

以基因轉殖或剔除豬進行異種移植研發之最新進展

為尋求解決人類器官短缺問題，自 1991 年第一次以豬為異種移植為議題舉辦國際會議，至 2005 年舉行第八屆會議，國際異種移植醫學會(International Xenotransplantation Association, IXA) 已持續第 16 年。

以豬器官、組織或細胞作為人類異種移植使用之來源體，需克服極複雜之排斥反應，而最大障礙在於超急性排斥反應，豬器官移植後因補體活化反應與自然抗體排斥作用，數分鐘至數小時內即被排斥掉。

自 1994 年英國劍橋研究群成功產製壞死加速因子(human decay accelerating factor, hDAF)基因轉殖豬，又在 2000 年以 hDAF 基因轉殖豬心臟及腎臟，進行黑猩猩與狒狒之原位移植非臨床實驗，分別有 31 與 78 天之存活成績。

2002 年美國哈佛大學、麻州綜合醫院(MGH)及 Immerge Biotherapeutics 公司產學合作之研究群，與美國 PPL 公司均成功產製半乳糖轉移基因(1, 3-GT, 造成自然抗體引起超急性排斥反應之主因)雙染色體基因剔除之複製豬。2003 年 MGH 研究群又將雙 1,

3-GT 基因剔除複製豬器官，以異位移植方式，進行非臨床動物實驗，證實基因剔除豬心臟移植後，其存活日期之中數為 90 天，最久者可達 179 天；在腎臟反而僅存活 30 天，惟配合增加豬胸腺移植，則移植之豬腎臟可存活達 81 天。

上述各單位於兩年內相繼因研究結果不理想或因故改組結束運作，因此，本次 IXA 會議並未有新增加之雙 1, 3GT 基因剔除複製豬器官非臨床動物試驗研究之報告發表。倒是日本 Fujisawa 藥廠購併私人創投公司，改名為 Revivicor, Inc. 發表基因剔除豬基因組中，再加上克服其他如 hDAF 及抗凝血基因之報告。

此外，美國 Mayo 臨床醫學中心、澳洲墨爾本大學、日本大阪大學均已成功產製基因剔除豬。Mayo 臨床醫學中心建立無指定病原豬群。澳洲墨爾本大學亦進行其他基因之添加，日本大阪大學則產製僅有單一染色體之基因剔除豬。目前，日本政府經費以支持人類同種器官移植研究為主，因此主導之 R. Shirakura 教授正尋求私人資金，繼續進行基因剔除純合子豬之育種。

大會安排 D. Sachs 與 D. Cooper 兩位教授，探討目前之基因剔除豬是否可進入臨床實驗，以及兩人目前處境之差異。Sachs 教授認為須配合豬胸腺搭配移植，造成人為嵌合現象，以克服 T-細胞之排斥反應。Cooper 教授則認為心臟較有可能先成功，但還不確定此時

是否能進入臨床試驗。

匹茲堡大學研究團隊已有基因剔除及多項基因轉殖之基改豬，其克服排斥反應之功能將更佳。此外，抑制其他排斥反應藥物之處方及劑量亦需進一步探討，以調整、抑制患者排斥反應之程度，不致於造成被感染而死亡。因此，未來兩年內在匹茲堡大學 Starzl 醫學中心及 Mayo 臨床醫學中心所進行實驗，其答案應可明朗。同時，Cooper 教授也呼籲以更開闊心胸，進行國際間甚至不同醫學中心間之合作，以加速進入臨床實驗。

本次會議除了超急性排斥反應引起熱烈探討之外，非 1, 3-GT 抗體所引起之排斥反應、自然殺手細胞之排斥反應、豬肝細胞於人工肝臟系統進行臨床二期試驗、豬胰島細胞進行非臨床試驗、感染豬內源性反轉錄病毒(PERV)之風險、各國之異種移植法規與相關社會倫理道德之議題均被討論。而墨西哥與中國在會中，列為國際難以約制之國家。

另外，Cooper 教授認為心臟較可能進入臨床試驗，會中對豬心被移植至人體後之生長狀況將會像豬還是像人之心臟大小增大？大家有甚大的疑惑。本所曾經發表論文認為豬心大小與動物之代謝體重相關。因此，受邀發表有關異種器官移植時心臟大小考量之評論，刊登在國際異種移植學會雜誌(Xenotransplantation 2006,

13:12-13)，國際間對將台灣的比較醫學研究成果有所認知。

在豬內源性反轉錄病毒(PERV)之議題方面，目前追蹤研究仍未發現曾經移植或接觸過豬細胞之病患有 PERV 抗體產生。目前之證據顯示，PERV 並不會直接感染病患，惟大會中，日裔英國倫敦大學學者發表原先以為不會感染人類細胞之 C 型 PERV，與會感染人類細胞之 A 型 PERV 發生基因重組現象，其重組型 A/C 型 PERV 對人類細胞在離體培養時，其感染力價更強。惟此項可能感染之現象，與會學者並不認為會對人類造成疾病之威脅，畢竟人類與豬已有數千年之接觸與相處。

亞、澳洲地區參加本次異種移植會議的國家，除了如過去以澳洲和日本為主，韓國總共有 15 位學者與會，較 2003 年多 4 位，並幾乎都來自首爾大學，可見韓國企圖心之持續性。本屆會議之前，同時舉辦第二屆「ABO 血型不配對之人類同種器官移植研討會」。論及人類血型之 A 及 B 型抗體對血管內皮細胞之排斥反應，與非 1, 3-GT 抗體所引起之排斥反應類似，惟與會學者認為非 1, 3-GT 抗體所引起之排斥反應，比人類 ABO 血型不配對之問題更複雜。

兩年後，第九屆 IXA 國際會議將在美國 Minneapolis 舉行，世界胰島移植學會及世界組織細胞移植學會將同時舉辦。未來兩年，以 1, 3-GT 基因剔除加多基因轉殖之豬器官移植之非臨床試驗結果，預期

將可使基因改造豬之「異種移植」研究更往前邁進一大步。目前，我國由國科會經費支持之異種移植研究整合型計畫(包含動科所、台大醫學院、輔大醫學院、彰化基督教醫院及成大醫學院等)，由台大醫學院外科主任李伯鎰教授領軍，相同地，未來兩年亦為我國異種移植研究之關鍵期。期待第九屆 IXA 會議，我國將有傑出成果在大會中發表。

(杜清富撰 / 王仕蓉審)