神経ペプチドと家畜の成長ホルモン分泌に関する最近の知見

橋 爪 力

岩手大学農学部, 盛岡市 020

Recent Advancement in Neuropeptides induced Growth Hormone Secretion in Domestic Animals

Tsutomu HASHIZUME

Department of Bioscience and Technology, Faculty of Agriculture,
Iwate University, Morioka-shi 020

Key words : neuropeptides, growth hormone, domestic animals

はじめに

成長ホルモン (GH) の分泌は GH 分泌促進因子である成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) と GH 分泌抑制因子であるソマトスタチンにより二元的に支配されている^{18, 20, 40, 45, 47, 50, 104, 150)}。GH 分泌に関係する GHRH とソマトスタチンは主として視床下部の弓状核と脳室周囲核にそれぞれ神経細胞体を持つ GHRH ニューロンとソマトスタチンニューロンにより生産される^{40, 45, 47, 88, 104, 150)}。これらのニューロンは正中隆起に投射されており、下垂体門脈の第一次血管叢内に放出された GHRH とソマトスタチンは、門脈を介し下垂体まで運搬され下垂体前葉の GH 細胞の細胞膜上に存在する各々の受容体と結合して GH の合成と分泌を調節する^{40, 45, 47, 104, 150)}。視床下部の GHRH ニューロンとソマトスタチンニューロンは神経伝達物質等を介してさらに高位の中枢により支配される^{18, 20, 40, 104, 150)}。下垂体からの GH 分泌は末梢血中の GH やインスリン様成長因子 (IGF)-1, グルココルチコイド, 甲状腺ホルモン, エストロジェン, テストステロン等のホルモンにより修飾されるが, グルコース, 遊離脂肪酸, アルギニン等の代謝性因子も GH の分泌を修飾す

る^{18, 20, 40, 45, 50, 104, 150)}。しかし, これらの修飾因子がどのような機序で GH 分泌を変化させるかについてはよく分かっていない。

GHRH ニューロンとソマトスタチンニューロンの存在する視床下部には多くのペプチドが存在する¹¹³⁾。これらのペプチドは神経系で生産される生理活性ペプチドで神経伝達物質とともにシナプスにおける神経伝達に重要な役割を演じていると考えられている。神経ペプチドはいくつかのグループに分けられるが (表 1), ラットではこれらの神経ペプチドは脳内の 135 もの神経核に存在する¹¹³⁾。神経ペプチドの GH 放出に及ぼす影響は主としてラットやヒトで検討されてきた^{18, 45, 104, 150)}。一般的にこれらのペプチドは視床下部の GHRH とソマトスタチンニューロンを介して GH 分泌を修飾すると考えられるが, 視床下部より上位または下位の中枢レベルで, さらに下垂体レベルでも GH 分泌を修飾することが考えられる。本稿では多くの神経ペプチドの中から GHRH とソマトスタチン以外で GH 分泌に影響を及ぼすと思われるペプチドに焦点をあて, 著者らがウシやヤギで行なった結果を紹介しながら複雑な GH 放出機構の一端を述べる。GHRH とソマトスタチン等の総論に関して

Table 1. Classification of neuropeptides

A. Hypothalamic neuropeptides	D. Gastrointestinal peptides
LHRH	Substance P
TRH	Substance K
CRH	NPY
GHRH	VIP
Somatostatin	PHI-27
Vasopressin	CCK
Oxytocin	Bombesin
B. Pituitary neuropeptides	Secretin
LH	Motilin
TSH	Galanin
GH	Glucagon
Prolactin	Insulin
ACTH	E. Other neuropeptides
α -MSH	Neurotensin
γ -MSH	Angiotensin II
C. Opioid peptides	PACAP
β -endorphin	Bradykinin
Enkephalin congeners	DSIP
Dynorphin congeners	FMRFamide
	CGRP
	Ranatensin
	ANP

Hypothalamic neuropeptides are present in highest concentrations in the hypothalamus and are known as releasing or release-inhibiting hormones. Pituitary neuropeptides were identified originally in the anterior pituitary but are also synthesized by nerve cells in several regions of the CNS. There are three families of opioid peptides in the brain, each formed from its own precursor molecule. Gastrointestinal peptides were identified originally in secretory cells in the mucosa of gastrointestinal tract or pancreas. Other neuropeptides are those that do not fit into the previous groups. (Modified from PALKOVITS¹¹³⁾)

は、多くの総説があるので、他書^{18, 20, 40, 45, 47, 50, 66, 75, 104, 114, 150)}に譲ることにする。

1. 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)

TRHは豚の視床下部から単離されたアミノ酸残基3個からなるペプチド¹³³⁾であるが、甲状腺刺激ホルモンだけではなく、GHやプロラクチン(PRL)の放出も刺激する^{32, 72, 81, 139)}。GHについてはヒト、ウシ、ヒツジ、ラットのほか、鳥類、爬虫類、両生類でも放出を刺激する⁵⁵⁾。ウシでは*in vitro*で下垂体細胞からGHを放出させるが、その放出量はPRLに比べるとはるかに少ない¹³⁹⁾。GHRH存在下でのTRHに対するGHの放出反応には種差が認められ、ウシ下垂体細胞ではGHの放出を刺激するが、ヒツジ下垂体細胞では抑制する⁵⁴⁾。また

TRHとGHRHをウシ下垂体細胞に同時に作用させた時のGH放出は相乗的に増加する⁶⁸⁾。*In vitro*下でのラット下垂体細胞では、TRHに対するGHの放出反応は認められず、またTRHはVIPにより誘起したGH分泌を抑制する³⁹⁾。下垂体細胞からのTRHによるGH放出機構はCa²⁺に依存するが、サイクリックAMP(cAMP)による機構を介さない¹⁵²⁾。*In vivo*ではTRHの静脈および皮下注射はウシの血中GH濃度を急速に上昇させる^{32, 72, 81)}。またウシでTRHはヒトGHRHに比べGH放出効果は弱い⁶⁵⁾、両ペプチドを静脈内に同時投与するとGH放出が相乗的に増加する^{65, 86)}。*In vitro*に比べて*in vivo*でTRHによるGH放出効果が大いことから、ウシではTRHのGH放出作用は下垂体への直接作用と視床下部を介する作用の二つの機構があるも

のと思われる。

2. オピオイドペプチド

オピオイドペプチド（オピオイド）は視床下部や下垂体にも存在し、下垂体前葉ホルモンの神経内分泌調節に関係していることが示唆されている³⁸⁾。GH に関してはヒト¹⁵¹⁾、ラット^{35, 119)}、ヒツジ^{4, 12, 49)}、ブタ⁶⁾、ウシ^{73, 87)}でオピオイドを全身投与あるいは脳室内投与すると GH 分泌が刺激される。すなわち、ヒトではエンケファリンの誘導体は GH 分泌を刺激する¹⁵¹⁾。またラットでは β -エンドルフィンやメチオニンエンケファリンの誘導体は GH 分泌増加をもたらす^{35, 119)}。ヒツジでは β -エンドルフィンやエンケファリンの誘導体は GH 分泌を刺激する^{4, 12, 49)}。ブタやウシではモルフィネの脳室内投与は GH 分泌を刺激する^{6, 87)}。またオピオイドのアゴニストをウシに静脈内投与すると血中の GH は増加する⁷³⁾。しかしながら、このようなオピオイドの GH 放出刺激効果はオピオイドを下垂体に直接作用させた場合は認められない¹²⁰⁾。オピオイドの GH 分泌増加はラットでは抗ソマトスタチン抗体では阻害されず²⁷⁾、抗 GHRH 抗体の前投与により阻止されるので⁹⁸⁾、オピオイドの GH 放出刺激効果はソマトスタチンより GHRH を介した機構に依存すると考えられる。オピオイドの GH 放出機構には α -アドレナリン作動性機構^{43, 77, 98)}や GABA 作動性機構⁷⁶⁾が関与している可能性がラットで示されている。

3. サブスタンス P

サブスタンス P はウマの脳と腸管から見い出されたアミノ酸残基 11 個からなるポリペプチドである²²⁾。このペプチドはラットやヒトでは視床下部をはじめ脳内のさまざまな部位に存在することが報告されている^{74, 85)}。サブスタンス P はラットで GH や PRL を放出させる^{78, 120, 163)}。すなわち、ウレタン麻酔下でのサブスタンス P の静脈内投与は GH と PRL を増加させる^{78, 120)}。また脳室内に 0.5 および 2.0 μg のサブスタンス P を投与すると 5 分以内に GH が上昇し、この濃度は 1 時間持続する¹⁶³⁾。サブスタンス P の GH 放出作用は *in vitro* では認められないので¹⁶³⁾、この作用は視床下部を介した作用であると考えられる。しかし、サブスタンス P は *in vitro* でラット視床下部からソマトスタチンを放出させるので¹³⁴⁾、サブスタンス P の GH 放出機構は複雑であると推察される。

4. Neuropeptide Y (NPY)

NPY はブタの脳から単離された 36 個のアミノ酸残基

からなるポリペプチドである¹⁵⁵⁾。NPY はラット²⁹⁾やヒト³⁰⁾の視床下部では GHRH ニューロン内にも存在したり、またカテコールアミンと共存¹¹⁸⁾したりすることも報告されている。したがって、NPY は GHRH やソマトスタチンの放出を調整して GH の分泌を修飾している可能性が考えられる。NPY はラット下垂体細胞から GH、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) を直接放出させるが、脳室内投与した場合は、GH 分泌は抑制される⁹⁶⁾。ヒト下垂体細胞では GH の基礎濃度や GHRH で誘起された GH 分泌を減少させる¹⁾。

5. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)

VIP は 28 個のアミノ酸残基からなり、ブタ十二指腸粘膜から血管拡張作用をもつペプチドとして単離された¹²³⁾。VIP はブタ、イヌ、ラット、マウスおよびヒトの脳および下垂体に広く分布し^{44, 125, 126)}、その受容体は脳内のさまざまな部位に見い出されている^{108, 126)}。視床下部に存在する VIP 細胞の一部は正中隆起に終末する¹³⁷⁾。また VIP はラットの下垂体門脈血中にも存在する^{124, 135)}。これらの事実は、VIP は下垂体前葉ホルモンの分泌調節機構に関与している可能性を意味する。VIP はラットやヒトでは GH^{11, 39, 80, 95, 162)}のみならず PRL^{77, 162)}、LH¹⁶²⁾の放出も刺激する。VIP はラットで視床下部を介して GH を放出させると報告されたが¹⁶²⁾、末端肥大症患者では *in vivo* のみならず、*in vitro* 下で下垂体前葉細胞から GH を直接放出させる^{80, 95)}。ラットでは下垂体細胞にグルココルチコイドを作用させると VIP の GH 放出効果は増大する³⁹⁾。家畜ではウシ^{56, 57)}およびヤギ¹⁰⁹⁾で VIP は下垂体に直接作用して GH を放出させる。しかし、GHRH と VIP のウシ下垂体細胞からの GH 放出効果を比較して見ると、VIP は 10^{-8} M までしか GH を放出させないのに対し、GHRH は 10^{-11} M まで GH を放出させること⁵⁷⁾、また GHRH 作用後の GH 放出時間は VIP に比べ極めて長いので (図 1)、VIP の GH 放出効果は GHRH に比べ弱いことが推察される。GHRH の GH 放出効果は VIP より強力であることはラットでも報告されている³⁹⁾。GHRH と VIP は cAMP を介して GH を放出させるが^{13, 45, 125)}、GHRH が VIP に比べ強力なのは GHRH には GH 細胞の分化、成長、増殖、ならびに GH 遺伝子の転写促進作用⁴⁵⁾があるためと推察される。VIP の GH 放出作用は VIP と GHRH の構造が比較的近いからと考えられる¹²⁵⁾。VIP で誘起されたウシ GH の放出は GHRH と同様にソマトスタチンにより抑制される¹⁴²⁾。

Fig. 1. GH changes in the effluents from bovine pituitary explants perfused with the media containing 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} M VIP and GHRH (hpGRF (1-29)-NH₂) for 30 min. Each effluent was collected at 10 min intervals at a flow rate of 18 ml/hr. The mean GH concentration of 6 fractions collected during 1 hr before VIP or GHRH perfusion was taken as basal control value. Values during the experiment were calculated as percent changes from the basal control value. Each value represents the mean $\pm$ SE of 5 experiments. Significant changes from the basal level of the control group were indicated by asterisks (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$). The period perfused VIP or GHRH is denoted by hatched bar. (HASHIZUME and KANEMATSU⁵⁷⁾)

6. Peptide histidine isoleucine (PHI)

PHI はブタの十二指腸から単離された 27 個のアミノ

酸残基からなるペプチドである¹⁵⁴⁾。PHI は VIP 類似のペプチドで、アミノ酸構造は VIP と 48% 一致する¹⁵⁴⁾。また両ペプチドの前駆体は同一物質であることも知られている⁶⁸⁾。PHI は視床下部にも存在し¹⁶⁷⁾、ラット下垂体門脈中の PHI 濃度は末梢血中濃度の 7 倍も高い¹³⁸⁾。また PHI と VIP は正中隆起から下垂体門脈血中に同時に放出される¹³⁸⁾。ラットでは PHI のアミノ酸構造は GHRH と 52% 一致する¹⁴⁶⁾。ラット下垂体細胞を用いた *in vitro* 実験系では、デキサメサゾンの存在下で PHI は GH を放出させる³⁹⁾。ウシでは下垂体前葉細胞静置培養系で PHI (10^{-14} ~ 10^{-7}) の GH 放出効果は観察されない¹⁴²⁾。

7. コレシストキニン (CCK)

CCK は胆嚢収縮作用と膵消化酵素放出作用を持つペプチドとして腸粘膜から単離された。CCK には前駆体のプロセッシングから生じるアミノ酸残基数の異なったペプチドが混在し、これらには CCK-4, CCK-8, CCK-12, CCK-33, CCK-39, CCK-58 などがある。CCK は消化管のみならず中枢神経系にも広く分布する^{8-10, 115)}。CCK の生物活性は C 末端に位置する 8 個のアミノ酸からなる部分 (CCK-8) によって発現する¹⁵⁸⁾。また脳内に存在する CCK の 70% は CCK-8 であり⁴¹⁾、神経伝達物質あるいは調節物質として作用していると考えられている¹⁶⁸⁾。CCK は視床下部に広範に存在するが、下垂体門脈血中や下垂体にも見い出されている^{8-10, 115)}。また CCK の受容体は視床下部のみならず、下垂体にも存在する^{127, 167)}。CCK はラットやヒトで GH^{94, 102, 161)}、LH^{62, 102, 161)}、PRL^{93, 153, 161)} 等の下垂体ホルモンの分泌に関与していることが報告されている。ラットでは CCK-8 を脳室内に投与すると血中 GH 濃度は上昇するが、*in vitro* では半切した下垂体細胞からの GH 分泌は認められない¹⁶¹⁾。また静脈内投与では血中 GH 濃度が増加する報告⁹⁴⁾ としない報告¹⁶¹⁾ がある。培養正常下垂体細胞を用いた実験系では CCK-8 (10^{-11} ~ 10^{-7} M) は GH 分泌を用量依存的に増加させる⁹⁴⁾。また下垂体腫瘍 GH₃ 細胞でも CCK-8 は GH 分泌を増加させる¹⁰²⁾。家畜ではウシ⁵⁸⁾ およびヤギ⁵⁹⁾ で CCK-8 は下垂体に直接作用して GH を放出させる。しかしヒツジを用いた実験では CCK の脳室内投与は GH の放出を抑制したと報告されている¹⁴⁴⁾。

8. Motilin

Motilin はブタの十二指腸から単離された 22 個のアミノ酸残基からなるポリペプチドである¹⁷⁾。Motilin は

ラットの脳内にも見い出され^{69,107)}、腹内側核、弓状核、正中隆起には Motilin が高濃度に存在する¹⁰⁷⁾。ラットの下垂体前葉細胞の培養系では用量依存的に 10^{-9} M まで GH を放出させる¹²⁸⁾。Motilin のラット静脈内投与は血中 GH 濃度を増加させる。また Motilin の抗血清投与は血中 GH 濃度を減少させる。しかしラット第三脳室内への Motilin の投与は GH 分泌を抑制するので¹²⁹⁾、Motilin は下垂体レベルでは GH 分泌に促進的に作用し、中枢レベルでは GH 分泌を抑制すると考えられる。

9. ガラニン

ガラニンはブタの小腸より単離された 29 個のアミノ酸残基よりなるペプチドである¹⁵⁶⁾。ガラニンは消化管のみならず中枢神経系にも広く分布し^{28,122,138)}、視床下部にあるガラニン産生ニューロンは正中隆起外層に終末する¹²²⁾。またガラニンは下垂体にも存在する²⁸⁾。さらに、サルでは GHRH とガラニンは視床下部の弓状核の細胞体に共存していることも報告されている³⁷⁾。ガラニンはラット^{21,46,92,105,106,111,112,131,159)} やヒト^{7,36,48,91)} で GH の放出を刺激する。すなわち、ガラニンの脳室内投与^{92,105,106,111,112)} や静脈内注射^{7,36,48,91,106,112)} は血中の GH 濃度を増加させる。ガラニンは *in vivo* で GH を放出させたが、下垂体細胞にガラニンを直接作用させた場合には GH を放出させなかった^{21,111,112)}。視床下部を介した作用であると報告された。しかし、その後下垂体細胞に直接作用して GH を放出させることも報告され^{46,131,159)}、ガラニンの GH 放出機構には視床下部を介する作用の他、下垂体細胞に直接作用する機構もあることが示された。ヒトではガラニンと GHRH を同時投与すると、GHRH 単独投与時に比べ、血中の GH 濃度は 3 倍に増加する³⁶⁾。またガラニンによる GH 分泌はエストロジェンレベルに関係する⁴⁸⁾。ラット第三脳室内へのガラニン抗血清の投与は GH パルスの振幅を減少させ、パルスの頻度を増加させる⁹²⁾。GHRH の抗血清投与は、ガラニン投与による GH 放出を抑制する^{105,106)}。またガラニンで誘起された GH の放出はソマトスタチンの投与により抑制される³⁶⁾。*In vitro* ではガラニンはラット正中隆起からの GHRH とソマトスタチン分泌を刺激する³⁾。ラット下垂体細胞にガラニンと GHRH を同時に作用させると、GH 放出は両ペプチドによる相乗効果が認められる⁴⁶⁾。またガラニンの下垂体細胞からの GH 放出機構は cAMP を介さないことも報告されている¹³¹⁾。家畜ではウシでガラニンは下垂体に直接作用して GH を放出させたことが報告されている⁶⁰⁾。

10. アンジオテンシン II (ANG II)

ANG II は血圧上昇作用や飲水促進作用等を有する 8 個のアミノ酸残基からなるペプチドである¹¹⁶⁾。ANG II は血中の糖蛋白質であるアンジオテンシノーゲンからレニンと変換酵素により合成されるが、脳内では血中と独立したレニン-アンジオテンシン合成系が存在する¹¹⁶⁾。ラットでは ANG II は視床下部^{89,90)} や下垂体¹⁵⁸⁾ にも存在する。またラットでは ANG II の受容体は下垂体前葉^{24,103)} にも存在する。ANG II は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)^{2,23,37,116)} やバゾプレッシン¹¹⁶⁾ の分泌を刺激することが知られていたが、LH¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾、PRL^{2,19,121,147,148)}、GH^{121,147,148)} の分泌にも関与していることが報告されている。GH に関してはヒトで ANG II の静脈内注入は血中 GH 濃度を上昇させる³⁷⁾。卵巣除去ラットでは ANG II の脳室内および静脈内投与は GH を抑制させるが、ANG II を *in vitro* 下で下垂体に直接作用させた場合は GH を増加させる¹⁴⁷⁾。エストロジェン処置した卵巣除去ラットでも ANG II の脳室内および静脈内投与は GH を抑制させる¹⁴⁸⁾。*In vitro* ではデキサメサゾンでは ANG II で誘起された GH 放出を増強させる¹²¹⁾。また 5~25 日齢のラット下垂体ではデキサメサゾンの存在により ANG II による GH 放出効果は高まるが、成熟ラットの下垂体では逆に GH は抑制する¹²¹⁾。デキサメサゾンの存在下で ANG II と GHRH が同時添加されると GH の放出は相乗的に増加する¹²¹⁾。しかし、ラット下垂体細胞に ANG II を直接作用させても GH は放出しないとの報告も見られる^{2,19)}。家畜ではウシで ANG II は下垂体前葉細胞に直接作用して GH を放出させるが、この放出はソマトスタチンにより抑制される¹⁴³⁾。また ANG II と GHRH を下垂体前葉細胞に同時に作用させた場合、濃度の組み合わせによっては両ペプチドによる相乗効果が観察される¹⁴³⁾。

11. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)

PACAP は 38 個のアミノ酸残基からなり、ヒツジの視床下部から下垂体のアデニル酸シクラーゼを活性化するペプチドとして最近単離された⁹⁹⁾。PACAP 38 のアミノ酸配列は VIP と 68% が同じであるが、そのアデニル酸シクラーゼ活性化作用は VIP の 1,000 倍以上も高い⁹⁹⁾。PACAP 38 が単離された翌年に、C 末端のアミノ酸 11 個が欠如した 27 個のアミノ酸残基からなる PACAP 27 が単離され、PACAP 27 と 38 は同様の生理活性を持つことが明らかにされた¹⁰⁰⁾。PACAP の神経細胞体は視床下部の室傍核と視索上核にあり、その神経線

維は正中隆起の外層および内層、さらには下垂体柄の近くに終末する^{83, 164}。また PACAP の受容体は下垂体前葉や視床下部にもみられる⁵²。下垂体中の受容体は GH 細胞, LH 細胞, PRL 細胞, ACTH 細胞, TSH 細胞などにみられる¹⁶⁵。PACAP の受容体は GHRH の受容体と異なることも証明されている⁵¹。また PACAP はアデニル酸シクラーゼを活性化するばかりか、ホスホリパーゼ C も活性化することが最近報告されている¹⁴⁵。PACAP は *in vitro*^{51, 99, 160} および *in vivo*⁷¹ でラットの GH を放出させるが、ラットでは LH^{34, 99, 110}, PRL^{71, 99}, ACTH⁹⁹ の放出にも関与していることが報告されている。PACAP は GH を放出させる細胞の数を増加させるばかりか、細胞一個当たりの GH 放出量も増加させる⁵¹。また GH の合成も刺激する¹⁶⁰。家畜ではウシ下垂体細胞に PACAP を直接作用すると図 2 に示すように GH と LH が放出する⁵¹。しかし PACAP の GH 放出作用は GHRH に比べると弱い⁶²。また PACAP で誘起された GH 分泌は GHRH の場合と同様にソマトスタチンにより抑制される⁶²。PACAP と GHRH を下垂体細胞に同時に作用させると濃度の組み合わせによっては両ペプチドによる GH 放出の相加効果が見られる^{63, 141}。ヒツジでは PACAP の頸動脈内投与は血中の GH, PRL, LH 濃度を変化させないが、脳室内投与では GH と PRL 濃度を減少させるとともに、平均 LH 濃度と LH パルス頻度を減少させる¹³²。

12. GH-releasing peptide (GHRP)

GHRP はメチオニンエンケファリンの誘導体から構造エネルギーを計算し、GH 分泌促進活性を行なって合成されたアミノ酸残基 6 個からなるペプチドである^{5, 14, 101, 130}。この人工的に合成されたペプチドが内在するか否かについてはよく分かっていないが、GHRP の受容体は下垂体と視床下部に存在し³¹、GH を特異的に放出させる^{14, 67}。また最近この GHRP のアミノ酸残基の一部を変化させた新しい GHRP も合成されている^{53, 169}。GHRP の投与はヒト^{15, 64, 67, 117}、サル^{14, 166}、ウシ^{33, 84, 140}、ヒツジ^{14, 53, 169}、ブタ⁴²、イヌ¹⁶⁶、ラット^{5, 14, 16, 25, 26, 101, 130, 166}、ニワトリ¹⁴ など種々の動物で GH を放出させる。GHRP は静脈^{14, 15, 42, 53, 67, 84}、皮下^{14, 33, 42, 84}、腹腔¹⁴、鼻内⁶⁴ 投与のほか、サル、イヌ、ラットでは経口投与¹⁶⁶ によっても GH を放出させる。GHRP は GHRH と異なり、下垂体細胞内の cAMP を増加させず²⁵、プロテインキナーゼ C を活性化して GH 分泌を促進する^{26, 117}。しかし、GHRP は GHRH で誘起された下垂体細胞内の cAMP の増加を高めることも報告されている²⁵。GHRP

Fig. 2. Effects of PACAP on the release of GH, LH and PRL from cultured bovine anterior pituitary cells *in vitro*. Each value represents the mean of eight determinations $\pm$ SE from three anterior pituitaries. Significant differences from control (CONT.) are indicated by asterisks (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$). The different letters (a, b, c) on the bar denote significant differences ($P < 0.01$). (HASHIZUME *et al.*⁶¹)

と GHRH を *in vitro* でラット^{16, 25, 130)} やヒツジ¹⁶⁹⁾、ヒト¹¹⁷⁾ の下垂体細胞に同時に作用させると、両ペプチドによる GH 放出の相加効果が観察される。ヒトでは *in vivo* で両ペプチドによる GH 放出の相乗効果が観察される¹⁵⁾。GHRP は下垂体に直接作用する系^{5, 16, 25, 26, 101, 117, 130, 140, 169)} と視床下部を介する系の二つの機構を介して GH を放出させる⁵³⁾。ヒツジでは GHRP の静脈内投与は下垂体門脈血中のソマトスタチン濃度には影響しないが、GHRH 濃度を増加させる⁵³⁾。ヒトで GHRP を静脈内に注射すると血中 GH の増加は GHRH と同程度の大きさと持続時間を示すが¹⁵⁾、ラットやヒツジの下垂体細胞に GHRP と GHRH を直接作用させた場合の GH 放出効果は、GHRH の方が GHRP に比べ強い^{5, 130, 169)}。また、GHRP で誘起された GH 放出はソマトスタチンにより抑制される^{5, 14, 117, 140)}。未成熟ラットに 1 日 1~2 回 GHRP を 30~100 μ g 9 日間腹腔内投与したり、50 μ g の GHRP を 25 日間皮下投与すると有意に体重が増加する¹⁴⁾。ウシでは GHRP を 10~500 μ g /kg 皮下注射すると 15~30 分後に GH のピークが見られ、この濃度は 90 分以内に基礎値に戻る⁸⁴⁾。またウシに GHRP を投与すると乳生産が高まることも報告されている³³⁾。GHRP はウシの下垂体前葉細胞静置培養系では 10^{-11} M まで GH を放出させる¹⁴⁰⁾。この GH 放出能は VIP^{56, 57, 142)}、CCK^{58, 59)}、PACAP^{61, 62)}、ガラニン⁶⁰⁾、ANG II¹⁴³⁾ 等の神経ペプチドに比べると強いが、GHRH⁹²⁾ に比べると弱い。

おわりに

GH 分泌は GHRH とソマトスタチンにより支配されとの概念はもはや古典的であり、GH の分泌機構にはさまざまな因子が関係し、GH 分泌を修飾する。本稿で述べてきた神経ペプチドも家畜における GH 分泌修飾因子の 1 つに挙げられる。神経ペプチドの家畜における作用を著者らがウシで行なった結果から推察すると、その 1 つに視床下部を介さず下垂体前葉細胞に直接作用して GH の放出を刺激する作用が挙げられる^{56-63, 109, 140-143)}。この作用は GHRH に比べ弱かったが^{57, 62)}、いくつかの神経ペプチドは GHRH 不在下での GH 放出因子として働くと考えられた。またペプチドによっては GHRH と共存したときに GH 放出に対する相加効果を示し、GH 分泌を修飾した^{93, 143)}。神経ペプチドによる GH の放出効果は GHRH と同じようにソマトスタチンにより抑制されたが^{56, 59, 60, 62, 109, 140-143)}、ソマトスタチン存在下でもペプチドによっては GHRH との共存により GH 放出への相加効果が認められた¹⁴⁰⁻¹⁴³⁾。著者らの研究では、視床下部

を介しての神経ペプチドのウシにおける作用については明らかにされなかったが、ラットと同様に GHRH ニューロンあるいはソマトスタチンニューロンを刺激して GH 分泌を修飾していることが推察される。また中枢神経系の複雑なネットワークでは異なったペプチドが異なった部位で作用していることも予想され、これらのことを家畜で明らかにするためには、種々の研究方法を組み合わせた総合的な解析がさらに必要となろう。

謝 辞

本稿をまとめるにあたり、ご校閲を賜った岩手大学農学部兼松重任教授に対し、心より感謝の意を表する。

文 献

- 1) Adams EF, Venetikon MS, Woods CA, Lacoumenta S, Burrin JM. Neuropeptide Y directly inhibits growth hormone secretion by human pituitary somatotrophic tumours. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 115 : 149-154. 1987.
- 2) Aguilera G, Hyde CL, Catt KJ. Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology*, 111 : 1045-1050. 1982.
- 3) Aguila MC, Marubayashi U, McCann SM. The effect of galanin on growth hormone-releasing factor and somatostatin release from median eminence fragments *in vitro*. *Neuroendocrinology*, 56 : 889-894. 1992.
- 4) Armstrong JD, Spears JW. Changes in growth hormone and luteinizing hormone following acute or chronic administration of an opioid agonist, FK33-824, in wethers. *J. Anim. Sci.*, 69 : 774-781. 1991.
- 5) Badger TM, Millard WJ, McCormick GF, Bowers CY, Martin JB. The effects of growth hormone (GH)-releasing peptides on GH secretion in perfused pituitary cells of adult male rats. *Endocrinology*, 115 : 1432-1438. 1984.
- 6) Barb CR, Kraeling RR, Rampacek GB. Endogenous opioid peptide (EOP) modulation of growth hormone (GH) secretion in the gilt. *J. Dairy Sci.*, 72 (Supp. 1) : 330-331. 1989.
- 7) Bauer FE, Ginsberg L, Venetikon M, MacKay DJ, Burrin JM, Bloom SR. Growth hormone release in man induced by galanin, a new hypothalamic peptide. *Lancet.*, 2 : 192-194. 1986.
- 8) Beinfeld MC, Meyer DK, Brownstein MJ. Cholecystokinin octapeptide in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system.

- Nature, 288 : 376-378. 1980.
- 9) Beinfeld MC, Meyer DK, Eskay RL, Jensen RT, Brownstein MJ. The distribution of cholecystokinin immunoreactivity in the central nervous system of the rat as determined by radioimmunoassay. Brain Res., 212 : 51-57. 1981.
- 10) Beinfeld MC, Palkovits M. Distribution of cholecystokinin (CCK) in the hypothalamus and limbic system of the rat. Neuropeptides, 2 : 123-129. 1981.
- 11) Bluet-Pajot M-T, Mounier F, Leonard J-F, Kordon C, Durand D. Vasoactive intestinal peptide induces a transient release of growth hormone in the rat. Peptides, 8 : 35-38. 1987.
- 12) Bolton JE, Roud HK, Redekopp C, Livesay JH, Nicholls MG, Donald RA. Effects of enkephalin analogue (DAMME) on pituitary and pancreatic function in sheep. Horm. Metab. Res., 15 : 165-176. 1983.
- 13) Borghi C, Nicosia S, Giachetti A, Said SI. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) stimulate adenylate cyclase in selected areas of rat brain. Life Sci., 24 : 65-70. 1978.
- 14) Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the *in vitro* and *in vivo* activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. Endocrinology, 114 : 1537-1545. 1984.
- 15) Bowers CY, Reynolds GA, Durham D, Barrera CM, Pezzoli SS, Thorner MO. Growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH release in normal men and acts synergistically with GH-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 70 : 975-982. 1990.
- 16) Bowers CY, Sartor AO, Reynolds GA, Badger TM. On the actions of the growth hormone-releasing hexapeptide, GHRP. Endocrinology, 128 : 2027-2035. 1991.
- 17) Brown JC, Mutt V, Dryburg JR. The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of hogs. Can. J. Physiol. Pharmacol., 49 : 388-405. 1971.
- 18) Buonomo FC, Baile CA. The neurophysiological regulation of growth hormone secretion. Domest. Anim. Endocrinol., 7 : 435-450. 1990.
- 19) Canonico PL, MacLeod RM. Angiotensin peptides stimulate phosphoinositide breakdown and prolactin release in anterior pituitary cells in culture. Endocrinology, 118 : 233-238. 1986.
- 20) Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. Acromegaly, 21 : 483-517. 1992.
- 21) Cella SG, Moiraghi V, Carcano F, Torsello A. Growth hormone (GH)-releasing effect of galanin : Mechanism of action. Pharmacol. Res. Commun., 19 : 977-978. 1978.
- 22) Chang MM, Leeman SE. Isolation of sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as Substance P. J. Biol. Chem., 245 : 4784-4790. 1970.
- 23) Chapponi AM, Favrod-coune CA, Gaillard RC, Muller AF. Binding and activation properties of angiotensin II in dispersed rat anterior pituitary cells. Endocrinology, 110 : 1043-1045. 1982.
- 24) Chen FM, Printz MP. Chronic estrogen treatment reduces angiotensin II receptors in the anterior pituitary. Endocrinology, 113 : 1503-1509. 1983.
- 25) Cheng K, Chan W W-S, Barreto A, Convey EM, Smith RG. The synergistic effects of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on growth hormone (GH)-releasing factor-stimulated GH release and intracellular adenosine 3', 5'-monophosphate accumulation in rat primary pituitary cell culture. Endocrinology, 124 : 2791-2798. 1989.
- 26) Cheng K, Chan W W-S, Butler B, Barreto A, Smith RG. Evidence for a role of protein kinase-C in His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂-induced growth hormone release from rat primary pituitary cells. Endocrinology, 129 : 3337-3342. 1991.
- 27) Chihara K, Arimura A, Coy DH, Schally AV. Studies on the interaction of endorphine, substance P, and endogenous somatostatin in growth hormone and prolactin release in rats. Endocrinology, 102 : 281-290. 1978.
- 28) Ch'ng JLC, Christofides ND, Anand P, Gibson SJ, Allen YS, Su HC, Tatemoto K, Morrison JFB, Polak JM, Bloom SR. Distribution of galanin immunoreactivity in the central nervous system and the responses of galanin-containing neuronal pathways to injury. Neurosci., 16 : 343-345. 1985.
- 29) Ciofi P, Croix D, Tramu G. Coexistence of hGHRF and NPY immunoreactivities in neurons of the arcuate nucleus of the rat. Neuroendocrinology, 45 : 425-458. 1987.
- 30) Ciofi P, Tramu G, Bloch B. Comparative immunohistochemical study of the distribution of neuropeptide Y, growth hormone-releasing factor and the carboxy terminus of precursor protein GHRF in the human hypothalamic in-

- fundibular area. *Neuroendocrinology*, 51 : 429-436. 1990.
- 31) Codd EE, Shu AYL, Walker RF. Binding of a growth hormone releasing hexapeptide to specific hypothalamic and pituitary binding sites. *Neuropharmacology*, 28 : 1139-1144. 1989.
- 32) Convey EM, Tucker HA, Smith VG, Zolman J. Bovine prolactin, growth hormone, thyroxine and corticoid response to thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 92 : 471-476. 1973.
- 33) Croom Jr WJ, Leonard ES, Baker PK, Kraft LA, Ricks CA. The effects of synthetic growth hormone releasing hexapeptide BI 679 on serum growth hormone levels and production in lactating dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 67 (Suppl) : 109 (Abstr). 1984.
- 34) Culler MD, Paschall CS. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) potentiates the gonadotropin-releasing activity of luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology*, 129 : 2260-2262. 1991.
- 35) Cusan L, Dupont A, Kledzik GS, Labrie F, Coy DH, Shally AV. Potent prolactin and growth hormone releasing activity of more analogues of Met-enkephalin. *Nature*, 268 : 544-546. 1977.
- 36) Davis TME, Burrin JM, Bloom SR. Growth hormone (GH) release in response to GH-releasing hormone in man is 3-fold enhanced by galanin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65 : 1248-1252. 1987.
- 37) degli Uberti EC, Trasforini G, Margutti A, Rossi R, Ambrosio MR, Pansini R. Stimulation of growth hormone and corticotropin release by angiotensin II in man. *Metabolism*, 39 : 1063-1067. 1990.
- 38) Delitala G. Opioid peptides and pituitary function. Basic and clinical aspects. In : *Brain Endocrinology*. 2nd ed. (Motta M ed.) 217-244. Raven Press. New York. 1991.
- 39) Deneff C, Schramme C, Baes M. Stimulation of growth hormone release by vasoactive intestinal peptide and peptide PHI in rat anterior pituitary reaggregates. *Neuroendocrinology*, 40 : 88-91. 1985.
- 40) Devesa J, Lima L, Tresgueres AF. Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans. *TEM*, 3 : 175-183. 1992.
- 41) Dockray GJ. Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. *Nature*, 264 : 568-570. 1976.
- 42) Doscher ME, Baker PK, Kraft LA, Ricks CA. Effect of a synthetic growth hormone releasing hexapeptide (BI679) and growth hormone releasing factor (GRF) on serum growth hormone levels in barrows. *J. Anim. Sci.*, 59 (Suppl) : 218 (Abstr). 1984.
- 43) Eriksson E, Edén S, Modigh K. Importance of Norepinephrine α 2-receptor activation for morphine-induced rat growth hormone secretion. *Neuroendocrinology*, 33 : 91-96. 1981.
- 44) Fahrenkrug J. Vasoactive intestinal polypeptide : Measurement, distribution and putative neurotransmitter function. *Digestion*, 19 : 149-169. 1979.
- 45) Frohman LA, Downs TR, Chomczynski P. Regulation of growth hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 13 : 344-405. 1992.
- 46) Gabriel SM, Milbury CM, Nathanson JA, Martin JB. Galanin stimulates rat pituitary growth hormone secretion *in vitro*. *Life Sci.*, 42 : 1981-1986. 1988.
- 47) Gelato MC, Merriam GR. Growth hormone releasing hormone. *Ann. Rev. Physiol.*, 48 : 569-591. 1986.
- 48) Giustina A, Licini M, Bussi AR, Girelli A, Pizzocolo G, Schettino M, Negro-Vilar A. Effects of sex and age on the growth hormone response to galanin in healthy human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76 : 1369-1372. 1993.
- 49) Gluckman PD, Marti-Henneberg C, Kaplan SL, Li CH, Grumbach MM. Hormone ontogeny in the ovine fetus. X. The effects of β -endorphin and naloxone on circulating growth hormone, prolactin, and chorionic somatomammotropin. *Endocrinology*, 107 : 76-80. 1980.
- 50) Gluckman PD, Breier BH, Davis SR. Physiology of the somatotrophic axis with particular reference to the ruminant. *J. Dairy Sci.*, 70 : 442-466. 1987.
- 51) Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, growth hormone (GH)-releasing peptide and GH-releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology*, 130 : 939-944. 1992.
- 52) Gottschall PE, Tatsuno I, Miyata A, Arimura A. Characterization and distribution of binding sites for the hypothalamic peptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Endocrinology*, 127 : 272-277. 1990.
- 53) Guillaume V, Magnan E, Cataldi M, Dutour A, Sauze N, Renard M, Razafindralaibe H, Conte-Devolx B, Deghenghi R, Lenaerts V, Oliver C. Growth hormone (GH)-releasing hormone secretion is stimulated by a new GH-releasing

- hexapeptide in sheep. *Endocrinology*, 135 : 1073-1076. 1994.
- 54) Hart GR, Ray KP, Wallis M. Mechanisms involved in the effects of TRH on GHRH-stimulated growth hormone release from ovine and bovine pituitary cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 56 : 53-61. 1988.
 - 55) Harvey S. Thyrotrophin-releasing hormone : a growth hormone-releasing factor. *J. Endocr.*, 125 : 345-358. 1990.
 - 56) Hashizume T, Oota N, Kanematsu S. Direct effects of VIP on the release of growth hormone from the superfused bovine pituitary *in vitro*. *Jpn. J. Zootech. Sci.*, 60 : 689-693. 1989.
 - 57) Hashizume T, Kanematsu S. Effects of VIP and GRF on the release of growth hormone in perfused bovine adenohypophysis. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 7 : 451-456. 1990.
 - 58) Hashizume T, Kanematsu S. Effects of cholecystokinin octapeptide on the release of growth hormone from the perfused bovine pituitary *in vitro*. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, 62 : 243-246. 1991.
 - 59) Hashizume T, Kanematsu S. Effect of cholecystokinin octapeptide on the release of growth hormone in perfused pituitary and hypothalamus of the goat. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, 62 : 343-350. 1991.
 - 60) Hashizume T, Kanematsu S. Effect of galanin on the release of growth hormone in perfused bovine pituitary and hypothalamus. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, 64 : 553-560. 1993.
 - 61) Hashizume T, Koyama S, Kanematsu S. Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) on the release of growth hormone (GH), luteinizing hormone (LH), and prolactin (PRL) from cultured bovine anterior pituitary cells *in vitro*. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, 65 : 993-998. 1994.
 - 62) Hashizume T, Soliman EB, Kanematsu S. Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), prostaglandin E₂ (PGE₂) and growth hormone releasing factor (GRF) on the release of growth hormone from cultured bovine anterior pituitary cells *in vitro*. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 11 : 331-337. 1994.
 - 63) Hashizume T, Kanematsu S. Additive effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and growth hormone releasing hormone (GHRH) on the release of growth hormone cultured bovine anterior pituitary cells. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, 66 : 330-335. 1995.
 - 64) Hayashi S, Okimura Y, Yagi K, Uchiyama T, Takeshima Y, Chihara K. Effect of intranasal administration of GHRP on plasma GH and IGF-I levels in normal men. 2nd International Congress of Neuroendocrinology, Bordeaux-Lac, France, (Abstr), 1990.
 - 65) Hodate K, Johke T, Ohashi S. Growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to simultaneous administration of human growth hormone - releasing factor and thyrotropin releasing hormone in the bovine. *Endocrinol. Japon.*, 32 : 375-383. 1985.
 - 66) 甫立孝一, 家畜における成長ホルモンおよび甲状腺ホルモンの分泌とその調節機構に関する研究. *日畜会報*, 59 : 827-840. 1988.
 - 67) Ilson BE, Jorkasky DK, Curnow RT, Stote RM. Effect of a new synthetic hexapeptide to selectively stimulate growth hormone release in healthy human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 69 : 212-214. 1989.
 - 68) Ingram CD, Bicknell RJ. Synergistic interaction in bovine pituitary cultures between growth hormone-releasing factor and other hypophysiotrophic factors. *J. Endocr.*, 109 : 67-74. 1986.
 - 69) Itoh N, Obata K-I, Yanaihara N, Okamoto H. Human preprovasoactive intestinal polypeptide contains a novel PHI-27-like peptide, PHM-27. *Nature*, 304 : 547-549. 1983.
 - 70) Jacobowitz DM, O'Donohue TL, Chey WY, Chang T-M. Mapping of motilin-immunoreactive neurons of the rat brain. *Peptides Fayetteville*, 2 : 479-487. 1981.
 - 71) Jarry H, Leonhardt S, Schmidt WE, Creutzfeldt W, Wutke W. Contrasting effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on *in vivo* and *in vitro* prolactin and growth hormone release in male rats. *Life Sci.*, 51 : 823-830. 1992.
 - 72) Johke T. Effects of TRH on circulating growth hormone, prolactin and triiodothyronine levels in the bovine. *Endocrinol. Japon.*, 25 : 19-26. 1978.
 - 73) Johnson DW, Barnes MA, Akers RM, Pearson RE. A synthetic opioid peptide increases plasma growth hormone and prolactin in Holstein calves. *J. Anim. Sci.*, 71 : 1004-1009. 1993.
 - 74) Kanazawa I, Jessell T. Post mortem changes and regional distribution of substance P in rat and mouse nervous system. *Brain Res.*, 117 : 362-367. 1976.
 - 75) 兼松重任・橋爪 力, ウシ下垂体組織からの成長ホルモン分泌調節. *栄養生理研報*, 37 : 191-210.

- 1993.
- 76) Katakami H, Kato Y, Matsushita N, Shimatsu A, Imura H. Possible involvement of γ -aminobutyric acid in growth hormone release induced by a Met⁵-enkephalin analog in conscious rats. *Endocrinology*, 109 : 1033-1036. 1981.
- 77) Katakami H, Kato Y, Matsushita N, Hiroto S, Shimatsu A, Imura H. Involvement of alpha-adrenergic mechanisms in growth hormone release induced by opioid peptides in conscious rats. *Neuroendocrinology*, 33 : 129-135. 1981.
- 78) Kato Y, Chihara K, Ohgo S, Iwasaki Y, Abe H, Imura H. Growth hormone and prolactin release by substance P in rats. *Life Sci.*, 19 : 441-446. 1976.
- 79) Kato Y, Iwasaki Y, Iwasaki J, Abe H, Yanaihara N, Imura H. Prolactin release by vasoactive intestinal polypeptide in rats. *Endocrinology*, 103 : 554-558. 1978.
- 80) Kato Y, Shimatsu A, Matsushita N, Ohta H, Imura H. Role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in regulating the pituitary function in man. *Peptides*, 5 : 389-394. 1984.
- 81) Kesner JS, Convey EM, Davis SL. Bovine serum hormone concentrations after thyroprotein and thyrotropin releasing hormone. *J. Anim. Sci.*, 44 : 784-790. 1977.
- 82) Kimura F, Hashimoto R, Kawakami M. The stimulatory effect of cholecystokinin implanted in the medial preoptic area on luteinizing hormone secretion in the ovariectomized estrogen-primed rat. *Endocrinol. Japon.*, 30 : 305-309. 1983.
- 83) Köves K, Arimura A, Somogyvári-Vigh A, Vigh S, Miller J. Immunohistochemical demonstration of a novel hypothalamic peptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, in the ovine hypothalamus. *Endocrinology*, 127 : 264-271. 1990.
- 84) Kraft LA, Baker PK, Doscher ME, Ricks CA. Effects of a synthetic growth hormone releasing hexapeptide on serum growth hormone levels in steers. *J. Anim. Sci.*, 59 (Suppl) : 218 (Abstr). 1984.
- 85) Langevin H, Emson PC. Distribution of substance P, somatostatin and neurotensin in the hypothalamus. *Brain Res.*, 246 : 65-69. 1982.
- 86) Lapierre H, Petitchlerc D, Pelletier G, Dubreuil P, Morisset J, Gaudreau P, Couture Y, Brazeau P. Synergism and diurnal variations of human growth hormone-releasing factor(1-29)NH₂ and thyrotropin-releasing factor on growth hormone release in dairy calves. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 4 : 207-214. 1987.
- 87) Leshin LS, Rund LA, Thompson FN, Mahaffey MB, Chang WJ, Byerley DJ, Kiser TE. Serum prolactin and growth hormone responses to naloxone and intracerebral ventricle morphine administration in heifers. *J. Anim. Sci.*, 68 : 1656-1665. 1990.
- 88) Leshin LS, Barb CR, Kiser TE, Rampacek GB, Kraeling RR. Growth hormone-releasing hormone and somatostatin neurons within the porcine and bovine hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 59 : 251-264. 1994.
- 89) Lind RW, Swanson LW, Bruhn TO, Ganten D. The distribution of angiotensin II-immunoreactive cells and fibers in the paraventriculo-hypophysial system of the rat. *Brain Res.*, 338 : 81-89. 1985.
- 90) Lind RW, Swanson LW, Ganten D. Organization of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. *Neuroendocrinology*, 40 : 2-24. 1985.
- 91) Loche S, Cella SG, Puggioni R, Stabilini L, Pintor C, Müller EE. The effects of galanin on growth hormone secretion in children of normal and short stature. *Pediatr. Res.*, 26 : 316-319. 1989.
- 92) Maiter DM, Hooi SC, Koenig JJ, Martin JB. Galanin is a physiological regulator of spontaneous pulsatile secretion of growth hormone in the male rat. *Endocrinology*, 126 : 1216-1221. 1990.
- 93) Malakey WB, O'Dorisio TM, Kennedy M, Cataland S. The influence of vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin on prolactin release in rat and human monolayer cultures. *Life Sciences*, 28 : 2489-2495. 1981.
- 94) Matsumura M, Yamanoi A, Yamamoto S, Mori H, Saito S. *In vivo* and *in vitro* effects of cholecystokinin octapeptide on the release of growth hormone in rats. *Horm. metabol. Res.*, 16 : 626-630. 1984.
- 95) Matsushita N, Kato Y, Katakami H, Shimatsu A, Yanaihara N, Imura H. Stimulation of growth hormone release by vasoactive intestinal polypeptide from human pituitary adenomas *in vitro*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53 : 1297-1300. 1981.
- 96) McDonald JK, Lumpkin MD, Swanson WK, McCann SM. Neuropeptide Y affects secretion of luteinizing hormone and growth hormone in ovariectomized rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 82 : 561-564. 1985.

- 97) Meister B, Scanlon MF, Hökfelt T. Occurrence of galanin-like immunoreactivity in growth hormone-releasing factor (GRF)-containing neurons of the monkey (*Macaca fascicularis*) infundibular nucleus and median eminence. *Neurosci. Lett.*, 119 : 136-139. 1990.
- 98) Miki N, Ono M, Shizume K. α -adrenergic mechanisms stimulate rat growth hormone release via growth hormone releasing factor (GRF). *Endocrinology*, 114 : 1950-1952. 1984.
- 99) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD, Coy DH. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 164 : 567-574. 1989.
- 100) Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M, Minamino N, Arimura A. Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 170 : 643-648. 1990.
- 101) Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Hong A, Newlander K. Conformational energy studies and *in vitro* and *in vivo* activity data on growth hormone-releasing peptides. *Endocrinology*, 114 : 1531-1536. 1984.
- 102) Morley JE, Melmed S, Briggs J, Carlson HE, Hershman JM, Solomon TE, Lamers C, Damassa DA. Cholecystokinin octapeptide releases growth hormone from the pituitary *in vitro*. *Life Sciences*, 25 : 1201-1206. 1979.
- 103) Mukherjee A, Kulkarni P, McCann SM, Negro-Vilar A. Evidence for the presence and characterization of angiotensin II receptors in rat anterior pituitary membranes. *Endocrinology*, 110 : 665-667. 1982.
- 104) Müller EE. Neural control of somatotrophic function. *Physiol. Rev.*, 67 : 962-1053. 1987.
- 105) Murakami Y, Kato Y, Koshiyama H, Inoue T, Yanaihara N, Imura H. Galanin stimulates growth hormone (GH) secretion via GH-releasing factor (GRF) in conscious rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 136 : 415-418. 1978.
- 106) Murakami Y, Kato Y, Shimatsu A, Koshiyama H, Hattori N, Yanaihara N, Imura H. Possible mechanisms involved in growth hormone secretion induced by galanin in the rat. *Endocrinology*, 124 : 1224-1229. 1989.
- 107) O'Donohue TI, Beinfeld MC, Chey WY, Chang T-M, Nilaver G, Zimmerman EA, Yajima H, Adachi H, Poth M, Dewitt RP, Jacobowitz DM. Identification, characterization and distribution of motilin immunoreactivity in the rat central nervous system. *Peptides Fayetteville*, 2 : 467-477. 1981.
- 108) Ogawa N, Mizuno S, Mori A, Nukina I, Yanaihara N. Properties and distribution of vasoactive intestinal polypeptide receptors in the rat brain. *Peptides*, 6 : 103-109. 1985.
- 109) Ogwuegubu SO, Hashizume T, Kanematsu S. Effect of vasoactive intestinal peptide on the release of growth hormone in perfused pituitary and hypothalamus of the goat. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 8 : 29-35. 1990.
- 110) Osuga Y, Mitsuhashi N, Mizuno M. *In vivo* effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide 38 (PACAP38) on the secretion of luteinizing hormone (LH) in male rats. *Endocrinol. Japon.*, 39 : 153-156. 1992.
- 111) Ottlecz A, Samson WK, McCann SM. Galanin : Evidence for a hypothalamic site of action to release growth hormone. *Peptides*, 7 : 51-53. 1986.
- 112) Ottlecz A, Snyder GD, McCann SM. Regulatory role of galanin in control of hypothalamic-anterior pituitary function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85 : 9861-9865. 1988.
- 113) Palkovits M. Neuropeptides in brain. In : *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 10. (Martini L, Ganong WF eds.) 1-44. Raven Press. New York. 1988.
- 114) Patel YC, Srikant CB. Somatostatin mediation of adeno-hypophysial secretion. *Ann. Rev. Physiol.*, 48 : 551-567. 1986.
- 115) Rehfeld JF. Localization of gastrins to neuro- and adeno-hypophysis. *Nature*, 271 : 771-773. 1978.
- 116) Reid IA. Actions of angiotensin II on the brain : mechanisms and physiologic role. *Am. J. Physiol.*, 246 : F533-F543. 1984.
- 117) Renner U, Brockmeier S, Strasburger CJ, Lange M, Schopohl J, Müller OA, Werder KV, Stalla GK. Growth hormone (GH)-releasing peptide stimulation of GH release from human somatotroph adenoma cells : Interaction with GH-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and octreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78 : 1090-1096. 1994.
- 118) Rettori V, Milenkovic L, Aguila MC, McCann SM. Physiologically significant effect of neuropeptide Y to suppress growth hormone release by stimulating somatostatin discharge. *Endocrinology*, 126 : 2296-2301. 1990.
- 119) Rivier C, Vale W, Ling N, Brown M, Guillemin

- R. Stimulation *in vivo* of the secretion of prolactin and growth hormone by beta-endorphin. *Endocrinology*, 100 : 238-241. 1977.
- 120) Rivier C, Brown M, Vale W. Effect of neurotensin, substance P and morphine sulfate on secretion of prolactin and growth hormone in the rat. *Endocrinology*, 100 : 751-754. 1977.
- 121) Robberecht W, Denef C. Stimulation and inhibition of pituitary growth hormone release by angiotensin II *in vitro*. *Endocrinology*, 122 : 1496-1504. 1986.
- 122) Rökaeus Å, Melander T, Hökfelt T, Lundberg JM, Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. A galanin-like peptide in the central nervous system and intestine of the rat. *Neurosci. Lett.*, 47 : 161-166. 1984.
- 123) Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science*, NY, 169 : 1217-1218. 1970.
- 124) Said SI, Porter JC. Vasoactive intestinal polypeptide: release into hypophyseal portal blood. *Life Sci.*, 24 : 227-230. 1979.
- 125) Said SI. Vasoactive intestinal peptide (VIP). *Peptides*, 5 : 143-150. 1984.
- 126) Said SI. Vasoactive intestinal peptide. *J. Endocrinol. Invest.*, 9 : 191-200. 1986.
- 127) Saito A, Sankaran H, Goldfine ID, Williams JA. Cholecystokinin receptors in the brain: Characterization and distribution. *Science*, 208 : 1155-1156. 1980.
- 128) Samson WK, Lumpkin MD, McCann SM. Motilin stimulates growth hormone release *in vitro*. *Brain Res. Bull.*, 8 : 117-121. 1982.
- 129) Samson WK, Lumpkin MD, Nilaver G, McCann SM. Motilin: a novel growth hormone releasing agent. *Brain Res. Bull.*, 12 : 57-62. 1984.
- 130) Sartor O, Bowers CY, Chang D. Parallel studies of His-DTrp-Ala-Trp-DPhe-Lys-NH₂ and human pancreatic growth hormone-releasing factor-44-NH₂ in rat primary pituitary cell monolayer culture. *Endocrinology*, 116 : 952-957. 1985.
- 131) Sato M, Takahara J, Niimi M, Tagawa R, Irino S. Characterization of the stimulatory effect of galanin on growth hormone release from the rat anterior pituitary. *Life Sci.*, 48 : 1639-1644. 1991.
- 132) Sawangjaroen K, Curiewis JD. Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on prolactin, luteinizing hormone and growth hormone secretion in the ewe. *J. Neuroendocrinology*, 6 : 549-555. 1994.
- 133) Schally AV, Redding TW, Bowers CY, Barrett JF. Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing hormone. *J. Biol. Chem.*, 244 : 4077-4088. 1969.
- 134) Sheppard MC, Kronheim S, Pimstone BL. Effect of substance P, neurotensin and the enkephalins on somatostatin release from the rat hypothalamus *in vitro*. *J. Neurochem.*, 32 : 647-649. 1979.
- 135) Shimatsu A, Kato Y, Matsushita N, Katakami, H, Yanaihara N, Imura H. Immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in rat hypophyseal portal blood. *Endocrinology*, 108 : 395-398. 1981.
- 136) Shimatsu A, Kato Y, Inoue T, Christofides ND, Bloom SR, Imura H. Peptide histidine isoleucine- and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity coexist in rat hypophyseal portal blood. *Neurosci. Lett.*, 43 : 259-262. 1983.
- 137) Sims KB, Hoffman DL, Said SI, Zimmerman EA. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in mouse and rat brain: an immunohistochemical study. *Brain Res.*, 186 : 165-183. 1980.
- 138) Skofitsch G, Jacobowitz DM. Immunohistochemical mapping of galanin-like neurons in the rat central nervous system. *Peptides*, 6 : 509-546. 1985.
- 139) Smith VG, Convey EM. TRH-stimulation of prolactin release from bovine pituitary cells (38745). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149 : 70-74. 1975.
- 140) Soliman EB, Hashizume T, Kanematsu S. Effect of growth hormone (GH)-releasing peptide (GHRP) on the release of GH from cultured anterior pituitary cells in cattle. *Endocrine J.*, 41 : 585-591. 1994.
- 141) Soliman EB, Hashizume T, Kanematsu S. The combined effect of PACAP, GHRH, and SRIF on bovine GH release *in vitro*. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, 66 : 130-133. 1995.
- 142) Soliman EB, Hashizume T, Ohashi S, Kanematsu S. The interactive effects of VIP, PHI, GHRH and SRIF on the release of growth hormone from cultured adenohypophyseal cells in cattle. *Endocrine J.*, 42, in press, 1995.
- 143) Soliman EB, Hashizume T, Kanematsu S. Effect of angiotensin II on the release of growth hormone from cultured anterior pituitary cells in cattle. *Anim. Sci. Technol. (Jpn.)*, (submitted for publication), 1995.
- 144) Spencer GSG, Berry C, Johnston S. Neuroendocrine regulation of growth hor-

- mone secretion in sheep. IV. Central and peripheral cholecystokinin. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 8 : 555-563. 1991.
- 145) Spengler D, Waeber C, Pantaloni C, Holsboer F, Bockaert J, Seeburg PH, Journot L. Differential signal transduction by five splice variants of the PACAP receptor. *Nature*, 365 : 170-175. 1993.
 - 146) Spiess J, Rivier J, Vale W. Characterization of rat hypothalamic growth hormone-releasing factor. *Nature*, 303 : 532-535. 1983.
 - 147) Steele MK, Negro-Vilar A, McCann SM. Effect of angiotensin II on *in vitro* and *in vivo* release of anterior pituitary hormones in the female rat. *Endocrinology*, 109 : 893-899. 1981.
 - 148) Steele MK, McCann SM, Negro-Vilar A. Modulation by dopamine and estradiol of the central effects of angiotensin II on anterior pituitary hormone release. *Endocrinology*, 111 : 722-729. 1982.
 - 149) Steele MK. Effects of angiotensins injected into various brain areas on luteinizing hormone release in female rats. *Neuroendocrinology*, 46 : 401-405. 1987.
 - 150) Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol. Rev.*, 46 : 1-34. 1994.
 - 151) Stubbs WA, Jones A, Edwards CRW, Delitata G, Jeffcoate WJ, Ratler SJ, Besser GM, Bloom SR, Alberti KG. Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet.*, 2 : 1225-1227. 1978.
 - 152) Szabo M. TRH and GRF stimulate release of growth hormone through different mechanisms. *Am. J. Physiol.*, 250 : E512-517. 1986.
 - 153) Tanimoto K, Tamminga CA, Chase TN, Nilaver G. Intracerebroventricular injection of cholecystokinin octapeptide elevates plasma prolactin levels through stimulation of vasoactive intestinal polypeptide. *Endocrinology*, 121 : 127-132. 1987.
 - 154) Tatemoto K, Mutt V. Isolation and characterization of the intestinal peptide porcine PHI (PHI-27), a new member of the glucagon-secretion family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78 : 6603-6607. 1981.
 - 155) Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y- a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY- and pancreatic polypeptide. *Nature Lond.*, 296 : 659-660. 1982.
 - 156) Tatemoto K, Rökaeus Å, Jörnvall H, McDonald TJ, Mutt V. Galanin-a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett.*, 164 : 124-128. 1983.
 - 157) Tatemoto K. PHI- a new brain-gut peptide. *Peptides*, 5 : 151-154. 1984.
 - 158) Thomas WG, Sernia C. Immunocytochemical localization of angiotensinogen and angiotensin II in the rat pituitary. *J. Neuroendocrinol.*, 2 : 297-304. 1990.
 - 159) Torsello A, Sellan R, Cella SG, Locatelli V, Müller EE. Age-dependent modulation by galanin of growth hormone release from rat pituitary cells in culture. *Life Sci.*, 47 : 1861-1866. 1990.
 - 160) Velkeniers B, Zheng L, Kazemzadeh M, Robberecht P, Vanhaelst L, Hooghe-Peters EL. Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 38 on growth hormone and prolactin expression. *J. Endocrinology*, 143 : 1-11. 1994.
 - 161) Vijayan E, Samson WK, McCann SM. *In vivo* and *in vitro* effects of cholecystokinin on gonadotropin, prolactin, growth hormone and thyrotropin release in the rat. *Brain Res.*, 172 : 295-302. 1979.
 - 162) Vijayan E, Samson WK, Said SI, McCann SM. Vasoactive intestinal peptide : Evidence for a hypothalamic site of action to release growth hormone, luteinizing hormone, and prolactin in conscious ovariectomized rats. *Endocrinology*, 104 : 53-57. 1979.
 - 163) Vijayan E, McCann SM. Effects of substance P and neurotensin on growth hormone and thyrotropin release *in vivo* and *in vitro*. *Life Sci.* 26 : 321-327. 1980.
 - 164) Vigh S, Arimura A, Köves K, Somogyvári-Vigh A, Sittton J, Fermin CD. Immunohistochemical localization of the neuropeptide, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), in human and primate hypothalamus. *Peptides*, 12 : 313-318. 1991.
 - 165) Vigh S, Arimura A, Gottschall PE, Katada C, Somogyvári-Vigh A, Childs GW. Cytochemical characterization of anterior pituitary target cells for the neuropeptide, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) using biotinylated ligands. *Peptides*, 14 : 59-65. 1991.
 - 166) Walker RF, Codd EE, Barone FC, Nelson AH, Goodwin T, Campbell SA. Oral activity of the growth hormone releasing peptide His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ in rats, dogs and monkeys. *Life Sci.*, 47 : 29-36. 1990.
 - 167) Weiner RI, Findell PR, Kordon C. Role of clas-

- sis and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of LH and prolactin. In : The Physiology of Reproduction vol.I (Knobil E, Neill JD eds.), 1235-1281. Raven Press, New York. 1988.
- 168) Williams JA. Cholecystokinin: A hormone and a neurotransmitter. Biomedical Res., 3 : 107-121. 1982.
- 169) Wu D, Chen C, Zhang J, Katoh K, Clarke L. Effects *in vitro* of new growth hormone releasing peptide (GHRP-1) on growth hormone secretion from ovine pituitary cells in primary culture. J. Neuroendocrinol., 6 : 185-190. 1994.