反芻動物におけるビタミンDとカルシウム代謝

Horst, R. L., Reinhardt, T. A., Goff, J. P.

National Animal Disease Center, Agricultural Research Service

U. S. Department of Agriculture ^{a)}

1. ビタミンD₃とビタミンD₂代謝

アメリカではビタミンD₃とビタミンD₂は、家畜の飼料や人の食べ物の添加剤として利用されている。ビタミンD₃は脊椎動物で合成されるビタミンDであり、一方ビタミンD₂は主として植物で合成される形態のビタミンDである。また、ビタミンD₃は、植物中でも自然に合成されるものであり、特にアルファルファでは総ビタミンDの1%ほどをビタミンD₃が占めている²²⁾。ただ、その他の種類の植物中にビタミンD₃がどの程度含まれているかについてはいまだ知られていない。そのため、夜行性の草食動物は、ビタミンDの主要な供給源をビタミンD₂から得ることとなるが、一方、ほとんどの昼行性の動物ではビタミンD₃がビタミンDの主要な供給源となるのであろう。

これらの発見後短期間の間に、多くの哺乳類ではビタミンD₂とビタミンD₃とは同じ生物活性を有していることや、鳥類や米大陸の猿はビタミンD₂とビタミンD₃とを識別してビタミンD₃の方を好んで利用していることが、ほぼ明らかとなった。^{27, 49)}。最近の研究では、高度の分析技術や高感度活性の^[3H]—ビタミンD'sを応用することによって、哺乳類におけるビタミンD₂とビタミンD₃との代謝の違いについてさらに明らかになってきている。最も注目すべきこととしては、豚や牛がビタミンD₂をはっきりと識別できることで、またラットもビタミンD₂を選択できることが分かってきた²⁰⁾。これらの同様の実験やさらに最近の研究では²⁶⁾、鶏がビタミンD₂を識別してビタミンD₂の代謝産物である25-hydroxyvitamin D₂ (以下、25D₂)や1,25-dihydroxyvitamin D₂ (以下、1,25D₂)へ代謝されて行くことが分かってきている。

また、ビタミンD₂やビタミンD₃の側鎖の代謝に関しては多くのことが知られている。例えば、ビタミンDが活性化するためには、肝臓で25位水酸化反応を受けて、さらに腎臓で1 α 位の水酸化を受ける(図1)。この1,25D (これは、1,25D₃と1,25D₂のどちらかを意味する)は、ビタミンDの中では唯一、標的細胞に対して生物学的代謝活性を有するものといえる。この1,25Dは、腎臓での生成と血中濃度が、CaやPのような無機成分の必要性に応じてコントロールされているため、真のステロイドホルモンとして位置づけされている。

ビタミンD₃の活性化は、肝臓で25位水酸化反応によって25D₃を生成し、次いで腎臓で1 α 位水酸化反応を発現して、ビタミンD₃の活性型である1,25Dを生じることで開始される。25D₃と1,25D₃の異化作用は、C₂₄位の酸化によって発現する^{31, 47)}。その後、C₂₄を酸化された代謝産物は、さらにC₂₃が酸化されて^{35, 40)}、最終的にはC₂₃とC₂₄の間で開裂が起きる⁸⁾。また、異化作用としてはC₂₆の酸化とLactoneの生成という副経路もある^{24, 48)}。

ビタミンD₂活性の主要な代謝経路は、ビタミンD₃と同様に、C-25位の水酸化によって25D₂を生成することで開始される。さらに他の経路としては、C-24位の水酸化によって24D₂を生成するものも発見されている。その後、24D₂と25D₂は、いずれも1,25D₃と同様に1 α 位が水酸化されて1,24D₂と1,25D₂となり、標的細胞に作用する。25D₂と1,25D₂のこの後の代謝は、従来までの古典的なビタミンD₃の代謝系とは若干異なっている。例えば、25D₂と1,25D₂の24位水酸化誘導体はよく知られているところである^{23, 28)}。代謝の結果として生成された24,25D₂や1,24,25D₂では、さらにC₂₈やC₂₆が水酸化される³⁹⁾。しかしながら現在まで、24-ketoやC₂₃位の酸化されたビタミンD₂の代謝産物はいずれも検出されていない。ビタミンD₂のC₂₂ alkene基やC₂₄(S) methyl基は、これらの古典的な代謝系にお

Horst, R. L., Reinhardt, T. A. and Goff, J. P.
Vitamin and calcium metabolism in ruminants.
Tohoku J. Vet. Clin., No.12, 12-18 (1989)
a) P. O. Box 70, Ames, IA 50010, U. S. A.

図1. ビタミンD₃代謝(矢印は主な生理的経路を示す)

ける側鎖の酸化反応を明らかに阻止している。また、化合物の24D₂（恐らく1, 24D₃も同様であろう）もC25位の水酸化反応に対する基質とはなり難い。むしろ、これらの代謝産物は、C26位水酸化反応を促進させて³⁰⁾、24, 26D₂や1, 24, 26D₂を生成することとなる。

2. 1, 25Dの細胞内作用機構

ステロイドホルモンとしての1, 25Dは、Caのホメオスタシスや細胞の増殖と分化、さらには免疫細胞の機能を調節している⁴⁶⁾。1, 25Dの作用は、細胞内の1, 25Dレセプター蛋白（VDR）に媒介されている。また1, 25Dは、主としてビタミンD結合蛋白と結合して血中を循環しており、遊離で存在しているのは典型的には5%以下である。遊離型のもは、その性質が脂溶性のために全ての細胞に自由に取り込まれる。しかし、そのホルモンは、細胞内に1, 25Dのレセプターが存在している標的組織にのみ蓄積される（図2）。また、他のス

テロイドホルモンのレセプターと同様に、VDRは1, 25Dに対しては高親和性を有しているが、VDR合成の調節ホルモンと結合する容量（capacity）は低いと言われている¹⁶⁾。標的組織内では、占有されたVDRが特異性のあるDNAやレセプターの結合部位に結合しているために、1, 25D₃のVDRへの結合親和性は高い。この相互作用（interaction）は、mRNAの転写を介して特異的な遺伝子発現を誘発しないしは抑制することとなる¹⁶⁾。最終的に、この相互作用は、標準的な標的組織である小腸や骨および腎臓によるCaの恒常性維持に応じて、蛋白合成が特異的に調節される。

VDRの数（numbers）の調節は、1, 25Dに対する細胞の応答を調節するという重要な働きを有している。何故なら、細胞内の1, 25Dの生物活性は細胞内のVDR数に比例しているからである¹⁶⁾。数種 of ホルモン（retinoic acid や glucocorticoids および estrogen）は、VDRの合成を促進させるといわれており¹⁶⁾、このことが特異組織では1, 25Dに

対する細胞内応答を増加させる。VDRの一つのユニークな特徴に、1, 25Dそれ自身によるVDRの自己調節機能がある。1, 25Dは、1, 25Dによる量的な関係からVDRを調節しているとともに、VDRの後転位リン酸化反応を介しての質的關係の両方から1, 25DはVDRを調節している¹⁶⁾。

VDR発現（expression）の直接的なホルモン調節に加えて、VDRの濃度は種々の生理的因子によって調節されている。我々は、成熟（maturation）や加齢がVDRの発現を明瞭に抑制することを、ラットおよび牛の小腸や骨で観察している^{11, 21)}。このラットや牛で良くみられる加齢によるVDR発現の減少は、小腸におけるCa吸収の明瞭な減少と深く関係している^{15, 18, 19)}。加齢によるVDR発現の抑制は、加齢した動物における1, 25Dの刺激に対する反応性の低下に、一部原因している¹¹⁾。一方、妊娠と泌乳は、小腸と乳腺におけるVDR発現を明瞭に増加させる^{21, 41)}。小腸のVDRはラッ

図2. 1, 25-dihydroxyvitamin Dの作用機序

トと牛の両方共に3倍(?)にまで上昇し、かつ乳腺でのVDRの増加も平行して見られる。乳腺のVDR濃度は泌乳が開始されると劇的に上昇する。これらの観察から、Caの要求が増大している期間にはVDRが上昇していることを示唆されているものと言える。

標的組織のVDR数が、カルシウムクライシス(crisis)またはカルシウムストレス(stress)に対する動物の生物学的反応を一部決定していることは現在までの多くの研究から明らかとなっている。組織のレセプター濃度が高ければ高いほど、ホルモンに対する反応性もまた増大する。ただし、1, 25Dの代謝、すなわち組織中の半減期が、ホルモンに対する生物学的反応性の大きさを結果的に決定していることを警告しておかなければならない。1, 25Dは、VDRの生成を刺激するほかに、1, 25Dを不活化する能力を有する酵素の生成をもまた刺激する。従ってビタミンD-23や24ハイドロキシラーゼのような不活化酵素が、1, 25Dを代謝して不活化型にする能力によって、1, 25Dに対する細胞の反応性を調節する重要な因子ではないかと考えられてきた^{16, 23, 36, 45)}。最近我々はこのことを証明した。1, 25Dの増加は、VDR生成を刺激する一方でこれらのハイドロキシラーゼをも著明に増加させる。そして実際には、細胞内VDR数の増加しても細胞の反応性を増大しない。なぜなら、ホルモンが細胞内に侵入するのと同じくらいの速さで酵素がホルモンを不活化することができるため、こうなると1, 25Dに対するVDR結合は減退して生物学的反応性も低下する^{43, 44)}。1, 25D₃に対する生物学的反応性がVDRの増加を介して真に発現するのは、これらの酵

素がビタミンDのアナログやケトコナゾール(ketoconazole)により阻害された場合^{43, 44)}、あるいはVDRが不活化酵素を誘発しない種々のホルモンや生理学的状態によって増加したときである。

VDR機能の調節は、明らかに複雑に多くの因子が絡み合った過程である。しかしながら、最近行われている鳥類や哺乳類のVDR cDNAのcloningやsequencing技術²⁾が、この複雑な過程を解きあかす道具を提供しつつあり、おそらく家畜におけるカルシウム関連疾患の理解に衝撃を与えることであろう。

3. Ca調節と乳熱

Ca調節機構の模式図は、図3に示した。泌乳期における血漿Caの一定濃度の維持は、注目すべき研究課題である。泌乳期間中に牛乳9000kgを生産する乳牛は、牛乳中へ11.07kgのCaと8.56kgのPを分泌する。飼料からのCa利用率を38%、Pを45%として考え合わせると、この乳牛は泌乳のために、平均90-100gのCaと60-70gのPを毎日摂取しなければならない。そして維持のためには、25-30gのCaと15-20gのPが供給されなければならない。泌乳初期の数週間における乳牛は、食餌からの吸収量よりも乳や糞尿へ消失する量が多く、Caはマイナスバランスとなる。このことは、腸管からのCa吸収機構が泌乳に十分適応していないこととか、乾物摂取量が正常なときより少なくなっていることなどがその理由として挙げられる³⁷⁾。正常な血漿Ca濃度を維持するには負のCaバランスは、骨と小腸からのCa吸収によってまかなわれる。骨からのCa利用は、PTHと1, 25Dの両者により促進され、小腸からの吸収は1, 25Dのみによって調節されている。乾乳期における血漿Caへの補給機構は、比較的不活発である^{37, 38)}。分娩初期にはどの乳牛も小腸と骨が適応するまでである程度の低Ca血症を経験する。この適応現象は、低Ca血症に陥ることにより血漿PTHと1, 25Dの劇的な上昇によって始まる。小腸のCa吸収が明瞭に上昇するまでには1, 25Dの刺激は約24時間の時間が必要とされる^{6, 10, 25)}。骨の吸収(破骨細胞の補充と活性化)はPTHの刺激があつてから約48時間までは明瞭には増加しない¹²⁾。乳熱牛ではこの適応は48時間よりも長い。これらの牛ではCaの乳房への流出が、小腸と骨からの適応を開始する前に細胞外と血漿のCa濃度を死亡させてしまう値にまで低下させてしまう。静脈内へのCa注

Calcium Homeostasis 500 Kg Cow

(+) = Stimulates (-) = Inhibits

図3. 泌乳牛におけるカルシウムホメオスタシス

射（通常は Ca 8-11 g）は、適応が開始するまでは有効である。なぜ多くの牛が乳熱に陥るのかについて説明するために、従来から多くの理論が提出されてきている。PTH か 1, 25D 分泌の不全が、本症の原因であると初期には言われていたが、しかしこの仮説は否定された。なぜなら、非乳熱牛に比べ乳熱牛の血中の PTH と 1, 25D の循環レベルが高いことが明かとなったからである^{18, 19, 34}。同様にカルシトニンの過剰生産が乳熱を引き起こすと考えられたが、しかしこれも乳熱牛では証明されなかった^{33, 46}。

我々の研究室での最近の研究¹³では、乳熱には10%程度は別のタイプがあり、そのタイプでは 1, 25D の生産が遅れるかあるいは不十分なものである。この症候群のものは乳熱経験牛に見られる（単純な症例よりも静脈内 Ca を多く必要とする）。これらの牛の有効な 1, 25D の生産は、最終的には行われる。

4. 乳熱の原因とその予防

乳熱牛は多くの場合、PTH と 1, 25D の生成は十分行われているが、小腸、骨、腎の標的組織が Ca 制御ホルモンに対する反応性を欠いていることに原因があると言われてきた。例えば、泌乳の Ca 要求量に対する小腸と骨の Ca 吸収の適応力は、年齢の増加と共に低下する。ヘレホード種はほとんど乳熱にはならない。この種の小腸と骨の適応は Ca 要求に対して速やかに反応する。この適応は年齢の増加とともにゆるやかとなり低 Ca 血症に対する適応も遅くなる。同様にラットにおいても年齢の増加と共に Ca 吸収能力は減少する¹⁷。この吸収能力の減少は、1, 25D の生産の低下と 1, 25D への反応

性の低下の両方を意味している。我々の研究室での予備実験では小腸と骨の VDR の数はラット、牛のいずれも年齢とともに減少することを見ている。これは 1, 25D に対する反応性が低下していることを示唆している²¹。

乾乳期に Ca を 100 g / 日以上与えると乳熱の発生は増加する⁵。妊娠末期の胎児の Ca 要求量は乳牛では 31 g / 日でよい。分娩前に高 Ca 食餌（>100 g / 日）にすると Ca の吸収は受動的になる。食餌からの能動的 Ca 吸収と骨吸収の機構は、恒常的に抑制されて休止する^{3, 32}。その結果、分娩時には骨あるいは小腸の Ca 吸収機構を利用することが出来ず、その機構が活性化するまでには数日を要するため低 Ca 血症を発現し易くなる。

分娩前の高 P 食餌（>80 g / 日）もまた乳熱や低 Ca 血症を引き起こす^{29, 42}。高 P 食は血液中の P 量を増加させる結果、腎の 1, 25D の酵素を抑制することとなる⁵⁰。1, 25D の生成を抑制すると、小腸の Ca 吸収機構をも低下させてしまう。低 Ca 食（<20 g / 日）を妊娠末期の最後の 1 週間与え、分娩後に高 Ca 食にすると劇的に乳熱の発生を防止できる。要求量より少ない Ca 食を与えると Ca バランスがマイナスとなり、分娩前の Ca ホメオスタシス機構を促進させる。このことにより、分娩直後から食餌の Ca を効率的に利用でき、かつ骨からの Ca の利用も発現させることが出来るようになる。分娩前の陽陰イオンのバランス（ときに飼料の酸やアルカリとして論じられる）は乳熱発生に影響を与えられている^{4, 7}。高陽イオン食、特に Na, K は乳熱を誘発し易く、高陰イオン食、特に Cl, S は予防となる。分娩前に食餌中の陰イオン含量を増加させると、血漿 1, 25D 濃度は増加する⁹。このデータは、陰イオン食の反応機構が分娩前の 1, 25D の生成を高める能力によるものであり、これは低 Ca 食の予防機構と同様である¹⁴。P を含有している乳熱予防のアルカリバランス食は、文献から得られたデータとは相関を有していない（表 1）。分娩前に P を加えると乳熱を引き起こす^{45, 46}。一般に Ca 含量とアルカリ度は乳熱発症と相関性を示す。我々は Ca とアルカリ度が乳熱の一因となるが、P が乳熱の陰イオンとはならないであろうと考えている。

終わりに当たって、イオンバランスについて一つの提案をする。すなわち、Ca や P, Na, K はアルカリ性となり、S と Cl は酸性となると考えられる⁴⁶。このイオンバランスから計算すると、8000 meq 以上の過剰アルカリイ

表1. 産褥麻痺の発生率におよぼす分娩前給与飼料中のカルシウム、磷および酸度の影響*

牛 番 号	摂 取 量 (g/日)		アルカリ度†		アルカリ-アルカリ度‡		イオンバランス§		産褥麻痺の発生率
	Ca	P	(meq/d)		(meq/d)		(meq/d)		
5	10	10	+	120	+	820	+	930	0
4	39	26	—	255	+	2025	+	2549	0
19	93	32	—	1720	+	4280	+	3950	0
5	86	10	+	120	+	4630	+	4740	0
6	34	28	+	3010	+	4900	+	5623	83
5	10	82	+	2380	—	3950	+	6100	0
9	145	26	—	255	+	2025	+	7849	11
94	83	48	+	3210	+	9850	+	9325	80
7	120	30	+	2510	+	8240	+	9477	0
94	99	43	+	3400	+	9210	+	9740	2
19	86	34	+	4480	+	8040	+	9866	47
10	140	28	+	3010	+	10200	+	10923	40
20	150	75	+	1870	+	4850	+	11310	85
7	120	60	+	3460	+	6290	+	11395	29
7	120	90	+	4410	+	4340	+	13313	57

* Reinhardt et al. (1986) による。

† アルカリ-アルカリ度 = $(Na + K) - (S + Cl)$.

‡ アルカリ度 = $(Ca + Mg + Na + K) - (S + Cl + P)$.

§ イオンバランス = $(Ca + 1/3 P + Na + K) - (S + Cl)$.

オンを供給するような分娩前の食餌は乳熱を引き起こす危険があると言える。食餌の酸性化(NH_4Cl , $CaCl_2$, $MgCl_2$, $MgSO_4$ の添加)は、乾物摂取量を低下させる傾向がある。これらの塩類の嗜好性を高めるにはトータルとしての混合比を考えて行くべきであり、特に NH_4Cl には注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Armbricht, H. J., Zenser, T. J. and Davis, B. B. (1980). Effect of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and calcium-binding protein in young and adult rats. *Endocrinology*, 106 : 469-474.
- 2) Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Pike, J. W., Shine, J. and O'Malley, B. W. O. (1988). Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc. Nat. Acad., USA*, 85 : 3294-3298.
- 3) Black, H. E., Capen, C. C. and Yarrington, J. T. (1973). Effect of a high calcium prepartal diet on calcium homeostatic mechanisms in thyroid glands, bone and intestine of cows. *Lab. Invest.*, 29 : 437-448.
- 4) Block, E. (1984). Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever. *J. Dairy Sci.*, 67 : 2939-2948.
- 5) Boda, J. M. and Cole, H. H. (1956). Calcium metabolism with special references to parturient paresis (milk fever) in dairy cattle. A review. *J. Dairy Sci.*, 39 : 1027-1031.
- 6) Braithwaite, G. D. (1978). The effect of $1-\alpha$ -hydroxycholecalciferol on calcium and phosphorus metabolism in the lactating ewe. *Brit. J. Nutr.*, 40 : 387-392.
- 7) Ender, F., Dishington, I. W. and Helgebostad, A. (1971). Calcium balance studies in dairy cows under experimental induction and prevention of hypocalcaemic paresis puerperalis. *Z. Tierphysiol. Tierernähr., Futtermittelk.*, 28 : 233-256.
- 8) Esvelt, R. P., Schnoes, H. K. and DeLuca, H. F. (1979). Isolation and characterization of 1α -hydroxy-23-carboxytetranorvitamin D₃: A major metabolite of $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Biochemistry*, 18 : 3977-3983.
- 9) Gaynor, P. J., Mueller, F. J., Miller, J. K. et al. (1989). *J. Dairy Sci.* (in press).
- 10) Goff, J. P., Horst, R. L., Travis, E., Littledike, E. T., Boris, A. and Uskokovic, M. R. (1986a). Bone resorption, renal function and mineral status in cows treated with $1, 25$ -dihydroxycholecalciferol and its 24-fluoro analogues. *J. Nutr.*, 116 : 1500-1510.
- 11) Goff, J. P., Horst, R. L. and Reinhardt, T. A. (1988). Doudenum and colon $1, 25$ -dihydroxyvitamin D ($1, 25$ - $(OH)_2D$) receptor. *Proc. Workshop Vitamin D 1988, 7th (Vitamin D. Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology. Norman, A. W. et al. eds.)*, 246-247, Walter de Gruyter and Co., Berlin/NY.
- 12) Goff, J. P., Littledike, E. T. and Horst, R. L. (1986b). Effect of synthetic bovine parathyroid hormone in dairy cows: Prevention of hypocalcaemic parturient paresis. *J. Dairy Sci.*, 69 : 2278-2289.
- 13) Goff, J. P., Reinhardt, T. A. and Horst, R. L. (1989). Recurring hypocalcemia of bovine parturient paresis is associated with failure to

- produce 1,25 dihydroxyvitamin D. *Endocrinology*, 125 : 49—53.
- 14) Green, H. B., Horst, R. L., Beitz, D. C. and Littledike, E. T. (1981). Vitamin D metabolites in plasma of cows fed a prepartum low-calcium diet for prevention of parturient paresis. *J. Dairy Sci.*, 64 : 217—226.
- 15) Hansard, S. L., Comar, C. L. and Plumlee, M. P. (1954). The effects of age upon calcium utilization and maintenance requirements in the bovine. *J. Anim. Sci.*, 13 : 25—36.
- 16) Haussler, M. R., Mangelsdorf, D. J., Komm, B. S., Terpening, C. M., Yamaoka, K., Allegretto, E. A., Baker, A. R., Shine, J., McDonnell, D. P., Hughes, M., Weigel, N. L., O'Malley, B. W. and Pike, J. W. (1988). Molecular biology of the vitamin D hormone. Recent Progress in Hormone Research, 44 : 263—305.
- 17) Horst, R. L. (1986). Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 69 : 604—614.
- 18) Horst, R. L., DeLuca, H. F. and Jorgensen, N. A. (1978). The effect of age on calcium absorption and accumulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal mucosa of rats. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 1 : 29—33.
- 19) Horst, R. L., Jorgensen, N. A. and DeLuca, H. F. (1978). Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in parturient dairy cows. *Am. J. Physiol.*, 235 : E634—E637.
- 20) Horst, R. L., Napoli, J. L. and Littledike, E. T. (1982). Determination in the metabolism of orally dosed ergocalciferol and cholecalciferol by the pig, rat and chick. *Biochem. J.*, 204 : 185—189.
- 21) Horst, R. L. and Reinhardt, T. A. (1988). Changes in intestinal 1,25-dihydroxyvitamin D receptor during aging, gestation and pregnancy in rats. *Proc. Workshop Vitamin D 1988*, 7th (Vitamin D. Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology. Norman, A. W. et al., eds.), 229—230, Walter de Gruyter and Co., Berlin/NY.
- 22) Horst, R. L., Reinhardt, T. A., Russell, J. R. and Napoli, J. L. (1984a). The isolation and identification of vitamin D₂ and vitamin D₃ from *Medicago sativa* (Alfalfa plant). *Arch. Biochem. Biophys.*, 231 : 67—71.
- 23) Horst, R. L., Reinhardt, T. A., Ramberg, C. F., Koszewski, N. J. and Napoli, J. L. (1986). 24-hydroxylation of 1,25-dihydroxyergocalciferol. An unambiguous deactivation process. *J. Biol. Chem.*, 261 : 9250—9256.
- 24) Horst, R. L., Wovkulich, P. M., Baggiolini, E. G., Uskokovic, M. R., Engstrom, G. W. and Napoli, J. L. (1984b). (23S)-1,23,25-trihydroxyvitamin D₃: Its biologic activity and role in 1 α , 25-dihydroxy-26, 23-lactone biosynthesis. *Biochemistry*, 23 : 3973—3979.
- 25) Hove, K. (1984). Effects of 1 α -hydroxylated metabolites of cholecalciferol on intestinal radio-calcium absorption in goats. *Brit. J. Nutr.*, 51 : 157—164.
- 26) Hoy, D. A., Ramberg, C. J., Jr. and Horst, R. L. (1988). Evidence that discrimination against ergocalciferol by the check is the result of enhanced metabolic clearance rates for its mono- and dihydroxylated metabolites. *J. Nutr.*, 118 : 633—638.
- 27) Hunt, R. D., Garcia, F. G. and Hegsted, D. M. (1967). A comparison of vitamin D₂ and D₃ in new world primates. I. Production and regression of osteodystrophia fibrosa. *Lab. Anim. Care*, 17 : 222—234.
- 28) Jones, G., Schnoes, H. L., Levan, L. and DeLuca, H. F. (1980). Isolation and identification of 24-hydroxyvitamin D₂ and 24,25-dihydroxyvitamin D₂. *Arch. Biochem. Biophys.*, 202 : 450—457.
- 29) Julien, W. E., Conrad, H. R., Hibbs, J. W. and Crist, W. L. (1977). Milk fever in dairy cows. VIII. Effect of injected vitamin D₃ and calcium and phosphorus intake on incidence. *J. Dairy Sci.*, 60 : 431—436.
- 30) Koszewski, N. J., Reinhardt, T. A., Napoli, J. L., Beitz, D. D. and Horst, R. L. (1988). 24, 26-dihydroxyvitamin D₂: a unique physiological metabolite of vitamin D₂. *Biochemistry*, 27 : 5785—5790.
- 31) Kumar, R., Schnoes, H. K. and DeLuca, H. F. (1978). Rat intestinal 25-hydroxyvitamin D₃—and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃—24-hydroxylase. *J. Biol. Chem.*, 253 : 3804—3809.
- 32) Mayer, G. P. (1972). A rational basis for the prevention of parturient paresis. *Oklahoma Vet. Med. Ass.*, 14 : 2—17.
- 33) Mayer, G. P., Blum, J. W. and Deftos, L. J. (1975). Diminished prepartal plasma calcitonin concentration in cows developing parturient hypocalcemia. *Endocrinology*, 96 : 1478—1485.
- 34) Mayer, G. P., Ramberg, C. F., Kronfeld, D. S., Buckle, R. M., Sherwood, L. M., Aurbach, F. R. and Potts, J. T. (1969). Plasma parathyroid hormone concentrations in hypocalcemic parturient cows. *Am. J. Vet. Res.*, 30 : 1587—1597.
- 35) Napoli, J. L. and Horst, R. L. (1983). C (23)-oxidation, converging pathways of intestinal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ metabolism identification of 24-keto-1,23,25-trihydroxy-vitamin D₃. *Biochemistry*, 22 : 5848—5853.
- 36) Napoli, J. L., Pramanik, B. C., Royal, R. M., Reinhardt, T. A. and Horst, R. L. (1983). Intestinal synthesis of 24-keto-1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J. Biol. Chem.*, 258 : 9100—9107.
- 37) Ramberg, C. F., Johnson, E. K., Fargo, R. D. and Kronfeld, D. S. (1984). Calcium homeostasis in cows with special reference to parturient hypocalcemia. *Am. J. Physiol.*, 246 : R698—R704.
- 38) Ramberg, C. F., Kronfeld, D. C. and Wilson, G. D. A. (1975). Regulation of calcium metabolism in cattle during growth, lactation, and change in diet. In: *Digestion and Metabolism in the Ruminant* (McDonald, I. W. and Warner, A. C. I., eds.), 231—242, Univ. New Engl. Publ. Unit, Armidale, Aust.
- 39) Reddy, G. S. and Tserng, K. Y. (1986). Isolation and identification of 1,24,25-trihydroxyvitamin D₂, 1,24,25,28-tetrahydroxyvitamin D₂ and 1,24,25,26-tetrahydroxyvitamin D₂: New metabolites of 1,25-dehydroxyvitamin D₂ produced in the rat kidney. *Biochemistry*, 25 : 5328—5336.

- 40) Reddy, G. S., Tserng, K., Thomas, B. R., Dayal, R. and Norman, A. W. (1987). Isolation and identification 1, 23-dihydroxy-24, 25=26, 27-tetranovitamin D₃, a new metabolite of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ produced in rat kidney. *Biochemistry*, 26 : 324-331.
- 41) Reinhardt, T. A. and Conrad, H. R. (1980a) . Specific binding protein for 1, 2-dehydroxyvitamin D₃ in bovine mammary gland. *Arch. Biochem. Biophys.*, 203 : 108-116.
- 42) Reinhardt, T. A. and Conrad, H. R. (1980b). Mode of action of pharmacological doses of cholecalciferol during parturient hypocalcemia in dairy cows. *J. Nutr.*, 110 : 1589-1590.
- 43) Reinhardt, T. A. and Horst, R. L. (1989a) . Ketoconazole inhibits self-induced metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and amplifies 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor up-regulation in rat osteosarcoma cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 272 : 459-465.
- 44) Reinhardt, T. A. and Horst, R. L. (1989b). Self-induction of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ metabolism limits receptor occupancy and target tissue responsiveness. *J. Biol. Chem.*, 264 : 15917-15921.
- 45) Reinhardt, T. A., Horst, R. L., Engstrom, G. W. and Atkins, K. B. (1988a). Ketoconazole potentiates 1, 25-dihydroxyvitamin D₃-directed up-regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in rat. *Proc. Workshop Vitamin D 1988*, 7th (Vitamin D. Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology. Norman, A. W. et al., eds.), 233-234, Walter de Gruyter and Co., Berlin/NY.
- 46) Reinhardt, T. A., Horst, R. L. and Goff, J. P. (1988b). Calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis in ruminants. *Vet. Clin. North Am., Food Anim. Practice* (Herdt, T. H., ed.), 4 : 331-350, W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA.
- 47) Reinhardt, T. A., Napoli, J. L., Beitz, D. C., Little-dike, E. T. and Horst, R. L. (1982). 1, 24, 25-trihydroxyvitamin D₃: A circulating metabolite in vitamin D₃-treated bovine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 213 : 163-168.
- 48) Reinhardt, T. A., Napoli, J. L., Praminik, B., Little-dike, E. T., Beitz, D. C., Partridge, J. J., Uskokovic, M. R. and Horst, R. L. (1981). 1 α -25, 26-trihydroxyvitamin D₃: An in vivo and in vitro metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry*, 20 : 6230-6235.
- 49) Steenbock, H., Kletzien, S. W. F. and Haplin, J. G. (1932). The reaction of the chicken to irradiated ergosterol and irradiated yeast as contrasted with the natural vitamin D of fish liver oils. *J. Biol. Chem.*, 97 : 249-264.
- 50) Tanaka, Y. and DeLuca, H. F. (1973). The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch. Biochem. Biophys.*, 154 : 566-574.

本文中で使用した略号：

25-D₃, 25-hydroxycholecalciferol ; 25D₂, 25-hydroxyergocalciferol ; 24D₂, 24-hydroxyergocalciferol ; 24,25-D₂, 24, 25-dihydroxyergocalciferol ; 24, 25-D₃, 24, 25-dihydroxyergocalciferol ; 1, 25-D₃, 1, 25-dihydroxycholecalciferol ; 1, 24-D₂, 1, 23-dihydroxyergocalciferol ; Ca, calcium; P, phosphorus.

(内藤善久訳)

注：本総説は平成元年8月26日、岩手大学農学部で獣医学科主催のもとに開催された Horst 博士の講演会の講演資料を邦訳したものである。