

《総説》

鳥類カルシウム代謝における骨髄骨の形成と吸収

杉山 稔 恵

新潟大学農学部 〒950-2181 新潟市五十嵐二の町 8050

鳥類は、産卵期において炭酸カルシウムからなる卵殻形成を行うため、哺乳類と異なったカルシウム代謝を行っている。骨髄骨は、産卵期の雌にのみ観察され、主に大腿骨および脛骨の骨髄腔内に網状に発達する。この骨髄骨は成熟に伴って発現しており、エストロジェンおよびアンドロジェンの協同作用によって誘導される。骨髄骨では、産卵周期に伴い骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収が交互に行われ、卵殻形成のためのカルシウムを卵管へと供給している。これら産卵周期に伴う骨形成と骨吸収は、エストロジェン、上皮小体ホルモンならびにカルシトニンによって調整されていると考えられている。

しかしながら、鳥類におけるカルシトニン作用については、現在でも論議されている。ここでは、骨髄骨の概説に加え、カルシトニンの構造と分泌、カルシウム恒常性への関与、カルシトニン受容体に関するこれまでの研究を紹介し、鳥類におけるカルシトニンに関する今後の研究を展望した。

キーワード: 鳥類, 骨髄骨, 骨形成, 骨吸収, カルシトニン

はじめに

鳥類は、産卵期において炭酸カルシウムからなる硬い卵殻をもった卵を生むため、哺乳類とは異なったカルシウム代謝を行っている。産卵鶏の卵殻は、約 5.7 g の炭酸カルシウムからなり、この中に 2.3 g のカルシウムが存在する (Etches, 1987)。この卵殻に含まれるカルシウム量は、産卵鶏体内の全カルシウム量の約 10% に相当し、年間約 300 個以上の卵を生産する現在の産卵鶏では、年間 690 g のカルシウムが卵殻へと分泌される。この量は、産卵鶏体内全カルシウム量の 20 倍以上に相当する (Miller, 1992)。卵殻カルシウム源は食餌性カルシウムに依存しており、腸管で吸収されたカルシウムの約 40% が産卵期にのみ出現する骨髄骨 (medullary bone) に一時的に蓄積され、その後、骨髄骨からカルシウムが動員されて卵殻カルシウムとして利用される (Mueller *et al.*, 1964; Miller, 1992; Dacke, 2000)。

本稿では、鳥類の産卵期に出現する骨髄骨の特徴を概

説し、その骨吸収調節ホルモンと考えられているカルシトニン (CT) のこれまでの研究を紹介する。

I. 骨 髄 骨

骨髄骨基質と細胞

骨髄骨は、産卵期になると大腿骨、脛骨などの皮質骨の骨内膜から骨髄腔に向けて網状に発達し、骨髄腔の約 30% を占めるまでにいたる (Simkiss, 1961) (Figure 1)。骨髄骨基質は皮質骨とは異なり、石灰化の度合いは低く、コラーゲン含量が少なく、酸性ムコ多糖類 (酸性グリコサミノグリカン) を豊富に含んでいる (Candlish, 1971; Candlish and Holt, 1971; Bonucci and Gherardi, 1975; Yamamoto *et al.*, 2001)。この骨髄骨表面には、骨芽細胞 (osteoblast) および破骨細胞 (osteoclast) が存在し、骨細胞が骨基質内に埋没している (Bloom *et al.*, 1958; Bonucci and Gherardi, 1975; Sugiyama and Kusuvara, 2001)。

骨形成を担う骨芽細胞は、立方体を呈し、卵円形の単核を有している。この細胞質には発達したゴルジ装置と粗面小胞体が観察され、活発な分泌性細胞の典型的な特徴を示している。細胞質には骨石灰化と関連したアルカリ性フォスファターゼが存在し、この酵素が骨形成細胞 (osteogenic cell) および骨形成能の指標として一般に

2005年6月9日受付, 2005年7月21日受理

連絡者: 杉山稔恵

〒950-2181 新潟市五十嵐二の町 8050 新潟大学農学部

TEL & FAX 025-262-6668

E-mail: sugiyama@agr.niigata-u.ac.jp

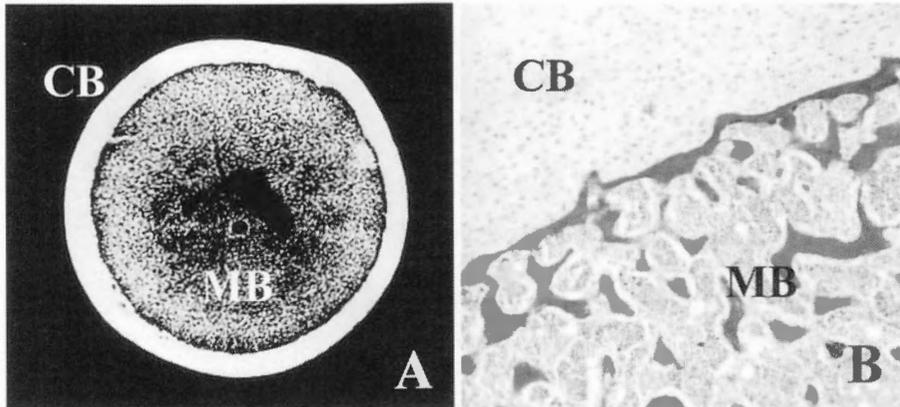


図 1. 産卵鶏大腿骨の横断像。CB：皮質骨；MB：骨髓骨。(A) 産卵鶏大腿骨の X 線像。網状の骨髓骨が骨髓腔内に発達している。また、骨髓骨は皮質骨と比較して石灰化の度合いは低い。X6。(B) 産卵鶏大腿骨の光学顕微鏡像。骨髓骨は、酸性粘液多糖類に富んでおり、アルシアンブルーで濃く染まる。X50。

Figure 1. Cross sections of femurs from egg-laying hens. CB: Cortical Bone; MB: Medullary Bone. (A) A microradiograph of the hen femur. Reticular medullary bone is developed in marrow cavities. The calcified density of the medullary bone is lower than that of the cortical bone. X6. (B) A micrograph of the hen femur. Medullary bone is intensely stained with alcian blue staining, suggesting that the medullary bone is abundant in acid mucopolysaccharide. X50.

用いられている。骨形成は、骨基質形成とそれに遅延して起こる石灰化の過程を経て行われる (Figure 2A)。一部の骨芽細胞は、自身の形成した骨基質に埋没し骨細胞 (osteocyte) となる。骨細胞の細胞質は乏しく、粗面小胞体の発達も乏しい。骨細胞は、他の骨細胞および骨芽細胞と細胞質突起のタイトジャンクションを介してネットワークを形成しており、細胞間での情報伝達を行っている。

破骨細胞は骨吸収 (骨の溶解) を担っており、数個から数十個の核を有する多核巨細胞で、これらの核は不規則な外形と辺縁クロマチンの発達で特徴づけられる。細胞質には、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼを有しており、破骨細胞の指標酵素として用いられている。また、多数のミトコンドリアと小胞が細胞質全体に散在し、骨基質側の細胞膜は波状縁 (ruffled border) と呼ばれる無数の細胞質突起を形成しており、この部分で開口分泌によるライソゾーム酵素の放出と波状縁に局在する液胞型 H^+ -ATPase による酸 (H^+) の放出が行われ、酵素による骨基質の溶解と酸による脱灰が行われている (Figure 2B)。その周囲は、アクチンフィラメントに富んだ細胞質からなる明帯 (clear zone) と呼ばれる構造が存在し、これは波状縁におけるライソゾーム酵素と酸性の環境を保持するべく外界とを遮断している。溶解した骨の有機質は細胞内に取り込まれ、さらにライソゾー

ム酵素によって消化される。また、骨基質より溶出したカルシウムも細胞内を通過して細胞外へと放出される。

骨髓骨の初期形成

骨髓骨は、産卵鶏では排卵の始まる 12-14 日前に形成され、鳥類の産卵期にのみ出現することから、その形成は性ホルモンによって誘導されることが示唆されている (Bloom *et al.*, 1941, 1942)。実際、去勢した雄ニワトリおよびウズラにエストロゲンとアンドロゲンを投与、もしくは成熟した雄ウズラにエストロゲンを投与することによって骨髓骨は容易に形成される (Bloom *et al.*, 1942; Ohashi *et al.*, 1987, 1991)。しかしながら、これらの性ホルモンのいずれかが欠如しても骨髓骨は形成されないことから、エストロゲンおよびアンドロゲンが協同して骨髓骨の形成に携わっていると考えられる (Bloom *et al.*, 1941, 1942; Ascenzi *et al.*, 1963; Miller and Bowman, 1981)。

産卵周期に伴う骨髓骨の形成

骨髓骨の骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収は、産卵周期、すなわち卵管内の卵の位置に応じて交互に行われる。鳥類の卵管は卵巣に近い順に漏斗部、卵白分泌部、峡部、卵殻腺部 (子宮部) および膣部に大別される。産卵鶏の場合には、卵が卵管各部位に滞在する時間は、漏斗部 15-20 分間、卵白分泌部 3-3.5 時間、峡部 1.25-1.5 時間、卵殻腺部 18-22 時間および膣部 1-3 分間

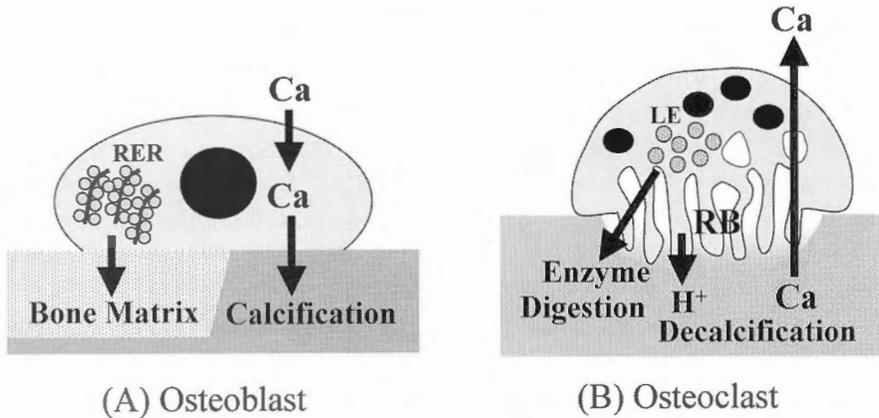


図 2. 骨芽細胞による骨形成 (A) と破骨細胞による骨吸収 (B) のメカニズム. RER : 粗面小胞体 ; LE : ライソゾーム酵素 ; RB : 波状縁構造.
 Figure 2. Mechanisms of osteoblastic bone formation (A) and osteoclastic bone resorption. RER : Rough-Endoplasmic Reticulum ; LE : Lysosomal Enzymes ; RB : Ruffled Borders.

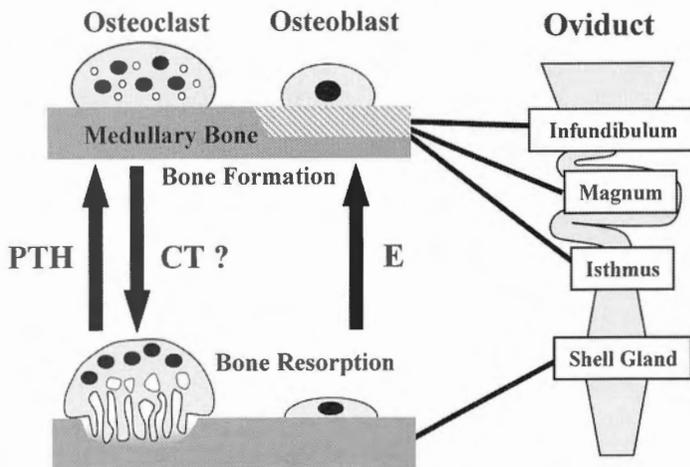


図 3. 産卵周期に伴う骨髓骨の形成と吸収. PTH : 上皮小体ホルモン (副甲状腺ホルモン) ; CT : カルシトニン ; E : エストロジェン.
 Figure 3. Medullary bone formation and resorption during the egg-laying cycle. PTH : Parathyroid Hormone ; CT : Calcitonin ; E : Estrogen.

で、これらの時間内で図3に示すように骨芽細胞と破骨細胞はそれぞれ形態が変化し、機能の低下もしくは亢進を示す (Sugiyama and Kusuhara, 2001)。卵が卵管の漏斗部、卵白分泌部もしくは峡部に存在し、卵殻形成の行われていない時期では、骨芽細胞には発達した粗面小胞体のみ認められ、立方形を呈して顕著な骨形成を行っている。一方、卵が卵殻腺部に存在し、卵殻形成の行われている時期では、骨芽細胞は萎縮し骨形成を停止して

いる。これら産卵周期に伴う骨形成の促進と停止は、エストロジェンによって調整されている。産卵期における血中エストロジェン濃度は産卵周期に伴って変動しており、卵が卵白分泌部に存在する時期には比較的高い濃度で推移し、卵殻形成期にその濃度が減少した後、卵殻形成が終了する直後に最もその濃度が高くなる (Shodono *et al.*, 1975)。また、骨芽細胞にはエストロジェン受容体が発現しており、卵が卵白分泌部に存在する時期にエス

トロジェン受容体競合阻害剤 (タモキシフェン) を投与すると、骨芽細胞による骨形成が低下することが知られている (Ohashi *et al.*, 1990 a, 1990 b; Ohashi and Kusu-hara, 1993)。最近、エストロジェン受容体には α と β の2つのサブタイプが存在し、この両者の発現量の相違によりホモもしくはヘテロ受容体ダイマーを形成し、それぞれ異なった遺伝子を活性化してエストロジェンに対する組織特異性を決定しているものと考えられている (Saunders, 1998)。骨髄骨では、エストロジェン受容体 α の発現量が高く、またその局在は骨芽細胞に存在することが示されている (Sugiyama *et al.*, 2001; Imamura *et al.*, 2004)。この発現パターンは、卵管卵殻腺部と類似しており、産卵期に著しく発達する両組織のいずれもがエストロジェン受容体 β と比較してエストロジェン受容体 α が高発現していることは興味深い。

産卵周期に伴う骨髄骨の吸収

破骨細胞は、産卵周期に伴ってその細胞数を変化させるのではなく、細胞自身の骨吸収能を変化させ、骨吸収の促進と停止を繰り返しており、骨髄骨から卵殻へのカルシウム供給に大きな役割を果たしている (Figure 3) (Miller, 1977, 1981; Sugiyama and Kusu-hara, 1993 a)。すなわち、卵が卵管の漏斗部、卵白分泌部、峡部に存在する時期においては、破骨細胞は骨吸収を停止し、明帯を介して骨髄骨表面に付着している。一方、卵が卵管の卵殻腺部に移動して、卵殻形成が始まると、破骨細胞は発達した波状縁を有して顕著な骨吸収を開始し、卵殻形成のためのカルシウムを卵管へと供給する。

哺乳類における骨吸収調節ホルモンである上皮小体ホルモン (副甲状腺ホルモン) および CT の産卵周期に伴う血中濃度が、産卵鶏および成熟雌ウズラにおいて調べられている (Dacke *et al.*, 1972; van de Velde *et al.*, 1984)。その結果、卵殻形成の行われていない時期では、血中 CT 濃度は卵殻形成の行われている時期よりも高く、一方、上皮小体ホルモンは全く正反対の動態を示すことが明らかとなった。すなわち、卵が卵殻腺部に存在する時期では、顕著な骨吸収とともに血中上皮小体ホルモン濃度が最も高くなっている。また、卵が卵白分泌部に存在する時期のウズラに上皮小体ホルモンを投与すると、骨髄骨における破骨細胞が波状縁構造を有して骨吸収が起こることが示されている (Miller, 1978; Miller *et al.*, 1984)。このことから、産卵周期に伴う破骨細胞による骨吸収の促進と停止は、上皮小体ホルモンと CT によって調整されると考えられる。しかしながら、CT に関しては後述するように、鳥類における生理作用は現在も議論されているところであり、未だ CT 受容体の存在が明確に示されていない。

II. C T

CT の構造と分泌

Copp ら (1962) により新しい血清カルシウム低下物質として CT (calcitonin) の存在が提唱されて以来、29 種の動物から 35 の CT の構造が決定されている (Lasmoles *et al.*, 1985 a, 1985 b; Homma *et al.*, 1986)。それらの構造は動物の種により異なっており、構造上の類似性からブタ CT 系列 (偶蹄類)、ヒト CT 系列 (霊長類およびげっ歯類)、サケ CT 系列 (硬骨魚類および鳥類) に大きく分類される (Hoff *et al.*, 2001)。鶏 CT はサケ系列 CT として分類され、キンギョ CT と 2 個のアミノ酸しか違わない (Sasayama *et al.*, 1993)。

すべての CT は、32 個のアミノ酸残基からなる短鎖のペプチドで、1 位と 7 位がジスルフィド結合 (S-S 結合) し、C 末端はアミド化されている。これまでのところ、1, 4, 5, 6, 7, 28 および 32 番目に位置するアミノ酸はすべての種で共通であり、受容体活性化に必要な領域 (アミノ酸配列 1-7 番目) と受容体結合に必要な領域 (アミノ酸配列 8-32 番目) に分類できる (Feyen *et al.*, 1992)。

CT の生理活性は、24 時間絶食させた体重 150 g 前後の雄ラットに検体を静脈注射し、1 時間後に血清カルシウム値を 10% 低下させる量を 10 MRC (Medical Research Council) mU と定めている。現在では、ラットに標準品あるいは検体をそれぞれ投与して、1 時間後の血清カルシウムの低下度を比較することでその生理活性を国際単位 (U) として求められており、この国際単位は前述の MRC 単位に相当する。CT の活性は、動物種によって異なり、サケ系列 CT 活性は 1,000 から 5,000 MRC U/mg を示し、哺乳類由来のもの (50-200 MRC U/mg) と比較して高く、持続時間も長い (Kenny, 1971; Nieto *et al.*, 1973; Newsome *et al.*, 1973; Homma *et al.*, 1986)。

哺乳類では、CT は前駆物質として甲状腺内に存在する濾胞傍細胞 (C 細胞または明細胞とも呼ばれる) 内に分泌顆粒で蓄積されており、C 細胞細胞膜のカルシウム感知受容体 (calcium-sensing receptor: CaSR) が血中イオン化カルシウム濃度の低下を感知し、C 細胞から CT が分泌される (Garrett *et al.*, 1995)。また、その他のガストリン、グルカゴン等の消化管ホルモンによっても甲状腺からの CT 分泌が促進される (Bell, 1970; Care *et al.*, 1971)。一方、鳥類においては甲状腺内に C 細胞は分布せず、甲状腺からの CT の生成・分泌はみられない (Kraintz and Puil, 1967)。鳥類では、鰓後腺 (ultimobranchial gland) の C 細胞において CT が生成・分

泌される (Copp *et al.*, 1967 a, 1967 b; Tauber, 1967)。鰓後腺は胎生第 6 鰓囊の内胚葉に由来し、孵化後は甲状腺の尾側に一対が分離した形で存在する (Copp *et al.*, 1967 b)。哺乳類の胎生期においてもこの鰓後腺は存在しており、胎児の成長過程で甲状腺内に入り込んで甲状腺 C 細胞となる。鳥類以下では、鰓後腺が甲状腺に入り込むことなく、独立した器官としてそのまま残存したものである (Pearse and Carvalho, 1967)。

鳥類における CT のカルシウム恒常性への関与

1962 年の Copp らによる CT の存在が報告されて以来、ウズラ、鶏を中心として鳥類における CT の生理的役割を解明しようとする様々な試みがなされてきた。

(1) 血中 CT 濃度

鶏における血中 CT 濃度が、前述したラットのバイオアッセイ法を用いて調べられている。その結果、孵卵 17 日の鶏胚から 1,100 mU/l の血中 CT が検出され、孵化直前の孵卵 20 日においては約 4 倍の 4,700 mU/l にまで急激に増加し、鶏胚の“pipping”時には 11,000 mU/l に達し、孵化とともに急激に減少する (Taylor and Lewis, 1972; Taylor *et al.*, 1975; Cutler *et al.*, 1977)。これらの変動は、血中カルシウム値とは関係なく起こっており、孵化直前の鶏胚の外部環境への適応 (肺呼吸への移行等) と関連していると考えられているが、詳細は明らかではない。また、成熟過程におけるウズラの血中 CT 濃度は、1-8 ヶ月齢において大きな変動はなく、ほぼ一定 (264-396 mU/l) に推移する (Boelkins and Kenny, 1973)。しかしながら、雌においては成熟直前に急激な一過性の上昇 (surge) が観察され、成熟後は産卵周期に伴う変動もみられる (Dacke *et al.*, 1972, 1973, 1976)。また、興味深いことに、成熟した雄では未成熟鶏および成熟雌よりも約 3 倍高い濃度で維持される (Boelkins and Kenny, 1973; Dacke *et al.*, 1976)。この CT 濃度は精巣除去によって減少し、未成熟鶏にテストステロンを投与すると上昇する (Dacke *et al.*, 1973, 1976)。このことから、CT の分泌には性ホルモンが関与していることが示唆されているものの、成熟雄における CT の生理的役割については不明である。

(2) CT 分泌

高カルシウム飼料を持続的に給与した鶏では、鰓後腺の機能亢進がみられる。逆に、低カルシウム飼料を給与した場合、鰓後腺の萎縮がみられ、CT 分泌も著しく減少する (Mueller *et al.*, 1970; Eliam-Cisse *et al.*, 1993)。また、鰓後腺を器官培養して、培地中のカルシウム濃度を変動させると、カルシウム濃度の上昇に依存して CT 分泌が促進される (Nieto *et al.*, 1975)。これらの実験結果は、哺乳類での甲状腺からの CT 分泌と同様に、血中

イオン化カルシウムの上昇が引き金となって鰓後腺からの CT 分泌が促進されること示している。

(3) CT による血中カルシウム値の減少 (hypocalcemia)

多くの研究者により、鳥類に CT を直接注射し、CT による血中カルシウム値の減少作用 (hypocalcemic 作用) を見出そうする試みがなされている。しかしながら、一部の研究者 (Kraintz and Intscher, 1969; Lloyd *et al.*, 1970) を除き、多くの研究者は CT による血中カルシウム値の減少は見出せないとしている (Urist, 1967; Candlish and Taylor, 1970)。これらは、CT による hypocalcemic 作用に上皮小体が迅速に反応して上皮小体ホルモンを分泌し、CT 注射後わずか数分以内で正常な血中カルシウム値に戻ったものと考えられている (Candlish and Taylor, 1970)。実際、上皮小体ホルモン分泌器官である上皮小体を除去して CT を投与すると、血中カルシウム値の有意な減少が観察される (Sommerville and Fox, 1987)。また、鰓後腺を除去した鶏においては、CT による hypocalcemic 作用が欠如するため、血中カルシウム値は慢性的に高い値を示す (Dacke, 1979)。産卵周期でも、CT に対する感受性は異なっており、卵殻の形成されていない排卵後 5 時間に CT を投与すると、血中カルシウム値の有意な減少がみられる (Luck *et al.*, 1980)。これらの研究は、いずれも鳥類においても CT により血中カルシウム値が減少することを示しており、鳥類のカルシウム恒常性の維持に CT が深く関わっていることを示唆している。

CT 受容体

CT は、標的組織の細胞膜に存在する CT 受容体を介して作用する。CT 受容体は、1991 年ブタ腎上皮細胞株 (LLC-PK1 細胞) よりクローニングされ、482 のアミノ酸より構成される分子量 55 kDa のタンパク質であり、7 つの疎水性領域で細胞膜を貫通した 7 回膜貫通型ペプチドホルモン受容体であることが明らかとなった (Lin *et al.*, 1991)。この CT 受容体は、副甲状腺ホルモン/副甲状腺ホルモン関連ペプチド、コルチコトロピン分泌因子、さらにはセクレチン関連ペプチドファミリーの受容体が属する G タンパク質関連受容体タイプ II (G-protein connected receptor-II; GCRP-II) サブファミリーに分類される。CT 受容体の細胞外に長く伸びた N 末端領域は、多数の糖鎖結合部位が存在し、システイン還元部位も存在する。CT の C 末端は、この CT 受容体 N 末端へ結合する。CT 受容体の存在は、¹²⁵I 標識 CT を用いたオートラジオグラフィにより哺乳類で詳細に調べられており、破骨細胞ならびに腎尿管細胞を始めとして、神経系、胎盤、卵巣、精巣、精子、リンパ球等で CT の結合が確認されている (Warshawsky *et al.*, 1980)。また、

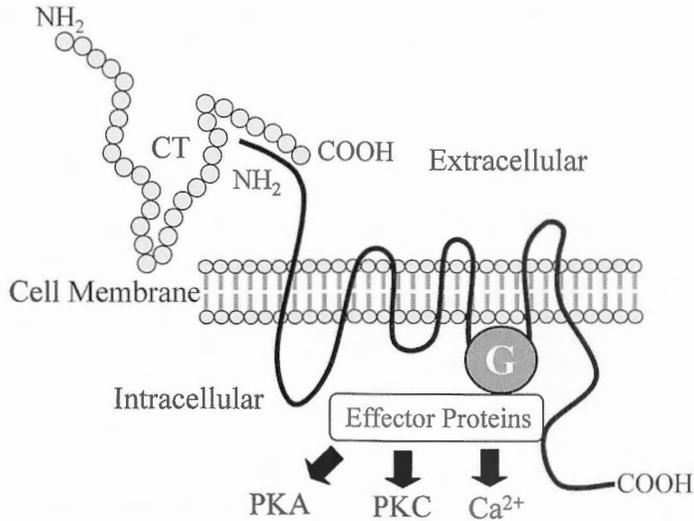


図 4. カルシトニン受容体と情報伝達. CT: カルシトニン; PKA: プロテインキナーゼ A; PKC: プロテインキナーゼ C.

Figure 4. Calcitonin receptor and signal transduction. CT: Calcitonin; PKA: Protein Kinase A; PKC: Protein Kinase C.

タンパク質および mRNA レベルで乳腺, 腸管, 胸腺, 下垂体, 副腎での CT 受容体の発現が確認されている。このことは, CT がカルシウムの恒常性に関与しているだけでなく, 多様な組織の機能に複雑に関連していることが示唆される。

活性化した (CT と結合した) CT 受容体は, 膜貫通疎水性領域の 5 番目と 6 番目を結ぶ細胞質の第 3 ループと C 末端側の領域で G タンパク質 (Gs および Gq タンパク質) と結合し, これを GDP 結合型 (不活性型) から GTP 結合型 (活性化型) へ変換する。その結果, アデニル酸シクラーゼにより cAMP が産生され, cAMP 濃度依存性プロテインキナーゼ A が活性化される。また, Gp タンパク質はホスホリパーゼ C (PLC) を活性化して, 細胞膜上のホスホイノシトール脂質 (PIP₂) を分解してイノシトール-1, 4, 5-三リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DAG) を細胞質中に放出する。放出された IP₃ は小胞体に作用し, 小胞体内カルシウムの放出を促す。DAG は, プロテインキナーゼ C の活性を促進する (Malgaroli *et al.*, 1989; Zaidi *et al.*, 1990; Su *et al.*, 1992) (Figure 4)。これら活性化した CT 受容体の多様なシグナル伝達の結果, 破骨細胞においては, アクチンフィラメントを介した骨への接着と運動性の抑制 (Warshafsky *et al.*, 1985; Lakkakorpi and Vaananen, 1990), 骨吸収部位である波状線構造の消失 (Holtrop *et al.*, 1974), ライソゾーム酵素の産生・分泌の抑制 (Vaes, 1972;

Yumita *et al.*, 1991) が起こり, 破骨細胞の骨吸収を直接抑制する (Suzuki *et al.*, 1996; Wada *et al.*, 1996)。

鳥類における CT 受容体は, 未だクローニングされておらず, 分子生物学手法を用いた CT 受容体の役割を明らかにしようとする試みの大きな障害となっている。

鳥類破骨細胞におけるカルシトニン受容体

哺乳類では CT の標的細胞として破骨細胞が知られており, CT 受容体を介して破骨細胞の骨吸収を直接抑制する。鳥類では, 主にウズラおよび鶏の骨組織より破骨細胞を分離・培養し, CT の骨吸収抑制に関する研究が成されている (Table 1)。

Nicholson ら (1987) は 15 日齢の鶏より破骨細胞を分離・培養し, ¹²⁵I 標識 CT を用いたオートラジオグラフィならびに酵素免疫測定法により CT 結合部位の確認と cAMP の変動の検出を試みた。その結果, CT 結合部位は鶏破骨細胞にみられず, CT による cAMP の上昇も観察されなかった。また, CT による破骨細胞の波状線構造の消失 (RB), 運動性の抑制 (motility), 骨吸収窩数 (pit number) とその面積 (pit area) の減少, 炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase) 活性等は, 鶏より分離した破骨細胞には観察されないことが他の研究により示されている。これらは, 鳥類破骨細胞に CT 受容体は存在せず, CT による骨吸収の抑制はないことを示している。

しかしながら, これらの報告とは反対に, 1-42 日齢の

表 1. 分離した鳥類破骨細胞へのカルシトニン作用
Table 1. Effects of calcitonin on isolated avian osteoclasts

	Age	Pre-treatments	Effects	Authors
Chick	15 days		(-) binding site, cAMP	Nicholson <i>et al.</i> , 1987
Embryo	16-18 days		(-) constriction, pit number, pit area	Dempster <i>et al.</i> , 1987
	16-18 days		(-) motility, pit number, pit area	Arnett and Dempster, 1987
Chick	15-24 days		(-) cAMP	Ito <i>et al.</i> , 1985
	15-24 days		(-) carbonic anhydrase activity	Gay <i>et al.</i> , 1983
	1 day	Low Ca (5-7 weeks)	(+) cAMP	Rifkin <i>et al.</i> , 1988
	21 days	Low Ca and deficient Vitamin D3 (18 days)	(+) cAMP, binding site, morphology	Eliam <i>et al.</i> , 1988
	14-24 days	Low Ca (7-17 days)	(+) acidification, cytoskeleton (actin)	Hunter <i>et al.</i> , 1989
	0 day	Low Ca (2 weeks)	(+) morphology (RB), Ca release	de Vernejoul <i>et al.</i> , 1988
	17-18 days	Low Ca (1 week)	(+) binding site	Hall <i>et al.</i> , 1994
Hen	8-12 months	Low Ca (1 week)	(-) cAMP, morphology	Nicholson <i>et al.</i> , 1986

(+): Effect (-): No Effect

鶏より分離した破骨細胞において、CT の作用による波状線構造の減少、cAMP 産生の増加、細胞質酸性化の抑制 (acidification)、細胞骨格の再構築 (cytoskeleton)、骨吸収の抑制 (Ca release) が観察され、鶏破骨細胞においても CT 受容体が存在することを示唆している。これらの実験の多くは、分離される破骨細胞数を増加させるため、供試鶏に 1-4 週間低カルシウム飼料を給餌し、人為的に低カルシウム状態にしている。このことは、血中カルシウム濃度の低下と CT 受容体の発現になんらかの関係があることを示している。Eliam ら (1988) は 3 週齢の鶏に低カルシウム飼料を 3 週間給与した場合、分離した破骨細胞では CT が細胞表面に特異的に結合し、cAMP を上昇させることを明らかにした。彼らは、鳥類においては低カルシウム状態が CT 受容体の機能発現に関与していることを示した。

また、CT による破骨細胞の骨吸収抑制は、器官培養した骨組織を用いた場合でも示されており、この場合も低カルシウム飼料をあらかじめ給餌したものである (Pandalai and Gay, 1990)。産卵鶏骨髄骨より分離した破骨細胞についても、CT 作用の検討がなされているが、低カルシウム飼料を 7 日間給与したにも関わらず cAMP の上昇は観察されなかった (Nicholson *et al.*, 1986)。しかしながら、卵殻形成期、すなわち血中イオン化カルシウム濃度が減少している時期の産卵鶏骨髄骨を器官培養した場合、CT により破骨細胞の萎縮、波状線構造の消失、アクチンフィラメントの再構成、ならびに酸性フォスファターゼ活性の減少が観察され、破骨細胞の骨

吸収抑制が CT によるものであることが示唆されている (Sugiyama and Kusuvara, 1993 b; Sugiyama and Kusuvara, 1996)。また、産卵鶏の頭蓋冠について、¹²⁵I 標識した CT を用いた Scatchard 解析により CT の膜画分への結合解離定数 (K_d) および最大結合量 (B_{max}) が明らかにされている (Yasuoka *et al.*, 1998)。その結果、CT は頭蓋冠の細胞膜に特異的に結合し、その結合量は産卵周期によって変動することが明らかとなった。この変動は血中ステロイドホルモン濃度と連動しており、エストロゲンもしくはプロジェステロンを直接投与すると CT 結合能が低下する。このことから、鳥類の破骨細胞における CT 受容体の機能は、産卵周期に伴う血中カルシウム濃度の変動に加え、ステロイドホルモンも関連していると考えられる。

おわりに

本稿において、産卵期における鳥類のカルシウム代謝についての概説を行った。鳥類は、産卵時に卵殻形成という特有の機能を果たすため、哺乳動物とは異なったカルシウム代謝がみられる。このカルシウム代謝の中心的役割は、骨髄骨が担っている。したがって、鳥類特有のカルシウム代謝を理解するには、骨髄骨の骨形成および骨吸収の機構とそれらの機構を支配するホルモンの作用機序を十分に理解しなければならない。とりわけ、CT に関しては、現在でもその作用は不明な点が多く、CT 受容体遺伝子のクローニングも成されていない。今後、鳥類 CT 受容体のクローニングを試みるとともに、分子生

物学的手法を用いたさらなる検討が必要であると考えられる。

謝 辞

本稿は平成 16 年度日本家禽学会奨励賞受賞課題である「産卵鶏骨髄骨における骨吸収と骨形成に関する研究」の内容を一部まとめたものです。本稿をまとめる機会を与えていただきました学会奨励賞選考委員会ならびに編集委員会の諸先生方に感謝いたします。

本研究を行うにあたり終始懇切丁寧なご指導を賜りました楠原征治先生に深厚なる謝意を表します。また、多方面にわたり私をサポートしてくださいました新村末雄先生、新潟大学農学部動物生産学コースの諸先生方、学生の皆さんならびに家族に感謝いたします。

本稿に示した研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金 (No. 12760185 および No. 15580232) によるものである。

引用文献

- Arnett TR and Dempster DW. A comparative study of disaggregated chick and rat osteoclasts *in vitro* : Effects of calcitonin and prostaglandins. *Endocrinology*, 120 : 602-608. 1987.
- Ascenzi A, Francois C and Bocciarelli DS. On the bone induced by estrogens in birds. *Journal of Ultrastructure Research*, 8 : 491-505. 1963.
- Bell NH. Effects of glucagon, dibutyryl cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, and theophylline on calcitonin secretion *in vitro*. *Journal of Clinical Investigation*, 49 : 1368-1373. 1970.
- Bloom M, Bloom MA and McLean FC. Calcification and ossification. Medullary bone changes in the reproductive cycle of female pigeons. *Anatomical Record*, 81 : 433-475. 1941.
- Bloom MA, McLean FC and Bloom W. Calcification and ossification. The formation of medullary bone in male and castrate pigeons under influence of sex hormones. *Anatomical Record*, 83 : 99-120. 1942.
- Bloom MA, Domm LV, Nalbandov AV and Bloom W. Medullary bone of laying chickens. *American Journal of Anatomy*, 102 : 411-453. 1958.
- Boelkins JN and Kenny AD. Plasma calcitonin levels in Japanese quail. *Endocrinology*, 92 : 1754-1760. 1973.
- Bonucci E and Gherardi G. Histochemical and electron microscopy investigations on medullary bone. *Cell and Tissue Research*, 163 : 81-97. 1975.
- Candlish JK and Taylor TG. The response-time to the parathyroid hormone in the laying fowl. *Journal of Endocrinology*, 48 : 143-144. 1970.
- Candlish JK. The collagen fibrils in fowl medullary bone. *British Poultry Science*, 12 : 111-117. 1971.
- Candlish JK and Holt FJ. The proteoglycans of fowl cortical and medullary bone. *Comparative Biochemistry and Physiology*, B, 40 : 283-293. 1971.
- Care AD, Bates RF, Swaminathan R and Ganguli PC. The role of gastrin as a calcitonin secretagogue. *Journal of Endocrinology*, 51 : 735-744. 1971.
- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AG and Henze KG. Evidence for calcitonin-a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 70 : 638-649. 1962.
- Copp DH, Cockcroft DW and Kueh Y. Calcitonin from ultimobranchial glands of dogfish and chickens. *Science*, 158 : 924-925. 1967 a.
- Copp DH, Cockcroft DW and Kueh Y. Ultimobranchial origin of calcitonin. Hypocalcemic effect of extracts from chicken glands. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 45 : 1095-1099. 1967 b.
- Cutler GB, Jr., Habener JF and Potts JT, Jr. Biosynthesis and secretion of calcitonin by avian ultimobranchial glands. *Endocrinology*, 100 : 537-548. 1977.
- Dacke CG, Boelkins JN, Smith WK and Kenny AD. Plasma calcitonin levels in birds during the ovulation cycle. *Journal of Endocrinology*, 54 : 369-370. 1972.
- Dacke CG, Boelkins JN, Furr BJ and Kenny AD. Plasma calcitonin and gonadal hormones in Japanese quail. *Journal of Endocrinology*, 58 : 13-14. 1973.
- Dacke CG, Furr BJ, Boelkins JN and Kenny AD. Sexually related changes in plasma calcitonin levels in Japanese quail. *Comparative Biochemistry and Physiology*, A, 55 : 341-344. 1976.
- Dacke CG. Calcium regulation in birds. In : *Calcium Regulation in Sub-Mammalian Vertebrates* (Dacke CG ed). pp.156-182. Academic Press. New York. 1979.
- Dacke CG. The parathyroids, calcitonin, and vitamin D. In : *Avian Physiology* (Whittow GC ed). pp. 473-488. Academic Press. London. 2000.
- de Vernejoul MC, Horowitz M, Demignon J, Neff L and Baron R. Bone resorption by isolated chick osteoclasts in culture is stimulated by murine spleen cell supernatant fluids (osteoclast-activating factor) and inhibited by calcitonin and prostaglandin E₂. *Journal of Bone and Mineral Research*, 3 : 69-80. 1988.
- Dempster DW, Murrills RJ, Horbert WR and Arnett TR. Biological activity of chicken calcitonin : Effects on neonatal rat and embryonic chick osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2 : 443-448. 1987.

- Eliam MC, Basle M, Bouizar Z, Bielakoff J, Moukhtar M and de Vernejoul MC. Influence of blood calcium on calcitonin receptors in isolated chick osteoclasts. *Journal of Endocrinology*, 119 : 243-248. 1988.
- Eliam-Cisse MC, Taboulet J, Bielakoff J, Lasmoles F, de Vernejoul MC and Treilhou-Lahille F. Influence of calcium and vitamin D deficient diet on calcitonin gene expression in the ultimobranchial cells of the developing chicken. *General and Comparative Endocrinology*, 89 : 195-205. 1993.
- Etches RJ. Calcium logistics in the laying hen. *Journal of Nutrition*, 117 : 619-628. 1987.
- Feyen JH, Cardinaux F, Gamse R, Bruns C, Azria M and Trechsel U. N-terminal truncation of salmon calcitonin leads to calcitonin antagonists. Structure activity relationship of N-terminally truncated salmon calcitonin fragments in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 187 : 8-13. 1992.
- Garrett JE, Tamir H, Kifor O, Simin RT, Rogers KV, Mithal A, Gagel RF and Brown EM. Calcitonin-secreting cells of the thyroid express an extracellular calcium receptor gene. *Endocrinology*, 136 : 5202-5211. 1995.
- Gay CV, Ito MB and Schraer H. Carbonic anhydrase activity in isolated osteoclasts. *Metabolic Bone Disease & Related Research*, 5 : 33-39. 1983.
- Hall MR, Kief NL, Gilman VR and Gay CV. Surface binding and clearance of calcitonin by avian osteoclasts. *Comparative Biochemistry and Physiology, A*, 108 : 59-63. 1994.
- Hoff AO, Cote GJ and Gagel RF. Calcitonin. In : *Osteoporosis* (Marcus R, Feldman D and Kelsey J eds). pp.247-255. Academic Press. New York. 2001.
- Holtrop ME, Raisz LG and Simmons HA. The effects of parathyroid hormone, colchicine, and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. *Journal of Cell Biology*, 60 : 346-355. 1974.
- Homma T, Watanabe M, Hirose S, Kanai A, Kangawa K and Matsuo H. Isolation and determination of the amino acid sequence of chicken calcitonin I from chicken ultimobranchial glands. *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, 100 : 459-467. 1986.
- Hunter SJ, Schraer H and Gay CV. Characterization of the cytoskeleton of isolated chick osteoclasts: Effect of calcitonin. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 37 : 1529-1537. 1989.
- Imamura T, Sugiyama T and Kusuvara S. Estrogen receptor-alpha and -beta mRNA expression in medullary bone of Japanese quail. *Proceedings of the 11th AAAP Congress*, 3 : 554-556. 2004.
- Ito MB, Schraer H and Gay CV. The effects of calcitonin, parathyroid hormone and prostaglandin E₂ on cyclic AMP levels of isolated osteoclasts. *Comparative Biochemistry and Physiology, A*, 81 : 653-657. 1985.
- Kenny AD. Determination of calcitonin in plasma by bioassay. *Endocrinology*, 89 : 1005-1013. 1971.
- Kraintz L and Puil EA. Absence of hypocalcemic activity in chicken thyroid. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 45 : 1099-1103. 1967.
- Kraintz L and Intscher K. Effect of calcitonin on the domestic fowl. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 47 : 313-315. 1969.
- Lakkakorpi PT and Vaananen HK. Calcitonin, prostaglandin E₂, and dibutylryl cyclic adenosine 3',5'-monophosphate disperse the specific microfilament structure in resorbing osteoclasts. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 38 : 1487-1493. 1990.
- Lasmoles F, Jullienne A, Desplan C, Milhaud G and Moukhtar MS. Structure of chicken calcitonin predicted by partial nucleotide sequence of its precursor. *FEBS Letters*, 180 : 113-116. 1985 a.
- Lasmoles F, Jullienne A, Day F, Minvielle S, Milhaud G and Moukhtar MS. Elucidation of the nucleotide sequence of chicken calcitonin mRNA: Direct evidence for the expression of a lower vertebrate calcitonin-like gene in man and rat. *EMBO Journal*, 4 : 2603-2607. 1985 b.
- Lin HY, Harris TL, Flannery MS, Aruffo A, Kaji EH, Gorn A, Kolakowski LF, Jr., Lodish HF and Goldring SR. Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. *Science*, 254 : 1022-1024. 1991.
- Lloyd JW, Peterson RA and Collins WE. Effects of an avian ultimobranchial extract in the domestic fowl. *Poultry Science*, 49 : 1117-1121. 1970.
- Luck MR, Sommerville BA and Scanes CG. The effect of egg-shell calcification on the response of plasma calcium activity to parathyroid hormone and calcitonin in the domestic fowl (*Gallus Domesticus*). *Comparative Biochemistry and Physiology, A*, 65 : 151-154. 1980.
- Margaroli A, Meldolesi J, Zallone AZ and Teti A. Control of cytosolic free calcium in rat and chicken osteoclasts. The role of extracellular calcium and calcitonin. *Journal of Biological Chemistry*, 264 : 14342-14347. 1989.
- Miller SC. Osteoclast cell-surface changes during the egg-laying cycle in Japanese quail. *Journal of Cell Biology*, 75 : 104-118. 1977.
- Miller SC. Rapid activation of the medullary bone osteoclast cell surface by parathyroid hormone. *Journal of Cell Biology*, 76 : 615-618. 1978.
- Miller SC. Osteoclast cell-surface specializations and nuclear kinetics during egg-laying in Japanese

- quail. *American Journal of Anatomy*, 162 : 35-43. 1981.
- Miller SC and Bowman BM. Medullary bone osteogenesis following estrogen administration to mature male Japanese quail. *Developmental Biology*, 87 : 52-63. 1981.
- Miller SC, Bowman BM and Myers RL. Morphological and ultrastructural aspects of the activation of avian medullary bone osteoclasts by parathyroid hormone. *Anatomical Record*, 208 : 223-231. 1984.
- Miller SC. Calcium homeostasis and mineral turnover in the laying hen. In : *Bone Biology and Skeletal Disorders in Poultry* (Whitehead CC ed). pp. 103-116. Carfax Publishing Company. Oxfordshire. 1992.
- Mueller WJ, Schraer R and Schraer H. Calcium metabolism and skeletal dynamics of laying pullets. *Journal of Nutrition*, 84 : 20-26. 1964.
- Mueller GL, Anast CS and Breitenbach RP. Dietary calcium and ultimobranchial body and parathyroid gland in the chicken. *American Journal of Physiology*, 218 : 1718-1722. 1970.
- Newsome FE, O'Dor RK, Parkes CO and Copp DH. A study of the stability of calcitonin biological activity. *Endocrinology*, 92 : 1102-1106. 1973.
- Nicholson GC, Livesey SA, Moseley JM and Martin TJ. Actions of calcitonin, parathyroid hormone, and prostaglandin E₂ on cyclic AMP formation in chicken and rat osteoclasts. *Journal of Cellular Biochemistry*, 31 : 229-241. 1986.
- Nicholson GC, Moseley JM, Sexton PM and Martin TJ. Chicken osteoclasts do not possess calcitonin receptors. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2 : 53-59. 1987.
- Nieto A, Moya F and Candela JL. Isolation and properties of two calcitonins from chicken ultimobranchial glands. *Biochimica et Biophysica Acta*, 322 : 383-391. 1973.
- Nieto A, L-Fando JJ and R-Candela JL. Biosynthesis and secretion of calcitonin in vitro in chicken ultimobranchial gland. *General and Comparative Endocrinology*, 25 : 259-263. 1975.
- Ohashi T, Kusuhara S and Ishida K. Effects of oestrogen and anti-oestrogen on the cells of the endosteal surface of male Japanese quail. *British Poultry Science*, 28 : 727-732. 1987.
- Ohashi T, Kusuhara S and Ishida K. Immunohistochemical demonstration of estrogen receptors in the medullary bone of Japanese quail. *Japanese Journal of Zootechnical Science*, 61 : 919-923. 1990 a.
- Ohashi T, Kusuhara S and Ishida K. Electron microscopic observations of osteoblasts and osteoclasts on the medullary bone of tamoxifen-treated hens. *Japanese Poultry Science*, 27 : 122-127. 1990 b.
- Ohashi T, Kusuhara S and Ishida K. Estrogen target cells during the early stage of medullary bone osteogenesis : Immunohistochemical detection of estrogen receptors in osteogenic cells of estrogen-treated male Japanese quail. *Calcified Tissue International*, 49 : 124-127. 1991.
- Ohashi T and Kusuhara S. Immunoelectron microscopic detection of estrogen target cells in the bone marrow of estrogen-treated male Japanese quail. *Bone and Mineral*, 20 : 31-39. 1993.
- Pandalai S and Gay CV. Effects of parathyroid hormone, calcitonin, and dibutyryl-cyclic AMP on osteoclast area in cultured chick tibia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 5 : 701-705. 1990.
- Pearse AG and Carvalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*, 214 : 929-930. 1967.
- Rifkin BR, Auszmann JM, Kleckner AP, Vernillo AT and Fine AS. Calcitonin stimulates cAMP accumulation in chicken osteoclasts. *Life Sciences*, 42 : 799-804. 1988.
- Sasayama Y, Ukawa K, Kai-Ya H, Oguro C, Takei Y, Watanabe TX, Nakajima K and Sakakibara S. Goldfish calcitonin : Purification, characterization, and hypocalcemic potency. *General and Comparative Endocrinology*, 89 : 189-194. 1993.
- Saunders PTK. Oestrogen receptor beta (ER β). *Reviews of Reproduction*, 3 : 164-171. 1998.
- Shodono M, Nakamura T, Tanabe Y and Wakabayashi K. Simultaneous determinations of oestradiol-17 beta, progesterone and luteinizing hormone in the plasma during the ovulatory cycle of the hen. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 78 : 565-573. 1975.
- Simkiss K. Calcium metabolism and avian reproduction. *Biological Reviews*, 36 : 321-367. 1961.
- Sommerville BA and Fox J. Changes in renal function of the chicken associated with calcitonin and parathyroid hormone. *General and Comparative Endocrinology*, 66 : 381-386. 1987.
- Su Y, Chakraborty M, Nathanson MH and Baron R. Differential effects of the 3',5'-cyclic adenosine monophosphate and protein kinase C pathways on the response of isolated rat osteoclasts to calcitonin. *Endocrinology*, 131 : 1497-1502. 1992.
- Sugiyama T and Kusuhara S. Ultrastructural changes of osteoclasts on hen medullary bone during the egg-laying cycle. *British Poultry Science*, 34 : 471-477. 1993 a.
- Sugiyama T and Kusuhara S. Inhibition of osteoclastic bone resorption by calcitonin in cultured medullary bone of laying hens. *Japanese Poultry Science*, 30 : 16-23. 1993 b.
- Sugiyama T and Kusuhara T. Effects of parathyroid

- hormone and calcitonin on kinetics of actin filaments in chicken osteoclast of cultured medullary bone. *Animal Science Journal*, 67 : 526-532. 1996.
- Sugiyama T and Kusuhara S. Avian calcium metabolism and bone function. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 14 : 82-90. 2001.
- Sugiyama T, Minagawa E, Imamura T and Kusuhara S. Localization and semiquantitative analysis of estrogen receptor-alpha and -beta mRNAs in avian medullary bone. *Bone*, 28 : S250. 2001.
- Suzuki H, Nakamura I, Takahashi N, Ikuhara T, Matsuzaki K, Isogai Y, Hori M and Suda T. Calcitonin-induced changes in the cytoskeleton are mediated by a signal pathway associated with protein kinase A in osteoclasts. *Endocrinology*, 137 : 4685-4690. 1996.
- Tauber SD. The ultimobranchial origin of thyrocalcitonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 58 : 1684-1687. 1967.
- Taylor TG and Lewis PE. Changes in the plasma level of calcitonin in the chick embryo during incubation. *Journal of Endocrinology*, 53 : 67-68. 1972.
- Taylor TG, Balderstone O and Lewis PE. Changes in the concentration of calcitonin in the plasma of chick embryos during incubation. *Journal of Endocrinology*, 66 : 363-368. 1975.
- Urist MR. Avian parathyroid physiology : Including a special comment on calcitonin. *American Zoologist*, 7 : 883-895. 1967.
- Vaes G. Inhibitory actions of calcitonin on resorbing bone explants in culture and on their release of lysosomal hydrolases. *Journal of Dental Research*, 51 : 362-366. 1972.
- van de Velde JP, Loveridge N and Vermeiden JP. Parathyroid hormone responses to calcium stress during eggshell calcification. *Endocrinology*, 115 : 1901-1904. 1984.
- Wada S, Udagawa N, Nagata N, Martin TJ and Findlay DM. Physiological levels of calcitonin regulate the mouse osteoclast calcitonin receptor by a protein kinase A-mediated mechanism. *Endocrinology*, 137 : 312-320. 1996.
- Warshafsky B, Aubin JE and Heersche JN. Cytoskeleton rearrangements during calcitonin-induced changes in osteoclast motility in vitro. *Bone*, 6 : 179-185. 1985.
- Warshafsky H, Goltzman D, Rouleau MF and Bergeron JJM. Direct in vivo demonstration by radioautography of specific binding sites for calcitonin in skeletal and renal tissues of the rat. *Journal of Cell Biology*, 85 : 682-694. 1980.
- Yamamoto T, Nakamura H, Tsuji T and Hirata A. Ultracytochemical study of medullary bone calcification in estrogen injected male Japanese quail. *Anatomical Record*, 264 : 25-31. 2001.
- Yasuoka T, Kawashima M, Takahashi T, Tatematsu N and Tanaka K. Calcitonin receptor binding properties in bone and kidney of the chicken during the oviposition cycle. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13 : 1412-1419. 1998.
- Yumita S, Nicholson GC, Rowe DJ, Kent GN and Martin TJ. Biphasic effect of calcitonin on tartrate-resistant acid phosphatase activity in isolated rat osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6 : 591-597. 1991.
- Zaidi M, Datta HK, Moonga BS and MacIntyre I. Evidence that the action of calcitonin on rat osteoclasts is mediated by two G proteins acting via separate post-receptor pathways. *Journal of Endocrinology*, 126 : 473-481. 1990.

Medullary Bone Formation and Resorption in Avian Calcium Metabolism

Toshie Sugiyama

Faculty of Agriculture, Niigata University, 2-8050 Ikarashi, Niigata 950-2181, Japan

Avian calcium metabolism in an egg-laying period is extraordinary when compared with all other classes of vertebrates, because hens lay an egg with a hard-eggshell that consists of calcium carbonate. Medullary bone is a specific tissue to egg-laying hens and reticularly developed in marrow cavities of long bones, such as femurs and tibiae. The onset of medullary bone formation requires the combined influence of both estrogen and androgen, coinciding with sexual maturation. On the medullary bone surface, osteoblastic bone formation and osteoclastic bone resorption alternatively occur in relation to the position of the egg in the oviduct (an egg-laying cycle) and consequently medullary bone provides a ready supply of calcium to form eggshells. The cyclic sequences of osteoblasts and osteoclasts are regulated by calcium-regulating hormones such as estrogen, parathyroid hormone, and calcitonin.

There is controversy about whether calcitonin regulates avian physiology. Therefore, the present article reviewed the calcitonin structure and secretion, the effects of calcitonin on calcium metabolism, and the calcitonin receptors, and simultaneously discussed the future research about the physiological role of calcitonin in avian calcium metabolism.

(Japanese Journal of Poultry Science, 42 : J197-J208, 2005)

Key words : avian, medullary bone, bone formation, bone resorption, calcitonin