



임신중인 생쥐에 Bisphenol A 투여 후 태어난 차산자의 생식독성과 혈액성분에 관한 연구

박동현 · 장현용 · 김정익 · 정희태 · 박춘근 · 양부근
강원대학교 동물자원과학대학

Studies on the Reproductive Toxicant and Blood Metabolite in Pups Born After Bisphenol A Administration in Pregnant Mice

Dong-Heon Park, Hyun-Yong Jang, Choung-Ik Kim, Hee-Tae Cheong,
Choon-Keun Park and Boo-Keun Yang

College of Animal Resource Science, Kangwon National University

Received December 20, 2004; Accepted May 27

ABSTRACT: Bisphenol A (BPA) is a monomer used in the manufacture of a multitude of chemical products, including epoxy resins and polycarbonate. The objective of this study was to evaluate the effects of BPA administration on reproductive characteristics and blood hematological and chemical values in offspring of pregnant dams treated with BPA. BPA was administered to pregnant mice by intraperitoneally injection with 0, 0.05, 0.5 and 5.0 mg/kg B.W. for 5 times at 3 days interval on gestation days 1~16. There were no treatment-related effects of BPA on reproductive organ weight in male offsprings at 45 days-of-age, but body weight was the lowest in 5.0 mg BPA group when compared to other groups ($P<0.05$). No differences in semen characteristics (sperm concentration, viability, motility and abnormality) were observed between the control and BPA treatment groups. The WBC, HB, HT, MCV, MCH, MCHC, albumin, BUN and total protein of blood hematological and chemical values in male offsprings were not difference for any treatment groups, but RBC value in BPA groups was significantly increased comparing to the control group ($P<0.05$). The PLT value was slightly higher in 5.0 mg BPA groups than in any other group, but not significantly difference among the experimental groups. In female offsprings, the effects of BPA didn't affect to the body and ovary weight, but the uterus weight in 5.0 mg BPA group was slightly heavier than that of control group ($P>0.05$). No statistically significant difference in blood hematological values in female offsprings were observed between the control group and BPA groups, but the concentration of albumin and BUN were significantly higher in 0.5 mg BPA group when compared to control and other BPA treatment groups ($P<0.05$). The histological evaluation of testis and ovary in growing offspring at 45 days-of-age was not difference between the control group and BPA groups, but endometriosis of the uterus in female offspring was dramatically increased in 0.5 and 5.0 mg BPA groups. These founding suggest that low concentration of BPA might not have a important role on reproductive ability or blood metabolite in offspring of pregnant dams treated with BPA.

Keywords: BPA, Reproductive organ weight, Semen characteristics, Blood metabolite, Pregnant mice.

서 론

외인성 estrogen 물질인 Bisphenol A(BPA)는 polycarbonate plastics과 epoxy 수지의 단량체로서, polycarbonate plastics와 epoxy 수지의 제조시 기본원료로 사용되며, 페놀수지, 가소제, 살균제, 산화방지제 및 염화비닐안정제등 화학제품의 원료로서 사용되고, 감열기 및 감압지등 특수용기의 현색제로 사용된다(Cagen *et al.*, 1999a; Lazear, 1995; Staples *et al.*, 1998). BPA를 기본으로 한 plastic류들은 유아용 젖병, 급식용 식판 및 생수통 등 식품용 용기의 소재로 사용되며 음식용기와 식품과 음료의 포장재로 폭넓게 이용되고 있다. 또한, BPA를 기본으로 한 epoxy 수지는 우수한 안전성, 강도 및 유연성 때문에 식품이나 음료수캔, 음식통조림, 병뚜껑 및 물공급용 파이프등의 내부코팅제를 포함한 많은 소비자제품에 이용되며 치과장비로도 이용되고 있다(Brotons *et al.*, 1995; Lazear, 1995; Magure, 1998).

BPA의 환경 내 노출은 불완전하게 중합된 epoxy 수지로부터 유리되며, plastic류에서는 높은 온도에서 분리되어 노출되는데, 금속캔의 표면이나 젖병 등의 용기를 고온 가공처리 할 때 분해되어 재질 중에 일부 포함되어 있다가 용출되기 때문에 문제가 되고 있다(Charles *et al.*, 1998; Lazear, 1995). 또한 적지 않은 양이 폐기물 중에 포함되어 토양, 수계등의 자연 환경내로 방출되고 있다.

외인성 estrogen인 BPA는 Dodds and Lawson(1936)에 의해서 처음으로 estrogen 활성이 증명되었으며, estrogen 수용체에 결합하여 antagonist 및 agonist로 작용하는데 수용체와의 결합능력과 활성능력은 17 β -estradiol보다 1,000~15,000배 정도 낮은 활성이 있다고 보고되고 있다(Gaido *et al.*, 1997; Takai *et al.*, 2000).

본 연구는 임신기의 자성 생쥐에 저 농도의 BPA의 투여가 태어난 자손의 번식기관무게, 정액성상, 조직 및 혈액성분 등 번식특성과 생리기능에 미치는 영향을 검토하고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물, 혈구분석 및 조직검사

생쥐의 실험동물, 혈액채취 및 조직검사는 "임신중인 생쥐에 Bisphenol A 투여가 분만 후 모체의 생식독성과 태아의 성비에 미치는 영향"의 방법에 준하여 실시하였다.

BPA의 제조 및 투여방법

BPA(Aldrich)의 제조는 100%의 ethanol에 녹인 다음 corn oil(Sigma)을 첨가하여 각각 1 : 9의 비율로 희석하

여 제조하였다.

BPA의 투여는 자성 생쥐에 체중 kg당 corn oil(0), 0.05, 0.5 및 5.0 mg BPA의 용량으로 3일 간격으로 1회 투여하고 투여 당일 날 웅성 생쥐와 교미시켰으며 교미 후 다음날 질전이 확인된 개체를 임신한 것으로 판정하고 2일 후부터 3일 간격으로 5회 복강주사 하였다. Corn oil의 투여는 체중 kg당 3 ml을 복강주사하였다.

차산자의 검사

태어난 자손은 출생 후 한 마리의 어미에서 태어난 자손들을 자성과 웅성으로 분리하여 3~6마리씩 공동사육을 실시하였다. 차산자의 검사는 생후 45~46일에 검사하였으며, 체중은 생후 45일에 모든 자손들을 측정하였다. 공시동물은 체중이 일정한 범위에 있는 자손들을 대상으로 자성과 웅성 모두 번식기관무게 측정은 각 처리구당 24마리씩 총 96마리, 정액검사, 혈구검사, 혈청분석 및 조직검사는 각 처리구당 10마리씩을 임의배치법에 의해 배치하였다.

정액 채취

정액의 채취는 경추탈골 후 우측 정소상체 미부를 적출하여 5%의 자우혈청(Fetal bovine serum, FBS, Gibco)이 첨가된 saline에 첨가하여 세절시킨 후 정액을 채취하여 일반성상검사를 실시하였다.

정액의 일반성상검사

정액의 농도 및 생존율은 sperm quality analyzer (SQA-II B, Israel)를 이용하여 측정하였으며, 유효정자수의 측정은 Makler Counting Chamber(Sefi-Medical Instruments, Israel)에 의한 전진 운동성 비율로서 측정하였고, 정자의 기형을 검사는 Rose-Bengal 염색방법으로 실시하였다(김 등, 2002).

번식기관무게 측정

웅성 생쥐의 번식기관무게 측정은 생쥐를 경추탈골 시킨 다음, 정소, 정소상체, 정낭선 및 응고선을 적출한 후 정소와 정소상체를 잘라내어 filter paper에서 지방조직을 제거하고 무게를 측정하였다. 자성 생쥐의 번식기관무게 측정은 생쥐를 경추탈골 시킨 다음, 자궁 및 난소를 적출한 후 filter paper에서 지방조직을 제거하고 무게를 측정하였다.

혈청분석

혈청분석은 자동 혈청분석기(Expressplus, Ciba-corning, U.S.A)를 이용하여 albumin, blood urea nitrogen(BUN) 및 total protein(TP)을 측정하였다.

통계처리

본 실험에서 얻어진 결과는 SAS Package를 이용하여 분산분석을 실시하였으며, 최소 유의차검정(Least Significant Difference test; LSD test)을 실시하여 통계처리를 실시하였다.

결 과

웅성 자손의 체중 및 번식기관에 미치는 영향

임신한 생쥐에 BPA를 투여한 후 태어난 웅성 자손들의 체중을 생후 45일 후에 검사한 결과, 5.0 mg 투여구가 26.80 g으로 여타구(대조구, 30.72; 0.05 mg 투여구, 30.80 및 0.5 mg 투여구, 29.80 g)보다 통계적으로 유의하게 낮은 체중을 나타냈다(P<0.05).

오른쪽 정소는 각각 0.0929, 0.0997, 0.1026 및 0.0954 g이었으며, 왼쪽 정소는 각각 0.0880, 0.0953, 0.0972 및 0.0932 g으로 BPA 투여구가 다소 높은 무게를 나타냈지만 통계적 유의차는 인정되지 않았으며 정소상체, 정낭선 및 응고선의 무게는 투여구간에 커다란 차이가 없었다(Table 1).

웅성 자손의 정액성상과 혈액성상에 미치는 영향

웅성 자손의 정액성상 중 정자농도, 생존율, 유효정자수 및 기형율을 조사한 결과, 투여구간에 커다란 차이는 없었다(Table 2).

웅성 자손의 혈액성상에 대한 결과에서 RBC는 각각 9.78, 10.60, 10.96 및 10.35×10⁶/mm³로서 0.05 mg 투여구와 0.5 mg 투여구가 대조구에 비해 통계적으로 유의하게 높은 수치를 나타냈으며, 5.0 mg 투여구는 대조구와 차이가 없었으며, 0.05 mg 투여구 및 0.5 mg 투여구와도 차이가 없었다. WBC, HB, HT, MCV, MCH, MCHC, PLT, albumin, BUN 및 total protein의 함량은 각 투여구간에 차이가 없었다(Table 3).

웅성 자손의 정소조직에 미치는 영향

임신한 자성에 BPA의 투여가 웅성 자손의 정소조직에 미치는 영향을 검토한 결과, 세정관의 정자형성세포의 크기, 모양 및 발육정도, Sertoli 세포의 변화, 간질세포의 수, 크기 및 실질과 간질의 비율등을 조사한 결과, 각 투여구간에 커다란 차이는 인정되지 않았다(Fig. 1).

자성 자손의 번식기관무게 및 혈액성상에 미치는 영향

임신한 자성에 BPA를 체중 kg당 대조구, 0.05, 0.5 및 5.0 mg BPA의 농도로 투여한 후 태어난 자성 생쥐의 체중은 5.0 mg 투여구가 23.86 g으로서 여타구(0, 25.26 g; 0.05, 25.38 g; 0.5, 25.83 g)보다 다소 낮은 체중을 나타냈지만 통계적 유의차는 인정되지 않았으며, 자궁의 무게는 BPA 투여구가 각각 0.0915, 0.0904 및 0.1016 g으로 대조구의 0.0801 g에 비해 다소 높은 무게를 나타냈지만 커다란 차이는 없었다.

Table 1. Body weight and reproductive organ weight of male mice born after bisphenol A administration in pregnant mice

Parameter		BPA (mg/kg B.W)			
		0	0.05	0.5	5.0
Body weight	Total pups	30.72 ^a ± 4.22	30.80 ^a ± 3.55	29.80 ^a ± 3.94	26.80 ^b ± 4.80
	Test pups	30.54 ± 3.70	30.84 ± 3.40	30.44 ± 3.27	30.10 ± 3.26
Testis	Right	0.0929 ± 0.015	0.0997 ± 0.013	0.1026 ± 0.014	0.0954 ± 0.011
	Left	0.0880 ± 0.013	0.0953 ± 0.011	0.0972 ± 0.015	0.0932 ± 0.010
Epididymis	Right	0.0247 ± 0.004	0.0241 ± 0.004	0.0237 ± 0.004	0.0250 ± 0.004
	Left	0.0246 ± 0.003	0.0232 ± 0.004	0.0238 ± 0.004	0.0244 ± 0.004
Vesicular gland	Right	0.0484 ± 0.021	0.0515 ± 0.020	0.0482 ± 0.021	0.0516 ± 0.015
	Left	0.0485 ± 0.017	0.0523 ± 0.021	0.0492 ± 0.019	0.0491 ± 0.013
Coagulating gland	Right	0.0039 ± 0.0013	0.0032 ± 0.0006	0.0038 ± 0.0013	0.0035 ± 0.0010
	Left	0.0038 ± 0.0012	0.0034 ± 0.0009	0.0035 ± 0.0008	0.0034 ± 0.0008

^{a,b}Values with different superscripts within same rows are significantly differ, P<0.05.

Table 2. Semen characteristics of male mice born after bisphenol A administration in pregnant mice

BPA (mg/kg B.W)	Sperm con. (× 10 ⁶ /ml)	Viability (%)	Motility (%)	Abnormality (%)
0	32.86 ± 3.52	35.06 ± 3.94	31.95 ± 2.66	18.23 ± 1.86
0.05	33.86 ± 3.47	34.35 ± 2.85	30.08 ± 2.72	18.15 ± 2.06
0.5	32.98 ± 4.55	33.75 ± 3.09	30.66 ± 2.69	17.78 ± 2.03
5.0	34.25 ± 2.89	34.81 ± 3.05	31.66 ± 1.54	18.48 ± 1.77

Table 3. Blood hematological and chemical values of male mice born after bisphenol A administration in pregnant mice

Parameter	BPA (mg/kg B.W)			
	0	0.05	0.5	5.0
WBC ($10^3/mm^3$)	8.43 ± 1.64	9.09 ± 1.43	8.76 ± 0.87	8.49 ± 1.76
RBC ($10^6/mm^3$)	9.78 ^b ± 0.39	10.60 ^a ± 1.04	10.96 ^a ± 0.67	10.35 ^{ab} ± 0.66
HB (g/dl)	16.67 ± 0.69	17.62 ± 1.98	17.79 ± 1.26	17.32 ± 1.09
HT (%)	46.56 ± 0.99	48.75 ± 4.45	49.79 ± 2.21	47.80 ± 3.00
MCV (μm^3)	47.57 ± 1.71	47.03 ± 1.28	46.71 ± 2.20	46.45 ± 1.51
MCH (pg)	17.19 ± 0.96	16.98 ± 0.79	16.70 ± 0.78	16.79 ± 0.65
MCHC (g/dl)	36.23 ± 1.63	36.15 ± 1.15	35.83 ± 0.29	36.13 ± 1.58
PLT ($10^3/mm^3$)	893.5 ± 140.2	854.8 ± 144.5	926.7 ± 137.1	862.2 ± 95.0
Albumin (g/dl)	1.65 ± 0.05	1.63 ± 0.09	1.65 ± 0.05	1.65 ± 0.10
BUN (mg/dl)	11.58 ± 0.79	13.95 ± 1.31	12.65 ± 1.76	12.85 ± 1.82
TP (g/dl)	3.30 ± 0.35	3.13 ± 0.22	3.18 ± 0.17	3.13 ± 0.05

^{a,b}Values with different superscripts within same rows are significantly differ, P<0.05.

WBC : White blood cell, RBC : Red blood cell, HB : Hemoglobin, HT : Hematocrit, MCV : Mean corpuscular volume, MCH : Mean corpuscular hemoglobin, MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration, PLT : Platelets, BUN : Blood Urea Nitrogen, TP : Total protein.

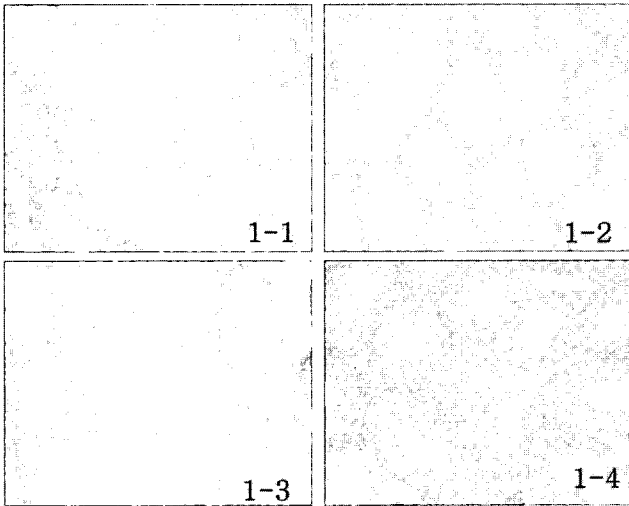


Fig. 1. Light micrograph of testis of male offspring born after BPA administration in pregnant mice. H&E stain ($\times 200$) 1-1. Control as corn oil administration. 1-2. 0.05 mg/kg B.W BPA administration. 1-3. 0.5 mg/kg B.W BPA administration. 1-4. 5.0 mg/kg B.W BPA administration.

좌·우측 난소의 무게는 투여구간에 커다란 차이는 없었다(Table 4).

자성 자손의 혈액성상과 혈청성분에 미치는 결과에서 WBC는 5.0 mg 투여구가 여타구보다 다소 낮은 수치를 나타냈지만 커다란 차이는 없었으며, PLT는 BPA 투여구가 각각 894.1, 897.3 및 909.6 $\times 10^3/mm^3$ 로서 대조구의 821.5 $\times 10^3/mm^3$ 에 비해 다소 높은 수치를 나타냈지만 통계적 유의성은 없었다(Table 5). 혈중 albumin의 함량은 각각 1.74, 1.82, 2.06 및 1.70 g/dl로서 0.5 mg 투여구가 여타구(대조구, 0.05 mg 투여구 및 5.0 mg 투여구)보다 높은 함량을 나타냈으며, 혈중 BUN의 함량도 0.5 mg 투여구가 14.48 mg/dl로서 여타구(대조구, 13.10; 0.05 mg 투여구, 11.54 및 5.0 mg 투여구, 11.48 mg/dl)보다 유의하게 높은 함량을 나타냈다(P<0.05). RBC, HB, HT, MCV, MCH, MCHC 및 total protein의 함량은 각 투여구간에 차이가 없었다(Table 5).

자성 자손의 번식기관의 조직에 미치는 영향

Fig. 2와 3은 임신한 자성에 BPA를 투여한 후 태어난 자성 자손의 난소와 자궁의 조직에 미치는 영향을 검토한 결과로서, 난소에서는 투여구간에 커다란 차이가 없었으며, 자궁에서는 0.5 mg 투여구와 5.0 mg 투여구에서 자궁내막층이 현저하게 증식되었다.

Table 4. Body weight and reproductive organ weight of female mice born after bisphenol A administration in pregnant mice

Parameter (g)		BPA (mg/kg B.W)			
		0	0.05	0.5	5.0
Body weight	Total pups	25.26 ± 1.97	25.38 ± 2.87	25.83 ± 4.35	23.86 ± 3.74
	Test pups	25.74 ± 2.14	25.09 ± 2.59	25.16 ± 3.09	25.10 ± 2.98
Uterus		0.0801 ± 0.040	0.0915 ± 0.058	0.0904 ± 0.049	0.1016 ± 0.046
Ovary	Right	0.0034 ± 0.0009	0.0036 ± 0.0012	0.0035 ± 0.0014	0.0036 ± 0.0012
	Left	0.0034 ± 0.0008	0.0033 ± 0.0011	0.0036 ± 0.0012	0.0036 ± 0.0012

Table 5. Blood hematological and chemical values of female mice born after bisphenol A administration in pregnant mice

Parameter	BPA (mg/kg b.w)			
	0	0.05	0.5	5.0
WBC ($10^3/mm^3$)	8.42 ± 2.02	8.19 ± 1.10	8.92 ± 0.94	7.71 ± 1.07
RBC ($10^6/mm^3$)	9.55 ± 0.78	9.88 ± 0.76	9.91 ± 1.21	9.89 ± 0.49
HB (g/dl)	16.08 ± 0.74	17.04 ± 0.61	17.11 ± 1.89	16.96 ± 0.90
HT (%)	45.62 ± 1.89	47.16 ± 2.99	46.79 ± 4.99	47.60 ± 2.37
MCV (um3)	47.32 ± 2.21	47.56 ± 1.06	46.77 ± 2.46	47.86 ± 2.37
MCH (pg)	16.96 ± 0.95	17.17 ± 0.86	16.75 ± 0.75	16.93 ± 0.85
MCHC (g/dl)	35.52 ± 1.60	36.37 ± 1.29	35.28 ± 1.52	35.60 ± 0.98
PLT ($10^3/mm^3$)	821.5 ± 91.5	894.1 ± 110.5	897.3 ± 133.7	909.6 ± 120.5
Albumin (g/dl)	1.74 ^b ± 0.08	1.82 ^b ± 0.08	2.06 ^a ± 0.20	1.70 ^b ± 0.07
BUN (mg/dl)	13.10 ^b ± 2.40	11.54 ^b ± 3.54	14.48 ^a ± 1.30	11.48 ^b ± 0.59
TP (g/dl)	3.08 ± 0.16	3.22 ± 0.29	3.74 ± 0.64	3.10 ± 0.22

^{a,b}Values with different superscripts within same rows are significantly differ, P<0.05.

WBC : White blood cell, RBC : Red blood cell, HB : Hemoglobin, HT : Hematocrit, MCV : Mean corpuscular volume, MCH : Mean corpuscular hemoglobin, MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration, PLT : Platelets, BUN : Blood Urea Nitrogen, TP : Total protein.

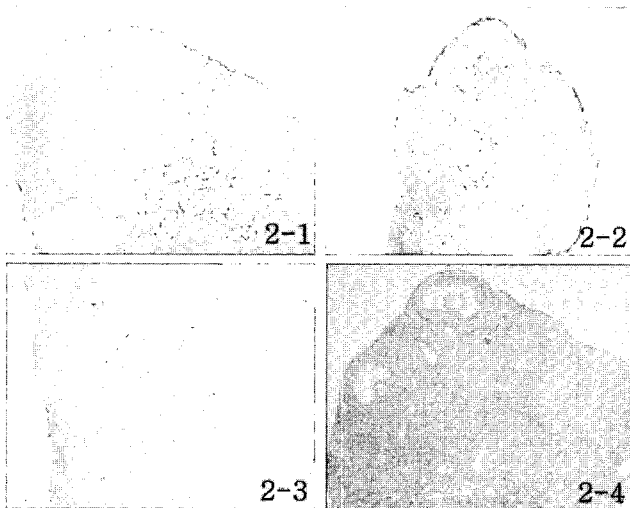


Fig. 2. Light micrograph of ovary of female offspring born after BPA administration in pregnant mice. H&E stain (× 100). 2-1. Control as corn oil administration. 2-2. 0.05 mg/kg B.W BPA administration. 2-3. 0.5 mg/kg B.W BPA administration. 2-4. 5.0 mg/kg B.W BPA administration.

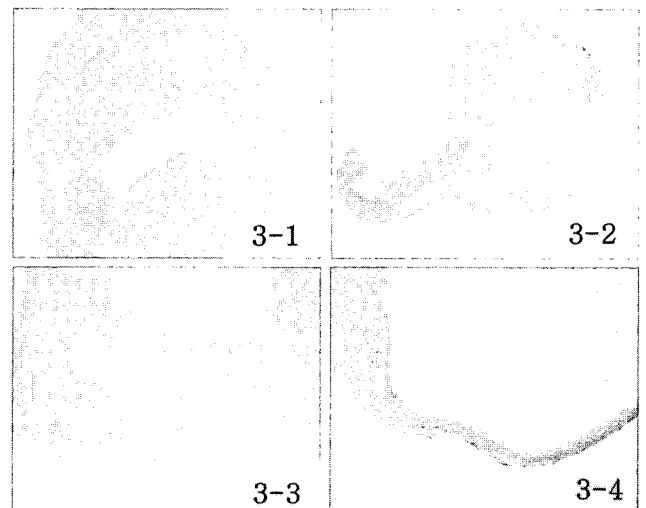


Fig. 3. Light micrograph of uterus of female offspring born after BPA administration in pregnant mice. H&E stain (× 100) 3-1. Control as corn oil administration. 3-2. 0.05 mg/kg B.W BPA administration. 3-3. 0.5 mg/kg B.W BPA administration. 3-4. 5.0 mg/kg B.W BPA administration.

고찰 및 결론

본 연구는 임신기의 생쥐에 저농도의 BPA의 투여가 태어난 자손의 번식기관무게, 정액성상, 조직검사 및 혈액과 혈청성분등 번식특성과 혈액대사물질에 미치는 영향을 검토하였다.

설치류에서 BPA의 신체내 유입은 estrogen의 정상적인 기능을 혼란시켜 웅성에서는 번식기관의 무게와 정액 생산을 감소시키고, 자성에서는 유선과 자궁무게를 증가시키며 prolactin의 농도를 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Atinson and Roy, 1995; Colerangle and Roy,

1997; Cuapta, 2000).

본 실험에서 임신기에 BPA의 투여가 웅성 자손의 체중에 미치는 영향은 5.0 mg 투여구가 여타구에 비해 낮은 체중을 나타냈다. 정소의 무게는 BPA 투여구가 다소 높은 무게를 나타냈지만 통계적 유의차는 인정되지 않았으며, 정소상체, 정낭선 및 응고선의 무게는 각 투여구간에 커다란 차이가 없었다. 또한, 웅성 자손의 총정자수, 생존율, 유효정자수 및 기형율등 정액성상을 조사한 결과, 각 투여구간에 커다란 차이는 없었다.

Cagen *et al.*(1999)은 임신한 CF1 생쥐에 임신 11~17일간 체중 kg당 0.2~200 ug BPA를 경구로 투여한 결

과, 음성 자손의 임상적인 변화, 사료소비, 전립선, 정낭선, 포피선 및 정소상체등 번식기관의 무게에는 투여구간에 차이가 없었으며, 정소상체 미부의 정자농도 및 일일 정자생산량에도 커다란 차이가 없었지만 200 ug BPA 투여구에서 가장 낮았다고 보고하였으며, Ashby *et al.*(1999)은 임신한 CF1 생쥐에 임신 11~17일까지 체중 kg당 2 ug 및 20 ug BPA를 경구로 투여한 결과, 음성 자손의 몸무게는 2 ug BPA 투여구에서 유의하게 증가하였고, 정소의 무게는 BPA 투여구 모두에서 증가하였으며, 정소상체의 무게는 20 ug BPA 투여구에서 증가한 반면, 전립선 및 정낭선의 무게와 정소에서의 총정자수는 변화가 없었다고 보고하였다.

반면, Sharpe *et al.*(1996)은 자성 rats에 1 ppm BPA를 식수에 혼합해서 교배전부터 임신기 및 이유기까지 총 8~9주간 공급하고 태어난 음성 자손을 생후 90일경에 검사한 결과, 정소무게와 일일 정자생산량이 감소하였다고 보고하였으며, vom Saal *et al.*(1998)은 임신한 CF1 생쥐에 체중 g당 2 및 20 ng BPA를 임신 11~17일 동안 사료내 혼합하여 섭취시키고 태어난 음성 자손을 검사한 결과, 2 ng BPA 투여구에서는 포피선의 크기가 증가하였으며 정소상체의 크기는 감소하였고, 20 ng BPA 투여구에서는 대조구와 비교시 통계적 유의성은 없었지만 정소의 무게가 가장 높았으며, 정자생산이 유의하게 낮았다고 보고하였다.

본 실험의 결과는 Cagen *et al.*(1999)과 Ashby *et al.*(1999)의 결과와 유사한 경향을 보인 반면 Sharpe *et al.*(1996)과 vom Saal *et al.*(1998)의 결과와는 다소 상반된 결과를 나타냈다. 이와 같은 차이는 실험동물, 동물사육실의 조건, 급여된 사료의 성분, 실험동물의 사육조건, 교배방법, 투여경로 및 종간의 차이에 기인된 것으로 사료된다.

임신기에 BPA의 투여가 자성 자손에 미치는 보고들에 의하면, Ashby *et al.*(1999)은 임신한 CF1 생쥐에 임신 11~17일까지 체중 kg당 2 ug 및 20 ug BPA를 경구로 투여하고 태어난 자성 자손을 검사한 결과, 체중, 자궁경, 자궁, 질, 간 및 신장의 무게에는 영향이 없었지만, 난소의 무게는 20 ug BPA에서 다소 감소되었다고 보고하였으며, Kwon *et al.*(2000)은 임신한 Sprague-Dawley rats에 체중 kg당 3.2~320 mg BPA를 임신기간 11일부터 출생 후 20일까지 경구로 공급시, 성성숙, 발정주기 및 성적행동에는 영향이 없었다고 보고하였다.

본 실험의 경우, 자성 자손의 체중과 난소의 무게는 투여구간에 커다란 차이가 없었으며, 자궁의 무게는 BPA 투여구가 대조구에 비해 높은 무게를 나타냈지만 커다란 차이는 없다는 결과를 얻어 Ashby *et al.*(1999)와 Kwon

et al.(2000)과 비슷한 경향을 나타냈다. 음성 자손의 혈액 성상에 대한 결과에서 RBC는 BPA 투여구가 대조구보다 높은 수치를 나타냈지만 WBC, HB, HT, MCV, MCH, MCHC 및 PLT는 각 투여구간에 커다란 차이는 없었으며, 혈중 albumin, BUN 및 total protein의 함량도 각 투여구간에 차이가 없었다. 자성자손의 혈구화학치에 대한 결과는 각 투여구간에 커다란 차이가 없었으나, 혈청성분에 대한 결과에서는 혈중 albumin과 BUN의 함량은 0.5 mg 투여구가 여타구에 비해 높은 함량을 나타냈으며, 혈중 total protein의 함량은 각 투여구간에 차이가 없었다.

자, 음성 자손의 정소, 난소 및 자궁의 조직에 미치는 영향을 조사한 결과에서는 정소와 난소의 조직에는 각 투여구간에 차이가 없었으나, 자궁에서는 0.5 mg 투여구와 5.0 mg 투여구에서 자궁내막층이 현저하게 증식된 것으로 나타났다.

본 실험의 결과를 보면 임신기에 저 농도의 BPA 투여는 태어난 자손의 번식기능과 혈액 및 혈청성분에 커다란 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이상의 결과를 요약해보면 임신 중인 생쥐에 BPA의 투여는 태어난 자손의 번식기능과 혈액성상에 유해한 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

참고문헌

- Ashby, B., Tinwell, H. and Haseman, J. (1999): Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regula. Toxicol. Pharma.*, **30**, 156-166.
- Atinson, A. and Roy, D. (1995): *In vitro* DNA adduct formation by bisphenol A. *Environ. Mol. Mutagen.*, **26**, 60-66.
- Brotons, J.A., Olea-serrano, M.F., Villalobos, M., Pedraza, V. and Olea, N. (1995): Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ. Health. Perspect.*, **103**, 608-612.
- Cagen, S.Z., Waechoter, J.M. Dimond, S.S., Breslin, W.J., Butala, J.H., Jekat, F.W., Joiner, R.L., Shiotsuka, R.N., Veenstra, G.E. and Harris, L.R. (1999): Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sciences*, **50**, 36-44.
- Charles, A.S., Philip, B.D., Gary, M.K., Sondra, T. and Lynne, R.H. (1998): A review of the environmental fate, effects and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, **36**, 2149-2173.
- Colerangle, J.B. and Roy, D. (1997): Profound effects of the weak environmental estrogen-like chemical bisphenol A on the growth of the mammary gland of Noble rat. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **60**, 153-160.
- Cupta, C. (2000): Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **224**, 61-68.
- Dodds, E.C. and Lawson, W. (1936): Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*, **137**,

- 996.
- Gaido, K.W., L. Leonard, S., Gould, J.C., Babai, D.C., Portier, J. and McDonnell, D.P. (1997): Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **143**, 205-212.
- Kuiper, G.G., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Haggblad, J., Nilsson, S. and Gustafson, J.A. (1997): Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology*, **138**, 863-870.
- Kwon, S., Stedman, D.B., Elswick, B.A., Cattley, R.C. and Welsch, F. (2000): Pubertal development and reproductive functions of Cr1:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. *Toxicol. Sci.*, **55**, 399-406.
- Lazear, N.R. (1995): Polycarbonate : high-performance resin. *Advmaterial and Processes*. **147**, 43-45.
- Magure, H.C. (1998): Experimental photoallergic contact dermatitis to bisphenol A. *Acta. Derm. Venereol.*, **68**, 408-412.
- Muldoon, T.G. (1981): Interplay between estradiol and prolactin in the regulation of steroid hormone receptor levels, nature and functionality in normal mouse mammary tissue. *Endocrinology*, **109**, 1339-1346.
- Papaconstantinou, A.D., Umbreit, T.H., Fisher, B.R., Goering, P.L., Lappas, N.T. and Brown, K.M. (2000): Bisphenol A-induced increase in uterine weight and alterations in uterine morphology in ovariectomized B6C3F1 mice : role of the estrogen receptor. *Toxicol. Sciences*, **56**, 332-339.
- Sharpe, R.M., Majdic, G., Fisher, J., Parte, P., Millar, M.R. and Saunders, P.T.K. (1996): Effects on testicular development and function. *Int. Congress. Endocrinol.*, pp. 23-24.
- Staples, C.A., Dorn, P.B., Klecka, G.M., O'Block, S.T. and Harris, L.R. (1998): A review of the environmental fate : effects and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, **36**, 2149-2173.
- Takai, Y., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Hiroi, H., Osuga, Y., Momoeda, M., Yano, T. and Taketani, Y. (2000): Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem. Biophys. Reser. Commun.*, **270**, 918-921.
- vom Saal, F.S., Cooke, P.S., Buchanan, D., Palanza, P., Thayer, U.A., Nagal, S.C., Parmigiani, S. and Welshons, W. (1998): A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily Sperm production and behavior. *Toxicol. Ind. Health*, **14**, 239-260.
- 김용배, 박동현, 박춘근, 김정익, 정희태, 양부근. (2002): 자기장이 웅성생쥐의 정액성상과 장기무게에 미치는 영향. 한국가축번식학회, **26**, 53-59.