運動による成長促進効果と成長ホルモン： 視床下部—下垂体軸の検討

征 矢 英 昭¹⁾

Exercise-Induced Growth Promotion and Growth Hormone: A Study on the Hypothalamo-Pituitary Axis

Hideaki Soya¹

はじめに

運動はその条件により、発育期の骨・筋などの運動器系の発達をもたらす刺激として重要である。しかし、その機序は複雑で最近の分子生物学的手法をもってしても、いまだに調節機序の包括的理解を得るには至っていない。全身性の成長促進にかかわるホルモンとしては成長ホルモン（GH）や甲状腺ホルモン、さらに、成長因子（インスリン様成長因子、IGF-I）などが挙げられる。中でも、下垂体由来のGHと肝ならびに組織由来のIGF-Iは発育期全体を通じて、骨・筋の発達に影響を与えることから殊に重要である。ラットでも、GHの単独欠損モデルの体重は、成熟したとしても正常ラットの1/6にしかない¹⁾。一方、IGF-Iの直接作用も重要で、古典的にはGHの作用はIGF-Iが仲介すると考えられてきた（成長促進のIGF-I仮説、Robinson, 1988²⁾）（図1）。しかし、GH欠損マウスに対する成長促進効果は、IGF-Iの投与よりもGHを投与した方が大きい事などから³⁾、肝臓由来のIGF-Iを介さない、GHの標的組織に対する直接作用（成長促進のGH仮説）も見直されている。この作用は骨・筋などでもみられ、その場合、GHの作用を受けて骨・筋でのIGF-Iの生成が

誘導され、最終的にそのIGF-Iが自己分泌/旁分泌的に蛋白同化を促すという機序が想定されている（成長促進のIGF-I仮説）。

ここでは、発育期のラットに対して、骨・筋の発達が十分刺激される走運動トレーニングを課した場合、

1) GH-IGF-I軸にどのような影響を及ぼすか、2) 1)を惹起する適応は下垂体に生じるのか、3) 筋へのGH作用はGH受容体を介するのか、などの点について生化学、ならびに分子生物学的手法を用いて検討した自験例について紹介する。

1. 運動トレーニングによるGH分泌促進効果

発育期の異なる3つの時期（Ⅰ離乳期～成熟期、Ⅱ性成熟期～成熟期、Ⅲ成熟期）の雄ラットにパワー型のスプリントトレーニングを同様に負荷し、その効果を下肢筋の発達で比較した結果、速筋型のFGやFOG線維の肥大率はⅡ＝Ⅰ＞Ⅲであり、性成熟期頃に敏感期が存在することが示唆された⁴⁾（図1にFGのトレーナビリティを示す）。これは、発育期でもその時期により効果の発現の仕方が異なることを意味する。では何故このような違いが生じるのか？ 骨・筋系の発育・発達に影響する因子は中枢性、ならびに局所性因

1) 三重大学教育学部保健体育学講座
〒514 三重県津市上浜町1515

1. Mie University, Faculty of Education, 1515 Kamihama, Tsu,
Mie 514

図1 パワートレーニングによるFG線維肥大の敏感期

子など様々なものがあり、栄養、睡眠、ストレス、愛情の有無など様々な要因が関わっている。私どもは、そのうち古くからその重要性が指摘されてきた全身性の液性因子、GHの運動適応への役割について注目した。

2. 成長ホルモン分泌の視床下部調節

GHは下垂体のソマトトロフ（GH産生細胞）で産生される。これは191個のアミノ酸からなる一本鎖のポリペプチドで分子量は22 KDである。20 KDもあるがその働きは不明のままである。GHの合成・分泌は視床下部の二つの相反するペプチドGRF（GH-releasing factor）とSRIF（Somatotropin release-inhibiting factor, 別名ソマトスタチン）による二重調節を受ける。いずれも、視床下部に局在する神経内分泌ニューロンの細胞体で合成され、その軸索を運搬された後、視床下部の最終共通経路である正中隆起部に貯蔵され、そこから種々の刺激に応じて下垂体門脈血中に分泌される（神経内分泌）⁵⁾（図2）。門脈血中に高濃度で増加したGRFはその近位効果として、ソマトトロフのGRF受容体に結合するとAC（アデニレートシクラーゼ）を促進するG蛋白（Gs）を介して細胞内cAMPを増量する。次

いで、cAMP感受性（TTX不感受性）Na⁺チャネルの活性化・脱分極→膜電位感受性Ca²⁺チャネルの活性化、Ca²⁺の細胞外からの流入が起こる。そして遠位効果としてGHの開口分泌が起こる。一方、SRIFは近位効果としてSRIF受容体に結合した後、G蛋白を抑制するGiあるいはGoの活性化を介してcAMP増加の阻止と、cAMP作用とは独立したK⁺チャネルに連動するG蛋白（Gk）を活性化して過分極を起こす。次いで、Go₂を介してGRF作用とは逆に膜電位依存性Ca²⁺チャネルの阻害が起こり、細胞内Ca²⁺が減少すると考えられている。SRIFはこれに加え、遠位の開口分泌に関与するGe蛋白などに関係し、分泌を抑制することも予想されている。

ヒトでもラットでもこのGH分泌は徐波睡眠時のSWS（slow-wave-sleep）の出現と時間的に一致する。「寝る子は育つ」ことのゆえんがここにある。雄ラットにおけるGH分泌は3.3時間おきの脈動性を示す。これは、視床下部のGRFとSRIFが交互に神経内分泌されることによる^{4,5)}。GRFの特異的抗体を過剰量含む抗血清を血中に注入し、GRFの生理活性を消失させること（受動免疫）により、内因性のGH分泌は完全に消

図2 成長促進効果に対する視床下部-GH-IGF-I軸の関与の可能性. GH仮説(局所的IGF-Iによる自己分泌/旁分泌的作用)とIGF-I仮説

失する. 一方, SRIF の受動免疫を行っても GH 分泌の狭間となる底値は上昇し, パルスの大きさが若干低下するもののパルス自体は温存される. これは, GH 分泌パルス形成に GRF が必須であることを示す^{4,5)}. しかし, その後の我々の研究で SRIF に新しい生理作用のあることがわかった. SRIF の局在する室傍核 SRIF ニューロンを電気凝固破壊したり, 室傍核から正中隆起部に至る軸索を Halasz's Knife により切断(視床下部前外側方離断術)することにより, 正中隆起部に到達する SRIF の量を著しく低下(2%以内)させ, 1日~10日にかけて観察すると, 既に1日目から下垂体自体の GH 分泌能が顕著な減弱を示すことがわかった⁷⁾. さらに, この効果が SRIF に特異的であるかを検討するために, SRIF に対する受動免疫を行い, SRIF の生物活性を中和した. 結果は同様であったことから, 内因性の脈動的 GH 分泌の形成やその恒常性維持には, GRF だけでなく SRIF の作用が必須であることがわかった.

我々は, さらに SRIF に積極的な GH 分泌促

図3 hGRF による GH 分泌に対する SRIF 前処理効果
↓ 還流開始, ↑ 還流終了. *p < 0.05, **p < 0.01 vs. 基礎値

進効果を発見した⁸⁾。実験には、トリプシンで細胞を分散させ、Bio-gel P-2 (Bio Rad 社) という高分子ポリマーと混合して短期培養させた下垂体前葉細胞を用い、O₂-CO₂ で飽和させ、pH 7.4に調整した人工的な生理置換液で周還流させ、蠕動ポンプで還流液を採取した。システムの途中から視床下部因子 (SRIF, GRF など) を加え刺激し、種々の時間で採取した還流液から GH 濃度を測定し、ダイナミックな分泌率から分泌応答性を調べた。その結果、SRIF を GRF とモル比で等量、時間的にはおよそ 3 倍の条件で予め細胞に与えると、その後加えた GRF に対する GH 分泌応答が最大 2 倍にも跳ね上がることがわかった (図 3)。この効果は細胞構築をそのままに保った全下垂体前葉を用いた実験でも同様であった⁹⁾。しかも、促進効果は 30 分以上も維持された。この機序をさらに解明するために、細胞内情報伝達への効果を調べた。細胞内 cAMP 濃度は SRIF 前処置でむしろ低下したのに対し、蛍光指示薬 fura-2 を用いての細胞内カルシウムイオン濃度の測定では、SRIF 前処置により有意に増加した。SRIF 前処置による GH 分泌促進は、脂質化した DBcAMP (細胞内に移行しやすい) でも、さらに脱分極刺激である高濃度 KCl でも惹起されたことから総合して考えると、この促進効果は細胞内 cAMP 生成よりも遠位の過程で生じる何らかの修飾に起因するものと考えられた。

3. 運動トレーニングと脈動的 GH 分泌プロフィール

運動が内因性の GH 分泌パルスに及ぼす影響を検討した。トレーニングは、骨・筋などの運動器系の発達が明らかに誘導される条件を選んだ。勝田と七五三木ら¹⁰⁾ (1994) は、一日当たりの運動時間が異なる群を設け、走行速度が分速 30 m/min、頻度 5 days/wk の条件で 11 週間にわたって走トレーニングを负荷したところ、骨密度の有意な増加がみられた。また、その増加率は、一日 30 分で頭打ちで、それ以上長くやっても効果に違いは見られないことなどを報告した。骨長の増進は骨端部の骨軟骨の増殖に依存し、GH の直

接作用が十分考えられることから、強度とトレーニング期間を採用したトレーニングモデルを採用した。

Wistar 系雄ラットを、LT 強度 (30 m/分) で 30 分/日、5 日/週、3 か月間のトレーニングを行った (30 T 群)。対照群としては、トレッドミルに座すだけの座業群、走り始める最低速度として分速 10 m 走行群 (10 T 群) を設定し、効果を比較した。体重の影響 (ふつう、ラットではどんなトレーニングでも体脂肪が低下し体重が減少する) を最小限にするために、pair fed (対照群の摂食量を運動群に近づけた) を行った。結果として、体重増加は 2 つの対照群とほぼ一致して指数関数的な増加を示した。下肢筋 (ヒラメ、足底、腓腹筋) の筋重量はいずれも 30 T 群のみに有意な肥大がみられた。運動効果を代謝効率からみるために、速度漸増テストを行わせ、運動時の血中乳酸と血糖値の濃度変化をモニターしたところ、トレーニングによる両パラメータの有意な低下がみられた。さらに、このラットで、午前中 9 時から午後 3 時までの 6 時間にわたり 15 分おきに採血することにより、安静時の血中 GH 濃度変化をモニターした。Wistar 系雄ラットではおよそ 3.3 時間おきの分泌パルスが生じるので、6 時間の採血によりほぼ 3 回の分泌パルスをモニターできる。

その結果、GH 分泌パルスはほぼ既報通りのパターンを示したが、30 T のみに有意な GH パルスの振幅増大が認められた (図 4)。最大振幅の頂値、ならびに 1 時間当たりの分泌曲線下の積分値で表された分泌総量などが他の群に比べ有意な増加を示した。しかし、分泌パルスの頻度や各パルス間の底値のレベルには変化がみられなかった。これらの知見は、発育期に行う LT 強度の運動が成長の促進とともに、内因性 GH 分泌を促進し、一方血中 IGF-I には何ら影響を与えなかったことから、成長促進における GH 仮説を支持する結果となった^{11,12)}。では、この生理的意義についてはどう考えるべきか? GH 投与による成長促進効果は、パルス状に投与した方が、持続的に投与するよりも大きいことがわかってい

図4 走運動トレーニングによる内因性 GH 分泌プロフィール. 各群の典型例を示す

る¹³⁾. また, GH は発育期の骨・筋に同時に作用し, 骨の長育促進→ストレッチによる筋トヌス増加→筋肥大→骨軟骨刺激→骨成長促進という相互作用的な成長促進に貢献するので, 運動による GH 分泌の増加がバランス良い成長に極めて効果的となる (図5).

4. 運動トレーニングによる GH 分泌促進の機序

トレーニングによる内因性の GH 分泌促進効果が認められたが, その機序として考えられる可能性は, 1)下垂体の GH 分泌能の増加, 2)血中

図5 筋トレーニングによる骨, 筋の相互作用的肥大と, それに及ぼす GH-IGF-I 系の内分泌的, 自己分泌/旁分泌的作用 (征矢)

IGF-I の低下による負のフィードバックの減弱, 3)視床下部の SRIF 効果の強化などがあり, それらについて検討した.

1)の可能性については, トレーニング効果のみられたラットの下垂体前葉を取り出し, *in vitro* の周還流装置の中で刺激因子に対する GH 分泌能を調べた. 下垂体ソマトトロフにおける GRF-GH 分泌機構は2章で説明した通りである. したがって, GH 分泌機能が亢進する場合, 特異的な GRF 受容体を介するのか, あるいは非特異的なのかを調べる必要がある. そこで, GH 分泌応答に関して GRF とほぼ同等な力価を有する高濃度カリウム (50 mM KCl) を刺激に用いた. その結果, 低濃度, 及び高濃度の GRF 刺激に対して, いずれの群の下垂体も同様な GH 分泌応答を示した. KCl に対する GH 分泌応答に対しても同様であった. したがって, ソマトトロ

ーフにおける GH 分泌能には適応は起こらず GH 分泌促進の原因とはなり得ないことがわかった^{11,12)}。次に、血中 IGF-I, II の濃度について検討した。IGF-I と II はいずれも肝臓で合成され、血中に分泌され、標的器官である、骨・筋などの運動器系はもちろん、多くの臓器の分化や成長を促進する。IGF-II は骨形成への効果が強いことも報告されている。さらに、トレーニング後最低 2 日以上安静をとったラットの血液を予め留置しておいたカテーテルから採取し RIA によって測定した結果、両成長因子ともに群間で違いは認められなかった^{11,12)}。最後に、3 番目の可能性として視床下部の適応が考えられた。まず、麻酔下のラットに最大下濃度の GRF を留置カテーテルより静脈内投与し GH 分泌能を調べた。麻酔して 1.5 時間経過すると中枢のカテコラミン作働性ニューロンの活動とともに、視床下部のペプチドニューロンの活動も安定し、血中 GH レベルも極めて低いレベルに落ちつく。この状態で GRF-GH 分泌応答をみることは下垂体の GH 分泌能をみる常套手段となるが、中枢はもちろん血中の様々な因子の影響を除去できないので、厳密には下垂体それ自体の反応性をみることはできない。そのかわり、一定量の刺激因子の効果がどのように修飾されるかをみることで、他の影響因子の関与を類推することができる。実験の結果、30 T 群のみが、他の群と比べて GH 分泌応答の顕著な低下を認めた¹²⁾。おそらくは視床下部 SRIF ニューロンなどにおける何らかの適応が、結果的な GH 分泌の促進につながったものと考えられる。

そこで、視床下部正中隆起部の SRIF 含量を RIA により測定した (図 2 参照)。その結果、SRIF 含量が増加する傾向がみられた。GRF 含量はいまだ測定できていないのではっきりとは断言できないが、SRIF ニューロンも含めた視床下部に何らかの適応が生じた結果、視床下部下垂体軸における最終共通経路である正中隆起部への GRF と SRIF の輸送量に変化し、ソマトトロフからの GH 分泌促進に貢献した可能性がある。今後は、視床下部 SRIF や GRF ニューロンの活

動性について、遺伝子レベルからの検討が必要と考えられる。

最後に、ここでは論じていないが、血中のテストステロンの影響も無視できない。テストステロンは 5α リダクターゼにより活性型のジヒドロテストステロンに、また、芳香族化されエストロジェン (E_2) に転換された後、種々のホルモン受容体に結合し、情報伝達を修飾する。GH に対しては E_2 が促進的に作用することが報告されている¹⁴⁾。

5. GH の直接作用の可能性

3.4 章で示した一連の結果から、運動による成長促進のいわゆる GH 仮説を支持する結果が得られたが、実際に筋に対する GH の直接効果はあるのか、あるいは、筋による反応性の違いはあるのだろうか？

これまで、血中 GH を過剰にすると、筋肥大とともに局所的な IGF-I 遺伝子発現が増加することが報告されている¹⁵⁾。また、Isgaard (1989)¹⁶⁾ はそのモデルとして、下垂体摘出ラットに外因性の GH を投与し、その際の筋における IGF-I 遺伝子発現の増加反応を経時的に検討している。その結果、IGF-I mRNA 発現は GH 投与 7 時間後にピークに達した。また、ヒラメ筋は他の下肢筋に比べて有意な増加がみられず、GH 反応性が低いことが示された。我々はこれらの現象に着目し、その時の GH 受容体の遺伝子がどのように発現するかを検討した。これまで、GH 作用を仲介する GH 受容体は肝臓だけでなく、骨・筋を含む多くの臓器に分布するが¹⁷⁾、その遺伝子発現量が異なることから、GH による IGF-I 発現の程度を説明する因子として注目を集めている。また、筋の GH 受容体は筋線維周辺部の衛星細胞近傍にその局在が認められ、筋再生時に変動することから、他の因子との関連も含め肥大への関与が興味深い¹⁸⁾。今回の GH 遺伝子の定量には、まず明確な傾向をつかむため、感度や定量性に優れるとされるソリューション・ハイブリダイゼーション-RNA 分解酵素保護測定法 (RPA) 法を用い、下垂体摘出により内因性 GH

の影響をなくしたラットに対する外因性の GH 投与効果を比較・検討した。その結果、正常では、まず足底筋が他のヒラメ筋や長指伸筋に比べ GH 受容体遺伝子発現量が有意に高かった。次に、下垂体摘出ラットにおいて GH を投与したところ、既報通り 7 時間後に筋や肝臓での IGF-ImRNA の有意な発現増加が確認されるとともに、GH 受容体遺伝子発現は逆に有意に低下する結果（受容体発現の下降調節）となった¹⁹⁾。つい最近、Mao (1997) らも鶏で同様な検討を行い、GH 受容体の下方調節を報告している。IGF-I は筋肥大時に必ず増加することから、肥大を促す信号伝達に GH 受容体以降のプロセスが何らかの修飾を与えるものと考えられる。今後は *in situ* hybridization 法などを用いて組織化学的に細胞レベルでも検討したい。

6. ま と め

Eklblom (1969)²⁰⁾により、思春期に行う身体トレーニングが子どもの成長を促進することが報告されて以来、長い年月を経ている割にその実体は未だ決着をみていない。全身の成長促進因子として知られる GH-IGF-I 軸はもちろん、その他の成長促進ホルモン（テストステロンや甲状腺ホルモンなど）や局所性成長因子（FGFs, TGFs など）の関与やそれらのトレーニング適応なども同様である。その最大の理由として、健全な子どもを解析的研究に動員しづらい倫理的背景がある。

子どもは、運動による成長促進に関する膨大なデータが蓄積されている雄ラットを用い、視床下部-GH-IGF-I 軸の適応に及ぼす走運動トレーニングの効果を検討してきた。今のところ、運動による成長促進効果には IGF-I 仮説より GH 仮説がふさわしいことが示唆されている。面白いのはその効果が運動強度に依存していることであろう。Zakas たち²¹⁾ (1994) は、10, 13, 16 歳の子どもらを対象に、低強度 (30-40% $\dot{V}O_2\text{max}$) ならびに高強度 (80-85% $\dot{V}O_2\text{max}$) 運動を組み合わせ、一日 50 分、週 3 回の割合で 3 か月間のトレーニング行わせ、運動前に比べて有意な血中

図6 まとめ

GH 濃度の亢進が起こること。さらにこの効果は週 2-3 回の授業を受けた子どもではみられず、強度依存적であったことを報告している。これは、我々の知見を反映するヒトでの希少な証拠として興味深い。さらに面白いことは、我々の得た効果の背景として、下垂体のソマトトロフにおける適応ではなく、視床下部ニューロンを含めた上位中枢の何らかの適応が示唆されたことである(図 6)。その具体的要因は未だ検討中だが、視床下部性 GH 分泌抑制因子、SRIF ニューロンの活動性の増加やその関与の仕方の変容が候補として挙げられる。SRIF が適当な濃度とタイミングで前処置されることにより GH 分泌能は最大 2 倍にも増強されるという我々の知見⁸⁾はこの現象に関係するかもしれない。さらに、GH 説の検証も具体的に下肢筋での GH 受容体や IGF-I の遺伝子誘導から検討中だが、確かに筋は GH に反応しその程度は筋により異なっている。ラットでは 10 週齢までは骨・筋の長育が続くが、それまで衛星細胞の分裂や増殖も認められる²²⁾。これは、GH が骨・筋の幹細胞に同時に作用し、細胞増殖

をコンピテントな状態に置き、そこに増加したプログレッション因子としての IGF-I や性ホルモンなどが相乗的に働くことと無関係ではなからう。骨への効果についても、骨密度だけでなく、長軸方向への伸びも運動トレーニングで促進されるとする報告¹⁰⁾もあり GH の貢献はもはや疑いない。

7. 今後の展望

今後は運動トレーニングが GH 分泌に関わる視床下部ニューロンの活動性を変えうるかについて、遺伝子発現レベルでも検討する必要がある。また、視床下部に抑制的に働き、ストレス適応などに重要な役割を演ずる海馬の適応も見逃せない。海馬には GH 受容体が高密度で局在していることを我々は見出している。ストレスにより下垂体ホルモンが脈絡叢などを通じて脳内に移行し作用する²³⁾、あるいは新たに下垂体ホルモンが脳内で発現して作用するなどの証拠もつかんでいる。一方、GH は下垂体で合成されるだけでなく免疫に関連したリンパ球や単球などの分化ならびに活性化を促進するほか、そこでも合成され得るので²⁴⁾、局所免疫反応が重要な意義をもつと考えられている骨・筋の成長促進との関連が出てき、面白い。一方、E₂ の GH 分泌促進作用も無視できず、中枢との関連で検討する必要がある。

このように、発育期の運動やそれにより増加する GH が中枢の認知機能や免疫能にも影響を及ぼす可能性が出てきた。すなわち、発育期の運動の意義も運動器系の発達刺激や循環・代謝の適応にとどまらず、脳や内分泌・免疫系など、全身調節系の統合的発達などの面にまで及ぶ可能性がある。一刻も早くそれらを解明してゆくことが、子どもにとっての運動の必要性を見直し、学校体育のあり方を再検討する上で重要と思われる。

最後に、伝統ある体育学会の発育・発達分科会において発表機会を与えていただいた分科会幹事の八木 保先生や関係者の方々に心からお礼を申し上げます。なお、本研究が科研費奨励や上原生命科学財団の援助を受けて行われたことを付記したい。

引用文献

- 1) Charlton, H. M., Clark, R. G., Robinson, I. C. A. F., Goff, A. E. P., Cox, B. S., Bugnon, C. and Bloch, B. A. (1988) Growth hormone-deficient dwarfism in the rat: a new mutation. *J. Endocrinology*. 119: 51-58.
- 2) Robinson I. C. and Clark, R. G. (1988) Growth promoting activity of IGF-I in the rat. *Acta Pediatr. Scand. Suppl.* 347:93-103.
- 3) Pell, J. M. and Bates, P. C. (1992) Differential actions of growth hormone and insulin-like growth factor-I on tissue protein metabolism in dwarf mice. *Endocrinology*. 130: 1942-1950.
- 4) 勝田 茂・征矢英昭 (1983) 発育期における筋出力系トレーニングの適時性に関する研究, 昭和58年度文部省科研費特定研究(1)研究成果報告書, 課題番号581224037, pp46-52.
- 5) 征矢英昭 (1992) 運動と成長ホルモン. *体育の科学* 42: 163-173.
- 6) 征矢英昭 (1994) 成長ホルモンと運動—視床下部—成長ホルモン軸の適応—. *体育の科学* 44: 607-613.
- 7) Soya, H. and Suzuki, M. (1990) A possible role of hypothalamic somatostatin in the maintenance of rat pituitary responsiveness to growth hormone-releasing factor. *Endocrinology* 126: 285-291.
- 8) Soya, H., Kato, M. and Suzuki, M. (1990) Somatostatin pretreatment facilitates GRF-induced GH release and increase in free calcium in pituitary cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 172: 276-286.
- 9) Soya, H. and Suzuki, M. (1988) Somatostatin rapidly restores rat growth hormone (GH) release response attenuated by prior exposure to human GH-releasing factor *in vitro*. *Endocrinology* 122: 2492-2498.
- 10) 勝田 茂・七五三木 聡・池田 賢・天貝 均・大野敦也 (1991) 運動強度の違いがラットの骨成長に及ぼす影響. *体育学研究* 36: 39-51.
- 11) 征矢英昭・中尾和史・吉里秀雄・浜中健二・肥塚直美 (1992) 発育期の活動性成長促進における血中成長因子動態の適応変化とその生理的貢献度, *成長科学協会研究年報* 16: 357-366.
- 12) Soya, H., Nakao, K., Hamanaka, K. and Yoshizato, H. (1994) Adaptive changes due to exercise training in hypothalamo-growth hormone-IGF-I axis in growing male rats. 3rd International Con-

- gress of Neuroendocrinology, Budapest, Hungary.
- 13) Isgaard, J., Carlsson, J., Isaksson, G. P. and Jansson, J. O. (1988) Pulsatile intravenous growth hormone (GH) infusion to hypophysectomized rats increases insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid in skeletal tissues more effectively than continuous GH infusion. *Endocrinology* 123: 2605-2310.
 - 14) Metzger, D. L. and Kerrigan, J. R. (1994) Estrogen receptor blockade with tamoxifen diminishes growth hormone secretion in boys: evidence for a stimulatory role of endogenous estrogens during male adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 513-518.
 - 15) Turner, J. D., Rotwein, P., Novakofski, J. and Bechtel, P. J. (1988) Induction of mRNA for IGF-I and -II during growth hormone-stimulated muscle hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 255(18): E513-E517.
 - 16) Isgaard, J., Nilsson, A., Vilman, K. and Isaksson, O. G. P. (1989) Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor I mRNA in rat skeletal muscle. *J. Endocrinology.* 120: 107-112.
 - 17) Tiong, T. S. and Herington, A. C. (1991) Tissue distribution, characterization, and regulation of messenger ribonucleic acid for growth hormone receptor and serum binding protein in the rat. *Endocrinology.* 129: 1628-1634.
 - 18) Jennische, E. and Andersson, G. L. (1991) Expression of GH receptor mRNA in regenerating skeletal muscle of normal and hypophysectomized rats: an in situ hybridization study. *Acta Endocrinologica.* 125: 603-608.
 - 19) 花井淑晃・征矢英昭・藤川孝彦・勝田 茂・中島邦夫 (1997) 外因性成長ホルモン (GH) 投与時の骨格筋の IGF-I ならびに GH 受容体遺伝子発現の変化. 第52回日本体力医学会.
 - 20) Ekblom, B. (1969) Effects of physical training in adolescent boys. *J. Appl. Physiol.* 27: 350-355.
 - 21) Zakas, A., Mandroukas, K., Karamouzis, M. and Panagiotopoulou, G. (1994) Physical training, growth hormone and testosterone levels and blood pressure in prepubertal, pubertal and adolescent boys. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 4: 113-118.
 - 22) Tamaki, T. and Uchiyama, S. (1995) Absolute and relative growth of rat skeletal muscle. *Physiology and Behavior.* 57: 913-919.
 - 23) Fujikawa, T., Soya, H., Yoshizato, H., Sakaguchi, K., Doh-ura, K., Tanaka, M. and Nakashima, K. (1995) Restraint stress enhances the gene expression of prolactin receptor long form at the choroid plexus. *Endocrinology* 136: 2608-5613.
 - 24) Weigent, D. A., Riley, J. E., Galin, F. S., LeBoeuf, R. D. and Blalock, J. E. (1991) Detection of growth hormone and growth hormone-releasing hormone-related messenger RNA in leukocytes by the polymerase chain reaction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 198: 643-648.