

## カレントレビュー

## 1. 内分泌

## b. プロラクチンと産婦人科内分泌

武 谷 雄 二

## プロラクチン (PRL) の歴史

PRL は1928年に牛下垂体前葉抽出物中にウサギの乳汁分泌を促進する物質として初めて記載され, さらに Riddle et al. によりハト嚙嚢の刺激の程度を定量化する生物学的測定法が開発された. PRL は長い間成長ホルモン (GH) と別個のものか論議されてきたが1971年に至り GH とは異なったものとして単離され<sup>1)</sup> 1980年にはその遺伝子が決定された.

## PRL の構造

ヒト PRL は199個のアミノ酸よりなる分子量約23,000の蛋白ホルモンで15~40%の PRL に糖鎖が付加している (glycosylated PRL). PRL の一部は分解され8kDa と16kDa として存在する. 後者は PRL 受容体への結合能に関し intact PRL と異なった生物活性を有するがその生物的意義は不明である. また, glycosylated PRL の生物活性は non-glycosylated PRL よりは低く, さらに免疫活性も若干低下するため RIA による測定の際, glycosylated PRL の比率が高いと過小評価される. glycosylated PRL は免疫グロブリンと

結合し胎盤に移行し胎児発育に関与する可能性が示されている. その他リン酸化 PRL も知られている. PRL は下垂体前葉由来の細胞株の増殖を促進するのに対しリン酸化 PRL は逆に抑制する<sup>2)</sup>. 血中に存在する PRL をゲル濾過すると23kDa 以外56kDa, 150kDa のものが存在する. 56kDa は PRL の dimer と考えられる. 150kDa は, PRL 又はそれ以外の物質が混在した aggregates と推定されている. 生物活性は分子量と共に低下する. 臨床的に150kDa の PRL が増加した高 PRL 血症例で正常の卵巢機能を有することが報告されているが<sup>3)</sup>, これは150kDa PRL の生物活性が極めて弱いためである.

PRL は GH や human placental lactogen (hPL) と生物活性, 免疫学的活性さらにアミノ酸配列などに共通性が高く共通の祖先の遺伝子から派生したものと考えられ, これらを総称して PRL/GH family と呼ばれている. アミノ酸配列の相同性は hPRL/hGH : 26%, hPRL/hPL : 27%, hGH/hPL : 85% と特に GH と hPL との間で高い<sup>4)</sup>. これらの塩基配列の相違より PRL と GH は  $392 \times 10^6$  年前に, GH と hPL は  $10^7$  年前に分離したと推論される. なお PRL と GH の遺伝子は各々 6 番目と17番目の染色体上に存在する.

## PRLの産生

PRLは下垂体前葉の mammotroph (lactotroph)より分泌される。mammotrophは好酸性の顆粒を含有する。GH産生細胞(somatotroph)も好酸性であり、下垂体前葉中の好酸性細胞の62.5%がGHを産生するのに対し、PRLは1.7%を占めるのみで残りは両者を分泌する。個体発生において mammotrophは somatotrophから mammosomatotrophを経て分化するといわれている。PRLはpre PRLとして産生され、signal peptidesが除去されゴルジ装置において糖鎖が付加する。PRLは分泌顆粒内に貯えられ次第に細胞膜の付近に移動する。PRLは主として上位より分泌抑制的な制御を受け、通常は産生されると速やかに分泌され下垂体内のturn overが極めて早いホルモンである。そのため正常下垂体内のPRL含量は約100 $\mu$ gでGHの1/50以下である。

## 下垂体外 PRLの産生

PRLは下垂体以外に脱落膜組織<sup>5)</sup>や子宮筋層<sup>6)</sup>からも産生分泌される。羊水中には母体血中より高濃度のPRLが存在するがこれは脱落膜に由来する。脱落膜でのPRL遺伝子のコード領域は下垂体PRLと同一である。しかしmRNAは下垂体のそれよりも150塩基大きい。これは、いずれの遺伝子も第1 exonはコード

されないが両者で第1 exonの部位が異なり脱落膜では下垂体よりさらに8kb上流にあるためである。したがって、両者のpromoterも異なるため産生調節因子も異にする。なおリンパ球でもPRLが産生されるが遺伝子は脱落膜と同様である<sup>7)</sup>。

脱落膜PRLは下垂体のように分泌顆粒としては存在しない。脱落膜はprogesteroneの作用により一旦脱落膜変化をとげると自律的にPRLを分泌する。ヒト胎盤には脱落膜PRLの産生分泌を刺激又は抑制する物質が存在する。lipocortinも脱落膜PRLの産生分泌を抑制する autocrine/paracrine 因子とされている一方、IGF-1, インスリン, endothelin, relaxinなどは分泌促進的に作用する<sup>8)</sup>。以上のごとく脱落膜PRLは、脱落膜自体や胎盤に由来する物質により局所的に産生分泌の調節がなされていると推定される。

## 下垂体 PRLの分泌調節 (表1)

### (1) PRL分泌抑制因子

下垂体前葉ホルモンの中でPRLは通常例外的に上位からの抑制因子により分泌が調節されている。このため下垂体茎部切断により下垂体前葉ホルモンの中でPRL分泌のみが亢進する。生理的なPRL分泌抑制因子は現在dopamineとされている。dopamineはdopamineのD<sub>2</sub>受容体を介しcAMP含量を減

表1 PRL分泌の調節因子

	抑制因子	刺激因子
視床下部を介する因子	dopamine GABA GAP endothelin-3 somatostatin	TRH VIP, PHI serotonin $\beta$ -endorphin, enkephalin substance P, histamine neurotensin, GnRH
下垂前葉における autocrine/paracrine 因子	FGF (acute phase)	angiotensin II, galanin, VIP, FGF, EGF, TNF
上記以外の因子	PRL	estrogen, oxytocin

少させて作用を発揮する, PRL 遺伝子の promoter 領域には cAMP-responsive element が確認されている. dopamine は cAMP 以外に細胞内 Ca 含量を減少させ膜の活動電位の放出を抑制することにより PRL 放出を制止するという機序を有する. ラットに PRL を投与すると PRL 分泌は抑制される<sup>9)</sup>. これは PRL の short feed back loop によるものであり, PRL は視床下部の PRL 受容体に作用し dopamine の産生と turn over を促進することによる. PRL はまた autocrine 的に自らの分泌を調節する. GABA ( $\gamma$ -aminobutylic acid) も PRL 分泌を抑制するが, その力価は dopamine の 1/100 程度である. somatostatin はエストロゲンにより惹起される PRL 分泌を抑えるといわれている. GnRH と同一の遺伝子にコードされ GnRH と共に分泌される GAP (GnRH associated peptide) は dopamine と同程度の PRL 分泌抑制効果をもつと注目されたが, 最近では, その効果が疑問視されている<sup>10)</sup>.

## (2) PRL 分泌促進因子

PRL の分泌は睡眠, 授乳, 妊娠, 運動, 性交, ストレスなどの諸因子により亢進する. PRL の分泌の亢進には dopamine による PRL 分泌抑制作用を解除する以外に PRL 分泌を促進する因子も関与している.

PRL の産生分泌を促す主要な因子はエストロゲンであり, エストロゲンは PRL の mRNA を増量させる. PRL 遺伝子の enhancer 領域付近に estrogen responsive element (ERE) が同定されているが, いわゆる steroid receptor に結合する部分に共通な pallindrome 構造でなく, 別の転写促進因子を必要とする可能性もある<sup>11)</sup>. 女性は男性よりも PRL 値の基礎値が高いことや妊娠中に PRL 値が上昇するのはエストロゲンの作用により説明されている. エストロゲンは mammothroph の大きさや数をも増加させる. エストロゲンは, somatotroph を

mammomatotroph へ, それをさらに mammothroph に転換させる. エストロゲンはまた dopamine の抑制作用を軽減し, TRH の PRL 分泌作用を増強するが, これはエストロゲンが mammothroph における dopamine と TRH 受容体を各々減少又は増加させることと関連している.

TRH は下垂体レベルで PRL 分泌を促し, 原発性甲状腺機能低下で高 PRL 血症を呈するのは内因性の TRH 分泌亢進による. TRH の下垂体門脈血中濃度は PRL 分泌と相関するという報告もあるが, TRH の抗体を投与しても TSH 分泌は抑制されるが PRL 分泌は影響を受けず生理的 PRL 分泌促進因子としての TRH はいまだ議論の余地がある. VIP (vasoactive intestinal peptide) およびそれを共に産生される PHI (peptide-histidine-isoleucine) も PRL 分泌を促進し抗 VIP 抗体は授乳による PRL 分泌に影響する. その他 serotonin は in vivo で PRL 分泌を促進するが dopamine の合成阻害による可能性がある. 最近, 下垂体後葉中に PRL 分泌を促進する物質の存在が示され oxytocin 又は vasopressin-neurophysin 前駆体に由来する 39 個のアミノ酸よりなるペプチドが当該物質とされているがいまだ確定していない. これ以外にも PRL 分泌を刺激するものとして  $\beta$ -endorphin, met 又は leu-enkephalin, dynorphin,  $\alpha$  又は  $\beta$ -neoendorphin, bradykinin などの脳内活性物質や EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), TNF (tumor necrosis factor) など多数の物質が報告されているが生理的意義は不明である. また, angiotensin II は下垂体において, autocrine/paracrine 機序で PRL 分泌を促進するとされている. また, galanin は下垂体においてエストロゲンにより発現が誘導され mammothroph の増殖と PRL 分泌を刺激する. 臨床的に PRL 分

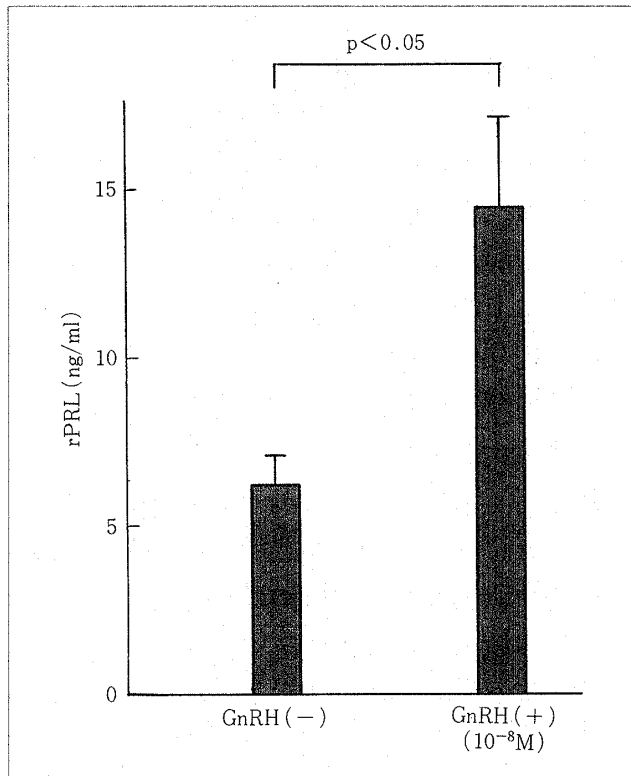


図1 ラット下垂体前葉細胞培養系における  
GnRHのPRL分泌促進効果

泌はGnRH投与により変動することが知られているが<sup>12)</sup>下垂体前葉細胞培養系でもGnRHはPRL分泌を増加させる(図1)。

### PRLの作用機序

PRLは特異的受容体を介して作用を発揮する。PRL受容体は乳腺、肝、腎、副腎、性腺、子宮、胎盤、視床下部、リンパ球など幅広く分布する。受容体は細胞膜以外にゴルジ装置、ライソゾーム、エンドソームなどにも存在する。

PRL受容体の遺伝子は5番目の染色体上にありGH受容体とも類似しており、さらにいずれも造血に関わるサイトカインの受容体との共通性があり、super-familyを形成している。すなわち、G-CSF, erythropoietin, GM-CSF, interferonなどの受容体もPRL受容体と同じgroupに属する<sup>13)</sup>。ラット肝のPRL受容体はextracellular, transmembrane, cytoplasmic

と三つのdomainよりなり、各々210, 24, 51個のアミノ酸より構成される。ヒトでも肝癌よりPRL受容体がクローン化されたがcytoplasmic domainはラットより大きい。ラットでもlong formの受容体の存在が判明し、これらは受容体遺伝子のalternative splicingによると推定される。PRL受容体のsizeによりPRLとの親和性も異なり、また細胞内信号伝達系も異なると推測される。PRLの受容体が動物種や組織間でvariationがあることがPRLの生物作用の多様性を引き出しているのであろう。PRLの受容体はPRL自体によりup-regulateされているといわれていたが、その後抗PRL抗体の産生によるartifact又はPRLの作用によりみかけ上受容体の増量と判定されたという反論もある。エストロゲンはPRL受容体の産生を翻訳と転写の両方のレベルで高めることが知られている。なお、霊長類のGHはPRL受容体と結合する。しかしGHがPRL様作用を発揮するか否かは組織により異なる。

### PRLの信号伝達系

PRLの多彩な作用にはいくつかの伝達系の関与が示唆される。この領域の研究は遅れているが現在のところG蛋白が関与する伝達系が主要なものとされている。また、lymphomaの細胞株ではPRLはNa<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>の交換がPRLの増殖促進作用に関わっていると推定されている。PRL受容体自体はリン酸化は受けないが細胞内のいくつかの蛋白のリン酸化は生じている。PRLの増殖作用にはc-myc, actin, interferon-regulatory factor 1, などの増殖関連物質の遺伝子の翻訳の亢進なども知られている<sup>14)</sup>。

### PRL分泌の生理的変動

#### (1) 日内変動

PRLは約95分の周期で律動性に分泌されて

いる。これに、さらに日内変動が加わり夜間睡眠中には基礎値は上昇する。なお、ラットにおいて下垂体剔除し下垂体を腎被膜に移植すると高PRL血症状態となるが依然としてPRLは律動性に分泌されることより、PRLの分泌のリズムは、視床下部からの信号よりはmammothrophに内在するものと考えられる。

## (2) ストレス

PRL分泌は麻酔、手術、運動、インスリンによる低血糖などで亢進する。特にストレスに対する感受性は男性より女性の方が高い。ストレスによるPRL分泌には $\beta$ -endorphinなどのオピオイドやhistamineやarginine vasopressinなどの関与が推定されている。

## (3) 生殖各期におけるPRL分泌の変化

一般にPRLは女性の方が男性より高くしかも性成熟期にある女性で高い。これはエストロゲンによるとされている。月経周期においては、排卵期に軽度な上昇をみることがあり、また黄体期には卵胞期より若干高値を示す傾向があるがいずれも正常内の変動である。妊娠によりPRL値は上昇を開始し妊娠末期には非妊時の10倍ほどの高値をとる。陣痛開始と共にPRLは低下し分娩約2時間前に底値を示す。分娩後再度上昇し分娩後約2時間でpeak値をとり、その後再び下降する。産褥期にはPRLの基礎値は産褥3～4週間で非妊時レベルとなるが授乳ごとに反射的に分泌が高まる。なお、乳頭の刺激は非妊女性において、あるいは時に男性においても速やかなPRL分泌を惹起する。

## PRLの作用

### (1) 比較内分泌学的にみたPRLの作用

PRLは比較生物学的には脊椎動物がその進化の過程でさまざまな環境の変化を経験してきたが、それに適応し種の存続に貢献したホルモンと位置付けられる。魚類においては、浸透圧調節作用、両生類では水辺への移動 (water

drive) や変態抑制、鳥類では哺乳行動や渡りの衝動、脂肪蓄積、爬虫類では成長促進や抗生殖刺激作用、哺乳類では乳腺の発達、乳汁産生、性腺刺激など種に応じて実に多彩な作用を発揮している。この中で比較的共通なものは浸透圧調節、生殖、生長などである。ここでは哺乳類におけるPRL作用を述べる。

## (2) PRLの中枢への作用

PRLは視床前野に作用して哺育行動を起こすことが示唆されており、この際エストロゲンの共存が不可欠である<sup>1)</sup>。なお、視床前野はエストロゲンによるPRL分泌の上昇に関わる領域でもあり、視床前野はいわば“母性の中枢”ともいえる領域である。なお、PRL様免疫活性物質は視床下部に存在しており、特に正中基底部では高濃度である。これは分子量24Kでしかも下垂体摘除後でもその含量は不変であり、またストレスにより減量するなど下垂体PRLの産生調節とは異なっている。脳内のPRL産生細胞はエストロゲン受容体を有し生殖機能との関連が注目されているが、最近GnRH分泌を刺激

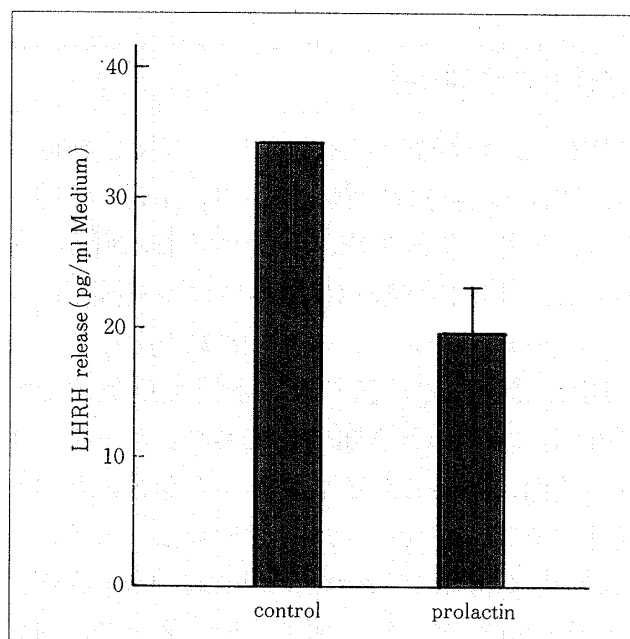
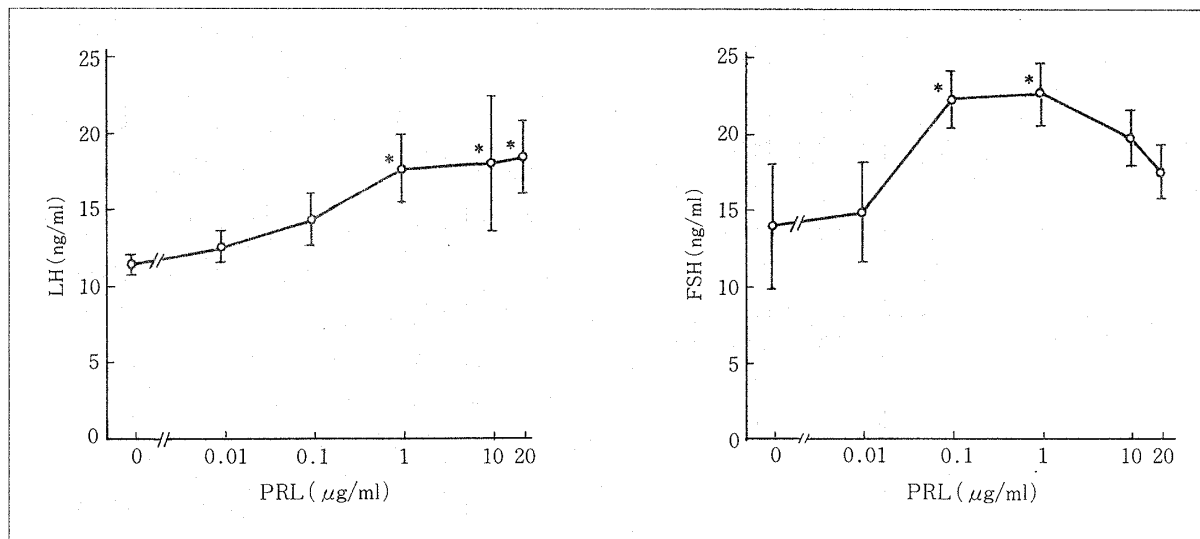


図2 PRL投与の視床下部組織のLHRH分泌能に及ぼす影響



下垂体前葉細胞培養系における  
PRL の LH 分泌促進効果。  
\* $p < 0.05$  vs control

下垂体前葉細胞培養系における  
PRL の FSH 分泌促進効果。  
\* $p < 0.05$  vs control

図 3

することが指摘されている<sup>17)</sup>。臨床的に高 PRL 血症では性腺機能が抑制されることが知られている。ラットにおいて PRL を投与すると視床下部よりの GnRH 分泌は抑制される<sup>9)</sup> (図 2)。

### (3) 下垂体における PRL の作用

下垂体前葉において mammotroph は gonadotroph と近接して存在しており、両者の間で相互に影響を及ぼしていることが推定される。前述のごとく GnRH は mammotroph に作用するが、胎児下垂体組織培養系で GnRH を添加すると mammotroph の分化が誘導される<sup>18)</sup>。これは GnRH により産生された LH の  $\alpha$  subunit によるとされている。一方、PRL は下垂体の細胞培養系で LH と FSH の分泌を促進する<sup>19)</sup> (図 3)。なお、PRL が過剰になると下垂体において GnRH により up-regulate される GnRH 受容体数を減ずる可能性がある<sup>20)</sup>。

以上のごとく、PRL は本来は gonadotropin と密接に相互作用を営みつつ性機能系の調節に関与しているが過剰に分泌されると性機能系に障害的に作用するといえる。

### (4) 卵巣における PRL 作用

卵巣の顆粒膜細胞や黄体で PRL 受容体の存在が確認されている。ラット顆粒膜細胞において PRL は progesterone 分泌を刺激し estradiol の分泌は反対に抑制する。これは PRL の FSH による aromatase 活性の誘導を阻害する作用によると考えられる<sup>21)</sup>。げっ歯類においては、PRL は黄体機能の維持や発現に関わっている。PRL は FSH が存在しなくても黄体細胞の LH 受容体を発現させ、PRL 分泌を阻害すると LH 受容体は減少する。しかし、羊、牛、ヒトなどにおいては PRL の黄体賦活作用に関し、いまだ定見は得られていない。ヒトにおいて PRL は in vitro で hCG と共同して黄体からの progesterone 分泌を刺激するが単独では無効という報告もある。また PRL を極端に低下せしめると黄体機能不全が招来される<sup>22)</sup> ことよりヒトにおいても PRL は黄体機能を活性化する可能性が高いがその作用は微量の PRL で充分なようである。

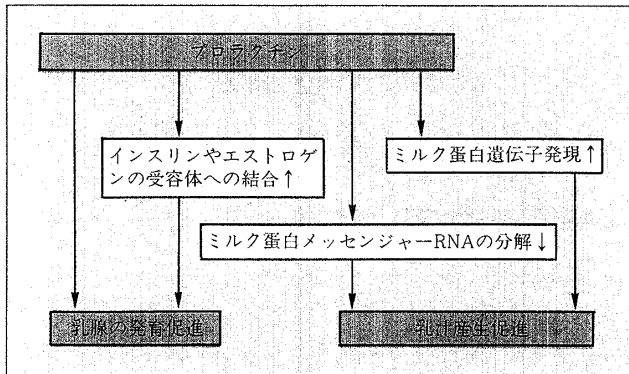


図4 プロラクチンの乳腺に対する作用

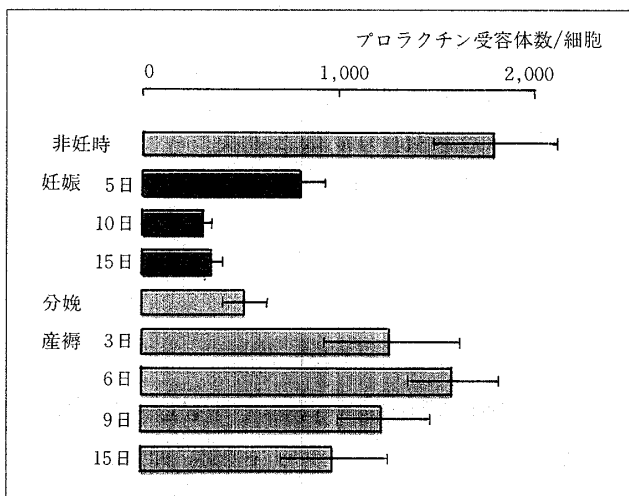


図5 妊娠・産褥期のプロラクチン受容体数の変化 (マウス)

### (5) 乳腺における PRL 作用

乳腺細胞の分化と乳汁産生に PRL は不可欠な物質である<sup>23)</sup>が、乳腺の増殖には GH 並びそれにより産生される IGF-1の方が重要である。PRL の作用を図 4 に示したが PRL は乳腺において long form の PRL 受容体を介して作用を発揮する。妊娠中には高濃度の性ステロイドホルモンの存在のため PRL 受容体の発現が抑制されており(図 5)、分娩後胎盤由来の性ステロイドホルモンが消失することにより速やかに PRL 受容体が発現し、PRL による乳汁産生が生起する。

### (6) PRL による浸透圧調節

進化の過程で PRL の浸透圧調節作用は最も

中心的な作用である。個体発生は系統発生のプロセスを反復するがヒトにおいても胎児では PRL が浸透圧を調節しているという傍証がある。卵膜を用いた in vitro 実験系で PRL は胎児側の卵膜に作用して胎児から母体側への水分の移行を低下させ、この作用は PRL の抗体により阻害される<sup>24)</sup>。これにより羊水が低張となっても胎児は脱水状態を免れることになる。

PRL は腎で産生され、しかも PRL 受容体の存在がヒトで知られている。PRL は腎近位尿管に結合するがヒトでの作用は明らかでない。ラットでは腎に PRL を注入すると水、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>の排出を低下させる。PRL はヒトでは汗のクロールの濃度を変化させることが示されている。

### (7) PRL の免疫系に対する作用

以前より下垂体剔除 rat においては、胸腺が退縮し PRL 又は GH の投与により回復することが知られていた<sup>25)</sup>。また PRL や GH はリンパ球の増殖を促し、この作用を利用して PRL の bioassay 法が確立している。bromocriptine を投与するとリンパ球の反応性の減弱や T 細胞の増殖抑制、サイトカインの産生低下などをもたらす。これまでの研究で PRL は液性免疫と細胞性免疫の双方を賦活することが明らかにされている。

PRL はリンパ球の増殖と interleukin-2 受容体の発現を促すことが判明している<sup>26)</sup>。他方、リンパ球は PRL 分泌能を有することが報告され、リンパ球においては PRL は autocrine/paracrine 機序で作用している可能性がある。ラットのリンパ腫においては PRL が核の受容体に結合することが増殖に必要であり、他臓器における作用機序とは異なっていると推測される。

### (8) PRL のその他の作用

PRL は Langerhans 島に作用しインスリン分泌を刺激するといわれている。さらに Lan-

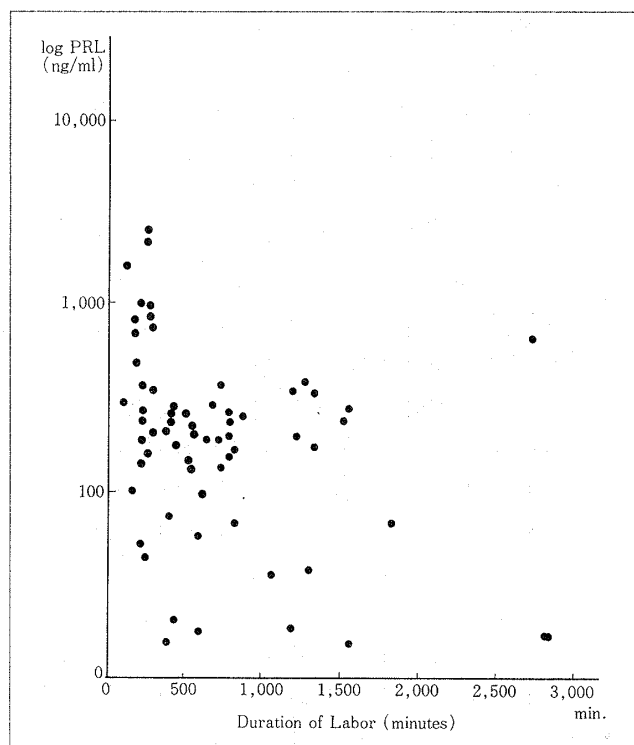


図6 分娩時間と羊水中プロラクチン濃度との相関

gerhans 島の細胞増殖作用も認められ<sup>27)</sup>、妊娠中の PRL 分泌亢進は、母体のインスリン必要量の増加に応ずる機序とも考えられる。脱落膜由来の PRL は羊水中に流入するが、陣痛発来後の羊水中 PRL 値は発来前と比較し有意に低下し、しかも陣痛後の時間経過と共に低下する(図6)。脱落膜の PRL 含量も陣痛発来後低下する。PRL は卵膜からの prostaglandin 産生を制御することにより陣痛発来に関与していると考えられる<sup>28)</sup>。

#### 文 献

1. Lewis UJ, Singh RNP, Seavey BK. Human prolactin: Isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 44: 1169—1176
2. Krown KA, Wang Y-F, Ho TWC. Prolactin isoform 2 as an autocrine growth factor for GH3 cells. *Endocrinology* 1992; 131: 595—602
3. Anderson AN, Pederson H, Djursing H. Bioactivity of prolactin in women with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982; 38: 625—628
4. Cooke NE, Coit D, Shine J, Baxter JD, Martial JA. Human prolactin. *J Biol Chem* 1981; 256: 4007—4016
5. Clements J, Whitfield P, Cooke NE. Expression of the prolactin gene in human decidua-chorion. *Endocrinology* 1983; 112: 1133—1134
6. Gellersen B, Bonhoff A, Hunt N, Bohnet HG. Decidua-type prolactin expression by human myometrium. *Endocrinology* 1991; 129: 158—168
7. Pellegrini I, Lebrun J-J, Ali S, Kelli PA. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1023—1031
8. Thrailkill KM, Golander A, Underwood LE. Insulin stimulates the synthesis and release of prolactin from human decidua cells. *Endocrinol* 1991; 124: 3010—3014
9. Taketani Y, Hayashi N, Kugu K, Mizuno M. Effect of prolactin administration on LH, FSH and GnRH in ovariectomized rats. In: Mizuno M, Mori T, Taketani Y, et al., eds. *Role of Prolactin in Human Reproduction*. Karger Basel, 1988; 91—100
10. Wormald PJ, Abrahamson MJ, Seeburg PH. Prolactin-inhibiting activity of GnRH associated peptide in cultured human pituitary cells. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 149—155
11. Waterman ML, Adler S, Nelson C. A single domain of the estrogen receptor confers deoxyribonucleic acid binding and transcriptional activation of the rat prolactin gene. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 14—21
12. Kugu K, Taketani Y, Mizuno M. Changes in prolactin levels caused by luteinizing hormone releasing hormone. *Endocrinol Jpn*



- 1988; 35: 545—548
13. *Bazan JF*. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6934—6938
  14. *Yu-Lee L-Y, Hrachovy JA, Stevens AM, Schwarz LA*. Interferon-regulatory factor 1 is an immediate-early gene under transcriptional regulation by prolactin in Nb2 T cells. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 3087—3094
  15. *Shin SH, Reifel CS*. Adenohypophysis has an inherent property for pulsatile prolactin secretion. *Neuroendocrinol* 1981; 32: 139—144
  16. *Bridges RS, Numan M, Ronsheim PM*. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated female rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8003—8007
  17. *Azad N, Duffner L, Paloyan EM*. Hypothalamic prolactin stimulates the release of luteinizing hormone-releasing hormone from male rat hypothalamus. *Endocrinol* 1990; 127: 1928—1933
  18. *Begeot M, Hemming FJ, Dubois PM*. Induction of pituitary lactotroph differentiation by luteinizing hormone  $\alpha$  subunit. *Science* 1984; 226: 566—568
  19. *Kugu K, Taketani Y, Mizuno M*. Stimulatory action of prolactin on gonadotropin secretion in vitro. *Endocrinol Jpn* 1989; 36: 509—514
  20. *Garcia A, Herbon L, Barkan A*. Hyperprolactinemia inhibits gonadotropin-releasing hormone stimulation of the number of pituitary GnRH receptors. *Endocrinol* 1985; 117: 954—959
  21. *Dorington J, Gore-langton RE*. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 1981; 290: 600—602
  22. *Schul KD, Geiger W, Del Pozo E, Künzig HJ*. Pattern of sexual steroid, prolactin and gonadotropic hormones during prolactin inhibition in normally cycling women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 561—566
  23. *Taketani Y, Oka T*. Hormonal regulation of the synthesis of casein and  $\alpha$ -lactalbumin in a primary mammary cell culture system. *Horm Metab Res* 1986; 18: 117—123
  24. *Tyson JE*. The evolutionary role of prolactin in mammalian osmoregulation: Effects on fetoplacental hydromineral transport. *Semin Perinatol* 1982; 6: 216—228
  25. *Kelly KW, Brief S, Westly HJ*. GH3 pituitary adenoma cells can reverse thymic aging in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5663—5667
  26. *Viselli SM, Stanek EM, Mukherjee P*. Prolactin induced mitogenesis of lymphocytes from ovariectomized rats. *Endocrinol* 1991; 129: 983—990
  27. *Brelje TC, Sovenson RL*. Role of prolactin versus growth hormone on islet B cell proliferation in vitro: Implications for pregnancy. *Endocrinol* 1991; 128: 45—57
  28. *Kinoshita T, Taketani Y, Mizuno M*. A decline in prolactin levels in amniotic fluid and decidua at term pregnancy after the initiation of labour. *J Endocrinol* 1991; 130: 151—153