

마우스 골수세포의 중기염색체 분석 및 미소핵 검사를 이용한 피폭선량 평가법의 개발

전남대학교병원 핵의학과

민정준 · 범희승 · 김영호 · 윤현중 · 김지열

Development of a Noble Dosimetry Using Metaphase Analysis and Micronuclei Assay of Bone Marrow Cells in Mice

Jung-Jun Min, M.D., Hee-Seung Bom, M.D., Young-Ho Kim, Ph.D.,
Hyun-Joong Yoon, M.D. and Ji-Yeul Kim, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Chonnam University Hospital, Kwangju, Korea

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to develop in vivo dosimetries using both chromosomal aberrations and micronuclei in mice to assess biological effects of radiations. **Materials and Methods:** Five each mice were irradiated with 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10 Gy of Cs-137 gamma-rays. We scored numbers of chromosomal aberrations in metaphase spreads and numbers of micronuclei in bone marrow smears under light microscope, and obtained the dose-response relationships. We also examined the relationship between the two dose-response curves. **Results:** The frequency of both chromosomal aberrations and micronuclei increased with dose, in a linear-quadratic manner. The delta, beta, and alpha coefficients were 0.0176, 0.0324, and 0.0567 for metaphase analysis ($r=1.0$, $p<0.001$) and 0.0019, 0.0073, and 0.0506 for micronuclei assay ($r=1.0$, $p<0.001$). The frequency of chromosomal aberrations and micronuclei in different radiation doses was significantly correlated ($r=0.99$, $p<0.01$). **Conclusion:** In vivo dosimetry using either metaphase analysis or micronucleus assay was feasible in mice. These methods could be useful to evaluate biological effects of radiation. (Korean J Nucl Med 2000;34:74-81)

Key Words: Bone marrow, Chromosomal aberration, Micronucleus, Metaphase analysis, Micronuclei assay, Biological dosimetry

서 론

Received Sep. 21, 1999; revision accepted Jan. 20, 2000
Corresponding Author: Hee-Seung Bom., Department of
Nuclear Medicine, Chonnam University Hospital 8 Hak-
dong, Kwangju 501-757, Korea
Tel: 062-220-5641, Fax: 062-232-0232
E-mail: hsbom@chonnam.chonnam.ac.kr
* 이 연구는 1997년도 학술진흥재단 자유공모연구비 지
원을 받아 수행되었음.

방사선의 산업적, 의학적 이용이 날로 증가하는
추세에서 방사선 피폭시에 초래될 수 있는 부작용
에 대한 대비 뿐만 아니라 피폭선량을 되도록 빠른
시간 안에 정확히 측정해내고 그 유형 및 정도에
따른 의료대책을 세우는 것이 절실히 요망된다. 특
히 물리적 선량계를 착용하지 않고 피폭되었을 경

우 피폭선량을 측정하기 위해서는 세포유전학적인 방법으로 림프구나 섬유아세포에서 염색체 이상의 빈도를 이용하는 법,^{1,10)} 이핵세포나 다염성 적혈구 내의 미소핵 빈도를 이용하는 법이 있고,^{1,11-18)} 그 밖의 방법으로 피폭자의 뇌파검사를 이용하는 법, 혈액이나 요의 분석법, 전신 계측기법, 정량적 DNA 손상 측정법 등이 있다.¹⁾ 특히 방사선 조사 후 림프구에서 보이는 염색체 이상의 빈도로써 피폭선량을 추정해 내는 방법은 시간적 제약이 따르지만 개인차가 적고 방사선량을 비교적 정확히 반영하므로 생물학적 선량측정방법으로 선호되는 방법이다.

생물학적 선량측정법은 전신 및 부분피폭 선량의 평가가 가능하고, 외부 및 내부 피폭의 선량 평가, 현재 및 과거피폭에 대한 선량평가가 가능하며, 유효피폭선량을 반영하여 치료여부를 결정할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 생물학적 선량측정은 세포의 배양조건이나 수확과정 또는 슬라이드 제작방법에 따라 영향을 받아 실험실간에 측정오차가 있을 수 있으므로 각 실험실마다 표준 선량반응 곡선을 구하는 것이 바람직하다.^{19,20)}

따라서 저자들은 마우스를 직접 방사선 조사한 다음 염색체 이상과 미소핵을 관찰하여 표준선량 반응곡선을 얻어내어 방사선 피폭시 불안정염색체나 미소핵의 빈도로부터 생물학적 선량측정을 함으로써 피폭자의 흡수선량을 신속, 정확하게 평가할 수 있는 피폭선량 평가법을 개발하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 실험 대상

ICR계 수컷 마우스를 대상으로 하였다. 중기염색체 분석법은 각각의 방사선 조사군에 5마리의 마우스를 대상으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10 Gy를 조사하고 대퇴골의 골수를 추출하여 시행하였고, 미소핵 검사법은 0, 1, 2, 3, 4 Gy를 조사한 후 대퇴골의 골수를 추출하여 시행하였다.

2. 방사선 조사 및 골수세포채취

방사선 조사는 Cs-137 조사기(central dose rate=654 Gy/h, Gammacell 3000 Elan, Nordion, Canada)를 사용하였다. 방사선을 조사하고 24시간 후에 마우스를 희생시킨 다음 골수를 시험관에 추출하여 15% 우태아혈청(fetal bovine serum)이 첨가된 RPMI 1640 배지에 혼합하였다.

3. 중기염색체 분석법

Colcemid 0.1 ml을 첨가하여 중기상태에서 분열을 억제시킨 후 2시간 동안 37℃ 수조에서 배양하였다. 배양이 끝난 시험관은 1200 rpm으로 10분간 원심분리한 다음 상층액은 버리고 저장액(0.075 M KCl)을 6 ml씩 각각 분주하고 잘 섞은 후 37℃ 수조에서 10분간 방치하였다. 고정액 5 ml를 섞고 15분간 냉장보관한 다음 1200 rpm으로 10분간 원심분리하고 상층액을 버리고 다시 고정하였는데, 이 과정을 두차례 반복하여 여분의 상층액은 버리고 침전된 세포응집체를 잘 섞은 다음 슬라이드 글라스 위 30 cm 높이에서 한 두 방울 떨어뜨려 고루 퍼지게 하고 공기중에서 건조시킨 뒤 Giemsa 용액으로 염색하였다.

4. 미소핵 검사법

15% FBS가 첨가된 RPMI 배지와 골수세포를 혼합한 시험관을 원심분리(1500 rpm, 10분)하고 상층액을 제거후 잘 섞은 다음 도말하여 슬라이드 표본을 만들고 Wright 염색을 하였다.

5. 현미경 검경 및 계수

1) 중기염색체 분석법

염색된 표본은 현미경하에서 100배의 배율로 관찰하여 핵분열 중기의 세포를 찾아 1000배로 확대 관찰하였다. 이때 세포당 염색체 수가 46개 전후인지 확인하고 그 숫자가 부족하거나 염색체 밀도가 염색체 이상의 빈도를 판정하기에 부적합한 것은 관찰에서 제외시켰다. 마우스의 중기세포에서 관찰된 반지형과 이중 중심체형 염색체의 숫자를 계수하고 각 군의 평균치를 서로 비교하였다. 하나의 염

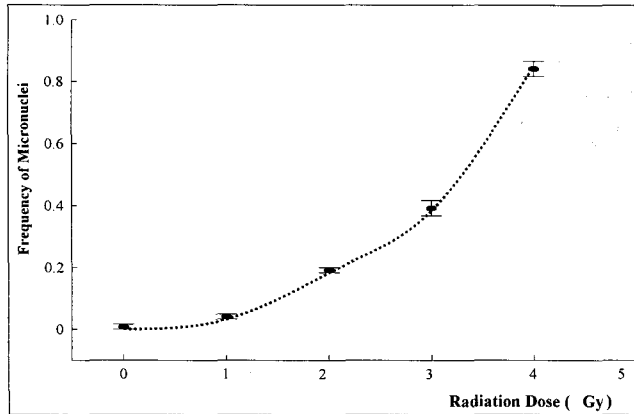


Fig. 1. The dose-response curve obtained by scoring cells with chromosomal aberrations shows linear quadratic dose response equation, $YDR=0.0176+0.0324D+0.0567D^2$.

색체 중에서 3개 이상의 중심체가 보일 때에는 그 중심체의 수효에서 1을 뺀 횟수만큼을 이중 중심체형 염색체로 간주하였다.

2) 미소핵 검사법

중기염색체 분석법과 같은 방법으로 현미경하에서 관찰하여 마우스 골수세포에서 다염성적혈구를 1,000개씩 세어서 그 중 세포질에 존재하는 미소핵을 계수하였다.

6. 통계분석

관찰한 세포당 불안정 염색체의 빈도(YDR)와 흡수선량(D)과의 관계식, 즉 표준선량반응곡선, $Ydr=\gamma+\beta D+\alpha D^2$ 을 얻고 α , β 및 γ 값은 선형회귀분석에 의해 구했다.

관찰한 다염성적혈구에서의 미소핵의 빈도(F(mn))와 흡수선량(D)과의 관계식, 즉 표준선량반응곡선, $F(mn)=\gamma+\beta D+\alpha D^2$ 을 얻고 α , β 및 γ 값은 선형회귀분석에 의해 구했다.

중기염색체 분석법에서 불안정 염색체의 빈도와 미소핵 검사법에서 미소핵의 빈도간에 상관관계를 상관분석을 통하여 시행하였다.

결 과

1. 중기염색체 분석법의 결과

각각의 실험군에서 관찰한 세포당 불안정염색체의 수와 빈도는 Table 1에 나타내었다. 중기 염색체에서 이중 중심체형 염색체와 반지형 염색체의 빈도를 나타내는 Ydr 값은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10 Gy에서 각각 0.002, 0.107, 0.330, 0.625, 1.055, 1.662, 5.843 이었다.

선량-반응관계를 선형회귀분석한 결과 방사선량(D)과 염색체 이상의 빈도(YDR)와의 관계는 $YDR=0.0176+0.0324D+0.0567D^2$ ($r=1.0$, $p<0.001$)으로 나타났고, 그래프는 Fig. 1에 나타내었다.

2. 미소핵 검사법의 결과

각각의 실험군에서 다염성적혈구에서 관찰된 미소핵의 수와 빈도는 Table 2에 나타내었다. 다염성적혈구에서 나타나는 미소핵의 빈도를 나타내는 MN 값은 0, 1, 2, 3, 4 Gy에서 각각 0.001, 0.062, 0.218, 0.478, 0.841이었다.

선량-반응관계를 선형회귀분석한 결과 방사선량(D)과 미소핵의 빈도(F(mn))와의 관계는 $F(mn)=0.0019+0.0073D+0.0506D^2$ ($r=1.0$, $p<0.001$)으로 나타났고, 그래프는 Fig. 2에 나타내었다.

Table 1. Frequency of Chromosomal Aberrations according to Radiation Doses

Dose (Gy)	Numbers of mouse	Cells scored	D*	R [†]	D+R [‡]	YDR [§]	S.D.
0	5	3,021	3	2	5	0.002	0.002
1	5	3,011	193	128	321	0.107	0.005
2	5	1,032	201	137	338	0.330	0.055
3	5	1,022	384	255	639	0.625	0.045
4	5	1,000	633	422	1,055	1.055	0.066
5	5	370	369	246	615	1.662	0.190
10	5	255	894	596	1,490	5.843	0.672

* Total numbers of dicentric chromosomes.

† Total numbers of ring chromosomes.

‡ Total numbers of chromosomal aberrations (dicentric chromosomes + ring chromosomes).

§ Frequency of chromosomal aberrations per cell.

|| Standard deviation.

Table 2. Frequency of Micronuclei according to Radiation Doses

Dose (Gy)	Numbers of mouses	Cells scored	Total numbers of MN*	F(MN) [†]	S.D. [‡]
0	5	5,121	5	0.001	0.001
1	5	5,021	310	0.062	0.005
2	5	4,975	1,086	0.218	0.015
3	5	4,785	2,274	0.478	0.046
4	5	4,555	3,873	0.841	0.066

* Total numbers of micronuclei

† Frequency of micronuclei per polychromatic erythrocytes

‡ Standard deviation

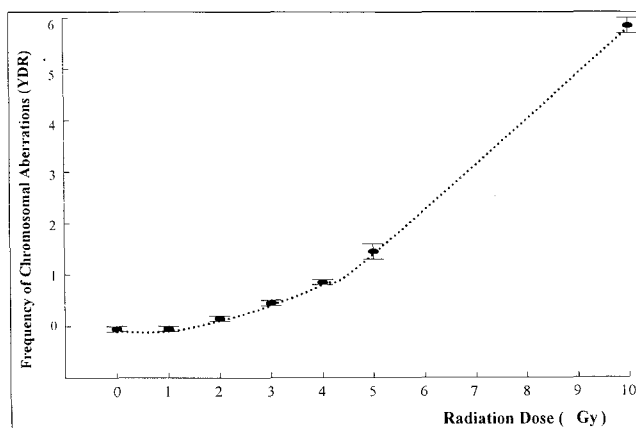


Fig. 2. The dose-response curve obtained by scoring micronuclei in polychromatic erythrocytes shows linear quadratic dose response equation, $F(mn)=0.0019+0.0073D+0.0506D^2$.

3. 중기염색체 분석법과 미소핵 검사법의 상관관계

생물학적 선량계로서 두 검사법의 호환성을 알아보기 위해 상관관계 분석을 해 본 결과 중기염색체 분석법과 미소핵 검사법에서 계수된 방사선량에 따른 불안정염색체의 출현빈도와 미소핵의 출현빈도 사이에는 매우 강한 상관관계를 보였다($r=0.99$, $p<0.01$).

고 찰

본 연구에서는 마우스를 Cs-137 γ -ray로 전신조사한 다음 골수세포를 추출하여 중기염색체 검사법과 미소핵 검사법을 통하여 방사선량별 염색체이상의 빈도를 관찰하고 이를 통하여 표준선량반응곡선을 얻어내어 방사선이 인체 골수세포에 미치는 영향을 파악하며 이 두 가지 검사법이 이미 인체 말초혈액을 이용한 피폭선량을 평가하는데 적합함을 입증하였고, 특히 이 두 가지의 방법이 매우 강한 상관관계를 나타내는 바 서로 보완적으로 사용할 수 있음을 확인하였다.

중기염색체 분석법에서 방사선조사를 받지않은 세포에서는 염색체 이상을 거의 발견할 수 없었고 대체로 선량이 증가함에 따라 염색체이상의 빈도는 증가했다. 또한 3 Gy 이상의 고선량에서는 관찰세포의 60%이상에서 염색체 이상이 관찰되었고, 5 Gy 이상에서는 관찰한 세포의 대부분에서 염색체 이상이 관찰되었다. 따라서 급성 전신조사시 골수증후군이 발생하는 선량이자 마우스의 LD50 범위인 7 Gy를 조사받을 경우 모든 골수세포에서 불안정 염색체가 발견된다는 사실을 알 수 있다. 방사선량(D)과 이중 중심체형 염색체와 반지형 염색체이상의 빈도(YDR)와의 관계식 $YDR = \gamma + \beta D + \alpha D^2$ 에서는 선량수준에 따라 선량반응 관계식의 계수가 다소의 차이가 있을 수 있겠으나 본 실험에서 α 값은 0.0567이었고 β 값은 0.0324이었으며 γ 값은 0.0176이었다.

미소핵 검사법에서도 방사선조사를 받지않은 다염성 적혈구에서는 미소핵을 거의 발견할 수 없었

고 대체로 선량이 증가함에 따라 미소핵의 빈도는 증가했다. 미소핵 검사법에서는 5 Gy 이상의 선량에서는 미소핵의 계수가 힘들어 중기 염색체 분석법과는 달리 5 Gy 이하의 선량에서 미소핵의 빈도를 계수하였다. 따라서 미소핵 검사법은 고선량 피폭시의 방사선량을 측정하는데 부적합함을 알 수 있다. 방사선량(D)과 미소핵의 빈도(F(mn))와의 관계식 $F(mn) = \gamma + \beta D + \alpha D^2$ 에서는 α 값은 0.0506이었고 β 값은 0.0073이었으며 γ 값은 0.0019이었고, 중기 염색체 분석법과 미소핵 검사법에서의 표준선량곡선의 관계식은 매우 강한 상관관계를 나타내었다($r=0.99$, $p<0.01$).

지금까지 말초혈액과 골수세포를 이용한 방사선 피폭선량 평가에 관한 연구는 국내외적으로 많이 이루어져 왔다.^{2,18,21)} Preston 등⁸⁾이나 Clemenger 등⁹⁾은 차이니즈 햄스터나 토끼같은 동물을 이용하여 체내 및 체외에서 각각 동일한 선량으로 방사선 조사 후 임파구에서 관찰한 염색체 이상의 빈도를 비교하여 두 가지 상황에서의 결과가 동일한 것을 보고 사람에서도 말초혈액을 체외에서 방사선 조사하여 이를 전신 방사선 피폭의 상황과 동일시하여도 된다는 사실을 증명하였다. Guedeney 등¹⁰⁾은 원숭이를 전신에 방사선 조사하여 얻은 불안정 염색체의 빈도와 사람의 혈액을 체외에서 방사선 조사하여 얻은 결과와 비교하여 이 둘이 잘 부합되므로 사람에서 채혈된 말초혈액에 대한 방사선 조사로 얻어진 결과로 체내 전신 방사선 조사의 상황을 추정함이 가능함을 주장하였다. Preston 등²¹⁾은 방사선을 포함한 독성물질에 의한 염색체 이상 유발을 나타내는데 생체내 실험의 경우 골수세포가 가장 적합하고 생체의 실험에 있어서는 림프구를 포함한 백혈구와 포유동물 세포주가 적합하며, 골수세포와 림프구에서의 염색체 이상 유발의 결과가 상호 부합됨을 보고하였다. 따라서 본 연구자들은 전신피폭의 동물모델에서 골수세포에서 관찰된 불안정 염색체와 미소핵의 빈도가 방사선량별로 어떠한 변화를 가지는지, 그리고 이 두 가지의 검사법이 어느 정도의 상관관계를 가지는지가 관심의 대상이 되었다.

다량의 방사능에 의해 사망에 이르는 급성증후군

은 원인 및 시기별로 골수증후군, 위장관증후군, 중추신경증후군의 세가지로 분류된다.^{22,23)} 이 중 골수증후군은 3 Gy에서 10 Gy가량의 γ -선에 의한 전신피폭시 나타나는 것으로 세포분열 및 증식능력이 있는 혈액전구세포들이 대량으로 사멸함에 따라 수주일 후에 적혈구, 백혈구 및 혈소판의 수치가 급격히 감소하게 되며 이로 인한 이차적인 빈혈, 감염 및 출혈 등으로 피폭자가 사망하게 된다. 이 증후군으로 인한 사망은 피폭 후 30일 경에 가장 높은 빈도를 보이며 약 60일 경까지도 생길 수 있다.²³⁾

위장관증후군은 10 Gy 이상의 γ -선에 의한 전신피폭시 나타나는 것으로 주로 위장관점막세포의 급격한 대량사멸로 인한 특징적인 위장증상이 나타나며 대부분 3일 내지 10일 정도에 사망하게 되는데 이때에는 오심, 구토, 식욕감퇴 및 심한 설사와 이에 따르는 체액손실, 전해질평형의 파괴가 주된 병태생리이다. 중추신경증후군은 약 50 Gy 이상의 γ -선에 의한 전신피폭시 초래되는 중추신경계의 비가역적인 손상에 의한 것으로서 피폭자는 피폭도중 혹은 직후부터 심한 진신증상을 나타내고 빠르면 수 분에서 수 시간 내에, 늦어도 수 일 이내에 모두 사망하게 된다. 이 중추신경증후군의 병태생리는 급격한 신경세포의 괴사와 이에 동반되는 뇌부종으로 인한 뇌압상승이고 아직까지 이 중추신경증후군을 치료하는 방법은 없다.²³⁾

방사선 피폭사고 발생시 피폭자들에 대한 의학적인 조치는 일단 사고시 동반된 손상에 대한 응급처치를 시행한 후 환자가 받은 전신피폭선량과 나타나는 임상증상 및 징후에 따라 구별되어야 한다. 중추신경증후군이나 위장관증후군이 발생할 정도로 고선량에 피폭된 경우에는 어떠한 조치를 취하여도 피폭자를 살릴 수 있는 가능성이 거의 없으나 골수증후군이 생길 정도의 선량에 피폭된 경우에는 적극적인 의학적인 조치를 취함으로써 치명적인 단계를 극복하여 피해자의 생존율을 높일 수 있다. 이때 피폭자의 흡수선량을 빨리 그리고 정확하게 알 수 있다면 치료가 없이도 곧 회복이 가능한 피해자들에 대하여는 가능한 한 최소한의 의료를 제공하면서 관찰하고, 적극적인 의료조치를 취할 경우 회생가능성이 비교적 큰 치료자들에 대하여는 조기에

치료를 행함으로써 인적 그리고 물적 의료자원을 효율적으로 활용할 수 있겠다.²²⁾ 따라서 방사선 피폭사고 후 단시간내에 피폭량을 확인할 수 있는 생물학적 선량계측 체계가 필요하며 말초혈액 림프구에 나타나는 염색체 이상의 빈도를 이용한 선량계측은 이러한 목적에 매우 적합하고, 골수를 이용한 검사법이 말초혈액을 이용한 피폭선량을 평가하는데 적합하다는 이전의 연구²¹⁾를 근거로 하여 방사선에 가장 민감한 골수세포를 이용한 표준선량반응곡선은 방사선에 의한 장애의 정도를 예측하는데 유용한 자료가 될 수 있을 것으로 사료되었다. 물론 실험실마다 같은 선량수준에서 실험하더라도 방사선의 조사방법, 배양 및 수확방법의 차이, 관찰자간의 차이 등으로 선량-반응관계식의 계수는 큰 차이가 있을 수 있겠으나 각자의 방법으로 구해낸 표준선량반응곡선을 이용하여 계산된 피폭량은 일치한다.^{19,20)} 특히 중기염색체 분석법과 미소핵 검사법을 병행할 경우 4 Gy 이하의 선량을 피폭받았을 경우 검사법이 간단하고 단시간에 계수할 수 있는 미소핵 검사법이 매우 유용할 것으로 사료되었다.

요 약

목적: 마우스를 전신조사한 다음 골수세포를 추출하여 중기염색체 분석법과 미소핵 검사법으로 방사선량별 염색체 이상의 빈도를 관찰하고 이를 통하여 표준선량반응곡선을 얻어내어 방사선이 인체 골수세포에 미치는 영향을 추정하기 위해 이 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** ICR계 마우스를 대상으로 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10 Gy를 조사하고 대퇴골의 골수를 추출하여 중기염색체 분석법을 시행하였고, 0, 1, 2, 3, 4 Gy를 조사한 후 미소핵 분석법을 시행하였다. 각각의 조사량에 따라 중기염색체에서 이중 중심체형 염색체와 반지형 염색체를 계수하였고, 다염성적혈구에서 관찰된 미소핵을 계수하였다. **결과:** 중기염색체에서 이중 중심체형 염색체와 반지형 염색체의 빈도를 나타내는 Ydr 값은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10 Gy에서 각각 0.002, 0.107, 0.33, 0.625, 1.055, 1.662, 5.843이었고 선량-반응관계를 선형회귀분석한 결과 방사선량(D)과 염색체이상 빈도

(YDR)와의 관계는 $YDR=0.0176+0.0324D+0.0567D^2$ ($r=1.0, p<0.001$)으로 나타났다. 다염성적혈구에서 관찰된 미소핵은 0, 1, 2, 3, 4 Gy에서 각각 0.001, 0.062, 0.218, 0.478, 0.841로 방사선량(D)과 미소핵의 빈도(F(mn))와의 관계는 $F(mn)=0.0019+0.0073D+0.0506D^2$ ($r=1.0, p<0.001$)로 나타나 선량에 따른 염색체이상의 빈도는 이차함수식으로 증가함을 알 수 있었다. 두 가지의 검사방법간에는 매우 강한 상관관계를 나타내었다($r=0.99, p<0.01$). 결론: 마우스의 골수세포에서 중기염색체 분석법과 미소핵 검사법은 생체 내의 피폭선량을 평가하는데 매우 유용하였고, 이 두 가지 검사법 중 어느 방법을 사용하여도 방사선에 의한 생물학적 효과를 평가할 수 있을 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

- 1) Lloyd DC, Edwards AA. Biological dosimetry after radiation accidents. In: Obe G, Natarajan AT, editors. Chromosomal aberrations; basic and applied aspects. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 212-23.
- 2) Kim ES, Kim MS, Seo DS, Jeong NI, Rho SI, Lee JY, et al. Chromosomal aberrations induced by in vitro irradiation of ¹³¹I. *Korean J Nucl Med* 1994;28:133-40.
- 3) Balackrshnan S, Rao SB. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of occupational workers exposed to low levels of ionising radiation. *Mutat Res* 1999;442:37-42.
- 4) Ramalho AT, Costa ML, Oliveira MS. Conventional radiation-biological dosimetry using frequencies of unstable chromosome aberrations. *Mutat Res* 1998;404:97-100.
- 5) Edwards AA. The use of chromosomal aberrations in human lymphocytes for biological dosimetry. *Radiat Res* 1997;148:S39-44.
- 6) Chambrette V, Laroche P, Lataillade JJ, Voisin P. Technical report: effect of cryopreservation on chromosomal aberration yield in irradiated lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 1996;70:671-5.
- 7) Catena C, Conti D, Del Nero A, Righi E. Cytogenetic dosimetry: dose-effect curves and a methodological comparison. *Med Lav* 1993;84:133-46.
- 8) Preston RJ, Brewen JG, Jones KP. Radiation-induced chromosome aberrations in Chinese hamster leukocytes. A comparison of in vivo and in vitro exposures. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1972;21:397-400.
- 9) Clemenger JF, Scott D. A comparison of chromosome aberration yields in rabbit blood lymphocytes irradiated in vitro and in vivo. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1973;24:487-96.
- 10) Guedeney G, Malarbet JL, Doloy MT. Chromosomal aberrations in cynomolgus peripheral lymphocytes during and after fractionated whole-body gamma-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1989;55:861-70.
- 11) Bom HS, Kim JY. Genotoxicity of therapeutic dose of ¹³¹I analyzed by micronuclei test in the mouse bone marrow. *Korean J Nucl Med* 1993;27:112-7.
- 12) Streffer C, Muller WU, Kryscio A, Bocker W. Micronuclei-biological indicator for retrospective dosimetry after exposure to ionizing radiation. *Mutat Res* 1998;404:101-5.
- 13) Vral A, Louagie H, Thierens H, Philippe J, Cornelissen M, de Ridder L. Micronucleus frequencies in cytokinesis-blocked human B lymphocytes after low dose gamma-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1998;73:549-55.
- 14) Paillolle N, Voisin P. Is micronuclei yield variability a problem for overexposure dose assessment to ionizing radiation? *Mutat Res* 1998;413:47-56.
- 15) Mill AJ, Wells J, Hall SC, Butler A. Micronucleus induction in human lymphocytes: Comparative effects of X rays, alpha particles, betaparticles and neutrons and implications for biological dosimetry. *Radiat Res* 1996;145:575-85.
- 16) Silva MJ, Carothers A, Dias A, Luis JH, Piper J, Boavida MG. Dose dependence of radiation-induced micronuclei in cytokinesis-blocked human lymphocytes. *Mutat Res* 1994;322:117-28.
- 17) Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique and its application to genotoxicity studies in human populations. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl):101-7.
- 18) Thierens H, Vral A, de Ridder L. Biological dosimetry using the micronucleus assay for

- lymphocytes: interindividual differences in dose response. *Health Phys* 1991;61:623-30.
- 19) Lloyd DC, Edwards AA, Prosser JS, Barjaktarovic N, Brown JK, Horvat D, et al. A collaborative exercise on cytogenetic dosimetry for simulated whole and partial body accidental irradiation. *Mutat Res* 1987;179:197-208.
 - 20) Bianchi M, Bianchi NO, Brewen JG, Buckton KE, Fabry L, Fischer P, et al. Evaluation of radiation-induced chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes in vitro: result of an IAEA-coordinated programme. *Mutat Res* 1982;96:233-42.
 - 21) Preston RJ, Au W, Bender MA, Brewen JG, Carrano AV, Heddle JA, et al. Mammalian in vivo and in vitro cytogenetic assays: a report of the U.S. EPA's gene-tox program. *Mutat Res* 1981;87:143-88.
 - 22) Cronkite EP. A historical perspective on the therapy of total-body radiation injury. In: Brown D, Weiss JF, Mac Vitte TJ, Pillai MV, editors. *Treatment of radiation injuries*. 1st ed. New York: Plenum press; 1990. p. 183-93.
 - 23) Pizzarello DJ, Witcofski RL. *Medical radiation biology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1982. p. 134-45.
-