総 説

Mini Review : インヒビンとアクチビン

群馬大学医学部産科婦人科学教室名誉教授

五十嵐 正 雄

Mini Review on Inhibins and Activins

Masao IGARASHI

Emeritus Professor, Gunma University

Recent researches on inhibin and activin were reviewed. This mini review contains brief history of researches on inhibins and activins, criteria, chemistry, the site of production of these two hormones, assay method (bio- and radioimmunoassay), changes of serum inhibin levels in normal physiologic states and in various pathologic states of men and women, actions of inhibins and activins upon FSH and LH secretion from the pituitary, upon other pituitary functions, upon brain functions, erythropoiesis, erythroleukemia, bone and bone marrow, immunology, other organs such as liver, pancreas, adrenals, placenta, *Xenopus* oocyte and general cell proliferation, paracrine and autocrine actions of these hormones inside the ovary and the testis, activin receptor, inhibin receptor, follistatin, effects of exogenous administration of recombinant inhibin and activin, and TGF- β super gene family.

Key words : inhibin, activin, follistatin, FSH, EDF

I はじめに

インヒビンの存在の発見は1923年 Mottram and Cramer によるが, その純化の成功は1985年オーストラリア・メルボルンの Robertson らと群馬大学産科婦人科の宮本らによる。ことに分子量32000のインヒビンの純化は宮本らが世界に先がけて成功した。翌年1986年に activin が発見され, 以来今日まで5年の間の研究の進歩はめざましく年間200近い論文が発表されている。そのすべてをこの mini review の中に紹介することは不可能であるが, 紙数の許す限り近着の文献も含めて紹介したい。

II インヒビン・アクチビン発見と精製の歴史

これについて詳しく紹介する余裕はないので, 拙著^{1)~3)}その他^{4)~6)}を参照されたい。

III インヒビンとアクチビンの化学と criteria

インヒビンは第1図のように分子量18000, アミノ酸134個からなる α -subunit と分子量14000の

β subunit とが S-S 結合した分子量32000の糖蛋白体で, β subunit には多少アミノ酸組成の異なる β A subunit (アミノ酸116) と β B subunit (アミノ酸115) の2種類があり, $\alpha + \beta$ A を inhibin A, $\alpha + \beta$ B を inhibin B と呼ぶ。また α , β A, β B はそれぞれ異った遺伝子により preproinhibin α , β A, β B という前駆体が始めに作られ, それが切断されて各 subunit が出来, 次いでインヒビン A と B が作られる。尚 β A + β A のホモダイマーを activin A, (または FSH releasing protein FRP と始め呼ばれたが, 現在は activin A に統一された), β A + β B のヘテロダイマーを activin AB とよび, とともに卵胞液中に存在し, 下垂体前葉からの FSH の合成と放出を促進する作用がある。尚インヒビン A も B も下垂体前葉における FSH の合成と放出を抑制する作用があるので inhibin と命名された。尚インヒビンと過去に命名された物質でも上記と化学構造を異にするものはインヒビンとは呼ばない申合せがアメリカ及びイギリス内分泌学会誌で提唱されている。

図1. アクチビン・インヒビンの構造

IV インヒビン・アクチビンの産生部位

インヒビンは卵巣の顆粒膜 (granulosa) 細胞で産生され, 卵胞液中に放出される (六川・他 1986) 黄体・胎盤・精巣・中枢神経系・下垂体・副腎皮質・骨髓でも産生されるが, 産生量⁵⁾は胎盤, 卵巣, 精巣, 中枢神経系, 下垂体, 副腎の順に少なくなる。アクチビンは胎盤, 卵巣 (顆粒膜細胞), 骨髓の順に産生量が減少する。人黄体細胞では顆粒膜由来細胞にインヒビンが強く染色され, 莢膜由来細胞の染色性は弱い。 α , β A, β B のサブユニット染色性は大体平行し, 黄体期中期に最強となる (矢本・南・仲野⁷⁾1991)。

V 定量法

bioassay 法のうち *in vivo* 法は感度不良で定量性に乏しい。ラット下垂体細胞培養法を用いた *in vitro* 定量法が用いられている。RIA 法としてはウシカブタの卵泡液から純化された分子量32000のインヒビンに対する polyclonal 抗体, monoclonal 抗体, ブタ α subunit (1-26)-gly²⁷-Tyr²⁸-OH に対する抗体, ブタ β A subunit (81-113) に対する抗体, ヒト β B (80-112) に対する抗体などが用いられている。ウシ32000インヒビンに対する polyclonal 抗体のなかでヒトのそれとよく交叉する抗体を用いてヒト血中インヒビン定量が可能である。アクチビンは動物間で化学構造の種属差がほとんどないために抗体作成が困難であるが, 最近 Shintani ら (1991) の成功したという報告がある。

VI 血中インヒビンの変動

ヒト月経周期の卵泡期に血中インヒビンは LH サージの3日前から上昇し始め, LH サージに一致して第一のピークを作る。このインヒビンの排卵直前の上昇により血中 FSH は低下する。排卵後 FSH の低下につれて血中インヒビンも低下するが, LH サージ後第3~5日目から再上昇して, 約6日間高値を示し, 月経直前に低下する (McLachlan et al 1987長谷川・他1988)。Baird ら⁹⁾の成績 (1991) では卵泡期に血中インヒビンが上昇するのは LH サージの日か, または前日にすぎない。卵泡期卵泡液中のインヒビンは卵巣静脈血中のインヒビンより50~100倍高値を示すので, 卵泡から外部にインヒビンが放出されないよう barrier があるらしいといっている。黄体から多量のインヒビンが放出されることについては各報告が一致している。動物の性周期中のインヒビンの報告も多いが紙数の関係で割愛する。

妊婦血中インヒビンについては安部ら¹⁰⁾(1990), 田部井ら¹¹⁾(1991) について, ベルギー³⁾(1991), オーストラリア³⁾(1991) の報告がある。妊娠初期には黄体から非妊時より多いインヒビンが分泌され, 妊娠後半期には胎盤から更に大量のインヒビンが分泌される。ラット³⁾, ウシ, サル³⁾の妊娠中のインヒビンの報告もある。臍帯動脈, 静脈中のインヒビンは差はなく, 母体血中の約50%のインヒビン値を示す。羊の胎児の精巣と卵巣からインヒビンが分泌されている (Toney et al³⁾1990)。ヒトでも胎児新生児精巣からのインヒビン分泌があるらしい (深石ら1990)。

幼児 (生後2カ月から満2歳まで) の血中インヒビンは男児で200~820mu/ml, 女児で175~260 mu/ml である (Burger 他1991)。

思春期の血中インヒビンは男子は stage I で161mu/ml (range 87-310), stage V で442 mu/ml (range 300-626), 女子は state I で97mu/ml (range 46-204), stage V で231mu/ml (range 187-372) で思春期に急増するのは FSH 刺激による (Burger et al 1988)。

成人男子血中インヒビンは夜間低く, 昼間高く午前9時にピークを示す日内リズムを示す。また17歳から70歳すぎまで年齢が進むにつれて血中インヒビンは低下し, 血中 FSH は増加し, 両者逆相関を示す (山口・他¹³⁾1991)。男性の低ゴナドトロピン性精巣機能低下症では血中インヒビンは 391 ± 49 mu/ml で正常男性 741 ± 52 mu/ml より低い (McLachlan et al 1990)。血中インヒビンは Sertoli 細胞機能のマーカーになる (Tsatsoulis et al 1990)。血中インヒビンは卵巣顆粒膜細胞腫 (granulosa cell tumor) と Sertoli-Leydig cell tumor, 副腎皮質の腫瘍と過形成で高値を示す (De Jong et al 1990, Ohashi et al 1990, Nishida et al 1991)。PCO で血中インヒビンは卵泡期初期正常婦人より高い (山口・他²⁾1990), 卵泡期初期に担当し, 卵泡期後期, 黄体期より低い (Falcone et al 1991) PCO と正常婦人とで差はない (Buckler et al 1988) と見解が別れるが, PCO 卵巣は正常

卵巣よりインヒビンを多く分泌するという報告もある (田辺他 1990)。

動物の性周期中のインヒビンの変動についても20以上の報告があるが、ここでは紙数の関係で割愛する。

VII インヒビン・アクチビンの生理作用とくに下垂体前葉からの FSH, LH 分泌への作用

卵巣の卵胞液から抽出純化されたインヒビンが *in vitro* で下垂体前葉培養細胞からの FSH の放出だけでなく生合成を抑制する (宮本他 1985)。しかし LH の放出, 生合成には影響しない。一方アクチビンは FSH の産生と放出を促進する (Vale et al 1986, 長谷川他)。インヒビンは下垂体における FSH β の mRNA を2時間で既に減少させ, 6時間で88%抑制する (Attardi et al 1991)。下垂体における basal FSH 分泌を testosterone は増加させ, インヒビンは抑制する。一方 GnRH による FSH, LH 放出に対してはテストステロンとインヒビンは協力して抑制的に作用する (Kitahara et al 1991)。

アクチビンは下垂体内で FSH $\cdot$ β subunit の mRNA を増加させる (Attardi et al 1990)。この作用は6時間で始まり24~72時間で最高になる。下垂体前葉の中で activin-B が作られ, これが autocrine signal として FSH の発現と分泌に役割を果している。インヒビンと follistatin の作用は一部この内因性 activin B の作用に対する干渉で説明出来る (Corrigan et al 1991)。アクチビンは FSH $\cdot$ β の mRNA を安定させる作用をもつ (Carroll 1991)。免疫組織化学的研究によって下垂体前葉の FSH 分泌細胞, LH 分泌細胞の中に α と β B のサブユニットが証明され, 卵巣摘出によってこれらの細胞の数と大きさが増加し, mRNA も増加し, estrogen 処置により阻止されることから下垂体 FSH, LH 分泌細胞の中で α と β B が産生されていることは確かであり, インヒビン B とアクチビン B が下垂体前葉の gonadotrop で産生されている。 β A は産生されていない (Roberts et al 1989, 1990)。未分化の下垂体前葉細胞がアクチビン A によって FSH 分泌細胞に分化する可能性もある (Shiota et al 1989)。

GnRH による FSH 分泌をインヒビンは用量依存的に抑制する (Farnworth et al 1988)

GnRH により起る GnRH-receptor の up regulation を inhibin が抑制する (Braden et al 1990)。インヒビン A は GnRH-receptor の affinity には影響しないで GnRH receptor の数を増増させ, アクチビン A は低濃度では影響ないが, 3.0 nM では GnRH-receptor を減少させる (Gregg et al 1991)。インヒビンのこの作用は mRNA を変化させたためである (Sealfon et al 1990)。ソマトスタチンがアクチビン A の FSH 合成促進作用を増強する (Kitaoka et al 1989)。下垂体中に follistatin が存在し, アクチビンの作用を抑制する (後述)。

VIII FSH $\cdot$ LH 分泌以外の下垂体機能に対するインヒビン・アクチビンの作用

GH 分泌に対しアクチビン A は GH-RH による GH 放出を抑制する (Kitaoka et al 1988) だけでなく, GH 分泌細胞に直接作用して GH 分泌を抑制する (Bilezikjian et al 1990 Kitaoka et al 1991)。また GH 分泌を抑制するソマトスタチンがアクチビンの FSH 分泌を増強することは上述の通りである。アクチビン A は TRH による TSH 分泌には影響しないがプロラクチン分泌を抑制する (Kitaoka et al 1988)。

IX 中枢神経系におけるインヒビン・アクチビンの作用

α -subunit mRNA¹⁸⁾ は大脳皮質を除く脳全体に存在するが, とくに視床下部に多い。 β A subunit の mRNA は olfactory bulb, striatum, pons/medulla に多く, β B subunit mRNA は大脳皮質以外に比較的一様に存在する。 β A と β B の両方 (従ってアクチビン AB) が免疫組織化学

で局在するのは nucleus of the solitary tract (NTS) 孤束核の尾部に集る少グループのニューロンと medullary reticular formation (mRF) であり, β A が濃染するのは, 視床下部の paraventricular (PVN) と supraoptic (SON) 核で oxytocin に富む領域である。 β B は上記 NTS, mRF の他, substantia nigra, 小脳 Purkinje, caudate putamen, その他視床下部の各所に染色される。activin A は CRF 放出の modulator であることが証明された (Plotsky et al¹⁹1991)。また activin A を両側の PVN に micro infusion すると末梢血中の oxytocin が増加するので, oxytocin 分泌の mediator でもある (Plotsky et al¹⁸1988)。

アクチビンは nerve cell survival molecule³⁾として, また neural differentiation inhibitor³⁾としても作用している。

X 卵巣内におけるインヒビン・アクチビンの paracrine および autocrine 作用

アクチビン receptor が顆粒膜細胞に存在する (Sugino et al 1988) ことは, 顆粒膜細胞から卵胞液中に分泌されたアクチビンが再び顆粒膜細胞に作用している (paracrine action) ことを示す。アクチビンの作用により第1に FSH-receptor が増加する (長谷川・他1988)。第2にインヒビン産生が起る (Sugino et al 1988)。第3に顆粒膜細胞で FSH 刺激により aromatase 活性が亢進し, estradiol 産生が亢進する。第4に FSH の刺激でアクチビンリセプターが増加する。第5にアクチビンは卵の自然成熟を促進させる (伊藤・他1990)。第6に莢膜細胞における androgen 産生をアクチビンが抑制する。第7にアクチビンは卵胞発育を抑制し, 卵胞を閉鎖させる (Woodruff et al 1990)。以上7つの中で第7だけが上の6つと相反する作用のように思われる。なぜこの矛盾がどうして起ったのかは不明である。

インヒビンの paracrine 作用について第1に莢膜細胞における LH 刺激による androgen 産生をインヒビンが増強する (Hsueh et al 1987)。第2にラットの卵の自然成熟をインヒビンが抑制する (O et al 1989)。第3にインヒビンは卵胞の発育を促進する (Woodruff et al 1990)。ここでも第3は第1, 第2と矛盾するが, その理由は分らない。

XI 卵巣におけるインヒビン・アクチビン分泌の調節

顆粒膜細胞におけるインヒビンの産生は, FSH, インスリン, 血小板エキスにより刺激され, testosterone 添加によりこの3物質の刺激効果は増強される (鈴木・他1987)。

XII 精巣におけるインヒビン・アクチビンの産生と paracrine・autocrine 作用

インヒビンの産生は Sertoli 細胞から精細管の中へ放出されるが (Handelsman et al 1990), Leydig 細胞でも産生される (Risbriger et al 1989)。アクチビンは Leydig 細胞で作られる (Lee et al 1989)。FSH の刺激により Sertoli 細胞の中で inhibin α subunit が産生され (Pineau et al 1990), 5~6時間で血中インヒビンが増加し, FSH 刺激が続くと8~12時間で最高レベル (コントロールの5~10倍) に増える (Jakubowiak et al 1990)。early spermatids も Sertoli 細胞を刺激して inhibin α -subunit を増加させる作用がある (Pineau et al 1990)。LH は Leydig 細胞を刺激してインヒビンを分泌させる (Simpson et al 1991)。下垂体前葉からの FSH の基礎分泌はインヒビンにより抑制され, testosterone により促進される。GnRH による FSH, LH の分泌はインヒビンにより抑制され, これに testosterone が加わると更により強く抑制される (Kitahara et al 1991)。精祖細胞 spermatogonia に対し, インヒビンは数を減少させ (Dissel-Emiliani et al 1989), アクチビンは増殖を促進する (Mather et al 1990)。下垂体摘出により血中インヒビンは正常の40%に下降する。testosterone は直接インヒビン分泌に影響しない。

XIII 血球・骨髄・免疫機能とインヒビン・アクチビン

ヒトの白血球細胞培養液中から精製された erythroid differentiation factor EDF (マウスフレンド赤白血球細胞の分化誘導因子) の構造がアクチビン A のそれと同一である (Eto et al 1987) ことが明らかになってから、アクチビン A と赤白血球、白血球と関連した論文が10篇以上ある。

赤芽球、赤血球増殖について論文が6つあり、その最近のものだけを参考文献にあげておく。骨芽細胞にアクチビンリセプターがある (Centrella et al 1991)。インヒビンは monocyte chemotaxis を増加させ、インターフェロン γ の生産を減少させ、アクチビンはこの効果を逆転する (Petraglia et al 1991)。megakaryocyte differentiation factor の N 末端がアクチビン A と類似している (Fujimoto et al 1991)。

XIV 上記以外の臓器に対するアクチビン・インヒビンの作用

膵臓からの insulin の分泌を促進する作用をアクチビンが有しており、血糖を低下させる (Totuka et al 1988)、アクチビン A はまた肝細胞に作用してグリコーゲンの分解を促進し、グルコースを放出させる (Mine et al 1989)。副腎皮質にインヒビン α subunit の遺伝子が発現しており (Crawford et al 1987)、ACTH により調節され、培養副腎細胞からインヒビンが分泌され (Haji et al 1991)、アクチビン A が胎児副腎細胞の in vitro の増殖を抑制する (Spencer et al 1990) という報告もあり、インヒビンとアクチビンの副腎皮質における生理作用は今後の研究課題となろう。

胎盤から分泌されているアクチビンは胎盤からの GnRH とプロゲステロンの分泌を増加させ、GnRH による hCG の分泌を促進する。インヒビンは GnRH による hCG 分泌促進を抑制するとともに GnRH とプロゲステロン分泌に対するアクチビンの作用に拮抗する (Petraglia et al 1989) インヒビンはヒトの妊娠末期の hCG 分泌を抑制するが、妊娠初期のそれを抑制しない (Mersol-Barg et al 1990)。

ツメガエルの受精卵に対しアクチビン A は中胚葉分化誘導活性を示す (木下ら 1989)。

細胞増殖についてアクチビン A は静止期の Balb/C 3T3 線維芽細胞に働いて competence の状態にする作用があり、一方 competence の状態にある細胞に progression factor、とくにインスリン様成長因子が働いて細胞増殖が始まるのをアクチビンが阻止する作用がある (Kojima et al 1989)。

XV アクチビンリセプター・インヒビンリセプター

Sugino et al (1988) により顆粒膜細胞に存在が証明されたアクチビンリセプターの全化学構造が Mathews and Vale (1991) により決定された。インヒビンリセプターも発見された (Woodruff et al 1991)。

XVI フォリスタチン (follistatin)

卵胞液中に発見された糖蛋白質で、下垂体前葉からの FSH 分泌を抑制する作用を有するので FSH-suppressing protein とも呼ばれるが、化学構造はインヒビンとは全く異なる一本鎖のポリペプチド。分子量は 39000、35000、32000 の 3 種あり 35000 のものが最も多い。卵胞液中の activin-binding protein も実は follistatin である (Nakamura et al 1990)。mRNA を用いた研究によると、卵胞液の他、大脳皮質、下垂体、副腎、胸腺、脾、腸、腎、心臓、子宮、骨格筋、肺にも検出され (Michel et al 1990)、RIA により血漿中にも検出される。妊娠初期の脱着膜にはあるが、胎盤には検出されない。胎生期のツメガエルにも検出される。FSH 分泌抑制力はインヒビンの方が約 5 倍強力だが、作用の開始はともに 2~4 時間で、最高の効果発現はともに 4~6 時間、作用の持続はインヒビンが 4~9 時間、フォリスタチンが 10~21 時間と異なる。フォリスタチンはアクチビンの他、イン

ヒビンとも結合する (Shimonaka et al 1991) フォリスタチンは FSH の刺激により顆粒膜細胞で産生される (Saito et al 1991)。

XII 外部から投与されたインヒビン・アクチビンの *in vivo* での効果

1991年に入ってからアメリカ Genentech 社とメルボルンの Monash 大学で作られた recombinant のヒトインヒビン A とアクチビン A の *in vivo* 投与成績が次々と発表された。FSH 分泌抑制は静注後4時間から発現し、15 $\mu\text{g/kg}$ BW の静注で最高の分泌抑制を認め8~10時間 FSH を抑制した。intact 及び去勢ラットに25 $\mu\text{g/kg}$ のインヒビンを注射した結果、LH pulse に変化はなかったが、FSH pulse の回数、振幅、ピークレベルは減少したので、インヒビンの作用は GnRH receptor を介するものではない (Revier C et al 1991)。メルボルンの成績 (Robertson et al 1991) でもインヒビン注射後 FSH は4~8時間で用量反応的に下降し、16~24時間でコントロールレベルに戻った。35日令去勢雄ラットでは FSH はコントロールの50%に抑制されたが、85日令の雌ラットでは最高30%までしか抑制されなかった。インヒビン4~40 $\mu\text{g/kg}$ の皮下注6時間後に雄 intact, 去勢ラットとともに用量および時間に対応して血中 FSH は低下し血中 LH は不変であった。20~500 ng GnRH 注射後の血中 FSH はインヒビン投与で抑制されたが LH の変化は不定であった。*in vitro* で31.3pM 以上のインヒビンは GnRH による FSH だけでなく LH の放出も抑制したが、*in vivo* では GnRH による LH 放出を抑制しない (Revier et al 1991)。発情前期のラットの8~12時にインヒビンを注射すると FSH, LH の血中レベルは下降するが、第1次 FSH surge は起り、排卵数も変わらない。発情前期の20時か発情期の5時に注射すると、FSH 第2次 surge は消失した (Revier et al 1991)。雌ラットに GnRH antagonist を投与して GnRH receptor ないし分泌を block しておき、更にインヒビンを投与すると、血中 FSH は更に下降するので、インヒビンの作用は GnRH とは無関係である (Rivier et al 1991)。

recombinant activin A は10ng/ml の濃度で用量反応的に莖膜細胞における androgen 産生を *in vitro* で最高50%抑制した (Hillier et al 1991)。

XIII インヒビン・アクチビンと TGF- β super gene family

TGF- β (Transforming growth factor- β) は細胞の腫瘍化に伴って産生される因子として発見され、1985年にその全構造が決定された。それ以来 inhibin, activin, MIS (Müllerian inhibiting substance), DPPC (decapenta-plegic gene complex — ショウジョウバエの形態形成に突然変異によって影響を与える遺伝子), BMP (bone morphogenetic proteins), Vg-1 (ツメガエルの卵の中胚葉誘導物質) Vgr-1 (マウスの卵の初期胚成長因子) の分子構造が共通部分を有することが明らかとなり TGF- β スーパーファミリーと呼ばれている (第2図)。

XIV おわりに

インヒビンとアクチビンに関する研究の進歩は最近加速され、発表論文が極めて多い。そのすべてをミニレビューで紹介することは至難であるが1991年10月までの文献の要点を紹介した。本邦でこの方面の研究が進展することを期待したい。

(文献収集に協力した五十嵐茂雄に感謝する)

図2. TGF- β スーパーファミリーの分子構造の比較

TGF- β スーパーファミリーに属する蛋白質の前駆体を含む全構造、これらはすべてcDNAの解析によるものである。TGF- β については $\beta 1$ を、インヒビン β については βA を、BMP-2についてはBMP-2Bを示した。最上段はこのスーパーファミリーに共通する構造で特にシステインの位置をCで示した。それぞれの右端にはシグナルペプチド(■)を含む前駆体のアミノ産数および同定された動物種を示した。ホモロジーの高い領域(□)はおおよそ100残基で、矢印の場所で切断され成熟蛋白質を生ずる。これらの成熟蛋白質は多くの場合、ダイマーを形成して作用する。(*)はN-グリコシル型の糖鎖結合位置(上野 直人・西松 伸一郎・実験医学8:339,1990より引用)

文 献

- 1) 五十嵐正雄, 宮本 薫, 長谷川喜久: インヒビンとアクチビン 清水直容, 田中孝司, 平田緒喜緒編集 内分泌学の進歩 7: トプコ出版部 東京 1989; 125-152
- 2) 五十嵐正雄: インヒビンとアクチビン 日内分泌会誌 1990; 66: 1221-1227
- 3) 五十嵐正雄: インヒビンとアクチビン 岡 博, 金沢康徳, 永田直一, 柳沼 恣編集 Annual Review 内分泌, 代謝 1992. 東京: 中外医学社 1992; 287-293.
- 4) Shao-Yao Ying: Inhibins, Activins, and Follistatins: Gonadal Proteins Modulating the Secretion of FSH. Endocrine Review 1988; 9: 267-293

- 5) Vale W, Rivier C, Hsueh A, Campen C, Meunier H, Bicsak T, Vaughan J, Corrigan A, Bardin W, Sawchenko P, Petraglia F, Yu J, Plotsky P, Spiess J, Rivier J.: Chemical and Biological Characterization of the Inhibin Family of Protein Hormones. *Recent Progr in Hormone Res* 1988; 44: 1-34
- 6) 藤田寛子, 小島 至: アクチビン・インヒビンの構造と作用 *実験医学* 1990; 8: 314-320
- 7) Yamoto M, Minami S, Nakano R.: Immunohistochemical localization of inhibin subunits in human corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 470-477
- 8) Shintani Y, Takada Y, Yamasaki R, Saito S.: Radioimmunoassay for activin/EDF. Method and measurement of immunoreactive activin A/EDF levels in various biological materials. *J Immunol-Methos* 1991; 137: 267-274
- 9) McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, Burger HG, deKretser DM.: Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 954-961
- 10) Burger HG, McLachlan RI, Bangah M, Quigg H, Findlay JK, Robertson DM, deKretser DM, Warne GL, Werther GA, Hudson IL, Cook JJ, Fiedler R, Greco S, Yong ABW, Smith P.: Serum inhibin concentrations rise throughout normal male and female puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 689-694
- 11) Baird DT, Fraser HM, Hillier SG, Illingworth PJ, McNeilly AS, Reddi K, Smith K.: Production and secretion of ovarian inhibin in women. In: Yen SSC, Vale W.W. eds. *Newroendocrine Regulation of Reproduction*. Mass. Serono Symposia USA, 1990; 195-205
- 12) Abe Y, Hasegawa Y, Miyamoto K, Yamaguchi M, Andoh A, Ibuki Y, Igarashi M.: High concentrations of plasma immunoreactive inhibin during normal pregnancy in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 133-137
- 13) Tabei T, Ochiai K, Terashima Y, Takanashi N.: Serum levels of inhibin in maternal and umbilical blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 896-900
- 14) Burger HG, Yamada Y, Bangah ML, McCloud, Warne GL.: Serum gonadotropin, sex steroid, and immunoreactive inhibin levels in the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 682-686
- 15) Yamaguchi M, Mizunuma H, Miyamoto K, Hasegawa Y, Ibuki Y, Igarashi M.: Immunoreactive inhibin concentration in adult men: presence of a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 554-559
- 16) Buckler HM, McLachlan RI, McLachlan VB, Healy DL, Burger GH.: Serum inhibin levels in polycystic ovary syndrome: Basal levels and response to LH-RH agonist and exogenous gonadotropin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 798-803
- 17) Corrigan AZ, Bilezikjian LM, Carroll RS, Bald LN, Schmelzer CH, Fendly BM, Mason AJ, Chin WW, Schwall RH, Vale W.: Evidence for an autocrine role of activin B within rat anterior pituitary cultures. *Endocrinology* 1991; 128: 1682-1684

- 18) Roberts VJ, Meunier H, Plotsky PM, Rivier C, Sawchenko PE, Vale W.: Inhibin/Activin proteins in rat pituitary and brain. In: Yen SSC, Vale W. eds. Neuroendocrine Regulation of Reproduction. Norwell, Mass. Serono Symposia USA, 1990: 269–277, Endocrinology 1989; 124: 522–554
- 19) Plotsky PM, Kjaer A, Sutton SW, Sawcheuko PE, Vale W.: Central activin administration modulates corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion. Endocrinology 1991; 128: 2520–2525
- 20) Woodruff TK, Lyon RJ, Hansen SE, Rice GC, Mather JP.: Inhibin and activin locally regulate rat ovarian folliculogenesis. Endocrinology 1990; 127: 3196–3205
- 21) Mather JP, Attie KM, Woodruff TK, Rice GC, Phillips DM.: Activin stimulates spermatogonial proliferation in germ Sertoli cell cocultures from immature rat testis. Endocrinology 1990; 127: 3206–3214
- 22) Yu J, Maderazo L, Shao LE, Frigon NL, Vaughan L, Vale W, Yu A.: Specific roles of activin/inhibin in human erythropoiesis in vitro. Ann NY Acad Sci 1991; 628: 199–211
- 23) Mathews LS, Vale WW.: Expression cloning of an activin receptor, a predicted transmembrane serine kinase. Cell 1991; 65: 973–982