sci. 2010 11(3):185-189.
68. Perera MT, Mirza DF, Elias E. Liver transplantation: Issues for the next 20 years. J Gastroenterol Hepatol. 2009 24(Suppl 3):S124-131.Review.
69. Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X, Gundlach M, Knoefel WT, Langwieler T, Fischer L, Latta A, Hellwege H, Schulte FJ, Schmiegel W, Sterneck M, Greten H,Kuechler T, Krupski G, Loeliger C, Kuehnl P, Pothmann W, Esch JS. Living donor for liver transplantation. Hepatology. 1994 20:S49-55.
70. Broelsch CE, Malagó M, Testa G, Valentin Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. Liver Transpl. 2000 6:S64-65.
71. Chari RS, Collins BH, Magee JC, DiMaio JM, Kirk AD, Harland RC, McCann RL, Platt JL, Meyers WC. Brief report: treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. N Engl J Med. 1994 331:234-237.
72. Harland RC, Platt JL. Prospects for xenotransplantation of the liver. J Hepatol. 1996 25:248-258.
73. Platt JL. Physiologic barriers to xenotransplantation. Transplant Proc. 2000 32:1547-1548.
74. Ryu JM, Kim DH, Lee MY, Lee SH, Park JH, Yun SP, Jang MW, Kim SH, Rho GJ, Han HJ. Imaging evaluation of the liver using multi-detector row computed tomography in micropigs as potential living liver donors. J Vet Sci. 2009 10(2):93-98.
75. Ramirez P, Chavez R, Majado M, Munitiz V, Muñoz A, Hernandez Q, Palenciano CG, Pino-Chavez G, Loba M, Minguela A, Yelamos J, Gago MR, Vizcaino AS, Asensi H, Cayuela MG, Segura B, Marin F, Rubio A, Fuente T, Robles R, Bueno FS, Sansano T, Acosta F, Rodriguez JM, Navarro F, Cabezuelo J, Cozzi E, White DJ, Calne RY, Parrilla P. Life-supporting human complement regulator decay accelerating factor transgenic pig liver xenograft maintains the metabolic function and coagulation in the nonhuman primate for up to 8 days. Transplantation. 2000 70:989-998.
76. Makowa L, Cramer DV, Hoffman A, Breda M, Sher L, Eiras-Hreha G, Tuso PJ, Yasunaga C, Cosenza CA, Wu GD. The use of pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure. Transplantation. 1995 59:1654-1659.
77. Ekser B, Echeverri GJ, Hassett AC, Yazer MH, Long C, Meyer M, Ezzelarab M, Lin CC, Hara H, van der Windt DJ, Dons EM, Phelps C, Ayares D, Cooper DK, Gridelli B. Hepatic function after genetically engineered pig liver transplantation in baboons. Transplantation. 2010 90(5):483-493.
78. Tector AJ, Berho M, Fridell JA, DiCarlo A, Liu S, Soderland C, Barkun JS, Metrakos P, Tchervenkov JI. Rejection of pig liver xenografts in patients with liver failure: implications for xenotransplantation. Liver Transpl. 2001 7:82-89.
79. Hara H, Gridelli B, Lin YJ, Marcos A, Cooper DK. Liver xenografts for the treatment of acute liver failure: clinical and experimental experience and remaining immunologic barriers. Liver Transpl. 2008 14:425-434.
80. Valentin JF, Lebranchu Y, Nivet H. Can man live with a pig kidney? Nephrologie. 1999 20:189.
81. Kirkman RL. Of swine and men: organ physiology in different species. In: Hardy MA, ed. Xenograft 25. Amsterdam: Elsevier, 1989 125

82. Thein E, Hammer C. Physiologic barriers to xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2004 9:186.
83. Yokoo T, Kawamura T. J Nephrol. Xenobiotic kidney organogenesis: a new avenue for renal transplantation. 2009 22(3):312-317.Review.
84. Yoon W, Lee MY, Ryu JM, Moon YJ, Lee SH, Park JH, Yun SP, Jang MW, Park SS, Han HJ. Multidetector row computed tomography evaluation of the micropig kidney as a potential renal donor. J Vet Sci. 2010 11(1):9-13.
85. Shimizu, A, Yamada K. Pathology of renal xenograft rejection in pig to non-human primate transplantation. Clin. Transplant. 2006 20:46-52.
86. Diswall M, Angström J, Karlsson H, Phelps CJ, Ayares D, Teneberg S, Breimer ME. Structural characterization of alpha1,3-galactosyltransferase knockout pig heart and kidney glycolipids and their reactivity with human and baboon antibodies. Xenotransplantation. 2010 17:48-60.
87. Chen G, Qian H, Starzl T, Sun H, Garcia B, Wang X, Wise Y, Liu Y, Xiang Y, Copeman L, Liu W, Jevnikar A, Wall W, Cooper DK, Murase N, Dai Y, Wang W, Xiong Y, White DJ, Zhong R. Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in baboons using Gal-knockout pig kidneys. Nat. Med. 2005 11:1295-1298.
88. Ezzelarab M, Garcia B, Azimzadeh A, Sun H, Lin CC, Hara H, Kelishadi S, Zhang T, Lin YJ, Tai HC, Wagner R, Thacker J, Murase N, McCurry K, Barth RN, Ayares D, Pierson RN, Cooper DK. The innate immune response and activation of coagulation in alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout xenograft recipients. Transplantation. 2009 87:805-812.
89. Cox A, Zhong R. Current advances in xenotransplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005 4:490-494.
90. Kawamoto S, Fishman EK. MDCT angiography of living laparoscopic renal donors.Abdom Imaging. 2006 31:361-73.
91. Tombul ST, Aki FT, Gunay M, Inci K, Hazirolan T, Karcaaltincaba M, Erkan I, Bakkaloglu A, Yasavul U, Bakkaloglu M. Preoperative evaluation of hilar vessel anatomy with 3-D computerized tomography in living kidney donors. Transplant Proc. 2008 40:47-49.
92. Ryu JM, Yoon W, Lee SH, Park JH, Yun SP, Jang MW, Han HJ. Multidetector computed tomographic angiography evaluation of micropig major systemic vessels for xenotransplantation. J Vet Sci. 2011 (accepted).