

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06718

研究課題名(和文) 骨芽細胞で作られるホルモンによる破骨細胞の調節機構：骨モデル(ウロコ)による解析

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of osteoclasts by hormones produced in osteoblasts:
analysis using fish scales as a bone model

研究代表者

鈴木 信雄 (Suzuki, Nobuo)

金沢大学・環日本海域環境研究センター・教授

研究者番号：60242476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：魚類のウロコは、骨を作る細胞(骨芽細胞)と骨を壊す細胞(破骨細胞)が共存する骨様の組織である。体表に細胞が存在する為、ホルマウントでの形態学的な解析が容易である。これらの特徴に注目し、申請者はウロコを骨モデルとしたアッセイ系を開発して、様々なホルモンの作用を調べてきた。本研究では、ウロコで発現しているホルモンに注目して、ウロコの再生過程における骨芽細胞で作られるホルモン(メラトニン及びカルシトニン)の発現を調べた。次に、ウロコにホルモン処理を行い、骨芽細胞に対する作用を解析した。さらに哺乳類の細胞を用いて、魚類のウロコと同様なホルモン処理を行い、魚類で得られた結果の再現性を調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、メラトニン及びカルシトニンは特定の内分泌腺から分泌され、分泌されたホルモンが骨に作用していると考えられていた。本研究により、魚類のウロコのみならず哺乳類の細胞(ラットの頭蓋骨及びヒトの骨芽細胞)においても、骨芽細胞で作られて、局所的に作用していることを見出すことができた。魚類のウロコを骨モデルとして用いて、哺乳類の骨芽細胞においても同様な作用を見出すことができたので、その意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Fish scales are bone-like tissues in which bone-formative cells (osteoblasts) and bone-resorptive cells (osteoclasts) coexist. The presence of these cells on the body surface facilitates whole-mount morphological analysis. Noting these characteristics, we have developed an assay system using scales as a bone model to investigate the effects of various hormones. In the present study, we focused on hormones expressed in scales and examined the expression of hormones (melatonin and calcitonin) produced by osteoblasts during scale regeneration. Next, hormonal treatments were applied to scales, and their effects on osteoblasts were analyzed. Mammalian bone cells were then subjected to the same hormone treatments as fish scales to examine the reproducibility of the results obtained in fish.

研究分野：比較内分泌学

キーワード：魚類のウロコ ラットの頭蓋骨 骨芽細胞 破骨細胞 メラトニン カルシトニン

1. 研究開始当初の背景

骨代謝の詳細な機構は、現時点でも不明な点が多い。様々なホルモンやメカニカルな物理的的刺激に対する応答などが相互に作用して行われることが、骨研究の難しさである。加えて、骨芽細胞と破骨細胞を石灰化した骨組織の上で培養できるシンプルなアッセイ系が開発されていないことが、骨代謝の理解を困難にしている。そこで我々は、魚類のウロコの特徴に注目してオリジナルかつシンプルなアッセイ系を開発した (Suzuki et al., Peptides, 2000; Suzuki and Hattori, J. Pineal Res., 2002; Suzuki and Hattori, Life Sci., 2003)。このバイオアッセイ系を用いて、様々なホルモンの作用を解析した結果、哺乳類における作用と一致し、高感度でホルモン応答することもわかった (総説参照: Suzuki et al., J. Pineal Res., 2008; Hirayama et al., J. Pineal Res., 2023)。

以上のように、実績のあるウロコは、JAXAから高い評価を受けて、ウロコを骨モデルとして用いた宇宙実験を実施した。宇宙の微小重力環境下で培養したウロコは、86時間の培養にもかかわらず、高感度で応答して、破骨細胞が活性化して、骨吸収を引き起こした (Ikegame et al., J. Pineal Res., 2019)。さらに、ウロコの骨芽細胞において、骨吸収抑制作用を有するホルモンであるカルシトニン (Suzuki et al., Peptides, 2000; Sekiguchi et al., Intern. J. Biol. Environ. Invest., 2021) 及びメラトニン (Suzuki and Hattori, J. Pineal Res., 2002) が作られ、これらのホルモンの発現が宇宙空間で低下するにより、骨吸収が促進され、微小重力下での骨密度低下につながることも証明した (Ikegame et al., J. Pineal Res., 2019)。

2. 研究の目的

魚類のウロコは、骨を作る細胞 (骨芽細胞) と骨を壊す細胞 (破骨細胞) が共存するヒトの骨に類似した組織である。体表に細胞が存在する為、ホールマウントでの形態学的な解析が容易である。これらの特徴に注目し、申請者はウロコを骨モデルとしたアッセイ系を開発して、様々なホルモンの作用を調べてきた。最近、ウロコの骨芽細胞において、骨吸収作用を有するホルモンであるカルシトニン (Suzuki et al., Peptides, 2000; Suzuki, Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research, 2021) 及びメラトニン (Suzuki and Hattori, J. Pineal Res., 2002) が作られることを報告した (Ikegame et al., J. Pineal Res., 2019)。そこで本研究では、骨芽細胞が産生するホルモンによる破骨細胞の制御機構を解析するために、再生ウロコ (骨再生モデル) を材料として用いる。この再生ウロコを使用して、メラトニンによるカルシトニンを介した骨代謝制御を魚類のウロコで調べ、さらに哺乳動物の細胞でも検証した。

3. 研究の方法

実験1: キンギョのウロコの再生過程におけるメラトニン及びカルシトニンの発現解析

材料としてキンギョ (*Carassius auratus*) を用いた。ウロコの採取が容易なキンギョを用いてウロコの再生過程におけるカルシトニン及びメラトニンの発現を調べた。即ち、キンギョに麻酔をかけ、ピンセットを用いてウロコを抜いた。その後、キンギョは、26で12時間:12時間の明暗サイクル (午前8時に点灯) で300ルクスの光条件下に保ちながら飼育した。その後、キンギョから再生ウロコを経時的に採取し、LC-MS/MSにより再生ウロコにおけるメラトニンの産生量を調べた。次に、再生過程における骨芽細胞におけるカルシトニンのmRNA発現をリアルタイムPCRにより調べ、さらにサケカルシトニンの抗体を用いた免疫染色により組織学的解析も行った。

実験2: メラトニンによるカルシトニンの制御機構の解析 : 魚類のウロコを用いた解析

骨芽細胞で産生されるカルシトニンのメラトニンによる制御機構を調べる為に、ウロコの培養系 (*in vitro* バイオアッセイ) を用いて、メラトニン添加及びメラトニンのアンタゴニスト添加によるカルシトニンの発現量の変化を調べた。

実験3: メラトニンによるカルシトニンの制御機構の解析 : 哺乳類の細胞を用いた解析

ラットの頭蓋骨及びヒトの骨芽細胞を用いて、実験を実施した。2日齢のWistarラットから摘出した10個の頭蓋骨を半分に切り、メラトニン (1 μ M) あるいはメラトニン無添加のBGJb培地 (Gibco BRL, Life Technologies, Inc, Rockville, MD, USA; 10% FCS, 2% antibiotics) に入れた。これらの頭蓋骨を37°Cで24時間インキュベーションした。ヒトの細胞 (primary culture) においても同様に培養して、培地中に放出されたメラトニン及びその代謝産物をLC-MS/MSにより測定した。

実験4：ゼブラフィッシュを用いたカルシトニンの機能阻害に関する解析

ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) を用いて、CRISPR Cas9系により、カルシトニン遺伝子を機能阻害した。受精卵にカルシトニン遺伝子を機能阻害するsgRNAとCas9 mRNAを導入し、全身性のノックアウト個体の作出を行った。

4. 研究成果

実験1：キンギョのウロコの再生過程におけるメラトニン及びカルシトニンの発現解析

魚類のウロコは、骨を作る細胞（骨芽細胞）と骨を壊す細胞（破骨細胞）が共存する骨様の組織である。体表に細胞が存在する為、ホルマウントでの形態学的な解析が容易である。これらの特徴に注目し、ウロコを骨モデルとしたアッセイ系を開発して、様々なホルモンの作用を調べてきた。最近、睡眠を調節するホルモン（メラトニン）がウロコの骨芽細胞で産生され、そのメラトニンが破骨細胞の活性を抑制するホルモン（カルシトニン）の産生を促進することを見出した。そこで、ウロコの再生過程におけるメラトニンの発現量を調べるために、再生する前の成体のウロコ（ontogenicのウロコ）と再生14日目のウロコにおけるメラトニン含量を調べた。その結果、ontogenicのウロコのメラトニン含量は、 2.96 ± 0.71 (pg/g tissue)であったが、再生ウロコのメラトニン含量は、 18.64 ± 8.32 (pg/g tissue)であり、ontogenicのウロコと再生ウロコの間有意差が認められた。

一方、ウロコにおけるカルシトニンの発現を調べた。キンギョの成体のウロコを用いて、ホルマウントによる免疫染色を行った。その結果、成体のウロコでは表皮側及び真皮側に分布する細胞そのものの数が少なく、陽性反応が認められなかった。次に、再生8日目のウロコでカルシトニンの検出を行った。

その結果、再生ウロコではウロコ全体が染色され、特に中央部に強い発色が認められた。反応する細胞は大きな核を持ち、その周囲にカルシトニン陽性顆粒が分布していた。ウロコには表皮側と真皮側の両方に骨芽細胞が分布している為、どちら側の細胞がカルシトニン陽性細胞なのかを詳細に調べるために、クリオスタットで厚さ $20 \mu\text{m}$ のウロコの切片を作成し、発現部位を調べた。その結果、表皮

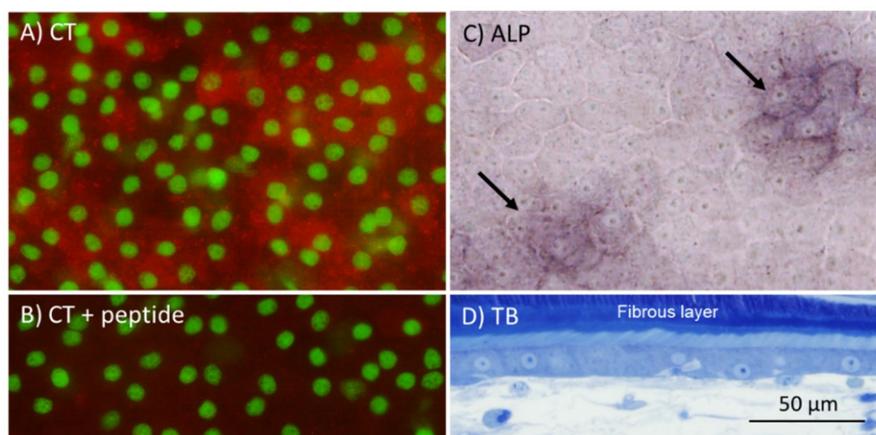


図1 キンギョのウロコのカルシトニン産生細胞の形態学的解析

A: 図中の赤色はカルシトニン陽性細胞（赤色）を示し、緑は核を示す。B: 抗体の吸収試験の結果を示す。即ち、サケカルシトニンの抗血清をカルシトニンと共にインキュベートした後、免疫染色を行った。C: 骨芽細胞のマーカであるアルカリフォスファターゼ（ALP）の活性染色。矢印は、ALP活性を有する細胞を示す。D: トルイジンブルーによる染色結果を示す。立方体状の活性化した骨芽細胞がカルシトニンを産生していることがわかった。

側にある細胞も、真皮側にある細胞もカルシトニン陽性反応を示したが、特に真皮側の立方体状の細胞が強く反応しており（図1）、また、その細胞はウロコの再生が進むにつれて立方体から扁平状へと、形状が変わっていくことがわかった。これは通常の骨の骨芽細胞が活性状態から休止期に入る特徴と類似していた。さらにキンギョにはカルシトニンが2種類存在することを報告しており、カルシトニンを分泌する内分泌腺では1型のカルシトニンが発現しており、一方骨芽細胞では、2型のカルシトニンが発現していることも判明した（Kuroda et al., Int. Aquat. Res., 2023）。

以上のことから、キンギョのウロコの再生過程（骨形成過程）において、メラトニンとカルシトニンの両方のホルモンが発現しており、骨形成を制御していることが示された。

実験2：メラトニンによるカルシトニンの制御機構の解析I：魚類のウロコを用いた解析

骨芽細胞で産生されるメラトニンによるカルシトニンの制御機構を調べる為に、*in vitro* のウロコの培養系を用いて、メラトニン添加及びメラトニンのアンタゴニスト添加によるカルシトニンの発現量の変化を調べた。10%FCS（Nichirei Biosciences Inc.）、ペニシリン（ 100 U/mL ）、ストレプトマイシン（ $100 \mu\text{g/mL}$ ）及びカナマイシン（ $200 \mu\text{g/mL}$ ）を含むL-15培地で、再生14日の再生ウロコに $10 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ のメラトニンを添加して1、2及び4日間培養して、培養後、ウロコから mRNA を抽出してウロコで発現しているカルシトニンの発現を解析した。また、メラトニン受容体のアンタゴニストのルジンドール（ $10 \mu\text{M}$ ）およびメラトニン（ $1 \mu\text{M}$ ）を入れて4日間インキュベートして、アンタゴニストの作用も調べた。さらに、培地中のカルシトニン濃

度は、サケのカルシトニン抗体の ELISA を使用して測定した。

メラトニンを添加して培養した結果、培養 1 日目では 1 μ M のメラトニンを添加したウロコにおいてのみ、カルシトニンの発現が有意に上昇した。培養 2 日目では、100 nM 及び 1 μ M のメラトニンを添加したウロコで、カルシトニンの発現が有意に上昇した。一方 4 日目では、有意な変化は見られなかった。メラトニン受容体のアンタゴニストであるルジンドールを添加してカルシトニンの発現を調べた結果、ルジンドールを添加するとカルシトニンの発現の上昇が抑制されることが判明した。さらに、メラトニンを添加して培養したウロコの培地中に、カルシトニンが ELISA により検出された。

実験 3：メラトニンによるカルシトニンの制御機構の解析：哺乳類の細胞を用いた解析

2 日齢の Wistar ラットから摘出した 10 個の頭蓋骨を半分に分けて、メラトニン (1 μ M) あるいはメラトニン無添加の BGJb 培地で 1 日培養後、培養液に放出されたカルシトニンを ELISA キット (アブカム) を用いて測定した。

ラットの頭蓋骨にメラトニンを添加して培養した結果、培地中に放出されたカルシトニンは 191.3 \pm 21.4 (pg/ml) であり、メラトニン無添加の培地のカルシトニン (104.4 \pm 22.8 pg/ml) と比較して、約 2 倍に増加することがわかった。

ヒトの骨芽細胞の primary culture の細胞を 4 日間培養して培養液中のメラトニン及びメラトニンの前駆体である N - アセチルメラトニンを測定した結果、メラトニン及び N - アセチルメラトニンが検出された。

したがって、ウロコと同様に、哺乳類の細胞においてもメラトニンとカルシトニンが産生された。さらにラットの頭蓋骨を用いた実験により、メラトニンによるカルシトニンの分泌が促進されることが明らかになった。

実験 4：ゼブラフィッシュを用いたカルシトニンの機能阻害に関する解析

カルシトニンを機能阻害した組み換え体ゼブラフィッシュの作製を進めた。まず、カルシトニン遺伝子を機能阻害するための sgRNA の候補を複数作製し、その活性を heteroduplex mobility assay により評価した。その結果、複数のカルシトニン遺伝子を機能阻害する活性をもつ sgRNA を選定した。次に、選定した sgRNA と Cas9 mRNA を受精卵に導入し、F0 ファンダー個体を作製した。F0 ファンダーを野生型個体とかけ合わせヘテロ個体を選定し、さらにその選定した個体同士をかけ合わせにより全身性のノックアウト個体の作出をした。今後は、ノックアウト個体を用いて骨代謝制御機構を調べていく予定である。

<引用文献>

- Hirayama, J., et al.: Physiological consequences of space flight, including abnormal bone metabolism, space radiation injury, and circadian clock dysregulation: Implications of melatonin use and regulation as a countermeasure. *J. Pineal Res.*, 74: e12834 (2023)
- Ikegame et al.: Melatonin is a potential drug for the prevention of bone loss during space flight. *J. Pineal Res.*, 67: e12594 (2019)
- Suzuki, N., et al.: Suppression of osteoclastic activities by calcitonin in the scales of goldfish (freshwater teleost) and nibbler (seawater teleost). *Peptides*, 21:115-124 (2000)
- Suzuki, N. and Hattori, A.: Melatonin suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the scales of goldfish. *J. Pineal Res.*, 33: 253-258 (2002)
- Suzuki, N. and Hattori, A.: Bisphenol A suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the cultured scales of goldfish. *Life Sci.*, 73: 2237-2247 (2003)
- Suzuki, N., et al.: Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *J. Pineal Res.*, 45: 229-234 (2008)
- Suzuki, N.: Calcitonin. In "Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research". 2nd Ed, Eds by H. Ando, K. Ukena, and S. Nagata. Academic Press, Cambridge, United States, 405-408 (2021)
- Sekiguchi, T., et al.: Influence of estrogen and the endocrine disruptor on the calcitonin functions in teleosts. *Intern. J. Biol. Environ. Invest.*, 1: 134-140 (2021)
- Kuroda, K., et al.: Possible involvement of Calcitonin I and II in calcium metabolism of the female reproductive physiology of goldfish (*Carassius auratus*). *Int. Aquat. Res.*, 15: 15-26 (2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 7件）

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto, T., Ikegame, M., Kuroda, K., Kobayashi-Sun, J., Hirayama, J., Kobayashi, I., Kawamura, R., Endo, M., Tabuchi, Y., Furusawa, Y., Yachiguchi, K., Sekiguchi, T., Matsubara, H., Yano, S., Hattori, A. and Suzuki, N. | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Activation of RANKL-producing cells under simulated microgravity with a three-dimensional clinostat in regenerating goldfish scales. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biol. Sci. Space | 6. 最初と最後の頁 9-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2187/bss.36.9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto, T., Ikegame, M., Furusawa, Y., Tabuchi, Y., Hatano, K., Watanabe, K., Kawago, U., Hirayama, J., Yano, S., Sekiguchi, T., Kitamura, K., Endo, M., Nagami, A., Matsubara, H., Maruyama, Y., Hattori, A., and Suzuki, N. | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Osteoclastic and osteoblastic responses to hypergravity and microgravity: Analysis using goldfish scales as a bone model. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Zool. Sci., 39: 388-396 (2022) | 6. 最初と最後の頁 388-396 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2108/zs210107 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Kuroda, K., Hatano, K., Kawamura, R., Fukushima, A., Sasayama, Y., Tabuchi, Y., Furusawa, Y., Ikegame, M., Hattori, A., Hirayama, J., Fukuda, T., Uekura, S., Matsubara, H., Kawago, U., Sekiguchi, T., Srivastav, A.K. and Suzuki, N. | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Possible involvement of Calcitonin I and II in calcium metabolism of the female reproductive physiology of goldfish (<i>Carassius auratus</i>). | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Int. Aquat. Res., 15: 15-26 (2023) | 6. 最初と最後の頁 15-26 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22034/iar.2023.1965945.1322 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Igarashi-Migitaka, J., Maruyama, Y., Seki, A., Hirayama, J., Kamijo-Ikemori, A., Hirata, K., Kawamura, R., Matsubara, H., Srivastav, A.K., Tabuchi, Y., Mishima, H., Hattori, A. and Suzuki, N. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Oral administration of melatonin increases plasma calcium and magnesium and improves bone metabolism in aged male mice. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Melatonin Research | 6. 最初と最後の頁 586-596 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32794/mr112500113 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Sekiguchi, T., Srivastav, A.K. and Suzuki, N. | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Influence of estrogen and the endocrine disruptor on the calcitonin functions in teleosts. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Biological and Environmental Investigations | 6. 最初と最後の頁 134-140 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33745/ijbei.2021.v01i02.002 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto, T., Ikegame, M., Kawago, U., Tabuchi, Y., Hirayama, J., Sekiguchi, T., Furusawa, Y., Yachiguchi, K., Matsubara, H., Urata, M., Hattori, A. and Suzuki, N. | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Detection of RANKL-producing cells and osteoclastic activation by the addition of exogenous RANKL in the regenerating scales of goldfish. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biological Science in Space | 6. 最初と最後の頁 34-40 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2187/bss.34.34 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto, T., Ikegame, M., Hirayama, J., Kitamura, K., Tabuchi, Y., Furusawa, Y., Sekiguchi, T., Endo, M., Mishima, H., Seki, A., Yano, S., Matsubara H., Hattori, A. and Suzuki, N. | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Expression of sclerostin in the regenerating scales of goldfish and its increase under microgravity during space flight. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biomedical Research (Tokyo) | 6. 最初と最後の頁 279-288 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.279 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Igarashi-Migitaka, J., Seki, A., Ikegame, M., Honda, M., Sekiguchi, T., Mishima, H., Shimizu, N., Matsubara, H., Srivastav, A.K., Hirayama, J., Maruyama, Y., Kamijo-Ikemori, A., Hirata, K., Hattori, A. and Suzuki, N. | 4. 巻 122 |
| 2. 論文標題 Oral administration of melatonin contained in drinking water increased bone strength in naturally aged mice. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Acta Histochemica | 6. 最初と最後の頁 151596 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acthis.2020.151596 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 関あずさ, 山本 樹, 田淵圭章, 古澤之裕, 関口俊男, 矢野幸子, 北村敬一郎, 高垣裕子, 池亀美華, 染井正徳, 松原 創, 平山 順, 服部淳彦, 鈴木信雄 |
| 2. 発表標題 宇宙空間で引き起こされる骨吸収を抑制する新規治療薬の作用 |
| 3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第35回大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 平山 順, 鈴木 信雄, 柴田 眞寛, 服部 淳彦 |
| 2. 発表標題 メラトニンとその合成分子の発現へ重力変化の影響 |
| 3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第35回大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 平山 順, 北村敬一郎, 鈴木信雄 |
| 2. 発表標題 メイラード反応と糖尿病合併症の関係 |
| 3. 学会等名 第31回日本メイラード学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Suzuki N |
| 2 . 発表標題 Toxic effect of the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in aquatic animals with special references to calcium metabolism. |
| 3 . 学会等名 Chozen International Symposium on Understanding the Transboundary Pollution along North-South Transect in western Pacific region (招待講演) (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Hirayama, J., Kitamura, K., Tabuchi, Y., Minami, T., Matsubara, H., Hattori, A. and Suzuki, N. |
| 2 . 発表標題 Glyoxal-induced formation of carboxymethyl arginine in type 1 collagen decreases both its strength and flexibility in vitro. |
| 3 . 学会等名 International Maillard Reaction Society-14 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Yamamoto, T., Ikegame, M., Kawago, U., Tabuchi, Y., Hirayama, J., Sekiguchi, T., Furusawa, Y., Yachiguchi, K., Matsubara, H., Urata, M., Hattori, A. and Suzuki, N. |
| 2 . 発表標題 Detection of RANKL-producing cells and osteoclastic activation by the addition of RANKL in the regenerating scales of goldfish. |
| 3 . 学会等名 Joint International Symposium: Challenging the Research Development and Collaboration Through Online Discussions (国際学会) |
| 4 . 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Migitaka, J., Seki, A., Hattori, A. and Suzuki, N. |
| 2 . 発表標題 Effect of melatonin on bone metabolism in naturally aged mice. |
| 3 . 学会等名 Joint International Symposium: Challenging the Research Development and Collaboration Through Online Discussions (国際学会) |
| 4 . 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木信雄, 池亀美華, 田淵圭章, 古澤之裕, 北村敬一郎, 関口俊男, 山本 樹, 矢野幸子, 平山 順, 服部淳彦 |
| 2. 発表標題 メラトニンは骨芽細胞で産生されるカルシトニンの分泌を促進する |
| 3. 学会等名 日本動物学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木信雄 |
| 2. 発表標題 宇宙空間における骨代謝制御：キンギョの培養ウロコを骨のモデルとした解析 |
| 3. 学会等名 日本宇宙生物科学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 N. Suzuki | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 Academic Press | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 Calcitonin In "Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research" | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 小林 功 (Isao Kobayashi) (30774757) | 金沢大学・生命理工学系・准教授 (13301) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 関口 俊男 (Toshio Sekiguchi) (40378568) | 金沢大学・環日本海域環境研究センター・准教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 服部 淳彦 (Atsuhiko Hattori) (70183910) | 東京医科歯科大学・教養部・教授 (12602) | |
| 研究分担者 | 平山 順 (Jun Hirayama) (90510363) | 公立小松大学・保健医療学部・教授 (23304) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | |
|---------|-----------------------------|--|--|
| インド | D.D.U. Gorakhpur University | | |