

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

以人類白血球抗原基因轉殖豬之器官施行異種移植之探討 - HLA-DP 基因轉殖豬豬皮移植至體的免疫反應

Immunologic Reactions Following Transplantation of HLA-DP
Transgenic Porcine Skin to Burn Patients

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 88—2314—B—002—289

執行期間：87年8月1日 ~ 88年7月31日

個別型計畫：計畫主持人：李俊仁

共同主持人：林佐武

整合型計畫：總計畫主持人：李俊仁

子計畫主持人：李俊仁

註：整合型計畫總報告與子計畫成果報告請分開編印各成一彙整一起繳送國科會。

處理方式：可立即對外提供參考

一年後對外提供參考

兩年後對外提供參考

執行單位：台大醫學院外科

中華民國 88年 12月 31日

轉殖豬豬皮移植成果報告

前言：

移植醫學進步，將腦死者器官移植器官給器官衰竭的病患，可使該患者重生。不過器官捐贈數目有限，不敷使用，有不少末期器官衰竭的病患在等待適當的捐贈者期內不幸死亡，使得科學家積極地尋求人類以外的動物做為器官的捐贈者。近年免疫學與移植外科的進步，已經確認靈長類動物，尤其是狒狒的器官，可當做患者等待人類器官捐贈危急時的橋樑(1-5)。惟狒狒的世代間距長，繁殖效率低而成本高，又易引起愛好動物大眾反對，於是研究人員把希望的焦點集中在豬的身上。基本上，豬來源充裕，各種大小體型均易獲得，並且可以飼養在無特殊病原體(Specific Pathogen Free)的環境下，再者在心臟、肝臟與胰臟的生理方面，豬與人極為相似。

此種異種器官移植會引起免疫排斥反應，主要分成三類(1)超急性排斥(Hyperacute rejection)：是異種器官移植後最先見到的免疫反應，是目前造成異種器官移植失敗的主因，所以成為世界上各免疫學專家研究的重要課題。超急性排斥是非常快速的排斥過程，乃是器官接受者體內的XNA自然抗體(Xenoactive natural antibody)和補體(Complement)，共同沈著在異種器官的血管內皮上所致，引起移植器官凝血與血管堵塞，在數分鐘至數小時內，移植的器官變異而壞死(6-8)，是一種體液性排斥；(2)延遲性異種器官排斥(Delayed xenograft rejection)：在異種器官移植中，若接受者事先接受處置過，以致超急性排斥受阻，則另一類型排斥會在數小時，甚至數日後才發生，這種排斥稱為延遲性異種器官排斥，是一種細胞性排斥。和體液性排斥比較，由細胞調節的排斥則是第二重要的排斥機制。體液性免疫反應所造成的超急性排斥，是異種器官移植體早期破壞，常使得較晚期發生的細胞性排斥，很困難加以測驗，然而對於細胞性排斥的控制仍是必須的，以使得移植體可以存活的更長久。異種器官移植的體內細胞性排斥的機制，仍然未釐清，其和同種異質器官排斥的不同處，也待進一步探討；(3)慢性排斥反應：器官移植後幾個月到數年才引起的排斥反應，惟其產生機制仍未知。

經由基因工程技術，可以將人類基因轉殖入動物中，以減少異種器官引起人類免疫反應。目前以此種基因轉殖方法，已可以減少體液性排斥，然而以此方法來減少細胞性排斥的研究，正在開始中。目前基因工程技術改變捐贈動物，乃是利用基因工程技術，將人類基因嵌入動物基因之中，並且可以利用特殊啟動(Promotor)來控制此嵌入基因的表現與否。學者得知人類器官表面有很多手臂狀的蛋白質，可以抑制補體的活化反應，如果知道這些蛋白質，得到它們的基因，並利用遺傳工程的方法轉殖給豬，足以減輕超急性排斥反應。這些補體抑制蛋白質中，學者現已找到hDAF、MCP與hCD59等基因(9-11)，並且也獲得基因轉殖豬，如劍橋大學White博士等已成功地獲得hDAF基因轉殖豬(12,13)；Fodor等獲得hCD59基因轉殖豬；美國的Nextran公司獲得hDAF、MCP與hCD59基因轉殖豬。在初步的試驗中，證實直接將人類血液灌注到基因

轉殖豬的心臟，可以減輕超急性的排斥反應，並可持續跳動 4~30 小時。

前述基因轉殖豬器官，僅足以減輕超急性排斥反應，在急性與慢性排斥反應仍將束手無策。國內在國科會經費支持，集合台大醫學院、陽明大學、台灣養豬科學研究所及省立桃園醫院，與日本東海大學醫學院 Tsuji 教授合作，進行 HLA- DP4 基因轉殖豬之生產及繁殖(14)，以及應用此等基因轉殖豬器官或皮膚進行前臨床試驗。

研究報告大綱：

此計劃在HLA-DP4基因轉殖豬完成繁殖之後，進行HLA-DP4 基因轉殖豬豬皮移植至人體的免疫反應檢測；豬皮皮膚移植至人體，是正規且例行的治療方式。HLA-DP4基因轉殖豬的繁殖，是將管制第二型人類主要組織相容複合體的片段基因 HLA-DP4，經由顯微接種的方式，注射到豬的受精卵細胞中，來產生攜帶人類基因的基因轉殖豬。所培育出來的HLA-DP4基因轉殖豬的皮膚，用來作燒燙傷病人皮膚移植的試驗，並檢測其皮膚移植後免疫性反應。

這一年的工作目標，先行完成實驗組的免疫反應檢測工作，把HLA-DP4基因轉殖豬的豬皮移植到人體以後，測定其皮膚移植後各項急性排斥指標，包括有皮的存活時間及照相記錄、病理組織切片檢查、血清中 T 細胞 CD4 接受器及 CD8 接受器的定量、細胞激素IL-2R (CD25)、及檢驗豬血對人血之淋巴球混合培養反應(Mixed lymphocyte reaction; MLR) 等檢測。

目前已完成的測量如下：

1. 植皮手術：目前已完成 3 人的手術。
2. 測量血液樣本：目前已完成 3 人的測量。
3. 移植皮膚的臨床觀察及拍照：目前已完成 3 人的拍照。
4. 移植皮膚的病理切片檢查：目前已完成 3 人的病理切片。
5. 豬血對人血之淋巴球混合培養反應(Mixed lymphocyte reaction; MLR) 等檢測：使用ONE WAY MLR的方法，測量其S. I. 值。目前完成 2 次淋巴球混合培養反應。

由於重度燒傷患者較少，以及現宰HLA-II 基因轉殖豬豬皮之取得不易，故個案數尚嫌不足。我們利用剩餘時間，進行人血灌流離體HLA- DR基因轉殖鼠肺臟及之免疫反應研究，及人血灌流離體非基因轉殖鼠肺臟及之免疫反應研究，目前各完成一例。

關鍵詞：第二型人類主要組織相容複合體(HLA-II)、HLA-DP4基因轉殖豬、皮膚移植、C3、C4、CD4、CD8、IL-2R(CD25)、HLA-DR、淋巴球混合培養反應(MLR)

方法與材料：

本實驗分為兩階段。第一階段實驗為實驗組，是以 HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮及人類屍皮，移植到人體，並且檢測其皮膚移植後免疫反應。第二階段實驗為對照組，是以非基因轉殖豬豬皮，移植到人體，並且檢測其皮膚移植後免疫反應。第一階段實驗的結果及第二階段實驗的結果做比較及分析。

本年度工作項目，是 HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮，移植於重度燒傷患者皮膚缺損部份，檢測移植前後免疫反應變化，如血液樣本中的變項（包含超急性排斥反應的 C3、C4；急性排斥反應的 CD4、CD8、IL-2R(CD25)、HLA-DR 等），並觀察移植皮膚存活日數及病理變化，及檢驗豬血對人血之 MLR (Mixed lymphocyte reaction)。

植皮手術，乃將佔體表面積5% 的HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮，移植至重度燒傷患者皮膚缺損的部份。從移植前一天開始，每 3 天抽一次血，一直到第 17 天為止，並且每星期作一次切片檢查，加上照相記錄

測量方法，是採用血清免疫法，檢測C3、C4；及使用螢光激化細胞分離儀 (FACS)(流式細胞分析儀)，檢測CD4、CD8、IL-2R(CD25)、HLA-DR等。

在收集資料以後，再進行平均值 Mean、標準差 Standard deviation、標準誤 Standard error、變異性 Variance 及變異性係數 Coefficient of variance 等的計算，以及算出 95% 的 CI 分佈範圍。

結果：

目前已完成的測量如下：數據詳列如後

HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮移植至人體的免疫反應檢測：

1. 植皮手術：乃將佔體表面積 5% 的豬皮，移植至重度燒傷患者皮膚缺損的部份。目前已完成 3 人的手術。
2. 測量血液樣本：目前已完成 3 人的測量。
3. 移植皮膚的臨床觀察及拍照：記錄 90% 皮膚排斥的日數，並且拍照存證。目前已完成 3 人的拍照。
4. 移植皮膚的病理切片檢查：以 HE stain 染色於顯微鏡下觀察其變化。此部份實驗，將委託病理科醫師來判讀病理切片。目前已完成 3 人的病理切片。

豬血對人血之淋巴球混合培養反應(Mixed lymphocyte reaction; MLR):

使用 ONE WAY MLR 的方法，測量其 S. I. 值。目前完成 8 次淋巴球混合培養反應。

HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮移植至人體的免疫反應檢測：

重度燒傷病人, n = 3

HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮

1. Tg-S-01	B. OP	AOP2	A05	A08	A10	A14	A17	A21
C3	108	101	113	921.9	131	109	136.5	149
C4	19.6	20.1	25.3	19	22.9	26.8	34.6	43.8
IgG	1580	1380	1580	1480	1610	1310	1460	1610
IgM	79.2	66	83.2	69.7	69	59.2	76.5	90.2
CD4	39.5	43	41.7	42.9	49.8	48.2	53.2	53.6
CD8	32.8	33.2	33.8	32	39.2	39	36.6	32.9
CD25	4.1	3	5.1	4.3	5.5	6.1	5.2	4.2
HLA-DR	12.1	10.1	21.2	16.2	14	29.8	21.6	17.2

2. Tg-S-02	B. OP	AOP2	A05	A08	A10	A14	A17	A21
C3	131	171	125	148	141	132	150	138
C4	44.1	55.2	41.3	71.8	52.2	43.8	52	42.1
IgG	802	1110	1170	1970	1020	1010	928	720
IgM	89.5	151	110	138	98	83.8	79	621.7
CD4	50.6	46.8	56.9	41	56.4	54.1	39.8	55.8
CD8	20	18.4	23.1	21.2	23.8	24.2	23.1	31
CD25	7	7.8	5.8	6.2	8	7.8	6.2	5.5
HLA-DR	6	7.8	12	8.2	7.1	12.2	10.8	15.4

3. Tg-S-03	B. OP	AOP2	A05	A08	A10	A14	A17	A21
C3	78.1	82.3	60.2	82.3	121	152	138	128
C4	15.6	14.7	10	15.2	23.2	28	31.3	24.4
IgG	1010	1120	1160	1420	2210	1890	1810	2180
IgM	270	185	173	168	216	184	230	188
CD4	35	43.7	35.1	32	45.5	44.3	36.3	43.1
CD8	26.6	31.7	35.1	25.2	32.1	32	31.4	26
CD25	5.5	7.1	6	6.3	7.8	8	5.5	6
HLA-DR	5	5.5	11	7.8	6	6.2	12	15.9

C3: 即 Complement 3

C4: 即 Complement 4

CD4: 即 cluster designation 4, 即 helper T cells

CD8: 即 cluster designation 8, 即 cytotoxic T cells

CD25:即 cluster designation 25, 即 Interleukine-II receptor
表示 Activated Lymphocyte
HLA-DR: 表示 Activated Lymphocyte

初步檢討:

對照組的個案數尚嫌不足, 我們仍會繼續收案, 只是重度燒傷患者較少以及現罕HLA-II 基因轉殖豬豬皮之取得不易, 難免延後實驗進度。雖然個案數還不太夠, 目前只能歸納出初步結論, 於繼續收案後, 就能做出正式結論出來。還有切片檢查的結果, 及植皮後的過程都有照像存檔, 在此報告中提出。

一. 移植皮膚的存活時間:

由於移植至人體的皮膚是以釘子或縫線固定在人體上, 臨床上很難判斷出來皮膚在活的百分比, 故只能算出移植的皮膚完全脫落的時間。臨床上, 轉殖豬豬皮移植至人體時, 豬皮完全脫落的時間也平均約為14日。

二. 移植皮膚的病理切片檢查結果:

由於免疫組織染色法的技術比較困難, 而且用於豬皮染色的試劑比較難以取得, 且前只有以傳統HE染色法完成移植皮膚的病理切片檢查。

在顯微鏡下, 轉殖豬豬皮於移植後7日的豬皮切片, 並沒有見到新生血管長入豬皮中, 並且某些豬皮已開始和人體組織分離了。

三. 血清免疫法檢驗C3及C4的結果:

C3的檢驗的曲線圖上, 以及C4檢驗的曲線圖上, 可以見到C3及C4的數值逐漸升高。

四. 螢光激化細胞分離儀(FACS)檢驗CD4, CD8, CD25及HLA-DR的結果:

CD4數值代表血液中輔助T細胞所佔的比率。CD8數值代表血液中毒殺性T細胞所佔的比較。CD25及HLA-DR的數值代表血液中被活化的T細胞所佔比率, 數值高表示移植皮膚可被人體辨識的比率比較高。

CD4及CD8檢驗的曲線圖中, 看不出這兩組數據有特殊變化。

至於CD25檢驗的曲線圖中, 可看出這組數據有二個高峰。

五. 豬血對人血之淋巴球混合培養反應(M.L.R.), 使用ONE WAY MLR的方法, 測量其S. I. 值。目前完成2次淋巴球混合培養反應, 看出豬血淋巴球對人血淋巴球之刺激並不明顯。

進行人血灌流離體HLA- DR基因轉殖鼠肺臟及之免疫反應研究, 及人血灌流離體非基因轉殖鼠肺臟及之免疫反應研究, 目前各完成一例。

結論：

如果基因轉殖豬豬皮的移植，可以讓接受者的免疫體系把他當成是人皮而不是豬皮的移植，那基因轉殖豬豬皮就可以取代同種異體皮。如此一來就不必再擔心屍體皮的捐贈不足，基因轉殖豬又可以做大量的繁殖，供應大面積燒傷治療上不可或缺的需要，這將是燒傷治療的一大突破，可以造福大批重度燒傷患者。

基於道德原則及法律限制，培育成功的HLA-II基因轉殖豬，仍然無法將其器官直接植給人體。然而，目前臨床治療上將豬皮移植到人體，則是正規且例行的治療方式。如果轉殖豬的豬皮可以順利成功，表示轉殖基因可以在基因轉殖豬細胞，充分表達出人類主要組織相容複合體抗原，防止移植後的排斥反應。那轉殖豬的其他組織或器官，就可以用來代替人體器官的移植。加上這轉殖基因又可以移傳給下一代，豬的培植期較短，器官大小與人類的相類似，而又沒有靈長類的傳染疾病危險性等優點，轉殖豬將成為最佳的器官供應者，在未來造福人類貢獻良多。

個案數尚嫌不足，目前只能歸納出初步結論，我們仍會繼續收案。由臨床及數據之觀察，轉殖豬豬皮移植至人體時，其臨床上的表現似乎並沒有優於非轉殖豬豬皮的表現。

未來展望：

目前初步成果已獲得 HLA- DP4 基因轉殖豬系，以及進行前臨床試驗：基因轉殖豬豬皮的移植給人體，人血灌流離體 HLA- DR 多基因轉殖鼠肺臟之免疫反應研究，及人血灌流離體 HLA- DP4 基因轉殖豬肺臟之免疫反應研究，及 HLA- DP4 基因轉殖豬與非基因轉殖豬間腎臟移植之免疫反應研究，及 Primed Lymphocyte Test 之免疫反應研究。

本研究將進一步尋求 HO-I(Hemoxygenase-1)基因轉殖豬之生產，以及進行相關前臨床試驗：人血灌流離體 HLA- DR+ hDAF+ HO-I 多基因轉殖鼠肺臟之免疫反應研究，及人血灌流離體 HLA- DP4+ hDAF+ HO-I 多基因轉殖豬肺臟之免疫反應研究，及 HLA- DP4+ hDAF+ HO-I 多基因轉殖豬與非基因轉殖豬間肺臟移植之免疫反應研究，及 Primed Lymphocyte Test 之免疫反應研究。

將來進行種源交配，屆時基因轉殖豬將同時攜帶 hDAF、HO-I 與 HLA- DP4 等外源基因，期能解決異種器官移植之超急性、延遲性及慢性排斥反應，以供應人類使用，最理想異種器官之來源。

REFERENCE:

1. Starzl TE, Marchioro TL, Peters GN et al. Renal heterotransplantation from baboon to man: experience with 6 cases. *Transplantation* 1964;2:752.
2. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolley WB. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *J Am. Med Assoc* 1985;254: 3321.
3. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ et al. Prospects of clinical xenotransplantation. *Transplant Proc* 1994;26:1082.
4. Czaplicki J, Blonska B, Religa Z. The lack of hyperacute xenogeneic heart transplant rejection in a human. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:393.
5. Makowka L, Wu GD, Hoffman A. et al. Immunohistopathologic lesions associated with the rejection of a pig-to-human liver xenograft. *Transplant. Transplant Proc* 1994;26:1074.
6. Bach FH, Dalmaso G, Platt JL : Xenotransplantation: A current perspective. *Transplant Rev* 1992;6:1-7.
7. Bach FH : Xenotransplantation: A view to the future. *Transplant Proc* 1993;25:25-29.
8. Bach FH, Blakely ML, van der Werf M et al. : Discordant xenografting: A working model of problems and issues. *Xeno* 1993;1:8-15.
9. Rooney IA, Liszewski MK, Atkinson JP: Using membrane-bound complement regulatory proteins to inhibit rejection. *Xeno* 1993;1:29-34.
10. Dalmaso AP, Vercellotti GM, Platt JL, Bah FH: Inhibition of complement-mediated endothelial cell cytotoxicity by decay accelerating factor: Potential for prevention of xenograft hyperacute rejection. *Transplantation* 1991;52:530-533.

11. Bach FH, Platt JL, Cooper D: Accommodation: The role of natural antibody and complement in discordant xenograft rejection. In Cooper D, Kemp E, Reemtsma K, White DJG (eds.): "Xenotransplantation —The Transplantation of Organs and Tissues Between Species " Heidelberg: Springer-Verlag, 1991; pp. 81-100.
12. White DJ, Oglesby T, Liszewski MK et al: Expression of human decay accelerating factor or membrane cofactor protein genes on mouse cells inhibits lysis by human complement. Transplant Proc 1992;24(2): 474.
13. White DJG, hDAF transgenic pig organs: are they concordant for human transplantation? Xeno 1996; 4:50
14. C. F. Tu, T. Sato, M. Hagihara, K-H. Lee, Y. C. Lee, C. N. Weng, R. M. Chu, K. Tsuji and C. J. Lee: Expression of HLA-DP Antigen on Peripheral Blood Mononuclear Cells of HLA-DP

Immunological Responses of Ex-Vivo Hemoperfusion with Human Blood in Multiple Genes Transgenic Murine Lung

MATERIALS AND METHODS

To perform ex-vivo hemoperfusion with human blood in HLA-DR transgenic mice, , and non-transgenic mice

Generation of transgenic mice and pigs. The creation of transgenic mice and pigs for multiple human genes (HLA-DR, hDAF, HLA-DR/hDAF,) is performed at pig Research Institute Taiwan (PRIT). The founder animals are bred to several gilts and the F1 hybrid offspring are screened for the expression of HLA-DR, hDAF, HLA-DR/hDAF, in the transgenic murine and porcine lung. TR-PCR analysis and immunohistology using antihuman monoclonal antibody are used to confirm the expression of HLA-DR, hDAF, HLA-DR/hDAF.

Perfusion system. The perfusion system is developed by one of our researchers and consisted of a pressure-controlled roller pump and a volume-controlled ventilator. The perfusion pump drives human blood through a circuit of closed system and the human blood is kept at constant temperature of 36°C with a warmer. The flow in perfusion circuit is kept at 2 ml per one hour per one gm of tissue.

The air delivered into the mouse lung is pure oxygen and is kept moisturized with a humidifier. The expired CO₂ is absorbed by a CO₂ filter. The pulmonary arterial inflow cannulation is established via right ventricle of mouse and the pulmonary venous outflow cannulation is via left atrium of mouse. The pulmonary arterial flow and pressure are continuously monitored. The venous effluante is collected and continuously reentered into the circuit.

Transgenic mice and pigs. The F1 offspring expressing multiple human genes are used in the experimental group. The non-transgenic mice of similar size are used in the control group. All mice receive human care in compliance with the "Guide for the care and Use of Laboratory Animals" (National Institutes of Health publication 85-23, 1985 revision). All mice are anesthetized with sodium pentothal, and the dosage is 0.1 ml per 100 gm of tissue.

Human blood preparation. Freshly drawn human blood from healthy volunteers (single donors) is heparinized (10 IU/ml) and is diluted to a hematocrit of 25% (with the same volume of phosphate-buffered saline (PBS)). The final blood volume is 120 ml in perfusion circuit. The HLA-typing and complete blood count of the human blood are checked in advance.

Analysis of blood samples. The blood samples of 10 ml are taken from the venous effluante at defined time points (1, 5, 15, 30, 60, 90, 120 min). The first effluante of 10 ml is discarded. The probes are immediately stored on ice, centrifuged and kept frozen at - 70°C until final analysis. The antibody, complement and hematology profile measurements are checked by serological methods, the serum concentration of soluble inflammatory mediators

and soluble adhesion molecules (IL-1, TNF- α , and P-selectin, E-selectin) are determined by the ELISA technique using commercially available kits (Biermann, Immunotech). The profiles of cellular immunological responses (CD4, CD8, CD25, CD28,) are determined by flow cytometry.

Immunohistology. Tissue specimens from lung biopsy are formalin-fixed, embedded in paraffin, sectioned, stained with hematoxylin and eosin, and examined by light microscopy. Tissue specimens are also embedded in OCT gel and snap-frozen in liquid nitrogen and stored at - 80°C until used. The following antibodies are used for indirect immunoperoxidase staining (biotin complex/ horseradish peroxidase method) of 5 μ m cryostat section: mouse antihuman C3 moAb (Dako), rabbit antihuman C4 moAb (Dako), mouse antihuman IgG moAb (Dako), mouse antihuman P-selectin moAb (Immunotech), and moAb for CD4, CD8, macrophage and natural killer cell and IgG, IgM.

Statistical analysis. Differences between the experimental and control groups are calculated with the student's t test or the Mann-Whitney test. The significance level is at least < 0.05.

進行人血灌流離體 HLA- DR 基因轉殖鼠肺臟及之免疫反應研究，及人血灌流離體非基因轉殖鼠肺臟及之免疫反應研究，目前各完成一例，及測量 IL-1, TNF- α , and P-selectin, E-selectin。

HLA- DP4 基因轉殖豬豬皮移植至人體的病理切片檢查(HE染色法)

200X: 在顯微鏡下，轉殖豬豬皮於移植後7日的豬皮切片，並沒有見到新生血管長入豬皮中，見到但是轉殖豬豬皮表皮有壞死現象，並且某些轉殖豬豬皮已開始和人體組織分離了。

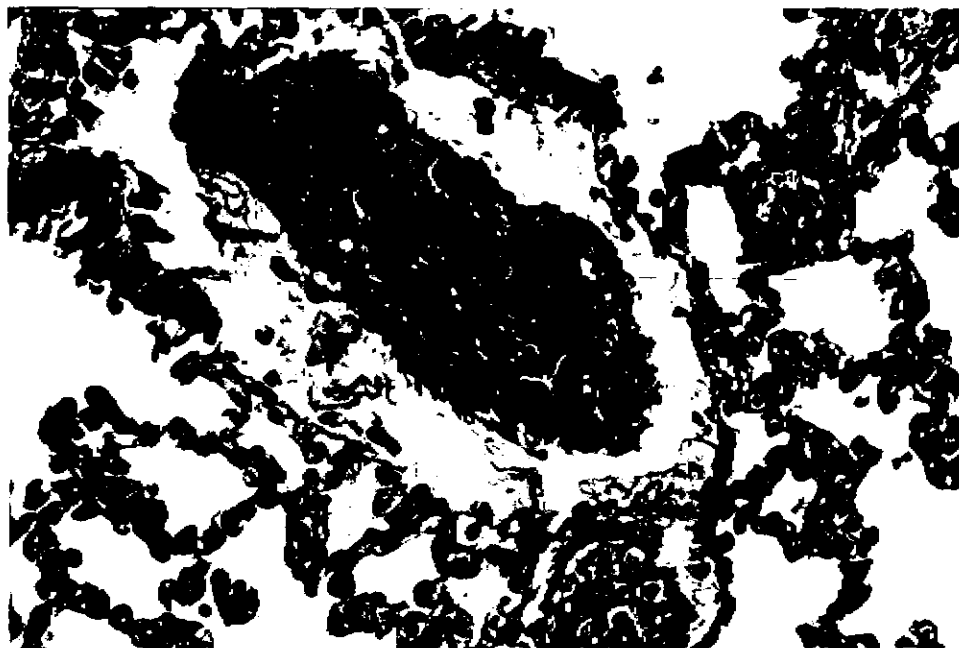


非基因轉殖豬豬皮移植至人體的病理切片檢查(HE染色法)

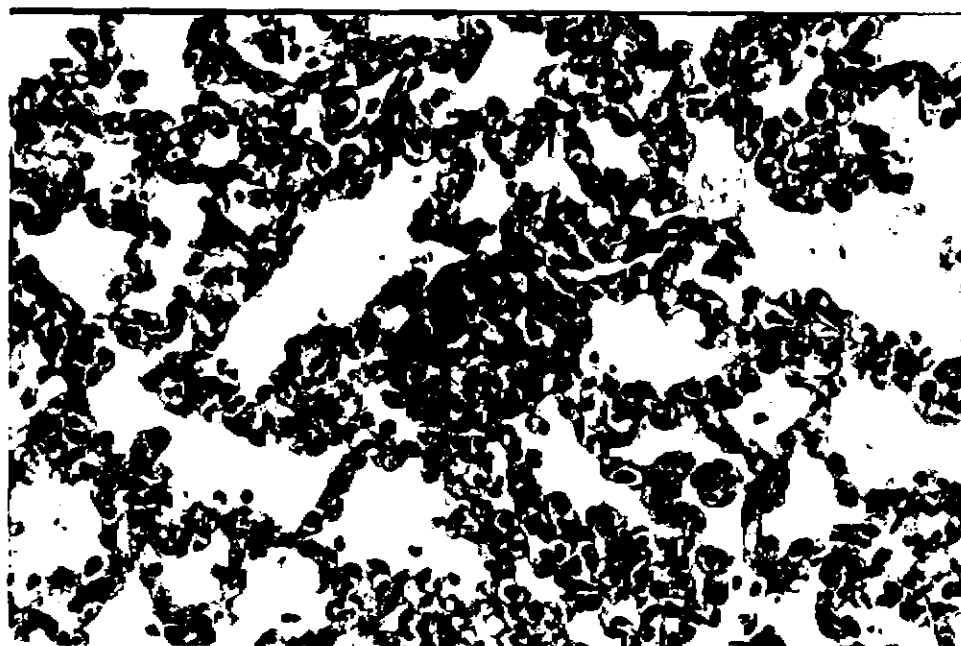
200X: 在顯微鏡下，非基因轉殖豬豬皮於移植後7日的豬皮切片，並沒有見到新生血管長入豬皮中，見到但是非基因轉殖豬豬皮表皮有壞死現象，並且某些非基因轉殖豬豬皮已開始和人體組織分離了。



人血灌流離體HLA- DR基因轉殖鼠肺臟及之病理切片檢查
(HE染色法) 400X: 見到HLA- DR基因轉殖鼠肺臟之血管中，有Fibrin
Thrombosis之沉積



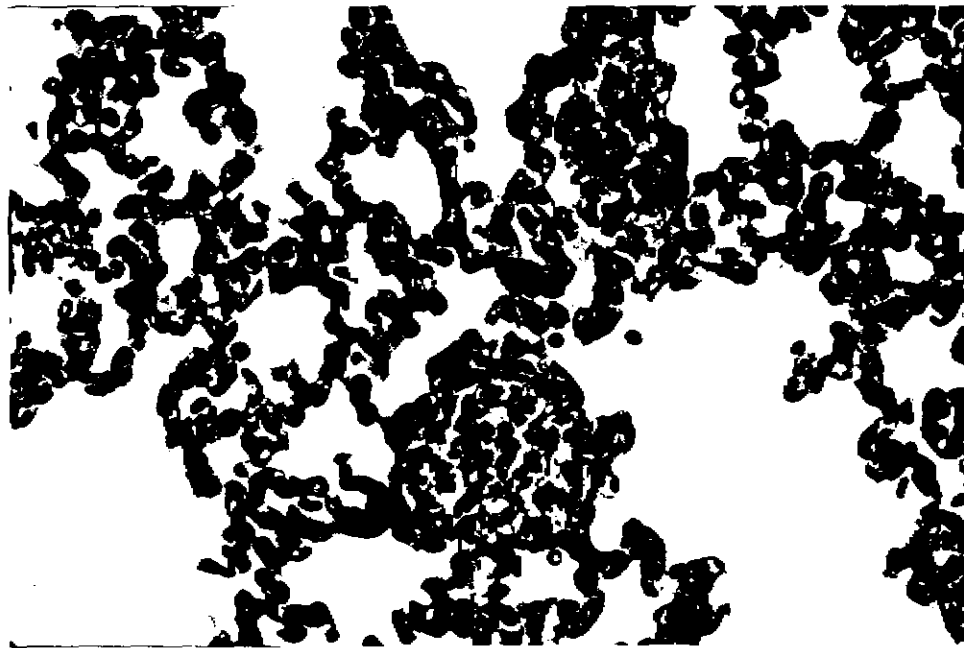
人血灌流離體HLA- DR基因轉殖鼠肺臟及之病理切片檢查
(HE染色法) 400X: 見到HLA- DR基因轉殖鼠肺臟之血管中，有Leukocytes之
沉積



人血灌流離體非基因轉殖鼠肺臟及之病理切片檢查(HE染色法) 400X:
見到HLA- DR基因轉殖鼠肺臟之血管中，有Fibrin Thrombosis之沉積



人血灌流離體非基因轉殖鼠肺臟及之病理切片檢查(HE染色法) 400X:
見到HLA- DR基因轉殖鼠肺臟之血管中，有Leukocytes之沉積



Human & PIG Mixed Lymphocyte Culture

實驗日期:22-MAY-98

報告日期:29-MAY-98

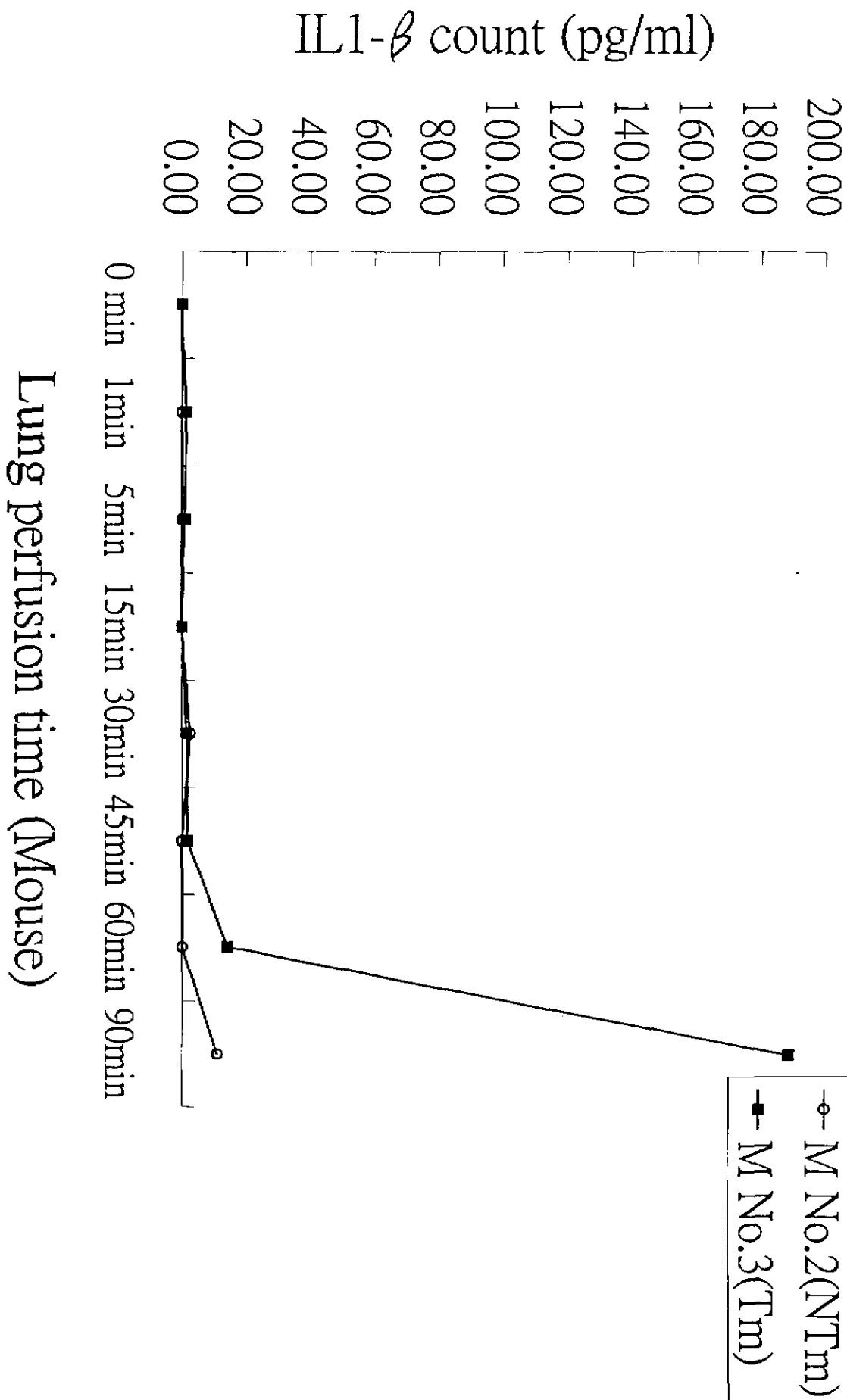
		Responder	
		Human	Transgenic Pig
Stimulator	Medium	1244	176
	Human (m)	472	138
	SI		1.89
	Transgenic Pig (m)	15856	73
	SI	33.60	

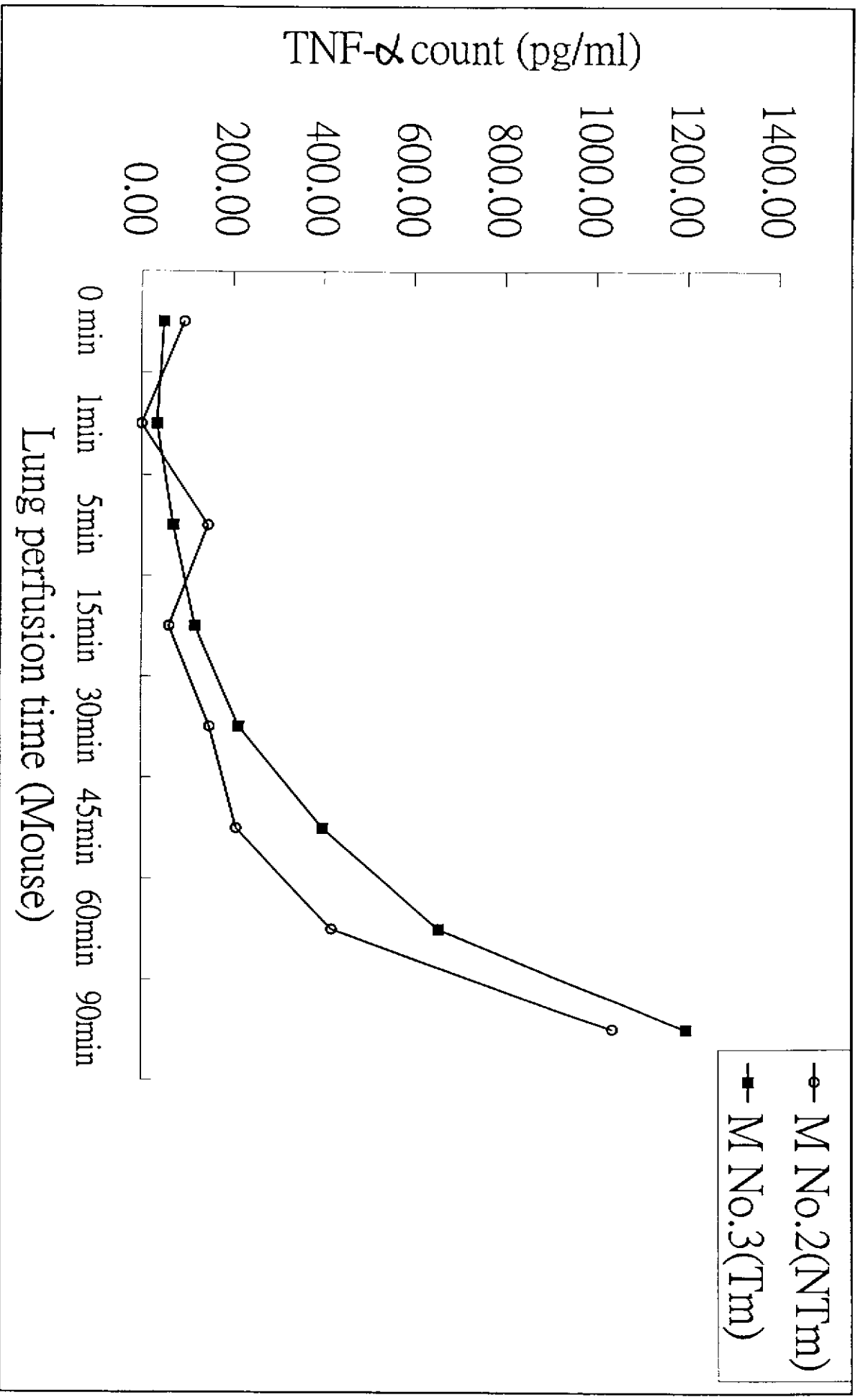
Human & PIG Mixed Lymphocyte Culture

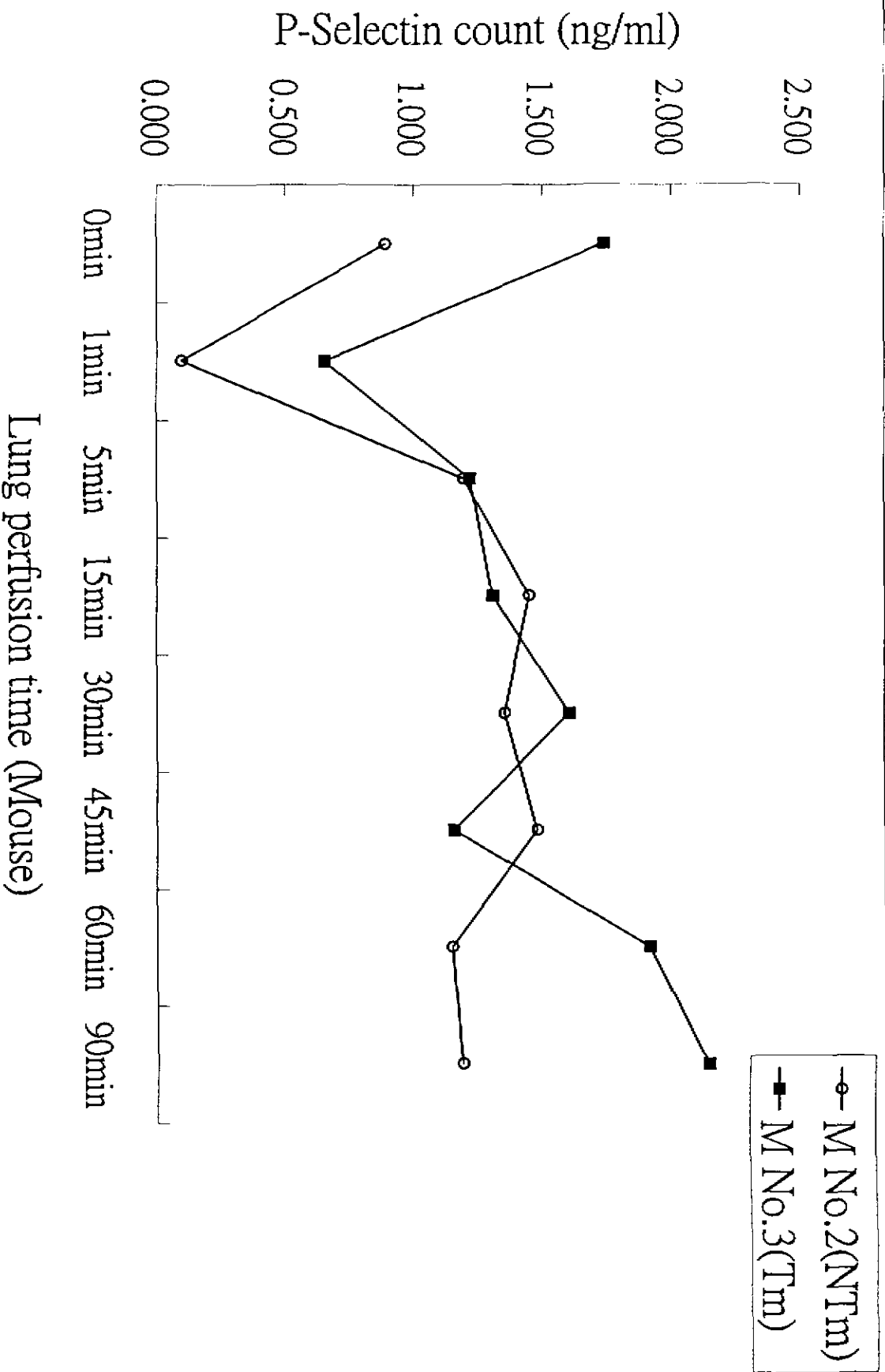
實驗日期:08-MAY-98

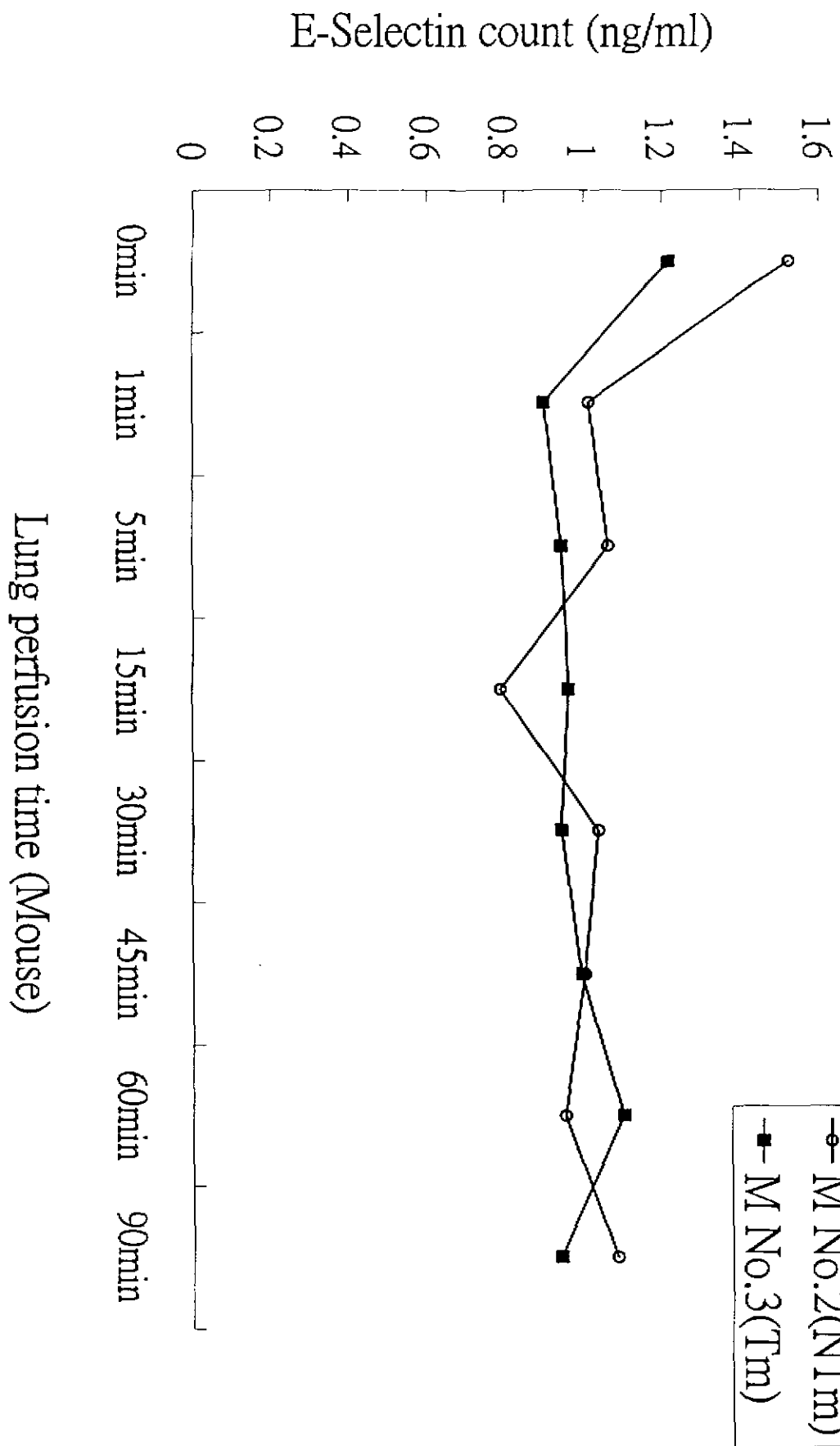
報告日期:15-MAY-98

		Responder	
		Human	Transgenic Pig
Stimulator	Medium	106	116
	Human (m)	502	71.5
	SI		0.82
	Transgenic Pig (m)	6870	87
	SI	13.69	









Lung perfusion time (Mouse)