

<Review paper>

## 비스페놀류의 사용 현황과 위해성: 소고

송창엽<sup>†</sup> · 김 응<sup>†</sup> · 계명찬<sup>\*</sup>

한양대학교 생명과학과 자연과학연구소

### Current State of Use and the Risks of Bisphenols: A Minireview

Chang Yeob Song<sup>†</sup>, Woong Kim<sup>†</sup> and Myung Chan Gye<sup>\*</sup>

Department of Life Science and Institute of Natural Sciences, Hanyang University, Seoul 04763, Republic of Korea

**Abstract - Bisphenol A (BPA), known as a typical endocrine disruptor, has been used commercially and widely for plastics and epoxy resins. BPA-based plastic is used extensively for the production of water bottles, food containers, CDs, DVDs, and panels that can be applied in construction. Epoxy resins containing BPA are used for coatings on the insides of water pipes, food cans, and thermal papers that are used in sales receipts. As its estrogenic effects and other adverse health effects have published, BPA has been regulated in many countries, and there have been efforts made to replace BPA. Other bisphenols substitutes such as bisphenol S (BPS) and bisphenol F (BPF) have been used. Currently, BPS- and BPF-based products labeled BPA-free products have been widely consumed. Because of structural similarities with BPA, however, these alternatives also show endocrine disruption effects like BPA, and many studies on adverse health effects of these alternatives are being reported. In this review, we describe the adverse health effects of bisphenols and the current status of regulation.**

**Keywords : endocrine disruptors, bisphenol A, bisphenol S, bisphenol F**

## 서 론

비스페놀 A (bisphenol A; BPA)는 프탈레이트 (phthalate), 노닐페놀 (nonylphenol)과 함께 대표적으로 꼽히는 내분비계 교란물질 (endocrine disruptors; EDs)로 에폭시 레진과 폴리카보네이트 (polycarbonate; PC)의 주요 원료로 사용된다 (Fig. 1).

1950년대 상용화된 이후, BPA는 강도와 내열성이 높고 투명한 특징을 갖는 PC의 소재로 이용되었으며 물병, 유아용 젖병, 식품보관 용기와 같은 생활용품, CD나 DVD, 건축용 패널까지 널리 사용되었다. 또한 BPA를 함유한 에폭

시 수지는 수도관과 캔의 내부 코팅제로 사용되며, 영수증용 감열코팅제로 사용된다. 이처럼 광범위하게 사용되고 있는 BPA는 인체에 노출이 빈번하며 따라서 신체에 영향을 받게 될 가능성이 크다. 1990년대 이후 BPA의 여성 호르몬 유사 작용이 밝혀졌고 (Nagel *et al.* 1997; Moriyama *et al.* 2002; Maffini *et al.* 2006), BPA가 내분비계 교란물질로서 생식능력 저하 및 발달장애, 대사장애, 고혈압 및 성 조숙 유발 등을 유발하는 것으로 보고되었으며 그 사용이 제한되는 추세에 있다 (Staples *et al.* 1998; Vandenberg *et al.* 2007; Nah *et al.* 2011; Bae *et al.* 2012; Rochester 2013). 특히, 영유아의 경우 BPA 노출에 의한 민감성이 매우 크므로 영유아용 제품에 사용이 전면 금지되었다 (Braun *et al.* 2011). BPA 사용이 규제됨에 따라 BPA를 대체하기 위한 신물질의 개발이 활성화 되었다. 대표적인 BPA 대체제는 BPA와 물성이 비슷한

<sup>†</sup> This authors contributed equally to this work.

<sup>\*</sup> Corresponding author: Myung Chan Gye, Tel. 02-2220-0958, Fax. 02-2298-9646, E-mail. mcgye@hanyang.ac.kr

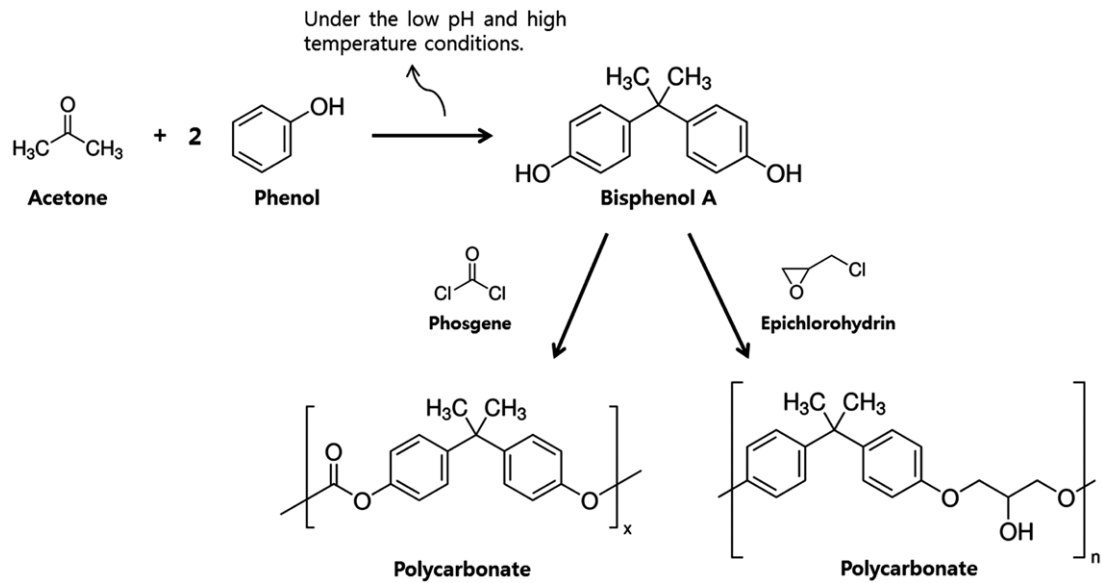


Fig. 1. Production of polycarbonate and epoxy resin form bisphenol A.

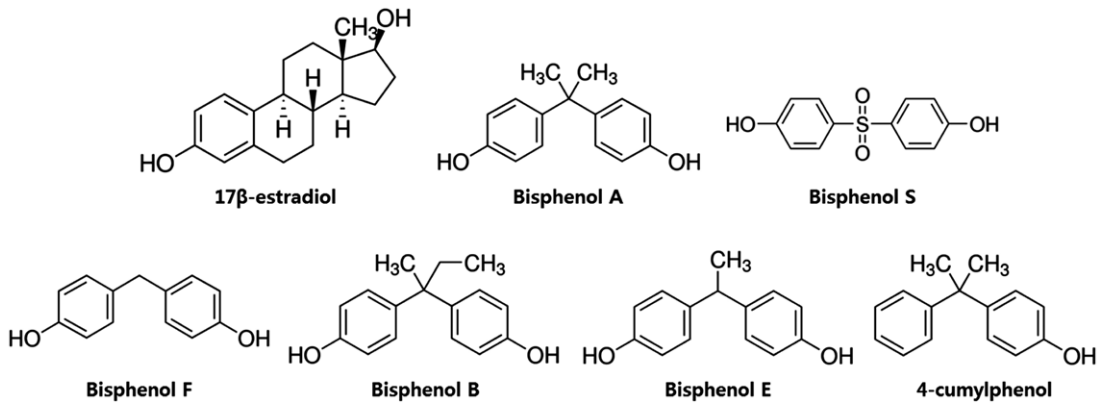


Fig. 2. Alternatives for bisphenol A.

비스페놀 S (bisphenol S; BPS)와 비스페놀 F (bisphenol F; BPF) 등이다(Fig. 2).

이들을 사용한 제품들은 BPA에 대한 규제를 피하면서 물성이 비슷하기 때문에 BPA가 사용되던 에폭시 레진, PC 플라스틱, 영수증 등에 사용되고 있다. 이런 대체재를 사용한 제품들은 BPA-free 제품으로 불리며 ‘안심할 수 있는’ 또는 ‘유해하지 않은’ 제품으로 인식되며 생산 판매되었다. 이들 대체재는 BPA와 달리 유해성이 없다는 연구결과가 있었으나(Baba *et al.* 2009) BPA와 유사한 화학구조 때문에 이들 역시 내분비계 교란효과를 가질 것이라는 의문이 제기되었다(Eladak *et al.* 2015). 후속 연구에서 이들 대체재 역시 기존의 BPA와 유사한 내분비계 교란효과가 있음이 확인되

었다(Ruan *et al.* 2015). 그러나 통조림 캔 코팅제와 영수증용 감열지의 경우 비스페놀류 이외에 마땅한 대체재가 없어 여전히 BPS와 BPF와 같은 대체재들이 사용되고 있다(Cao and Popovic 2015; Rocha *et al.* 2015; KWEN 2016).

## 본 론

### 1. 비스페놀 A의 유해성과 규제현황

BPA는 여성호르몬 유사한 내분비계 교란작용을 일으킬 수 있으며, 여성호르몬 수용체 (estrogen receptor; ER)에 결합함으로써, 정상적인 여성호르몬의 작용을 방해하여 다양

한 유해 영향을 야기한다(Rubin 2011). 또한 ER뿐 아니라 남성호르몬 수용체 (androgen receptor; AR), 퍼옥시좀분열체 활성화인자 수용체 감마(peroxisome proliferator-activator receptor  $\gamma$ ; PPAR $\gamma$ ), 갑상선호르몬 수용체(thyroid hormone receptor; TR), 레티노이드X 수용체(retinoid X receptor; RXR) 및 레티노익산 수용체(retinoic acid receptor; RAR) 등에도 결합함으로써 전사활성을 조절하여 다양한 유해 영향을 야기한다(Richter *et al.* 2007; Li *et al.* 2008, 2016; Montes-Grajales and Olivero-Verbel 2013; Boucher *et al.* 2016). 모체를 통해 BPA에 노출된 태아에서 요도하열 등 생식기관 발달장애 및 뇌신경 발달장애와의 연관성이 보고되었다(Howdeshell *et al.* 1999; Ikezuki *et al.* 2002; Choi *et al.* 2012; Negri-cesi 2015). CD-1 mouse 모체에 BPA를 2.4 mg kg<sup>-1</sup>씩 11에서 17일간 투여한 쥐의 암컷 새끼의 경우 대조군에 비해 체중의 증가와 발정기의 감소가 나타났다(Howdeshell *et al.* 1999). 국내 연구의 경우 요도하열 남아와 모체의 혈장과 소변에서 BPA가 검출되어 BPA 노출과 요도하열 발생의 상관성을 보여주었다(Choi *et al.* 2012). 유아기에 BPA에 노출된 여아에서는 성조숙증이 관찰되었다(Ashby and Tinwell 1998; Howdeshell *et al.* 1999; Durmaz *et al.* 2014). 미성숙 암컷 쥐에 BPA를 노출시켰을 때 투여량이 600 mg kg<sup>-1</sup> 이상인 경우 조기 질개구가 관찰되었다(Ashby and Tinwell 1998). 또한 실제 4세에서 8세 여아 성조숙증 환자의 경우 정상 여아와 달리 소변에서 평균 8.34  $\mu\text{g L}^{-1}$ 의 BPA가 검출되어 BPA와 성조숙증 발병과의 상관성을 보여주었다(Durmaz *et al.* 2014). 전립선 비대증, 정자 수 감소, 자궁내막증 및 생식주기 장애, 난임 역시 BPA와의 상관성이 보고되었으며(Cobellis *et al.* 2009; Yang *et al.* 2009; Meeker *et al.* 2010; Li *et al.* 2011; Nah *et al.* 2011; Rochester 2013), 또한 자궁압, 정소압, 유방압 등을 유발할 수 있는 것으로 보고되었다(Ho *et al.* 2006; Vandenberg *et al.* 2007; Yang *et al.* 2009; Mallozzi *et al.* 2017). 쥐를 이용한 동물실험에서 BPA (200  $\mu\text{g kg}^{-1}$  body weight day<sup>-1</sup>)를 60일간 투여한 결과 BPA의 감수분열의 억제로 인한 정자 생성 저하가 나타났다(Liu *et al.* 2013). 또한 인간의 전립선 암세포를 이식한 쥐에서는 BPA를 12.5 mg씩 12일간 노출시켰을 때 암세포의 분열을 촉진되는 것으로 나타났다(Wetherill *et al.* 2006). CD-1 암컷 쥐에 BPA를 장기간 노출시킨 경우 일일 100  $\mu\text{g kg}^{-1}$  이상 노출 그룹에서 자궁내막의 증식이 나타났으며(Newbold *et al.* 2007), 실제 자궁내막증 환자의 혈액을 검사한 결과 절반 이상의 피험자에서 BPA가 검출되어 자궁질환과 BPA의 상관성을 보이고 있다(Cobellis *et al.* 2009). 이외에도 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder; ADHD), 불안장애, 우울증 같은 정신질환을 유발하고(Ishido *et al.* 2004;

Braun *et al.* 2011; Harley *et al.* 2013), 고혈압 등 심혈관계 질환에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Bae *et al.* 2012; Posneck *et al.* 2014). 쥐를 이용한 동물 실험에서 0.2  $\mu\text{g}$  이상의 BPA에 노출된 그룹에서 야간의 과잉행동이 정상 쥐에 비해 많게는 1.6배 증가하였는데, 저자는 BPA 노출이 환경변화에 대한 대처능력을 저하시켜 야간의 이상과잉행동이 나타난 것이라 서술하였다(Ishido *et al.* 2004). 이와 유사하게 임신부와 그의 3~4세 자녀의 소변을 검사한 결과 정서적 불안과 감정조절 장애를 겪고 있는 자녀들의 97% (total 244 samples) 이상에서 평균 4.1  $\mu\text{g L}^{-1}$ 의 BPA가 검출되었다(Braun *et al.* 2011). 쥐 심장을 이용한 *ex vivo* 실험에서는 0.1~100  $\mu\text{M}$  BPA에 15분간 노출시킨 실험군 모두에서 전기적 자극에 의한 심장 활동이 모두 감소하는 것으로 나타나 BPA 노출과 심혈관 질환의 상관성을 보여주었다(Posneck *et al.* 2014). 조류를 이용한 OECD 201 실험에서는 0.2~200  $\mu\text{g L}^{-1}$  BPA에 노출시킨 각각의 실험군 모두에서 조류의 성장이 감소하였다(Wang *et al.* 2011). BPA 노출로 인해 나타날 수 있는 유해 영향을 Table 1에 정리하였다.

BPA의 유해 영향들이 알려지면서 그 사용이 규제되기 시작했는데 영유아는 BPA 노출로 인한 유해 영향이 매우 크게 나타날 것으로 판단되어 사용이 전면 금지되었다(Vandenberg *et al.* 2007). EU는 2004년부터 식품용기 및 포장 지침 Directive 2004/19/EC를 통해 플라스틱 식품용기에서 BPA 용출 허용량을 0.6 mg kg<sup>-1</sup>으로 제한하였고, 2010년에는 플라스틱 컵병에 BPA 사용을 금지하였다. 장난감 안전지침 Directive (EU) 2017/898을 통해 만 3세 미만 유아용 장난감에서 BPA 용출 허용량을 현행 0.1 mg L<sup>-1</sup>에서 2018년에는 0.04 mg L<sup>-1</sup>로 강화할 예정이라고 발표하였다. 미국은 영유아용품에 BPA의 사용이 규제되거나 금지하고 있는데 각 주마다 BPA 규제에 차이가 있다. 2009년 뉴욕에서는 만 3세 미만 영유아용 컵병, 컵에 BPA 사용을 금지하였고, 최근 식품 및 음료용기와 캔에 BPA 사용을 금지하는 법안(Ban Poisonous Additives Act of 2016)이 발의되었다. 국내의 경우 EU와 동일하게 BPA 용출 기준을 0.6 ppm 이하로 제한하고 있으며, 유아용 컵병 등에는 사용하지 못하도록 규제하였다(기구 및 용기·포장의 기준 및 규격, 식품의약품안전처고시 제2016-51호). BPA에 대한 규제는 대부분 플라스틱 용품이나 포장재에 국한되는데 EU는 감열지의 BPA 함유량을 중량의 0.2%로 제한하는 집행규정을 2016년에 발표하였고 2020년에 적용할 예정이다(Regulation (EU) 2016/2235). 우리나라는 영수증이나 은행창구 번호표로 사용되는 감열지에 적용 중인 규제는 전무한 상태이다. 이를 반증하듯 국내의 관공서, 은행, 유통업체에서 사용되는 감열지에서 BPA가 검출되고 있다(서울시 공공기관의 감열지 영수증 비스페놀 화합물

**Table 1.** Toxic effect of major bisphenols

Substances	Type of study (model)	Concentration	Effects	References
Bisphenol A	<i>In vivo</i> (CF-1 mouse)	2.4 $\mu\text{g kg}^{-1}$	Developmental toxicity (fetus exposed to BPA through the maternal is induced developmental disorder)	Howdeshell <i>et al.</i> 1999
	<i>In vivo</i> (ICR strain female mouse)	0.1, 1, 10, 100 $\text{mg kg}^{-1}$	Premature vaginal opening, decrease of estrus day, decrease of ovary weight	Nah <i>et al.</i> 2011
	<i>In vivo</i> (immature female AP rat)	600–800 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$	Premature vaginal opening	Ashby and Tinwell 1998
	<i>In vivo</i> (Wister rat)	0.02–20 $\mu\text{g 10 } \mu\text{L}^{-1}$ head $^{-1}$	Behavior toxicity (Total spontaneous motor activity in the dark periods (12 hr) of the bisphenol A-treated rats is 1.6 times higher than that of vehicle-treated control rats)	Ishido <i>et al.</i> 2004
	<i>In vivo</i> (athymic mouse with human tumor xenografts)	Administration of BPA (12.5 $\text{mg days}^{-1}$ ) for 21 days detected by high mass accuracy-liquid chromatography mass spectrometry	Carcinogenesis (promote cellular proliferation rates and tumor growth); detection of 6.7 $\text{ng mL}^{-1}$ blood	Wetherill <i>et al.</i> 2006
	<i>In vivo</i> (pregnant Sprague-Dawley rat)	10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Developmental toxicity (neoplastic prostatic lesions in the aging male, which may provide a fetal basis for this adult disease. Impacts the prostate epigenome during early life, which suggests an epigenetic basis for estrogen imprinting of the prostate gland)	Ho <i>et al.</i> 2006
	<i>In vivo</i> (Sprague-Dawley rat)	50–200 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Cytotoxicity (imbalanced apoptosis)	Wang <i>et al.</i> 2014
	<i>In vivo</i> (Wister rat)	2–200 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Reproductive toxicity (disruption of spermatogenesis due to meiosis abnormalities)	Liu <i>et al.</i> 2013
	<i>In vivo</i> (Sprague-Dawley rat)	0.0005–5 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Reproductive toxicity (induce spermatogenesis disorders by decreasing androgen receptor expression)	Qiu <i>et al.</i> 2013
	<i>In vivo</i> (Sprague-Dawley rat)	200 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Carcinogenesis (potential prostate carcinogenesis, affect the quality of sperm)	De flora <i>et al.</i> 2011
	<i>In vivo</i> (Kunming mouse)	160, 480, 960 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Cytotoxicity (imbalanced apoptosis of leydig and germ cells)	Li <i>et al.</i> 2009
	<i>In vivo</i> (albino rat)	10 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Reproductive toxicity (decrease testosterone level)	El-Beshbishy <i>et al.</i> 2013
	<i>In vivo</i> (Wister rat)	0.005–500 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Reproductive toxicity (impair insulin signaling and glucose transport in testis which could consequently lead to impairment of testicular functions)	D'Cruz <i>et al.</i> 2011
	<i>In vivo</i> (CD-1 mouse)	12.5, 25, 50 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Reproductive toxicity (decrease testosterone level and StAR and CYP19a expression levels in testis)	Xi <i>et al.</i> 2011
	<i>In vivo</i> (Wister rat)	10, 40, 160 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Developmental toxicity (inhibit the development of ovary)	Li <i>et al.</i> 2014
	<i>In vivo</i> (Sprague-Dawley rat)	50–200 $\text{mg kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Cytotoxicity (imbalanced apoptosis)	Wang <i>et al.</i> 2014
	<i>In vivo</i> (MMTV-erbB2 mouse)	2.5–2,500 $\mu\text{g L}^{-1}$	Carcinogenesis (low doses of BPA decreases tumor latency and increases tumor multiplicity, tumor burden, and the incidence of metastasis; All BPA doses increase the cell proliferation index; high doses increase the apoptotic index in the mammary gland)	Jenkins <i>et al.</i> 2011

Table 1. Continued

Substances	Type of study (model)	Concentration	Effects	References
Bisphenol A	<i>In vivo</i> (Wister rat)	25 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Carcinogenesis (induce hyperplastic duct and development of neoplastic lesions)	Durando <i>et al.</i> 2006
	<i>In vivo</i> (CD-1 mouse)	10–1,000 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body-weight $^{-1}$ day $^{-1}$	Carcinogenesis (increase ovarian cyst and progressive proliferative lesions)	Newbold <i>et al.</i> 2007
	<i>In vivo</i> (algae)	0.2–200 $\mu\text{g L}^{-1}$	Growth toxicity (decrease growth rate of algae)	Wang <i>et al.</i> 2011
	<i>In vitro</i> (prostate tissue collected from CD-1 mouse)	1–1,000 nM	Estrogenic effect (increase gene expression of Estrogen receptor after BPA exposure)	Richter <i>et al.</i> 2007
	<i>In vitro</i> (yeast two hybrid)	1, 2, 5 $\text{mg L}^{-1}$	Antagonistic effect to retinoid X receptor	Li <i>et al.</i> 2016
	<i>In vitro</i> (Human subcutaneous primary preadipocytes)	25 $\mu\text{M}$	Affect on adipogenesis (activate the gene expression that related with retinoid x receptor and adipogenesis and such as PCK1 and CIDEA, FABP5)	Boucher <i>et al.</i> 2016
	<i>In vitro</i> (excised adult female Sprague-Dawley rat heart)	0.1–100 $\mu\text{M}$	Cardiac toxicity (alteration of electrical conduction in heart)	Posneck <i>et al.</i> 2014
	<i>In vitro</i> (MA-10 cell)	0.01–200 $\mu\text{M}$ ; 1–100,000 nM	Reproductive toxicity (increase the estrogen production and change the hormone environment of testis by stimulating CYP11A1 and CYP19 gene expression via the JNK c-Jun signaling)	Lan <i>et al.</i> 2017
	<i>In vitro</i> (Human membrane granulosa cell)	0.02–20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ for 48 h	Affect gene expression related with cell cycle progression, cell death and survival, apoptosis, lipid and steroid metabolism, mitosis, segregation and alignment of chromosomes and oocyte maturation.	Mansur <i>et al.</i> 2017
	Epidemiological study (sera from endometriotic women)	–	Endometriosis (BPA was detected in 51.7% sample cases (30) of total, mean concentration 2.91 $\pm$ 1.74 $\text{ng mL}^{-1}$ )	Cobellis <i>et al.</i> 2009
	Epidemiological study (urine of prospective birth cohort of 244 mothers and their 3-year-old children)	–	Anxious and depressed behavior, poor emotional control (BPA was detected in 97% of the gestational (median: 2.0 $\mu\text{g L}^{-1}$ ) and childhood (median: 4.1 $\mu\text{g L}^{-1}$ ) urine samples)	Braun <i>et al.</i> 2011
	Epidemiological study (urine of 4 to 8 year old girls with idiopathic central precocious puberty history)	–	Idiopathic central precocious puberty (ICPP) (BPA was detected only in urines from ICPP patients, mean concentration 8.34 $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Durmaz <i>et al.</i> 2014
	Epidemiological study (urine of infertile men)	–	Male infertility (BPA is detected in urine of infertile men, mean concentration 1.3 $\text{ng mL}^{-1}$ by interquartile range)	Meeker <i>et al.</i> 2010
Epidemiological study (blood of a human with breast cancer)	–	Breast cancer (BPA is detected in blood samples from breast cancer patients, mean concentration 13.87 $\mu\text{g L}^{-1}$ )	Yang <i>et al.</i> 2009	
Bisphenol S	<i>In vivo</i> (Crj:CD (SD) rat)	0.6 $\mu\text{g kg}^{-1}$ day $^{-1}$	Reproductive toxicity (potential uterotrophy)	Yamasaki <i>et al.</i> 2004
	<i>In vivo</i> (embryonic zebrafish)	0.0068 $\mu\text{M}$	Neurotoxicity (hyperactivity disorder by increasing the neural production of the hypothalamus)	Kinch <i>et al.</i> 2015
	<i>In vivo</i> (embryonic zebrafish)	0.0068 $\mu\text{M}$	Reproductive toxicity (affect androgen levels by increasing aromatase B expression)	Kinch <i>et al.</i> 2015
	<i>In vivo</i> (zebrafish)	0.5–50 $\mu\text{g L}^{-1}$	Reproductive toxicity (reproductive disability and developmental disorder)	Ji <i>et al.</i> 2013
	<i>In vitro</i> (human subcutaneous primary preadipocyte)	25 $\mu\text{M}$	Cytotoxicity (alter transcription activation of RXR in preadipocyte)	Boucher <i>et al.</i> 2016

Table 1. Continued

Substances	Type of study (model)	Concentration	Effects	References
Bisphenol S	<i>In vitro</i> (MVLN cell)	0.0001–5 $\mu$ M; 0.1 mM	Increase estrogenic activity	Kang <i>et al.</i> 2014
	<i>In vitro</i> (pig oocyte)	30 pM, 3 nM, 300 nM, 30 $\mu$ M	Reproductive toxicity (disrupt oocyte maturation by decreasing formation of the meiotic spindle, supply of maternal mRNA and expression of estrogen receptors $\alpha$ and $\beta$ and of aromatase and cumulus cell expansion; the failure of tubulin fiber formation, which controls proper chromosome movement)	Žalmanová <i>et al.</i> 2017
	<i>In vitro</i> (GH3 B6 F10 cell)	$10^{-15}$ – $10^{-7}$ M	Reproductive toxicity (disturbed estrogen-ER signaling)	Viñas and Watson 2013
	Epidemiological study (urine of Human male)	20–25 mg thermal paper <sup>-1</sup>	Take longer excretion time than BPA	Liu and Martin 2017
Bisphenol F	<i>In vivo</i> (Crj:CD (SD) rat)	20–500 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Liver toxicity and abnormal physiological changes	Higashihara <i>et al.</i> 2007
	<i>In vivo</i> (Wister rat)	25–200 mg kg <sup>-1</sup> body-weight <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup>	Reproductive toxicity (potential uterotrophy)	Stroheker <i>et al.</i> 2003
	<i>In vitro</i> (CHO-K1 cell.)	$4.8 \times 10^{-6}$ M, $5.2 \times 10^{-6}$ M, $1.0 \times 10^{-4}$ M	Reproductive toxicity (high affinity with AR and acts as an antagonist of AR)	Satoh <i>et al.</i> 2004
	<i>In vitro</i> (human and rodents fetus testis)	10–10,000 nML <sup>-1</sup>	Reproductive toxicity (antiandrogenic effect)	Eladak <i>et al.</i> 2015
	<i>In vitro</i> (yeast cell)	0.001–1,000 mg L <sup>-1</sup>	Induce significant levels of estrogenic activity in dose-dependent manner	Chen <i>et al.</i> 2002
	<i>In vitro</i> (human's leukocyte)	10–500 $\mu$ g mL <sup>-1</sup>	Cytotoxicity (production of reactive oxygen species)	Maćczak <i>et al.</i> 2017
Bisphenol B	<i>In vitro</i> (rat liver S9 fraction.)	0.1 mM	Reproductive toxicity (metabolical activation in terms of estrogenicity)	Yoshihara <i>et al.</i> 2001
Bisphenol E	<i>In vitro</i> (human adrenal cortico-carcinoma cell, CHO cell)	0.0001–100 $\mu$ M, 0.4–100 $\mu$ M	Reproductive toxicity (interference with endocrine system by affecting ER and AR)	Rosenmai <i>et al.</i> 2014

조사결과, KWEN, 2016). EU, 미국, 일본 등 주요 국가와 한국의 비스페놀류 규제 현황을 표로 정리하였다 (Table 2).

## 2. 비스페놀류 대체재의 종류, 사용 및 규제현황

BPA의 유해성에 대한 보고가 증가하고 규제가 강화되자 기존 BPA와 화학적 구조와 물성이 유사한 비스페놀 E (BPE), 비스페놀 B (BPB), 비스페놀 S (BPS), 비스페놀 F (BPF)와 4-cumylphenol (HPP) 등이 BPA의 대체재로서 주목 받게 되었다 (Fig. 2) (Pivnenko *et al.* 2015). 실제로 이들 대체물질들이 사용된 제품들은 BPA-free으로 제품으로 사용되고 있다 (Grumetto *et al.* 2008; Cobellis *et al.* 2009). BPF나 BPS 경우 BPA와 가까운 물성을 가진 가장 대표적인 대체재로 음료수 캔이나 통조림 내부 코팅제, 플라스틱 그리고 감열지 영수증에 사용되었다 (Cabaton *et al.* 2006; Rosenmai *et al.* 2014; Yamazaki *et al.* 2015). 하지만 BPA와 구조적으로 유사한 만큼 안전성에 대한 의혹이 제기되었

으며, 이 물질들도 내분비계 교란효과가 있음이 보고되었다 (Bilbrey 2015; Kinch *et al.* 2015; Ruan *et al.* 2015). 현재 비스페놀에 대한 규제는 BPA가 주를 이루고 있지만 이들 페놀류 대체재 역시 EU 화학물질 규정 REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)에서 고위험성물질 (Substances of Very High Concern; SVHC)로 분류되었고, 국제화학사무국 (ChemSec)에서 제공하는 SIN (Substitute It Now!) 리스트에 법률로 규제가 요구되는 물질로 등재되었다 (<http://sinlist.chemsec.org/>). BPB와 BPE 역시 BPA를 대체할 대체물질로 꼽히고 있다. 재생용지나 하수슬러지에서 미량이 검출되었으나 (Ruan *et al.* 2011; Pivnenko *et al.* 2015), BPS나 BPF와 달리 거의 쓰이지 않고 있어 규제가 구체적으로 없는 실정이며 유해 영향에 대한 보고도 부족한 편이다 (Tables 1, 2). BPA의 구조적 유사성을 가진 BPB와 BPE는 에스트로젠 수용체와 결합 가능성이 예측되었고 실제 에스트로젠 유사효과를 나타낸다. 대사 활성을 측정하기 위한 S9 fraction (rat liver) 실험 결과 BPB는 BPA와 유사한

**Table 2.** Current state of bisphenols regulation

Substance	Source/Use	Regulation	References
Bisphenol A	Plastic products and epoxy resins (water bottles, sports equipment, CDs, DVDs, water pipes, food and beverage cans, thermal papers, etc.)	Registration, evaluation, authorization and restriction are required by legal regulation in major countries such as ROK, EU, USA, China, etc.	EPA 2014, USA; ECHA 2017, EU; ME 2016, ROK; CNIS 2017, China
	Baby bottle and goods for baby (food container)	Prohibited in major countries including ROK, EU, several states of USA, China, etc.	MFDS 2016, ROK; EC 2011a, EU; FDA 2012, USA; MOH 2011, China; MTS 2013; KEITI 2014
	Food contact materials (plastics, coated can, etc.)	Migration limit (up to 0.6 ppm in ROK and Europe; up to 2.5 ppm in Japan), prohibited in France	MFDS 2016, ROK; EC 2011b, EU; MHLW 1959, Japan; Legifrance 2017, France
	Materials for toys	Migration limit (up to 0.1 ppm in Europe; up to 0.6 ppm in ROK)	EC 2014, EU; MFDS 2016, ROK
	Cosmetics	Prohibited in several countries	MFDS 2010, ROK; EC 2009, EU
	Thermal paper	Suggested to be regulated, will be regulated at 0.2% of total weight in Europe since 2020	Chemsec, SIN List; EC 2016, EU
Bisphenol S	Plastic products and epoxy resins (water bottles, sports equipment, CDs, DVDs, water pipes, food and beverage cans, thermal papers, etc.) major alternatives for BPA	Suggested to be regulated	Chemsec, SIN List, EU
Bisphenol F	Plastic products and epoxy resins (water bottles, sports equipment, CDs, DVDs, water pipes, food and beverage cans, thermal papers, etc.) major alternatives for BPA	Suggested to be regulated	Chemsec, SIN List, EU
Bisphenol B	Plastic products and epoxy resins (water bottles, sports equipment, CDs, DVDs, water pipes, food and beverage cans, thermal papers, etc.) Congener of BPA	—	—
Bisphenol E	Plastic products and epoxy resins (water bottles, sports equipment, CDs, DVDs, water pipes, food and beverage cans, thermal papers, etc.) Congener of BPA	—	—

에스트로젠 성 대사활성을 보였으며, HPLC 분석 결과, BPB 대사산물이 BPA와 매우 유사하다고 밝혀졌다(Yoshihara *et al.* 2001). BPE는 에스트로젠 수용체, 안드로젠 수용체와 결합 가능성이 예측되었다(Rosenmai *et al.* 2014). 따라서 BPB와 BPE 역시 BPA와 크게 다르지 않은 내분비계 교란 물질로 의심되고 있다(Yoshihara *et al.* 2001; Rosenmai *et al.* 2014; Park *et al.* 2015).

#### 1) 비스페놀 F의 유해 영향과 사용 및 규제 현황

양서류 배아를 이용한 발생 유해 영향 실험에서 동일 농도의 BPA와 BPF를 노출시켰을 때 BPA와 달리 BPF에서는 발생 이상이 나타나지 않았다. BPA의 경우 두 개의 메틸그룹이 감마시크리타제 ( $\gamma$ -secretase)의 활성을 막아  $\gamma$ -secretase에 의해 유발되는 Notch 신호전달을 저해시켜 정

상적인 발달을 막는 반면, BPF의 경우 메틸그룹이 없기 때문에 BPA처럼 양서류 배아 발달에서 이상이 나타나지 않았다(Baba *et al.* 2009). 한편 ER, AR, RXR $\alpha$ , TR, PPAR 등 핵호르몬수용체 (nuclear hormone receptor)와 화학물질 간의 직접적인 결합 가능성을 확인하는 *in-silico* 분석인 TOME2 (Inverse Screening: NR\_HUMAN; <http://atome2.cbs.cnrs.fr/htbin-post/AT2B/SUPERATOME/SelectInvScreen.cgi>) 분석결과 RXR $\alpha$  - 레티노익산 (retinoic acid, RA)의 pKd 값 7.0에 비해 BPF는 6.1의 pKd 값을 보였다. RA는 RXR $\alpha$ 의 기질 결합부위의 316 Arg와 수소결합을 형성하는 반면, BPF는 305 Trp와 수소결합을 형성하는 것으로 예측되었다(Park *et al.* 2015). RA는 포유류의 초기 발생에 중요한 역할을 한다(Colon 1995). 따라서 BPF가 RXR $\alpha$  신호전달을 교란하여 발생에 영향을 미칠 가능성이 있으

로 좀 더 심도 깊은 연구가 필요할 것이다. 비스페놀류의 ER 활성도 비교결과 17 $\beta$ -estradiol을 1로 하였을 때 BPA는  $1.07 \times 10^{-4}$ , BPF는  $1.08 \times 10^{-4}$ 으로 BPF 역시 BPA와 동일한 수준의 여성호르몬 유사효과가 있었다(Eladak *et al.* 2015). 사람과 설치류의 태아정소를 이용한 *ex-vivo* 실험인 fetal testis assay에서 BPF는 BPA와 동일한 수준으로 테스토스테론(testosterone) 생성을 저하시켰으며, 태아의 남성 생식소 발달을 조절하는 INSL3 발현을 저하시켰다(Eladak *et al.* 2015). 쥐를 이용한 동물실험에서 갑상선 호르몬의 변화도 관측되었다. 일일 500 mg kg<sup>-1</sup>씩 총 4주간 노출시킨 쥐에서 갑상선 호르몬 T3의 감소와 T4의 증가가 나타났는데 이와 동시에 정상 대비 간의 무게가 13% 이상 증가해 간독성 가능성을 보였다(Higashihara *et al.* 2007). 생후 11일 미성숙 암컷 쥐에 BPF를 매일 각각 25, 50, 100, 200 mg kg<sup>-1</sup>의 양으로 22일간 노출시킨 결과 농도 의존적으로 자궁의 무게가 증가하였는데(Stroheker *et al.* 2003) 이는 BPF가 *in vivo* 조건에서도 에스트로젠과 유사한 효과를 가지고 있음을 의미한다. BPA는 에피클로히드린(epichlorohydrin)과 반응하여 에폭시 레진을 구성하는 BADGE(bisphenol A diglycidyl ether)가 된다(Fig. 1). BADGE는 다시 산과 반응하여 BADGE.2HCl(2,2-bis[4-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phenyl]propane)이 되는데 BADGE.2HCl은 통조림에서 쉽게 검출된다(Hammarling *et al.* 2000). BPF 역시 BPA와 동일한 과정을 통해 BFDGE.2HCl로 변환된다. BADGE.2HCl과 BFDGE.2HCl은 MVLN 세포주에서 BPA처럼 ER 결합력을 보이지는 않았으나 AR 과발현 CHO-K1 세포주에서 AR과 높은 친화도를 보이며 결합하였고 AR을 활성화하는 대신 AR 활성을 억제하였다(Satoh *et al.* 2004). 효모를 이용한 *in vitro* 실험에서 0.001~1,000 mg L<sup>-1</sup> BPF는 농도 의존적 에스트로젠 활성을 보였으며 이는 BPA 비슷한 수치였다(Chen *et al.* 2002). 이외에도 BPF는 활성산소 생성, 세포독성 및 유전독성을 유발하는 것으로 보고되었다(Rochester and Bolden 2015; Chen *et al.* 2016; Maćczak *et al.* 2017). 결론적으로 BPF 역시 BPA 만큼 유해한 내분비계 교란물질이라 할 수 있다(Table 1).

BPF는 BPS와 함께 대표적인 페놀류 대체재로서 주로 에폭시 레진으로 사용되며 특히, 식품포장재와 수도관 및 음료캔과 통조림의 내부 코팅에 사용된다(Andra *et al.* 2015; Rochester and Bolden 2015). 국내에서는 캔 코팅에 BPF 사용이 미미하지만 BPF가 코팅제로 사용된 주철관을 상수도관으로 사용하고 있다(Moon 2014; Office of Water Works 2014). 한국, 중국, 일본, 인도 4개국의 14개 지역의 취수장 용수에서 BPA, BPF, BPS가 검출되었으며, 인도를 제외한 3개국에서 BPF의 농도가 가장 높았다. 특히, 한강 시료의 경

우 BPA 농도가 평균 144 ng L<sup>-1</sup>인 반면 BPF는 555 ng L<sup>-1</sup>로 BPA보다 4배 높았다. 서울시의 경우 BPF 코팅제를 사용한 상수도관이 교체 추진되었는데 BPF가 검출되지 않은 영산강, 낙동강과 달리 한강에서 BPF의 수치가 높게 검출되었다(Yamazaki *et al.* 2015). 이로부터 수도권의 시민들이 상수도관에서 용출된 BPF에 영향을 받을 수 있을 것으로 의심된다. 현재 전 세계적인 추세로 BPA에 대한 규제가 강화되고 있지만 이를 대체하고 있는 대체재에 대한 규제는 아직 미흡한 편이다. BPF 역시 여러 유해 영향 가능성이 제기되고 있으나 구체적인 규제가 이루어지지 않고 있으며, 국제화학사무국(ChemSec)에서 제공하는 SIN(Substitute It Now!) 리스트에 법률로 규제가 요구되는 물질로 등재되었다(Table 2).

## 2) 비스페놀 S의 유해 영향과 사용 및 현황

BPS와 핵호르몬수용체인 ER, AR, RXR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ 에 대한 결합력을 확인한 결과 RXR $\alpha$ 에 대한 Kd 값은 5.9로 RXR $\alpha$ 에 대한 RA의 결합력(pKd 7.0)보다 낮지만 내분비계 교란 가능성이 있다(Park *et al.* 2015). 사람의 지방전구세포에서 BPS는 RXR의 전사활성을 변화시킨다(Boucher *et al.* 2016). 생쥐의 ER $\alpha$ 를 과발현 시킨 쥐뇌하수체 유래 세포주 GH3/B<sub>6</sub>/F<sub>10</sub> cell에서 BPS는 10<sup>-15</sup>~10<sup>-7</sup> M에서 농도 의존적으로 세포외신호조절키나제(extracellular signal-regulated kinase; ERK)를 활성화하였다. 이는 17 $\beta$ -estradiol이 유발하는 ERK 활성화와 동일한 수준으로 BPS가 estrogen-ER 신호전달을 교란함을 의미한다(Viñas and Watson 2013). MVLN cell에서 ER 활성평가에서도 에스트로젠 유사효과가 보고되었다(Kang *et al.* 2014). 쥐에 BPS(20, 100, 500 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)를 3일간 노출시킨 결과 자궁중량이 증가하였고, BPS와 ER 사이의 결합이 확인되었다(Yamasaki *et al.* 2004). 제브라피쉬 배아에 인간이 하루에 노출되는 비스페놀의 1/1000인 0.0068  $\mu$ M의 BPS를 처리하였을 때 시상하부의 신경 생성이 180~240% 증가하여 과잉행동장애와 같은 정신질환과의 연관성이 제기되었다(Kinch *et al.* 2015). 제브라피쉬 배아에서 남성호르몬에 의해 발현이 조절되며 남성호르몬을 여성호르몬으로 전환하는 아로마타제 B(aromatase B) 발현이 BPS에 의해 증가하여 남성호르몬 수치를 낮추므로 BPS가 AR의 활성화에 영향을 줄 가능성이 제기되었다(Kinch *et al.* 2015). 제브라피쉬에 BPS 0.5, 5, 50  $\mu$ g L<sup>-1</sup>를 21일간 노출시켰을 때 농도에 비례해 배란 난자 수와 수정란의 부화율이 감소하였고, 기형이 나타나 장기적인 BPS 노출이 생식능력 저하와 발달장애를 초래하는 것으로 확인되었다(Ji *et al.* 2013). 돼지 난모세포(oocyte)를 이용한 *ex-vivo* 실험에서 사람이 일반적으로 노출되는 양보다 적은 양의 BPS(3,



30, 300  $\mu\text{M}$ )를 노출시킨 결과, 정상적인 감수분열 방추사(meiotic spindle) 형성, 난자 내 모계 mRNA, 난구세포의 확장, ER 및 aromatase 발현이 급격하게 감소하여 난모세포의 성숙을 방해하였다(Zalmanová *et al.* 2017). 이러한 결과들을 종합하면 BPS도 BPA와 다를 바 없는 내분비계 장애물질이라 할 수 있다(Table 1). BPS는 현재 BPA의 가장 대표적인 대체재이며, 다양한 유해 영향 가능성이 보고되었으나 현재 구체적인 규제는 없고 국제화학사무국(ChemSec)에서 제공하는 SIN(Substitute It Now!) list에 법률로 규제가 요구되는 물질로 등재되어 있으며(Table 2), 유럽위원회(EC)에서 고시한 BPA의 신규 규제 내용에서 BPS에 대한 감시가 필요하다고 보고되었다(EC 2016).

BPS는 물성이 BPA와 큰 차이가 없기 때문에 에폭시 레진, 부식방지제, PCs 플라스틱, 감열지에 사용된다(Rosenmai *et al.* 2014; Pivnenko *et al.* 2015). 기존의 BPA보다 빛과 열에 강한 장점이 있어 플라스틱 물병, 식품용기 등 투명하고 단단한 플라스틱 소재로 사용되며, 이러한 제품들은 BPA-free 마크가 붙여져 BPA로부터 안전한 제품으로 광고되어 판매되었다(Kuruto-Niwa *et al.* 2005; Bilbrey 2015). 2012년 한국, 미국, 일본, 중국 4개 국가의 실내먼지에서 비스페놀류 분석 결과 BPA가 가장 많았고 BPS가 그 다음으로 높았다(Liao *et al.* 2012). 한국의 경우 실내먼지 흡입을 통해 노출되는 전체 비스페놀의 양이  $18.6 \text{ ng kg}^{-1} \text{ body weight day}^{-1}$ 으로, 미국 12.6, 일본 4.61, 중국 15.8보다 높았다. 특히 BPA는 생분해성이 높은 반면 BPS는 생분해성이 낮아 환경에 더 오래 잔존한다(Ike *et al.* 2006). 복사용지, 인쇄용지, 영수증 등 다양한 종류의 종이에서 여전히 BPA와 BPS가 검출되고 있으며, 영수증에 쓰이는 감열지의 경우 특히나 BPA를 대체해 BPS가 활발히 사용되고 있다(EPA 2012; Rosenmai *et al.* 2014; Pivnenko *et al.* 2015). 국내의 경우 2016년 여성환경연대의 2016년 영수증 비스페놀 검출시험 보고서에 따르면 국내 대표적인 백화점 3사와 대형마트 3사의 영수증을 총 23개의 BPS와 BPA 함량 조사한 결과 1개의 백화점과 1개의 대형마트를 제외하고 각각 BPA나 BPS가 장당 최소 5.1 g에서 최대 11.3 g 검출되어 비스페놀이 여전히 활발하게 사용되고 있음을 보여주었다(KWEN 2016). 비스페놀을 과자에 섞어 성인 남성 실험참여자들에게 경구 노출시킨 뒤 소변 속 비스페놀 검출시험을 진행한 결과 섭취 5시간 후 비스페놀이 가장 높았고 24시간에 사라졌다(Liu and Martin 2017). 반면 비스페놀을 포함한 감열지 영수증을 5분간 손으로 만지면 48시간이 경과할 때까지 소변 속 비스페놀 농도가 증가하였으며, 실험참여자 절반에서 1주일 후에 소변에서 BPS가 검출되었다(Liu and Martin 2017). 이는 피부를 통해 흡수된 비스페놀이 체내에 장기간 머물며 인체에 영향을 줄

수 있음을 의미하며, 감열지에 BPS 사용을 제한해야 할 필요성을 보여주고 있다.

## 결 론

BPA는 투명하고 단단한 플라스틱 소재에서부터 식품용기, 부식 방지와 보호를 위한 코팅제, 감열지 등 일상생활 속 매우 광범위하게 사용되어 왔으나 내분비계 교란 효과가 보고되면서 사용이 규제되고 있다. BPA를 대체하기 위해 다양한 물질들이 사용되고 있으며, 여러 물질이 그 쓰임에 따라 각기 다르게 사용되고 있다(Kuruto-Niwa *et al.* 2005; Amaral 2014; Bilbrey 2015). BPS나 BPF와 같은 BPA 대체재들은 BPA에 대한 규제와 사람들의 부정적인 인식을 피하면서도 유사한 물성을 가지고 있어 대체재로 현재도 활발히 사용되고 있지만 대체재들의 안전성은 충분히 검증되지 않았다(Bilbrey 2015; Eladak *et al.* 2015; Rochester and Bolden 2015). 이를 뒷받침하듯 BPA 대체재들의 내분비계 교란을 포함한 다양한 유해 영향 유발 가능성이 꾸준히 제기되고 있으며, BPA보다 더 유해할 가능성이 있다(Ike *et al.* 2006; Kinch *et al.* 2015). 이러한 우려에 따라 비스페놀계 대체물질들은 EU REACH의 규정에 편입되어 규제가 권고되는 물질로서 SIN list에 등재되었다. 국내의 경우 BPS와 BPF가 영수증 감열지와 통조림과 수도관 코팅제로 이용되고 있다. 감열지는 피부를 통해 체내에 침투해 장기간 유해 영향을 유발할 가능성이 있으며, 상수도관의 코팅제는 수도물을 통해 인체에 영향을 미칠 수가 있다. 비스페놀 계열의 BPA 대체재들의 위해성이 제기되고 있는 만큼 이들 대체물질의 규제와 함께 신규 대체물질에 대한 발굴이 필요하다. 최근 플라스틱 용기를 만들기 위한 소재로 비스페놀류를 대체한 페트(polyethylene terephthalate; PET), 코폴리에스터(copolyester), 우레탄, 바이오플라스틱 등이 활발하게 사용되고 있다(Osimitz *et al.* 2012). 또한 대체 물질들의 도입에 앞서 그 안전성에 대한 심도 있고 구체적인 평가가 이뤄져야 할 것이다.

## 적 요

비스페놀 A는 플라스틱과 에폭시 레진에 사용되는 대표적인 내분비계 교란물질이다. BPA가 함유된 플라스틱은 물병, 식품용기, CD, DVD, 그리고 건설현장에서 사용되는 건축자재 등에 사용되고 있으며, BPA가 함유된 에폭시 레진은 상수도관 내의 코팅제, 식품용 캔 그리고 영수증용 감열지

등에 사용되고 있다. BPA의 에스트로젠 유사효과와 다른 유해 영향이 많이 보고되고 있기 때문에 이미 많은 나라에서 BPA가 규제되고 있으며, BPA의 대체재를 만들기 위해 노력 중에 있다. 비스페놀 S와 비스페놀 F가 BPA의 대체재로 사용되고 있으며, 최근에 BPS와 BPF가 함유된 제품들이 광범위하게 소비되고 있다. 하지만, BPA와 비슷한 화학구조 때문에 이 대체재들 또한 BPA처럼 내분비계의 교란을 일으키며 이 대체재들의 유해 영향도 이미 많은 연구들을 통해 보고되고 있는 실정이다. 본 소고에서 비스페놀류의 유해 영향과 규제 현황을 기술하고자 한다.

## 사 사

본 연구는 2015년도 한국연구재단 사회문제해결을 위한 시민연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임 (2015M3C8A6A06012996).

## REFERENCES

- Amaral MJ. 2014. Non-toxic Healthcare; Alternatives to Phthalates and Bisphenol A in Medical Devices. HCWH Europe. Brussels, Belgium Available at <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/3192/HCWH%20Europe%20report%20-%20Non-Toxic%20Healthcare.pdf>
- Andra SS, P Charisiadis, M Arora, JV van Vliet-Ostapchouk and KC Makris. 2015. Biomonitoring of human exposures to chlorinated derivatives and structural analogs of bisphenol A. *Environ. Int.* 85:352-379.
- Ashby J and H Tinwell. 1998. Uterotrophic activity of bisphenol A in the immature rat. *Environ. Health Perspect.* 106: 719-720.
- Baba K, K Okada, T Kinoshita and S Imaoka. 2009. Bisphenol A disrupts notch signaling by inhibiting gamma-secretase activity and causes eye dysplasia of *Xenopus laevis*. *Toxicol. Sci.* 108:344-355.
- Bae S, JH Kim, YH Lim, HY Park and YC Hong. 2012. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension* 60:786-793.
- Ban Poisonous Additives Act of 2016. 2016. New York, USA. Available at <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-114s3412is/pdf/BILLS-114s3412is.pdf>
- Bilbrey J. 2015. BPA-free plastic containers may be just as hazardous. *ScientificAmerican*. NPG. U.S. Available at <https://www.scientificamerican.com/article/bpa-free-plastic-containers-may-be-just-as-hazardous/>
- Boucher JG, R Gagné, A Rowan-Carroll, A Boudreau, CL Yauk and E Atlas. 2016. Bisphenol A and bisphenol S induce distinct transcriptional profiles in differentiating human primary preadipocytes. *PLoS One* 11:e0163318.
- Braun JM, AE Kalkbrenner, AM Calafat, K Yolton, X Ye, KN Dietrich and BP Lanphear. 2011. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 128:873-882.
- Cabaton N, MC Chagnon, JC Lhuguenot, JP Cravedi and D Zalko. 2006. Disposition and metabolic profiling of bisphenol F in pregnant and nonpregnant rats. *J. Agric. Food Chem.* 54:10307-10314.
- Cao XL and S Popovic. 2015. Bisphenol A and three other bisphenol analogues in canned fish products from the Canadian market 2014. *J. Food Prot.* 78:1402-1407.
- Chemsec. SIN List. Göteborg. Sweden available at <http://sinlist.chemsec.org/search/search?query=bisphenol>
- Chen D, K Kannan, H Tan, Z Zheng, YL Feng and Y Wu. 2016. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity: a review. *Environ. Sci. Technol.* 50:5438-5453.
- Chen MY, M Ike and M Fujita. 2002. Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environ. Toxicol.* 17:80-86.
- Choi H, J Kim, Y Im, S Lee and Y Kim. 2012. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J. Environ. Sci. Health Part A* 47:2173-2179.
- CNIS. 2017. China's National Consumer Product Safety Standardisation Technical Commission, Beijing, China. Available at [http://www.cnis.gov.cn/wzgg/201703/t20170330\\_22259.shtml](http://www.cnis.gov.cn/wzgg/201703/t20170330_22259.shtml) or [http://www.chemsafetypro.com/Topics/China/GB\\_T\\_xxxx\\_Safety\\_requirements\\_for\\_hazardous\\_chemicals\\_in\\_consumer\\_products.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/China/GB_T_xxxx_Safety_requirements_for_hazardous_chemicals_in_consumer_products.html)
- Cobellis L, N Colacurci, E Trabucco, C Carpentiero and L Grumetto. 2009. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomed. Chromatographia* 23:1186-1190.
- Conlon RA. 1995. Retinoic acid and pattern formation in vertebrates. *Trends Genet.* 11:314-319.
- D'Cruz SC, R Jubendradass, M Jayakanthan, SJA Rani and PP Mathur. 2012. Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study. *Food Chem. Toxicol.* 50:1124-1133.
- De Flora S, RT Micale, S La Maestra, A Izzotti, F D'Agostini, A Camoirano, SA Dvoli, MG Troglio, F Rizzi, P Davalli and S Bettuzzi. 2011. Upregulation of clusterin in prostate

- and DNA damage in spermatozoa from bisphenol A-treated rats and formation of DNA adducts in cultured human prostatic cells. *Toxico. Sci.* 122:45–51.
- Directive 2017/898. 2017. Amending, for the purpose of adopting specific limit values for chemicals used in toys, Appendix C to Annex II to Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council on the safety of toys, as regards bisphenol A, EU. Available at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L0898&from=EN>
- Durando M, L Kass, J Piva, C Sonnenschein, AM Soto, EH Luque and M Muñoz-de-Toro. 2007. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ. Health Perspect.* 115:80–86.
- Durmaz E, A Aşçı, P Erkekoğlu, S Akçurum, BK Gümüşel and I Bircan. 2014. Urinary bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 6:16–21.
- EC. 2009. REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products. European Commission. Brussels, Belgium. Available at [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine\\_disruptors/docs/cosmetic\\_1223\\_2009\\_regulation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf)
- EC. 2011a. Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011 amending Regulation (EU) No 10/2011 as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles Text with EEA relevance. European Commission. Brussels, Belgium. Available at <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/bb5e6a02-ee6a-4786-a460-7ca13e47faf6/language-en>
- EC. 2011b. COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. European Commission. Brussels, Belgium. Available at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0010&from=EN>
- EC. 2014. COMMISSION DIRECTIVE 2014/81/EU of 23 June 2014 amending Appendix C of Annex II to Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council on the safety of toys, as regards bisphenol A. European Commission. Brussels, Belgium. Available at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32014L0081>
- EC. 2016. Commission Regulation (EU) 2016/2235 of 12 December 2016 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards bisphenol A (Text with EEA relevance). Brussels, Belgium. Available at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L.2016.337.01.0003.01.ENG>
- ECHA. European Chemicals Agency. 2017. Substances restricted under REACH. Helsinki, Finland. Available at <https://echa.europa.eu/substances-restricted-under-reach>
- Eladak S, T Grisin, D Moison, MJ Guerquin, T N'Tumba-Byn, S Pozzi-Gaudin, A benachi, G Livera, V Rouiller-Fabre and R Habert. 2015. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertil. Steril.* 103:11–21.
- El-Beshbishy HA, HA Aly and M El-Shafey. 2013. Lipoic acid mitigates bisphenol A-induced testicular mitochondrial toxicity in rats. *Toxicol. Ind. Health.* 29:875–887.
- EPA. 2012. Bisphenol A Alternatives In Thermal Paper. EPA Design for The Environment US. Washington, D.C, USA. Available at <https://www.epa.gov/saferchoice/publications-bpa-alternatives-thermal-paper-partnership>
- EPA. 2014. TSCA Work plan for chemical assessments: 2014 update. Washington, D.C, USA. Available at [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/tsca\\_work\\_plan\\_chemicals\\_2014\\_update-final.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/tsca_work_plan_chemicals_2014_update-final.pdf)
- FDA. 2012. Title 21, Food and drug, Part 170 to 199. Silver Spring, USA. Available at <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2012-title21-vol3/pdf/CFR-2012-title21-vol3.pdf>
- FDA. 2012. 21 CFR Part 177 [Docket No. FDA-2012-F-0031]. Food and Drug Administration. Silver Spring, USA. Available at <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-07-17/pdf/2012-17366.pdf>
- Grumetto L, D Montesano, S Seccia, S Albrizio and F Barbato. 2008. Determination of bisphenol A and bisphenol B residues in canned peeled tomatoes by reversed-phase liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 56:10633–10637.
- Hammarling L, H Gustavsson, K Sevensson and A Oskarsson. 2000. Migration of bisphenol-A diglycidyl ether (BADGE) and its reaction products in canned foods. *Food Addit. Contam.* 17:937–943.
- Harley KG, RB Gunier, K Kogut, C Johnson, A Bradman, AM Calafa and B Eskenazi. 2013. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environ. Res.* 126:43–50.
- Higashihara N, K Shiraiishi, K Miyata, Y Oshima, Y Minobe and K Yamasaki. 2007. Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the “enhanced OECD test guideline no. 407”. *Arch. Toxicol.* 81:825–832.
- Ho SM, WY Tang, JB De Frausto and GS Prins. 2006. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically

- regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.* 66:5624–5632.
- Howdeshell KL, AK Hotchkiss, KA Thayer, JG Vandenberg and FS Vom Saal. 1999. Environmental toxins: exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 401:763–764.
- Ike M, M Chen, E Danzl, EK Se and M Fujita. 2006. Biodegradation of a variety of bisphenols under aerobic and anaerobic conditions. *Water Sci. Technol.* 53:153–159.
- Ikezuki Y, O Tsutsumi, Y Takai, Y Kamei and Y Taketani. 2002. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.* 17:2839–2841.
- Ishido M, Y Masuo, M Kunimoto, S Oka and M Morita. 2004. Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity. *J. Neurosci. Res.* 76:423–433.
- Jenkins S, J Wang, I Eltoun, R Desmond and CA Lamarti-niere. 2011. Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ. Health Perspect.* 119:1604–1609.
- Ji K, S Hong, Y Kho and K Choi. 2013. Effects of bisphenol S exposure on endocrine functions and reproduction of zebra-fish. *Environ. Sci. Technol.* 47:8793–8800.
- Kang JS, JS Choi, WK Kim, YJ Lee and JW Park. 2014. Estro-genic potency of bisphenol S, polyethersulfone and their metabolites generated by the rat liver S9 fractions on a MVLN cell using a luciferase reporter gene assay. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 12:102.
- KEITI. 2014. environmental regulation and trend of Overseas. Korea Environmental Industry and Technology Institute. Seoul, Korea. Available at [http://attfile.konetic.or.kr/konetic/xml/THEMA\\_INFO/합성수지제품\\_환경규제\\_현황\\_및\\_대응\\_방안.pdf](http://attfile.konetic.or.kr/konetic/xml/THEMA_INFO/합성수지제품_환경규제_현황_및_대응_방안.pdf)
- Kinch CD, K Ibhazehiebo, JH Jeong, HR Habibi and DM Kurrasch. 2015. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112:1475–1480.
- Kuruto-Niwa R, R Nozawa, T Miyakoshi, T Shiozawa and Y Terao. 2005. Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 19:121–130.
- KWEN. 2016. Monitoring hazardous substances in receipts focused on bisphenols. KWEN. Seoul. Available at <http://ecofem.or.kr/17445/>
- Lan HC, KY Wu, IW Lin, ZJ Yang, AA Chang and MC Hu. 2017. Bisphenol A disrupts steroidogenesis and induces a sex hormone imbalance through c-Jun phosphorylation in Leydig cells. *Chemosphere* 185:237–246.
- Legifrance. 2017. LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires. France. Available at <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022414734>
- Li DK, Z Zhou, M Miao, Y He, J Wang and J Ferber, LJ Her-rinton, E Gao, MPH and W Yuan. 2011. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil. Steril.* 95: 625–630.
- Li J, M Ma and Z Wang. 2008. A two-hybrid yeast assay to quantify the effects of xenobiotics on retinoid X receptor-mediated gene expression. *Toxicol. Lett.* 176:198–206.
- Li N, W Jiang, M Ma, D Wang and Z Wang. 2016. Chlorination by-products of bisphenol A enhanced retinoid X receptor disrupting effects. *J. Hazard. Mater.* 320:289–295.
- Li Y, W Zhang, J Liu, W Wang, H Li, J Zhu, S Weng, S Xiao and T Wu. 2014. Prepubertal bisphenol A exposure inter-feres with ovarian follicle development and its relevant gene expression. *Reprod. Toxicol.* 44:33–40.
- Li YJ, TB Song, YY Cai, JS Zhou, X Song, X Zhao and XL Wu. 2009. Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice. *Toxicol. Sci.* 108:427–436.
- Liao C, F Liu, Y Guo, HB Moon, H Nakata, Q Wu and K Kannan. 2012. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the united states and several asian coun-tries: implications for human exposure. *Environ. Sci. Tech-nol.* 46:9138–9145.
- Liu C, W Duan, R Li, S Xu, L Zhang, C Chen, M He, Y Lu, H Wu, H Pi, X Luo, Y Zhang, Z Yu and X Luo. 2013. Ex-posure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity. *Cell Death Dis.* 4:e676.
- Liu J and JW Martin. 2017. Prolonged exposure to bisphenol A from single dermal contact events. *Environ. Sci. Technol.* 51:9940–9949.
- Maćczak A, M Cyrkler, B Bukowska and J Michałowicz. 2017. Bisphenol A, bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce different oxidative stress and damage in human red blood cells (in vitro study). *Toxicol. Vitro.* 41:143–149.
- Maffini MV, BS Rubin, C Sonnenschein and AM Soto. 2006. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol. Cell Endocrinol.* 254:179–186.
- Mallozzi M, C Leone, F Manurita, F Bellati and D Caserta. 2017. Endocrine disrupting chemicals and endometrial cancer: an overview of recent laboratory evidence and ep-idemiological studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*

- 14:334.
- Mansur A, A Israel, CM Combelles, M Adir, C Racowsky, R Hauser, AA Baccarelli and R Machtinger. 2017. Bisphenol-A exposure and gene expression in human luteinized membrana granulosa cells in vitro. *Hum. Reprod.* 32:409–417.
- ME. 2016. K-REACH, The Act on Registration and Evaluation, etc of Chemical Substances. Ministry of Environment. Sejong, Korea. Available at <http://ncis.nier.go.kr/totinfo/TotInfoList.jsp>
- Meeker JD, S Ehrlich, TL Toth, DL Wright, AM Calafat, AT Trisini, X Ye and R Hauser. 2010. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod. Toxicol.* 30:532–539.
- MFDS. 2010. Regulation on Ingredient Designation of Cosmetics. Ministry Of Food And Drug Safety. Cheongju, Korea. Available at <http://www.lawnb.com/data/focuslawdata/lawnbfocusb0003168758.pdf>
- MFDS. 2016. Standards and specifications of utensils, containers and packaging. Ministry Of Food And Drug Safety. Cheongju, Korea. Available at <http://www.law.go.kr/행정규칙/기구및용기·포장의기준및규격>.
- MHLW. 1959. the current Food Sanitation Act No. 370. Ministry of Health, Labour and Welfare. Tokyo, Japan. Available at <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/4.pdf>
- MOH. 2011. Announcement Banning the Use of Bisphenol A (BPA) in Infant Food Containers. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Beijing, China. Available at <http://www.moh.gov.cn/wsb/pzhengqyj/201104/51363.shtml#>
- Montes-Grajales D and J Olivero-Verbel. 2013. Computer-aided identification of novel protein targets of bisphenol A. *Toxicol. Lett.* 222:312–320.
- Moon JS. 2014. Pursuit of diversity such as cast iron, steel pipe, PVC pipe, PE pipe. *Environmental Management Newspaper*. Seoul. Available at <http://www.ionestop.kr/> or [http://no11.nayana.kr/~stop/bbs/board.php?bo\\_table=B01&wr\\_id=208&page=17](http://no11.nayana.kr/~stop/bbs/board.php?bo_table=B01&wr_id=208&page=17)
- Moriyama K, T Tagami, T Akamizu, T Usui, M Saijo, N Kanamoto, Y Hataya, A Shimatsu, H Kazuya and K Nakao. 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:5185–5190.
- MTS. 2013. Summary of Bisphenol A (BPA) regulation. Modern Testing Services. Dongguan, China. Available at [http://www.mts-global.com/en/technical\\_update/CPIE-018-13.html](http://www.mts-global.com/en/technical_update/CPIE-018-13.html)
- Nagel SC, FS vom Saal, KA Thayer, MG Dhar, M Boechler and WV Welshons. 1997. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.* 105:70–76.
- Nah WH, MJ Park and MC Gye. 2011. Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 38:75–81.
- Negri-cesi P. 2015. Bisphenol A interaction with brain development and function. *Dose Response*. doi: 10.1177/1559325815590394
- Newbold RR, WN Jefferson and E Padilla-Banks. 2007. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reprod. Toxicol.* 24:253–258.
- Office of Waterworks Seoul Metropolitan Government. 2014. Approval for new use of water piping materials. Office of Waterworks Seoul Metropolitan Government. Seoul. Available at [http://arisu.seoul.go.kr/c2/sub4\\_1.jsp?brdType=R&bbIdx=11200&tr\\_code=m\\_sweb](http://arisu.seoul.go.kr/c2/sub4_1.jsp?brdType=R&bbIdx=11200&tr_code=m_sweb)
- Osimitz TG, ML Eldridge, E Slotter, W Welsh, N Ai, GS Saylor, F Menn and C Toole. 2012. Lack of androgenicity and estrogenicity of the three monomers used in Eastman's Tritan™ copolyesters. *Food Chem. Toxicol.* 50:2196–2205.
- Park CJ, W Kim and MC Gye. 2015. Safety of alternatives for endocrine disrupting substances. *Korean J. Environ. Biol.* 33:361–374.
- Pivnenko K, GA Pedersen, E Eriksson and TF Astrup. 2015. Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper. *Waste Manag.* 44:39–47.
- Posnack NG, HA Rafael Jaimes III, LM Swift, AM Wengrowski, N Sarvazyan and MW Kay. 2014. Bisphenol A exposure and cardiac electrical conduction in excised rat hearts. *Environ. Health Perspect.* 122:384–390.
- Qiu LL, X Wang, XH Zhang, Z Zhang, J Gu, L Liu, Y Wang, X Wang and SL Wang. 2013. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol. Lett.* 219:116–124.
- Richter CA, JA Taylor, RL Ruhlen, WV Welshons and FS vom Saal. 2007. Estradiol and bisphenol A stimulate androgen receptor and estrogen receptor gene expression in fetal mouse prostate mesenchyme cells. *Environ. Health Perspect.* 115:902–908.
- Rocha BA, LF Azevedo, M Gallimberti, AD Campiglia and F Barbosa Jr. 2015. High levels of bisphenol A and bisphenol S in Brazilian thermal paper receipts and estimation of daily exposure. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 78:1181–1188.
- Rochester JR. 2013. Bisphenol A and human health: a review

- of the literature. *Reprod. Toxicol.* 42:132–155.
- Rochester JR and AL Bolden. 2015. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ. Health Perspect.* 123:643–650.
- Rosenmai AK, M Dybdahl, M Pedersen, BM Alice van Vugt-Lussenburg, EB Wedebye, C Taxvig and A Vinggaard. 2014. Are structural analogues to bisphenol A safe alternatives? *Toxicol. Sci.* 139:35–47.
- Ruan T, D Liang, S Song, M Song, H Wang and G Jiang. 2015. Evaluation of the in vitro estrogenicity of emerging bisphenol analogs and their respective estrogenic contributions in municipal sewage sludge in China. *Chemosphere* 124:150–155.
- Rubin BS. 2011. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127:27–34.
- Satoh K, K Ohshima, N Aoki, M Iida and F Nagai. 2004. Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen. *Food Chem. Toxicol.* 42:983–993.
- Staples CA, PB Dome, GM Klecka, ST Oblock and LR Harris. 1998. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere* 36:2149–2173.
- Stroheker T, MC Chagnon, MF Pinnert, R Berges and MC Canivenc-Lavier. 2003. Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod. Toxicol.* 17:421–432.
- Vandenberg LN, R Hauser, M Marcus, N Olea and WV Welshons. 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.* 24:139–177.
- Viñas R and CS Watson. 2013. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environ. Health Perspect.* 121:352–358.
- Wang D, H Gao, A Bandyopadhyay, A Wu, IT Yeh, Y Chen, Y Zou, C Huang, CA Walter, Q Dong and LZ Sun. 2014. Pubertal bisphenol A exposure alters murine mammary stem cell function leading to early neoplasia in regenerated glands. *Cancer Prev. Res.* 7:445–455.
- Wang P, C Luo, Q Li, S Chen and Y Hu. 2014. Mitochondrion-mediated apoptosis is involved in reproductive damage caused by BPA in male rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 38:1025–1033.
- Wang Z, F Hu, W Song, J Guo, W He and F Ding. 2011. Chronic toxic effect of three estrogens to algae (*Scenedesmus obliquus*). *International Conference on In Human Health and Biomedical Engineering (HHBE)*. pp. 877–880.
- Wetherill YB, JK Hess-Wilson, CE Comstock, SA Shah, CR Buncher, L Sallans, PA Limbach, S Schwemberger, GF Babcock and KE Knudsen. 2006. Bisphenol A facilitates bypass of androgen ablation therapy in prostate cancer. *Mol. Cancer Ther.* 5:3181–3190.
- Xi W, CKF Lee, WSB Yeung, JP Giesy, MH Wong, Z Zhang, M Hecker and CK Wong. 2011. Effect of perinatal and postnatal bisphenol A exposure to the regulatory circuits at the hypothalamus-pituitary-gonadal axis of CD-1 mice. *Reprod. Toxicol.* 31:409–417.
- Yamasaki K, S Noda, N Imatanaka and Y Yakabe. 2004. Comparative study of the uterotrophic potency of 14 chemicals in a uterotrophic assay and their receptor-binding affinity. *Toxicol. Lett.* 146:111–120.
- Yamazaki E, N Yamashita, S Taniyasu, J Lam, PKS Lam, HB Moon, YS Jeong, P Kannan, H Achyuthan, N Munuswamy and K Kannan. 2015. Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 122:565–572.
- Yang M, JH Ryu, R Jeon, D Kang and KY Yoo. 2009. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch. Toxicol.* 83:281–285.
- Yoshihara SI, T Mizutare, M Makishima, N Suzuki, N Fujimoto, K Igarashi and S Ohta. 2004. Potent estrogenic metabolites of bisphenol A and bisphenol B formed by rat liver S9 fraction: their structures and estrogenic potency. *Toxicol. Sci.* 78:50–59.
- Žalmanová T, K Hošková, J Nevořal, K Adámková, T Kott, M Šulc, Z Kotřková, S Prokešová, F Jilek, M Králíčková and J Petr. 2017. Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. *Sci. Rep.* 7:485.

Received: 22 November 2017

Revised: 4 December 2017

Revision accepted: 5 December 2017