

알루미늄 화합물이 흰쥐의 뇌조직에 미치는 영향

한성희 · 김중만 · 백승화

원광대학교 농과대학 농화학과

Effects of Aluminum Compound on the Brain Histological Change of Rats

Sung-Hee Han, Joong-Man Kim and Seung-Hwa Baek

Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Wonkwang University

Abstract

This study was performed to investigate the effect of aluminum compound on the aluminum contents and histological change in brain tissue of rats. Seventy five male Sprague-Dawley strains were divided into five groups consisting of the control, 250 ppm AlCl₃ group, 500 ppm AlCl₃ group, 250 ppm Al₂(SO₄)₃ group, 500 ppm Al₂(SO₄)₃ group and kept on the diet for 2 weeks. The weight gain was increased by administration of AlCl₃ but decreased by administration of Al₂(SO₄)₃ as compared to control group. The aluminum contents in brain tissue of each group; 250 ppm AlCl₃ group, 500 ppm AlCl₃ group, 250 ppm Al₂(SO₄)₃ group and 500 ppm Al₂(SO₄)₃ group were 64.63, 102.21, 132.64 and 180.41 ppm, respectively. Aluminum accumulation in brain tissue was higher with administration of Al₂(SO₄)₃ than with administration of AlCl₃. In AlCl₃ administration group, multiple small intracytoplasmic granules and microvacuole were seen in large pyramidal cells of cortex and granulovacuolar degeneration. In Al₂(SO₄)₃ administration group revealed pollagis pallor, cellular pyknosis, microcavitation resulted from edema in deeper cortical layers were observed. Blue-pigmentation which represents the accumulation of aluminum was noted in granulovacuolar degeneration site in Al₂(SO₄)₃ administration group.

Key words: Aluminum compound, histological changes of brain tissue, granulovacuolar degeneration

서 론

우리 생활주변에서 알루미늄은 식품첨가물, 식품포장용기, 알루미늄 함유 의약품, 음용수, 각종 건축자재 및 사무용품 등에 다양하게 이용되어 왔으나 1980년대 초부터 그의 유해성이 보고^(1~19)되고 있어서 알루미늄의 섭취량은 사회문제가 될 것 같다.

현재, 알루미늄에 대한 유·무해성 논란이 계속되고 있는 가운데도 현재 대기, 식수, 식품, 의약품으로부터 알게 모르게 섭취량이 크게 증가되고 있다. 특히 음용수는 대기오염으로 인한 산성비의 영향으로 토양에 함유된 알루미늄이 빗물에 용출되어 상수원수로 유입되거나 정수처리 과정에서 쓰이는 황산알루미늄과 폴리염화알루미늄 화합물의 사용 증가로 식수의 알루미늄 농도가 증가하여 알루미늄이 0.11 m/l 이상 함유되어 있는 식수를 마실 경우 그 이하를 마시는 사람보다 노인성 치매증의 발병율이 1.5배 높다는 보고도 있고⁽¹¹⁾ 그외에 투석성뇌질환(dialysis encephalopathy), 거대적혈구성빈혈(macrocytic anemia), 알츠하이머씨병(Alzheimer's di-

sease), Guam의 parkinson dementia(Guam의 파기순씨 치매), 근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 노인성치매(sensile dementia), 알콜성치매(alcohol dementia), 골연화증(osteomalacia), 골이영양증(osteodystrophy)과 같은 질병을 유발하고 있는 것^(12~17)으로 그 중 알루미늄 독성의 영향을 가장 크게 받는 조직은 신경 조직으로 알루미늄이 뇌조직에서 신경섬유퇴화 및 신경섬유농축(neurofibrillary tangle)을 일으키고, 신경전달운반(axonal transport)을 감소시키거나 차단시키므로써 신경섬유의 파괴를 가져와 시신경조절 운동의 손상, 기억력 감퇴, 신경정신 쇠약의 증상과 함께 노인성 반점이 나타난 부위와 대뇌 피질내에 알루미늄이 과량으로 축적되면 치매증의 발생 원인이 된다고 하였다^(18,19).

따라서 저자들은 알루미늄의 섭취량에 따른 유해성 여부를 확인하기 위하여 몇 가지 식품 중 알루미늄 함량^(20,21)에 대한 보고에 이어서 알루미늄 화합물을 흰쥐에 섭취케 하였을 때 뇌조직의 변화에 어떤 영향을 미치는지를 조사한 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험동물의 사육 및 식이섭취량과 체중변화량

실험동물은 雄性 Sprague-Dawley 계의 체중 100~130

Corresponding author: Joong-Man Kim Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, Wonkwang University, 344-2, Shinyong-Dong, Iksan, Cheonbuk 570-749, Korea

g 흰쥐로 사료(삼양유지 Co.)와 물(증류수)을 충분히 공급하였으며 대조군과 4개군의 알루미늄 화합물 첨가용액 투여군으로 구분하여 각 군을 15마리로 하였고, metabolic cage에 1마리씩 넣어 1주일 동안 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험실은 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도 55~60% 조건으로 일정하게 유지시켜 주었다.

식이 섭취량은 매일 오전 10시에 측정하여 전날 공급량에서 남아있는 양을 빼서 일일 섭취량으로 계산하였으며 체중변화는 5일에 한번씩 측정하였다.

알루미늄 화합물 용액 조제

$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 은 일급시약(Sigma Co., U.S.A.), AlCl_3 은 특급시약(Sigma Co., U.S.A.)을 증류수에 용해하여 250 ppm, 500 ppm 용액으로 만든 후 급수기(250 ml)에 넣어 자유롭게 섭취하도록 하였다.

뇌조직 적출

흰쥐의 뇌조직을 적출하기 위하여 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 과 AlCl_3 첨가 용액을 2주 동안 투여한 다음 12시간 절식시킨 후 scaffold로 단두하여 대뇌 조직을 적출한 후 -180°C 액체 질소에 급속 동결시킨 후 -70°C 에서 냉동 보관하여 사용하였다.

알루미늄의 분석

알루미늄 분석은 전보^(20,21)와 같이 행하였다.

통계처리

분석하여 얻어진 흰쥐의 뇌조직 알루미늄 함량은 SAS series package ANOVA, DMRT(Duncan's multiple range test)로 유의성을 검증하였다⁽²²⁾.

조직검사

대조군과 알루미늄 화합물 첨가 투여군에서 뇌조직을 해부한 즉시 절개하여 10% formalin 용액에 넣어 24시간 동안 고정시킨 후 각 조직 부위를 4~5 mm 두께로 잘라 24시간 동안 수세하였다. 다음 70%, 80%, 90%, 95%, 100%, 100%-ethanol에 차례로 담가 탈수 한 후 xylene에 의한 투명 과정을 거쳐 paraffin wax를 씌워 블럭을 만들어 냉동시킨 후 microtome으로 5 μm 두께로 자른 다음 gelatin이 들어있는 48~50°C의 항온수조에 띄워 slide로 떠서 60°C의 신전기에서 건조시킨 다음 조직변화를 보기 위하여 Hematoxylene-eosin 염색⁽²³⁾을 실시하였으며 알루미늄의 침착을 확인하기 위하여 Solochrome azurine의 염색⁽²⁴⁾을 한 후 Canada balsam로 봉입하여 slide를 만들어 광학 현미경으로 관찰하였다.

결과 및 고찰

식이 섭취량 및 체중변화

알루미늄 화합물을 투여한 흰쥐의 사료 섭취량과 알루미늄의 총섭취량은 Table 1에서 보는 바와 같다. 대조군에 비하여 사료 섭취량은 AlCl_3 투여군은 시간이 경과 될 수록 증가하였고, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 투여군은 감소하였다. 특히, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 투여군의 사료 섭취량은 대조군에 비하여

Table 1. The food and the water intake of rats in each experiment by aluminum compound diet¹⁾

Group (ppm)	Food intake(g/day)		Total aluminum intake(mg)		
	1 Week	2 Week	1 week	2 week	
Control	0	22.47 \pm 4.69	23.25 \pm 4.24	0	0
AlCl_3	250	22.69 \pm 4.30	24.25 \pm 2.90	25.04 \pm 4.23	52.46 \pm 9.69
	500	23.41 \pm 2.89	24.43 \pm 3.30	65.65 \pm 12.36	133.04 \pm 21.98
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	250	24.47 \pm 2.15	21.98 \pm 4.20	58.48 \pm 19.96	121.16 \pm 26.12
	500	24.12 \pm 2.33	22.54 \pm 3.00	113.97 \pm 19.78	248.67 \pm 29.10

¹⁾Mean \pm SD of 15 experiments.

Table 2. Changes of body weight of rats by aluminum compound diets

Group ²⁾	Body weight(g/rat) ¹⁾			
	1 day	5 day	10 day	15 day
Control	138.75 \pm 11.48	185.75 \pm 9.20	257.50 \pm 13.85 ^{a,b3)}	343.50 \pm 19.62 ^{b,c}
A	139.33 \pm 8.84	184.33 \pm 12.05	257.90 \pm 12.28 ^b	345.33 \pm 26.89 ^{a,b}
B	140.00 \pm 8.90	185.00 \pm 6.81	262.33 \pm 9.42 ^a	355.00 \pm 42.04 ^a
C	138.68 \pm 10.47	186.33 \pm 19.08	275.67 \pm 12.80 ^a	333.80 \pm 23.54 ^{a,b}
D	140.33 \pm 10.08	185.00 \pm 11.34	267.00 \pm 16.89 ^a	322.33 \pm 15.21 ^c

¹⁾Mean \pm SD of 15 experiments.

²⁾A: 250 ppm AlCl_3 , B: 500 ppm AlCl_3 , C: 250 ppm $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, D: 500 ppm $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$

³⁾Means with the same lettered superscripts within a column's are not significantly different at the 1% level by Duncan's multiple range test.

Table 3. The aluminum contents in brain tissues of rats after administration of aluminum compounds¹⁾

Group	Concentration (ppm)	Aluminum contents (ppm)
Control	0	17.73±3.70 ^{e2)}
AlCl ₃	250	64.63±16.24 ^d
AlCl ₃	500	102.21±15.00 ^c
Al ₂ (SO ₄) ₃	250	132.64±12.87 ^b
Al ₂ (SO ₄) ₃	500	180.41±9.54 ^a

¹⁾Mean±SD of 15 experiments.

²⁾Means with the same lettered superscripts within a column's are not significantly different at the 1% level by Duncan's multiple range test.



Fig. 1. Control brain tissue consisted of gray matter in outer layer and white matter inner layer
(Hematoxylene-Eosin stain×40)

1주째에는 증가하였으나 2주째에는 감소한 것으로 보아 Al₂(SO₄)₃가 흰쥐의 생리작용과 미각(味覺)의 저해를 가져와 식욕결핍을 유발한 것으로 생각된다.

체중 변화

알루미늄 화합물을 투여한 흰쥐가 사료와 알루미늄의 용액을 섭취하는 동안의 체중 변화는 Table 2에서 보는 바와 같이 실험에 사용한 두 종류의 알루미늄 화합물 투여후의 체중은 5일째 까지는 대조군의 체중과 유의성 있는 차이가 없었다. 그러나, 10일째에는 대조군에 비하여 체중이 약간 증가하였으나 15일째 D군[500 ppm Al₂(SO₄)₃]은 감소하였다. D군의 체중 감소는 식이 섭취량의 감소와 관련이 있는 것으로 생각되며, Berlyne⁽²⁵⁾도 흰쥐에 1%~2%의 Al₂(SO₄)₃ 용액을 투여한 경우 식욕 결핍증으로 체중이 감소하였다고 보고한 바 있어 본 실험 결과와 같은 경향을 나타냈다.

따라서 현재 우리나라에서는 Al₂(SO₄)₃ 화합물이 상수 듯물의 정수처리의 응집제로 사용되고 있어⁽²⁶⁾ 이에 대한 함량 제한이 필요하다고 생각된다.

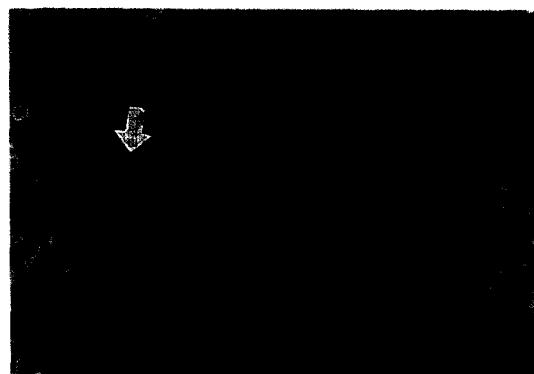


Fig. 2. In AlCl₃, 250 ppm administration group, brain showing multiple small intracytoplasmic granules and microvacuoles are seen in large pyramidal cell parietal-cortex

(Hematoxylene-Eosin stain×100)

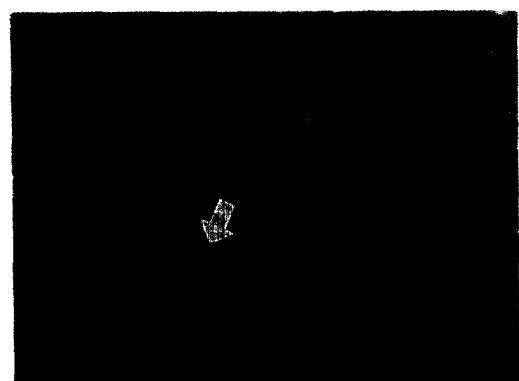


Fig. 3. In AlCl₃, 500 ppm adiministration group, revealed granulovacuolar degeneration in AlCl₃, 500 ppm adiministration group increased than that of 250 ppm group

(Hematoxylene-Eosin stain×200)

뇌조직의 알루미늄 함량

AlCl₃ 250 ppm 500 ppm을 투여한 흰쥐의 뇌조직의 알루미늄 함량은 Table 3에서 보는 바와 같이 각각 64.63 ppm, 102.21 ppm이었으며, Al₂(SO₄)₃ 250 ppm, 500 ppm은 각각 132.64 ppm, 180.41 ppm의 수준으로 대조군의 17.73 ppm보다 매우 높았다.

Allen⁽²⁷⁾의 보고에 의하면 정상적인 사람에 있어서 뇌조직의 알루미늄 함량은 2.2±1.3 ppm인 반면 뇌질환에 있는 환자의 알루미늄 함량은 24.5±9.9 ppm으로, McDermott⁽²⁸⁾은 21.0±18.5 ppm, Cariter⁽²⁹⁾는 33.0±9.6 ppm으로 보고한 바 있어 알루미늄이 뇌조직에 축적될 경우 질병을 유발하는 금속임을 알 수 있다.

또한 Berlyne⁽²⁵⁾은 흰쥐에 Al(OH)₃을 피하주사로 투여한 후의 뇌조직의 알루미늄 함량이 339.5 ppm으로 본



Fig. 4. In $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 250 ppm administration group, granulovacuolar degeneration was noted
(Hematoxylen-Eosin stain $\times 40$)

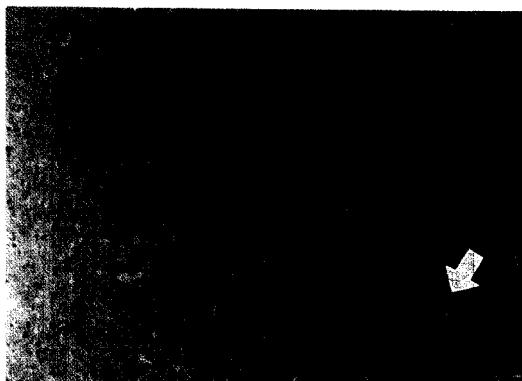


Fig. 5. $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 500 ppm administration group showing pollag's, cellular pyknosis and microcavitation result from edema in deeper cortical layers
(Hematoxylen-Eosin stain $\times 40$)

실험결과 보다는 높았는데 이는 화합물과 실험방법의 차이인 것으로 생각된다.

뇌의 조직학적 변화

Fig. 1에서 보는 바와 같이 대조군의 뇌는 회백질(바깥층)과 피질(안층)의 구분이 뚜렷하게 정상적인 소견이 관찰되었다. 일반적인 조직검사에서는 Fig. 2, 3에서 보는 바와 같이 AlCl_3 250 ppm, 500 ppm을 투여한 흰쥐의 뇌조직의 회백질 부위에서 과립공포변성이 관찰되었다. Fig. 4에서 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 250 ppm 투여후는 피질 부위에서 과립공포변성이 관찰되었고, Fig. 5에서 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 500 ppm 투여후는 피질부위의 부종으로 인해 신경세포에서 농양과 과립공포변성이 관찰되었다.

알루미늄 침착의 확인 결과를 보면 Fig. 6, 7에서 보는 바와 같이 AlCl_3 250 ppm, 500 ppm을 투여한 흰쥐의 뇌조직의 회백질 부위에서 과립공포변성이 관찰되었으나 알루미늄이 침착되지는 않았다. 그러나 Fig. 8, 9에서 보

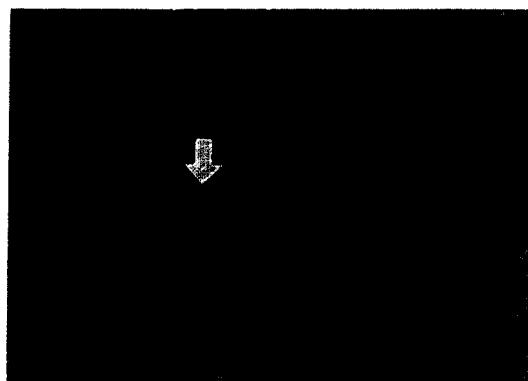


Fig. 6. In AlCl_3 250 ppm group, large pyramidal cells of parietal cortex, and brain was negative accumulation of aluminum
(solochrome azurine stain, $\times 100$)

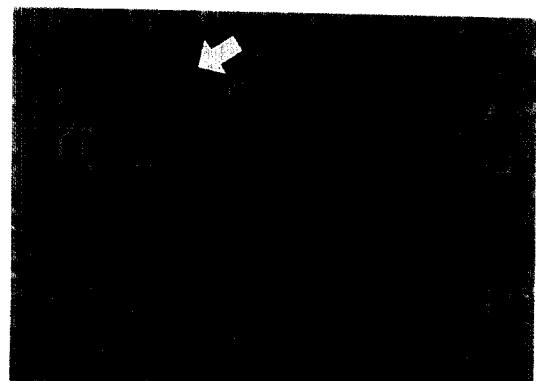


Fig. 7. In AlCl_3 500 ppm group, granulovacuolar degeneration was negative accumulation of aluminum in brain
(solochrome azurine stain, $\times 100$)

는 바와 같이 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 250 ppm, 500 ppm을 투여한 흰쥐의 뇌조직에는 피질부위의 부종으로 인해 신경세포에서 농양과 과립공포변성이 관찰되었는데 그 부위에 알루미늄이 침착된 것으로 확인되어 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 화합물이 AlCl_3 화합물 보다 유독성이 높은 것을 확인 할 수 있었다. 이와같이 알루미늄이 뇌조직에 과량 축적되면 뇌세포 파괴⁽³⁰⁾, 신경전달운반 차단과 신경섬유파괴⁽³¹⁾, 신경세포내의 쌍의 나선형섬유(paired helical filament)의 발생^(32,33) 등이 뇌질환을 일으킬 가능성이 높다는 것과 일치하였다.

한편, 정상적인 조직상태에서는 알루미늄의 흡수에 대한 강력한 장벽(barrier)이 존재하기 때문에 알루미늄이 어떻게 조직안으로 들어가는지에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀진 바가 없다. 그러나 알루미늄이 뇌안으로 들어갈 수 있는 가능한 기전 중의 하나는 알루미늄이 신경전달 물질인 glutamate와 결합하여 혈액-뇌장벽

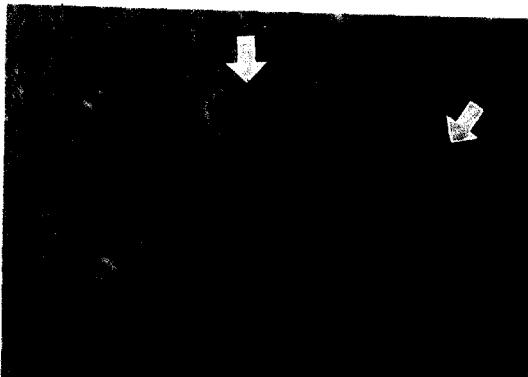


Fig. 8. In $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 250 ppm group showing blue-pigmentes at granulovacuolar degeneration site in brain (solochrome azurine stain, $\times 100$)

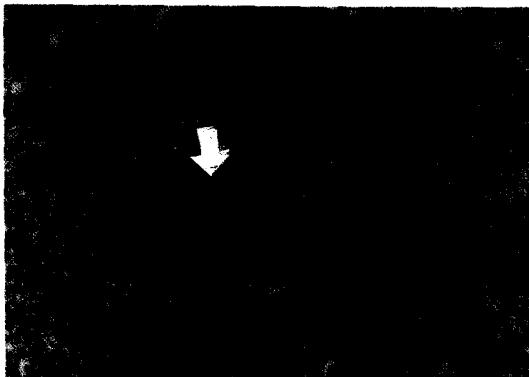


Fig. 9. In $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 500 ppm group, revealed pallag's cellular pyknosis, microcavitation result from edema in deeper cortical layers and degeneration was blue-pigmentes at granulovacuolar degeneration site in brain (solochrome azurine stain, $\times 100$)

(blood-brain barrier)을 통과할 때 glutamate가 암모니아의 제거 기능을 수행할 수 없게 되고, 계속해서 뇌신경세포는 독성에 노출되어 세포 파괴가 초래될 가능성이 있다고⁽³⁰⁾ 보고하였다.

따라서 알루미늄은 정상적인 상태에 있어서 섭취 정도가 높거나 장기간 동안 섭취할 경우 알루미늄 독성 효과가 나타날 수 있음을 보여주었고 노인성 치매 환자에게서 나타난 유사한 변화를 보인 것으로 볼 때 알루미늄이 노인성 치매를 유발할 가능성이 매우 높음을 시사해주고 있다. 본 실험결과에서는 aluminum sulfate의 독성이 aluminum chloride 화합물보다 유독성이 높게 나타난 결과를 볼 때 우리나라로 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 화합물이 상수도 물의 정수처리 응집제로서 많이 사용되고⁽²⁶⁾ 있어 이의 함량 제한치를 규정하여야 한다고 생각된다.

알루미늄 화합물 형태에 따라 흰쥐의 뇌에 축적된 알루미늄 함량과 그로 인한 뇌조직의 변화를 조사하기 위하여 본 연구를 수행하였다. S-D계 수컷 75마리를 5개 그룹 즉, 대조군, 250 ppm AlCl_3 , 500 ppm AlCl_3 , 250 ppm $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, 500 ppm $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 로 나누어 2주 동안 투여한 후 그 결과를 조사하였다.

Aluminum sulfate와 aluminum chloride를 투여한 흰쥐의 15일째의 체중은 대조군에 비하여 AlCl_3 군은 증가하였으나 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 군은 감소하였다. 뇌조직에 축적된 알루미늄 함량에 있어서는 AlCl_3 군은 각각 64.63, 102.21 ppm이었고, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 군은 132.64 ppm, 180.41 ppm으로 AlCl_3 보다 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 가 더 많이 축적되었다. 뇌조직변화에서는 AlCl_3 군은 회백질 부위에서 치매 유발 원인이 되는 과립공포변성이 관찰되었으나 알루미늄 침착은 관찰되지 않았고, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 군은 피질 부위에서 신경섬유변성과 과립공포변성 부위에 알루미늄 침착이 관찰되었다.

문 현

1. 김중만, 한성희 : 알루미늄 식품섭취의 문제점과 과량섭취 가능성. 식품공업, 3, 23 (1994)
2. Harry, S.D., Fredrick, H., Norman, K., Alvin, M.M., John, W.R.: Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics, 78, 1150 (1986)
3. Roberston, J.A.: Animal model of aluminum-induced osteomalacia: role of chronic renal failure. Kidney. Int., 23, 327 (1983)
4. Alfrey, A.C., Hegg, A. and Craswell, P.: Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. Am. J. Clin. Nutr., 33, 1509 (1980)
5. Lione, A.: The prophylactic reduction of aluminum intake. Fd. Chem. Toxic., 21, 103 (1983)
6. Bates, L. and Boegman R.J.: The functional implications of experimentally produced neurofibrillary tangles on axonal transport. Can. Fed. Biol. Soc., 26, 114 (1983)
7. Garrute, R.M., Fukatsu, R., Yanagihara, R., Gajdusek, D.C., Hook, G. and Fiori, C.E.: Imaging of calcium and aluminum in neurofibrillary tangle-bearing neurons in parkinson-dementia of Guam. Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 81, 1875 (1984)
8. Chang, T.M.S. and Barre, P.: Effects of desferrioxamine on removal of aluminum and iron by coated charcoal haemoperfusion and haemodialysis. Lancet, II, 1051 (1983)
9. Stone, C.J., Malaurin, D.A., Steinhagen, W.H., Cavenader, F.L. and Haseman, J.K.: Tissue deposition patterns after chronic inhalation exposure of rats and guinea pigs to aluminum chlorhydrate. Toxicol. Appl. Pharmacol., 49, 71 (1979)
10. Crapper, D.R., Krishnan, S.S. and Dalton, A.J.: Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. Science, 180, 511 (1973)
11. Martyn, C.N., Barker, D.J.P., Osmond, C., Harris, E.C.,

- Edwardson, J.A. and Lacy, R.F.: Geographical relationship between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet*, 14, 59 (1989)
12. Alfrey, A.C., Legendre, G.R. and Kaehny, W.D.: The dialysis encephalopathy Syndrome, possible aluminum intoxication. *New Engl. J. Med.*, 294, 184 (1976)
 13. Crapper, D.R. and DeBoni, U.: Aluminum in human brain disease an overview. *Neurotoxicology*, 1, 1 (1980)
 14. Perl, D.P., Gajdusek, D.C., Garruto, R.M., Yanagihara, R.T. and Gibbs, C.J.: Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia of Guam. *Science*, N.Y., 217, 1053 (1982)
 15. Yase, Y.: The basic process of amyotrophic lateral sclerosis as reflected in Kil peninsula and Guam excerpta medical international congress. *Series Neurology*, 434, 43 (1977)
 16. Eills, H.A., McCarthy, J.H. and Herrington, J.: Bone aluminum in hemodialysed patient and in rats injected with aluminum chloride: relationship to impaired bone mineralization. *J. Clin. Pathol.*, 32, 832 (1979)
 17. Ward, M.K., Feest, T.G., Eills, M.A., Parkinson, I.S. and Kerr, D.N.S.: Osteomalacia dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-bone aetiological Agents, probably aluminum. *Lancet*, 1, 841 (1978)
 18. Wisniewski, H.M., Sturman, J.A. and Shek, J.W.: Aluminum chloride induced neurofibrillary changes in the developing rabbit a chronic animal model. *Ann. Neurol.*, 8, 479 (1980)
 19. Kaltzo, I., Wisniewski, H. and Streicher, E.: Experimental production of neurofibrillary degeneration. *J. Neuro. Exp. Neurology*, 24, 187 (1965)
 20. 김중만, 한성희, 백승화: 음료식품의 알루미늄 함량조사. *한국영양식량학회지*, 23, 863 (1994)
 21. 한성희, 김중만, 백승화: 밀가루식품의 알루미늄 함량 조사. *한국식품과학회지*, 27, 303 (1995)
 22. SAS: *Series package*; SAS Institute Inc., Cary, nc. (1987)
 23. Bauer, J.D., Ackermann, P.G. and Tore, C.: Method of tissue examination, clinical laboratory method., Mosby, 813 (1974)
 24. Bangroft, J.D., Stevens, A. and Pease, A.G.E.: Histochimical techniques(Method 94, Solochrome Azurine method for Aluminum and Beryllium), Butter Worths London and Boston, 217 (1975)
 25. Berlyne, G.M., Yagi, R., Ben Ari, J., Weinberger, G., Knopf, E., Danovitch, A.G.H.: Aluminum toxicity in rat. *Lancet*, i, 564 (1972)
 26. 보건사회부: 음용수의 수질관리 지침서, 일자문화사, 96, 456 (1990)
 27. Alfrey, A.C.: Aluminum metabolism in uremia, Patho-tox publishers, Inc., 43 (1978), McDermott, J.R., Smith, A.I., Ward, M.K., Parkinson, I.S. and Kerr, D.N.S.: Brain-aluminum concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet*, 1, 901 (1978)
 28. Cariter, F., Allin, P., Gary, J., Chatel, M., Menault, F. and Pecker, S.: Encephalopathie myclonique progressive des dialysis. Role de lequ utilies pour l'd medialysate Nour. Press. Med., 7, 97 (1978)
 30. Roger Deloncle, Olivier Guillard, Clark, F., Courtois, P. and Piriou, A.: Aluminum transfer as glutamate complex through blood-brain-barrier. *Biological Trace Element Research*, 25, 39 (1990)
 31. Kaltzo, I., Wisniewski, H. and Streicher, E.: Experimental production of neurofibrillary degeneration. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 24, 187 (1965)
 32. Deboni, U. and Crapper, D.R.: Paired helical filaments of the Alzheimer's type in cultured neurons. *Nature*, 271, 566 (1978)
 33. Millers, C.A. and Levine, E.M.: Effects of aluminum gels on cultured neuroblastoma cells. *J. Neuro. Chem.*, 22, 751 (1974)

(1995년 8월 5일 접수)