

## 소 체외 수정란의 체외 발육에 미치는 Prostaglandins의 영향

신승오 · 박수봉<sup>1</sup> · 박춘근<sup>†</sup>  
강원대학교 동물생명과학대학

### Effects of Prostaglandins on *In Vitro* Development of Bovine Embryos

S. O. Shin, S. B. Park<sup>1</sup> and C. K. Park<sup>†</sup>

College of Animal Life Science, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

#### SUMMARY

This study was conducted to examine the effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) on the expansion and hatching of bovine embryos. During the *in vitro* culture, embryos were cultured with the following groups: (1) 0, 1, 10 and 100 ng/ml PGF<sub>2α</sub> (2) 0, 1, 10 and 100 ng/ml PGE<sub>2</sub>, (3) low concentration of PGF<sub>2α</sub> : low concentration of PGE<sub>2</sub> (1 ng/ml : 1 ng/ml), (4) low concentration of PGF<sub>2α</sub> : high concentration of PGE<sub>2</sub> (1 ng/ml : 10 ng/ml) (5) high concentration of PGF<sub>2α</sub> : low concentration of PGE<sub>2</sub> (10 ng/ml : 1 ng/ml) (6) high concentration of PGF<sub>2α</sub> : high concentration of PGE<sub>2</sub> (10 ng/ml : 10 ng/ml). In the results of this study, treatment of PGF<sub>2α</sub> or PGE<sub>2</sub> did not affect *in vitro* development to blastocysts. However, the hatching rates of embryos cultured with 10 ng/ml PGE<sub>2</sub> (10.3%) and 1 ng/ml PGF<sub>2α</sub> : 10 ng/ml PGE<sub>2</sub> (22.2%) were significantly ( $P < 0.05$ ) higher than in control (4.3% and 12.7%) and other treatment groups. All groups treated with high concentrations of PGF<sub>2α</sub> showed decreased hatching rates. Thus, this results suggested that PGF<sub>2α</sub> and PGE<sub>2</sub> were concerned with the hatching in bovine embryos, and their effects on hatching were different by the concentrations.

(Key words : *in vitro* development, bovine embryos, expansion, hatching, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>)

#### 서 론

배아와 자궁벽의 상호 작용에 의하여 자궁 내 배아가 위치를 결정한 다음 모체와 태아 사이에 생기는 물리적 접촉인 착상 현상이 일어난다. 배반포기배로 발달한 초기배는 팽창을 거쳐 hatching된 후 자궁에 착상하며 이때 성장 인자 등 여러 가지 조절 인자가 관여하게 되는데, 이 중 하나로 prostaglandin이 알려져 있다(전 등, 1998). Prostaglandins(PGs)는 인체의 모든 조직에서 생산되는 물질로 다양한 기능을 나타내는 물질이며, 배란, 수정, 착상과 분만 등 자성 생식 기관의 중요한 기능을 조절하는 중요한 인자로서(Arosh 등, 2004) 자궁내막 도관의 투과성과 후에 일어나는 기질 세포의 탈락막 현상에 관여한다고 보고되었다(Boquet 등, 1996). 이러한 prostaglandin은 arachidonic acid가 자궁 내막에서 cyclooxygenase의 활성화에 의해 합성이 되는데, 전구 물질인 arachidonic acid와 대사 산물인 prostaglandin은 안정성이 크지 않으며, 아주 짧은 거리에서 합성되어 세포 활성을 조절하는 autocrine 및 paracrine 조절 인자의 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다(Khan 등, 1995). PGs의 생산에 있어 Harper 등(1983)은 토끼의 수정

란과 자궁 내막에서 분비된다고 하였고, Davis 등(1983)은 돼지 배반포기배에서, Kim과 Fortier(1995)는 소의 경우 oxytocin이나 platelet-activating factor의 영향을 받아 자궁 내막 세포에서 PGE<sub>2</sub>와 PGF<sub>2α</sub>가 생성되며, 배반포기배에서도 합성된다고 보고하였다.

PGs에는 여러 종류가 존재하는데, 그 중 자궁에서 분비되는 PGF<sub>2α</sub>는 황체 기능의 조절에 영향을 미치며 배란을 조절하는 기능이 있다고 알려져 있다(Poyser, 1995). PGF<sub>2α</sub>는 주요한 황체 용해성 작용제로서 배란을 유발시키는 반면, PGE<sub>2</sub>의 경우 황체 보호성 특성과 항-황체 용해성 특성을 가지고 있어 황체를 유지하기 때문에 착상 및 초기 임신에 중요한 인자로 알려져 있다(Alila 등, 1988). Lacroix와 Kann(1982)은 양의 임신 자궁내막에서 PGE<sub>2</sub>의 새로운 합성이 비임신 황체내막에 비해 두 배나 높다는 것을 증명하여 PGE<sub>2</sub>가 착상에 영향을 미칠 것이라고 보고한 바 있다. 또한 Chida와 Mettler(1989)는 PGF<sub>2α</sub>가 세포 독성이 있다고 보고한 바 있지만, 다른 연구자들은 PGF<sub>2α</sub> 및 PGE<sub>2</sub>는 모두 착상을 증진시키는 효과가 있다는 것을 관찰하였다. 한편 Jones와 Harper(1984)는 배양액에 처리한 PGE<sub>2</sub> 및 PGF<sub>2α</sub>가 포배강(blastocole)에 축적

<sup>1</sup> 축산연구소(National Livestock Research Institute, R.D.A)

<sup>†</sup> Correspondence : E-mail : parkck@kangwon.ac.kr

되고 있음을 발견하였고, 이러한 외부 배양액에서 유입된 PGE<sub>2</sub> 및 PGF<sub>2α</sub>가 영양포배(trophoblast)에 작용하여 부화 과정을 촉진시키는 것으로 추정하였다.

따라서 본 연구에서는 체외에서 성숙, 수정시킨 소 체외 수정란의 체외 발육 단계에서 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>를 농도별로 처리하였을 때, 배반포기에서의 발육 및 hatching에 미치는 영향을 검토하고자 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 미성숙난자의 회수 및 체외 성숙

도축장에서 도살된 직후의 소 난소를 적출하여 22~30°C의 생리식염수에 침적하여 2~3시간 내에 실험실로 운반 후, 직경이 2~7 mm의 난포로부터 18G 주사침이 부착된 10 ml 주사기로 흡입하여 미성숙 난자를 채취하였다. 채취된 미성숙 난포 난자는 50 ml 원심분리관(SPL, Korea)에 담은 후 2~10 분간 Dri-bath(Thermolyne, USA)에서 정치시킨 후 상층액을 제거하여 침전물만 petri dish(녹십자, Korea)로 옮겨 담은 후 Dulbecco's phosphate Buffered Saline(D-PBS ; Gibco-BRL, USA)에 0.1% Polyvivyl alcohol(Sigma, USA)이 첨가된 난자회수액(D-PBS-PVA)에서 희석시켜 실체 현미경(Nikon, Japan)하에서 난자 주위에 난구 세포가 균일하게 둘러싸여 있고, 세포질이 균일한 난자 난구 세포 복합체(Cumulus-oocyte complexes; COCs)만을 선별하여 D-PBS-PVA와 난자 성숙용 배양액(TCM-199, Gibco)으로 각각 2회 세척 후 성숙 배양에 이용하였다.

난포란의 성숙 배양을 위하여 TCM(Gibco-BRL)에 호르몬(FSH 0.5 μg/ml, LH 5 μg/ml 및 Estradiol 1 μg/ml, Sigma)이 함유된 성숙 배양액을 만든 후, 100 μl의 소적을 만들어 멸균된 mineral oil(Sigma)로 피복하여 배양 2~3시간 전에 5% CO<sub>2</sub> 포화 습도 및 38.5°C의 조건에서 평형시키고, 각 소적 배양액에 15개의 난포 난자를 넣어 20~22시간 성숙 배양 후 실험에 이용하였다. 본 연구에서는 대조구 및 실험구에 따라 각각 90~120개의 수정란을 이용하였으며, 모든 실험은 3회 반복으로 수행하였다.

### 2. 정자의 준비 및 체외 수정

동결 정액(0.5 ml)을 37°C의 항온주조에서 30초~1분간 용해 후 BO 배양액에 10 mM caffeine(Sigma)이 함유된 배양액과 혼합, 원심분리(1,500 rpm, 10분)로 2회 세척 후 정자의 농도가 2.5×10<sup>6</sup> 정자/ml가 되도록 정자 부유액을 준비하였다.

체외 수정액은 BO 배양액에 20 μg/ml heparin(Sigma)과 20 mg/ml bovine serum albumin(BSA ; Sigma)을 첨가해 배양 접시 내에 50 μl의 소적을 만든 후 mineral oil로 피복하여 난

포란의 성숙 배양과 동일한 방법으로 2~3시간 평형시켰다. 체외에서 성숙시킨 난포란을 선별하여 체외 수정 배양액으로 약 2회 세척 후, 10개씩 소적의 체외 배양액에 옮긴 후 상기 방법으로 준비한 정액 5 μl를 체외 수정 배양액 내에 첨가하여 체외 수정을 실시하였다. 체외 수정액내의 caffeine, heparin BSA 및 정자의 최종 농도는 각각 5 mM/ml caffeine, 10 μg/ml heparin, 10 mg/ BSA와 1.25×10<sup>6</sup>정자/ml로 수정 후 8~12 시간에서 CR1aa(Rosenkrans와 First, 1991) 배양액으로 2~3회 세척한 후 40~44시간 동안 체외 배양을 실시하여 생산된 2~8 세포기 체외 수정란의 난구 세포를 제거한 후 체외 발육 실험에 이용하였다.

### 3. 수정란의 체외 배양 및 Prostaglandin의 첨가

수정 후 40~44시간에서 분할이 확인된 수정란을 CR1aa에 0.3% BSA가 첨가된 체외 배양액에 prostaglandin F<sub>2α</sub>(Sigma, P5059-1MG)와 PGE<sub>2</sub>(Sigma, P0409-1MG)를 각각 0, 1, 10 및 100 ng/ml로 첨가하였다. 또한 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 혼합 처리 효과에 대한 검토를 위하여 ① 1 ng/ml의 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>, ② 10 ng/ml의 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>, ③ 1 ng/ml PGF<sub>2α</sub>와 10ng/ml PGE<sub>2</sub>, ④ 10ng/ml PGF<sub>2α</sub>와 1ng/ml PGE<sub>2</sub>로 첨가하여 5% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub> 포화 습도 및 38.5°C의 조건에서 5~6일간 체외 배양을 실시하여 처리구간 수정란의 배반포로의 발달율과 hatching율을 조사하였다.

### 4. 통계 분석

실험 반복과 수정란의 체외 발육에 있어서 차이가 있는지를 조사하기 위하여 SAS R8.02를 이용하여 동질성 검정과 분산 분석 및 Duncan의 다중 검정을 실시하였다.

## 결 과

Fig. 1에서 나타낸 바와 같이 PGF<sub>2α</sub>를 단독으로 처리한 경우, 배반포기배로의 발달율과 hatching율은 10 ng/ml의 농도에서 높게 나타났지만 유의적인 차이는 인정되지 않았다. 또한 PGE<sub>2</sub>를 단독 처리한 실험구에서도 배반포로의 발달에 대한 유의적인 차이를 확인할 수 없었지만 10 ng/ml의 농도 처리구에서 높은 발달율을 보였으며, 특히 100 ng/ml의 농도에서의 처리구에 비해 배반포로의 발달율이 낮아지는 현상을 보였다(Fig. 2). 그러나 hatching율은 10 ng/ml의 처리시 100 ng/ml의 처리구에 비해 유의적으로 높게 나타났다( $P < 0.05$ ). 한편, Fig. 3에서 나타낸 바와 같이 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 혼합 처리에 대한 배반포로의 발달율에서는 1 ng/ml PGF<sub>2α</sub>와 10 ng/ml PGE<sub>2</sub>에서 높은 배반포로의 발달을 확인하였으나 유의적이 차이는 보이지 않았다. 또한 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 혼합 처리시의 효

과는 1 ng/ml PGF<sub>2α</sub>와 10 ng/ml PGE<sub>2</sub>의 처리구에서 유의적으로 높은 hatching율을 보였으며( $P < 0.05$ ) 10 ng/ml의 동일 농도로 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>를 처리한 경우 유의적으로 낮은 hatching율을 보였다( $P < 0.05$ ).

고찰

본 연구에서는 PGs가 배반포기배로의 발육과 hatching 과정에 어떤 영향을 미치는지와 농도에 따라 어떠한 차이가 나타

나는지의 여부를 검토하기 위하여 소 체외 수정란의 체외배양시 PGF<sub>2α</sub> 또는 PGE<sub>2</sub>를 0, 1, 10, 100 ng/ml의 농도별로 처리하였고, 또한 이들의 혼합 효과를 검토하기 위하여 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>를 각각 0, 1 : 1, 1 : 10, 10 : 1 및 10 : 10의 비율로 혼합하였고 처리한 뒤 수정란의 발육율과 hatching율을 검토하였다.

포유 동물의 경우, 수정 후 초기배의 발생이 8-세포기 배에서 compaction 과정을 반드시 거친 다음 배반포기배까지 발달해야 한다. 그 후 배반포기배에서의 팽창 과정이 일어나 배의

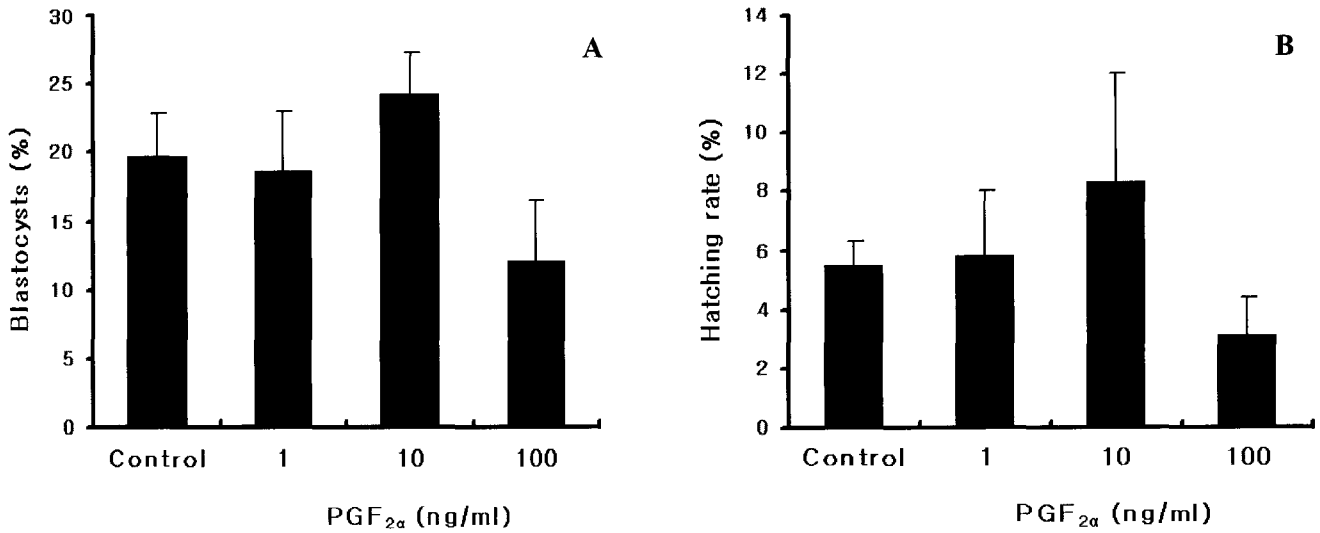


Fig. 1. Effects of PGF<sub>2α</sub> on *in vitro* development into blastocysts (A) and hatching stages (B) of bovine embryos.

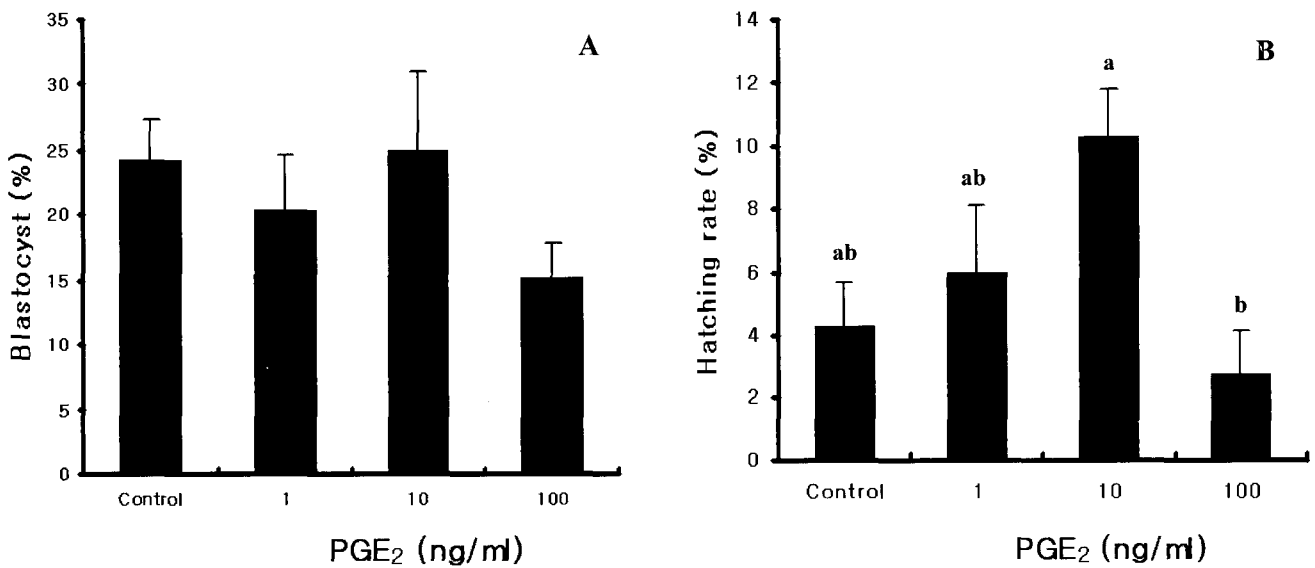


Fig. 2. Effects of PGE<sub>2</sub> on *in vitro* development into blastocysts (A) and hatching stages (B) of bovine embryos.

<sup>a,b</sup> Means with different superscripts are significantly different ( $P < 0.05$ ).

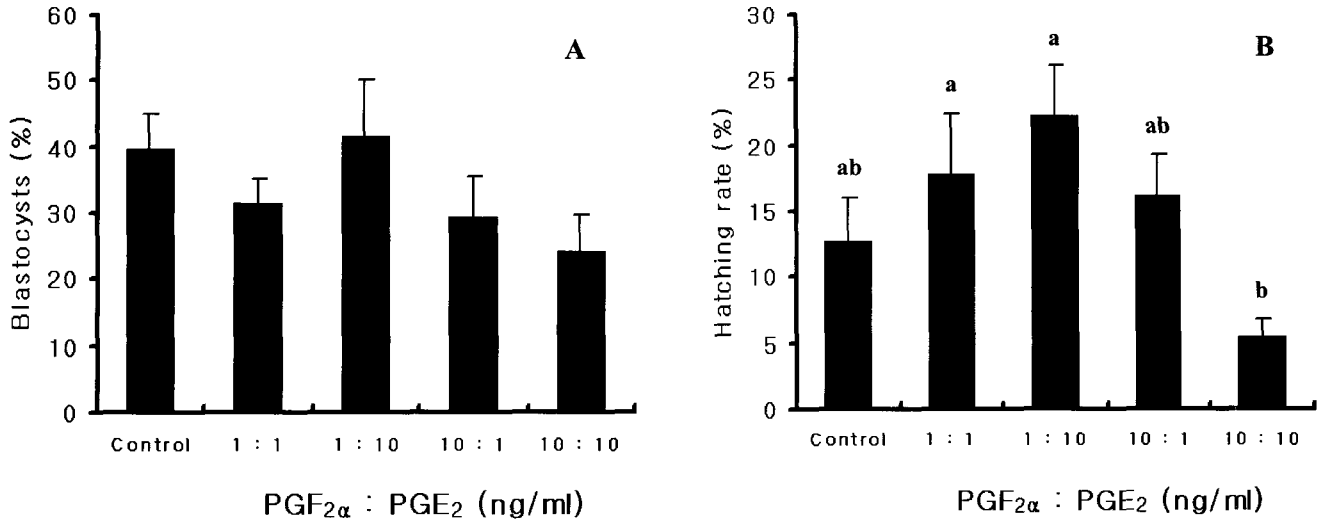


Fig. 3. Effects of PGF<sub>2α</sub> and PGE<sub>2</sub> on *in vitro* development into blastocysts (A) and hatching stages (B) of bovine embryos.

<sup>ab</sup> Means with different superscripts are significantly different ( $P < 0.05$ ).

일부를 싸고 있는 투명대의 일부분이 용해 및 파열되면서 배반포기배가 투명대를 빠져나오는 hatching 과정이 일어난 후 자궁내막에 착상을 하게 되어 임신이 성립된다(류 등, 1997). 이러한 hatching 과정은 배반포기배기의 배와 자궁 내막에서 cyclooxygenase의 활성화로 PG이 합성되어 이들 PG가 protease를 활성화시켜 투명대의 분해를 유도함으로써 일어난다. 쥐, 토끼 그리고 양 등에서 PG가 자궁 내막 또는 포배에서 합성되어 착상을 조절하는 것으로 보고되어지고 있으며(Snabes 과 Haper, 1984; Harper 등, 1983; Kennedy와 Armstrong, 1981; Jonson과 Dey, 1980), 또한 부화 과정에 PG가 관여하고 있다는 주장(Chida와 Mettler, 1989; Chida 등, 1986; Basker 등, 1981; Biggers 등, 1978)도 있으나, van der Weiden 등(1993)은 부화 과정 자체에 PG의 관여 여부가 확실치 않다고 보고한 바 있다. 또한 prostaglandin의 농도를 다양하게 하여 부화에 미치는 영향(Chida 등, 1986)이나 다양한 농도의 prostaglandin에 의한 비세포 등에서의 cAMP 등의 변화 분석 등(Zhong 등, 1994)을 통하여 농도에 의한 영향이 있는 것으로 밝혀지고 있다. 하지만 현재까지의 연구는 PG가 상실배 이후의 배아 발생과 처리 농도별 발생에 미치는 영향에 대한 이해는 미흡한 실정이다.

본 연구에서 PGs를 처리한 후 소 체외 수정란의 배반포 발육율을 검토한 결과, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub> 및 혼합 처리구의 모든 결과에서 배반포 발육율에 있어서 처리구간에 유의적인 차이는 인정되지 않았다. 이와 같은 결과는 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 농도가 체외에서 수정란의 발육에는 영향을 미치지 않으며, 발정 주기에 따라 분비량이 다른 PG는 체내에서는 수정란의 발육에 어떠한 영향을 미치지 않을지 확실하게 단언할 수는 없다. 특히 이들 호르몬의 첨가에 비해 무첨가시에도 발육율의 뚜렷한

저하가 나타나지 않은 결과로 미루어 볼 때 소의 체내에서도 배반포의 발육에는 커다란 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 그러나 배반포기배로 발육한 초기배의 hatching에는 PGE<sub>2</sub> 10ng/ml의 농도에서 높은 hatching율을 나타냈다. 이와 같은 결과는 체내에서도 이들 호르몬이 직접적으로 hatching에 영향을 미칠 것으로 추측되지만 앞으로 이와 관련된 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편, PGE<sub>2</sub>의 단독 처리구의 경우 첨가 농도에 따라 대조구의 hatching율에 비해 높은 결과를 나타냈으며, 혼합 처리구의 경우 역시, PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 농도를 1 : 1 및 1 : 10의 비율로 처리한 경우에 대조구에 비하여 유의적으로 높은 hatching율을 보였다. 특히 1 : 10의 비율로 처리한 경우 hatching에서 높은 비율로 나타나 PGF<sub>2α</sub>보다는 PGE<sub>2</sub>가 소의 초기배 발육에 더 큰 영향을 미치는 것으로 사료된다.

본 연구의 결과 Prostaglandin은 배반포의 hatching을 조절하는 물질로 추측되어지고, PGF<sub>2α</sub> 처리구보다 PGE<sub>2</sub> 처리구에서 처리구간에 큰 차이를 보였으며, 또한 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub> 처리구 모두 고농도에서는 hatching을 억제시키는 것으로 나타났다. 이상의 결과로 볼 때, 배반포의 hatching을 조절하는데 있어서 PGF<sub>2α</sub>와 PGE<sub>2</sub>의 영향이 각각 다르며, 농도에 따른 영향도 다르게 나타나는 것으로 사료된다.

## 적 요

본 연구는 소 체외 수정란의 팽창 및 hatching시 prostaglandin F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>)와 prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)의 영향에 대하여 검토하였다. 체외 수정란의 체외 배양시 다음과 같이 (1) 0, 1, 10 및 100 ng/ml PGF<sub>2α</sub>, (2) 0, 1, 10 및 100 ng/ml PGE<sub>2</sub>,

(3) low PGF<sub>2</sub>α : low PGE<sub>2</sub>(1 ng/ml : 1 ng/ml), (4) low PGF<sub>2</sub>α : high PGE<sub>2</sub>(1 ng/ml : 10 ng/ml), (5) high PGF<sub>2</sub>α : low PGE<sub>2</sub>(10 ng/ml : 1 ng/ml), (6) high PGF<sub>2</sub>α : high PGE<sub>2</sub>(10 ng/ml : 10 ng/ml)로 나누어 처리하였다. 그 결과, PGF<sub>2</sub>α 및 PGE<sub>2</sub>의 단독 처리가 소 체외 수정란의 배반포로의 발달에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 10 ng/ml PGE<sub>2</sub>(10.3%) 그리고 1 ng/ml PGF<sub>2</sub>α : 10 ng/ml PGE<sub>2</sub>(22.2%)를 처리한 수정란의 hatching율에 있어서는 대조군(4.3% and 12.7%)이나 다른 처리구에 비하여 유의적으로 높은 결과를 나타냈다( $P < 0.05$ ). 한편 높은 농도의 PGF<sub>2</sub>α를 처리한 수정란의 경우 hatching율이 감소하였다. 따라서 본 연구의 결과는 PGF<sub>2</sub>α 및 PGE<sub>2</sub>의 첨가가 소 수정란의 hatching율과 관련이 있으며, 이것은 농도에 따라 서로 다른 영향을 미칠 수 있을 것으로 추측되었다.

## 사 사

본 연구는 2006년도 축산연구소의 지원에 의하여 수행되었으며, 세포배양을 위하여 강원대학교 동물자원공동연구소의 지원에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Alila HW, Corradino RA and Hansel W. 1988. A comparison of the effects of cyclooxygenase prostanoids on progesterone production by small and large bovine luteal cells. *Prostaglandins*, 36:259-270.
- Arosh JA, Banu SK, Kimmins S, Chapdelaine P, MacLaren LA and Fortier MA. 2006. Effect of interferon- $\tau$  on prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling at the time of maternal recognition of pregnancy in cattle: Evidence of polycrine actions of prostaglandin E<sub>2</sub>. *Endocrinology*, 145:5280-5293.
- Basker JF, Torchiana DF and Biggers JD. 1981. Inhibition of hatching of mouse blastocysts *in vitro* by various prostaglandin antagonists. *J. Reprod. Fertil.*, 63: 359-363.
- Biggers JD, Leonor BV and Basker JF. 1978. Inhibition of hatching of mouse blastocysts *in vitro* by prostaglandin antagonists. *Biol. Reprod.*, 19:519-533.
- Boquet M, Herrero MB, Faletti A and de Gimeno MA. 1996. Influence of embryos on PGF<sub>2</sub>α production by uterine tissue in pregnant mice. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 54:371-374.
- Chida S, Uehara S and Hoshiai H. 1986. Effects of indomethacin, prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2</sub>α and 6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub>α on hatching of mouse blastocysts. *Prostaglandins*, 31:337-342.
- Chida S and Mettler L. 1989. Effects of indomethacin, prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>α on mouse blastocyst attachment and trophoblastic outgrowth *in vitro*. *Prostaglandins*, 37:411-416.
- Davis DL, Pakrasi PL and Dey SK. 1983. Prostaglandins in swine blastocyst. *Biol. Reprod.*, 28:1114-1118.
- Harper MJK, Norris CJ and Rajkumar K. 1983. Prostaglandin release by zygotes and endometria of pregnant rabbits. *Biol. Reprod.*, 28:350-362.
- Jones MA and Harper MJK. 1984. Rabbit blastocysts accumulate [<sup>3</sup>H] prostaglandins *in vitro*. *Endocrinology*, 115:817-823.
- Johnson DC and Dey SK. 1980. Role of histamine in implantation: dexamethasone inhibits estradiol-induced implantation in the rat. *Biol. Reprod.*, 22:1136-1141.
- Kennedy TG and Armstrong DT. 1981. The Role of prostaglandins in endometrial vascular changes at implantation. In : Glasser SR and Bullock DW (eds.), *Cellular and Molecular Aspects of Implantation*. Plenum Press, New York, pp. 349-358.
- Khan WA, Blobe GC and Hannun YA. 1995. Arachidonic acid and free fatty acids second messengers and the role of protein kinase C. *Cell Signal*, 7:171-184.
- Kim JJ and Fortier MA. 1995. Cell type specificity and protein kinase C dependency on the stimulation of prostaglandin E<sub>2</sub> and prostaglandin F<sub>2</sub>α production by oxytocin and platelet-activating factor in bovine endometrial cells. *J. Reprod. Fertil.*, 103:239-247.
- Lacroix MC and Kann G. 1982. Comparative studies of prostaglandins F<sub>2</sub> alpha and E<sub>2</sub> in late cyclic and early pregnant sheep: *in vitro* synthesis by endometrium and conceptus effects of *in vivo* indomethacin treatment on establishment of pregnancy. *Prostaglandins*, 23:507-526.
- Poyser NL. 1995. The control of prostaglandin production by the endometrium in relation to luteolysis and menstruation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 53: 147-195.
- Rosenkrans CF and First NL. 1991. Culture of bovine zygotes to the blastocyst stage : Effect of amino acids and vitamins. *Theriogenology*, 35:266 (Abstr.).
- Snabes MC and Harper MJK. 1984. Site of action of indomethacin on implantation in the rabbit. *J. Reprod. Fertil.*, 71: 559-565.

- van der Weiden RMF, Verdijk FM and Pocimann RE. 1993. The influence of indomethacin on the hatching of mouse blastocysts. *Prostaglandins Leukotrienes and essential Fatty Acides*, 49:683.
- Zhong WW, Chavali SR and Forse RA. 1994. Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> and other intracellular cyclic AMP elevating agents on the mitogen induced mouse spenocyte proliferation in a serum free culture condition. *Life Sci.*, 55:193-198.
- 류지아, 유한기, 윤숙영, 배인하. 1997. 생쥐 배에서 prostaglandin의 부화과정 참여 여부에 관한 연구. *대한산부인과학회지*, 40:947-958.
- 전용필, 김정훈, 윤용달, 김문규. 1998. 발생단계에 따라 prostaglandins가 생쥐배아의 팽창과 부화에 미치는 영향. *Dev. Reprod.*, 2:179-187.
- 
- (접수일: 2007. 1. 24 / 채택일 : 2007. 3. 14)