

消化管での亜鉛吸収機構に着目した亜鉛栄養の改善

橋本彩子¹⁾, 神戸大朋²⁾

(¹⁾京都女子大学家政学部*, (²⁾京都大学大学院生命科学研究科**)

(受付 2021年8月30日, 受理 2021年10月6日)

Improvement in zinc nutrition by focusing on zinc absorption mechanism

Ayako HASHIMOTO¹⁾, Taiho KAMBE²⁾

¹⁾Department of Food and Nutrition, Faculty of Home Economics,
Kyoto Women's, Kyoto 605-8501 Japan

²⁾Division of Integrated Life Science, Graduate School of Biostudies,
Kyoto University, Kyoto 606-8502, Japan

Summary

Zinc is an essential trace element. It has physiological functions in proteins and is a structural, catalytic, and signaling component within them. As it has a wide range of functions, zinc deficiency causes various symptoms, such as taste disorders, dermatitis, hair loss, decreased appetite, growth disorders, gonad dysfunction, and more. About 25% of the world's population is estimated to be at risk of zinc deficiency, which is common in Japan. Thus, its prevention is very important for human health. Here, we briefly review zinc in food items and the mechanism of dietary zinc absorption, focusing on the zinc transporters involved. Moreover, we discuss the possibility that dietary components may increase the efficiency of zinc absorption through zinc transporters.

はじめに

亜鉛は、成人の体内に約2g存在する必須の微量ミネラルの一つである。骨格筋や骨に多く、皮膚、肝臓、脳、腎臓など全身に広く存在している¹⁾。生体内では、亜鉛は主にタンパク質と結合して種々の生理機能を果たしており、転写因子であるジンクフィンガーやインスリン結晶などのタンパク質の構造維持機能として、またはアルコール脱水素酵素や炭酸脱水素酵素、スーパーオキシドジスムターゼなどの300にもものぼる亜鉛含有酵素の活性に重要な補因子としてはたらく^{2,3)}。その他にも種々の刺激に応じて細胞内外の亜鉛イオン濃度を変化させることにより、シグナル因子として機能することが明らかにされている^{1,4)}。このように亜鉛は多岐にわたる機能を有するため、亜鉛が欠乏すると味覚障害や皮膚炎、脱毛などの代表的な症状をはじめとして、食欲低下、発育障害、性腺機能不全、免疫機能の低下、創傷治癒能力の低下など様々な症状をきたす⁵⁾。近年、亜鉛の欠乏は、途上国だけでなく日本を含めた先進国でも報告され、日本人の約20～30%が亜鉛欠乏との試算もなされている⁶⁾。

このような状況から、我が国では2017年3月に、低亜鉛血症に適応を有する亜鉛製剤がはじめて承認され、さらに、2018年には日本臨床栄養学会承認の「亜鉛欠乏症の診療指針2018」が発表された⁷⁾。我が国において、亜鉛欠乏に対して非常に高い関心が寄せられており、亜鉛欠乏を効率的に予防することの必要性が高まっている。

本稿では、亜鉛欠乏の予防にむけて、亜鉛栄養という観点から食品中に含まれる亜鉛やその吸収機構、吸収に影響を与える因子、亜鉛の効率的な吸収を実現させる食品の可能性について考察したい。

我が国の亜鉛栄養の状況

我が国における1日の亜鉛摂取の推奨量は、アメリカやカナダの摂取基準を参考に設定されており、成人男性で11mg、女性で8mgとされている⁸⁾。妊婦は、妊娠期間が進むにつれて血清中の亜鉛濃度が低下することから、付加量として2mgが設定されており、また授乳婦には付加量4mgが設定されている。しかし、実際の摂取状況は、成人男性は20～70歳代で約9mg、女性でも多くの年代で推奨

*所在地：京都市東山区今熊野北日吉町35 (〒605-8501)

**所在地：京都市左京区吉田近衛町 (〒606-8501)

量には届いておらず、特に20～30歳代での摂取量は少なく7～7.5 mg程度にとどまっている⁹⁾。さらに、我が国の20歳以上の男女の約60～70%は、亜鉛摂取量が推奨量を下回っているという報告もある¹⁰⁾。妊婦や授乳婦においても、摂取量はそれぞれ7.4 mgと8.0 mg程度であり、摂取不足が危惧される。通常、母乳の特に初乳中には、非常に高濃度の亜鉛が含まれており¹¹⁾、新生児の亜鉛需要は高いと考えられるため、授乳婦の亜鉛充足は重要であるといえる。

日本人を対象とした血清亜鉛値の調査報告では、高齢になるにつれて血清亜鉛濃度は低値を示し、60歳以上の低血清亜鉛値の者の割合は約40%程度と高いことが報告されている¹²⁾。また、日本人の毛髪中の亜鉛濃度の調査報告によると、0～4歳児において、特に亜鉛欠乏のリスクが高く、約40%前後が亜鉛欠乏であると示唆されている¹³⁾。高齢になるにつれて亜鉛欠乏の割合は増加傾向を示す一方で、男性では80歳以上、女性では90歳以上になると、その割合が減少しており、長寿者においては亜鉛を充足しているのかもしれない¹³⁾。健康長寿を実現するためにも亜鉛は不可欠な栄養素であることがうかがえる。

亜鉛欠乏の要因としては、亜鉛摂取量が少ないことによる食事性の亜鉛欠乏や、亜鉛キレート作用を持つ薬剤による吸収阻害、薬剤の影響による亜鉛排出の増大、または高齢にともなう消化吸収能力の低下、先天性の亜鉛欠乏などが考えられる。超高齢社会を迎えた我が国においては、慢性疾患に罹患し複数の薬剤を内服している場合も多く、また亜鉛が欠乏すると味覚障害や食欲不振から低栄養のリスクが高まり、褥瘡の治癒も遅れるなどの影響が考えられるため、亜鉛欠乏の予防が重要となる。

食品に含まれる亜鉛

消化管における亜鉛の吸収率は、摂取量により変化しますが、通常時は約30%程度と高くない¹⁴⁾。そのため十分量の亜鉛の摂取と、吸収効率を高めることは良好な亜鉛栄養を維持するためには重要となる。亜鉛は、主に動物性の食品に多く含まれており、生体利用効率も植物性食品に比べて高いことが知られている。特に、亜鉛は牡蠣に多く、およそ1食分(3個)には約8.4 mgが含まれており、成人の推奨量の大部分を摂取できる。その他、肉類、特にレバーなどにも多く含まれる(Table 1)。植物性の食品では、大豆や種実類は比較的亜鉛含有量が多い食品である。日本人は、主食である穀類、主に米由来の亜鉛摂取量が多い¹⁵⁾。しかし、植物性の食品、特に穀類の糊粉層や胚芽、豆類の胚乳や子葉、種実類の子葉には、亜鉛吸収を阻害するフィチン酸(イノシトール6リン酸)も多く含まれているため、その利用効率は高くないことが知られる¹⁶⁾。フィチン酸は、亜鉛や鉄、カルシウムなどの陽イオンと結合してフィチン酸塩を形成するが、腸管の中性pH条件下では溶解度が低く安定した複合体であるため、これらのミネラルは消化管で吸収されず、糞便へと排泄されてしまう¹⁵⁾。そのため、

Table 1 Zinc content in foods

食品名	100g中の 亜鉛含有量(mg)* ¹	1食分の 亜鉛含有量(mg)* ²
牡蠣(生)	14.0	8.4(3個 60g)
豚レバー(生)	6.9	4.8(1食分 70g)
牛かたろース(赤肉)	5.6	3.9(1食分 70g)
ほたてがい	2.7	2.7(1個 100g)
牛レバー	3.8	2.7(1食分 70g)
うなぎ(蒲焼き)	2.7	2.2(1/2尾 80g)
ずわいがに(ゆで)	3.1	1.2(足2本 40g)
めし(玄米)	0.8	1.2(茶碗1杯 150g)
めし(精白米)	0.6	0.9(茶碗1杯 150g)
糸引き納豆	1.9	0.8(1パック 40g)
全卵	1.1	0.7(1個 60g)
卵黄	3.6	0.7(1個 20g)
プロセスチーズ	3.2	0.6(1切れ 20g)
ヨーグルト	0.4	0.4(1食分 100g)
カシューナッツ	5.4	0.4(5粒 8g)
木綿豆腐	0.6	0.4(1食分 70g)
ビュアココア	7.0	0.4(大さじ1 6g)
大豆(ゆで)	1.9	0.4(1食分 20g)
アーモンド	3.6	0.2(5粒 6g)

*1 Calculated using the data in Standard Tables of Food Composition in Japan 2020 (8th revised version).

*2 Calculated based on the standard amount of food for one meal.

フィチン酸を減少させることはミネラル吸収の向上につながると期待される。生体内にはフィチン酸を加水分解するフィターゼが存在するが、ヒトの腸管でのフィターゼ活性は羊や豚などと比べると非常に弱く、その効果は高くない¹⁵⁾。しかし、発芽や製麦、浸漬、発酵、熱処理などの食品加工中に、植物または微生物由来のフィターゼが作用することによって、食品中のフィチン酸塩含有量を減らし、ミネラルの生物学的利用能を改善することが知られている^{16,17)}。したがって、植物性食品の中でも納豆や味噌などの発酵食品や発芽玄米などを利用することは、ミネラル栄養の観点から見ると効率的な摂取につながると考えられる。

近年、イネのリン酸輸送体を欠損させることにより、フィチン酸の含有量を低減させたイネが作出されたという報告もあり、穀類に含まれるミネラルの生体利用効率の改善が期待される¹⁸⁾。

食品添加物にも亜鉛吸収を阻害する因子が複数存在する。上述のフィチン酸は、金属キレート作用を利用した食品の変色防止や酸化防止、pH調整などに用いられている。結着剤や乳化剤などとして使用されるポリリン酸塩や、酸化防止剤として用いられるエチレンジアミン四酢酸ナトリウム、増粘剤やゲル化剤のカルボキシメチルセルロースナトリウムなども亜鉛キレート作用があるといわれている¹⁹⁾。様々な食品をバランスよく食べることで、これらの因子による亜鉛吸収への影響は低減すると考えられるが、極端に偏った食生活は亜鉛不足に陥る要因となり得るため注意が必要である。

また、大気中のCO₂濃度の上昇はイネや小麦、マメ科植物のタンパク質、亜鉛、鉄などの必須元素の含有量を減らすということが明らかにされ、今後50年間で世界中の何十億もの人々の栄養に影響するとの予測もされている²⁰⁾。

植物に含まれる栄養素は、生育環境にも左右されるため、栄養素が減少する作用機序の解明や環境問題との関連については今後も注目したい。

食品への亜鉛添加は、我が国では食品添加物としてグルコン酸亜鉛と硫酸亜鉛が指定されている²¹⁾。当初、栄養強化のためにグルコン酸亜鉛を使用できる対象は「母乳代替食品」に限られていた。しかし、その後、1日あたりの摂取目安量に含まれる亜鉛量が15 mgを超えない範囲での「特定保健用食品・栄養機能食品」への使用や、「特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用のものに限る）」への使用が認められ、亜鉛不足のリスクが考えられる病者の食事代替に用いられる総合栄養食品にも使用できるようになった²¹⁾。

硫酸亜鉛は、栄養強化のための「母乳代替食品」への使用と、製造用剤としてビールなど「発泡性酒類製造」への使用に限り認められている。発泡性酒類への硫酸亜鉛の添加は、発酵工程において酵母の栄養状態を良好に維持するとされており、亜鉛イオンは大部分が酵母によって消費されるため、製造後の製品中の亜鉛量にはほとんど影響を与えない²¹⁾。

米国では、一般に安全と認められる物質（GRAS物質：generally Recognized as safe）として、EUでは食品に添加可能な化合物として、グルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、炭酸亜鉛、塩化亜鉛、酸化亜鉛などが認められ

ており^{22,23)}、サプリメント類やあめ類、飲料類に使用されている。他国と比較すると我が国で栄養強化のために認められた亜鉛化合物は少なく、種々の制限があるものの亜鉛補充のための適用は広がっているように思われる。

消化管における亜鉛吸収機構

食物より摂取された亜鉛は、おもに十二指腸や空腸で吸収され、門脈中でアルブミンや α 2-マクログロブリンと結合して輸送され、肝臓を経由して全身へと送られる。消化管で吸収されなかった亜鉛や剥離した腸細胞、膵液、胆汁などに含まれる亜鉛は糞便中へと排出される¹⁾。尿中への亜鉛の排泄は微量であるが、亜鉛欠乏時はその排泄量が少なくなることや、一部の疾患時の亜鉛の尿中排泄量が多くなることが知られている²⁴⁾。このような亜鉛の生体内動態の調節には亜鉛トランスポーターが重要な役割を果たしている。

亜鉛の消化管での吸収過程では、腸管上皮細胞の管腔側の頂端膜に発現する亜鉛トランスポーター ZRT-, IRT-like protein 4 (ZIP4) と血管側の基底外側膜に存在する Zn transporter 1 (ZNT1) が協調的にはたらき、調節していると考えられている (Fig. 1)。ZIP4 は、小腸にはほぼ特異的に発現する分子であり、2002年にヒト先天性亜鉛欠乏

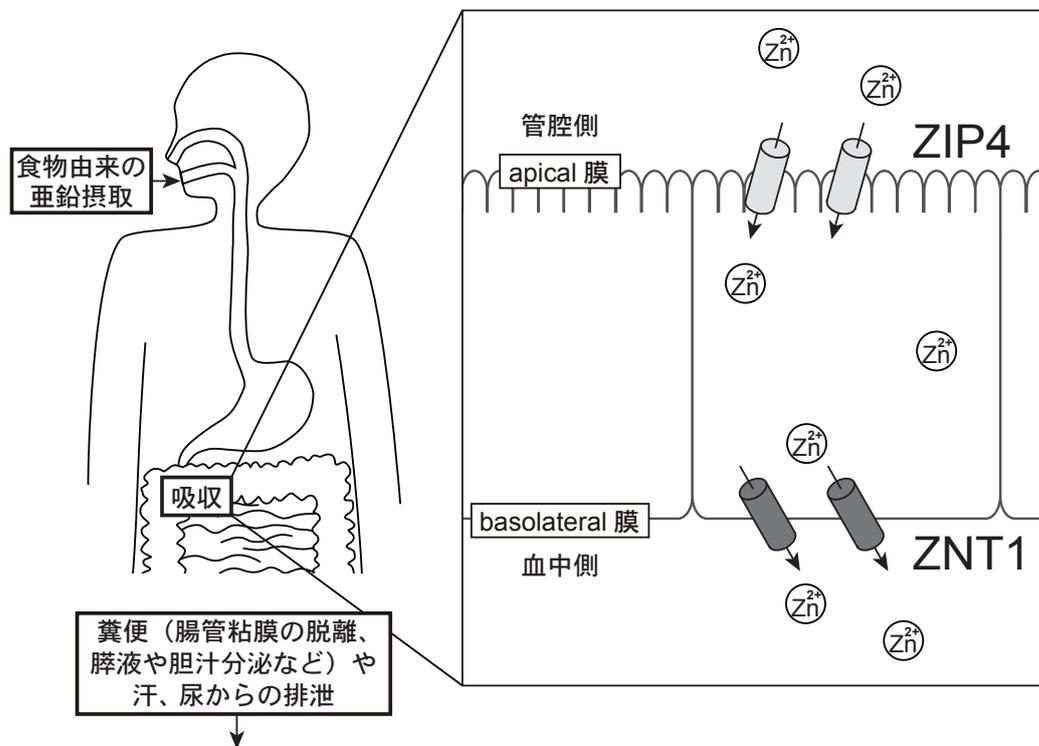


Fig. 1 Zinc absorption in the gastrointestinal tract

Zinc is mainly absorbed in the duodenum and jejunum. Divalent zinc ions released from food are taken up intracellularly via ZRT-, IRT-like protein 4 (ZIP4), which accumulates on the luminal side of intestinal epithelial cells. The zinc taken up is transported into the blood via Zn transporter 1 (ZNT1), which is present on the basolateral membrane. Zinc in plasma is bound to albumin and α 2-macroglobulin, and delivered to the whole body. Zinc that is not absorbed by the gastrointestinal tract or that is contained in detached intestinal cells, pancreatic juice, or bile, is excreted in feces. Zinc is also excreted in urine and sweat.

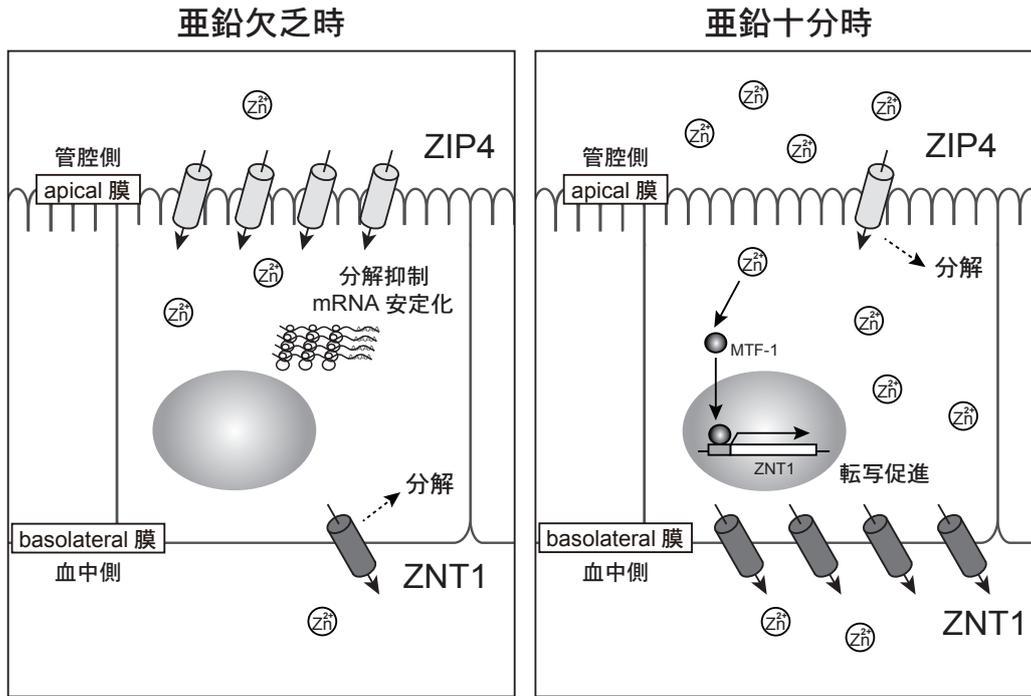


Fig. 2 Regulation of ZIP4 and ZNT1 expression according to zinc levels

ZRT-, IRT-like protein 4 (ZIP4) accumulates on the apical membrane by stabilizing its mRNA and inhibiting its degradation during zinc deficiency. When zinc is sufficient, ZIP4 undergoes rapid endocytosis and degradation. In contrast, Zn transporter 1 (ZNT1) is endocytosed and degraded intracellularly during zinc deficiency, while it accumulates on the basolateral membrane in zinc sufficient condition. Its expression is transcriptionally promoted in a zinc-dependent manner, which is mediated by metal-responsive transcription factor 1 (MTF-1).

症・腸性肢端皮膚炎 (Acrodermatitis Enteropathica) を引き起こす原因遺伝子であると特定され、その重要性が示されている^{25,26)}。さらに、ZIP4の腸管特異的ノックアウトマウスの解析によりZIP4は哺乳類の腸管での亜鉛吸収過程で必要不可欠な役割を担っていることが確認された²⁷⁾。ZIP4の発現は、亜鉛レベルによって制御されており、亜鉛欠乏時にはその発現量が増大し、細胞表面に蓄積して食物由来の亜鉛取り込みに機能するが、亜鉛十分時にはエンドサイトーシスされ、速やかに分解をうける²⁸⁾ (Fig. 2)。

一方、ZNT1は、種々の組織に発現しており、腸管では基底外側膜に発現し、腸管上皮細胞内から血中への亜鉛輸送に機能すると考えられている。ZNT1のノックアウトマウスは胎生致死を示すため²⁹⁾、消化管での機能に関しては不明な点が残されているが、ショウジョウバエの解析から、ZNT1オルソログが腸細胞での食事性亜鉛吸収に機能する重要な因子であることが示されている³⁰⁾。ZNT1の発現も亜鉛レベルにより制御されているが、ZIP4とは異なり、亜鉛欠乏時には分解を受けるのに対して、亜鉛十分時には、金属応答性の転写因子であるMTF-1を介して発現が誘導される^{31,32)} (Fig. 2)。このように腸管での亜鉛吸収において、ZIP4とZNT1は協調的に機能している。

また、ZIP5やZIP14は、腸管上皮細胞の基底外側膜に発現し、血中から腸管上皮細胞内へと亜鉛を輸送していると考えられており^{33,34)}、生体の亜鉛ホメオスタシスの調節に関与していると推察されるが、これらのトランスポー

ターの亜鉛吸収における具体的な役割についての詳細は明らかになっていない。

亜鉛は、2価イオンで安定して存在することから、消化管での吸収機構は鉄や銅とは異なる特徴を持つ。食品中に存在する鉄や銅イオンは、腸管上皮細胞内に取り込まれる前に、それぞれの還元酵素で還元された後、各トランスポーターにより腸管上皮細胞内に取り込まれる。そのため、鉄や銅の吸収は還元酵素の活性にも大きく影響を受ける³⁵⁾。一方、亜鉛は、このような酸化還元反応を経ず、2価の陽イオンの形で吸収されるため、消化管での吸収には亜鉛トランスポーターの存在が吸収量を決定する重要な因子となりうる。

亜鉛トランスポーターを標的とした 亜鉛吸収効率を高める食品因子

亜鉛吸収率は通常約30%程度であり、また亜鉛摂取量が多くなるとその吸収率は低下するため、亜鉛の吸収効率を向上させることは効果的な亜鉛欠乏の予防につながると考えられる。筆者らは、腸管での亜鉛吸収に極めて重要な役割を担うZIP4に着目して、ZIP4の存在量を増加させる食品因子は亜鉛吸収を促進する効果を有するという仮説のもと、亜鉛吸収効率を高める方法を検討してきた。ZIP4の発現量を高める因子を見出すための*in vitro*スクリーニング系を構築し、これまでに400を超える食品抽出

物について検討を行った。その結果、複数の大豆由来の抽出物に ZIP4 の発現促進効果が認められた。この大豆抽出物による ZIP4 を増加させる作用機序や活性因子について詳細に解析したところ、ZIP4 のエンドサイトーシスを抑制することにより細胞表面における ZIP4 の存在量を増大させ、その結果、亜鉛吸収に寄与していると考えられた。さらに、これらの効果を示す活性因子は、Soyasaponin Bbであることを明らかにした³⁶⁾。また、最近、新たに高麗ニンジン抽出物が ZIP4 の mRNA 発現を誘導することが報告され、細胞内への亜鉛取り込みを促進させる効果が示されている³⁷⁾。

このような腸管での亜鉛吸収機構を標的とした亜鉛吸収を促進する食品由来因子が見出されれば、これらを活用することにより日常の食事を通して亜鉛欠乏の予防につながる可能性が考えられる。今後は ZIP4 だけでなく、腸管での亜鉛輸送に寄与する ZNT1 などの亜鉛トランスポーターを標的とした亜鉛吸収促進因子についても見出されることが期待される。

おわりに

本稿では、亜鉛栄養という観点から食品中に含まれる亜鉛や腸管での吸収機構、吸収に影響を与える因子について概説し、亜鉛の効率的な吸収を実現させる食品因子について論じた。亜鉛の吸収機構に関しては、まだ不明な点も多く、腸管上皮細胞内での亜鉛の輸送や、亜鉛レベルに応じて発現が変動する亜鉛トランスポーターがどのようにその調節を行っているのか、亜鉛とその他のミネラルとの相互作用やホメオスタシス維持のためのクロストークなど今後明らかにされることが求められる。また、これらの解析が進むことにより、亜鉛栄養の改善につながる新たな知見が得られ、人々の健康の維持増進に貢献できると考えられる。

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. *Physiol Rev* 95: 749-84.
- 2) Vallee BL, Falchuk KH (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 73: 79-118.
- 3) McCall KA, Huang C, Fierke CA (2000) Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 130: 1437 S-46 S.
- 4) Hojyo S, Fukada T (2016) Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis. *Arch Biochem Biophys* 611: 43-50.
- 5) Hambidge M (2000) Human zinc deficiency. *J Nutr* 130: 1344 S-9 S.
- 6) Kumssa DB, Joy EJM, Ander EL, Watts MJ, Young SD, Walker S, BroadleyMR (2015) Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep* 5: 10974.
- 7) 一般社団法人 日本臨床栄養学会. 亜鉛欠乏症の診療指 針 2018 <http://jscn.gr.jp/pdf/aen2018.pdf> (2021年8月1日閲覧)
- 8) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」策定検討会報告書 <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586568.pdf> (2021年8月1日閲覧)
- 9) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告 <https://www.mhlw.go.jp/content/000711006.pdf> (2021年8月1日閲覧)
- 10) Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M (2020) Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci* 21: 2941.
- 11) Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, Kojima T, Kaneko T, Yonekubo A (2005) Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 19: 171-81.
- 12) Kogirima M, Kurasawa R, Kubori S, Sarukura N, Nakamori M, Okada S, Kamioka H, Yamamoto S (2007) Ratio of low serum zinc levels in elderly Japanese people living in the central part of Japan. *Eur J Clin Nutr* 61: 75-381.
- 13) Yasuda H, Tsutsui T (2016) Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep* 6: 21850.
- 14) Krebs NF (2000) Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 130: 1374 S-1377 S.
- 15) Maares M, Haase H (2020) A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients* 12: 762.
- 16) Schlemmer U, Frølich W, Prieto RM, Grases F (2009) Phytate in foods and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol. Nutr. Food Res* 53: S330-S375.
- 17) Gibson RS, Raboy V, King JC (2018) Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr Rev* 76: 793-804.
- 18) Yamaji N, Takemoto Y, Miyaji T, Mitani-Ueno N, Yoshida KT, Ma JF (2017) Reducing phosphorus accumulation in rice grains with an impaired transporter in the node. *Nature* 541: 92-95.
- 19) 駒井三千夫・神戸大朋編 (2013) 亜鉛の機能と健康—

- 新たにわかった多彩な機能—, 建帛社, 東京: pp.1-17
- 20) Ujiie K, Ishimaru K, Hirotsu N, Nagasaka S, Miyakoshi Y, Ota M, Tokida T, Sakai H, Usui Y, Ono K, Kobayashi K, Nakano H, Yoshinaga S, Kashiwagi T, Magoshi J (2019) How elevated CO₂ affects our nutrition in rice, and how we can deal with it. *PLoS One* 14: e0212840.
- 21) 厚生労働省. 第9版食品添加物公定書 追補1 <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000641611.pdf> (2021年8月1日閲覧)
- 22) U.S. Food and Drug Administration. SCOGS (Select Committee on GRAS Substances) <https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdc-c/?set=SCOGS&sort=Sortsubstance&order=ASC&startrow=1&type=basic&search=zinc> (2021年8月1日閲覧)
- 23) COMMISSION REGULATION (EC) No 1170/2009 of 30 November 2009 amending Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of Council and Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards the lists of vitamin and minerals and their forms that can be added to foods, including food supplements <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TX-T/?uri=celex%3A32009R1170>(2021年8月1日閲覧)
- 24) Hambidge M (2003) Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr* 133: 948S-955S.
- 25) Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, Moisan JP (2002) Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 31: 239-240.
- 26) Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J (2002) A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 71: 66-73.
- 27) Geiser J, Venken KJ, De Lisle RC, Andrews GK (2002) A mouse model of acrodermatitis enteropathica: Loss of intestine zinc transporter ZIP4 (Slc39a4) disrupts the stem cell niche and intestine integrity. *PLoS Genet* 8: e1002766.
- 28) Weaver BP, Dufner-Beattie J, Kambe T, Andrews GK (2007) Novel zinc-responsive post-transcriptional mechanisms reciprocally regulate expression of the mouse Slc39a4 and Slc39a5 zinc transporters (Zip4 and Zip5). *Biol Chem* 388: 1301-1312.
- 29) 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.
- 30) Wang X, Wu Y, Zhou B (2009) Dietary zinc absorption is mediated by ZnT1 in *Drosophila melanogaster*. *FASEB J* 23: 2650-61.
- 31) Nishito Y, Taiho Kambe T (2019) Zinc transporter 1 (ZNT1) expression on the cell surface is elaborately controlled by cellular zinc levels. *J Biol Chem* 294: 15686-15697.
- 32) 西藤有希奈, 橋本彩子, 神戸大朋 (2019) 必須微量元素の消化管吸収の分子機構 消化器・肝臓内科 5: 483-490.
- 33) Wang F, Kim BE, Petris MJ, Eide DJ (2004) The mammalian zip5 protein is a zinc transporter that localizes to the basolateral surface of polarized cells. *J Biol Chem* 279: 51433-51441.
- 34) Guthrie GJ, Aydemir TB, Troche C, Martin AB, Chang SM, Cousins RJ (2015) Influence of zip14 (slc39a14) on intestinal zinc processing and barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 308: G171-G178.
- 35) 橋本彩子, 辻徳治, 逸村直也, 神戸大朋 (2011) 消化管における必須微量元素の吸収—トランスポーターによる制御機構— 微量栄養素研究 28: 89-94.
- 36) Hashimoto A, Ohkura K, Takahashi M, Kizu K, Narita H, Enomoto S, Miyamae Y, Masuda S, Nagao M, Irie K, Ohigashi H, Andrews GK, Taiho 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. *Biochem J* 472: 183-193.
- 37) Ikeda Y, Munekane M, Yamada Y, Kawakami M, Amano I, Sano K, Mukai T, Kambe T, Shitan N, Enhancing effect of Panax ginseng on Zip4-mediated zinc influx into the cytosol. *J Ginseng Res* In Press.