

## 태아시기의 방사선 노출에 의한 마우스 뇌 발달에 미치는 영향에 관한 형태학적 연구

이중환 · 오 현 · 김세라 · 이해준 · 김태환\* · 이윤실\* · 김성호

전남대학교 수의과대학

\*한국원자력병원

(2001년 7월 12일 게재승인)

## Morphological study on effect of radiation in developing mouse brain after fetal exposure

Jong-hwan Lee, Heon Oh, Se-ra Kim, Hae-june Lee, Tae-hwan Kim\*,  
Yun-sil Lee\*, Sung-ho Kim

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

\*Korea Cancer Center Hospital

(Accepted bu July 12, 2001)

**Abstract :** The present study analyzes the morphological aspects of the cerebrum of mice with prenatal exposure to high and low dose (0.5, 1, 2 Gy) of  $\gamma$ -radiation on gestation day 12 or 16. The animal were allowed to give birth and the offspring were sacrificed at postnatal days 28 for gross and microscopic examination of cerebrum. Their body weight, brain weight, brain length, brain width, cortical thickness and area of cingulum bundle were examined. The histological and planimetric analysis were performed observing coronal sections. The gross malformation (microcephaly) and abnormality of cortical architecture were prominent after exposure to 2 Gy on day 12 of gestation. Significant dose-related reductions in body weight, brain weight, brain size were found in all irradiated groups. A significant change was found in thickness of the cerebral cortex and area of the cingulum bundle in the groups exposed to 0.5 Gy or more. There was no difference a lamina patter of six layers in cerebral cortex between the control and irradiated groups, but cell packing density increased significantly in the group exposed to 1 Gy or more. These results suggested that dose as low as 0.5 Gy could cause a morphologically reduce change in developing mouse cerebrum and exposure on day 12 of gestation to  $\gamma$ -irradiation is a particularly sensitive phase in causing malformation and abnormality of central nerve system.

**Key words :** radiation, malformation, mouse, gestation

### 서 론

사람이나 동물에서 기형 발생 원인은 다양하며 발생 빈도가 증가하고 있는 추세이다. 현재는 유전적인 결함이나 질병 뿐만 아니라 환경적인 요인에 의한 문제가 더욱 중요시 되고 있다. 그 중에 하나인 방사선 노출은 기형 발생에 큰 영향을 미치는 요인으로 잘 알려져 있으며 임신중인 사람이나 동물에 있어 방사선 노출은 여러

내부 장기들에게 영향을 주고 특히 발달중인 중추신경계(CNS)는 직접적인 영향에 의하여 신경조직 형성 및 신경세포 발달에 장애가 생기는 것으로 보고되었다<sup>1,2</sup>.

방사선 노출이 기형발생의 중요한 요인으로 보고된 후 임신중인 실험동물을 이용하여 방사선 조사선량과 노출 시기에 따른 출생 전후의 형태학 및 행동학적 측면에서 많은 연구가 진행되어 왔다. 여러 기형 발생 중 특히 신경계에 미치는 영향으로는 임신중인 rat에 1 Gy

이 연구는 과학기술부의 원자력연구개발사업 및 2001년 전남대학교 학술연구비의 일부 지원에 의하여 수행되었음  
Address reprints requests to Dr. Sung-Ho Kim, College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Yongbong-dong, Pu-ku, Kwangju 500-757, Korea (E-mail: shokim@chonnam.ac.kr)

이상의 방사선을 조사하면 대뇌피질의 형성장애, 신경세포 포배열 이상, 유전적 결함, 시냅스 형성장애 등을 초래하고<sup>3,4</sup> 소두증(microcephaly)이나 수두증(hydrocephaly) 등이 발생한다고 알려져 있다. 그 이외에도 출생 후 성장 지연, 정신지체, 학습장애, 과잉행동, 운동능력장애 등도 나타난다고 알려졌다<sup>5-12</sup>. 최근에는 방사선의 낮은 선량에서도 중추신경계가 영향을 받는다는 연구 결과들이 보고되고 있으며 이러한 중추신경계 장애는 임신 중 방사선의 노출에 대한 중추신경계의 민감성을 나타내는 것이다.

본 연구는 마우스에서 임신 12, 16일령에 각각 0.5, 1, 2 Gy의 방사선을 조사하여 발달중인 마우스 태아의 뇌에 대한 방사선의 영향을 형태학적 측정법을 통하여 측정하고 그 결과를 바탕으로 발달과정의 중추신경계에 대한 방사선의 영향 및 기형 발생에 대한 형태학적 기초자료를 제공하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

생후 10주령 ICR 마우스를 사용하였으며 케이지에 압수 각각 1마리씩 합사하고 다음날 아침 질진을 확인한 후 임신 0일로 하였다. 임신 마우스는 다른 케이지로 분리하여 사육하였고 음수와 고형 사료는 자유로이 섭취하게 하였다.

### 방사선 조사

임신 12일령째 마우스를 세 개의 실험군으로 나누어 오전 10시에 플라스틱 병에 넣은 후 실험용 방사선 조사기(Gamma-cell ELAN 3000, Nordion International, Canada)를 사용하여 <sup>60</sup>Co γ선(선량율: 10.9 Gy/min)을 0.5, 1, 2 Gy를 1회 전신 조사하였다. 방사선에 노출이 안된 임신 16일령째 마우스에서 동일한 방법으로 세 개의 실험군으로 나누어 오전 10시에 방사선을 1회 전신 조사하였다. 비교 대조군은 방사선 조사만 빼고 동일한 방법으로 처리하였다.

### 조직 채취 및 조직 표본 제작

각각의 실험군에서 출생 후 28일령 어린 마우스의 몸무게를 측정한 다음 sodium barbital로 마취하였다. 가슴을 열어 심장의 좌심실을 통하여 오른 대동맥에 카테타를 주입하고 헤파린을 첨가한 생리식염수로 관류 세척한 후, 4% paraformaldehyde 고정액으로 관류 고정하였다. 두개골에서 뇌를 적출하여 동일한 고정액에 담근 후 1주일 이상 고정하였다.

고정된 뇌를 사용하여 뇌의 무게와 후각망울에서 소

뇌 끝부분까지의 길이 및 가장 넓은 부분에서 대뇌 폭을 측정하고 육안해부학적으로 관찰하였다. 조직절편은 해마부위를 중심으로 앞과 뒤를 2 mm 두께로 잘라 파라핀에 포매한 후 3-5 μm의 절편을 제작하여 H & E 염색과 Kluva-Barrera 염색을 수행하였다. 광학현미경으로 Caviness의 제 1 영역에 해당하는 부위의 대뇌피질 두께를 측정하고 등쪽 해마부위 위쪽의 띠이랑의 면적을 광학현미경용 눈금자를 이용하여 측정하였다<sup>13,14</sup>.

## 결 과

### 육안해부학적 소견

방사선 조사 후 태어난 28일령 마우스의 체중을 측정한 결과, 임신 12일령째 방사선을 2 Gy 조사한 실험군의 체중은 14.84±7.10 g 이었고 방사선 비처리 대조군은 26.07±1.56 g으로 약 1/2 정도의 체중 감소를 보였다. 임신 12일령째의 0.5, 1 Gy 실험군과 16일령째 0.5, 1, 2 Gy 조사한 실험군의 체중은 임신 12일령째의 2 Gy 실험군에 비하여 적은 체중감소를 보였으나 방사선 조사량에 따른 감소 정도는 통계학적 유의성을 보였다(Table 1).

적출한 뇌의 육안해부학적 관찰에서 임신 12일령째 2 Gy 조사한 실험군의 대뇌와 소뇌에서 소두증 발생 및 뇌실 확장 소견이 나타났으며 그 이외의 다른 실험군에서는 육안적인 이상이나 심한 뇌 크기의 변화는 관찰되지 않았다(Table 2).

뇌의 무게(weight), 길이(length), 폭(width)을 각각 측정한 결과, 임신 12일령째 2 Gy 조사한 실험군에서는 371.29±56.56 mg, 12.27±2.02 mm, 9.19±0.94 mm 이었고 1 Gy 실험군에서는 391.89±56.39 mg, 13.59±0.64 mm, 9.75±0.51 mm로 대조군에 비하여 뇌 무게 및 크기가 감소했다. 반면 12일령째 0.5 Gy, 16일령째 0.5, 1, 2 Gy 실험군에서는 대조군보다 무게, 길이, 폭 등에서 감소했으나 각 실험군들 사이의 감소 정도는 큰 차이가 없었다(Table 3).

### 광학현미경적 소견

방사선 조사 후 태어난 28일령 마우스 뇌조직을 H & E 염색과 Kluva-Barrera 염색 후 광학현미경으로 관찰한 결과, 대조군의 대뇌피질은 6 (I-VI) 층의 세포 배열 구조가 관찰되었으며 두께는 1025±73.87 μm 이었다. 임신 12일령째 방사선을 조사한 실험군중 2 Gy 실험군에서 뇌실 확장에 따른 대뇌피질형성부전으로 대뇌피질의 세포층 구분 및 두께 측정이 어려웠다. 임신 12일령째 0.5, 1 Gy 실험군의 대뇌피질은 6층의 세포층으로 구분은 되었으나 세포들의 배열 간격이 좁은 모양을 하고 있었다. 두께는 각각 662.5±30.96 μm, 705.7±38.24 μm로

**Table 1.** Number of pregnant mice irradiated with gamma-radiation and number and body weight of offspring from irradiated and control animals

Irradiation		Number of pregnant mice irradiated	Number and body weight of offspring examined	
Dose(Gy)	Time(day p.c.)		Number	Body weight <sup>a</sup>
0	-	4	8	26.07±1.56
0.5	12	4	8	22.93±4.48
	16	4	12	21.01±2.60 <sup>b</sup>
1.0	12	4	8	20.27±1.98 <sup>b</sup>
	16	4	12	23.08±2.69 <sup>c</sup>
2.0	12	4	8	14.84±7.10 <sup>d</sup>
	16	4	8	23.54±2.12 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Mean ± S.D.<sup>b</sup>p<0.0001, <sup>c</sup>p<0.05, <sup>d</sup>p<0.001, as compared with normal control group**Table 2.** Observation on the mouse fetuses exposed gamma-radiation on different dose at day postnatal 28

Irradiation		No. of mother	No. of offsprings	incidence of microcephaly	Dilatation of cerebral ventricle
Dose(Gy)	Time(day p.c.)				
0	-	4	8	0	0
0.5	12	4	8	0	0
	16	4	12	0	0
1.0	12	4	8	0	0
	16	4	12	0	0
2.0	12	4	8	0	0
	16	4	8	8	8

Difference from control at p &lt; 0.0001.

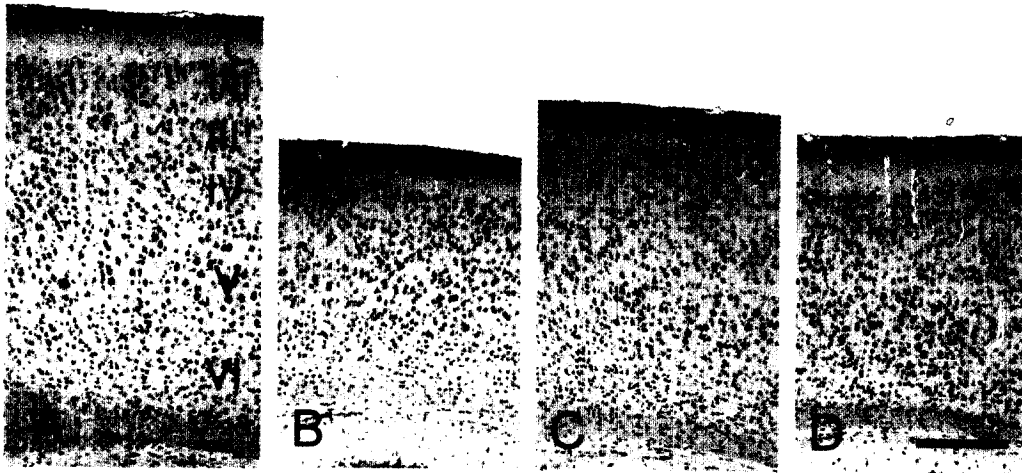
**Table 3.** Mean of the brain weights, lengths and widths of offspring at postnatal day 28

Irradiation		Brain weight <sup>a</sup> (mg)	Brain length <sup>a</sup> (mm)	Brain width <sup>a</sup> (mm)
Dose (Gy)	Time (day p.c.)			
0	- (n=8)	533.71±16.91	15.11±0.24	10.87±0.19
0.5	12 (n=8)	457.41±20.54 <sup>b</sup>	14.19±0.27 <sup>b</sup>	10.31±0.15 <sup>b</sup>
	16 (n=12)	489.28±22.56 <sup>c</sup>	14.37±0.25 <sup>b</sup>	10.55±0.13 <sup>c</sup>
1.0	12 (n=8)	391.89±56.39 <sup>b</sup>	13.59±0.64 <sup>b</sup>	9.75±0.51 <sup>b</sup>
	16 (n=12)	451.67±15.43 <sup>b</sup>	14.38±0.20 <sup>b</sup>	10.34±0.17 <sup>b</sup>
2.0	12 (n=8)	371.29±56.56 <sup>b</sup>	12.27±2.02 <sup>d</sup>	9.19±0.94 <sup>c</sup>
	16 (n=8)	432.31±19.64 <sup>b</sup>	14.28±0.29 <sup>b</sup>	9.92±0.43 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mean±S.D.<sup>b</sup>p<0.0001, <sup>c</sup>p<0.0005, <sup>d</sup>p<0.01, as compared with normal control group.

감소하였다. 임신 16일령제 0.5, 1, 2 Gy 실험군의 대뇌 피질은 대조군에 비하여 세포들의 형태학적으로 모양이나 세포배열에서 별다른 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 피질 두께는 전반적으로 감소하였고 특히 1, 2 Gy 실험군의 대뇌피질 두께 감소 정도가 컸다(Fig 1). 피이

랑의 면적 측정에서 대조군은  $59750 \pm 3845 \mu\text{m}^2$  이었으며 임신 12일령제와 16일령제 모든 실험군에서 전반적인 면적 감소를 보였다. 임신 12일령제 1Gy 실험군과 임신 16일령제 2Gy 실험군에서는 약 1/2 정도로 크게 감소하였다(Table 4).



**Fig 1.** Photomicrographs of frontal sections through the cerebral cortex of 28-day old mice. A; control, B; 1Gy-irradiated on E12, C; 0.5Gy-irradiated on E16, D; 1 Gy-irradiated on E16. In control cortex, a laminar pattern of six layers( from I to VI) can be observed clearly, whereas in the irradiated cerebral cortex, a basic cellular structure of six layer can be recognized and become progressively thinner. H & E. Scale bar = 200  $\mu$ m.

**Table 4.** Thickness of cerebral cortex and area of cingulum at postnatal day 28

Irradiation		Thickness of cerebral cortex (um) <sup>a</sup>	Area of cingulum (um <sup>2</sup> )
Dose (Gy)	Time (day p.c.)		
0	-	1025 $\pm$ 73.87 (n=8)	59750 $\pm$ 3845 (n=8)
0.5	12	705.7 $\pm$ 38.24 <sup>b</sup> (n=7)	34500 $\pm$ 6676 <sup>b</sup> (n=8)
	16	792.5 $\pm$ 34.15 <sup>b</sup> (n=12)	45250 $\pm$ 3671 <sup>b</sup> (n=12)
1.0	12	662.5 $\pm$ 30.96 <sup>b</sup> (n=4)	25167 $\pm$ 7757 <sup>b</sup> (n=6)
	16	665 $\pm$ 53.51 <sup>b</sup> (n=12)	35333 $\pm$ 8968 <sup>b</sup> (n=12)
2.0	12	ND (n=0)	ND (n=0)
	16	665 $\pm$ 31.17 <sup>b</sup> (n=8)	25250 $\pm$ 3862 <sup>b</sup> (n=4)

<sup>a</sup>Mean $\pm$  S.D.

<sup>b</sup>p<0.0001, as compared with control group.

ND : nondetected

## 고 찰

임신 중의 방사선 노출은 몸 안의 여러 장기에 영향을 미쳐 출생 후 기능장애와 기형발생의 원인이 된다.

본 연구에서는 임신 12일령과 16일령째 0.5, 1, 2 Gy 방사선을 조사하여 신경계에 미치는 영향을 형태학적 관점에서 관찰하였다.

발달중인 중추신경계에서는 방사선 노출에 의하여 신경세포의 사멸과 신경아교세포의 이상으로 인하여 신경세포의 이주 장애 등이 일어난다<sup>15,16</sup>. 이전의 많은 연구에서는 방사선의 영향으로 발달중인 대뇌피질의 세포형성 장애를 일으킨다는 것이 보고되었으며 여기에서 중요한 인자는 방사선의 노출시기와 조사량이라고 알려졌다. 사람에서는 임신 8-9주령이 방사선에 대한 감수성이 가장 높은 시기이고 마우스는 임신 13일령째, 흰쥐에서는 임신 15일령째로 알려져 있다<sup>17-20</sup>. Sun *et al*<sup>21</sup>은 임신 13일령째 1.5 Gy 조사한 마우스 총 28마리 중 25마리에서 소두증이 발생하였다고 보고하였다. 또한 임신 14일령째 동량의 방사선에 노출된 마우스에서 출생 후 28일령의 대뇌피질에서 신경세포들의 이주 장애를 관찰하였다<sup>22</sup>.

본 실험의 육안 해부학적 관찰에서 임신 12일령째 2 Gy 조사한 실험군에서 소두증이 발생하였으나 나머지 방사선 조사 실험군에서는 관찰되지 않았다. 그러나 몸무게, 뇌의 무게, 길이, 폭 등의 측정 결과 임신 중 방사선을 조사한 실험군들에서 방사선을 조사하지 않은 대조군과 비하여 감소하였다. 특히 임신 12일령째 실험군 중 2 Gy 조사한 실험군에서 소두증 발생과 뇌실 확장 소견이 보였고 몸무게와 뇌 무게, 길이, 폭 등의 감소가 가장 심하였다. 같은 시기의 1 Gy 실험군에서는 소두증 발생이나 뇌실 확장은 관찰되지 않았지만 감소의 정도가 컸다. 그러나 0.5 Gy 실험군에서는 감소의 정도가 적

었다. 임신 16일령제 실험군에서는 2 Gy 실험군이 가장 큰 감소를 보였으나 소두증이나 뇌실 확장 소견을 관찰되지 않았으며 임신 12일령제 0.5 Gy 실험군과 비슷한 결과를 보였다. 이러한 결과는 중추신경계에서 방사선에 의한 소두증 발생의 감수성이 높은 시기가 임신 12일령제로 추정되며 이것은 이전의 임신 13일령제라는 연구보고 보다는 더 빠른 시기임을 확인할 수 있었다. 또한 소두증 발생, 뇌실 확장, 뇌 무게, 길이 폭 등의 감소는 2Gy 실험군에서 뚜렷했는데 임신 13일령제 1.5 Gy 조사한 실험군에서 소두증이 발생했다는 보고와 비교했을 때 본 실험의 조사량이 더 많았다. 그러나 1Gy 실험군에서는 소두증이나 뇌실 확장이 관찰되지 않아 소두증 발생과 관련 있는 조사량은 1-2 Gy 사이라고 생각된다.

대뇌피질, 대뇌이랑 및 띠이랑 등은 발달중인 중추신경계에 있어 방사선에 의한 손상을 가장 잘 반영하는 부위로 알려져 있다<sup>23,24</sup>. Reyners *et al*<sup>11</sup>은 임신 15일령제 랫트에서 neutron, x-ray, gamma-ray 노출로 인한 영향으로 뇌의 무게 감소를 보였으며 특히 띠이랑의 면적 변화가 심하다고 보고하였다. Vidal-Pergola *et al*<sup>25</sup>은 낮은 방사선량이라도 출생 후 발달과정에 있어 행동 및 뇌 구조에 영향을 미치는 것으로 보고하였고 Kimler *et al*<sup>14</sup>은 임신 15-17일령 랫트에서 1 Gy 방사선 노출이 출생 후 행동 장애 및 대뇌 피질의 두께 감소가 크다고 하였다. 본 연구에서는 대뇌피질의 두께와 대뇌이랑 및 띠이랑 면적을 측정된 조직학적 소견에서 임신 12일령제 1, 2Gy 조사한 실험군에서 방사선을 조사하지 않은 대조군에 비하여 두께와 면적의 현저한 감소를 나타내었다. 또한 임신 16일령제 방사선을 조사한 실험군들도 임신 12일령제 실험군보다 감소 정도가 적었지만 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 보였다. 이와 같은 결과로 마우스에서는 임신 12일령제가 방사선에 의한 중추신경계의 감수성이 높은 시기임을 알 수 있었고 랫트와 비교했을 때 감수성 시기가 3일 정도 빨랐다. 또한 0.5 Gy 보다 1 Gy 이상 조사한 실험군의 신경조직 손상이 심하여 방사선에 의한 감수성은 노출시기와 조사량이 중요하다 하는 이전의 연구 결과를 확인할 수 있었다. 이상의 결과로 임신 중 특정한 시기의 방사선 노출은 발달중인 뇌에 있어 신경세포 사멸, 신경세포의 증식과 이동, 신경연접 및 신경조직형성 등에 영향을 주어 출생 후 성장장애, 정신지체, 과잉행동, 운동장애 등의 임상소견을 나타낸다는 이전의 보고를 형태학적으로 뒷받침 하는 것으로 생각된다<sup>26</sup>.

## 결 론

방사선이 발달중인 중추신경계에 미치는 영향을 형태

학적 관점에서 알아보고자 임신 12일령과 16일령 마우스에 0.5, 1, 2 Gy를 조사하여 태어난 28일령 마우스 뇌를 관찰하였다. 방사선에 노출 후 태어난 대부분의 마우스는 방사선을 조사하지 않은 대조군에 비하여 몸무게, 뇌의 무게, 길이, 폭, 대뇌피질 두께, 띠이랑 면적 등이 감소하였다. 육안적 관찰에서는 임신 12일령제 2 Gy 조사한 실험군에서 뇌실 확장 및 소두증 발생 소견이 관찰되었다. 방사선 조사 시기에 따른 영향을 비교했을 때 임신 12일령제가 임신 16일령제보다 몸무게 및 뇌의 크기 감소 정도가 심하여 방사선 노출에 민감한 시기임을 확인할 수 있었다.

## 참고문헌

1. Brent RL. Radiation teratogenesis. *Teratology*, 21:281-298, 1980.
2. Schull WJ, Norton S, Jensch RP. Ionizing radiation and the developing brain. *Neurotoxicol Teratol*, 12:249-260, 1990.
3. D'Amato CJ, Hicks SP. Development of the motor system: Effects of radiation on developing corticospinal neurons and locomotor function. *Exp Neurol*, 70:1-23, 1980.
4. D'Amato CJ. Regeneration and recovery in the fetal nervous system after radiation injury. *Exp Neurol*, 76:457-467, 1982.
5. Norton S, Mullenix P, Culver B. Comparison of the structure of hyperactive behavior in rats after brain damage from X-irradiation, carbon monoxide and pallial lesions. *Brain Res*, 116:49-67, 1976.
6. Hicks SP, D'Amato CJ. Effects of radiation on development, especially of the nervous system. *Am J Forensic Med Pathol*, 1:309-317, 1980.
7. Jensch RP, Brent RL. Effects of 0.6 Gy prenatal X-irradiation on postnatal neurophysiologic development in the Wistar rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 181:611-619, 1986.
8. Jensch RP, Brent RL. The effects of low level prenatal X-irradiation on postnatal development in the Wistar rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 184:256-263, 1987.
9. Jensch RP, Brent RL. The effects of prenatal X-irradiation on the appearance of reflexes and physiologic markers in the neonatal rat. *Radia Res*, 166:416-426, 1988.
10. Jensch RP, Brent RL, Vogel WH. Studies on the effect of 0.4 Gy and 0.6 Gy prenatal X-irradiation on postnatal adult behavior in the Wistar rat. *Teratology*, 35:53-61, 1987.
11. Kimler BF, Norton S. Behavioral changes and structural defects in rats irradiated in utero. *Int J Radiat Oncol Biol Physiol*, 15:1171-1177, 1988.
12. Norton S. Correlation of cerebral cortical morphology with behavior. *Toxicol Indust Health*, 5:247-255, 1989.
13. Reyners H, Gianfelici de Reyners E, Poortmans F, *et al*.

- Brain atrophy after foetal exposure to very low doses of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*, 62(5):619-626, 1992.
14. Inouye M, Hayasaka S, Sun XA, *et al.* Disturbance of neuronal migration in mouse cerebral cortex by low-dose gamma-radiation. *J Radiat Res*, 34:204-213, 1993.
  15. Sun XZ, Inouye M, Takagishi Y, *et al.* Follow-up study on histogenesis of microcephaly associated with ectopic gray matter induced by prenatal  $\gamma$ -irradiation in the mouse. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55:357-365, 1996.
  16. Zhang LL, Collier PA, Ashwell KW. Mechanisms in the induction of neuronal heterotopiae following prenatal cytotoxic brain damage. *Neurotoxicol Teratol*, 17:297-311, 1995.
  17. Miller RW, Mulvihill JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology*, 14:335-358, 1976.
  18. Hoshino K, Kameyama Y. Developmental-stage-dependent radiosensitivity of neural cells in the ventricular zone of telencephalon in mouse and rat fetuses. *Teratology*, 37:257-262, 1988.
  19. Kameyama Y, Inouye M. Irradiation injury to the developing nervous system: Mechanisms of neuronal injury. *Neuro Toxicol*, 15(1):75-80, 1994.
  20. Fukui Y, Hoshino K, Hayasaka I, *et al.* Developmental disturbance of rat cerebral cortex following prenatal low-dose  $\gamma$ -irradiation: A quantitative study. *Exp Neurol*, 112:292-298, 1991.
  21. Sun XZ, Inouye M, Hayasaka S, *et al.* Effects of different doses of  $\gamma$ -radiation on the developing brain of mice. *Environ Med*, 39(2):113-116, 1995.
  22. Sun XZ, Takahashi S, Fukui Y, *et al.* Different patterns of abnormal neuronal migration in the cerebral cortex of mice prenatally exposed to irradiation. *Develop Brain Res*, 114:99-108, 1999.
  23. Konermann G. Postimplantation defects in development following ionizing irradiation. *Advances Radia Bio*, 13:91-167, 1987.
  24. Norton S and Kimler BF. Early effects of low doses of ionizing radiation on the fetal cerebral cortex in rats. *Radia Res*, 124:235-241, 1990.
  25. Vidal-Pergola GM, Kimler BF, Norton S. Effect of in Utero irradiation on the postnatal development, behavior, and brain structure of Rats: Dose fractionation with a 6-h interval. *Radia Res*, 134:369-374, 1993.
  26. Kimler BF. Prenatal irradiation: a major concern for the developing brain. *Int J Radiat Bio*, 73(4):423-434, 1998.