韓國大氣保全學會誌 第 6 卷 第 1 號
J. KAPRA Vol. 6, No. 1(1990) pp. 111~117

서울시 대기오염물질이 마우스태자 간조직 세포의 소핵출현에 미치는 經胎盤 효과

Tranceplacental Effect of Air Pollutants in Seoul to inducing Micronuclei from Polychromatic Erythrocytes in Mouse Fetal Liver

송동빈 · 김수한 · 김영환

고려대학교 의과대학 예방의학교실 및 환경의학연구소
(원고접수 : 1990. 3. 2)

Dong-Bin Song, Soo-Han Kim, Young-whan Kim

Dept. of Preventive Medicine, and Institute for Environmental Health, College of Medicine, Korea University
(Received 2 March 1990)

Abstract

To investigate the transplacental cytogenic effect of air pollutants the authors collected samples from Shinchon, Guro, Banpo and Jungnung-dongs in winter season.

The air filters were extracted by mixture of benzene and ethanol, then a certain amount of extracted substance was injected to pregnant mice at 16th day of gestation.

From the fetal liver emulsion polychromatic erythrocytes were collected and stained with Giemsa solution. The cytogenic effect was evaluated by micronucleus test by which numbers of polychromatic erythrocytes containing microunclei (MNPCE) per 1,000 polychromatic erythrocytes could be counted.

1. 서 론

현재 우리나라를 포함한 선진제국에서 사망원인의 수위를 차지하는 것은 암이며 그 원인의 75~90%가 환경인자에 기인된다는 보고도 있다[1,2]. Helmes등[3]의 연구에 따르면 담배, 자동차 배기가스, 석유, 석탄 등의 탄화수소의 불완전연소와 고온처리과정에서 방출되는 polycyclic aromatic hydrocarbons 및 chlorinated hydrocarbons, aromatic nitro compounds 등과 같은 發癌作用이 인정된 물질들을 포함, 약 500여종의 汚染物質이 環境大氣內에 존재하는 것으로 밝혀져 있다. 최근에 이르러 이러한 환경오염물질의 유해성 평가의 한 수단으로 돌연변이원성시험(mutagenic test)이 채택되어 주로 미생물 및 포유동물의 배양세포와 인체 末稍血淋巴球에 대한 *in vitro* 실험 및 動物個體를 이용한 *in vivo* 실험으로서 小核試驗(micronucleus test)이 일반적으로 이용되고 있다[4]. 즉 미생물을 이용한 突然變異原性 試驗(Ames test)에서 大氣의 浮遊粉塵 및 aromatic nitro

compounds에 대한 突然變異原性이 조사 보고되었으며[5-8] Schuer등[9]은 독일 일부 공업지역의 대기오염물질이 인체 末稍血液淋巴球 染色體의 姉妹染色分體交換(sister-chromatid exchange, SCE)을 유발시킴을 관찰하였다. 우리나라의 경우 *Salmonella* 균주를 이용하여 서울시내 일부지역에서 大氣 浮遊粉塵이 강한 突然變異原性을 나타내고 있음을 밝힌바 있다[10,11]. 또한 裵등[12]은 서울市내 大氣浮遊粉塵의 추출물질에 의하여 인체末稍血淋巴球에서 SCE 발생률이 對照試料에 비하여 매우 높게 나타남을 보고하고 있어 대기오염에 의한 遺傳子突然變異 및 癌 유발 가능성을 시사하고 있다. Nagao등[13]은 變異原性物質의 복합화합물(complex mixture)은 "co-mutagen"작용에 의하여 變異原性이 더욱 증가되어 나타난다고 보고하고 있으며 특히 胎仔와 新生兒의 경우 그 감수성이 더욱 예민한 것으로 밝혀져 있다[2].

한편 1930년 이후 약물의 胎兒毒性 및 催畸性에 대한 문제가 세계적으로 대두되고 WHO를 중심으로 하여 그에 관한 연구가 진행되었으나[14] 대기중의 多環芳香族炭化水素(PAH) 및 산업장의 오염물질에 대한 經胎盤遺傳毒性에 관한 연구는 미진한 상태이다.

Cole등[15]은 화학적 발암물질(chemical carcinogens)의 胎盤轉移 효과에 대한 연구방법으로 胎仔肝細胞에서 小核出現 빈도를 관찰하였다. 小核試驗은 유해성 물질에 의한 染色體切斷作用 및 紡錘體機能沮害作用에 의하여 형성된 小核을 관찰하여 染色體異常誘發能을 추정하는 *in vivo* 실험으로서 주로 mouse의 大腿骨骨髓의 多染性赤血球(polychromatic erythrocyte)중의 小核 활성화(tissue special activation)를 감안할 때 胎仔肝細胞에서의 小核試驗은 胎盤轉移에 의한 遺傳毒性과 形態異常을 유발시키는 화학물질의 선별 및 肝細胞에서 代謝活性化되어 染色體異常을 유발시키는 毒性物質을 선별할 수 있다는 점에서 중요한 의미를 가지고 있다[18]. 그러므로 본 연구에서는 서울시내 대기오염물질이 胎仔에 미치는 영향을 관찰하고자 裵등[12]의 연구결과에 따라서 淋巴球에 대한 자매염색분체교환의 출현률이 유의성있게 높게 나타난 冬節期에 지역별로 대기중의 浮遊粉塵을 채취한 후 benzene과 ethanol을 이용하여 추출한 추출물질을 임신 mouse에 투여하여 胎仔肝組織內의 多染性 赤血球(PCE)를 대상으로 小核 출현률을 관찰하였다.

2. 실험재료 및 방법

2.1 실험재료 및 투여방법

실험동물

생후 9~10주의 ICR계 mouse(체중 35~45g)를 실험에 사용하였다. 交配후 짤日을 임신 0일로 하고 임신 16일에 임신여부를 육안으로 확인하고 浮遊粉塵의 benzene-ethanol 油出物이 용해되어 있는 dimethyl sulfoxide (DMSO) 용액을 투여하였다.

浮遊粉塵의 채취 및 유기물질의 추출

본 실험에서는 裵등[12]의 보고에서 서울의 대기오염물질이 인체 末稍血液淋巴球의 姉妹染色分體交換(SCE)에 미치는 영향이 사계절중 겨울철에 가장 높게 나타나고 있었던 점을 감안하여 1987년 12월(7~22일)에 high volume air sampler(Kimoto, Model-120)를 사용하여 (日本 東洋濾紙, 大氣微量分析用 glass fiber filter, type GB-100R) 1100~1600 ℓ/min의 流量으로 24시간동안 1600~2400m²의 공기를 흡인, 대기중의 浮遊粉塵을 채취하였다. 채취장소로는 공업지역으로 구로동, 교통밀집지역으로 반포고속버스 터미널부근과 상업지역으로 신촌시장부근, 주거지역으로 정릉을 규정하였으며, 각 지역별로 2회씩 총 8회 채취하였다.

시료를 채취한 glass fiber filter를 $\frac{1}{5}$등분하여 Soxhlet 침출기에 넣고 benzene+ethanol(4 : 1)을 용매로 이용하여 8시간 적출한 후 감압증류하여 용매를 제거하였다. 잔류 유기물을 DMSO(特級, 純正化學, 日本) 0.3m ℓ에 용해시켰으며 다시 일정농도가 되도록 DMSO로 희석하여 시료를 사용하였다. 대조를 위해 DMSO 0.1m ℓ를 사용하였다[19].

대기오염물질의 투여

(1) 浮遊粉塵中 benzene-ethanol抽出物의 1회 투여

浮遊粉塵을 포집한 濾紙의 $\frac{1}{5}$등분을 benzene-

ethanol로 추출하여 얻어진 추출물 즉 tar分을 3마리의 실험동물(mouse)에 나누어 투여하기 위하여 3分하였으며, 실험동물 1마리당 투여된 benzene-ethanol抽出物의 량은 표 1에서와 같이 신촌 2.40mg, 구로 2.60mg, 반포 2.57mg, 정릉 1.98mg이었다.

이 추출물의 양이 각각 DMSO용액 0.1m ℓ에 용해되도록 준비하여 임신 16일째의 mouse에 1회 皮下注射하였다. 이때 각 실험동물 1마리당 투여된 benzene-ethanol抽出物은 각 측정지역에서 浮遊粉塵을 포집하기 위하여 濾紙에 통과시킨 공기의 流量을 이용하여 역산하면 표 1에 나타난 바와 같이 지역에 따라 134.3~166.1m²에 해당하는 공기를 여과하여 얻어진 것이다.

본 실험에서 benzene-ethanol抽出物을 얻기 위하여 濾紙 $\frac{1}{5}$등분만을 이용하여 결과적으로 실험동물 1마리당 투여된 tar分의 량이 2.0mg 정도가 된 것은 裵등[12]의 실험에서 末稍血液淋巴球에 직접 투여하여 姉妹染色分體交換(SCE)에 영향을 미치는 benzene-ethanol추출물량이 20㎍정도였으므로, 皮下注射로 mouse에 주입하여 胎仔에 미치는 영향을 관찰하기 위한 본 실험의 경우 이의 100배에 달하는 양이 되도록 한 것이다.

(2) 浮遊粉塵중 benzene-ethanol抽出物의 3회 연속 투여

역시 裵등[12]의 실험에서 대기오염물질에 의하여 人體末稍血에서의 SEC출현률이 높게 나타난 구로지역과 반포터미널부근의 浮遊粉塵중 benzene-ethanol 추출물질을 微量씩 24시간 간격으로 3회 투여하였다. 즉 반포지역의 경우 추출물질 0.86mg, 구로지역의 경우 추출물질 0.87mg이 각각 용해되어 있는 DMSO용액 1.0 mℓ씩을 임신 14일째의 mouse에 각각 24시간 간격으로 3회 皮下注射하였다. 각 지역당 임신 mouse는 3마리씩을 사용하였다.

(3) Benzo(a)pyrene의 투여

DMSO 0.1m ℓ에 Benzo(a)pyrene을 마우스 체중 1kg당 200mg이 투여되도록 량을 환산, 용해하여 양성대조군의 임신 16일째 마우스에 1회 경구 투여하였다.

2.2 실험방법

표본제작

각 실험군에서 대기오염물중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物의 최종 투여 20시간 후에 임신 mouse를 頸椎脫臼로 죽인다음 자궁을 절개하고 mouse한배당 좌우 子宮角에서 각 1마리씩 2마리의 胎仔를 적출하였다. 胎仔에서 肝을 적출하여 5% fetal bovine serum(FBS, Serva社)을 함유한 Hank's balanced salt solution(without CA^{++} and Mg^{++}) 2~3m ℓ을 가한 50×12mm petri dish에 넣고 세포가 잘 분산되도록 細切하였다. 細胞懸濁液을 원심 분리관에 옮기고 반복하여 pipetting한 다음 1,000rpm으로 5분간 원심분리하였다. 침강액을 일반 小核실험에서와 같은 방법으로 cover glass를 이용하여 slide에 도말한 후 1일간 방치하였다. 염색을 위해 slide를 methanol에 5분간 고정한후 3.5% Giemsa액(pH 6.8)(Gurr社)을 사용 15분간 염색한 후 Sorensen 완충액(pH 6.8)을 사용 세척하였다[16,17].

多染性赤血球 관찰

多染性赤血球를 1개체당 1,000개를 관찰하여 小核이 나타난 多染性赤血球(MNPCE)의 수를 관찰하였다. 小核의 크기에 있어서는 赤芽球 직경의 $\frac{1}{4}$ 이상의 것과 $\frac{1}{4}$ 이하의 것을 구별하지 아니하였다[20].

3. 실험결과

3.1 大氣浮遊粉塵 benzene-ethanol抽出物의 1회 투여시 經胎盤 효과

표 1에서와 같이 임신 16일째의 mouse에, 3회에 걸쳐 투여된 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol 抽出物의 總量을 1회에 투여시 즉 반포의 경우 2.57mg을 1회에 투여시 20시간후 胎仔肝에서의 MNPCE 출현율은 1.17±0.15% ($P<0.01$)였으며 구로에서는 2.60mg을 1회 투여하였을 때 MNPCE는 1.03±0.32%였다.

한편 신촌의 경우 2.49mg의 부유분진중 benzene-ethanol抽出物의 1회 투여에서 MNPCE는 0.80±0.20%였고 정릉에서는 1.98mg을 1회 투여시 MNPCE는 0.85±0.05%($P<0.05$)로 對照

群에 비하여 2~3배의 小核 誘發性을 나타내고 있었다.

양성 대조군인 benzo(a)pyrene 200mg/kg 투여군의 경우 MNPCE는 0.70±0.1%였다.

3.2 大氣浮遊粉塵 benzene-ethanol抽出物의 3회 연속투여시 經胎盤 효과

표 2에서와 같이 임신 14일째의 mouse에 DMSO 0.1m ℓ 만을 24시간 간격으로 3회 투여한 陰性對照群의 경우 마지막투여 20시간 후의 MNPCE 出現率은 0.30±0.2%였다. 반포의 경우 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物을 1회에 0.86mg씩 3회 즉 총 2.57mg을 3일동안 투여했을 때 20시간 후에 胎仔肝의 MNPCE는 0.67±0.15%로 나타났고 구로의 경우는 0.87mg씩 3일간 즉 총 2.60mg을 투여했을 때 MNPCE 출현률은 0.63±0.21%로서 구로, 반포 두 지역의 MNPCE 출현률은 모두 陰性對照群의 2배를 나타냈다.

Table 1. Percentage of micronucleated cells among polychromatic erythrocytes(MNPCE) in fetal liver of mouse treated with benzene-ethanol extract from particulate substance of air in Seoul.(Dec. 1987)

Sampling Site	No. of dams (mouse)	Amount of [a] benzene-ethanol extract(mg)	MNPCE in fetal liver(%) (M±S.D.)	Remark	
				Air voulume filtered(m^3)	Conc. of benzene-ethanol extract($\mu g/m^3$)
Sinchon-dong	3	2.49	0.80±0.20*	136.3	18.3
Guro-dong	3	2.60	1.03±0.32*	152.8	17.0
Banpo-dong	3	2.57	1.17±0.15*	134.3	19.1
Jungnung-dong	3	1.98	0.85±0.05*	166.1	11.9
Negative control	3	DMSO(0.1ml)[b]	0.28±0.15		
Positive control	3	B(a)P(200mg/kg mouse b.w.)[c]	0.70±0.14		

* : P<0.01 Compared with negative control

a) : Injected subcutaneously at 14th day of gestation

b) : Dimethyl sulfoxide

c) : Benzo(a)pyrene administered through mouth

Table 2. Percentage of micronucleated cells among polychromatic erythrocytes(MNPCE) in fetal liver of mouse treated during three consecutive days with benzene-ethanol extract from particulate substance of air in Seoul.(Dec. 1987)

Sampling Site	No. of dams (mouse)	Total amount of[a] benzene-ethanol extract injected(mg)	Daily amount of[c] benzene-ethanol extract injected (mg/day)	MNPCE in fetal liver(%) (M±S.D.)
Banpo-dong	3	2.57	0.86	0.67±0.15
Guro-dong	3	2.60	0.87	0.63±0.21
Negative control	3	DMSO[b](0.3ml)	DMSO(0.1ml)	0.30±0.20

a) : Total amount injected subcutaneously during three days from 14th day of gestation

b) : Dimethyl sulfoxide

c) : Injected subcutaneously once a day during three consecutive days

4. 고 찰

Cole등[15]과 Stoyel등[18]의 연구에 의하여 임신기의 胎仔에서 DNA-damaging chemicals의 選別方法으로 胎仔 肝組織에서 SCE 및 normoblast의 小核實驗이 유용한 지표로서 보고되어 있는데 그 근거로 Cole등은 胎仔肝組織의 경우 細胞分裂이 母體에 비하여 더욱 활발하고 分裂週期가 짧아서 "S"期 細胞數의 비율이 높아 DNA沮害物質에 對하여 보다 민감하게 반응하며 또한 배설과 解毒機轉(detoxifying mechanism)의 불완전으로(e.g. epoxide hydrolase등의 결핍) genotoxic chemicals가 母體에 비하여 높게 조직에 축적되어 결과적으로 congenital abnormalities, heritable mutation 혹은 postnatal tumour formation이 일어난다는 점을 들고 있다[21].

대기오염물질중 DNA-damaging chemicals로서 大氣에 존재하는 것으로 밝혀진 것은 56종의 PAH類와 22종의 azo-hetero aromatic hydrocarbons 및 각종 nitrosamines 과 기타 중금속, 석면등의 무기물질 등인데[22] 그 중에서도 특히 benzo(a)pyrene(B(a)P), dibenzo(a.b) anthracene, benzo(b)fluoranthrene 등과 같이 發癌 index가 대단히 높은 PAH를 비롯한 14종의 PAH와 dimethyl nitrosamine(DEN)등 10여종의 nitrosamine은 강한 발암성물질로 유명하다. 거기다 아직 동정되지 않은 PAH를 고려하면 대기중의 발암성물질의 수는 더욱더 증가할 것으로 추정된다.[2,23].

이러한 PAH類는 그 90~95%가 微粒子粉塵(respirable particles, 7mm以下)에 부착되어 인체에 흡입 침착되는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 임신 mouse에서 PAH類가 經胎盤 효과를 갖는가를 구명하기 위해 채집한 浮遊粉塵의 benzene+ethanol抽出物을 임신 mouse에 투여하였다. 추출물 투여시일을 결정하기 위해 임신 11일째의 mouse胎仔 肝組織에서 B(a)P이 代謝活性化되어 SCE가 유발되었음을 확인함으로써 PAH代謝活性에 관여하는 mouse 胎仔肝組織의 enzyme system의 존재를 밝힌 Galloway등[24]의 연구와 mouse 임신 15~16일째에 胎仔肝의 代謝活性이 母體의 骨髓에 비하여 높게 나타나고 있음을 DEN을 이용하여 실험보고한 Cole등[21]의 연구결과를 참조하여 본 연구에서는 임신 16일째에 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物을 투여하였다. 투여회수에 있어서는 Schmid[25]는 2회를 권장하고 있으나 학자간에 1회 투여와 2회 투여간에 小核出現의 차이가 분명히 존재하지 않은 것으로 보고되어 있어 본 연구에서는 微量의 오염물질에 연속 폭로된 경우를 감안 3회 연속투여 방법과 1회 투여방법을 채택하였다. 3회 연속 투여방법에서는 1회 투여방법에서 투여한 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物 2.57~2.6mg의 약 $\frac{1}{3}$량인 0.86~0.87mg을 임신 14일·15일·16일째의 mouse에 각각 皮下注射하였다. 이때 MNPCE출현률은 반포의 경우 1회에 2.57mg 투여군이 3회 분할투여군의 약 1.7배의 값을 보였고 마찬가지로 구로에서도 1회에 2.60mg 투여군이 3회 분할투여군의 1.6배를 나타내고 있어 이 결과를 통해 볼때 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物의 경우 충분한 양을 투여시(이 硏究에서는 2.57~2.60mg) 1회 투여만으로서도 독성물질의 經胎盤에 의한 細胞遺傳學的 영향을 효율적으로 관찰할 수 있음을 확인할 수 있었다.

한편 MNPCE출현률을 지역적으로 볼때 1회 투여의 경우 신촌과 정릉은 0.8~0.85%, 구로와 반포지역은 1.03~1.17%로 陰性對照群에 비하여 높은 誘發率을 나타내고 있다. 이러한 결과는 B(a)P 300mg/kg을 복강내에 주사하였을 때 0.8%의 MNPCE가 나타나고 diethyl nitrosamine 200mg/kg을 복강내에 주사하였을 때 0.9%의 MNPCE 나타난 Cole등[27]의 연구결과와 근사한 값을 보이고 있어 겨울철의 서울시내 일부지역의 대기오염의 심각성을 확인해 주고 있다.

5. 결 론

서울시내 대기오염물질이 임신기의 胎仔에 미치는 細胞遺傳學的 영향을 구명하고자 1987년 대기오염이 가장 심하게 나타나는 겨울철에 신촌(상업지역)·구로(공업지역)·반포(교통밀

집지역)·정릉(주거지역)을 대상으로 하여 시료를 채취하였다. 시료채취는 high volume air sampler를 이용하여 1회에 24시간 동안 1,600~2,400m³의 공기중 분진을 채취하였다. 채취된 시료를 benzene과 ethanol混液으로 추출하였고 추출물질의 일정량을 임신 16일째의 mouse에 皮下注射하였다.

투여회수는 반포와 구로지역의 경우 1회에 추출물질 0.86~0.87mg씩을 24시간 간격으로 3회 연속 투여하였으며 또한 모든 대상지역의 경우 추출물질 2.50~2.60mg을 각각 1회 투여하여 20시간후에 胎仔 肝組織에서 多染性赤血球 1,000개에 대하여 小核을 갖고 있는 多染性赤血球의(MNPCE) 비율을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 신촌 및 정릉의 경우 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物 2.49mg, 1.98mg을 임신 mouse에 1회 투여했을 때 胎仔의 MNPCE는 각각 0.80±0.20%, 0.85±0.05% ($P<0.05$)였으며 구로와 반포에서 채취된 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物을 각각 2.60mg, 2.57mg을 임신 mouse에 1회 투여했을 때 胎仔의 MNPCE는 각각 1.03±0.32%, 1.17±0.15%로 나타났다.

陽性對照인 B(a)P 200mg/kg 투여군에서 胎仔의 MNPCE는 0.70±0.1%였다.

2. 반포에서 채취된 大氣汚染物質중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物 0.86mg씩을 임신 mouse에 3회 연속 투여했을 때 MNPCE는 0.67±0.15%였으며, 구로의 경우 0.87mg씩을 3회 연속 투여했을 때 胎仔의 MNPCE는 0.63±0.21%였다. 陰性對照를 위해 DMSO 0.1ml씩을 3회 연속 투여한 임신 mouse에 있어서 胎仔의 MNPCE는 0.30±0.20%였다.

이상의 결과에서 서울시의 대기오염물질중 浮遊粉塵의 benzene-ethanol抽出物의 經胎盤에 의한 細胞遺傳毒性 효과를 확인할 수 있었다.

〈본 연구는 아산사회복지사업재단의 재정지원으로 이루어졌음〉

參 考 文 獻

1. 韓國人口保健研究院, (1984), 人口·保健指標 및 統計, 74-75.
2. Sontag J.M., (1981), Carcinogens in industry and the environment, Marcel Dekker INC, Y.Y., 167-281.
3. Helmes C.T., et al, (1982), Evalution and classification of the potential carcinogenectiy of organic air pollutants, J. Environ. Sci. health, A17, 321-389.
4. 森木 兼曩, 小泉 明, (1985), 發癌物質, 주로 그의 檢出의 立場에서 癌과 化學療法, 12, 4, 789-797(日本).
5. Fukino H., et al, (1982), Mutagenicity of airborne particles, Mutation Research, 102, 237-247.
6. Tokiwa H., Nakagawa R. and Ohnishi Y., (1981), Mutagenic assay of aromatic nitro compounds with *Salmonella typhimurium*, Mutation Research, 91, 321-325.
7. Wiest F., de Rondia D. and Gielen G.J., (1982), Mutagenic activity of non-volatile organic matter associated with suspended matter in urban air, Mutation Research, 104, 201-207.
8. Pitts J.N., et al, (1982), Diurnal variations in the mutagenicity airbone particulate organic matter in Californias south coast air basin, Mutation Research, 104, 35-41.
9. Schurer C.C., Manojlovic N. and Seemayer N.H., (1980), Induction of sister-chromatid exchange in human cells in vitro by the mutagenic effect of city-smog extract, Mutation Research, 74, 164-165.
10. 車喆煥, 金永煥, 金在性, (1983), 서울市 大氣汚染物質의 突然變異原性에 關한 調査, 環境保全協會誌, 4, 1, 2, 1-13.
11. 張栽然, (1988), 대기중 부유분진의 돌연변이 원성 및 미량유기오염성분에 관한 분석적연구, 단행본, 29-59.
12. 裵恩相, 金永煥, 車喆煥, (1988), 大氣汚染

物質이 人體淋巴球染色體 變異 및 姉妹染色分體交換에 미치는 硏究, 大韓保健協會誌, 14, 1, 69－75.
13. Nagao M., Yahagi T., Sugimura T., (1977), Co-mutagenic action of norharman and harman. Proc. Jpn. Acad., 53, 95.
14. 高木博司, (1975), 藥物의 特殊毒性(1) 胎兒毒性과 遺轉毒性(日文) 南江堂, 東京.
15. Cole R.J., Taylor N.A., Arlett G.F., (1979), Transplacental effects of chemical mutagens detected by micronucleus test. Nature, 227, 317－318.
16. 菊池康基, 山本好一, (1979), 小核試驗－變異原檢出을 위한 簡便한 in vivo試驗, 變異原性과 毒性, 18, 12－18(日文).
17. 新川加奈子, 森木兼曩, (1986), 人體淋巴球小核試驗, Science Forum, 9, 619－627.
18. Stoyel C.J., Clark A.M., (1980), The transplacental micronucleus test. Mutation Research, 74, 393－398.
19. 緩藤純雄, (1983), 大氣의 變異原性모니터링法 Toxicology Forum, 6, 4, 314－325(日文).
20. 哺乳動物試驗系硏究會, (1984), 小核試驗, Toxicology Forum, 7, 6, 648－654(日文).
21. Cole R.J., Cole J., Henderson L., (1983), Short-term tests for tranplacentally active carcinogens, A comparison of SCE and micro nucleus test in mouse foetal liver erythroblasts, Mutation Research, 113, 61－75.
22. 松下秀鶴, (1977), 大氣汚染測定網(NASN, 日本) 浮遊粉塵中의 Benzo(a)pyrene分析結果報告書(日文).
23. 山根靖弘, 高菖英伍, (1980), 環境汚染物質과 毒性－有機物篇－, 南江堂, 東京, 115－144.
24. Galloway S.M., Perry P.E., Mensess J., (1980), Cultured mouse embryos metabolize benzo(a)pyrene during early gestation, Genetic differences detectable by SCE, Proc. Natl. Acade. Sci., 77, 3524－3528.
25. Schmid W., (1975), The micronucleus test, Mut. Res., 31, 9－15.
26. Cole R.J., Aghamohammadi Z., Henderson L., (1982), Short-term test for transplacentally active carcinogens multiple-dose regimens in the transplacental micronucleus test, Mutation Research, 105, 115－120.
27. Cole R.J., Taylor N., Cloe J., (1981), Micronucleus formation in fetal and maternal mouse erythroblasts, Mutation Research, 80, 141－157.
28. 孫東憲, 許文寧, 南宮鎔, (1987), 大氣浮遊粒子狀物質中 Benzo(a)pyrene 濃度에 관한 硏究, 大氣保全, 3, 2, 11－17.