

## [原著] ビタミンD受容体の遺伝子多型と骨成長

南谷 幹史

(1997年12月20日受付, 1998年1月8日受理)

### 要 旨

ビタミンDは骨芽細胞, 破骨細胞, 軟骨細胞の分化増殖を制御すると報告されている。VDR遺伝子エクソン2には転写開始点と考えるATGが2つ存在し最初のATGに遺伝子多型が認められる。このエクソン2遺伝子多型の意義について検討した。対象は最終身長に達した18-20歳健常女性90名, 13歳健常男女159名, 身長が-1.5SD以下の24名。身長, 骨密度, 骨代謝マーカーを測定し, エクソン2遺伝子多型はPCR-SSCP法, PCR-RFLP法, PCR-direct sequence法により検討した。エクソン2のalleleの発現を検討するためheterozygoteの単核球よりRNAを抽出しRT-PCRを行い, SSCP法, RFLP法にて解析した。①エクソン2遺伝子多型の頻度はCC(ACG): 37%, CT(ATG/ACG): 51%, TT(ATG): 12% (n=249)。②身長との関係: 18-20歳女性, 13歳男女では共にCTの身長はCC, TTに比し有意に高い。身長が-1.5SD以下の群ではCTの頻度が低い。③骨密度との関係: エクソン2遺伝子多型と腰椎骨密度との間に有意な関係はない。大腿骨頸部骨密度はCCがCT, TTに比し優位に低い。④骨代謝マーカーとの関係: 血中iPTHはTTが18.1pg/mlと有意に低い。⑤RT-PCR-SSCP法によるエクソン2遺伝子多型heterozygoteの2本のalleleの発現の検討: ATGのバンドがACGのバンドの1.5-6倍強く認められた。以上よりVDRエクソン2遺伝子多型は身長を規定することが判明した。

**Key words:** 遺伝子多型, 最終身長, 成長, 軟骨細胞, ビタミンD受容体

略語一覧: Alp: alkaline phosphatase	RFLP: restriction fragment length polymorphism
BMAD: bone mineral apparent density	SSCP: single strand conformation polymorphism
BMD: bone mineral density	TmP/GFR: renal tubular maximal rate of phosphorus reabsorption in relation to the glomerular filtration rate
Ca: calcium	TRAP: tartrate-resistant acid phosphatase
Cre: creatinine	%TRP: the percentage of tubular reabsorption of phosphorus
1, 25 D <sub>3</sub> : 1, 25 dihydroxyvitamin D <sub>3</sub>	U-cAMP: urinary cyclic AMP
HS-PTH: mid region specific high sensitive parathyroid hormone	U-Pyr: urinary pyridinoline
Intact PTH: intact parathyroid hormone	U-Dpr: urinary deoxypyridinoline
P: phosphorus	VDR: vitamin D receptor
PCR: polymerase chain reaction	
PICP: procollagen I carboxy-terminal propeptide	

千葉大学医学部小児科学講座

Kanshi MINAMITANI: Difference in Bone Growth Associated with Vitamin D Receptor Gene Polymorphism.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University, Chiba, 260-8670.

Received December 20, 1997, Accepted January 8, 1998.

## I. 緒 言

ビタミンDは肝・腎で25位ならびに1位の水酸化を受け1, 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1, 25D<sub>3</sub>)となりホルモンとして作用する。その作用は主に、消化管からCa, Pを吸収し骨成長を支えることと軟骨細胞・骨芽細胞の増殖と分化抑制である。作用はビタミンD受容体(VDR)を介して行われる[1,2]。

ビタミンD受容体遺伝子の構造を図1に示す。ビタミンD受容体はステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属し、グルココルチコイド受容体や、エストロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体などと非常に相同性が高く、DNA結合部位とホルモン結合部位が存在する[2]。ビタミンD受容体遺伝子のエクソン2には翻訳開始codonとなりうるATGが2つ存在し、最初のATGにACGという遺伝子多型が存在し、遺伝子型がACGの場合は3個アミノ酸の数が少ないビタミンDが作られる[3,4]。エクソン2はzinc finger domainを構成しDNAと結合する部分をcodeするエクソンであり、この多型は機能的に重要であることが予測される。

この遺伝子多型の意義を明らかにするため、身長、骨密度、各種骨代謝マーカーとの関係を検討した。

## II. 対象と方法

- ① 健常日本人女性の年齢と腰椎骨密度の関係は、10歳を過ぎると年齢と共に急速に骨密度を獲得し、15歳でプラトーとなり最大骨密度に達し、1.02g/cm<sup>3</sup>と成人女性のレベルになる。このことから最終身長、最大骨密度に達し、かつ環境因子の影響の少ないと考えられる18-20歳の健常女性90名を対象とした[5]。
- ② ①で得られる知見が若年期から認められるか否かを検討する目的として、13歳健常男女159名(男:72, 女:87)で検討した。
- ③ 身長分布が異なる集団として、1992年学校統計により身長が-1.5SD以下である内分泌学的に正常な24名(6-10歳)で検討した。

被験者並びに両親の承諾を得た後、以下の検討を行った。

- ① 身長はstandard stadiometerを用い測定した。
- ② 骨密度はHologic QDR-1000を用い、腰椎(L2~L4)・大腿骨頸部骨密度を測定した。
- ③ 各種骨代謝マーカーは18-20歳女性90名のうち49名より早朝空腹時採血採尿を行い測定した。
- ④ ビタミンD受容体遺伝子エクソン2の遺伝子多型の検討は末梢血よりDNAを抽出した後、エクソン2をはさむ形でイントロン1及び2にプライマー2a, 2bを設定しPCRを行い、得られた265塩基対のPCR産物をSSCP法、PCR-direct sequencing法、およびGGATGを認識する制限酵素である*Fok I*で消化されるかどうかをRFLP法にて解析した(図1)[3,4]。
- ⑤ RT-PCR-RFLP法にてATG, ACG2つのalleleの発現を検討した。

統計解析はスチューデントのt検定、 $\chi^2$ 独立性の検定を用いて行った。

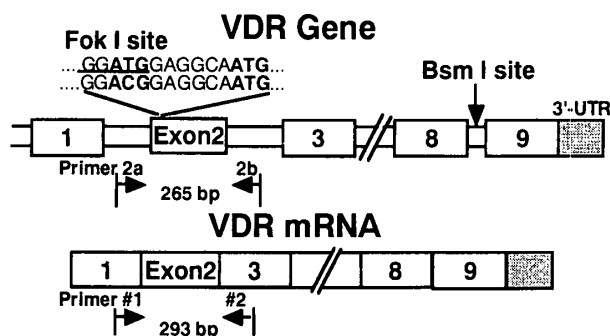


図1 ビタミンD受容体遺伝子構造

## III. 結 果

図2に genomic DNAのPCR産物のdirect sequence, SSCP, RFLPを示す。翻訳開始codonとなりうるATGが2つ存在し、最初のATGにACGという遺伝子多型が存在し、ATG/ACG heterozygote, ACG/ACG, ATG/ATGの3型に分かれ、それぞれCC, CT, TTとした。遺伝子型がACGの場合は2つめのATGから翻訳が開

始されるため、3個アミノ酸の数が少ないビタミンDが作られる。SSCPで解析するとCCは下にバンドが一本、CTは二本、TTは上に一本認められる。同様にRFLPで解析すると、CCは全く消化されずに265bpというPCR産物が残り、TTはFok Iにより完全に消化され、CT heterozygoteは一本のみ消化されバンドを二本認める(図2)。

各遺伝子型の頻度はCC: 37%, CT: 51%, TT: 12%であり、alleleの頻度はACG: 0.62, ATG: 0.38となる(n=249)。Eismanらに報告され有名なBsm I遺伝子多型との間にはlinkageは認めなかった(表1) [6-9]。

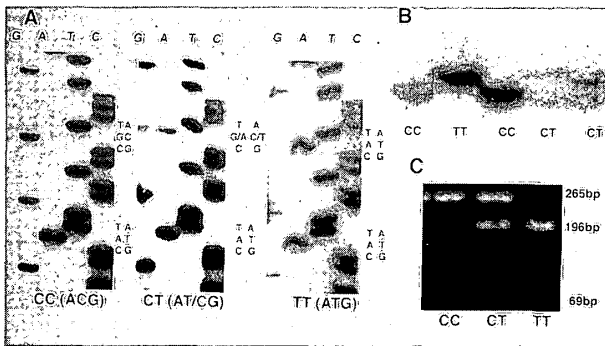


図2 エクソン2遺伝子多型の解析  
A) PCR direct sequence, B) PCR-SSCP,  
C) PCR-RFLP.

表1 エクソン2遺伝子多型とBsm I遺伝子多型の関連

Exon 2		Bsm I			TOTAL
		BB	Bb	bb	
CC(ACG)	1	22	41	64	
CT(AT/CG)	1	19	55	75	
TT(ATG)	0	6	22	28	
TOTAL	2	47	118	167	

身長との関係

- ① 18-20歳女性90名ではCT群が有意に身長が高く、CC群、TT群とは明らかに分布が異なり、平均値もCC、TT群に比べ各々4.4cm、2.7cm高い(CC vs CT,  $P < 0.0001$ : CT vs TT,  $P = 0.0302$ ) (図3, 表2)。
- ② 13歳健常男女159名では同様にCT群がCC群、TT群とはdistributionが異なり、身長が高く弱いながら有意差を認めた(CC vs CT,  $P = 0.0363$ : CT vs TT,  $P = 0.0208$ ) (図4)。
- ③ 身長が-1.5SD以下である24名のエクソン2

遺伝子多型の分布はコントロールと異なり、身長の低いと考えられるCCが多く、身長が高いと考えられるCTが有意に少ない( $P = 0.0171$ ) (表3)。

骨密度との関係

18-20歳女性90名を対象にエクソン2遺伝子多型と骨密度の関係を検討した。腰椎では遺伝子多型との間に有意な関係を認めないが、大腿骨頸部ではCCがCT、TTに比べ有意に骨密度が低い(CC vs CT,  $P = 0.0356$ : CT vs TT,  $P = 0.0248$ ) (図5, 図6, 表4)。

身長の違いによる骨厚の影響を除いた単位体積腰椎骨密度BMADとエクソン2多型の関係を検討したが、各群間に有意差は認めなかった(図7) [10-12]。

遺伝子多型と生化学的データ、骨代謝マーカーとの関係

CC群が%TRPでみた腎尿細管リン再吸収[13]の低下、TT群で尿中カルシウム/クレアチニン比が高値であった(表5)。

TT群の副甲状腺ホルモン値が二つの測定系で有意に低値である( $P < 0.03$ )。他の骨代謝マーカーは1,25D<sub>3</sub>を含め、骨形成マーカー、吸収マーカー共に有意差はなかった。

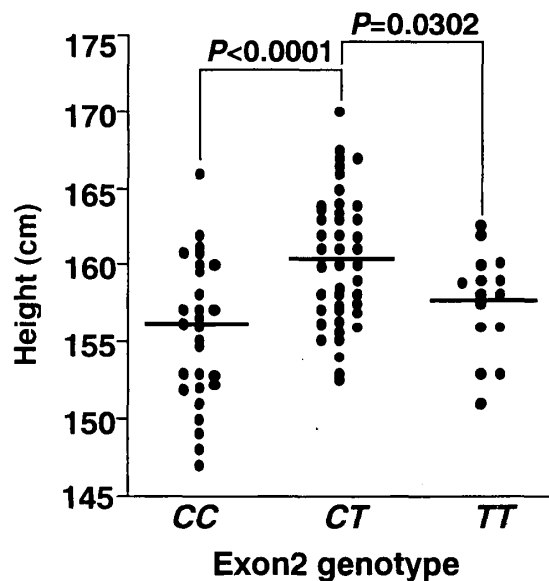


図3 エクソン2遺伝子多型と身長(18-20歳女性)

表2 エクソン2 遺伝子多型と身体所見 (18-20歳健常日本人女性)

Genotype	CC	CT	TT	Mean Difference
Subjects	31	44	15	
Height (cm)	155.9 ± 4.4	160.3 ± 4.3	157.6 ± 3.3	CC/CT*, 4.4, $P < 0.0001$ CT/TT*, 2.7, $P = 0.0302$ CT/CC, TT*, 3.8, $P < 0.0001$
Height SDS	-0.41 ± 0.89	0.48 ± 0.85	-0.06 ± 0.66	
Weight (kg)	50.3 ± 5.2	54.1 ± 5.9	52.1 ± 7.6	CC/CT*, 3.8, $P = 0.0057$
BMI** (kg/m <sup>2</sup> )	20.7 ± 2.0	21.0 ± 2.0	20.9 ± 2.4	ns
Menarche (age)	12y4m ± 1y1m	12y6m ± 1y2m	12y1m ± 1y5m	ns

\*CC/CT, comparison between CC and CT; CT/TT, comparison between CT and TT; CT/CC, TT, comparison between CT and mixed CC and TT.

\*\*BMI, body mass index

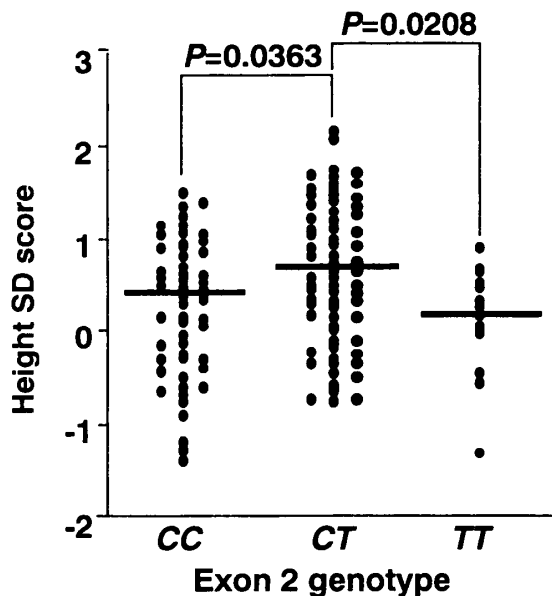


図4 エクソン2 遺伝子多型と身長 (13歳)

表3 -1.5SD 以下の正常低身長児におけるエクソン2 遺伝子多型の分布

Genotype	frequency	control
CC	15 (62%)	38%
CT	5 (21%)	45%
TT	4 (17%)	17%
TOTAL	24	

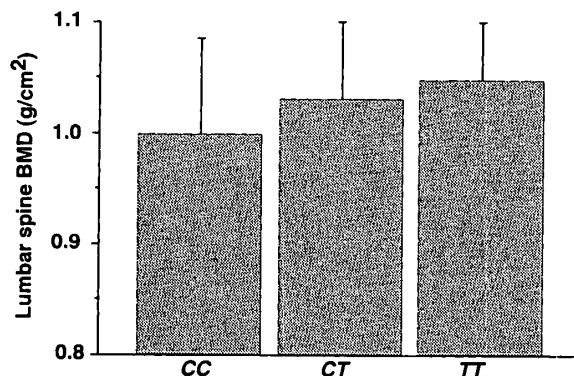


図5 エクソン2 遺伝子多型と腰椎骨密度 (18-20歳女性)

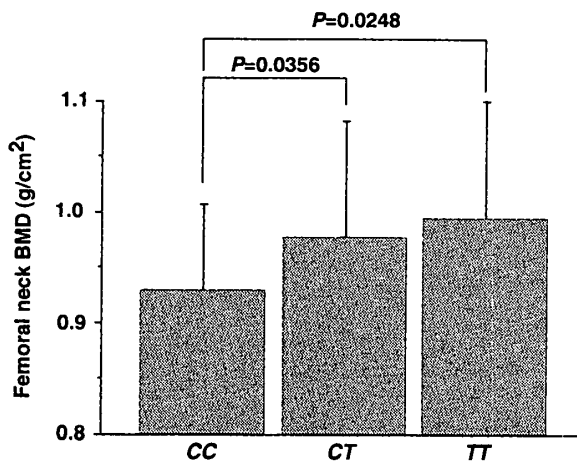


図6 エクソン2 遺伝子多型と大腿骨頸部骨密度 (18-20歳女性)

表4 エクソン2 遺伝子多型と骨密度 (18-20歳健常日本人女性)

Genotype	CC	CT	TT	Mean Difference
Lumbar spine BMD (g/cm <sup>2</sup> ± SEM)	0.998 ± 0.016	1.034 ± 0.015	1.040 ± 0.028	ns
Lumbar spine BMAD (g/cm <sup>3</sup> ± SEM)	0.267 ± 0.004	0.268 ± 0.004	0.273 ± 0.006	ns
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> ± SEM)	0.928 ± 0.014	0.976 ± 0.016	0.995 ± 0.029	CC/CT*, 0.048, P=0.0356 CC/TT*, 0.067, P=0.0248

\*CC/CT, comparison between CC and CT; CC/TT, comparison between CC and TT.

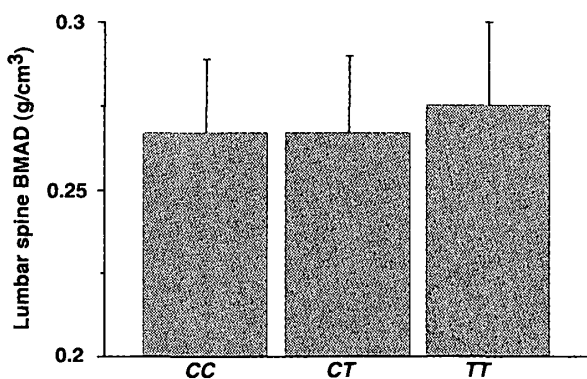


図7 エクソン2 遺伝子多型と腰椎単位体積骨密度 (BMAD) (18-20歳女性)

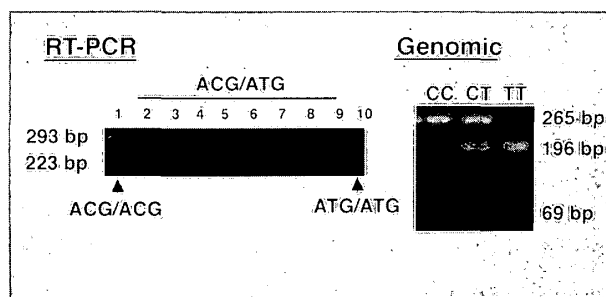


図8 RT-PCR-RFLP 法によるエクソン2 遺伝子多型の2本のalleleの発現

右側の genomic DNA の解析では heterozygote の二本のバンドの濃さが等しいのに対し、mRNA のレベルでは ATG のバンドのほうが1.5倍-6倍多く発現される。

allele の発現の検討

エクソン2 翻訳開始点の遺伝子多型の heterozygote が身長が高いことから ATG/ACG 二つの allele の相対的な発現を検討した。

末梢血単核球を用い RT-PCR-RFLP 法にて解析した。得られた293bp の PCR 産物を制限酵素で切断すると TT は完全に消化され、CC は全く消化されずに残り、CT は消化される ATG と消化されない ACG のバンドを二本認める (図8)。右側に示す genomic DNA の解析では、heterozygote の二本のバンドの濃さが等しいのに対し、mRNA のレベルでは ATG のバンドのほうが1.5倍-6倍多く発現される。SSCP 法でも同様の結果であった。

IV. 考 察

エクソン2 遺伝子多型の各 allele の頻度は ACG : 0.62, ATG : 0.38 であり、Caucasian, 他の日本のグループとほぼ一致しており、この遺伝子多型の分布は2つの人種間で保たれていることが明らかとなった [14,15]。

最終身長に達した18-20歳健常女性では CT heterozygote 群が有意に身長が高かった。13歳健常男女でも同様に CT heterozygote 群が有意に身長が高かった。正常低身長児では CT heterozygote 群の頻度が少なかった。ビタミンD は成長軟骨板、小腸 (カルシウム、リンの吸収を増加させる)、腎臓に働くことから、身長とビタミンD 受容体の遺伝子多型との間に関連があることは予想される。成長軟骨板の軟骨細胞は

表5 エクソン2 遺伝子多型と生化学的検査所見 (18-20歳健常日本人女性49名)

Genotype	CC	CT	TT	Mean Difference
Subjects (No)	19	21	9	
Ca (mg/dl)	8.8 ± 0.2	8.9 ± 0.2	8.8 ± 0.3	ns
P (mg/dl)	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.5	3.8 ± 0.4	ns
TmP/GFR (mg/dl)	4.1 ± 0.5	4.4 ± 0.7	4.1 ± 0.5	ns
%TRP	90.2 ± 2.9	92.3 ± 2.9	92.2 ± 1.7	CC/CT*, 2.1, P=0.0295
U-Ca/Cre	0.07 ± 0.04	0.06 ± 0.04	0.11 ± 0.07	CT/TT*, 0.05, P=0.0200
Alp (IU/l)	119 ± 32	124 ± 33	114 ± 34	ns
Intact osteocalcin (ng/ml)	5.9 ± 1.5	6.1 ± 2.2	5.7 ± 1.1	ns
PICP (ug/l)	140 ± 59	123 ± 28	115 ± 46	ns
TRAP (IU)	4.4 ± 2.5	4.4 ± 1.8	4.8 ± 1.1	ns
U-Pyr/Cre (nmol/mmol Cre)	40.8 ± 7.7	44.0 ± 9.0	43.2 ± 9.2	ns
U-Dpr/Cre (nmol/mmol Cre)	10.1 ± 2.8	11.8 ± 3.3	10.8 ± 2.6	ns
1, 25 D <sub>3</sub> (pg/ml)	50.0 ± 10.9	55.7 ± 14.4	50.7 ± 11.5	ns
Intact PTH (pg/ml)	27.8 ± 17.4	26.2 ± 9.6	18.1 ± 5.9	CT/TT*, 8.1, P=0.0260
HS-PTH (pg/ml)	190 ± 85	175 ± 100	113 ± 54	CC/TT*, 77, P=0.0199
UcAMP (nmol/dIGF)	2.7 ± 0.4	2.7 ± 0.6	2.3 ± 0.7	ns

(mean ± SD). CC/CT, comparison between CC and CT; CC/TT, comparison between CC and TT; CT/TT, comparison between CT and TT.

1, 25D<sub>3</sub>受容体を発現しており, 1, 25D<sub>3</sub>は軟骨細胞の増殖・分化に関与していると報告されている[16-20]。また, 軟骨細胞の増殖・分化は1, 25D<sub>3</sub>と副甲状腺ホルモンにより調節されていることも明らかになっている[19]。このことから, ビタミンD作用の欠失は小児では極度の低身長となることが知られている[1,2]。身長は遺伝的に

強く規定されており, developmental canalizationという遺伝的に決められた曲線に沿って成長する[21-24]。本研究結果は臨床的には両親の平均身長に基づいた児の最終身長の予測をより正確にすることに有用と考えられる。

アミノ酸数が424のビタミンD受容体と427のビタミンD受容体の機能の差異は明らかではな

い。1, 25D<sub>3</sub>に対する親和性に違いはないが、アミノ酸数が427のビタミンD受容体は24-ヒドロキシラーゼのプロモーターのレポータージーンの活性化能は低いという報告[14]と、機能的には同じであるという報告がある[25]。本研究のCT heterozygoteの末梢血単核球を用いた検討ではアミノ酸数が427のビタミンD受容体のmRNA発現量はアミノ酸数が424のビタミンD受容体のmRNA発現量のほぼ2倍であった。

CT heterozygoteが身長が高いこと、二つのallele間でプロモーター活性とmRNA発現に差異があることが予測される。

エクソン2遺伝子多型と腰椎骨密度および単位体積腰椎骨密度の間には関係はなかった。大腿骨頸部骨密度はCC群が有意に骨密度が低かった。Grossらの閉経後のメキシカン-アメリカン女性の検討ではTTが骨密度が低いと報告しているが、閉経年齢に4歳6カ月の相違があり単純には比較できない[15]。ビタミンDノックアウトマウスの検討ではheterozygoteとwild typeの間に骨密度に差はなく、子宮の発育に関係すると報告されている[26]。骨密度は遺伝的因子に加え、運動量、食生活、生活習慣などの環境因子、初経年齢や性ホルモンの影響を強く受けるため、関係が認めにくかったと考えられる。

TT群が有意に副甲状腺ホルモン値が低値であった。ビタミンD受容体遺伝子多型が副甲状腺細胞の機能に関連しているという報告もある[27]。1, 25D<sub>3</sub>、骨形成マーカー、骨吸収マーカーには各群間に有意差はなかった。

本研究において健常日本人ではビタミンD受容体エクソン2転写開始点の遺伝子多型は身長と、血中副甲状腺ホルモンレベルを規定する因子の一つであることが判明した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました千葉大学医学部小児科学講座新美仁男教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究に際し、骨密度測定装置の使用許可を頂きました千葉大学医学部整形外科学講座守屋秀繁教授、後藤澄雄講師、統計解析を御教示頂きました千葉大学医学部

公衆衛生学講座安達元明教授、仁田善雄助手、御指導、御助言を頂きました、千葉大学医学部小児科学講座安田敏行講師をはじめ内分泌研究班の諸先生方に感謝いたします。

## SUMMARY

The function of 1, 25 D<sub>3</sub> in bone development is to regulate the differentiation or proliferation of osteoblastic, osteoclastic and chondrocytic lineage. An A (T/C) G substitution exists in the first of two putative translation initiation sites in exon 2 of VDR gene. We examined the significance of this polymorphism.

We studied the relationship between height, BMD and exon 2 polymorphism in ninety healthy Japanese females aged 18-20 yr, 159 healthy Japanese aged 13 yr and 24 normal short children aged 6-10 yr less than -1.5 SD in height.

BMD was determined by dual energy X-ray absorptiometry. Exon 2 polymorphism was analyzed by PCR-SSCP, and/or PCR-direct sequencing and PCR-RFLP. In 49 women aged 18-20 yr, blood and urine were collected for biochemical analysis.

The frequency of exon 2 polymorphism was genotype CC (ACG/ACG), 0.37; CT (ACG/ATG), 0.51; and TT (ATG/ATG), 0.12. The mean height of subjects with the CT was taller in 18-20 yr and 13 yr groups. CT was less frequent in short children. There was no significant difference in lumbar spine BMD between genotypes. Subjects with CC showed lower femoral neck BMD. TT had lower parathyroid hormone levels.

In conclusion, the exon 2 polymorphism of the VDR gene is one of the major determinants of height.

## 文 献

- 1) Chesney EW: Metabolic bone disease. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Behman RE, Kliegman RM and Arvin AM, editors, 15th ed, pp. 1984-1990, W. B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- 2) Holick MF: Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Favus MJ, ed, 3rd ed, pp. 74-81, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
- 3) Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Pike JW, Shine J and O'Malley BW: Cloning and expression of full-length cDNA

- encoding human vitamin D receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **85**: 3294-3298, 1998.
- 4) Saijo T, Ito M, Takeda E, Huq AHMM, Naito E, Yokota I, Sone T, Pike JW and Kuroda Y: A unique mutation in the vitamin D-dependent rickets type II: Utility of single-strand conformation polymorphism analysis for heterozygous carrier detection. *Am J Hum Genet* **49**: 668-673, 1991.
  - 5) Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT and Heaney RP: Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* **93**: 799-808, 1994.
  - 6) Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN and Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* **367**: 284-287, 1994. (Correction: *Nature* **387**: 106, 1997.)
  - 7) Mundy GR: Boning up on genes. *Nature* **367**: 216-217, 1994.
  - 8) Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC and Christian J: Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* **94**: 2130-2134, 1994.
  - 9) Cooper GS and Umbach DM: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* **11**: 1841-1849, 1996.
  - 10) Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR and Marcus R: Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 1332-1339, 1991.
  - 11) Carter DR, Bouxsein ML and Marcus R: New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* **7**: 137-145, 1992.
  - 12) Takahashi Y, Minamitani K, Kobayashi Y, Minagawa M, Yasuda T and Niimi H: Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: Comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 1248-1253, 1996.
  - 13) Walton RJ and Bijvoet OLM: Normogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* **2**: 309-310, 1975.
  - 14) Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S and Takeda E: A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* **12**: 915-921, 1997.
  - 15) Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R and Feldman D: The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene in associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* **11**: 1850-1855, 1996.
  - 16) Gerstenfeld LC and Shapiro FD: Expression of bone-specific genes by hypertrophic chondrocytes: implication of the complex functions of the hypertrophic chondrocyte during endochondral bone development. *J Cell Biochem* **62**: 1-9, 1996.
  - 17) Kato Y, Shimazu A, Iwamoto M, Nakashima K, Koike T, Suzuki F, Nishii Y and Sato K: Role of 1,25-dihydroxycholecalciferol in growth-plate cartilage: Inhibition of terminal differentiation of chondrocytes in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 6522-6526, 1990.
  - 18) Klaus G, Merke J, Eing H, Hugel U, Milde P, Reichel H, Ritz E and Mehls O: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor regulation and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> effects in primary cultures of growth cartilage cells of the rat. *Calcif Tissue Int* **49**: 340-348, 1991.
  - 19) Klaus G, von Eichel B, May T, Hugel U, Mayer H, Ritz E and Mehls O: Synergistic effects of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on proliferation and vitamin D receptor expression of rat growth cartilage cells. *Endocrinology* **135**: 1307-1315, 1994.
  - 20) Schwartz Z, Schlader DI, Ramirez V, Kennedy MB and Boyan BD: Effects of vitamin D metabolites on collagen production and cell proliferation of growth zone and resting zone cartilage cells in vitro. *J Bone Miner Res* **4**: 199-207, 1989.
  - 21) Rosenfield RL and Cara JF: Somatic growth and maturation. In: *Endocrinology*, DeGroot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL, Loriaux DL, Marshall JC, Odell WD, Potts, Jr JT and Rubenstein AH, editors, 3rd ed, pp. 2549-2589, W. B. Saunders, Philadelphia, 1995.
  - 22) Tanner JM and Davies PSW: Clinical and longitudinal standards for height growth and height velocity for North American children. *J Pediatr* **107**: 317-329, 1985.
  - 23) Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA and Carter BS: Prediction of adult height, bone age, and occurrence of menarche, at age 4 to 16 with allowance for mid parent height. *Arch Dis Child* **50**: 14-26, 1975.
  - 24) Smith DW, Truog W, Rogers JE, Greitzer LJ, Skinner AL, McCann JJ and Harvey

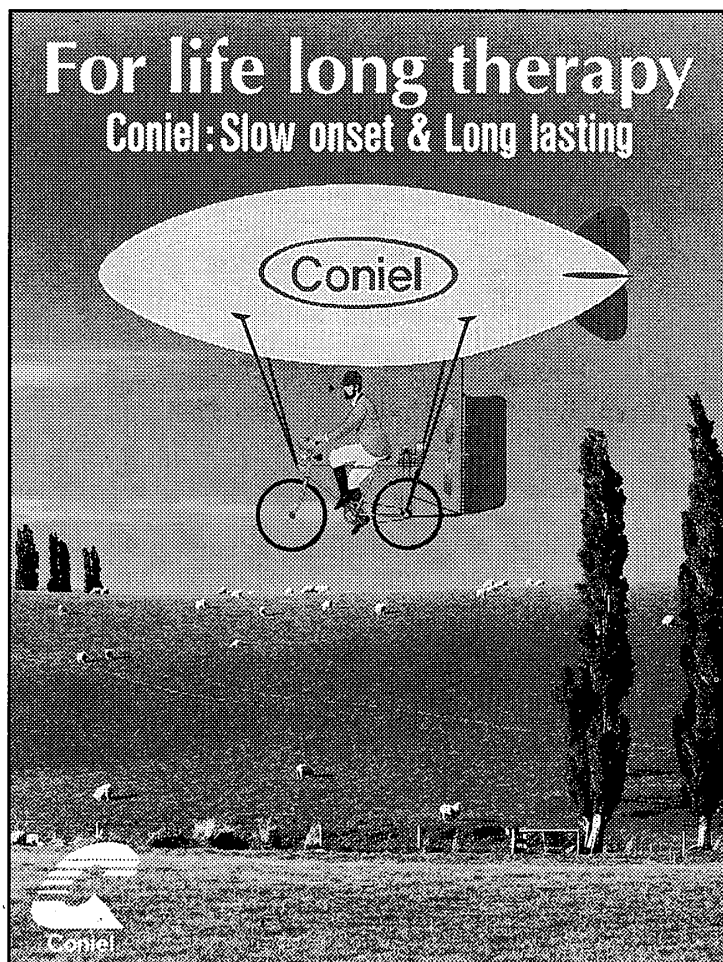


MAS: Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. J Pediatr 89: 225-230, 1976.

- 25) Gross C, Eccleshall TR, Krishnan AV, Malloy PJ and Feldman D: Vitamin D receptor start codon polymorphism: A functional analysis of Fok I alleles. J Bone Miner Res 12 (Supplement 1): S175 (Abstract). 1997.
- 26) Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T,

Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu a, Matsumoto T and Kato S: Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. Nature genetics 16: 391-396, 1997.

- 27) Carling T, Ridefelt P, Hellman P, Rastad J and Akerstrom G: Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function in primary hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 82: 1772-1775, 1997.



高血圧症・狭心症治療剤(持続性Ca拮抗薬)

# コニール錠 2・4・8

Coniel Tablets 薬価基準収載

塩酸ベニジピン製剤2mg・4mg・8mg錠

【効能・効果】 高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症

【使用上の注意】

1. 一般的注意
  - 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
  - 2) 本剤の投与により、まれに過度の血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
  - 3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 1) 心原性ショックの患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験にて胎子毒性、妊娠末期の投与による妊娠期間・分娩時間の延長が報告されている。]

\*「用法・用量」、その他の「使用上の注意」は製品添付文書をご参照ください。

製造発売元 協和発酵工業株式会社  
 (資料請求先) 東京都千代田区大手町1-6-1  
 KYOWA