

국내 돼지에 존재하는 내인성 레트로 바이러스의 분포

김영봉* · 유재영* · 이종영** · 김계웅*** · 박홍양*

건국대학교 축산대학 동물생명공학전공*, 국립보건원 유전체 연구실**,

공주대학교 산업과학대학 동물자원학과***

Prevalence of PERVs from Domestic Pigs in Korea (*pol* gene sequences)

Y. B. Kim*, J. Y. Yoo*, J. Y. Lee**, G. W. Kim*** and H. Y. Park*

Department of Biotechnology, College of Animal Husbandry, Konkuk University*

National Genome Research Institute, KNIH**

Department of Animal resource science, College of Industrial Science, Kongju National Univeresity***

ABSTRACT

Xenotransplantation of porcine organs has the potential to overcome the severe shortage of human tissues and organs available for human transplantation. The swine represents an ideal source of such organs because of their plentiful supply and their numerous anatomical and physiological similarities to the human. However, this procedure also carries with a number of safety issues relating to the zoonotic infections. Porcine endogenous retroviruses(PERVs), which are germ line transmitted and persist without symptoms in the pigs, are most concerning zoonotic viruses. In order to analyze the prevalence of PERV in domestic pigs, four kinds of pigs(Landrace, Berkshire, Yorkshire, and Duroc) genomic DNA were isolated from their hair follicles. PCR analysis was carried out for detection of PERVs using subgroup A/B/C and E *pol* sequence primers. All pigs (20 heads) tested had high copy number of PERVs within genomes. Subgroup A/B/C and E *pol* gene sequences from 20 isolates were determined by direct sequencing. Sequence analysis showed *pol* sequences are highly conserved among intra- and inter-subspecies(99.1 and 98.8%, respectively). As a first report of PERV prevalence in Korea pigs, our data would be the basic concepts of PERV transmission study in xenotransplantation.

(Key words : PERV, Xenotransplantation, gDNA, Pig, Korea)

I 서 론

장기 이식 기술이 발달됨과 함께 이식을 필요로 하는 많은 환자에 비해 절대적으로 부족한 장기 공급문제를 해결하기 위해 동물로부터 바이오 장기를 생산하여 사람에게 이식하려는 이종간 장기 이식(Xenotransplantation)에 관한 연구가 전세계적으로 활발히 진행되고 있다(White 등, 1999; Dorling 등, 2002). 여러 동물중 돼지가 이식용 장기 생산 동물로 중점 연구되고 있

는 이유는 돼지 장기의 크기 및 수명, 공급 측면에서 다른 동물의 장기보다 많은 잇점을 지니기 때문이다. 그러나 이러한 돼지 장기를 이용한 이종간 장기 이식은 면역학적 거부 반응에 대한 문제 외에도 가축 유래 전염성 병원균에 대한 안전성 문제가 심각하게 고려되어지고 있다(Blusch 등, 2002). 최근 조류 인플루엔자, SARS, AIDS 등 동물유래 바이러스성 전염병이 문제화 되면서 더욱 동물 유래 바이러스 전염병에 대한 안전성이 중요시 되고있다. 이종간

Corresponding author : Kim, Young Bong, Department of Biotechnology, College of Animal Husbandry, Konkuk University 143-701, Tel : 02-450-4208, Fax : 02-455-1044, E-mail : Kimera@konkuk.ac.kr

장기 이식용 무균 돼지의 생산에서 대부분의 외인성 병원성 미생물(Exogenous microorganism)은 무균(Gnotobiotic) 사육 환경을 통해 제어되는 반면 바이러스 유전자가 genome에 들어있는 내인성 레트로 바이러스(Endogenous Retrovirus, PERVs)는 germline을 통해 바이러스가 전염되기 때문에 무균 사육 조건으로 해결 될 수 없다.

Endogenous retrovirus들은 모든 척추동물의 genome에 존재하며 돼지에 존재하는 PERV는 retroviral β (B 또는 D type)와 γ (C type) 속 (genera)으로 분류된다. 돼지 genome 안에 존재하는 PERVs는 약 13 종이 있으며 대부분은 유전자 결실 또는 돌연변이로 인해 실제 바이러스를 만들 수 없는 형태로 존재하고 있다(Patience 등 2001). 이들 중 γ 1 family내 subfamily A, B, C 세 그룹이 바이러스를 만들고 감염능이 있는 것으로 알려졌다(Takeuchi 등, 1998). 이중 PREV A와 B는 돼지와 인간 세포에서 감염, 증식이 가능한 반면 PERV C는 돼지 세포에서만 감염되는 특징을 지닌 것으로 알려져 이종간 장기 이식에 관련하여 subgroup A와 B에 대한 연구가 집중되고 있다(Blusch 등, 2000; Specke 등, 2001).

감염성 PERVs는 *in vitro* 상에서는 많은 종류의 세포에 감염을 일으키나 *in vivo*에서는 면역을 결핍시킨 쥐 외에 아직까지 사람이 감염된 예가 보고되지 않았다 (Heneine 등, 1998, Patience 등, 1998). 그러나 실제 장기 이식을 받는 환자는 계속적으로 면역 억제제를 투여하기 때문에 면역적으로 PERVs에 저항을 못하여 감염될 가능성을 보여 주었다. 또한 사람의 유전자안에도 PERVs와 유사한 human endogenous retroviruses (HERVs)가 존재하고 있으며 이는 분류상 PERV와 비슷한 β 와 γ retroviruses에 속한다. 현재까지 밝혀진 HERVs중 실제 감염성이 있는 바이러스는 알려져 있지 않으나 이종간 장기 이식에 의해 PERVs가 HERVs와 재조합을 일으켜 새로운 형태의 바이러스의 생성이 충분히 가능하며 이의 전염성바이러스 출현은 에이즈를 일으키는 Human Immunodeficiency Virus(HIV)와 같이 인류에 재앙을 가져올 수 있

기에 돼지 장기를 이용한 이종간 장기 이식 시 고려해야할 중요한 안전성 문제로 대두되고 있다(Klymiuk 등, 2002, 2003).

본 연구는 이종간 장기 이식용 무균 돼지 개발에서 가장 문제되는 PERVs 제어에 대한 기초 자료로 국내 돼지의 PERVs 분포를 조사하였다. 즉, 국내 주요 대표적인 네 종류의 돼지를 선정하여 각 종돈별 5마리의 돼지 모근으로부터 추출한 genomic DNA를 사용하여 유전자 증폭을 통해 PERVs의 분포 및 유전자 염기 서열 비교하였다.

II 재료 및 방법

1. 공시재료 및 Genomic DNA(gDNA) 추출

본 연구에 사용된 공시재료는 경기도 K 종돈 농장에서 사육되고 있는 Yorkshire종 5두와 Landrace종 5두 그리고, 충남 C 종돈장에서 사육하고 있는 Duroc종 5두 그리고 Berkshire종 5두 총 20두를 공시동물로 선정하였다. 선정된 공시동물에서 모발을 채취하여 4°C icebox에 실험실로 운송 한 후 QIAamp Mini Kit(Qiagen®, Valencia, CA)를 이용하여 gDNA를 추출하였으며, PCR 실험 시까지 -25°C 보관하였다.

2. PERV proviral DNA 증폭

PERV(Porcine Endogenous retrovirus)유전자 중 polymerase를 encoding 하는 *pol* 유전자 영역을 증폭하기 위하여 Mang 등(2001)이 사용한 바 있는 primer를 합성하여 사용하였으며, *pol* ABC type을 구분하기 위하여 사용된 primer는 sense primer 5'-ATGTGGATGAGCGTAAGG-3'로 구성되어 있고, anti sense primer는 5'-TGCTTCCGTCAGTGAACC-3'로 구성되어 있으며 이는 474 bp(GeneBank Accession No. AY099323, 4047-4520)의 증폭산물을 기대할 수 있다. 그리고, *pol* E type 영역을 증폭하기 위하여 사용된 primer의 구조는 sense primer 5'-GACCTCTTACTAGCTGGC-3'와 anti sense primer는 5'-GTTACAACTGAGTGTGGG-3'로 구성되어 있으며, 이

는 657 bp(GeneBank Accession No. AF356697, 3679-4335)의 증폭산물을 기대할 수 있다.

PCR 반응을 위한 reaction mix는 10×buffer 와 1.5mM MgCl₂, dNTPs 1mM, primer는 각각 10pM, Taq 2.5unit로 조성되었으며, PCR 조건은 GeneAmp PCR system 9700(Perkin-Elmer Cetus, Foster City, California)를 이용하여 94℃ 30초 간 denaturation 반응을 시킨 후, 50℃ 1분간의 annealing반응, 그리고 2분간의 extension 반응을 35cycle 실시하고, 1.5% 아가로스 겔에서 전기 영동 한 후 증폭산물을 확인하였다.

3. *pol* 염기서열 분석

PERV *pol* 유전자 일부가 증폭된 PCR 반응 산물은 Gel elution kit(Qiagen)를 이용하여 아가로스 겔로부터 분리 정제 되었다. 정제된 PCR 산물은 클로닝 과정을 거치지 않고 각각의 PCR에 사용된 primers를 이용하여 direct sequencing 방법으로 염기 서열을 확인하였다 (ABI sequencer).

각 종돈의 모근으로부터 분리된 염기서열들은 Genbank에 등록되어 있는 PERVs *pol*을 reference strain으로 MegAlign(DNASTAR Inc. USA)을 이용하여 alignment를 실시하여 국내 돼지 종돈별, 종내 개체별 PERV *pol* gene 염기서열을 상호 비교를 하였다.

III 결과 및 고찰

1. 국내 돼지의 모근으로부터 genomic DNA (gDNA) 추출

돼지로 부터 genomic DNA를 분리하는 일반적인 방법은 전혈로부터 백혈구를 분리한후 gDNA를 추출하는 방법을 이용하고 있다. 그러나 도살장이 아닌 일반 농장에서 여러 종의 돼지로부터 혈액을 채혈하는 경우 안전사고 및 기술적인 문제가 동반되기 때문에 모근을 채취하여 모근으로부터 gDNA를 추출하였다. 평균 12개의 모발에 붙어있는 모근으로부터 분리된 gDNA는 약 0.5 ug으로 PCR을 수행하는데 충

분한 양으로 존재하였다. 이러한 방법은 이미 돼지의 PSS 유전자 측정에 사용된 바 있으며 돼지뿐만 아니라 여러 가축으로부터 유전자 증폭용 검체를 회수하여 유전자 검사를 요하는 시험에 적절히 이용되어질 수 있으리라 사료된다.

2. PERV *pol* 유전자 증폭을 통한 분포 조사

PERV는 전형적인 레트로바이러스 형태인 양 끝에 LTR 구조와 *gag-pro/pol-env* 구조를 지닌 8.9 kb ssRNA virus로 바이러스 특성상 역전사 효소(reverse transcriptase, RT)를 지닌다. 활성 바이러스 존재 유무는 일반적으로 RT assay를 통해 이루어지나 바이러스가 숙주의 genome 속에 끼어들어가 존재하는 provirus는 gDNA로부터 PCR을 통해 알 수 있다. 종에 따라 10에서 50 개의 PERV가 genomes에 최소한 3종류의 subgroup(A, B와 C)의 PERVs가 알려져 있다 (Akiyoshi 등, 1998). 이들 세 subgroup의 *gag*와 *pol* 유전자는 매우 상동성이 높게 나타나기에 상호 구분이 불가능하지만 PERVs의 존재를 알아보는 면에서는 좋은 표지가 될 수 있다. Fig. 1은 subgroup A와 B, C의 *pol* 지역을 인지하는 primers를 사용하여 약 450 bp의 subgroups A/B/C *pol* 유전자와 subgroup E의 *pol* 지역을 인지하는 primers를 사용하여 650 bp의 subgroup E *pol* 유전자 일부를 증폭하였다. 같은 반응 tube에 4개의 primers를 동시에 넣어 반응 함으로 subgroup E와 ABC간의 상대적 copy수를 비교 할 수 있게 하였다. Subgroup E는 human endogenous retrovirus E type와 유사한 바이러스로 Mang 등(2001)에 의해 PERV-E로 명명된 것으로 분석된 네 품종(Landrace, Yorkshire, Berkshire, Duroc)의 모든 검체(각 5두)로부터 분리되었다. Lane 1과 10은 각각 positive와 negative control로 돼지 세포주 YK-1과 사람 세포주 Hela 세포의 gDNA를 사용한 결과이다. 본 결과를 통해 사람에는 존재하지 않은 PERVs가 품종과 개체에 관계없이 모든 돼지의 genome안에 여러 copy로 존재함을 알 수 있었고 이종간 장기 이식시 고려되어야 할

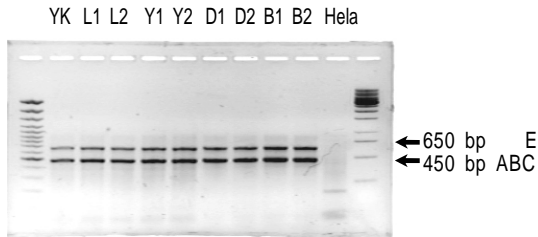


Fig. 1. PCR analysis of PERV *pol* proviruses in genomic DNA from four kinds of domestic pigs(L; Landrace, Y; Yorkshire, D; Duroc, and B; Berkshire). YK, Yorkshire fibroblast cell line constructed in our lab, and HeLa, human cell line, were used as a positive and negative controls, respectively. PERV A/B/C or E *pol* genes were amplified from all pig isolates.

중요한 zoonotic virus임을 알 수 있었다. 각 품종별 PERV copy 수 측정은 southern blot hybridization과 realtime PCR을 통해 정량적으로 분석이 가능하다. 그러나 PERV-E를 기준으로 A/B/C의 양이 3배 수준으로 증폭됨을 통해 품종별 copy 수의 차이는 거의 없는 것으로 추정된다. 돼지의 유전자에 존재하는 PERVs의 정확한 copy수 측정 외에도 PERV의 안전성을 위해서는 아직까지 보고된 바 없는 새로운 종의 PERVs에 대한 연구도 필수적으로 수행되어야 할 것으로 사료된다.

3. 염기서열 분석을 통한 PERVs 의 품종과 개체별 분포 조사

PERVs의 *pol* 유전자 염기 서열은 유전자가 코딩하는 부분이 RT 효소이기에 염기 서열 상동성이 높은 것으로 보고되었다. RT 효소는 한 가닥의 RNA를 genome으로 지닌 모든 레트로 바이러스에 존재하며 초기 감염 후 RNA를 template로 ds DNA를 만든 후 숙주의 chromosomal DNA에 들어가는 것으로 바이러스의 생존에 제일 중요한 효소이다(Coffin 등, 1997). Fig. 1에서와 같이 각각 약 450 bp와 650 bp PCR 산물을 겔에서 분리 정제 후 클로닝과정 없이 염기서열을 분석하였다. 450 bp PCR 산

물은 PERVs의 *pol* 유전자 4047 에서 4520 위치(GeneBank Accession No. AY099323)의 유전자 부위가 증폭된 것으로 subgroup A와 B, C 모두 거의 동일한 서열을 지니기에 한 종류의 primer로 증폭이 가능하였다. Fig. 2는 450 bp PCR 산물의 염기 서열을 비교한 것으로 각 품종(Landrace, Berkshire, Yorkshire, Duroc)별 5 마리씩 선정 모두 20마리에 대한 PERVs A, B, C *pol* 유전자 일부분이다. 각 품종별, *pol* 유전자의 상동성이 매우 높아 5군데에서의 염기 서열을 제외한 다른 부분은 기준 PERVs A, B, C [PERV A(AJ133817), PERV B(AJ133818), PERV C(AJ293567)]와 일치 하였다. 75번째의 염기 변화는 모두 C를 나타낸 반면 기준 주에서 T나 C를 보인 것으로 이는 subgroup C에 공통적으로 나타나는 염기로 비록 염기 상동성이 높아 subgroup간 분자 계통학적 분류를 하지는 못하나 subgroup C의 분포가 높은 것으로 추정된다. Fig. 3는 Fig. 2와 같은 방법으로 PERV-E *pol* 유전자 지역을 분석한 것으로 AF356697을 기준으로 하였다. Subgroup E는 Mang 등(2001)에 의해 밝혀진 것으로 HERV E와 유사하기 때문에 PERV-E라 명명했으며 2개의 바이러스주(AF356697, AF356698)만이 보고 되었다. 이들 클론은 모두 바이러스가 만들어질 수 없는 frame shift mutation 형태의 provirus로 존재하는 것으로 알려졌으며 Fig. 3에서도 5번째 아미노산에서 종결 코돈이 있음을 알 수 있다(Mang 등 2001). 그러나 본 연구에서 밝혀진 모든 다른 염기 서열은 TGA 대신 CG(or A)로 Arg. 또는 Gly을 코딩하고 있으며 frame shift mutation이 일어나지 않음을 통해 BAC library 등을 이용한 전체 PERV-E 유전자 클로닝이 요구되어진다.

4. 국내 돼지 PERV *pol* 유전자 염기 상동성이 이종간 장기 이식시 PERV 제어에 미치는 영향

Table 1은 염기 상동성을 비교한 것으로 개체 간 상동성이 subgroup A/B/C와 E에서 각각 99.1%와 97.8%로 이종간 장기 이식 시 문제가

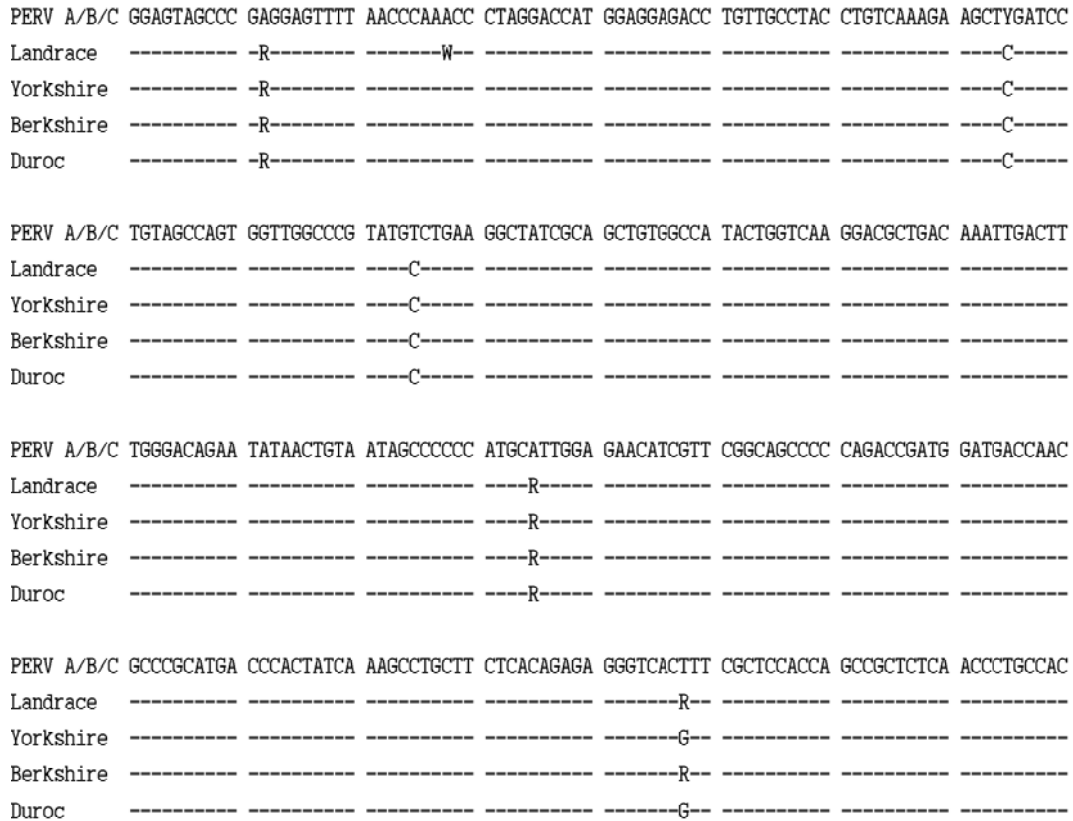


Fig. 2. Alignment of PERV-A,B, and C pol gene sequences isolated from domestics pigs from Korea. Five isolates of each subspecies were analyzed with direct sequencing. Variation regions were written with IUB DNA codes(R: A or G, W: A or T, Y: C or T). PERV A(AJ133817), PERV B(AJ133818), and PERV C(AJ293567) were used as a reference strain.

되는 subgroup A/B/C에서 매우 높게 나왔다. 특히 subgroup A/B/C는 이종간 장기 이식 시 사람에게 감염 위험성이 있는 것으로 서로 다른 subgroup 간에 상동성이 높은 점은 현재까지 해결하지 못한 에이즈 바이러스에 비해 바이러스 제어에 쉬울 것임을 예시해 준다. 즉, 바이러스의 증식에 절대적으로 필요한 protease, RT 등이 같은 구조를 지니는 이에 대한 한 종류의 약제로 제어가 가능함을 예측 할 수 있다. RT는 모든 레트로 바이러스에서 제일 주요 효소로 알려져 있으며(Coffin 등, 1997, Skalka와 Goff, 1997), 이에 대한 FDA로부터 인증 받은 항 바이러스제가 에이즈 치료제 개발을 통해 많이 알려져 있다(Pomerantz 등, 2003). 이들 항

바이러스제는 HIV를 대상으로 하나 기작이 같은 종류인 PREV에도 동일하게 작용함에 따라 PERVS 제어에 에이즈 치료제 또는 약간의 변형제를 이용 할 수 있는 잇점을 지닌다. 특히 서로 다른 종간 상동성이 매우 높은 점(98.8%)을 통해 PERVs의 RT 기능이 매우 정확하거나 pro-pol 지역이 매우 민감하여 약간의 돌연변이 발생시 작용을 못하는 것으로 사료된다. Avidan 등(2003)은 PERV RT가 MuLV RT와 함께 매우 높은 정확도를 지니며 AZTTP와 ddTTP와 같은 에이즈 치료제에 HIV-1 RT 보다는 효과가 떨어짐을 보고하였다. 이는 PERV의 RT가 선택성이 높은 것으로 추정되며 인위적인 돌연변이에 대한 RT 효소 활성 실험이 이에 대한

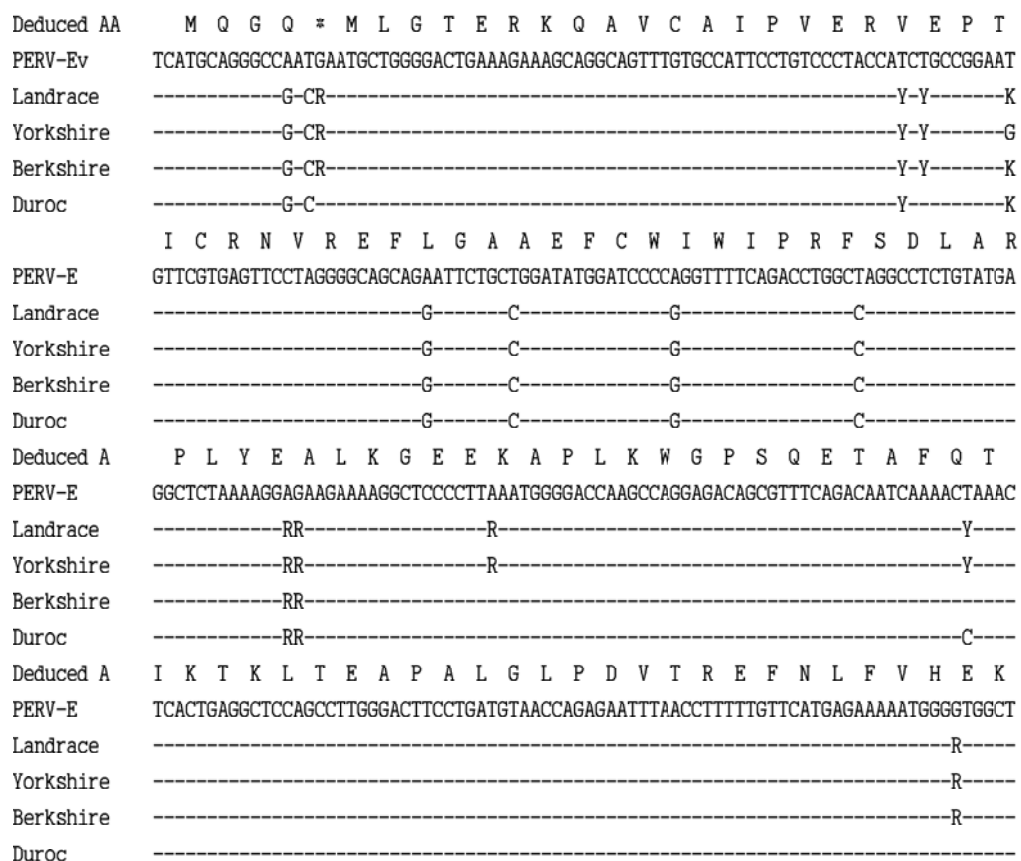


Fig. 3. Alignment of PERV-E *pol* gene sequences isolated from domestic pigs from Korea. Five isolates of each subspecies were analyzed with direct sequencing. Compare to the reference PERV-E(AF356697), variation regions were written with IUB DNA codes(R: A or G, K: G or T, Y: C or T). Deduced AA indicated the amino acid sequence of PERV-E *pol* open reading frame.

Table 1. Nucleotide sequence homology between PERV *pol*(partial) genes from domestic pigs in Korea (%)

		^b Type-E Landrace		Yorkshire	Berkshire	Duroc	
			95.3	95.3	95.9	96.3	Type-E
^a A/B/C			97.2	97.2	97.8	97.2	Landrace
Landrace	98.1		98.8	97.5	97.2	97.2	Yorkshire
Yorkshire	98.4		98.8	99.1	97.8	97.5	Berkshire
Berkshire	98.4		98.8	99.1	99.1	98.8	Duroc
Duroc	98.4		98.8	99.4	99.1	99.4	
		A/B/C	Landrace	Yorkshire	Berkshire	Duroc	

Percentage of nucleotide sequence identities are presented in the lower^asubgroup A/B/C) and upper^bsubgroup E) triangle, respectively. Bold letter indicates the nucleotide sequence homology among Intra subspecies.

결론을 제시해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 국내 주요 돼지를 대상으로 PERVs의 분포와 일부 유전자를 분석한 것으로 본 자료는 이종간 장기 이식용 무균돼지 생산 시 PERVs를 제어하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

IV 요약

돼지를 이용한 이종간 장기 이식은 차세대 장기 공급 부족 문제를 해결해 줄 수 있는 가능성을 제공해준다. 그러나 돼지 장기를 이용한 이종간 장기 이식은 면역학적인 문제 외에도 가축 유래 전염성 병원균에 대한 안전성 문제가 심각하게 고려되어지고 있다. 대부분의 외인성 병원균은 무균 사육환경을 통해 제어되는 반면 내인성 레트로 바이러스(Endogenous Retrovirus, PERVs)는 germ line을 통해 전파됨으로 사육 조건으로 해결할 수 없다. 본 연구는 이종간 장기 이식용 무균 돼지 생산시 가장 문제가 되는 PERVs에 대한 분포를 알아보고자 국내 돼지(Landrace, Berkshire, Yorkshire, Duroc)의 genome 내 PERVs 분포와 유전자 염기 서열을 비교하였다. 모든 공시 돼지(20두)의 genomic DNA로부터 PCR을 이용하여 PERV A/B/C와 PERV-E의 존재를 확인하였다. *pol* 유전자 일부 염기 서열 분석 결과 같은 품종내 개체간 또는 품종간 상동성이 99.1과 98.8%로 매우 높게 나왔다. 본 연구의 결과 모든 국내 돼지 유전자 내에 PERV A/B/C와 PERV E가 provirus 형태로 많이 존재하며 바이러스간의 높은 상동성은 바이러스 제어에 많은 잇점으로 작용하리라 사료되며 아직 밝혀지지 않은 내인성바이러스에 대한 연구가 요구되어진다. 그러므로 본 연구의 자료는 이종간 장기 이식용 무균돼지 생산 시 PERVs를 제어하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

V 사 사

본 연구는 과학부 바이오 챌린지사업 연구비 지원에 의해 수행 되었습니다.

VI 인용 문헌

1. Akiyoshi, D. E., Denaro, M., Zhu, H., Greenstein, J. L., Banerjee, P. and Fishman, J. A. 1998. Identification of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine. *J Virol.* 72(5):4503-7.
2. Avidan, O., Loya, S., Tonjes, R. R., Sevilya, Z. and Hizi, A. 2003. Expression and characterization of a recombinant novel reverse transcriptase of a porcine endogenous retrovirus. *Virology.* 15(307): 341-57.
3. Blusch, J. H., Patience, C. and Martin, U. 2002. Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 9:242-51.
4. Blusch, J. H., Patience, C., Takeuchi, Y., Templin, C., Roos, C., Von Der Helm, K., Steinhoff, G. and Martin, U. 2000. Infection of nonhuman primate cells by pig endogenous retrovirus. *J Virol.* 74: 7687-90.
5. Coffin, J. M., Hughes, S. H., Varmus, H. E. and Rotaviruses. 1997, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold spring Harbor NY.
6. Dorling, A. 2002. Clinical xenotransplantation: pigs might fly? *Am J Transplant.* 2:695-700.
7. Heneine, W., Tibell, A., Switzer, W. M., Sandstrom, P., Rosales, G. V., Mathews, A., Korsgren, O., Chapman, L. E., Folks, T. M. and Groth, C. G. 1998. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet.* 29;352(9129):695-9.
8. Klymiuk, N., Muller, M., Brem, G. and Aigner, B. 2003. Recombination analysis of human-tropic porcine endogenous retroviruses. *J Gen Virol.* 84:2729-34.
9. Klymiuk, N., Muller, M., Brem, G. and Aigner, B. 2002. Characterization of porcine endogenous retrovirus gamma *pro-pol* nucleotide sequences. *J Virol.* 76:11738-43.
10. Mang, R., Maas, J., Chen, X., Goudsmit, J. and van Der Kuyl, A. C. 2001. Identification of a novel type C porcine endogenous retrovirus: evidence that copy number of endogenous retroviruses increases during host inbreeding. 2001. *J Gen Virol.* 82:1829-34.
11. Patience, C. and Greenstein, J. PERV clarification. 2001. *Nat Biotechnol.* 19:508
12. Patience, C., Patton, G. S., Takeuchi, Y., Weiss, R. A., McClure, M. O., Rydberg, L. and Breimer, M. E. 1998. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet.* 29;352(9129): 699-701.
13. Pomerantz, R. J. and Horn, D. L. 2003. Twenty

- years of therapy for HIV-1 infection. *Med.* 9:867-73.
14. Skalka, A. M. Goff SP Reverse Transcriptase, 1997. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold spring Harbor NY.
 15. Specke, V., Tacke, S. J., Boller, K., Schwendemann, J. and Denner, J. 2001. Porcine endogenous retroviruses: *in vitro* host range and attempts to establish small animal models. *J Gen Virol.* 82:837-44.
 16. Takeuchi, Y., Patience, C., Magre, S., Weiss, R. A., Banerjee, P. T., Le Tissier, P. and Stoye, J. P. 1998. Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus. *J Virol.* 72:9986-9991.
 17. White, S. A. and Nicholson, M. L. 1999. Xenotransplantation. *Br J Surg.* 86:1499-514.
- (접수일자 : 2004. 3. 11. / 채택일자 : 2004. 4. 13.)