

生体内の亜鉛代謝制御における亜鉛輸送体の役割

西 藤 有希奈, 直 木 志 保, 神 戸 大 朋

(京都大学大学院生命科学研究科*)

(受付 2018 年 9 月 7 日, 受理 2018 年 10 月 9 日)

Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism

Yukina NISHITO, Shiho NAKI, Taiho KAMBE

*Division of Integrated Life Science, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto, Japan**

Summary

Zinc is an essential trace element in humans. It is involved in numerous cellular processes and plays a role in the structural and catalytic functions of many cellular proteins. Therefore, its deficiency causes a myriad of pathophysiological symptoms in human patients. Recent studies have revealed that the number of people with marginal zinc deficiency has increased in Japan. Thus, zinc has started to receive great attention as a key factor for promoting good health.

Dietary zinc is absorbed in the intestine and then released into the bloodstream for delivery to the target tissues, including the liver. Many zinc transporters are expressed in the enterocytes and hepatocytes and known to be important for controlling systemic and cellular zinc homeostasis. In the enterocytes, ZIP4, located in the apical membrane, takes up dietary zinc from the intestinal lumen, whereas ZNT1, which is located in the basolateral membrane, releases the zinc into the portal blood. The expression of these transporters is dynamically regulated by zinc status. On the other hand, in the hepatocytes, ZIP14 plays a significant role in cellular zinc metabolism, and the expression level of this transporter is up-regulated by inflammation. In this review article, we briefly describe the mechanisms involved in the expression of zinc transporters, with a focus on the current progress towards understanding the roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism.

はじめに

必須微量元素である亜鉛は、タンパク質の構造維持や多数の酵素の補因子として働き、生体内の様々な生理機能において重要な役割を担う¹⁾。したがって、生体内において亜鉛が欠乏すると、皮膚炎や味覚障害をはじめとした様々な疾患が引き起こされる^{2,3)}。近年、日本人における亜鉛欠乏症は増加傾向にあり、2005 年に行われた血清亜鉛値の実態調査報告によると、日本人の約 30% が亜鉛欠乏状況にあることが算出されている⁴⁾。また、加齢に伴い血清亜鉛値が低下することで、認知症の発症リスクが高まることなども報告されており、超高齢社会を迎えた日本においては、亜鉛欠乏症への早急な対策が必要とされる⁵⁾。一方で、これまで、この亜鉛欠乏症に対しては治療薬がなく、臨床場において亜鉛欠乏症を診断できないというのが現状であった。その様な中、2017 年 3 月に酢酸亜鉛製剤が「亜鉛欠乏症の治療薬」として承認され、さらに 2018 年

は、日本臨床栄養学会が、血清亜鉛値に基づいた亜鉛欠乏症の診断基準を示したことにより、亜鉛欠乏症の診断および治療を適切に対処できる状況となった⁶⁾。

亜鉛欠乏と疾患の関連性を理解する上で、体内での亜鉛の動態制御を解明することは不可欠である。この制御においては、多数の亜鉛輸送体が重要な役割を果たすことが、ここ数十年の研究の進展によって明らかにされてきた。さらに、近年の研究により、これら亜鉛輸送体のいくつかは、亜鉛状態に応じてその発現をダイナミックに変化させることで、生体内の亜鉛動態制御に大きく寄与することが示されている⁷⁻⁹⁾。本稿では、体内における亜鉛代謝制御機構、特に、腸管や肝臓における亜鉛の吸収と排出機構について、亜鉛輸送体の発現制御機構という観点から概説する。

亜鉛の生理機能と生体内における動態

亜鉛は、生体内において鉄に次いで多い微量金属元素で

*所在地：京都市左京区北白川追分町（〒606-8502）

あり、体重 60 kg あたり約 2-3 g 存在する¹⁾。生体内において亜鉛は、Zinc フィンガーなどの転写因子をはじめとする多数のたんぱく質の構造維持や、SOD（スーパーオキシサイドディスムターゼ）やアルコール脱水素酵素に代表される約 300 種類以上の酵素の補因子として働くなど、実に多様な機能を有している^{1,10)}。また、タンパク質と相互作用せずイオンとして遊離状態で存在する亜鉛は、細胞内のシグナル伝達に寄与するとされている¹¹⁾。さらに、バイオインフォマティクスの解析からは、ヒトの遺伝子がコードするタンパク質の 10% にあたる約 3000 種類のタンパク質に亜鉛結合モチーフが見出されており、亜鉛が生体維持に欠かすことはできない重要な因子であることは明らかである^{12,13)}。この様に膨大なタンパク質の機能に不可欠であることから、生体内において亜鉛が欠乏すると、皮膚炎、脱毛、味覚障害、免疫機能や神経機能の低下など、様々な症状が現れる^{2,3)}。

食事から摂取した亜鉛は、十二指腸および空腸から吸収される。腸管からの亜鉛の吸収効率は、年齢や食事状況により変動するが、約 30% と非常に低く、亜鉛の摂取不足は亜鉛欠乏に速やかに直結する¹⁴⁾。厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2015 年度版）」によると、日本人の亜鉛摂取推奨量は、成人男性で 10 mg/日、成人女性で 8 mg/日とされており、「平成 28 年度の国民健康・栄養調査」においては日本人の亜鉛摂取量は約 7-9 mg/日と算出されている^{15,16)}。一見すると、日本人においては亜鉛が充足しているように思えるが、実際には、潜在的な患者を含め亜鉛欠乏者の数は増加している⁴⁻⁶⁾。腸管から吸収された亜鉛は、血液中へ放出された後、アルブミンや α 2-マクログロブリンと結合した状態で血液中を運ばれ、各種臓器に到達する。亜鉛は幅広い臓器に分布しており、約 60% が筋肉に、約 30% が骨に、その他、皮膚、肝臓、脳、脾臓、腎臓などに存在する。

各種臓器における亜鉛の取り込みと排出には、亜鉛輸送体が重要な役割を担う。亜鉛輸送体は、細胞質へ亜鉛を輸送する ZIP 輸送体と、細胞質から細胞外または細胞小器官内腔へと亜鉛を輸送する ZNT 輸送体の 2 種類に大別され、その多くが組織特異的に発現することが示されている^{1,17)}。亜鉛輸送体は細胞内外への亜鉛輸送を介して、細胞内の亜鉛濃度の調節に機能し、その発現制御は生体内の亜鉛ホメオスタシスの維持において鍵となる。特に、腸管上皮細胞においては、管腔側の頂端膜に局在する ZIP4 と血管内腔側の基底膜に局在する ZNT1 が、亜鉛状態に応じてその発現を変化させることで、腸管からの亜鉛吸収量を厳密に調節すると考えられている^{7,8)}。また、腸管から血中へと放出された亜鉛は肝臓へと運ばれるが、肝細胞内への亜鉛の取り込みにおいては ZIP14 が寄与すると考えられており、その発現は炎症時に大きく変化する⁹⁾（図 1）。以下に、その詳細についてのべる。

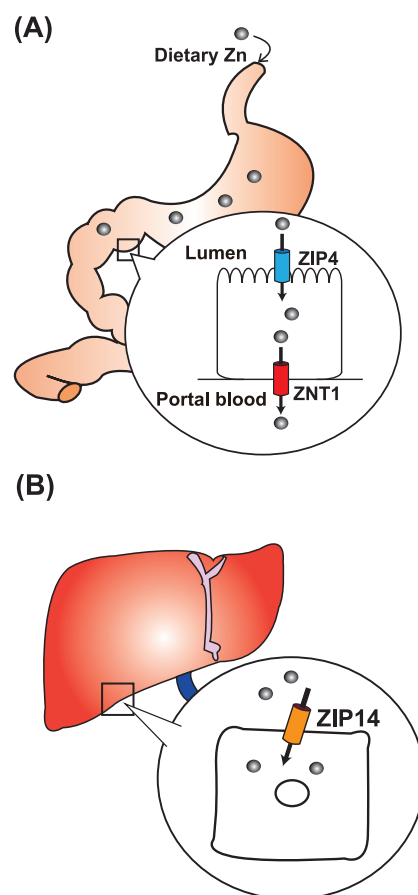


Fig. 1 Transporters involved in the control of zinc homeostasis in the enterocytes and the hepatocytes.

(A) In the enterocytes, ZIP4 takes up dietary zinc from the intestinal lumen across the apical membrane, and ZNT1 delivers the zinc to the portal blood across the basolateral membrane. (B) In the hepatocytes, ZIP14 plays a role in zinc uptake.

腸管上皮細胞の亜鉛の取り込み機構

腸管からの亜鉛吸収においては、腸管上皮細胞の頂端膜に局在する ZIP4 が重要な役割を担う。1973 年に、重篤な皮膚炎を引き起こす腸性肢端皮膚炎（AE）の小児患者において、血清亜鉛濃度の顕著な低下と、亜鉛の投与による症状の改善が認められたことから、AE の原因が先天性の亜鉛欠乏であることが発見された¹⁸⁾。その後、2002 年に、この原因遺伝子が ZIP4 であることが見出され、腸管からの亜鉛吸収における ZIP4 の機能の必要性が示された^{19,20)}。マウスでは、ZIP4 は卵黄嚢において高い発現を示し、母親から胎児への亜鉛輸送に重要であることから、ZIP4 のノックアウトマウスは、発育に必要な亜鉛が供給されず、胎生初期に致死する²¹⁾。そのため、ZIP4 の腸管での機能の詳細は、2012 年に、ZIP4 の腸管特異的なノックアウトマウスが作製されたことによりはじめて明らかとされた。このマウスは亜鉛過剰食を給餌しない限り生育できないことから、ZIP4 がほ乳類における腸管からの亜鉛吸収に必須の機能を有することが実証された²²⁾。

腸管上皮細胞から血流中への亜鉛の排出機構

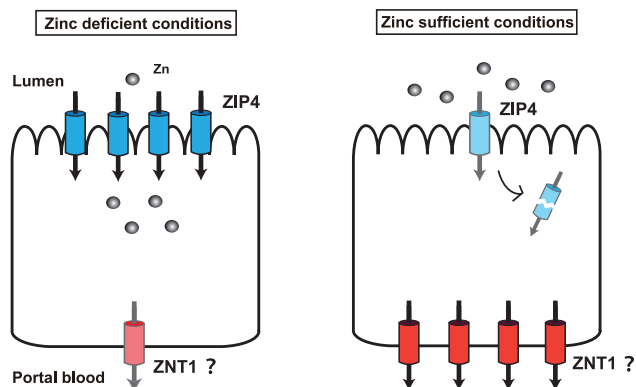


Fig. 2 The expression regulation of ZIP4 and ZNT1 in the enterocytes.

Both ZIP4 and ZNT1 play critical roles during the absorption of zinc. Their expression is sophisticatedly regulated in the enterocytes by zinc status. ZIP4 protein is accumulated on the apical membrane of the enterocytes during zinc deficiency. In contrast, it is endocytosed and rapidly degraded in zinc sufficient condition. The expression of ZNT1 protein is thought to be reciprocally regulated in response to zinc, but the molecular mechanisms underlying this regulation need to be elucidated.

ZIP4 は、亜鉛状態に応じて頂端膜表面での発現をタンパク質レベルで変化させることにより、腸管上皮細胞内への亜鉛の取り込み量を厳密に制御する。亜鉛欠乏時には、ZIP4 の mRNA が安定化することで翻訳が促進され、細胞膜表面上での ZIP4 の発現が上昇する⁷⁾。一方で、亜鉛十分時には、ZIP4 は細胞膜表面からエンドサイトーシスされ、細胞内で分解されることにより、細胞膜表面上での発現を低下させる (図2)。この応答性は非常に鋭敏であり、亜鉛欠乏食を給餌したラットにおいては、僅か1-2日でZIP4 の発現が上昇する。また、その後に亜鉛十分食が給餌されると、ZIP4 の発現は速やかに低下する²³⁾。さらに、長期的に亜鉛欠乏状態が続いた場合には、細胞内に取り込まれた ZIP4 の細胞外 N 末端領域がプロセッシングを受け、切断される。これによって、ZIP4 は細胞膜表面上へと再びリクルートされ、細胞膜表面上での発現量を増加させる^{24, 25)}。これまでに、AE 患者からは多数の変異が同定されているが、これら変異の中のいくつかは、上述の ZIP4 の亜鉛応答性の発現および局在に影響を与え、結果、ZIP4 の細胞膜表面上での発現を低減させる²⁶⁾。また、ZIP4 のプロセッシングに関わる N 末端領域にも変異が見出されており、ZIP4 のプロセッシング不全を原因とする ZIP4 の細胞膜表面へのトラフィッキング異常が、AE の原因となることが示唆されている²⁷⁾。

AE 患者においては、1日に1-3 mg/kg の亜鉛を投与することによって、その症状は改善する^{28, 29)}。この事実、大過剰に亜鉛が存在する場合には、ZIP4 以外の分子が腸管からの亜鉛吸収に働く可能性を示しているのかもしれない。

ZIP4 によって腸管上皮細胞内へ吸収された亜鉛は血流中へと放出されるが、この排出においては、基底膜に局在する ZNT1 が機能すると考えられている。腸管モデル細胞を用いた解析においては、ZNT1 の発現抑制により基底膜側からの亜鉛排出量が低下することが明らかとされており、腸管からの亜鉛排出における ZNT1 の機能の重要性が細胞レベルで示されている⁸⁾。一方で、ZNT1 は妊娠期マウスの卵黄嚢において高発現することから、ZIP4 と同様に母体から胎児への亜鉛供給に機能する。そのため、ZNT1 のノックアウトマウスは、母体から十分な亜鉛栄養が獲得できず耐性致死となる³⁰⁾。これまでに、ZNT1 の腸管特異的なノックアウトマウスは作製されておらず、ZNT1 の腸管における個体レベルでの機能に関しては不明な点が多いため、今後の解析に興味をもたれる。

タンパク質レベルでの発現制御を主とする ZIP4 とは異なり、ZNT1 は亜鉛状態に応じて転写レベルでその発現が制御される。亜鉛十分時には、金属応答性転写因子である MTF-1 (metal-responsive transcription factor 1) が、ZNT1 のプロモーター領域に存在する金属応答性配列 MRE (metal response element) と結合することにより、ZNT1 の mRNA の発現が誘導される^{31, 32)}。ZNT1 は転写レベルのみならず、タンパク質レベルにおいても発現制御を受ける可能性も考えられるが、その詳細は関しては十分に解析されていない。

肝臓における亜鉛代謝制御機構

腸管から血流中へ放出された亜鉛は門脈を経て肝臓へと運ばれ、主として肝細胞の血管内腔側の細胞膜に発現する ZIP14 によって肝臓内へと取り込まれる³³⁻³⁵⁾。ZIP14 によって肝細胞内へ輸送された亜鉛は、様々なシグナル伝達の調節を介して全身成長・糖新生・小胞体ストレス応答などを制御し、実に多様な生理機能に関与する³³⁻³⁵⁾。肝臓における ZIP14 の発現は、炎症性サイトカインである IL6 や LPS の刺激に応じて上昇することが知られる⁹⁾。炎症時における ZIP14 の発現上昇に伴い血清亜鉛値が低下することから、ZIP14 は炎症時に引き起こされる「低亜鉛血症 (hypozincemia)」に密接に関連することが想定される。しかしながら、この応答性の生理的意義についてはよくわかっていない。

上述の様に、ZIP14 はこれまで亜鉛代謝維持のみに寄与すると考えられていたが、2016年にZIP14の変異が高マンガン血症を伴う若年性パーキンソン病を引き起こすことが報告されたことにより、ZIP14 がマンガン代謝維持にも関与する可能性が示された³⁶⁾。驚いたことに、ZIP14 の変異により高マンガン血症を示した患者においては、血清亜鉛値の上昇は認められない³⁶⁾。この結果は、ZIP14 が、生理条件下では亜鉛よりもマンガンの代謝維持に大きく寄与

する可能性を提示している。さらに病理的状态においては、ZIP14は鉄代謝にも関わることが報告されており、亜鉛代謝維持における重要性の解明とともに、複数の金属の代謝維持に関与する輸送体として、ZIP14には大きな興味が注がれている^{37, 38)}。

最近の研究においては、肝細胞の胆管側に発現するZNT10が胆管中へのマンガン排出に機能し、その機能欠損は高マンガン血症と脳へのマンガン蓄積を伴うパーキンソン病を引き起こすことが報告されている^{39, 40)}。このことから、ZNT10はZNT輸送体に分類される一方で、マンガンに特化した輸送を行うと考えられている⁴¹⁾。微量元素間の相互作用という観点からも、肝臓における輸送体の発現と亜鉛およびマンガンの代謝との関連性は非常に興味深く、今後の焦点となる。

おわりに

本稿では、腸管および肝臓での亜鉛輸送体の役割について紹介し、生体内の亜鉛代謝維持に機能する亜鉛輸送体の発現制御機構の重要性を論じた。筆者らの研究グループでは、亜鉛輸送体の発現制御を標的として亜鉛欠乏症を予防することを目指した研究を実施しており、最近、大豆抽出物に含まれるソヤサポニンBbがZIP4の発現を増大させることで、腸管からの亜鉛吸収効率促進に有効に作用する可能性を提示した⁴²⁾。さらに、ソヤサポニンBb以外にも複数の食品因子が同様の効果を有することも見出しており、亜鉛欠乏症の予防因子として健康食品などへの応用が大いに期待できる状況となっている。今後は、これらZIP4の発現促進因子に加えて、ZNT1やZIP14の発現増強効果を有する食品因子の探索も進めていくことも重要であると考えている。

本稿で紹介した様に、腸管や肝臓での亜鉛輸送体を介した亜鉛代謝維持機構については、未解明の部分が数多く残っている。今後の解析により、人々の健康に繋がる有用な情報が得られることを期待したい。

参考文献

- 1) Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. (2015) The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological Reviews* 95: 749-784.
- 2) Prasad, AS. (1985) Clinical Manifestations of Zinc Deficiency. *Annual Review of Nutrition* 5: 341-363.
- 3) Hambidge M. (2000) Human zinc deficiency. *The Journal of nutrition* 130: 1344S-1349S.
- 4) 倉澤隆平, 久堀周次郎, 上岡洋晴, 岡田真平, 松村興広 (2005) 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed Res Trace Elements* 16 (1) : 61-65.
- 5) Kogirima M, Kurasawa R, Kubori S, Sarukura N,

- Nakamori M, Okada S, Kamioka H, and Yamamoto S. (2007) Ratio of low serum zinc levels in elderly Japanese people living in the central part of Japan. *European Journal of Clinical Nutrition* 61: 375-381.
- 6) 一般社団法人 日本臨床栄養学会 (2018) 亜鉛欠乏症の診療指針 2018.
- 7) Weaver BP, Dufner-Beattie J, Kambe T. & Andrews G K. (2007) Novel zinc-responsive post-transcriptional mechanisms reciprocally regulate expression of the mouse Slc39a4 and Slc39a5 zinc transporters (Zip4 and Zip5). *Biological Chemistry* 388: 1301-1312.
- 8) Hennigar SR. & McClung JP. (2016) Hecpudin Attenuates Zinc Efflux in Caco-2 Cells. *Journal of Nutrition* 146: 2167-2173.
- 9) Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, Ganz T, and Cousins RJ. (2005) Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 6843-6848.
- 10) Vallee BL. & Falchuk KH. (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews*. 73: 79-118.
- 11) Fukada T. & Kambe T. (2014) *Zinc signals in cellular functions and disorders*. Tokyo: Springer.
- 12) Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. (2006) Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *Journal of Proteome Research* 5: 196-201.
- 13) Maret W, Li Y. (2009) Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chemical Reviews* 109: 4682-4707.
- 14) Krebs N F. (2000) Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract. *The Journal of Nutrition* 130: 1374S-1377S.
- 15) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015年版)
- 16) 厚生労働省. 平成28年「国民健康・栄養調査」
- 17) Hara T, Takeda T, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. (2017) Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *Journal of Physiological Sciences* 67: 283-301.
- 18) Barnes PM, Moynahan E J. (1973) Zinc Deficiency in Acrodermatitis Enteropathica: Multiple Dietary Intolerance Treated with Synthetic Diet. *Journal of the Royal Society of Medicine* 66: 327-329.
- 19) Wang K, Zhou B, Kuo Y-M, Zemansky J, Gitschier J. (2002) A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *American journal of human genetics* 71: 66-73.

- 20) Kürý S, Dréno B, Bézíeau S, Gíraudet S, Kharfi M, Kamoun R, & Moisan JsP. (2002) Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nature genetics* 31: 239–240.
- 21) Dufner-Beattie J, Weaver BP, Geiser J, Bilgen M, Larson M, Xu W, Andrews GK. (2007) The mouse acrodermatitis enteropathica gene Slc39a4 (Zip4) is essential for early development and heterozygosity causes hypersensitivity to zinc deficiency. *Human Molecular Genetics* 16: 1391–1399.
- 22) Geiser J, Venken KJT, de Lisle RC, Andrews GK. (2012) A mouse model of acrodermatitis enteropathica: Loss of intestine zinc transporter ZIP4 (Slc39a4) disrupts the stem cell niche and intestine integrity *PLoS Genetics* 8.
- 23) Hashimoto A, Nakagawa M, Tsujimura N, Miyazaki S, Kizu K, Goto T, Komatsu Y, Matsunaga A, Shirakawa H, Narita H, Kambe T, Komai M (2016) Properties of Zip4 accumulation during zinc deficiency and its usefulness to evaluate zinc status: a study of the effects of zinc deficiency during lactation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 310: R459–68.
- 24) Dufner-Beattie J, Kuo YM, Gitschier J. Andrews GK. (2004) The adaptive response to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters ZIP4 and ZIP5. *Journal of Biological Chemistry* 279: 49082–49090.
- 25) Mao X, Kim BE, Wang F, Eide DJ, Petris MJ. (2007) A histidine-rich cluster mediates the ubiquitination and degradation of the human zinc transporter, hZIP4, and protects against zinc cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* 282: 6992–7000.
- 26) Wang F, Kim BE, Dufner-Beattie J, Petris MJ, Andrews G, Eide DJ (2004) Acrodermatitis enteropathica mutations affect transport activity, localization and zinc-responsive trafficking of the mouse ZIP4 zinc transporter. *Human Molecular Genetics* 13: 563–571.
- 27) Kambe T, Andrews GK. (2009) Novel Proteolytic Processing of the Ectodomain of the Zinc Transporter ZIP4 (SLC39A4) during Zinc Deficiency Is Inhibited by Acrodermatitis Enteropathica Mutations. *Molecular and Cellular Biology*. 13: 563–571.
- 28) Andrews GK. (2008) Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochemical Society transactions* 36: 1242–1246.
- 29) Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N. (2007) Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 56: 116–124.
- 30) Andrews GK, Wang H, Dey SK, Palmiter RD. (2004) Mouse zinc transporter 1 gene provides an essential function during early embryonic development. *Genesis* 40: 74–81.
- 31) Langmade SJ, Ravindra R, Daniels PJ, Andrews GK. (2000) The transcription factor MTF-1 mediates metal regulation of the mouse ZnT1 gene. *Journal of Biological Chemistry* 275: 34803–34809.
- 32) Liuzzi JP, Blanchard RK, Cousins RJ. (2001) Differential regulation of zinc transporter 1, 2, and 4 mRNA expression by dietary zinc in rats. *J Nutr* 131: 46–52.
- 33) Hojyo S, Fukada T, Shimoda S, Ohashi W, Bin BH, Koseki H, Hirano T. (2011) The zinc transporter SLC39A14/ZIP14 controls G-protein coupled receptor-mediated signaling required for systemic growth. *PLoS ONE* 6.
- 34) Aydemir TB, Troche C, Kim MH, Cousins RJ. (2016) Hepatic ZIP14-mediated zinc transport contributes to endosomal insulin receptor trafficking and glucose metabolism. *Journal of Biological Chemistry* 291: 23939–23951.
- 35) Kim M-H, Aydemir TB, Kim J, Cousins RJ. (2017) Hepatic ZIP14-mediated zinc transport is required for adaptation to endoplasmic reticulum stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114: E5805–E5814.
- 36) Tuschl K, Meyer E, Valdivia LE, Zhao N, Dadswell C, Abdul-Sada A, Hung CY, Simpson MA, Chong WK, Jacques TS, Woltjer RL, Eaton S, Gregory A, Sanford L, Kara E, Houlden H, Cuno SM, Prokisch H, Valletta L, Tiranti V, Younis R, Maher ER, Spencer J, Straatman-Iwanowska A, Gissen P, Selim LAM, Pintos-Morell G, Coroleu-Lletget W, Mohammad SS, Yoganathan S, Dale RC, Thomas M, Rihel J, Bodamer OA, Enns CA, Hayflick SJ, Clayton PT, Mills PB, Kurian MA, Wilson SW. (2016) Mutations in SLC39A14 disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. *Nature Communications* 7:11601.
- 37) Jenkitkasemwong S, Wang C-Y, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, Kim J-S, Hojyo S, Fukada T, Knutson MD. (2015). SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. *Cell Metabolism* 22: 138–150.

- 38) Zhao N, Zhang A-S, Worthen C, Knutson MD, Enns CA. (2014) An iron-regulated and glycosylation-dependent proteasomal degradation pathway for the plasma membrane metal transporter ZIP14. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111: 9175-9180.
- 39) Quadri M, Federico A, Zhao T, Breedveld GJ, Battisti C, Delnooz C, Severijnen LA, Di Toro Mammarella L, Mignarri A, Monti L, Sanna A, Lu P, Punzo F, Cossu G, Willemsen R, Rasi F, Oostra BA, Van De Warrenburg BP, Bonifati V. (2012) Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease. *American Journal of Human Genetics* 90: 467-477.
- 40) Mukhopadhyay S. (2017) Familial manganese-induced neurotoxicity due to mutations in SLC30A10. 1-6.
- 41) Nishito Y, Tsuji N, Fujishiro H, Takeda TA, Yamazaki T, Teranishi F, Okazaki F, Matsunaga A, Tuschl K, Rao R, Kono S, Miyajima H, Narita H, Himeno S, Kambe T. (2016) Direct comparison of manganese detoxification/efflux proteins and molecular characterization of ZnT10 protein as a manganese transporter. *Journal of Biological Chemistry* 291: 14773-14787.
- 42) Hashimoto A, Ohkura K, Takahashi M, Kizu K, Narita H, Enomoto S, Miyamae Y, Masuda S, Nagao M, Irie K, Ohigashi H, Andrews GK, Kambe T. (2015) Soybean extracts increase cell surface ZIP4 abundance and cellular zinc levels: a potential novel strategy to enhance zinc absorption by ZIP4 targeting. *The Biochemical journal* 472: 183-93.