

原 著

## 成長ホルモンのけいれん惹起性に関する検討

東京女子医科大学医学部小児科学（主任：大澤眞木子教授）

ミワクミコ ナガキ シゲル オオサワマキコ  
三輪久美子・永木 茂・大澤眞木子

（受理 平成25年1月7日）

## Effect of GH for Induced Seizures

Kumiko MIWA, Shigeru NAGAKI and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Some patients with growth hormone (GH) deficiency suffer from seizures during GH therapy. To elucidate a possible role for GH in the pathogenesis of seizures, we studied the changes in immunoreactive-somatostatin (IR-SRIF), IR-neuropeptide Y (IR-NPY), gamma-aminobutyric acid (GABA), SRIF mRNA, and NPY mRNA in the spontaneous dwarf rat (SDR) brain after treatment with rat GH (rGH) and insulin-like growth factor type I (IGF-I). In another study, we determined the concentrations of aspartate (Asp), glutamate (Glu), and GABA in microdialysate from the SDR striatum using a microdialysis method after treatments with GH and IGF-I. Chronic treatment with IGF-I induced significant decreases in IR-NPY in the hippocampus, as compared to the control. By contrast, chronic treatment with rGH induced a significant increase in IR-NPY in the striatum, as compared to the IGF-I treatment. The SRIF and GABA levels in acute and chronic treatments with both GH and IGF-I did not change. Chronic treatment with rGH and IGF-I induced a significant change in NPY mRNA in the striatum and hippocampus. In addition, the concentrations of Asp, Glu, and GABA in microdialysate from striatum treated with GH and IGF-I did not change.

Growth hormone can regulate SRIF, NPY, and GABA, although the mechanism of the action of GH in the central nervous system remains to be clarified and warrants further investigation.

**Key Words:** growth hormone (GH), somatostatin (SRIF), neuropeptide Y (NPY), gamma-aminobutyric acid (GABA), spontaneous dwarf rat (SDR)

## 緒 言

成長ホルモン (growth hormone: GH) は、191個のアミノ酸から成り下垂体前葉で作られ、骨格の成長のみならず多くの生物活性を有している<sup>1)2)</sup>。その中でも最近、GHが学習、記憶、認知、行動などの中枢神経作用を有しているとの報告が増加している<sup>3)~5)</sup>。これは、GHが血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を通過し、脈絡叢、視床下部、海馬などに存在しているGH受容体に作用していることを示唆している<sup>3)6)</sup>。一方、臨床的には、GHは成長ホルモン分泌不全性低身長症 (growth hormone deficiency: GHD) の治療に用いられる。

インスリン様成長因子 I (insulin-like growth fac-

tor I: IGF-I) は成長ホルモン作用を仲介する因子として同定され、出生後の成長に重要であると考えられている。また、血中にIGF-I濃度は内因性のGHの分泌動態をよく反映している。運動、睡眠、食事などには影響を受けないことより臨床的にはGHDマーカーとなっている。

GHDに対するGH治療中に発生した有害事象 (adverse events) として、白血病、脳腫瘍、糖尿病、大腿骨骨頭すべり症、側弯症、けいれんなどの発症が報告されている<sup>7)8)</sup>。またKIGS (Kabi Pharmacia International Growth Study) の報告においてGHの有害事象の一つにけいれんがあげられており、その発生頻度は0.49%となっている。この発生頻度

は、一般の母集団におけるてんかん発生頻度である0.5%と比較して有意に増加していない<sup>79)</sup>。

東京女子医科大学病院小児科においても以前にてんかんを有するGHD患者7例にGH治療を施行したが、てんかん発作の増悪はみられなかった。ところが、その後GHD患者に対するGH治療中にてんかん発作を認めた3例を経験した。これよりGHのけいれん惹起性が疑われた。そこで、これらのGH治療におけるけいれん惹起性がGHの直接作用によるものか、IGF-1を介しての間接作用によるものかを検討するために、実験てんかんモデル動物の研究において、けいれんとの関与が報告<sup>10)~14)</sup>されているソマトスタチン(somatostatin: SRIF), ニューロペプチド(neuropeptide Y: NPY),  $\gamma$ -アミノ酪酸( $\gamma$ -aminobutyric acid: GABA)濃度の各脳部位の変化と、線条体における微小透析液中のGABA, グルタミン酸(Glu), アスパラギン酸(Asp)濃度の変化を自然発症ヒトGHDの動物モデルといわれている自然発症GH欠損ラット(spontaneous dwarf rat: SDR)<sup>15)16)</sup>を用いて以下の実験を行った。

#### 実験および方法

SDR(エス・エル・シー社, 浜松)は、常染色体劣性変異を有するSprague-Dawley ratで、GH単独欠損モデルとして知られている。ラットGH(rGH)(BresaGen社, オーストラリア), IGF-I(アステラス製薬, 日本)を用いた。rGH, IGF-Iの成長におよぼす効果をみるために、SDRにrGH, IGF-Iを投与し、ラットの体重ならびに尾の長さを測定した。

#### 1. 実験1

9~12週齢の雄性SDR, 各々6匹にrGH(2mg/kg皮下注), IGF-I(1mg/kg皮下注)を急性投与(1回投与), 慢性投与(1日1回, 14日間連続投与)した。対照には、生食(0.9%NaCl)を投与した。最終投与1時間後にマイクロウェーブ照射(4.5kw, 1.0秒)(TMW-6402製, 日本)し脳を固定した。その後、すみやかに脳を取り出し、氷上にてGlowinskiらの原法<sup>17)</sup>を基本として<sup>18)</sup>、脳を線条体, 扁桃核, 視床下部, 大脳皮質, 海馬の5部位に分割し、0.1N酢酸中にて超音波破碎後、遠心分離(3,000r.p.m, 20分間)した上清を測定まで-80℃にて保存した。ソマトスタチン様免疫活性(immunoreactive somatostatin: IR-SRIF), NPY様免疫活性(IR-NPY)の測定は既に報告した方法に従い、ラジオイムノアッセイ(radio-immunoassay: RIA)により行った<sup>19)</sup>。ラット脳内IR-SRIF, IR-NPY濃度は、ng/g湿重量で求め各群の

平均標準偏差で表した。IR-SRIFに用いた抗血清はモル比でソマトスタチン-28(SRIF-28)と50%交叉した。ラット脳各部位のGABA濃度は、Jakobyらの方法<sup>20)</sup>にて測定した。20 $\mu$ lの血清に0.2MtrisHCl緩衝液,  $\alpha$ -ketoglutarate, NADP(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), メルカプトエタノール, GABA転移酵素, succinic semialdehyde脱水素酵素を加え30分間反応させ産生するNADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(還元型))を蛍光光度計にて測定した<sup>21)</sup>。

#### 2. 実験2

実験1と同様に9~12週齢の雄性SDR各々6匹にrGH, IGF-I, 生食を急性投与, 慢性投与し、投与1時間後にラット脳を取り出し各脳部位に分割し、各脳部位のRNAをChomczynski<sup>22)</sup>らの方法により抽出し、以前に報告したノーザンプロット方法にてNPYメッセンジャーRNA(NPYmRNA), SRIFメッセンジャーRNA(SRIFmRNA)を測定<sup>23)</sup>した。

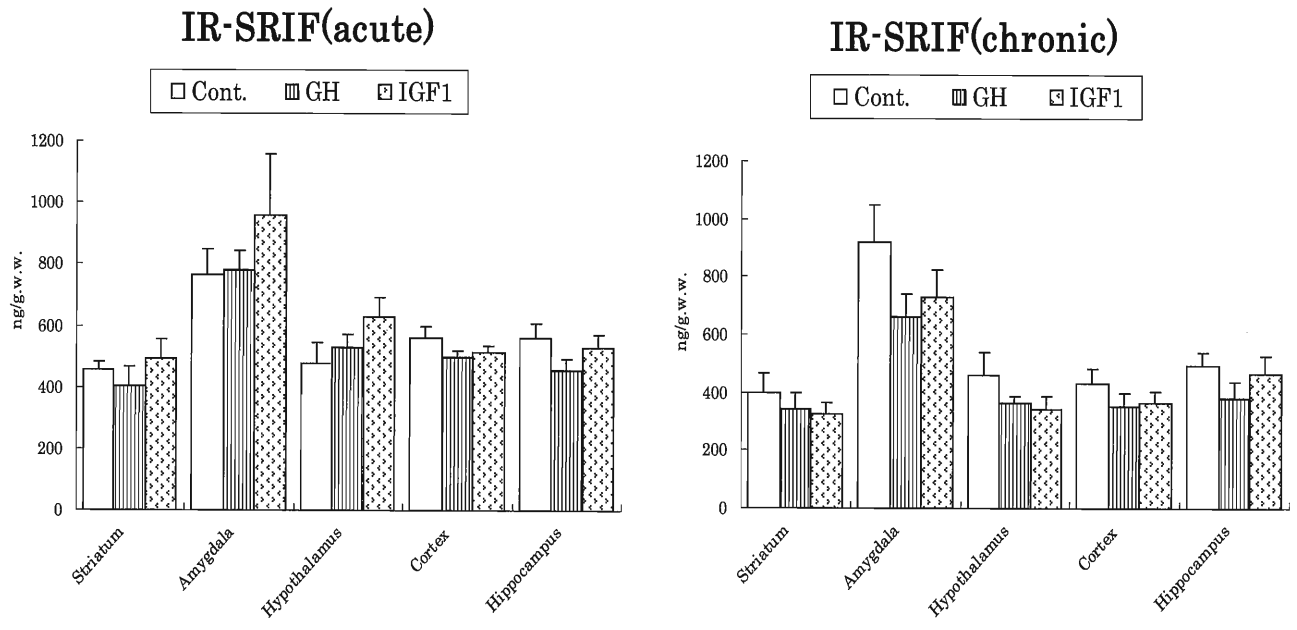
#### 3. 実験3

実験1と同様に9~12週齢のSDR, 各々6匹にペントバルビタール麻酔下(60mg/kg腹腔内投与)にて右線条体に微小透析膜プローベ(透析膜4mm長さ, 径0.2mm)を植え込み(Bregmaより前0.2mm, 側2.5mm, 深さ6.0mm), rGH, IGF-Iを実験1と同様の方法にて急性投与, 慢性投与した。マイクロシリンジポンプを用いて人工髄液(組成mM: NaCl: 125, KCl: 2.5: MgCl<sub>2</sub>: 1.18, CaCl<sub>2</sub>: 1.26)にて2 $\mu$ l/minの速度で灌流し微小透析液を投与前90分から投与後6時間まで30分毎に採取し、Matagaらの方法<sup>24)</sup>で微小透析液中のGABA, Glu, Aspを高速流体クロマトグラフィーにて測定した。いずれも、対照には生食を投与した。急性投与ではrGH, IGF-I, 生食を1回目投与直後から、また慢性投与では、rGH, IGF-I, 生食を14回目投与直後からのGABA, Glu, Asp濃度を測定した。rGH, IGF-I投与後の微小透析液中アミノ酸濃度は、投与前の濃度の平均値を100%として採取時の各々の濃度を%表示した。

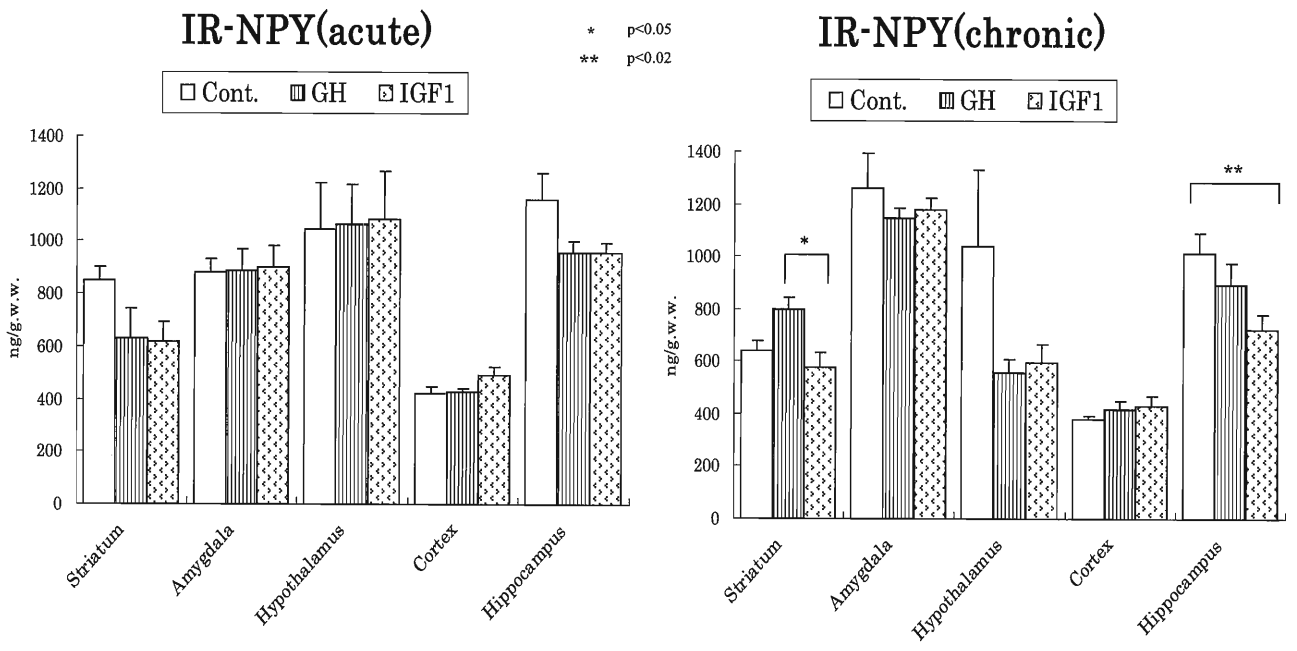
各群間の比較には、一元配置の分散分析でその後の多重比較にSceffe法とTwo-way ANOVAを用いた。それぞれP<0.05を有意差ありと判定した。また、これらの実験は東京女子医科大学実験動物倫理委員会の許可を得ている。

#### 結 果

SDRに2週間, rGH, IGF-Iを投与した群は生食を投与した対照群と比較してラット尾の長さ, 体重と



**Fig. 1**  
 (a) IR-SRIF content (acute) in each brain region in SDR (left)  
 (b) IR-SRIF content (chronic) in each brain region in SDR (right)



**Fig. 2**  
 (a) IR-NPY content (acute) in each brain region in SDR (left)  
 (b) IR-NPY content (chronic) in each brain region in SDR (right)

もに有意に増加した。

**1. 実験 1**

1) 急性投与 (rGH, IGF-I, 生食を1回投与)

SDR脳内各部位のIR-SRIF (SRIF), IR-NPY (NPY), GABA濃度はrGH, IGF-I, 対照群間において有意な変化はみられなかった (Fig.1 (a), Fig.2

(a), Fig. 3 (a)).

2) 慢性投与 (rGH, IGF-I, 生食を1日1回, 14日間投与)

SDR脳内NPY濃度は線条体でGH投与群はIGF-I投与群と比較して有意な増加を認めた。海馬でIGF-I投与群は対照群と比較して有意な減少を認

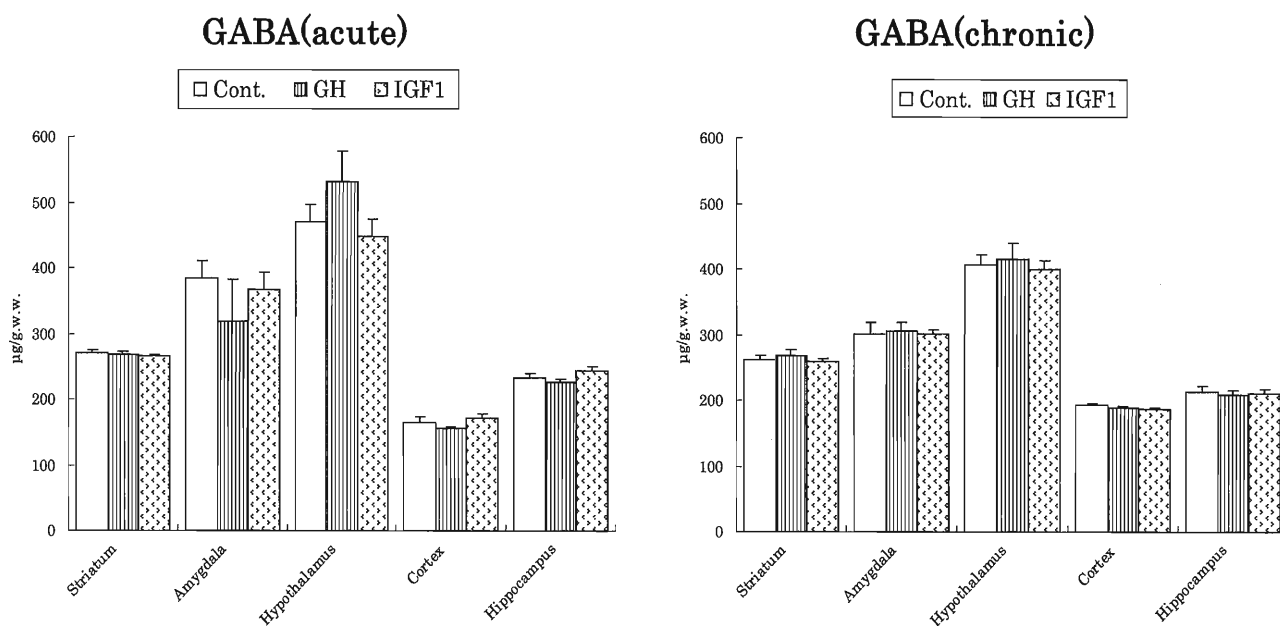


Fig. 3

(a) GABA content (acute) in each brain region in SDR (left)

(b) GABA content (chronic) in each brain region in SDR (right)

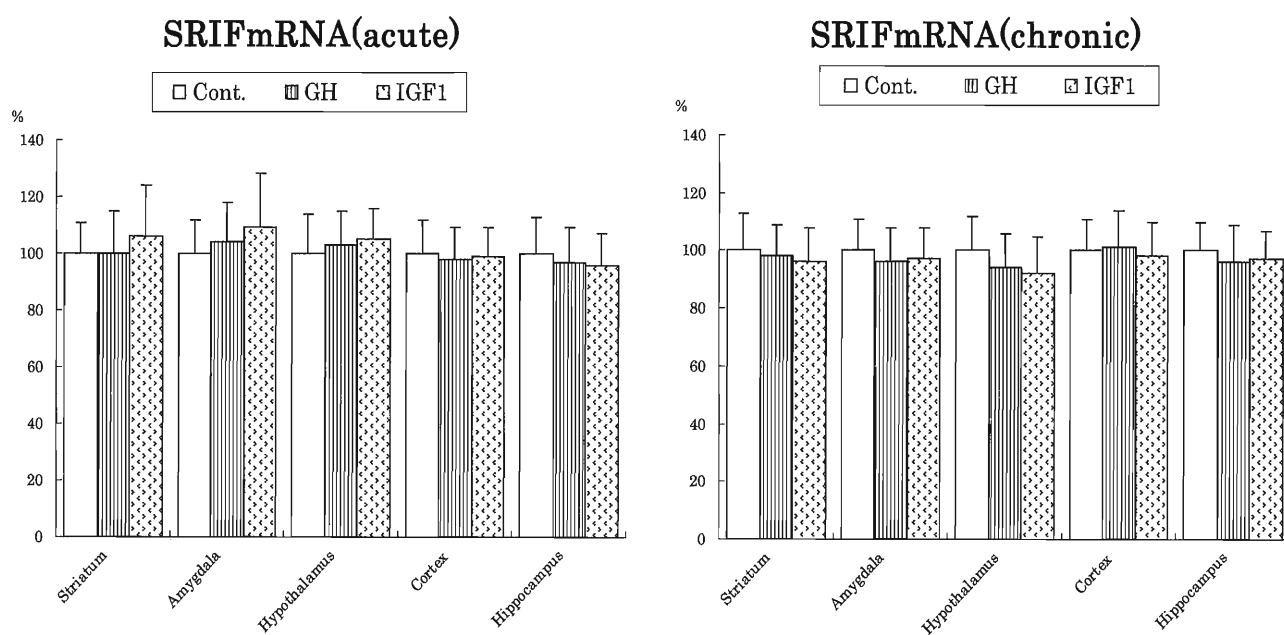


Fig. 4

(a) Expression of SRIF mRNA (acute) in each brain region in SDR (left)

(b) Expression of SRIF mRNA (chronic) in each brain region in SDR (right)

めた。一方、SDR 脳内各部位の SRIF、GABA 濃度は、rGH 投与群、IGF-I 投与群、対照群間において有意な変化はみられなかった。(Fig. 1(b), Fig. 2(b), Fig. 3 (b)).

## 2. 実験 2

### 1) 急性投与 (rGH, IGF-I, 生食を 1 回投与)

SDR 脳内 SRIFmRNA, NPYmRNA は、rGH, IGF-

I の投与群において対照群と比較して有意な変化はみられなかった (Fig. 4 (a), Fig. 5 (a)).

### 2) 慢性投与 (rGH, IGF-I, 生食を 1 日 1 回, 14 日間連続投与)

SDR 脳内 NPYmRNA は、線条体において rGH 投与群は IGF-I 投与群、対照群と比較して有意な増加を認めた。海馬において IGF-I 投与群は対照群と

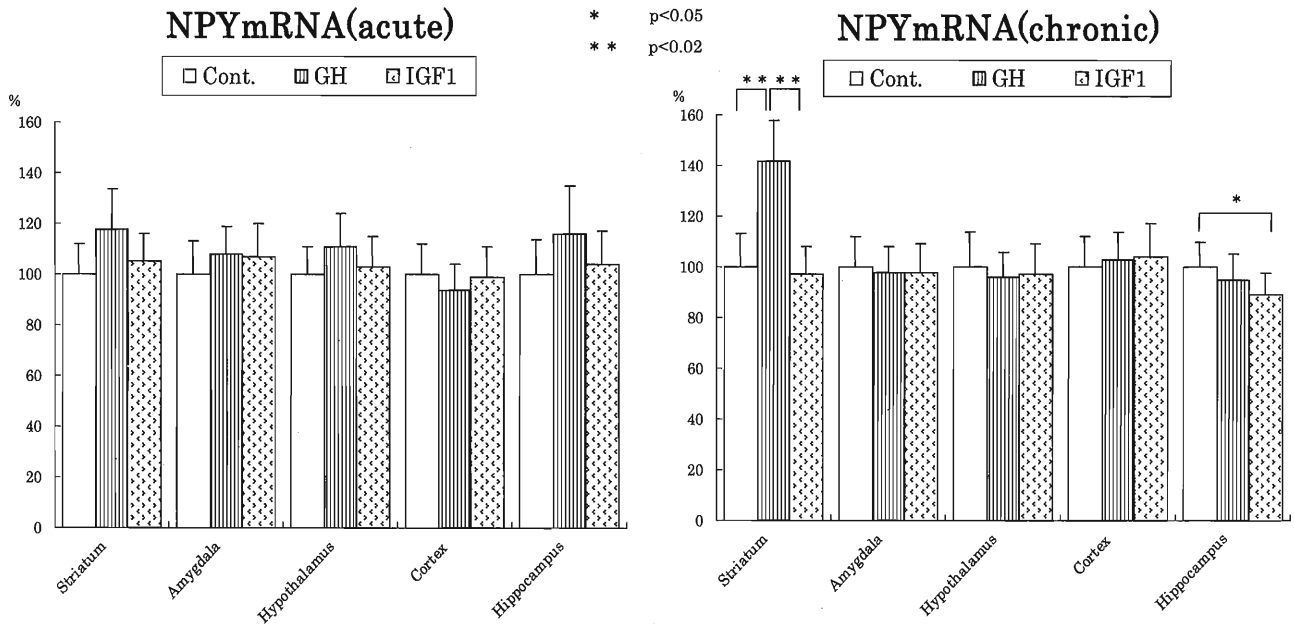


Fig. 5

(a) Expression of NPYmRNA (acute) in each brain region in SDR (left)

(b) Expression of NPYmRNA (chronic) in each brain region in SDR (right)

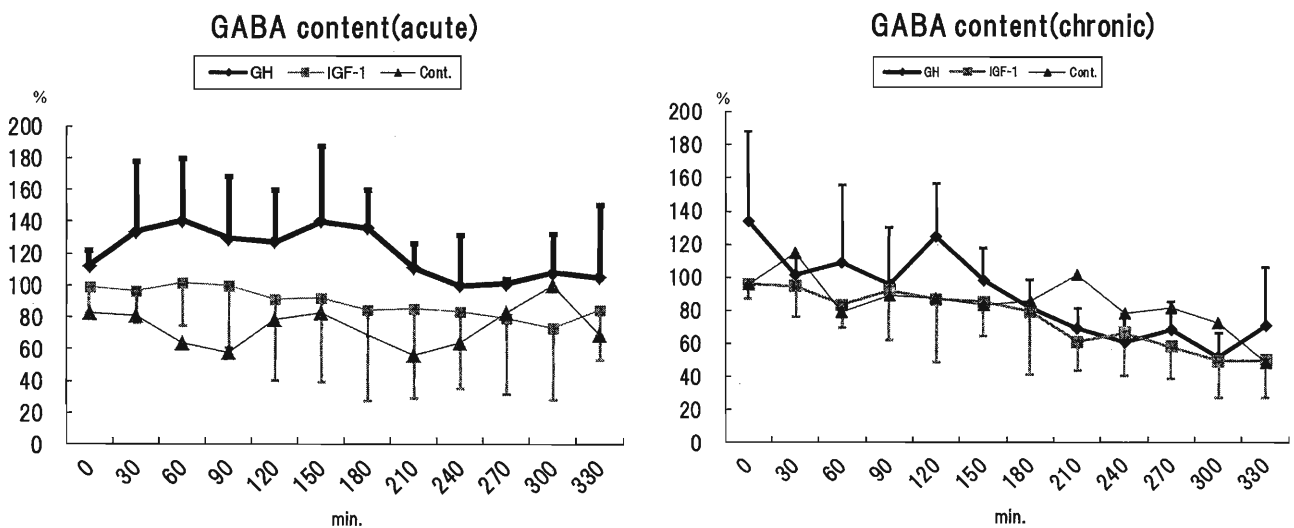


Fig. 6

(a) GABA content (acute) in striatum (left), expressed as a percentage of baseline values

(b) GABA content (chronic) in striatum (right), expressed as a percentage of baseline values

比較して有意な減少を認めた。一方、SDR脳内SRIFmRNAは、rGH、IGF-I投与群において対照群と比較して有意な変化はみられなかった (Fig. 4 (b), Fig. 5 (b)).

### 3. 実験 3

#### 1) 急性投与 (rGH, IGF-I, 生食を1回投与)

SDR線条体に挿入したプローベから採取した微小透析液中GABA, Glu, Asp濃度は、1日目のrGH投与群, IGF-I投与群, 生食投与群において有意な変

化はみられなかった。しかし、GH投与群においては、rGH投与直後から180分間の間の微小透析液中GABA濃度は対照群と比較して増加傾向を呈した (Fig. 6 (a), Fig. 7 (a), Fig. 8 (a)).

#### 2) 慢性投与 (rGH, IGF-I, 生食を1日1回, 14日間連続投与)

SDR線条体に挿入したプローベから採取した微小透析液中GABA, Glu, Asp濃度は14日目のGH投与群, IGF-I投与群, 生食投与群間において有意な

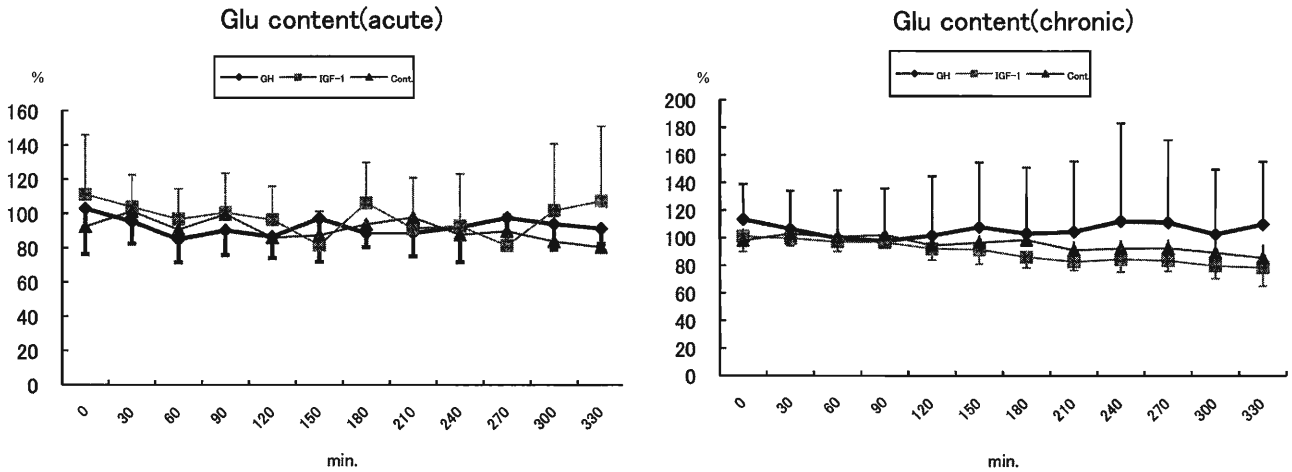


Fig. 7

- (a) Glu content (acute) in striatum (left), expressed as a percentage of baseline values  
 (b) Glu content (chronic) in striatum (right), expressed as a percentage of baseline values

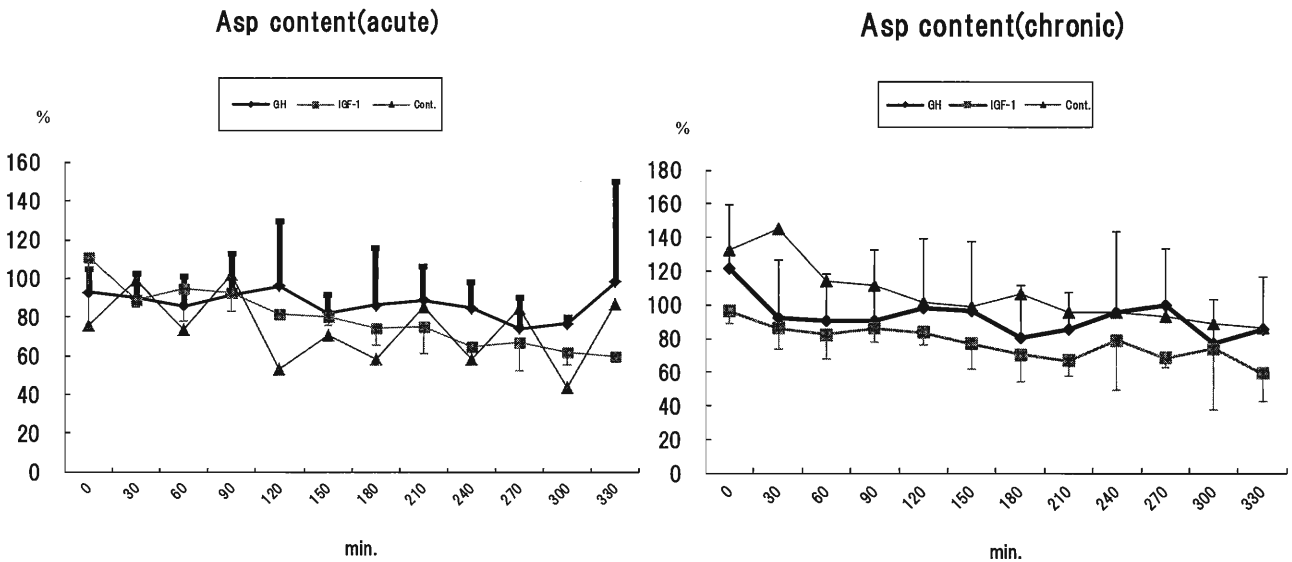


Fig. 8

- (a) Asp content (acute) in striatum (left), expressed as a percentage of baseline values  
 (b) Asp content (chronic) in striatum (left), expressed as a percentage of baseline values

変化はみられなかった (Fig. 6 (b), Fig. 7 (b), Fig. 8 (b)).

### 考 察

SRIF は、最初にウシの視床下部より単離され、GH の分泌を抑制する物質としてよく知られている。SRIF は中枢神経系においては、古典的な神経伝達物質と共存し、相互作用を有し神経伝達物質、神経修飾物質として種々の生理作用を有している<sup>25)26)</sup>。てんかんの動物モデルといわれている電気的キンドリングラット、化学的キンドリングラットの脳各部位で SRIF 濃度の有意な増加を認めたことが報告され

ている<sup>10)27)</sup>。またカイニン酸による側頭葉てんかんモデルラット脳内の SRIF 濃度、SRIFmRNA 発現の増加が海馬を中心に確認されている<sup>28)</sup>。一方、抗けいれん剤、GABA 関連薬剤の慢性投与はラット脳内 SRIF 濃度を減少させたという<sup>29)</sup>。これらの結果は、SRIF がけいれん発作発現に対して促進性に作用していることを示唆している。しかし、一方、SRIF 受容体アゴニスト、SRIF 抗体の海馬への投与はけいれんを抑制する方向に作用<sup>30)31)</sup>し、けいれん準備状態の海馬のスライスに対する SRIF 投与はその興奮性を抑制する<sup>32)33)</sup>。これらの結果は、SRIF が海馬にお

いては、けいれん発作発現に対して抑制的に作用していることを示唆している。

本研究においては、ヒト GHD の動物モデルといわれている SDR 脳内 SRIF 濃度は、GH、IGF-I の急性、慢性投与において有意な変化はみられなかった。又、SDR 脳内 SRIFmRNA の発現は GH、IGF-I の急性、慢性投与において有意な変化を示さなかった。年寄ラットや GH 欠失矮小ラットに GH あるいは IGF-I を投与し、ラット脳内の SRIFmRNA の発現には変化がなかったと報告されている<sup>34)35)</sup>。臨床的には、成長ホルモン不全症の成人に対してヒト成長ホルモンが投与されたが、髄液中の IGF-I 濃度は上昇したが SRIF 濃度は変化しなかったという<sup>36)</sup>。以上の結果は、GHD 患者における GH 治療において、SRIF を介するけいれん発作発現の可能性は少ないことを示唆している。

NPY は、海馬の歯状回に高濃度に存在し、又、その受容体も豊富に存在している<sup>37)</sup>。NPY はてんかん原性に関連した神経伝達物質、神経修飾物質として知られており、電気的キンドリングラットなどの動物実験では、大脳辺縁系において NPY 濃度、NPYmRNA の発現に有意な増加を認めている<sup>11)26)38)</sup>。一方、海馬への NPY 投与は興奮性を増強させ<sup>39)</sup>、NPY 抗体の投与は、けいれん発現を有意に減少させる<sup>40)</sup>。これらは、NPY がけいれん惹起性に促進的に作用している可能性を示唆している。しかし、最近の報告では、NPY の海馬への投与は、けいれんを抑制したという<sup>41)</sup>。また NPY トランスジェニックラットはカイニン酸によるけいれんを抑制したという報告もある<sup>42)</sup>。NPY の海馬への慢性投与はキンドリング完成を遅らせ、NPY 抗体の投与はけいれん惹起性を増加させたともいう<sup>43)</sup>。これらは、NPY がけいれん発作に対して抑制的に作用をしていることを示唆している。さらに、NPY の抗けいれん作用機序の 1 つに、興奮性アミノ酸である Glu の前シナプスからの放出を抑制することが報告<sup>44)</sup>されているが、最近、Glu の放出は増加した<sup>45)</sup>との報告もあり必ずしも一致しているわけではない。

GH 分泌欠損の下垂体切除ラットでは、NPYmRNA の発現は有意に減少しており、GH の補充にて NPY レベルは維持される<sup>46)</sup>。また、ヒト GH を投与すると視床下部の NPY ニューロンに c-fos 遺伝子発現が増加する<sup>47)</sup>。一方、NPY の脳室内投与は、末梢での GH レベルを抑制した<sup>48)</sup>。これらの動物実験結果から、GH と NPY の間に相互作用が存在す

ることが確認されている<sup>49)</sup>。以上のように、NPY がけいれん惹起性に対して促進する方向に作用するか、抑制的に作用するかは、動物実験において必ずしも結論が出ていない。

本研究において SDR 脳内 NPY 濃度は rGH 慢性投与において線条体に、IGF-I 慢性投与において海馬に有意な変化を呈した。SDR 脳内 NPYmRNA は rGH の慢性投与において線条体に、IGF-I の慢性投与において海馬に有意な変化をみた。しかし、rGH の慢性投与においては、けいれん発作発現の責任病巣といわれている扁桃核、大脳皮質、海馬には対照(生食投与)と比較して有意な変化はみられなかった。GH 欠損ラット(内因性の feedback 機構が欠如しているラット)に GH を投与すると血中 IGF-I は上昇する。しかし、視床下部の GH 放出ホルモン(GHRH)mRNA は低下する。また、IGF-I を投与すると視床下部の GHRHmRNA は変化が見られない<sup>34)</sup>。このことは、IGF-I 投与における内因性の GH 分泌増加はないものと思われる。また、もとより GH 欠損ラットは GH が欠損しているため、IGF-I の投与が GH を介して作用する可能性は少ないものと思われる。IGF-I と NPY との関係においては、GH 欠損ラットに IGF-I を投与すると視床下部の NPYmRNA は生食を与えたコントロール群と比較して変化がないことが報告<sup>50)</sup>されている。本研究において SDR に IGF-I を慢性投与したところ、SDR の海馬において NPY 濃度、NPYmRNA 発現に変化がみられた。これは、前述したように NPY の変化が、けいれん惹起性に対して促進性に作用するか、抑制的に作用するかは必ずしも一致していないが、GHD 患者における GH 治療においてみられたけいれん発作発現が GH の直接作用でなく、IGF-I を介して引き起こされた可能性は否定できないと思われる。

GABA は中枢神経系において抑制性神経伝達物質として存在し、けいれん抑制に関与<sup>51)</sup>しているといわれている。GABA は中枢神経系においては SRIF や NPY と同一神経細胞内に存在している<sup>52)</sup>。扁桃核、海馬キンドリングラットの海馬における GABA 濃度の増加<sup>12)</sup>、扁桃核の GABA 濃度の低下<sup>53)</sup>などの報告、また、側頭葉てんかんにおける GABA<sub>A</sub> 受容体の関与<sup>54)</sup>が報告されており、けいれん発作発現ないし、けいれん準備状態において GABA の関与が示唆されている。さらに、GABA 受容体は下垂体にも存在し、GH の分泌にも直接作用<sup>55)</sup>している。一方、GH、IGF-I は、BBB を通過し、高次機能増進や

グルタミン酸の分泌作用を有する<sup>56)57)</sup>.

前述したように、けいれん発作発現と GABA の関係は動物実験においてよく知られている。本研究において、rGH, IGF-I の急性投与、慢性投与は SDR 脳内 GABA 濃度に有意な変化を与えなかった。臨床的にも成人 GHD 患者に GH が投与されたが、髄液中の GABA 濃度には変化を与えなかったという報告がある<sup>36)</sup>。これらのことから、GHD 患者における GH 治療においてみられたけいれん発作発現が GABA を介して引き起こされた可能性は少ないと思われる。

SDR の線条体に微小透析膜プローベを植え込み GH, IGF-I, 生食を投与し、微小透析液中の GABA, Glu, Asp を測定したが、急性投与、慢性投与ともに有意な変化は認められなかった。

今回、我々が GH のけいれん惹起性の有無についての研究を開始したのは、成長ホルモン分泌不全性低身長症、特発性低身長症にて GH 治療を受けている 3 例にけいれんを経験したからである。1 例目の Noonan 症候群は約 10% に、てんかん発現を有する<sup>38)</sup>といわれている。この患児の GH 分泌負荷テストで GH の頂値は 3.6ng/ml, 6.9ng/ml であった。GH 治療中にインフルエンザに罹患し、けいれん重積状態となり、GH 治療を中断、その後、HHE(hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy)を併発し、GH 治療を中止した症例である。2 例目は熱性けいれんの既往があり、GH 分泌負荷テストで GH の頂値は 8.1 ng/ml, 25.5ng/ml であり、特発性低身長であるが、睡眠時の GH 分泌が 0.84ng/ml と低値のため GH 治療を行った。GH 治療中にてんかん発作を認めたが、発作ならびに脳波所見の増悪は認められなかったため、抗けいれん剤の投与なしで GH 治療を継続した。現在、GH 治療は終了している。3 例目は従来てんかん発作を有し、抗てんかん薬減量中に GH 治療が開始された (GH 分泌負荷テストで GH の頂値 3.63ng/ml, 5.5ng/ml)。抗てんかん薬中止後にてんかん発作の再発がみられたが、GH 治療は継続し、抗てんかん薬の治療を再開した。その後、てんかん発作の増悪を認めず、現在、抗てんかん薬投与、GH 治療ともに終了している。これら 3 症例は重症成長ホルモン分泌不全性低身長症ではない。1 例目は Noonan 症候群で GH 治療中インフルエンザ罹患によりけいれん重積状態となった。GH 治療とけいれんとの因果関係は不明である。2 例目は、GH 治療がてんかん発作の誘因となった可能性は低い。3 例目は GH 治療が

てんかん発作の誘因となった可能性は否定できない。一方、我々のところではこれら 3 症例以前に 7 例 (局在関連てんかん 4 例、全般てんかん 3 例) のてんかんを有する GHD 患者 (これらのいずれの症例も重症成長ホルモン分泌不全性低身長症ではない) に GH 治療を施行した。これら 7 例では GH 治療中にてんかん発作の頻度、発作型等に変化はみられなかった。少なくとも GH 投与による増悪はみられなかった<sup>59)</sup>。これらの臨床経験からは GH 治療がてんかん発作の誘因となる可能性は少ないものと思われるが SDR を用いた本研究の結果より、GH 治療における IGF-I を介したけいれん発現の可能性が示唆された。最近の学会報告では重症成長ホルモン分泌不全性低身長症患者にけいれん発作がみられたとの報告<sup>60)</sup>もある。GH の海馬の注入において、GH が種々の転写因子を増強させ、扁桃核キンドリングマウスにおけるキンドリング形成を促進させたとの報告<sup>61)</sup>もあり、もとよりてんかんを有する患児、てんかんを合併しやすい疾患、奇形症候群等の GH 治療には十分な注意をもって治療にあたる必要があると思われる。

## 結 論

GHD 患者 3 例の GH 治療中にてんかん発作がみられたため、GH 治療のけいれん惹起性を検討するために、SDR を用いて、GH, IGF-I 投与下における SDR 脳内 SRIF, NPY, GABA 濃度、SRIFmRNA, NPYmRNA 濃度の変化を検討した。また、微小透析プローベを SDR 線条体に植え込み、GABA, Glu, Asp の変化も検討した。微小透析液中の GABA, Glu, Asp にも有意な変化は見られなかった。一方、GH, IGF-I 投与により、SDR 脳内の一部に変化は見られた。特に、IGF-I の慢性投与により SDR の海馬における NPY の変化がけいれんの惹起性に促進的に作用している可能性が示唆された。

## 謝 辞

本研究におきまして、SRIFmRNA, NPYmRNA を測定していただきました東京医科歯科大学難治疾患研究所、深間内文彦先生、GABA を測定していただきました埼玉医科大学精神科、湊川文子先生に感謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Nicoll CS, Mager G, Russell S: Structural features of prolactins and growth hormones that can be re-



- lated to their biological properties. *Endocr Rev* **7**: 169–203, 1986
- 2) **Isaksson OPG, Jansson JO, Gause IAM**: Growth hormone stimulates longitudinal growth directly. *Science* **216**: 1237–1239, 1982
  - 3) **Nyberg F**: Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for hormone and their functional significance. *Front Neuroendocrinol* **21**: 330–348, 2000
  - 4) **Maruff P, Falletti M**: Cognitive function in growth hormone deficiency and growth hormone replacement. *Horm Res* **64**: 100–108, 2005
  - 5) **Nieves-Martinez E, Sonntag W, Wilson A et al**: Early-onset growth hormone deficiency results in spatial memory impairment in mid-life and is prevented by growth hormone supplementation. *J Endocrinol* **204**: 31–36, 2010
  - 6) **Lobie PE, Zhu T, Graichen R**: Growth hormone, insulin-like growth factor I and the CNS: localization, function and mechanism of action. *Growth hormone & IGF Research* **10**: S51–S56, 2000
  - 7) **Wilton P**: Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a Pharmacoepidemiological survey. *In* Growth hormone therapy in KIGS 10 years' experience (Ranke MB, Wilton P eds), pp349–364, Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg, Leipzig (1999)
  - 8) **Bell J, Parker KL, Swinford RD et al**: Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 167–177, 2010
  - 9) **日本てんかん学会 てんかん実態調査検討委員会** : 日本におけるてんかんの実態 日本のてんかん患者数の推定. *てんかん研究* **27** : 408–411, 2010
  - 10) **Kato N, Higuchi T, Friesen HG et al**: Changes of immunoreactive somatostatin and beta-endorphin content in rat brain after amygdaloid kindling. *Life Sci* **32**: 2415–2422, 1983
  - 11) **Marksteiner J, Lassmann H, Saria A et al**: Neuropeptide levels after pentylentetrazol kindling in the rat. *Eur J Pharmacol* **2**: 98–103, 1990
  - 12) **Akakin D, Sirvanci S, Curbanova A et al**: Ultrastructural GABA immunocytochemistry in the mossy fiber terminals of wister and genetic absence epileptic rats receiving amygdaloid kindling stimulation. *Brain Res* **1377**: 101–108, 2011
  - 13) **Bourne JA, Fosbraey P, Haalliday J**: Changes in striatal electroencephalography and neurochemistry induced by kainic acid seizures are modified by dopamine receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* **413**: 189–198, 2001
  - 14) **Kovács A, Mihály A, Komáromi Á et al**: Seizure, neurotransmitter release, and gene expression are closely related in the striatum of 4-aminopyridine-treated rats. *Epilepsy Res* **55**: 117–129, 2003
  - 15) **Sakuma S, Maekawa K, Ishikawa H**: Immunohistochemical studies on the somatostatin and growth hormone-releasing factor (GHRH)-neurons in the hypothalamus of the novel dwarf rat: the spontaneous dwarf rat (dr). *Brain Res* **493**: 402–406, 1989
  - 16) **大熊新一** : 自然発症矮小ラットにおける成長ホルモン. *日内分泌会誌* **60** : 1005–1014, 1984
  - 17) **Glowinski J, Iversen LL**: Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J Neurochem* **13**: 655–669, 1966
  - 18) **Higuchi T, Shah K, Sikand GS et al**: Changes in the immunoreactive somatostatin in brain following lidocaine-induced kindling in rat. *Neuropharmacology* **23**: 1311–1314, 1984
  - 19) **Takahashi Y, Sadamatsu M, Kanai H et al**: Changes of immunoreactive neuropeptide Y, somatostatin and corticotrophin-releasing factor (CRF) in the brain of novel epileptic mutant rat, Ihara's genetically epileptic rat (IGER). *Brain Res* **776**: 255–260, 1997
  - 20) **Jakoby WB, Scott EM**: Aldehyde oxidation, III. succinic semialdehyde dehydrogenase. *J Biol Chem* **234**: 937–940, 1959
  - 21) **Okada Y, Taniguchi H, Shimada C**: High concentration of GABA and high glutamate decarboxylase activity in rat pancreatic islets and human insulinoma. *Science* **194**: 620–622, 1976
  - 22) **Chomczynski P, Sacchi N**: Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* **162**: 156–159, 1987
  - 23) **Nagaki S, Fukamauchi F, Sakamoto Y et al**: Upregulation of brain somatostatin and neuropeptide Y following lidocaine-induced kindling in the rat. *Brain Res* **852**: 470–474, 2000
  - 24) **Mataga N, Imamura K, Watanabe Y** : 6-R-Tetrahydrobiopterin perfusion enhances dopamine, serotonin, and glutamate outputs in dialysate from rat striatum and frontal cortex. *Brain Res* **55**: 64–71, 1991
  - 25) **Brazeau P, Vale W, Burgins R et al**: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* **178**: 77–79, 1973
  - 26) **Sperk G, Marksteiner J, Gruber B et al**: Functional changes in neuropeptide Y- and somatostatin-containing neurons induced by limbic seizures in the rat. *Neuroscience* **50**: 831–846, 1992
  - 27) **Marksteiner J, Lassmann H, Saria A et al**: Neuropeptide levels after pentylentetrazol kindling in the rat. *Eur J Pharmacol* **2**: 98–103, 1990
  - 28) **Drexel M, Kirchmair E, Wieselthaler-Hölzl A et al**: Somatostatin and neuropeptide Y neurons undergo different plasticity in parahippocampal regions in kainic acid-induced epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* **71**: 312–329, 2012
  - 29) **Nagaki S, Kato N, Minatogawa Y et al**: Effects of anticonvulsants and gamma-aminobutyric acid (GABA)-mimetic drugs on immunoreactive somatostatin and GABA contents in the rat brain. *Life Sci* **46**: 1587–1595, 1990
  - 30) **Vezzani A, Serafini R, Stasi MA et al**: A peptidase-resistant cyclic octapeptide analogue of somatostatin (SMS201-995) modulates seizures induced by quinolic acid and kainic acid differently in the rat hippocampus. *Neuropharmacology* **30**: 345–352, 1991
  - 31) **Monno A, Rizzi M, Samanin R et al**: Anti-

- somatostatin antibody enhances the rate of hippocampal kindling in rats. *Brain Res* **602**: 148–152, 1993
- 32) **Tallent MK, Siggins GR**: Somatostatin acts in CA1 and CA3 to reduce hippocampal epileptiform activity. *J Neurophysiol* **81**: 1626–1635, 1999
  - 33) **Tallent MK, Qiu C**: Somatostatin: an endogenous antiepileptic. *Mol Cell Endocrinol* **286**: 96–103, 2008
  - 34) **Sato M, Frohman LA**: Differential effects of central and peripheral administration of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor on hypothalamic GH-releasing hormone and somatostatin gene expression in GH-deficient dwarf rats. *Endocrinology* **133**: 793–799, 1993
  - 35) **López-Fernández J, Sánchez-Franco F, Velasco B et al**: Growth hormone induced somatostatin and insulin-like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats. *Endocrinology* **137**: 4384–4391, 1996
  - 36) **Johansson JO, Larson G, Andersson M et al**: Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in the cerebrospinal fluid and affects neurotransmitters. *Neuroendocrinology* **61**: 57–66, 1995
  - 37) **Hendry SHC, Jones EG, Emson PC**: Morphology, distribution and synaptic relation of somatostatin and neuropeptide Y-immunoreactive neurons in rat and monkey cortex. *J Neurosci* **4**: 2497–2517, 1984
  - 38) **Rizzi M, Monno A, Samanin R et al**: Electrical kindling of the hippocampus is associated with functional activation of neuropeptide Y-containing neurons. *Eur J Neurosci* **5**: 1534–1538, 1993
  - 39) **Brooks PA, Kelly JS, Allen JM et al**: Direct excitatory effects on neuropeptide Y (NPY) on rat hippocampal in vitro. *Brain Res* **408**: 295–298, 1987
  - 40) **Vezzani A, Civenni G, Rizzi M et al**: Enhanced neuropeptide Y release in the hippocampus is associated with chronic seizure susceptibility in kainic acid treated rats. *Brain Res* **660**: 138–143, 1994
  - 41) **Reibel S, Nadi S, Benmaamar R et al**: Neuropeptide Y and epilepsy: varying effects according to seizure type and receptor activation. *Peptides* **22**: 529–539, 2001
  - 42) **Vezzani A, Michalkiewicz M, Michalkiewicz T et al**: Seizure susceptibility and epileptogenesis are decreased in transgenic rats overexpressing neuropeptide Y. *Neurosci* **110**: 237–243, 2002
  - 43) **Reibel S, Benmaamar R, Lê BT et al**: Neuropeptide Y delays hippocampal kindling in the rat. *Hippocampus* **13**: 557–560, 2003
  - 44) **Wang SJ**: Activation of neuropeptide Y Y1 receptors inhibits glutamate release through reduction of voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> entry in the rat cerebral cortex nerve terminals: suppression of this inhibitory effect by the protein kinase C-dependent facilitatory pathway. *Neuroscience* **134**: 987–1000, 2005
  - 45) **Meurs A, Portelli J, Clinkers R et al**: Neuropeptide Y increases in vivo hippocampal extracellular glutamate levels through Y<sub>1</sub> receptor activation. *Neurosci Lett* **510**: 143–147, 2012
  - 46) **Chan YY, Steiner RA, Clifton DK**: Regulation of hypothalamic neuropeptide-Y neurons by growth hormone in the rat. *Endocrinology* **137**: 1319–1325, 1996
  - 47) **Minami S, Kamegai J, Sugihara H et al**: Growth hormone inhibits its own secretion by acting on the hypothalamus through its receptors on neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus and somatostatin neurons in the periventricular nucleus. *Endocr J* **45**(suppl): S19–S26, 1998
  - 48) **Yonezawa T, Mogi K, You Li J et al**: Negative correlation between neuropeptide Y profile in the cerebrospinal fluid and growth hormone pulses in the peripheral circulation in goats. *Neuroendocrinol* **91**: 308–317, 2010
  - 49) **Deltondo J, Por I, Hu W et al**: Associations between the human growth hormone releasing hormone and neuropeptide-Y-immunoreactive systems in the human diencephalon: a possible morphological substrate of the impact of stress growth. *Neuroscience* **153**: 1146–1152, 2008
  - 50) **Kamegai J, Unterman TG, Frohman LA et al**: Hypothalamic/pituitary-axis of the spontaneous dwarf rat: autofeedback regulation of growth hormone (GH) includes suppression of GH releasing-hormone receptor messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* **139**: 3554–3560, 1998
  - 51) **Ben-Ari Y**: Excitatory action of GABA during development: the nature or nature. *Nature Reviews. Neuroscience* **3**: 728–739, 2002
  - 52) **Batten TFC**: Immunolocalization of putative neurotransmitters innervating autonomic regulating neurons of cat ventral medulla. *Brain Res Bull* **37**: 487–506, 1995
  - 53) **Szyndler J, Maciejak P, Turzyńska D et al**: The effects of electrical hippocampal kindling of seizures on amino acids and kynuremic acid concentrations in brain structures. *J Neural Transm* **119**: 141–149, 2012
  - 54) **Pavlov I, Walker MC**: Tonic GABA<sub>A</sub> receptor-mediated signalling in temporal lobe epilepsy. *Neuropharmacology* 2012, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.003, Published online
  - 55) **Mayerhofer A, Höhne-zell B, Gamel-Didelon K et al**: Gamma-aminobutyric acid (GABA): a para-and/or autocrine hormone in the pituitary. *FA SEB* **15**: 1089–1091, 2001
  - 56) **Grönbladh A, Johansson J, Nyberg F et al**: Recombinant human growth hormone affects the density and functionality of GABA<sub>B</sub> receptors in the male rat brain. *Neuroendocrinology* 2012, doi: 10.1159/000339821 *J. Neuroendocrinol.* 2012, Published online
  - 57) **Castro-Alamancos MA, Torres-Aleman I**: Long-term depression of glutamate-induced gamma-aminobutyric acid release in cerebellum by insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 7386–7390, 1993
  - 58) **Sharland M, Burch M, McKenna WM et al**: A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* **67**: 178–183, 1992

- 59) **Nagaki S, Ito Y, Osawa M**: Two cases of generalized seizures during growth hormone therapy. *J Tokyo Wom Med Univ* **77**: 573-577, 2007
- 60) 太田正法, 斎藤朋洋, 廣瀬衣子ほか: けいれんで発見された重症型成長ホルモン分泌不全症の1例. *日  
児誌* **115**: 155-156, 2011
- 61) **Kato K, Suzuki M, Kanno H et al**: Distinct role of growth hormone on epilepsy progression in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurochem* **110**: 509-519, 2009
-