

Chinese Hamster Ovary K₁ 세포의 자매염색분체교환에 미치는 카드뮴의 영향에 관한 연구

부산대학교 의과대학 예방의학교실
황 인 경 · 김 돈 균

= Abstract =

A Study on the Induction of Sister-Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary K₁ Cells by Exposure to Cadmium

In Kyung Hwang, Don Kyoung Kim

Department of Preventive Medicine, College of Medicine,
Pusan National University

In order to examine the mutagenicity of cadmium dichloride the author studied the induction of sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary K₁ cells which treated with cadmium dichloride at various concentrations.

The results obtained were as follows :

1. In cells treated with 10⁻⁴M cadmium dichloride, a small number of cells were viable but no mitosis was bound.
2. The frequencies of sister chromatid exchanges in cells treated with 10⁻⁵M and 10⁻⁶M cadmium dichloride as 10.7±1.9 and 8.3±2.1, respectively, were significantly increased for control (6.0±2.3). (p<0.05).
3. There were dose-dependent relationship between the concentration of cadmium dichloride and frequency of sister chromatid exchanges in cells treated with cadmium dichloride at concentration ranging from 10⁻⁵ to 10⁻⁷ M.

Key Words: Sister Chromatid Exchange, Cadmium Dichloride.

I. 서 론

금속화합물 특히 카드뮴에 의한 인체장해는 옛부터 산업보건상의 문제로 되어왔지만, 환경오염문제로서 세계적인 주목을 받기 시작한 것은 카드뮴에 의해서 Itai Itai병이 발생한 이후 부터라고 할 수 있다.

카드뮴은 자연에서 아연과 함께 존재하며 아연이나 연광석의 제련 과정에서 부산물로 생성되어진다. 또한 전기도금이나 색소, 플라스틱 안정제 뿐만 아니라 축전지 성분으로도 이용되어지는 등 광범위하게 사용되고 있으므로 작업시에 발생하는 분진이나 흙에 의하여 직업성으로 폭로되는 일이 점차로 확대되고 있다.

카드뮴이 인체에 미치는 영향으로서는 급성중독증(Lane

과 Champbell, 1954 ; Townshed, 1968 ; Zavon과 Meadows, 1970)을 비롯하여 페부종(Friberg, 1950 ; Kazantzis, 1963 ; Holden, 1965), 신장장해 등(Piscator, 1966 ; Baum과 Worthen, 1967 ; Vigliani, 1969 ; Tsuchia, 1970)의 만성 중독증을 들 수 있으나 이외에도 현재에 문제시 되고 있는 것으로는 카드뮴이 전립선암(Potts, 1965)을 유발 할 수 있다는 점이다.

한편 실험동물의 경우에도 카드뮴을 실험적으로 피하 나 근육에 주사하면 종양이 형성된다는 보고가 있지만 (Humperdinck, 1968) 이러한 사실들 만으로 카드뮴의 발암원성이나 변이원성이 인간에게도 작용한다고 하기는 힘들다. 뿐만 아니라 실제로 카드뮴 취급근로자들의 말 초임과구 배양염색체 이상을 조사한 연구자들 중에서도 카드뮴이 확실하게 변이원성이 있다고 주장하는 연구자들이(Oehlkers, 1953 ; Shiraishi 등, 1972 ; Deknudt 등, 1973 ; Bauchinger 등, 1976 ; Rohr와 Bauchinger, 1976) 있는 반면에 이를 부정하는 연구자들(Paton과 Allison, 1972 ; Bauchinger와 Schmid, 1972 ; Schmid 등, 1972)도 있어 아직까지 의견의 일치를 보지 못하고 있는 실정에 있다.

또한 염색체 이상의 검출은 gap, break, exchange 등의 출현빈도가 낮기 때문에 많은 수의 세포를 분석, 관찰해야 하는 반면에 자매염색분체교환(sister chromatid exchange)은 염색체이상의 출현 빈도보다 높은 빈도로 검출될 뿐만 아니라(Kihlman, 1975 ; Kato, 1977 ; Shafer), 염색체 이상을 유발하지 않을 정도의 낮은 농도에서도 자매염색분체교환(이하 SCE로 약함)의 상승이 인정되기 때문에 일반적인 발암원과 돌연변이원 등의 물질에 의한 DNA의 손상 및 복구의 간접적인 지표로 이용되던 sce 유발 실험(Evans, 1974 ; Latt, 1974 ; Beek와 Obe, 1975 ; Savage, 1975)이 최근에 중금속의 독성실험에도 의의 있는 실험으로 인정(Franka와 Angelo, 1979 ; Ohno 등, 1982 ; Takehisa, 1982 ; 春木孝祐, 1983)되고 있어 이에 대한 연구가 많이 활용되어지고 있다.

이에 저자는 카드뮴의 변이원성을 확인할 목적으로 chinese hamster 유래의 CHO-K₁(chinese hamster ovary K₁) 배양세포를 이용하여 카드뮴의 농도별 SCE 유발정도를 실험 조사하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

본 실험에 사용된 세포는 chinese hamster ovary K₁ (CHO-K₁)이며 이는 실험실에서 계대배양하여 사용하였고, 필요할 때는 동결보존한 것을 사용하였다.

세포배양을 위해 사용한 배양액의 제조방법을 요약하여 도시하면 그림 1에서와 같다.

카드뮴 처리는 CdCl₂(三津和化學)를 aqua distillata(Kwang Myung Co.)에 용해시켜 membrane 여과로 멸균한 뒤에 멸균된 탈이온 증류수로 三澤信 등에 따라 10⁻⁴ M에서 10⁻⁷ M까지의 농도로 희석하였다.

2. 실험방법

CHO-K₁ 세포의 5×10⁴/ml 부유액 10 ml를 flask에 파종하여 5% CO₂ 배양기에서 37℃, 24시간 처리한 후에 그림 2와 같이 배양하였다.

배양이 종료된 후 검경까지의 과정은 그림 3과 같으며 검경은 1000배 시야에서 적어도 50개 이상의 세포를 관찰하여 그 평균치를 세포당 SCE 발현빈도로 하였다.

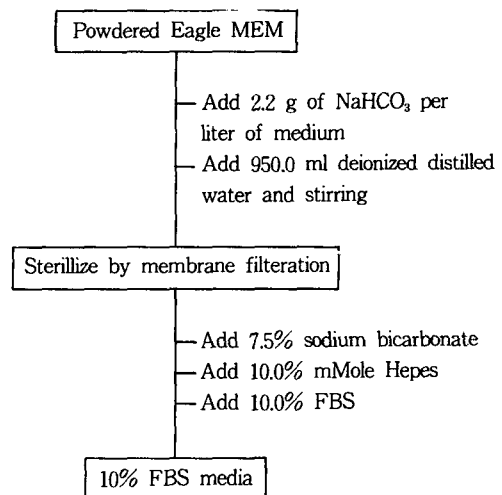


Fig. 1. Schematic diagram of the method for production of media

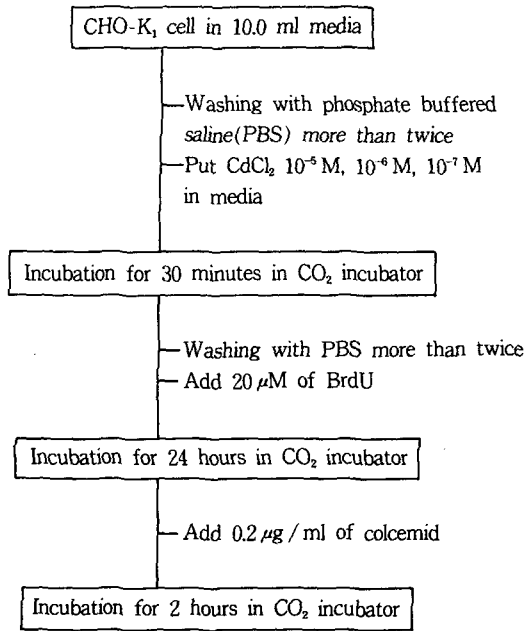


Fig. 2. Schematic diagram of cell culture method

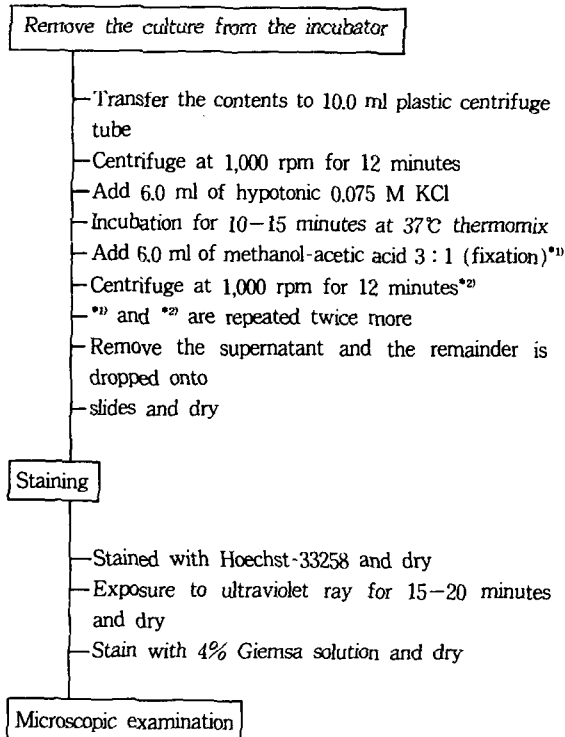


Fig. 3. Schematic diagram of chromosome harvesting and staining

III. 성 적

실험에 사용한 chinese hamster ovary-K₁(CHO-K₁) 세포의 modal chromosome number는 2n=20으로서 기원동물과 같은 2배체였으며 염화카드뮴으로 인하여 야기된 동일 세포의 SCE 양상은 그림 4와 같다.

염화카드뮴을 10⁻⁴M 농도로 부터 10배 단위로 희석 첨가하여 SCE의 발현빈도를 조사하였으나 10⁻⁴M에서는 세포들을 확인할 수는 있었으나 분열 세포를 얻을 수 없었기 때문에 SCE의 검출이 불가능하였고, 10⁻⁵M에서 10⁻⁷M까지의 결과는 표 1 및 그림 6에서와 같다.

대조군에서 관찰할 수 있었던 세포당 SCE 발현빈도는 6.0±2.3이었으며, 그 범위는 5.4±1.8-6.5±1.8이었다.

염화카드뮴 10⁻⁷M에서의 세포당 SCE 발현빈도는 7.4±2.2였으며, 그 범위는 7.1±2.3-7.9±2.1로서 상승이 있었으나 통계적인 유의성은 없었다.

그러나 10⁻⁶M에서의 세포당 SCE 발현빈도는 8.3±2.1이었으며 그 범위는 8.1±1.8-8.8±2.3으로서 대조군에 비하여 SCE 발현빈도의 유의한 상승을 관찰할 수 있었다(p<0.05*).

10⁻⁵M에서의 세포당 SCE 발현빈도는 10.7±1.9였으며, 그 범위는 10.2±1.9-11.1±1.9로서 대조군과 염화카드뮴 10⁻⁷M, 10⁻⁶M 모두에 비해 통계적으로 유의한 정도의 현저한 SCE 발현빈도 상승이 있었다.

대조군에서 볼 수 있었던 SCE 발현빈도는 실험조건에 따라 차이가 나타날 수 있지만 염화카드뮴 처리후 생긴 SCE 발현빈도를 대조군에 대한 비로 표시하면 염화카드뮴 10⁻⁷M인 경우에는 1.2배, 10⁻⁶M인 경우에는 1.4배, 10⁻⁵M인 경우에는 1.8배로서 첨가 농도가 높아짐에 따라 SCE 발현빈도의 비는 커지는 경향을 나타내었다.

그러나 각 50개의 세포중에서 gap, break, exchange 등의 염색체나 염색분체의 이상은 극히 적거나 거의 관찰할 수 없었다.

IV. 고 안

고등생물의 mitotic chromosome에서 발견되는 SCE는 자연적으로 발생되기도 하나(Taylor, 1959; Ikushima와 Wolff, 1974; Kato, 1974) SCE 생성의 대부분은 여러종

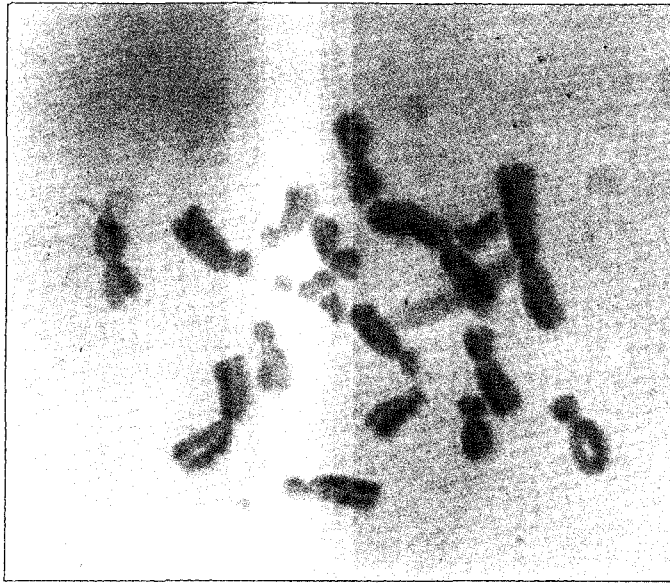


Fig. 4. Sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary K₁ cells treated with cadmium dichloride

Table 1. Frequencies of sister chromatid exchanges in cells treated with CdCl₂ at various concentration.

| Contents | Control | concentration of CdCl ₂ | | |
|----------|---------|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | | 10 ⁻⁷ M | 10 ⁻⁶ M | 10 ⁻⁵ M |
| 1 | 5.8±1.7 | 7.1±2.3 | 8.2±2.1 | 10.5±2.0 |
| 2 | 6.0±2.5 | 7.3±2.3 | 8.4±2.2 | 10.5±2.2 |
| 3 | 5.4±1.8 | 7.7±2.1 | 8.3±1.9 | 10.7±2.1 |
| 4 | 5.7±2.1 | 7.0±2.0 | 8.2±2.2 | 10.9±2.5 |
| 5 | 6.2±2.4 | 7.7±1.8 | 8.8±2.3 | 10.8±2.0 |
| 6 | 6.3±2.6 | 7.9±2.1 | 8.1±1.8 | 10.6±1.9 |
| 7 | 5.9±1.9 | 7.6±2.3 | 8.3±2.3 | 10.9±1.9 |
| 8 | 6.4±1.8 | 7.4±2.2 | 8.2±2.3 | 10.7±1.9 |
| 9 | 6.5±1.8 | 7.3±2.4 | 8.7±2.1 | 10.2±1.9 |
| 10 | 5.6±2.0 | 7.4±2.3 | 8.2±2.2 | 11.1±1.9 |
| Total | 6.0±2.3 | 7.4±2.2 | 8.3±2.1* | 10.7±1.9** |

Note ; p<0.05*, p<0.01**

류의 물질이 세포에 영향을 미침으로써 일어나게 된다 (Marin과 Prescott, 1961 ; Gatti와 Olivieri, 1973 ; Howard-Flanders와 Lin, 1973 ; Kato, 1973 ; Ikushima와 Wolff, 1974 ; Gibson과 Prescott, 1974 ; Perry와 Wolff, 1974). 자외선과 수종의 alkylating agents, 금속 등에 세포가

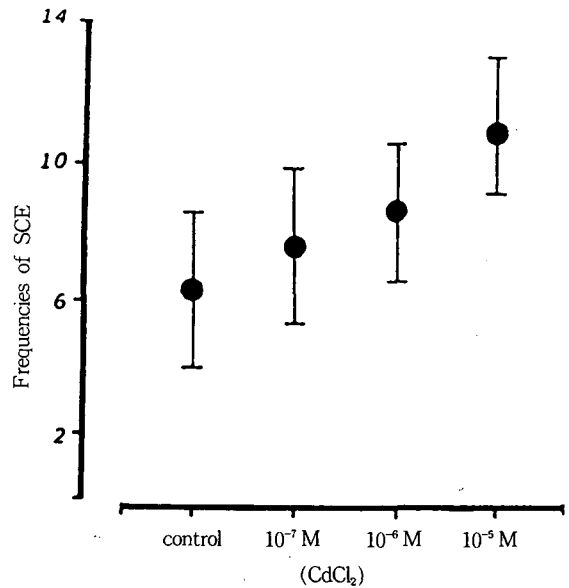


Fig. 5. Frequencies of sister chromatid exchanges in cells treated with CdCl₂ at various concentration

폭로된 후 형성되는 SCE는 여러 요인에 의한 세포의 DNA 손상후, 이의 수복과 매우 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 소견은 결국 DNA 손상후 일어나는 절제형수복(Kato, 1974)에 있어서 과오(error)때

문에 생기는 것이 SCE란 것을 암시하고 있다 하겠다. 그러므로 SCE의 형성은 DNA 손상과 이 손상을 수리, 회복하는 과정을 반영하고 있는 것이라 할 수 있을 것이다.

최근에 들어 SCE를 구별하는 새로운 기술이 개발되었는데 이 방법은 세포를 5-bromodeoxyuridine(BudR)으로 labelling하여 fluorochromes 혹은 Giemsa로 염색하는 것이다(Latt, 1973; Ikushima와 Wolff, 1974; Kato, 1974; Perry와 Wolff, 1974).

이 방법은 과거에 사용하던 ^3H -labelling 방법에 비하여 염색분체에서 아주 작은 segments의 교환도 찾아낼 수 있기 때문에 염색체를 labelling하는 BudR의 양을 적절하게 사용함으로써 SCE의 발현빈도를 명백하게 구분할 수 있을 뿐 아니라 그 조작이 매우 간단하다는 장점들이 있으며, 또한 염색체 이상의 발현성 보다 매우 예민하기 때문에(Kato와 Shimada, 1975; Solomon과 Bobrow, 1975; Perry와 Evans, 1975; Carrano 등, 1978) 현재로서는 돌연변이 물질의 검출법으로서 가장 각광을 받고 있다(Wolff, 1979).

이러한 연구에 사용할 수 있는 세포의 종류는 여러가지 있으나 특히 본 연구에 사용한 chinese hamster 유래의 CHO-K₁ 세포는 Puck 등(1958)에 의하여 수립된 난소 유래의 세포주로서 염색체의 수는 20개이며 특수배지나 배양기술을 요하지 않고 극히 안정되고 양호한 증식을 하며 염색체가 크고 그수가 사람이나 mouse에 비하여 절반보다도 더 작기 때문에 염색체의 관찰해석이 용이하여 세포 수준의 정량적 연구나 돌연변이 연구에 많이 이용되고 있다.

본 연구의 경우, 대조군의 세포당 SCE 발현빈도는 6.0이었고 그 범위는 5.4-6.5로서 실험횟수나 세포에 따라 약간의 차이가 있지만 Kato의 성적(Kato, 1977)인 Don-6 세포의 2.3이나 Ohno 등(1982)이 보고하는 Don 세포의 3.9에 비하면 빈도가 높은 것으로 나타났는데 이는 세포종의 차이에 기인된 것으로 생각된다. 즉 Kato(1977)는 자연발생 SCE 빈도에 영향을 미치는 영향인자로서 BudR 농도, 가시광선, 세포종과 배양조건 등을 제시하고 있으며 동일 세포종이라 할지라도 Don strain의 SCE 발현빈도는 4.6(1-10)으로 나타났으나 substrain으로 구별하면 어떤 것은 8.5(2-14), 어떤 것은 3.8(0-10)이라고 보고하면서 strain과 substrain에 따라 차이가 있다고 하였다.

또한 Rohr 등(1976)은 chinese hamster배양세포에 CdSO₄를 10^{-4}M - 10^{-8}M 로 희석하여 시간별로 작용시키는 실험에서 염색체 분석결과 10^{-4}M , 1시간 처리로서 염색체 이상을 관찰할 수 있었다고 보고하고 있으며, Bauchinger 등(1976)은 10^{-6}M , 16시간 처리로서 mitotic index의 현저한 감소가 있었다고 보고하였고 春木孝祐(1983)는 1검체당 20개의 분열 중기상중 4개 정도에서만 SEC의 형성을 관찰할 수 있었다고 한다.

본 연구의 경우 염화카드뮴 10^{-4}M 농도에서는 三澤信 등의 연구와는 달리 mitosis의 감소로 SCE의 관찰이 불가능했으며 10^{-5}M 농도에서는 세포당 SCE 발현빈도가 10.7(10.2-11.0), 10^{-6}M 농도에서는 8.3(8.1-8.8), 10^{-7}M 에서는 7.4(7.1-9.9)로서, 대조군에 비하여 첨가농도가 높아짐에 따라 SCE 발현빈도가 상승하거나 mitosis의 감소가 있는 것으로 보아 카드뮴은 변이원성을 가진 중금속임을 제시하고 있다 하겠다.

또한 염화카드뮴 처리후 SCE 발현빈도를 대조군에 대한 비로 표시하였을 때 염화카드뮴의 희석배수 증가에 따라 SCE 발현빈도의 비가 10^{-5}M 에서는 1.8배, 10^{-6}M 에서는 1.4배, 10^{-7}M 에서는 1.2배로서 하강하고 있다는 사실은 염화카드뮴의 SCE 발현성은 상호간에 인과관계 뿐만 아니라 용량반응관계도 성립될 수 있기 때문일 것이다.

그러나 春木孝祐(1983)는 염화카드뮴은 다른 중금속들에 비하여 대단히 낮은 용량반응관계가 있었다고 보고하여 본 연구와는 약간 다른 양상을 나타내었는데 이는 카드뮴의 희석농도가 10^{-4}M 인 고농도에서 SCE의 관찰이 가능하였기 때문이라고 생각되며 앞으로 이와 같은 고농도에 대한 연구 실험이 계속 되어야 할 것으로 생각된다.

또한 본 실험에서 염색체나 염색분체의 이상은 거의 관찰되지 않았음에 비하여, SCE의 발현빈도는 유의하게 나타난 것은 SCE가 포유동물 세포의 돌연변이를 검정하는데 있어서, 매우 민감하고 유익한 지표가 될 수 있음을 다시한번 확인하는 것으로 생각된다.

V. 결 론

염화카드뮴의 변이원성을 관찰할 목적으로 chinese hamster ovary K₁ 세포에 대한 카드뮴을 농도별로 처리하여 자매염색 분체교환 발현성에 관한 조사를 실시하여 얻은

결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 염화카드뮴 10^{-4} M에서는 세포들을 확인할 수는 있었으나 분열세포를 얻을 수는 없었다.
2. 염화카드뮴 10^{-5} M과 10^{-6} M에서의 세포당 자매염색 분체 교환 발현빈도는 각각 10.7 ± 1.9 와 8.3 ± 2.1 이었으며 이는 대조군(6.0 ± 2.3)에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).
3. 염화카드뮴 10^{-6} M에서 10^{-7} M까지에서는 염화카드뮴의 농도와 세포당 자매염색분체 교환발현빈도 상호간에 용량 반응 관계가 있었다.

참 고 문 헌

- Bauchinger M, Schmid D. *Chromosomenanalyse bei Verkehrs-pollizisten mit erhoheter Bleilast. Mutation Res 1972; 16 : 407-412*
- Bauchinger ME, Schmid E, Einbrodt HJ, Dresp J. *Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational lead and cadmium exposure. Mutation Res 1976; 40: 57-62*
- Bauchinger M, Rohr G. *Chromosome analyses in cell cultures of Chinese hamster after application of CdSO₄. Mutation Res 1976; 40: 102-103*
- Baum J, Worthen HG. *Induction of amyloidosis by cadmium. Nature 1967; 213: 1040*
- Beek B, Obe G. *The human leukocyte test system, VI, The use of sister chromatid exchanges as possible indicators for mutagenic activities. Hum Genet 1975; 29: 127-134*
- Bender MA, Griggs HG, Bedford JS. *Recombinational DNA repair and sister chromatid exchanges. Mutation Res 1974; 24: 117-123*
- Carrano AV, Thomson LH, Lindle PA, Minkler JL. *Sister chromatid exchange as an indicator of mutagenesis. Nature 1978; 271: 551-553*
- Deknudt GH, Leonard A, Ivanov B. *Chromosome aberrations observed in male workers occupationally exposed to lead. Environ Physiol Biochem 1973; 3: 132-138*
- Evans HJ. *What are sister chromatid exchanges? Proc Nat Acad Sci 1974; 71: 3162-3166*
- Franca M, Angelo GL. *Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in chinese hamster cells treated in vitro with hexavalent chromium compounds*
- Friberg KE. *Health hazard in the manufacture of alkaline accumulators with special references to chronic cadmium poisoning. Acta Med Scand 1950; 10: 238*
- Gatti M, Oliviert G. *The effect of X-rays on labeling pattern of M1 and M2 chromosomes in chinese hamster cells. Mutation Res 1973; 17: 101-112*
- Gibson DA, Prescott DM. *Induction of sister chromatid exchanges in chromosomes of rat kangaroo cells by tritium incorporated into DNA. Exp Cell Res 1974; 71: 397-402*
- Holden H. *Cadmium fume. Ann Occup Hyg 1965; 8: 51*
- Howard-Flanders P, Lin PF. *Genetic recombination induced by DNA crosslinks in repressed phage. Genetics Suppl 1973; 73: 85-90*
- Humperdinck K. *Kadmium und Lungenkrebs. Med Klin 1968; 63: 948-951*
- Ikushima T, Wolff S. *Sister chromatid exchanges induced by light flashes to 5-bromodeoxyuridine and 5-iododeoxyuridine-substituted chinese hamster chromosome. Exp Cell Res 1974; 87: 15-19*
- Kato H, and Shimada H. *Sister chromatid exchanges induced by mitomycin C, A new method of detecting DNA damage at chromosome level. Mutation Res 1975; 78: 459-464*
- Kato H. *Induction of sister chromatid exchanges by chemical mutagens and its possible relevance to DNA repair. Exp Cell Res 1973; 85: 383-390*
- Kato H. *Induction of sister chromatid exchanges by UV light and its inhibition by caffeine. Exp Cell Res 1973; 82: 383-390*
- Kato H. *Mechanisms for sister chromatid exchanges and their relation to the production of chromosomal aberrations. Chromosoma 1977; 59: 179-191*
- Kato H. *Photoreactivation of sister chromatid exchanges induced by ultraviolet irradiation. Nature 1974; 249: 552-553*
- Kato H. *Spontaneous and induced sister chromatid exchanges as revealed by the BudR-labelling method. International Review of cytology 1977; 49: 55-97*
- Kato H. *Spontaneous sister chromatid exchanges detected by a BudR-labelling method. Nature 1974; 251: 70-72*
- Kazantzis G. *Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigments workers. QJ Med 1963; 32: 165*
- Kihlman BA. *Sister chromatid exchanges in Vicia faba, II, Effects of thio tepla, caffeine and 8-ethoxy-caffeine on the frequency of SCE's. Chromosoma 1975; 51: 11-18*
- Lane KE, Campbell AC. *Fetal emphysema in two men making a copper cadmium alloy. Brit J Ind Med 1954; 11: 11*
- Latt SA. *Microfluorometric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosome. Pro Nat Acad Sci 1973; 70: 3395-3399*
- Latt SA. *Sister chromatid exchanges, indices of human chromosome damage and repair: Detection by fluorescence and induction by Mitomycin C. Proc Nat Acad Sci 1974; 71: 3162-3166*
- Marin G, Prescott DM. *The frequency of sister chromatid exchanges following exposure to varying doses of [3H] thymidine or X-rays. J cell Biol 1961; 21: 159-167*

- Oehlkers, Friedrich. *Chromosome breaks influenced by chemicals. Heredity Suppl* 1953; 6: 95-105
- Ohno H, Hanaoka F, Yamada M. *Inducibility of sister chromatid exchanges by heavy-metal ions. Mutation Res* 1982; 104: 141-145
- Paton GR, Allison AC. *Chromosome damage in human cell culture induced by metal salts. Mutation Res* 1972; 16: 332-336
- Perry P, Evans HJ. *Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. Nature* 1975; 258: 121-125
- Perry P, Wolff S. *New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. Nature* 1974; 251: 156-158
- Piscator M. *Proteinuria in chronic cadmium poisoning. Arch Environ health* 1966; 12: 335
- Potts SL. *Cadmium proteinuria. The health of battery workers exposed to cadmium oxide dust. Am Occup Hyg* 1965; 8: 56
- Pubk TT, Cieciora SJ, Rovinson A. *Genetics of somatic mammalian cells, III, Long term cultivation of euploid from human and animal subjects. J Exp Med* 1958; 108: 945-959
- Rohr G, Bauchinger M. *Chromosome analyses in cell cultures of the chinese hamster application of cadmium sulphate. Mutation Research* 1976; 40: 125-130
- Savage JRK. *Chromosomal aberration as tests for mutagenicity. Nature* 1975; 258: 103-104
- Schmid E, Bauchinger M, Pietruck S, Hall G. *Die cytogenetische wirkung von Biei in menschlichen peripheren Lymphocyten in vitro und in vivo. Mutation Res* 1972; 16: 401-406
- Shafer DA. *Replication bypass model of sister chromatid exchange and implications for Bloom's syndrome and Fanconi's anemia*
- Shiraishi Y, Kurahashi H, Yosida TH. *Chromosomal aberrations in cultured human leucocytes induced by cadmium sulfide. Proc Japan Acad* 1972; 48: 133-137
- Solomon E, Bobrow M. *Sister chromatid exchanges-a sensitive assay of agents damaging human chromosome. Mutation Res* 1975; 30: 273-278
- Takehisa S. *Induction of sister chromatid exchanges by chemical agents, In: Sister Chromatid Exchanges, New York, 1982, pp.87-147*
- Taylor JH. *The organization and duplication of genetic material. Montreal, University of Toronto Press, 1950, pp.63-78*
- Townshend RH. *A case of acute cadmium pneumonitis. Lung function test during a four year follow-up. Brit J Ind Med* 1968; 25: 68
- Tsuchia K. *Causation of Ouch-ouch disease. Kejo Med* 1970; 73: 854
- Vigliani EC. *The biopathology of cadmium. Am Ind Hyg Assoc J* 1969; 30: 329
- Wolff S, Bodycote J, Painter RB. *Sister chromatid exchanges induced in chinese hamster cells by UV irradiation of different stages of the cell cycle: the necessity for cells to pass through S. Mutation Res* 1974; 25: 73-81
- Wolff S. *Sister chromatid exchange, the most sensitive mammalian system for determining the effects of mutagenic carcinogens. New York, Academic Press, 1979, pp.229-246*
- Zavon MR, Meadows CD. *Vascular sequelae to cadmium fume exposure. Am Ind Hyg Assoc J* 1970; 31: 180
- 三澤信, 川小博正, 阿高達生. 各種金屬化合物と姉妹染色分體交換
- 春木孝祐. 細胞毒性びに姉妹染色體交換誘起性かうみた金屬化合物の毒性に關する研究. 阪市醫誌 1983; 32(2): 193