

## 無內源反轉錄病毒迷你豬

等待器官移植的病患持續增加，器官捐贈又嚴重不足的情況下，考慮器官大小之合宜且來源充足之條件，豬應是最合適的提供者。為測試移植技術，美國聯邦食品暨藥物管理局(FDA)與民間科技公司合作，從 1976 年起即以迷你豬進行近親繁殖，並以白血球抗原(SLA)血型作遺傳標記進行育種。到 2000 年為止，已經得到獨立 SLA 純品系 a/a、c/c 及 d/d 以及重組品系 g/g、h/h 及 k/k。同品系之間不會有排斥的問題，在器官移植前非常方便進行臨床前動物實驗。該研究群並以迷你豬產製克服超急性排斥反應基因剔除複製豬，成果斐然。然而在豬內源性病毒是否會造成接受移植之患者造成新的病情，仍需進一步的評估。

反轉錄病毒是一種廣泛存在於動物間的一種 RNA 病毒。經由感染進到細胞內會反轉錄成 DNA 再嵌合到宿主之染色體 DNA 內，此 DNA 型態叫做原病毒。原病毒因嵌合在染色體中，會隨著細胞分裂而分裂，若感染生殖細胞則會垂直遺傳給下一代。由於蟄伏狀態的原病毒通常不表現，演化上並無生存壓力，久而久之就會產生突變而成為殘缺的原病毒。同樣的，隨著時間的累積反轉錄病毒之 DNA 態原病毒會在各個動物種之染色體內不斷累積，一般都在數百甚至數千之

間。不過真正具有感染力的原病毒很少，而且與宿主細胞均已適應，不像外源性反轉錄病毒感染可能有立即致病的結果產生。目前大家認為豬源器官最大的問題就是前述之豬內源性反轉錄病毒 (PERV)。

PERV 可再區分為 PERV A、PERV B 及 PERV C 三型。A 及 B 二型廣泛的存在所有的豬種中而 C 型則否，例如大白豬不具 C 而迷仔豬則有。至於染色體中各型潛伏病毒基因的數目，A 及 B 約在 50 到 100 套，但是真正完整的只有個位數，其他絕大部分是殘缺無法組成完整病毒的。截至目前為止，尚無任何案例證明接受過豬組織或細胞之患者因而感染 PERV。

所謂的豬與人之間感染完全是在實驗室內，利用很強的細胞生長活化劑去處理豬白血球或細胞株，再將此激化細胞與人類細胞株放在一起共同培養 30 至 60 天之後，才會偵測到感染的現象。在正常的狀況下，人類因接觸豬器官組織而感染 PERV 的機會是零。實驗證明 PERV A 對人類及貂之細胞株有較強的感染力，對狗及貓細胞株只有弱感染力，對其他生物細胞株則無感染力；PERV B 則對人、貂、小鼠、大鼠及兔子細胞具中度感染力；PERV C 則除豬本身之外，對其他動物細胞株均無感染力。縱然如此，使用豬器官作移植不可避免會和人本身細胞有長時間的接觸，還是不能排除 PERV 感染之可能性。

相對於 PERV B 及 PERV C，PERV A 對人類細胞的感染力最強，在染色體中的數目也最多，如果能找到細胞表面 PERV A 的受體基因，則可以利用作快速篩選阻止 PERV A 與受體結合的藥物，IBT 主導的團隊已在 2003 年五月正式在美國國家科學院會誌發表人類 PERV A 受體基因為 HuPAR-2，並朝此方向進行研發。

IBT 團隊更進一步與阿拉巴馬大學、哈佛醫學院與英國格拉斯哥大學合作，今年三月在病毒學期刊發表報告指出，近親選拔之 SLA 純品系迷你豬群中，某些家族同一胎中有部分豬隻不具可感染人類細胞及複製能力（HTRC）之病毒。將同胎的這二種豬區分開後，選編號 13867 公豬及 13864 母豬兩頭非 HTRC 豬交配，得到編號 14771~4 四頭仔豬，均為非 HTRC 豬，這個結果表示非 HTRC 遺傳性狀是穩定的。再將具 HTRC 性狀之編號 13653 公豬和 13910 母豬交配得到編號 15149 及 15150 兩頭 HTRC 子代及編號 15151 一頭非 HTRC 子代。結果顯示，此系迷你豬在 SLA 純品系化的過程中具 HTRC 之 PERV 也隨著被清除，只剩下極少數的潛伏病毒可能存在。研究小組再仔細研究具感染力成員染色體中的潛伏 PERV 性狀，發現這些豬細胞 DNA 中有 PEPV A 的基因與 PEPV C 的基因片段，但是感染到人類後卻只找到 PEPV A 為前段及 PEPV C 在後段之重組型原病毒。據此結果可

以推測，這一家族的迷你豬染色體中並無單一可以感染人類細胞完整的 PERV A 或完整的 PERV C 原病毒存在。同時，PERV C 之演化上出現較晚，原病毒的數目少，易經由育種方式完全清除，以更進一步去除與 PERV A 發生重組之疑慮。如在這方面再加強研究，其他品種豬隻應也可以得到完全沒有人類細胞感染複製力 PERV 之豬種。

在新的生物科技時代，豬不再只是食物來源。利用基因轉殖與剔除技術以減緩異種排斥作用，則豬之器官、組織與細胞應用到人類醫學上指日可待。

(莊景凱撰/杜清富審)