
電磁場および電磁波の微生物遺伝子に与える影響

(09670906)

平成9年度～10年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成12年 2月
代表研究者 峯田昌之
(旭川医科大学医学部助手)

電磁場および電磁波の微生物遺伝子に与える影響

(09670906)

平成9年度～10年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成12年 2月
代表研究者 峯田昌之
(旭川医科大学医学部助手)

【基盤研究(C)(2)】

【電磁場および電磁波の微生物遺伝子に与える影響】

【研究組織】

ミネタ マサユキ

研究代表者 峯田 昌之 旭川医科大学医学部助手

ヤマダ トモノリ

研究分担者 山田 有則 旭川医科大学医学部助手

カタダ リュウジ

研究分担者 片田 竜司 旭川医科大学医学部助手

ヨシダ イツロウ

研究分担者 吉田 逸朗 旭川医科大学医学部助教授

【研究経費】

平成9年度 1,900千円

平成10年度 1,000千円

計 2,900千円

【研究発表】

論文

峯田昌之, 片田竜司, 山田有則, 長沢研一, 高橋康二, 油野民雄, 吉田逸朗

「高定常磁場およびパルスラジオ波暴露環境下における細菌変異の有無」

日本医学放射線学会雑誌, 59, 467-469, 1999.

口頭発表

1. 峯田昌之, 片田竜司, 山田有則, 長沢研一, 油野民雄, 吉田逸朗

「高磁場環境における細菌変異の有無」

日本医学放射線学会北日本地方会 平成 10 年 6 月 仙台

2. 峯田昌之, 片田竜司, 山田有則, 長沢研一, 高橋康二, 油野民雄, 吉田逸朗

「高定常磁場およびパルスラジオ波暴露環境下における細菌変異の有無」

日本医学放射線学会総会 平成 11 年 4 月 東京

3. 峯田昌之, 片田竜司, 山田有則, 長沢研一, 高橋康二, 油野民雄, 吉田逸朗

「高磁場環境下における変異原物質の細菌に及ぼす影響」

日本医学放射線学会総会 平成 12 年 4 月予定 東京

【はじめに】

電磁場や電磁波は生体に何らかの悪影響を及ぼしている可能性があるという疫学調査が報告され、社会的関心が高まっている。そのきっかけは 1979 年 Wertheimer らが高圧送電線下居住者のうち 19 歳以下の癌死亡例で白血病のオッズ比が有意に高いと疫学調査結果を報告したことに始まる。しかし、その結果を裏付けるために世界中で行われた動物等を用いた実験では negative data , positive data とともに認められ、はっきりと安全性や有害性の証明は行われていないのが現状である。

一方、画像診断領域では高定常磁場、電磁波（パルスラジオ波）を用い、核磁気共鳴現象を利用した MRI 装置が開発され、現在では広く一般病院に普及しつつある。しかし、電磁場、電磁波の安全が完全に保証されていないがために、3 カ月未満の妊婦は検査の際、十分な注意を要するなどの警告があり、催奇形性を含めた催変異作用の有無に関しても、今後、確立しなくてはならない課題の一つである。

こう言った、背景をふまえて、本研究は、MRI 装置の安全性を確認する事を目的とした。MRI 装置で用いられる高定常磁場およびパルスラジオ波環境を近似的に作成し、高定常磁場単独、高定常磁場にパルスラジオ波が加えられた環境は細菌に変異を生じるさせることができるか否かを検討することが目的である。

なお、実験中に高定常磁場、パルスラジオ波環境では変異原性を有する化学物質は細菌に対して催変異作用が修飾される可能性が考えられたので、併せて、その事象についても検討を行った。

【実験方法】

高定常磁場単独および MRI 近似環境（高定常磁場+パルスラジオ波）を作成し、同環境下で細菌が Point mutation, frame shift type mutation, SOS 反応が生じるかの検討を行った。以下に各実験方法について具体的に示す。

1. 磁場および電磁波環境作成

本研究に用いられたすべての電磁場および電磁波（パルスラジオ波）環境はすべて以下の通りに設定され、実験に使われた環境は同一条件である。

使用された機器はパルスフーリエ変換 NMR 装置(日本電子製 GX-270 FT-NMR)であり、磁場強度は 6.3T（定常磁場）である。MRI 装置で T_2 強調像作成の際に使われるパルスラジオ波を想定するために、90 度パルスと 180 度パルスの pulse sequence を作成した。6.3T の定常磁場における水素のラーモア周波数 (270MHz) で 90 度パルスは $375\ \mu\text{sec}$ 、180 度パルスは $750\ \mu\text{sec}$ のパルスラジオ波暴露により近似的に設定する事ができ、90 度パルス終了後、50msec 後に 180 度パルスが暴露され、その後 1950msec の間を置いて 90 度パルスが再度繰り返される pulse sequence が決定された (Figure1)。

使用した NMR 装置は実際の MRI 装置と異なり磁場の強度は 6.3T であるが、MRI 装置では暴露部位の磁場が十分に均一になる条件設定は難しく、暴露検体に対して定常磁場、パルスラジオ波暴露が均一になる事を考慮したためである。また、今回選んだ pulse sequence は実際のスピンエコー法の T_2 強調撮像の際と類似して作成されたが、 T_2 強調像の撮像は TR 時間が長く T_1 強調像を得る時間より、定常磁場、パルスラジオ波に暴露される時間が長いことより選択された。なお、同定常磁場単独、定常磁場+パルスラジオ

波の1時間暴露での水温上昇は認められず、温度による変化は無視できると考えられた。

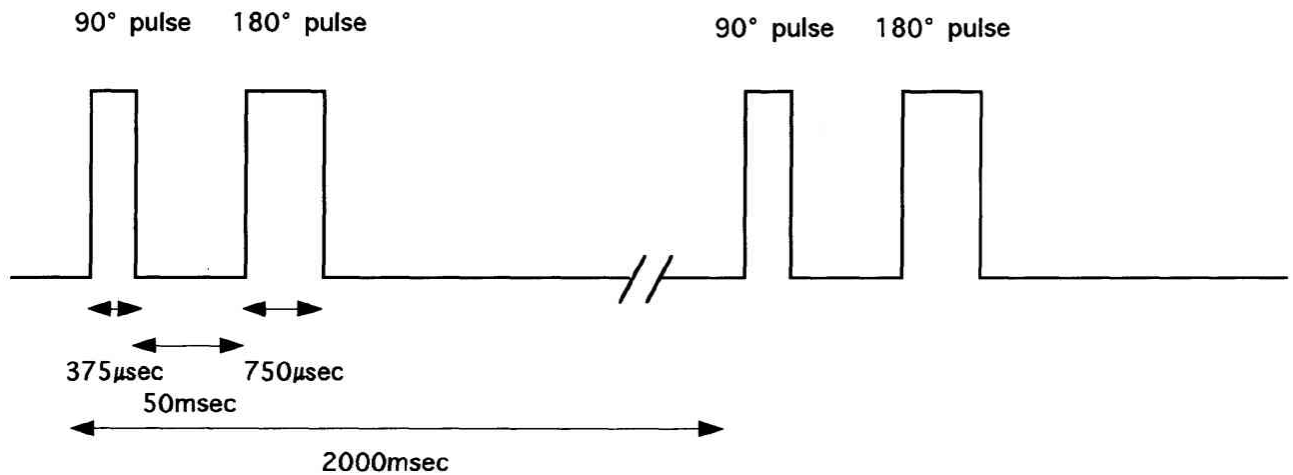


Figure1. pulse sequence (6.3T 270MHz)

2. Point mutation , frameshift type mutation , SOS 反応の検出の原理

2-1) Point mutation , frameshift type mutation

Point mutation と frameshift type mutation の検出に使用した細菌は AMES 法で用いられる *Salmonella typhimurium* 変異株である。

Point mutation は *Salmonella typhimurium* のヒスチジンオペロンで生じ、細菌はヒスチジン要求性となる。これらの単塩基の置換はヒスチジン遺伝子の特定の部位に生じることがわかっておりヒスチジンが外部から供給されない限り細菌増殖は生じない。変異原に暴露され復帰変異が生じれば、ヒスチジン非依存性に菌は変化し、再度、増殖能を獲得することとなる。

Frameshift type mutation は遺伝子 DNA へのヌクレオチドの欠失、付加により遺伝暗号の読みとりにミスが生じヒスチジン合成できなくなっている変異パターンであ

る。化学物質や放射線等の変異原暴露により復帰変異することが知られている。

Point mutation の検討には *Salmonella typhimurium* TA7001-7006 混合株 (混合株), frameshift type mutation の検討には *Salmonella typhimurium* TA98 株(TA98) を使用した。混合株は 6 種の菌が等量ずつ含まれており、ターゲットとなるヌクレオチドはいずれも異なっている。菌の詳細は Table1 に示した。

実際の AMES 試験には Xenometrix 社製 AMAX manual system を用いた。このシステムは使用する菌の自然復帰変異がきわめて少なく、また培地に菌を蒔いてコロニーをカウントするのではなく、変異原に暴露された菌を 48wells プレートに分配し、その well の色調変化で復帰変異数を見ることが特徴となっている。

Table1. Genotypes of Mixed strain and TA98 *Salmonella typhimurium*.

Strain	Mutation	Type	Target	Cell wall *	Repair **	pKM101***
Mixed strain contain						
TA7001	hisG1775	point mutation	A:T>G:C	rfa	uvrB	yes
TA7002	hisC9138	point mutation	T:A>A:T	rfa	uvrB	yes
TA7003	hisG9074	point mutation	T:A>G:C	rfa	uvrB	yes
TA7004	hisG9133	point mutation	G:C>A:T	rfa	uvrB	yes
TA7005	hisG9130	point mutation	C:G>A:T	rfa	uvrB	yes
TA7006	hisC9070	point mutation	C:G>G:C	rfa	uvrB	yes
TA98	hisD3052	frameshift	GC	rfa	uvrB	yes

*These mutations affect the lipopolysaccharide component of the cell envelop. These strains have increased permeability for bulky molecules.

**Strains carrying the uvrB mutation are deficient in excision repair of bulky lesions as measured by their lack of survival following UV254 irradiation.

***A plasmid pKM101 acts to increased the activity of an antibiotic ampicillin.

2-2) SOS 反応

大腸菌の DNA に放射線や化学物質などの変異原物質で傷害を与えると、細胞分裂停止、プロファージやコリシン産生能促進、DNA 修復能促進、突然変異能の誘導が生じる。これらの現象は DNA の損傷という緊急事態に対して、分裂を一時的に停止し、DNA を修復する酵素群を作成し、効率良く傷害を修復し生存をはかるという応答機構と考えられている。これら一連の現象は SOS 反応として定義されているが、関与する遺伝子群は総称して SOS レギュロンと呼ばれている。SOS レギュロンの各遺伝子は通常 LexA レプレッサーにより発現が抑制されているが、DNA 損傷状況下で作成される単鎖 DNA により RecA タンパクのプロテアーゼ活性が活性化され、これらが LexA レプレッサーを分解するために SOS 遺伝子群が発現する。

本研究で用いた菌は SOS レギュロンの一つである umu オペロンの umuC' 遺伝子とラクトースオペロンの一つである lacZ' 遺伝子を結合させた umuC' -lacZ' 融合遺伝子を持つプラスミド pSK1002 を *Salmonella typhimurium* TA1535 に導入した菌株を用いた。umuC' -lacZ' 融合遺伝子は umu オペロンのプロモータ下に調節されているために、SOS 反応が生じると β ガラクトシダーゼ活性を持つ雑種タンパクが作成される。従って、菌液の β ガラクトシダーゼ活性を測定することにより SOS 反応の発現の有無を判定することができる。実際の試験には日本抗体研究所製ウムラックキットを用いた。

3. 使用したキットの概要および方法

3-1) Xenomerix AMAX manual system (point mutation, frameshift type mutation の検出)

混合株, TA98株は専用液体培地内で37℃, 12時間攪拌培養し一回に暴露を受ける菌数は約 10^7 個に調節された. 1回の分裂が可能な濃度に調整されたヒスチジンを含む専用液体培地内に菌は移され, 室温下で高定常磁場ならびに高定常磁場+パルスラジオ波に暴露されることになる. 暴露時間は15, 30, 45, 60分であるが, 暴露時間以外は同じ環境を保つために室温下に置かれた. その後, 90分, 37℃で攪拌培養され, PH indicator (bromocresol purple) を加え, 48well plate に分配した. 分配された菌液は48時間, 37℃で静置培養され, 2日後, 色調変化(青→黄)があったwell をカウントし復帰変異数を検討した.

なお, 陰性対照群として非暴露群を設定し, 陽性対照群としては2-nitrofluorene (2-NF:250ng/ml) と4-nitroquinoline N-oxide (4-NQO:62.5ng/ml) 混合液の90分暴露を用いた.

3-2) 日本抗体研究所 ウムラック (SOS 反応の検出)

TA1535/pSK1002株を専用液体培地(TGA培地)内で37℃, 3時間静置培養した. 菌液は100 μ l毎に室温下で高定常磁場ならびに高定常磁場+パルスラジオ波に暴露された. 暴露時間は各々, 10分, 20分, 30分である. その後, 90分, 37℃で静置培養し, 発色液(0.22%X-gal溶液)が加えられ, 再度60分, 37℃で培養された. 60分後に反応停止液(SDS/DMSO混合溶液)を加え, 色調の安定を確認し620nmで吸光度を測定

しβガラクトシダーゼ活性を検討した。陰性対照群として非暴露群を設定し、陽性対象群としては Furfurylamide (AF-2) 0.033 μg/ml 溶液 10 μl (最終 AF-2 濃度 0.00303 μg/ml) が用いられた。

【結果】

統計解析には one-way analysis of variance (ANOVA), non-parametric Kruskal–Wallins test の両者あるいは前者を用いた。Point mutation, frameshift type mutation, SOS 反応の発現について以下 Table 2. Table 3. Table4. Table5. に結果を示した。

1. 高定常磁場単独暴露による point mutation, frameshift type mutation の検出結果。

混合株群の変異 well 数は 48 wells あたり 15 分暴露群 1.01 ± 1.48 well, 30 分暴露群 0.81 ± 1.02 well, 45 分暴露群 0.72 ± 1.04 well, 60 分暴露群 1.09 ± 0.97 well であり, TA98 群は 15 分暴露群 0.89 ± 1.28 well, 30 分暴露群 0.81 ± 1.19 well, 45 分暴露群 1.29 ± 1.51 well, 60 分暴露群 0.82 ± 1.20 well であった。また, 高定常磁場に非暴露の陰性対照群の変異 well 数は混合株群 1.22 ± 1.32 well であり, TA98 群 1.29 ± 1.01 well であった。2-NF, 4NQO 混合液を用いた陽性対照群の変異 well 数は混合株群 22.21 ± 2.87 well であり, TA98 群は 33.80 ± 6.57 well であった。暴露された混合株および TA98 は有意に復帰変異は生じなかった。陽性対照群とはいずれも有意の差が認められた。(P<0.001; ANOVA)。結果は Table2.に示した。

Table2. Number of revertant mutation in Salmonella typhimurium exposed in magnetic field .

Tester strains	Exposure time				Control	
	15min	30min	45min	60min	Negative	Positive
Mixed strains (per 48wells) (48wells×n)	1.01 ± 1.48 (6)	0.81 ± 1.02 (6)	0.72 ± 1.04 (6)	1.03 ± 0.97 (6)	1.22 ± 1.32 (6)	22.21 ± 2.87* (6)
TA98 (per 48wells) (48wells×n)	0.83 ± 1.28 (6)	0.81 ± 1.19 (6)	1.29 ± 1.51 (6)	0.82 ± 1.20 (6)	1.29 ± 1.01 (6)	33.8 ± 6.57* (6)

*P<0.001

ANOVA

2. 高定常磁場およびパルスラジオ波混合環境下における point mutation, frameshift type mutation の検出結果.

混合株群の変異 well 数は 48 wells あたり, 15 分暴露群 0.44 ± 0.53 well, 30 分暴露群 1.00 ± 0.71 well, 45 分暴露群 1.33 ± 1.87 well, 60 分暴露群 0.78 ± 0.97 well であり, TA98 群は 15 分暴露群 1.67 ± 2.12 well, 30 分暴露群 1.11 ± 1.05 well, 45 分暴露群 0.89 ± 1.05 well, 60 分暴露群 0.56 ± 0.53 well であった. また, 高定常磁場とパルスラジオ波曝露の無い陰性対照群の変異 well 数は混合株群 0.89 ± 0.90 well であり, TA98 群 0.94 ± 1.10 well であった. 2-NF, 4NQO 混合液を用いた陽性対照群の変異 well 数は混合株群 16.67 ± 6.47 well であり, TA98 群は 12.51 ± 4.37 well であった. 暴露された混合株(P=0.496; ANOVA, 0.7<P<0.8;Kruskal –Wallins)および TA98 (P=0.258;ANOVA, 0.5<P<0.7; Kruskal–Wallins)は有意に復帰変異は生じなかった.

陽性対照群とはいずれも有意の差が認められた。(P<0.001; ANOVA, 0.005>P>0.001; Kruskal-Wallis). 結果は Table3.に示した.

Table3. Number of revertant mutation in Salmonella typhimurium exposed in magnetic field and RF radiation.

Tester strains	Exposure time				Control	
	15min	30min	45min	60min	Negative	Positive
Mixed strains (per 48wells) (48wells×n)	0.44±0.53 (9)	1.00±0.71 (9)	1.33±1.87 (9)	0.78±0.97 (9)	0.89±0.90 (18)	16.67±6.47* (9)
TA98 (per 48wells) (48wells×n)	1.67±2.12 (9)	1.11±1.05 (9)	0.89±1.05 (9)	0.56±0.53 (9)	0.94±1.10 (18)	12.51±4.37* (9)

*P<0.001 ANOVA
*0.005<P<0.001 Kruskal-Wallis

3. 高定常磁場単独暴露における SOS 反応の有無.

高定常磁場単独暴露群の吸光度は 10 分暴露群 0.342±0.025 (n=36) , 20 分暴露群 0.328±0.041(n=36), 30 分暴露群 0.339±0.031(n=36)であった. 陰性対照群である非暴露群は 0.335±0.049(n=18)であり, AF2 を用いた陽性対象群は 0.878±0.068(n=36)であった. 高定常磁場非暴露群と暴露群との間に統計学的有意差は指摘できなかった. AF 2 を使用した陽性対照群とは P<0.001 の有意水準で統計学的有意差が認められた. 結果は Table4.に示した.

Table4. Absorbance of Salmonella typhimurium solution exposed in magnetic field .

TA1535/pSK1002	Exposure time			Control	
	10min	20min	30min	Negative	Positive
0.342±0.025 (36)	0.328±0.041 (36)	0.339±0.031 (36)	0.335±0.049 (18)	0.878±0.068* (36)	

P < 0.001 ANOVA

4. 高定常磁場およびパルスラジオ波混合環境下における SOS 反応の有無.

高定常磁場およびパルスラジオ波暴露群の吸光度は 10 分暴露群 0.359±0.037 (n=36) , 20 分暴露群 0.338±0.038(n=36), 30 分暴露群 0.352±0.027(n=36) であった. 陰性対照群である非暴露群は 0.355±0.021(n=18)であり, AF2 を用いた陽性対象群は 0.859±0.012(n=36)であった. 高定常磁場非暴露群と暴露群との間に統計学的有意差は指摘できなかった. 陽性対照群とは P<0.001 の有意水準で統計学的有意差が認められた. 結果は Table5.に示した.

Table5. Absorbance of Salmonella typhimurium solution exposed in magnetic field and radiofrequency radiation.

TA1535/pSK1002	Exposure time			Control	
	10min	20min	30min	Negative	Positive
0.359±0.037 (36)	0.338±0.038 (36)	0.352±0.027 (36)	0.355±0.021 (18)	0.859±0.012* (36)	

P < 0.001 ANOVA

5. 結果のまとめ

高定常磁場単独，高定常磁場にパルスラジオ波を加えた環境下では，*Salmonella typhimurium* TA7001-7006 混合株に有意に point mutation は指摘できず，*Salmonella typhimurium* TA98 株にも frameshift type mutation は有意に生じないと考えられた。また，*Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 株における SOS 反応も有意に生じないと推測された。

【追加報告】

1. 追加実験を行った経緯.

以上の実験を施行中に，陽性対照群として使用した変異原物質が，高定常磁場単独あるいは高定常磁場+パルスラジオ波暴露環境下ではその変異原誘発作用が修飾される可能性が考えられたので，検討を行った。なお，同様な変異原物質の磁場による修飾作用が他施設からも最近報告されている。

2. 方法

高定常磁場およびパルスラジオ波環境は今までの設定通りである。実験に使用した変異原物質は Furfurylamide (AF-2)，4-nitroquinoline N-oxide (NQO)，Mitomycin-C (MMC)，Cisplatin (Cis) の4化学物質である。また，変異原性検出方法は前述した SOS 反応検出用のウムラックキットを使用した。

あらかじめ，予備実験を行い高定常磁場およびラジオパルス波に暴露される TA1535/pSK1002 菌液 100 μ l に加えられる各変異原物質濃度は，AF-2 0.033 μ

g/ml, 10 μ l (最終濃度 0.00303 μ g/ml), NQO 3.125 μ g/ml, 10 μ l (最終濃度 0.284 μ g/ml), MMC 10 μ g/ml, 10 μ l (最終濃度 0.91 μ g/ml), Cis 50 μ g/ml, 10 μ l (最終濃度 4.55 μ g/ml) に決定された。

静地培養し、調節された TA1535/pSK1002 菌液内に上記濃度の変異原物質を混入した。その後、菌液は 30 分 37°C で培養し、高定常磁場単独および高定常磁場+パルスラジオ波環境下に各々 10 分, 20 分, 30 分間暴露された。暴露終了後、再度菌液は 37°C で 60 分間培養し、発色液 (0.22% X-gal 溶液) が加えられ、再度 60 分, 37°C で培養された。60 分後に反応停止液 (SDS/DMSO 混合溶液) を加え、色調の安定を確認し 620nm で吸光度を測定し β ガラクトシダーゼ活性を検討した。陰性対照群として非暴露群を設定した。

3. 結果

1) 高定常磁場およびパルスラジオ波複合暴露における変異原性物質に与える影響

高定常磁場およびパルスラジオ波暴露群の吸光度はNQOでは非暴露 1.034 ± 0.137 , 10 分暴露 1.013 ± 0.153 , 20 分暴露 0.983 ± 0.159 , 30 分暴露 1.004 ± 0.129 であった。MMCは非暴露 1.124 ± 0.050 , 10 分暴露 1.065 ± 0.041 , 20 分暴露 1.056 ± 0.048 , 30 分暴露 1.054 ± 0.050 , AF2は非暴露 0.876 ± 0.067 , 10 分暴露 0.782 ± 0.092 , 20 分暴露 0.809 ± 0.085 , 30 分暴露 0.787 ± 0.114 であり、CISは非暴露 0.668 ± 0.034 , 10 分暴露 0.595 ± 0.030 , 20 分暴露 0.594 ± 0.028 , 30 分暴露 0.610 ± 0.032 であった。詳細は Table 6. に示した。高定常磁場およびパルスラジオ波混合暴露環境下では MMC, AF2, Cis を加えた群は非暴露群に比して、吸光度

は有意に低下 (P<0.001) しており, SOS 反応発現の程度が減弱している可能性が示唆された.

Table6.

Mutagen	Absorbance				
	control	10min	20min	30min	mutagen(-)
NQO	1.034±0.137 (32)	1.013±0.153 (32) 98.0%	0.983±0.159 (32) 95.1%	1.004±0.129 (32) 97.1%	0.391±0.108 (16)
MMC	1.124±0.050 (32)	1.065±0.041 (32) 94.7%	1.056±0.048 (32) 94.0%	1.054±0.050 (32) 93.8%	0.330±0.015 (16) *
AF2	0.876±0.067 (32)	0.782±0.092 (32) 89.3%	0.809±0.085 (32) 92.4%	0.787±0.114 (32) 89.8%	0.339±0.009 (16) *
CIS	0.668±0.034 (32)	0.595±0.030 (32) 89.2%	0.594±0.028 (32) 88.9%	0.610±0.032 (32) 91.3%	0.301±0.016 (16) *

* p<0.001

2) 高定常磁場単独暴露における変異原性物質に与える影響

高定常磁場およびパルスラジオ波暴露群では MMC, AF-2, Cis を加えた菌液に吸光度の差が認められたため, AF-2, Cis2 剤について高定常磁場単独での実験を次に行った.

AF-2 では 非暴露 0.762±0.042, 10分暴露 0.692±0.041, 20分暴露 0.698±0.043, 30分暴露 0.728±0.047 であり, Cis は非暴露 0.736±0.037, 10分暴

露 0.649±0.029, 20 分暴露 0.658±0.029 , 30 分暴露 0.685±0.026 であった.

詳細は Table7. に示した. 高定常磁場単独暴露環境下では AF2 と Cis を加えた群はともに非暴露群に比して, 吸光度は有意に低下 (P<0.001) しており, SOS 反応発現の程度が減弱している可能性が示唆された. 詳細は Table7. に示した.

Table 7.

Mutagen	Absorbance				
	control	10min	20min	30min	mutagen(-)
AF2	0.762±0.042 (32)	0.692±0.041 (32) 90.8%	0.698±0.043 (32) 91.5%	0.728±0.047 (32) 95.4%	0.376±0.012 (16) *
CIS	0.736±0.037 (32)	0.649±0.029 (32) 88.2%	0.658±0.029 (32) 89.4%	0.685±0.026 (32) 93.0%	0.423±0.012 (16) *

* p<0.001

3) 結果のまとめ

高定常磁場およびパルスラジオ波混合環境下では MMC (Mitomicin-C) , AF-2 (Furylfuramide) , Cis (Cisplatin) を加えた菌群ともに吸光度が低下する傾向 (P<0.001) を有した. また, 高定常磁場単独でも AF-2, Cis は吸光度が低下した (P<0.001) . 高定常磁場単独およびパルスラジオ波混合環境は化学物質の催変異作用を弱めることが推測された.

【参照文献】

- 1) Feychting M and Ahlbom A: Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 138:467-481,1993.
- 2) Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, et al:
Case control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 128:21-38,1988.
- 3) Milham S Jr: Mortality from leukemia in workers exposed to electrical and magnetic fields. *N Engl J Med* 307:249,1982.
- 4) Wertheimer N, Leeper E: Electrical wiring configuration and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 109: 273-284, 1979.
- 5) National Radiological Protection Board. Revised guidance on acceptable limits of exposure during nuclear magnetic clinical imaging.
Br J Radiol 56:974-977, 1983.
- 6) AMAX™ manual system user's manual version 1.5. Xenometrix, Inc.
- 7) Heinrichs WL, Fong P, Flanary M, et al: Midgestational exposure of pregnant balb/c mice to magnetic resonance imaging.
Magn Reson Imaging 6:305-313,1988.
- 8) U.S. Food and Drug Administration. Magnetic resonance diagnostic device: panel recommendation and report on petitions for MR reclassification.
Federal Register 53:7575-7579,1988.

- 9) 清水英佑, 鈴木勇司: 変異原性に関する研究. 癌の臨床 44:1464-1468, 1998.
- 10) Morandi MA, Pak CM, Caren RP, et al: Lack of an EMF-induced genotoxic effect in the Ames assay. Life Science 159:263-271, 1996.
- 11) Tabrah FL, Mower HF, Baskin S, et al: Enhanced mutagenic effect of 60Hz time-varying magnetic field on numbers of azide-induced TA100 revertant colonies. Bioelectromagnetics 15:85-93, 1994.
- 12) Hamnerius Y, Rasmuson A, Rasmuson B: Biological effect of high-frequency electromagnetic fields on Salmonella typhimurium and Drosophila melanogaster. Bioelectromagnetics 6: 405-414, 1985.
- 13) 小田美光, 中村清一, 沖岩四郎, 他: umu-lac 遺伝子を利用した環境変異短期検索法 (umu テスト) について. 環境変異原研究. 6:87-92, 1984.
- 14) 品川日出夫, 中田篤男, 小田美光, 他: umu-テストによる環境変異原検出法. トキシコロジーフォーラム. 8:580-586, 1985.
- 15) Oda Y, Nakamura I, Oki I, et al: Evaluation of the new system (umu-test) for the detection of environmental mutagen and carcinogen. Mutation Research 147 :219-229, 1985.
- 16) Kitagawa Y, Akeboshi E, Shinagawa H, et al: Structural analysis of the umu operon responsible for inducible mutagens in Escherichia coli. Proc .Natl. Acad. Sci ,USA 82:4336-4340, 1985.
- 17) Shinagawa H, Kato T, Ise K, et al: Cloning and characterization of

the umu operon responsible for inducible mutagenesis in Escherichia coli. Gene 23:167-174,1983.

18) Ames B.N, Mccann J and Yamasaki E: Method for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/ Mammalian microsome mutagenicity test. Mutation Research 31 :347-364,1975.

19) Quillardet P, Huisman O, Hofnung M, et al: SOS chromotest, A direct assay of induction of an SOS function in Escherichia coli k-12 to measure genotoxicity. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 79: 5971-5975,1982.

20) Elesouru RK and White RJ: Biochemical prophage induction assay: A rapid test for antitumor agents that interact with DNA. Cancer research 43:2819-2830,1983.

21) Magnetic resonance bioeffects, safety, and patient management. Second Edition: Frank GS, Emanuel K. Lippincott -Raven. 1996.