

X-線 照射에 의한 마우스 淋巴球의 SCE 頻度와 染色體異常

黃仁澹 · 奇老錫 · 李定相
金南松 · 李宰炯 · 李瀟培*

全北大學校 醫科大學 豫防醫學教室
*釜山大學校 醫科大學 放射線科教室

The Sister Chromatid Exchange Frequencies and Chromosome Aberrations in Mouse Lymphocyte by X-Ray Irradiation

In Dam Hwang · No Suk Ki · Jeong Sang Lee
Nam Song Kim · Jae Hyung Lee · Jun Bae Lee*

*Dept. of Preventive Medicine and Public Health, College of
Medicine, Chonbuk National University*

**Dept. of Radiology, College of Medicine, Pusan University*

Abstract

This study was carried out to investigate the effects on sister chromatid exchanges (SCEs) and chromosome aberrations in PHA or LPS stimulated mouse spleen and bone marrow lymphocytes after an acute whole body irradiation.

Frequencies of sister chromatid exchanges were significantly increased with the increased dose (from zero to 400rad) but there was no differences between B-cell and T-cell. By times, the maximum induced SCE levels was observed at 12 hours after irradiation and then returned to base level at one day in 100rad group and three day in 400rad group.

There was a significant difference in chromosome aberration with increasing exposure. X-ray irradiated chromosome aberration was long lived relative to SCE.

This results show that counting the incidence of SCE may not provide a sensitive system for detecting X-ray exposure.

I. 緒 論

Muller¹⁾와 Stadler^{2,3)}에 의해서 X선이 *Dr. osophylla*와 보리 및 옥수수에서 突然變異를 誘發한다는 사실이 최초로 알려진 이후 底線量의 放射線에 많은 사람들이 노출받을 가능성에 대한 일반대중의 광범위한 관심은 제 2차 세계대전으로 개발된 핵무기 實驗으로 누출된 放射能 낙진과 함께 생기게 되었다.⁴⁾

따라서 이러한 電離放射線에 의한 사람들의 遺傳的 위험을 측정하기 위하여 X선 혹은 α 선으로 照射한 培養細胞에서의 突然變異와 染色體異常 誘發⁵⁾, 放射線 사고지역 내에서 노출된 주민들⁶⁾, 직업적으로 폭로된 근로자들의 細胞遺傳學的 調查 등^{7,8)}과 진단 및 치료 목적으로 X선에 폭로된 사람들⁹⁻¹²⁾의 培養 임파구에서 染色體異常과 骨髓細胞에서 형태학적 변화를 惹起한다는 사실은 잘 알려져 있다. 그 밖에도 X선 照射는 생쥐에서 혈액상 특히 임파구수의 변화를 일으킨다.¹³⁾ 그러므로 染色體異常은 染色體에서 일어나는 구조적 변화가 분명하며 細胞學的 調查方法이 비교적 단순하기 때문에 X선을 포함한 環境汚染物質의 내재된 위험성 평가에 의의있는 기준이 되어왔다.¹⁴⁾

이와 같이 각종 放射線이 동물의 여러 組織細胞 및 장기에 직접 또는 간접적으로 영향을 미친다. 이러한 피해에도 불구하고 원자력의 평화적 이용, 放射線同位元素나 放射線 발생장치에 의한 의료 및 학술 연구에의 이용이 급증하여 사람들이 底線量의 放射線에 장기간 피폭될 가능성이 더욱 커지고 있어 放射線의 生物學的 작용에 관한 충분한 해명과 함께 생체

감시에 대한 대책이 시급한 실정이다.¹⁵⁾

이러한 의미에서 볼 때 Perry와 Wolff¹⁶⁾에 의해 개발된 fluorescence-plus-Giemsa (FPG)법에 의한 姉妹染色分體交換(sister chromatid exchange : SCE)은 突然變異原과 발암원검사에 가장 민감한 指數로 알려져 있어,^{17,18)} X선 폭로에 대한 細胞遺傳學的 손상정도를 알아보기 위하여 染色體異常 이외에 SCE검사가 요망된다.

따라서 최근에 X선에 노출된 백서의 배양뇌종양 세포에서 姉妹染色分體交換 빈도를 증가시키며 항암제 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)처리된 細胞에 X선을 照射할 때 그 빈도는 더욱 증가된다는 보고¹⁹⁾가 있으며, X선 分割照射후 항암제 치료중인 환자의 배양임파구에 X선을 照射했을 때는 SCE의 빈도변화를 일으키지 않는다는 보고²⁰⁾등 X선과 SCE 誘發과의 關係를 밝히는 연구가 진행되고 있다.

또한 X선 照射와 면역반응과의 關係를 추구하기 위하여 유방암 환자에 X선을 照射하였을 때 말초혈액내 임파구 감소증과 함께 T細胞는 감소시킨 반면 B細胞는 증가시킨다고 하였고,²¹⁾ 다른 한편으로는 放射線 치료중인 환자들의 혈액내 immunoglobulin 값에는 의의있는 변화를 일으키지 않는다고 하였다. 또한 cyclophosphamide를 투여한 생쥐의 말초혈액내 B細胞와 T細胞의 SCE빈도를 調査한 바 B細胞와 T細胞간의 차이는 없었다고 하였다.²²⁾

본 연구에서는 放射線을 mouse에 단회全身照射한 후 조혈기관인 骨髓와 면역기능을 갖는 spleen의 細胞를 분리하여 B細胞 및 T細胞에서 線量에 따른 SCE빈도와 시간 경과에 따

큰 증감상태를 조사하여 면역과의 關係를 논의하고자 하였으며 또한 染色體異常 정도를 병행 조사한 바 그 결과를 보고하고자 한다.

II. 材料 및 方法

1. X선 照射

實驗動物은 일정기간동안 동일조건하에서 사육한 생후 6~7 주된 ICR mouse 로서 雌雄구별없이 사용하였다. 電離放射線은 X선이었으며, 照射는 선형가속기(Mevatron 67, Siemens Co.)를 이용하여 시행하였다.

實驗群은 다음과 같이 구분하였다.

- I. 대조군(X선 비조사): 6수
- II. 100rad 조사군: 15수
- III. 200rad 조사군: 6수
- IV. 400rad 조사군: 25수

상기 照射量을 단회에 全身照射한 후 12시간째 각 實驗群당 매회 2수씩 實驗에 사용하였으며, 100rad 군 및 400rad 군은 경시적인 관찰을 위하여 12시간, 1일, 3일, 1주, 3주, 6주 및 9주로 구분하여 實驗에 사용하였다.

調査方法은 각각 운동이 용이하지 않은 plastic 상자에 넣고 단회 외부 全身照射하였다.

2. 細胞分離 및 培養

mouse 의 spleen 및 骨髓細胞 培養은 Wilmer 등²²⁾의 방법을 참조하여 다음과 같이 실시하였다.

배지는 RPMI 1640(GIBCO)에 25mM HEPES buffer(GIBCO), 20% fetal bovine serum(GIBCO), penicillin streptomycin 100 unit-100 μ g/ml(GIBCO), 292 μ g L-glutamine/ml과 T-cell mitogen인 2% PHA(GIBCO) 또는 B-cell mitogen인 60 μ g lipopolysaccharide/ml(*Escherichia coli* se-

rotype 0111; B₄: Sigma)을 가하여 제조하였다.

培養을 위한 細胞는 mouse 를 ether 마취하여 절개한후 비장 및 대퇴골을 무균적으로 적출하여 각각 멸균한 petri 접시내의 RPMI 1640 배지에 넣고 비장세포는 초자판으로 조심스럽게 압축하여 유리된 細胞를 얻었으며, 骨髓細胞는 양단을 절개한 후 주사기로 분출시켜 細胞를 얻었다. 이렇게 얻은 細胞를 각각 nylon mesh로 여과하여 4 $^{\circ}$ C RPMI 배지로 2회 원심세조한후 배지에 재 부유시켜 細胞數를 計數하였다.

細胞培養은 6ml falcon culture tube에 1ml씩 분주한 배지에 細胞數가 0.5-1 $\times 10^6$ cell이 되도록 接種하고 暗視野의 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 24시간 培養한 후 5 μ M의 BrdU가 첨가된 배지로 交換한 후 aluminium foil로 감싸 30시간 추가 培養하였다. 분열중인 증기세포를 얻기 위하여 細胞를 수거하기 4~5시간전에 colcemid(2 $\times 10^{-7}$ M, GIBCO)를 가하였다.

3. SCE 染色 및 SCE와 染色體異常 관찰

遠心分離하여 얻은 細胞는 0.075M KCl로 40분 처리한 후 methanol:acetic acid(3:1) 용액에서 20분씩 3회 固定하였다. 染色은 Perry와 Wolff¹⁶⁾의 方法과 Goto 등²³⁾의 方法을 약간 수정하여 다음과 같이 실시하였다.

슬라이드글라스를 hoechst 33258 5 μ g/ml(Sigma)에 15분 染色한 후 탈이온수로 가볍게 세척하고 PBS(pH=7.0)에 mount하여 20W 형광등 10cm거리에서 60 $^{\circ}$ C, 2XSSC용액에서 1시간 定置하였다. 이후 다시 탈이온수로 가볍게 씻어 자연건조하여 3% Giemsa 용액에 30분간 染色하였다.

관찰은 SCE는 각 농도마다 2차 분열 증기세포를 1000배 視野에서 적어도 30개 이상

연속적으로 調査하여 그 평균치를 SCE 빈도로 나타냈으며, 染色體異常은 巨大 X染色體, 染色體裂隙, 染色體切斷 및 染色體缺失과 環染色體에 대하여 100 개 전후의 細胞를 計數하였다.

각 군간의 SCE 빈도에 대한 통계처리는 t-檢定을 하였다.

III. 成 績

X線을 전신단회 照射한 후 12 시간째 비장과 骨髓細胞를 分離하여 培養한 臍과구에서 SCE 빈도는 Table 1 과 같다.

Table 1 에서 처럼 비장세포 대조군의 경우에서 T와 B細胞의 SCE 빈도는 각각 4.28 과 4.33 이었으며, 100 rad에서 400 rad까지 線量의 增加에 따라 매우 有意하게 增加되었다($p < 0.01$).

B細胞에서도 200 rad 이상에서 有意성이인 定되었으며($p < 0.01$) 最高線量인 400 rad에서 T와 B細胞의 SCE 빈도는 각각 6.27 과 6.90 이었다. 骨髓細胞에서는 대조군의 경우 T와 B細胞가 각각 4.38 과 4.52 로 나타났으며 T細胞에서는 200 rad 이상에서 有意하게 增加되어($p < 0.01$), 最高線量에서는 6.20 이었다($p < 0.01$). B細胞의 경우에서도 100rad 이상 線量의 增加에 따라 有意하게 增加되어($p < 0.05$)

最高線量에서는 7.48 로 나타났다($p < 0.01$). 비장 및 骨髓細胞에서 T와 B細胞 모두 線量의 增加에 따라 비슷한 SCE 증가 경향을 보였으나 T細胞가 B細胞에 비해 다소 낮은 빈도였다(Fig. 1).

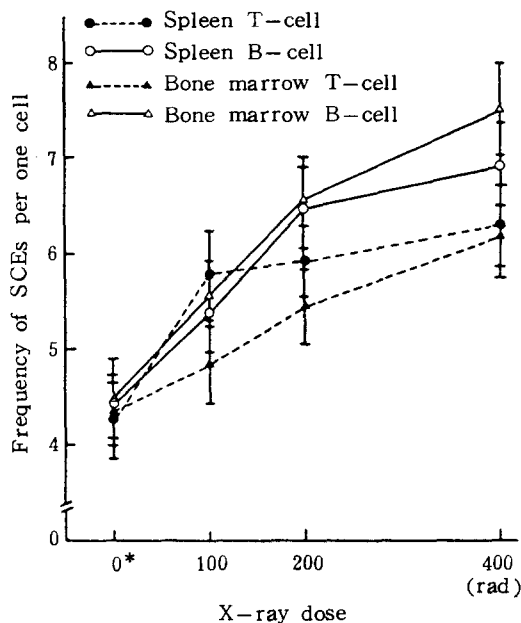


Fig. 1. Comparison of SCE frequencies between B-cell and T-cell by X-ray dose in spleen and bone marrow (*control)

Table 1. Frequencies of SCE in mouse spleen and bone marrow lymphocytes cultured 12 hrs after an acute whole body irradiation

Dose (rad)	Counted Cell	Spleen		Bone marrow	
		T-cell	B-cell	T-cell	B-cell
0	30	4.28 ± 0.51 ^a	4.43 ± 0.49	4.38 ± 0.39	4.52 ± 0.41
100	30	5.80 ± 0.47 ^{**}	5.40 ± 0.50	4.86 ± 0.47	5.57 ± 0.48 [*]
200	30	5.93 ± 0.42 ^{**}	6.53 ± 0.49 ^{**}	5.45 ± 0.51 [*]	6.53 ± 0.48 ^{**}
400	30	6.27 ± 0.54 ^{**}	6.90 ± 0.53 ^{***}	6.20 ± 0.53 ^{**}	7.48 ± 0.52 ^{***}

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

a : Mean ± S. E.

X線 노출후 시간 경과에 따른 SCE 빈도는 (Table 2) 100rad 군에서는 12시간군의 T細胞에서만 有意한 증가를 보였으며, 400rad 군에서는 B와 T細胞 모두 12시간군에서 가장 높은 빈도에 달했으며, 1일 군까지 有意性이 인정되었으나 그 이상의 군에서 SCE增加는 인정

할 수 없었다(Fig. 2).

染色體異常의 경우(Table 3) 線量增加에 따라 가장 높은 빈도를 나타내는 형태는巨大染色體(또는 centric fusion)이었으며, 기타 染色體異常에서는 線量の增加와 染色體異常增加에 dose-dependent 한 경향은 없었으나, 전

Table 2. Frequencies of SCE in mouse spleen lymphocytes cultured by several time intervals after an acute whole body irradiation

Cell type	Dose (rad)	Time after irradiation							
		0	12 hour	1 day	3 day	1 week	3 week	6 week	9 week
T-cell	100	4.28 ^a	5.80**	4.25	5.12	4.87			
		± 0.39	± 0.47	± 0.59	± 0.42	± 0.49			
B-cell	100	4.43	5.40	4.48	4.75	4.29			
		± 0.49	± 0.50	± 0.36	± 0.47	± 0.43			
T-cell	400	4.28	6.27**	6.20**	5.10	5.50**	4.86	4.62	4.77
		± 0.39	± 0.54	± 0.36	± 0.56	± 0.44	± 0.48	± 0.42	± 0.68
B-cell	400	4.43	6.90**	6.54**	5.42	5.21	5.58	4.87	4.55
		± 0.49	± 0.53	± 0.53	± 0.46	± 0.41	± 0.48	± 0.43	± 0.52

** p < 0.01

a : Mean ± S. E.

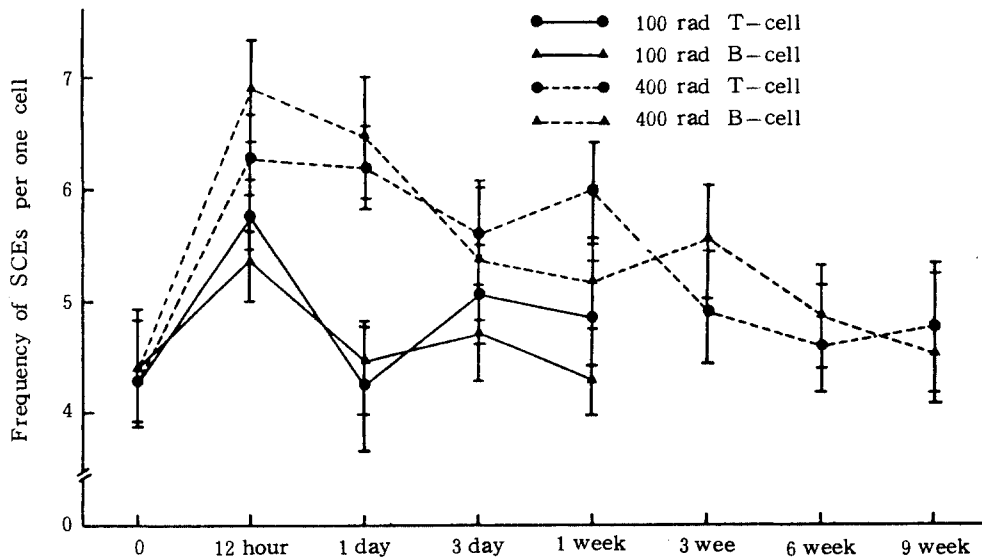


Fig. 2. The change in the frequency of SCEs as a function of time after an acute whole body X-irradiation in the B-and T-cell of spleen

Table 3. Frequencies of chromosome aberrations in spleen and bone marrow lymphocyte cultured at 12 hours after an acute whole body irradiation

Tissue	Cell type	Dose (rad)	Cells scored	Aberration type					Total (%)
				X ^a	Gaps	Breaks ^b	Rings	Deletions	
Spleen	T-cell	0	167	2	4	0	0	0	6(3.6)
		100	136	10	2	2	3	1	15(11.0)
		200	100	8	9	5	0	2	15(15.0)
		400	100	9	6	8	0	3	21(21.0)
	B-cell	0	103	2	3	0	0	0	4(3.9)
		100	168	12	6	3	5	0	21(12.5)
		200	108	12	4	0	2	1	14(13.0)
		400	152	19	9	4	4	4	32(21.1)
Bone marrow	T-cell	0	100	5	1	1	0	1	7(7.0)
		100	112	9	4	0	1	3	15(13.4)
		200	100	9	5	3	0	4	18(18.0)
		400	100	12	6	8	0	6	24(24.0)
	B-cell	0	109	4	2	1	0	0	6(5.5)
		100	100	10	4	0	1	3	12(12.0)
		200	100	8	3	0	7	0	13(13.0)
		400	100	7	2	1	2	2	11(11.0)

a : Giant X-chromosome or centric fusion chromosome

b : Breaks include fragments.

The number in parenthesis indicates percentage of total aberration per cells scored in each dose.

체 染色體異常은 비장 및 骨隨細胞에서 線量增加에 따라 매우 높은 증가 경향을 보였으며 骨隨細胞의 T細胞에서 가장 현저하게 增加되었다 (Fig. 3).

시간 경과에 따른 染色體異常 빈도는 (Fig. 4) 12 시간 군에서 細胞당 가장 높은 染色體異常 빈도를 보였으며 그 이후에는 감소하여 6 주 혹은 9 주에 거의 대조군 수준의 빈도를 보였다.

IV. 考 察

放射線에 의하여 染色體異常이 誘發된다는 것을 잘 알려진 현상^{8, 12, 24-26)}이며 染色體損傷이

細胞遺傳學的으로 지속되어 백혈병과 같은 암종을 誘發한다.²⁷⁾

이러한 染色體異常은 染色體에 나타나는 구조적인 변화가 분명하며 비교적 단순한 細胞學的 관찰방법 때문에 放射線을 비롯한 環境汚染物質의 細胞毒性 평가에 의의있는 기준이 되어 왔다.¹⁴⁾ 그러나 최근에 개발된 FPG 染色法¹⁶⁾에 의한 姉妹染色分體交換現象 (SCE)은 突然變異原 및 발암원검사에 다른 어떤 방법보다도 더욱 민감하고 빠르며 편리한 방법으로 알려져 있다.¹⁷⁾

따라서 X線에 의한 細胞遺傳學的 損傷은 말초혈액상의 변화는 물론 여러 장기 組織에서나

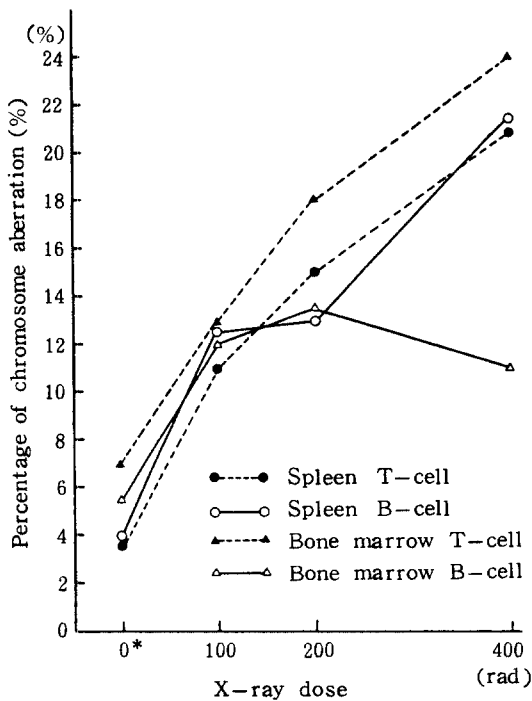


Fig. 3. Comparison of chromosome aberrations between B- and T-cell by X-ray dose in spleen and bone marrow (0* control)

타나며, 그 損傷程度를 평가하기 위하여 말초혈액에서의 染色體異常 및 SCE를 관찰한 研究 보고는 비교적 적은 편이고 시간 경과에 따른 SCE 빈도 및 染色體異常의 소장상태를 관찰한 논문은 거의 없는 실정이다. 본 조사에서는 급성단회 全身照射한 생쥐에서 비장과 骨髓細胞를 分離培養하여 나타나는 SCE 빈도와 染色體異常을 調査하고 또한 그들 빈도가 시간경과에 따라 어떻게 변하는가를 알아보려 하였으며 細胞를 B와 T細胞로 나누어 관찰하므로써 면역기능과 X線과의 關係를 추구하고자 하였다.

본 조사에서 단회 全身照射後 대조군의 骨髓와 비장의 T細胞 및 B細胞에서 관찰된 SCE 빈도는 평균 4.28~4.52의 범위였다. 이러한 SCE 빈도는 여러 연구자들²⁸⁻³¹⁾이 mouse 骨髓에서

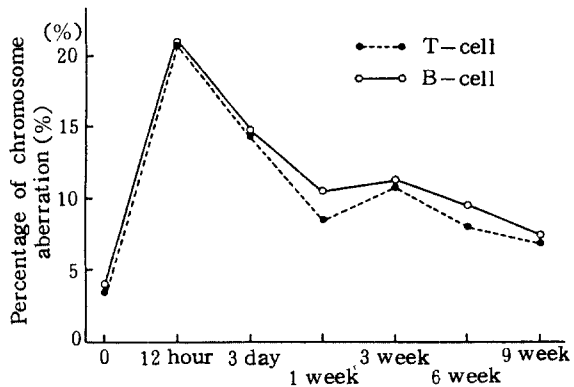


Fig. 4. The change in the percent of chromosome aberrations as a function of time after an acute whole body X-irradiation in the T- and B-cell of mouse spleen.

調査한 3~5의 결과와는 유사하였으나, Allen 등³²⁾의 7.7보다는 낮은 成績이었으며 Conner 등³³⁾의 1.5보다는 높은 結果였다. 또한 말초혈액에서 Erexson 등³⁴⁾과 Wilmer 등²²⁾이 B細胞에서 調査한 결과와는 다소 비슷하였으나 T細胞에서보다는 낮은 成績이었으며, 특히 Takeshita와 Conner³⁵⁾는 11.2를 보고하고 있다. 이러한 차이는 實驗에 사용된 mouse strain의 차이에서 기인될 수도 있으며³³⁾ 직접 BrdU를 生體에 標識하거나 또는 生體細胞를 分離하여 시험관내 培養하므로써 비롯되거나 첨가한 BrdU의 농도 차이에서 기인된 것으로 사료된다.³⁶⁾

비록 대조군의 SCE 빈도가 다소 변이를 보이고 있으나 동일 조건하에서 X線照射한 mouse의 비장 및 骨髓細胞에서 Perry와 Evans¹⁷⁾의 CHO細胞 및 Tofilon과 Deen¹⁹⁾의 백서의 培養細胞에서 얻은 結果처럼 線量增加에 따라 통계학적으로 有意한 SCE增加를 보였다. 그러나 X線 조사후 12시간째 增加된 SCE 빈도는 대조군의 범위였으며 시간이 경과함에 따라 대조군의 수준으로 감소하였다. 이러한 結果는 X

線 照射가 SCE에는 影響을 미치지 않는다는 Das 와 Sharma²⁰⁾ 및 Kligerman 등³⁷⁾의 結果와 일치함을 보여주고 있다. 따라서 X線에 의해 誘發된 SCE는 일부에서 容量對 反應의 關係가 성립한다 할지라도 SCE計數가 放射線노출을 計測하는 민감성을 제공해주지는 않는 것 같다.¹⁷⁾

B細胞와 T細胞에서의 SCE빈도는 cyclophosphamide를 투여한 생쥐에서 나타나는 SCE²⁴⁾와는 달리 T細胞보다는 B細胞에서 비교적 높은 빈도의 SCE誘發과 세포분열지수를 보였다. 이런 結果는 X線 照射받은 임파구에서는 phytohemagglutinin에 대한 stimulatory가 감소하고 tumor를 抑制하며 면역을 매개하는 T細胞가 특이적으로 제거되어 혈중내 T/B細胞比가 감소하는 반면 세포성면역을 차단하는 인자를 매개하는 임파계세포는 상대적으로 增加되므로써 나타나는 現象으로 해석할 수 있다.²¹⁾ 또한 Slater 등³⁸⁾은 X線 照射후 培養한 細胞에서 mitogen의 影響을 받아 세포분열을 시작한 細胞의 比는 현저히 감소한 반면 immunoglobulin의 함량은 변하지 않는다고 하여 X線 照射가 세포성면역 즉 T細胞에 직접 損傷을 가하여 細胞를 사멸시키는 수준에까지 到達할 수 있음을 강하게 시사해 주고 있다.⁵⁾

X線에 의한 染色體異常은 染色體切斷과 dicentric chromosome이 頻發하는 것으로 알려져 있으나^{20,39,40)} 본 調査에서는 동원체융합에 의한 巨大 X染色體, 染色體裂隙, 切斷, 缺失 순으로 誘發되어 각 類型에 따른 노출에측 방향식은 추정할 수 없었으나 全體染色體異常誘發 빈도는 線量의 增加에 따라 dose-dependent하게 增加되었다.¹²⁾

SCE와는 달리 X線에 의해 誘發된 染色體異常은 오랜 시간이 경과한 후에도 修復되지 않고 비교적 높은 빈도로 유지되었다. 이러한 結果는 원자폭탄에 피폭된지 17~18년이 지난후

에도 말초혈액배양에서 異數性 染色體와 染色體異常을 갖는 細胞들이 다수 관찰되었으며,⁴¹⁾ 이러한 지속적인 染色體異常은 X線에 의한 染色體損傷을 받은 일부 임파구가 수명이 20년 이상 오래 지속되므로써 나타난다.⁴²⁾

이와같이 SCE는 시간이 경과함에 따라 損傷된 細胞들이 대부분 사라지고 새로운 정상의 細胞들이 出現하기 때문에 쉽게 정상 수준으로 회복된 반면³⁷⁾ 染色體異常은 비교적 오래 지속되어 X線이 誘發한 SCE와 染色體異常은 서로 다른 기전에 의해 誘發되는 것으로 사료된다.

이상의 結果를 要約해 볼 때 SCE 및 染色體異常은 X線 放射 사고로 단회 단순 노출되므로써 나타나는 위험을 평가하는데 의의가 있지만 오늘날 현대원자력 産業의 發達과 치료 放射線 의학등의 發達로 직업적 또는 치료 목적으로 底線量의 放射線에 노출될 기회가 커지고 있어 추후 放射線의 위험에 대한 生體 감시 및 계획적인 관리를 위해서는 實驗적으로 放射線의 단회 단순 노출은 물론 底線量의 放射線을 반복 노출시키므로써 나타나는 生體毒性에 대한 定量的인 關係를 규명하는데 계속적인 研究가 進行되어야 할 것으로 사료된다.

V. 結 論

본 研究는 mouse에 X線을 단회 全身照射한 후 分離培養한 비장細胞와 骨髓細胞에서 나타나는 SCE빈도와 染色體異常誘發을 T細胞와 B細胞로 나누어 調査하고 이들 빈도가 X線量과 시간경과에 따라 변하는 양상을 알아보고자 하였다.

본 調査結果 SCE빈도는 X線量의 增加에 따라 X線照射 후 12시간 군에서 매우 有意하게 增加되었으나($p < 0.01$), 시간 경과에 따라 대조군의 수준으로 修復되었다. 또한 T細胞와 B

細胞 사이에는 통계학적 有意性은 없었으나 B 細胞가 T 細胞에서보다 다소 높은 빈도를 보였다.

그러나 染色體異常은 線量의 增加에 따라 巨大 X 染色體, 染色體裂隙, 染色體切斷 및 缺失의 순으로 誘發되었으며 全體 染色體異常 誘發과는 容量對 反應의 結果가 성립되었다. 또한 誘發된 染色體異常은 SCE에 비해 비교적 오랜 기간 지속되었다.

따라서 X 線量 增加에 따라 誘發된 SCE는 통계학적 有意性은 있었으나 放射線 노출을 測定하는 指數로서의 민감성을 제공해주지는 못하고 있다.

參 考 文 獻

1. Muller, H.J.: Artificial transmutation of the age. *Science*, 66, 84-87, 1927.
2. Stadler, L.J.: Genetic effects of X-rays in maize. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 14, 69-75 1928.
3. Stadler, L.J.: Mutations in barley induced by X-rays and radium. *Science*, 68, 186, 1928.
4. Sankaranarayanan, K.: Genetic effects of ionizing radiation in multicellular eukaryotes and assessment of genetic hazards in man. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam. 1982, 385.
5. Bridges, B.A. and Huckle, J.: Mutagenesis of cultured mammalian cell by X-ray radiation and ultraviolet light. *Mutat. Res.*, 10, 141-151, 1970.
6. Schneider, G.J., Chone, B. and Blomigen, T.: Chromosomal aberration in a radiation accident-dosimetric and hematological aspects. *Radiation Res.*, 40, 613-617, 1969.
7. Popescu, I. and Stefanescu, D.T.: Cytogenetic investigation of industrial workers occupationally exposed to gamma rays *Radiation Res.*, 47, 562-570, 1971.
8. Evans, H.J., Buckton, K.E., Hamilton, G. E. and Carothers, A.: Radiation induced chromosome aberrations in nuclear-docked workers. *Nature*, 278, 531-534, 1979.
9. Bloom, A.D. and Tjio, J.H.: In vivo effects of diagnostic X-irradiation on human chromosomes. *New Engl. J. Med.*, 270(25), 1341-1344, 1964.
10. Brewer, J.G. and Preston R.J.: Analysis of X-ray induced chromosomal translocations in human as spermatogonial stem cells. *Nature*, 253, 468-479, 1975.
11. Stewart, J.S.S. and Sanderson, A.R.: Chromosomal aberration after diagnostic X-irradiation. *Ibid.*, 1, 978-979, 1961.
12. Warren, S. and Meisner, G.L.: Chromosomal changes in leukocytes of patients receiving irradiation therapy. *JAMA.*, 193(5): 351-358, 1965.
13. 成在基·鄭昌國: Cobalt-60g 線全身照射가 생쥐의 血液像에 미치는 影響, 大韓獸醫學會誌, 15(2), 153~158, 1985.
14. Savage, J.R.K.: Chromosomal aberrations as tests for mutagenicity. *Nature*, 258, 103-104, 1975.
15. 生鳥隆治: 放射線による in vive SCE誘發, 小泉 明, 森本兼囊編, SCE 一姉妹染色體交換と環境科學サイエンスフォーラム, 東京, 444~451, 1985.
16. Perry, P. and Wolff. S.: New Giemsa method for differential staining of sister chromatids. *Nature*. 251. 156-158, 1974.
17. Perry, P. and Evans, H.J.: Cytological

- detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, 258, 121-125, 1975.
18. Carrano, A.V., Thompson, L.H., Lindl, P.A. and Minkler, J.L.: Sister chromatid exchanges as an indicator of mutagenesis. *Nature*, 271, 551-553, 1978.
 19. Tofilon, P.J. and Deen, D.F.: BCNU-induced sister chromatid exchanges are increased by X-ray irradiation. *Radiation Res.*, 97, 171-177, 1984.
 20. Das, B.C. and Sharma, T.: Enhanced frequency of chromosome aberrations in lymphocytes of male compared with female muntjacs after X-ray irradiation in vitro. *Nature*, 290, 604-607, 1981.
 21. Stjernsward, J., Jondal, M., HVanky, F., Wigzell, H. and Sealy, R.: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. *Lancet*, 1352-1356, 1972.
 22. Wilmer, J.L., Erexson, G.L. and Kligerman, A.D.: Sister chromatid exchange induction in mouse B-and T-lymphocytes exposed to cyclophosphamide in vitro and in vivo. *Cancer Res.*, 44, 880-884, 1984.
 23. Goto, K., Maeda, S., Kano, Y. and Sugiyama, T.: Factors involved in differential Giemsa staining of sister chromatids. *Chromosoma*, 66, 351-359, 1978.
 24. Brown, W.M.C., Buckton, K.E. and Mclean, A.S.: Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to X-rays. *Lancet*. 1239-1241, 1965.
 25. Kelly, S. and Brown, C.D.: Chromosome aberrations as a biological dosimeter. *A.J.P.H.*, 55(9), 1419-1429, 1965.
 26. Langlands, A.O., Smith, P.G., Bucketon K.E., Woodcock, G.E. and McLelland, J.: Chromosome damage by irradiation. *Nature*, 218, 1133-1135, 1968.
 27. Tough, I.M., Buckton, K.E., Baikie, A.G. and Court-Brown, W.M.: X-ray-induced chromosome damage in man. *Lancet*, II: 849-851, 1960.
 28. Allen, J.W. and Latt, S.A.: Analysis of sister chromatid exchange formation in vivo in mouse spermatogonia as a new test system for environmental mutagens. *Nature*, 260, 449-451, 1976.
 29. Vogel, W. and Banknecht, T.: Differential chromatid staining by in vivo treatment as a mutagenicity test system. *Nature*, 260, 448-449, 1976.
 30. Bachnecht, Th., Vogel, W., Bayer, U. and Wild, D.: Comparative in vivo mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow. *Hum. Genet.* 35, 299-307, 1977.
 31. Nakanishi, Y., Kran, D. and Schneider, E.L.: Aging and sister chromatid exchange IV. Reduced frequencies of mutagen-induced sister chromatid exchange in vivo in mouse bone marrow cells with aging. *Cytogenet. Cell Genet.* 24, 61-67, 1979.
 32. Allen, T.W., Schuler, C.F., Mendes, R.W. and Latt, S.A.: A simplified technique for in vivo analysis of sister chromatid exchanges using 5-bromodeoxyuridine tablets. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 18, 231-237, 1977.

33. Conner, M.K., Boggs, S.S. and Turner, J.H.: Comparisons of in vivo BrdU labeling methods and spontaneous sister chromatid exchange frequencies in regenerating murine liver and bone marrow cells. *Chromosoma*, 68, 303-311, 1978.
34. Erexon, G.L., Wilmer, J.L. and Kligerman, A.D.: Analysis of sister chromatid exchange as cell cycle kinetics in mouse T- and B-lymphocytes from peripheral blood culture. *Mutat. Res.*, 109, 271-281, 1983.
35. Takeshita, T. and Conner, M.K.: Accumulation and persistence of cyclophosphamide induced sister chromatid exchange in murine peripheral blood lymphocyte. *Cancer Res*, 44, 3820-3824, 1984.
36. 황인담 · 박영수 · 김유탍 · 고대하 · 이정상 : 중금속이 배양세포의 자매염색분체교환에 미치는 영향, 전북의대 논문집, 10 (1), 1~9, 1986.
37. Kligerman, A.D., Erexson, G.L., Wilmer, J.L. and School, Jr. S.C.: Sister chromatid exchange induction in patients with anaplastic gliomas undergoing treatment with radiation plus diaziquone or 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Res.*, 47, 631-635, 1987.
38. Slater, J.M., NGO, E. and Lan, B.H.S.: Effect of therapeutic irradiation on the immune responses. *Amer. J. Roentgenol.*, 126(2), 313-320, 1976.
39. Brewer, J.G., Preston, R.J., Jones, K.P. and Gossles, D.G.: Genetic hazards of ionizing radiations: Cytogenetic extrapolation from mouse to man. *Mutat. Res.*, 17, 245-254, 1973.
40. Lloyed, D.C., Purrott, R.J. and Reeder E.J.: The incidence of unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from unirradiated and occupationally exposed people. *Mutat. Res.*, 72, 523-532, 1980.
41. Doida, Y., Sugahara, T. and Horikawa, M.: Studies on some radiation-induced chromosome aberrations in man. *Radiation Res.*, 26, 69-83, 1956.
42. WHO.: Guidelines for the study of genetic effects in human populations. W.H.O., Geneva, 41-43, 1985.