

1 健康維持に不可欠なミネラル・亜鉛の機能を探る

2 必須ミネラル亜鉛の機能を探る

3

4 Exploring the Role of Zinc: an essential micronutrient for human health.

5 Zinc: an essential micronutrient for human health.

6

7 知っておきたい微量ミネラル・亜鉛

8

9 神戸 大朋

10 Taiho Kambe

11

12 京都大学大学院生命科学研究科

13

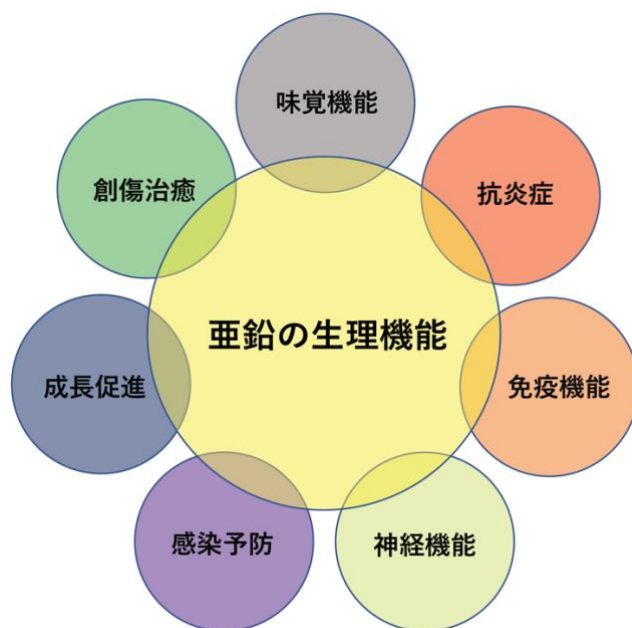
14 要旨

15 亜鉛は、体内の全タンパク質の 10% に相当にする約 3,000 種のタンパク質  
16 に結合していると予想されている。この事実は、亜鉛が極めて多彩な生理機能  
17 に関与していることを端的に示している。本稿では、健康維持に不可欠な亜鉛  
18 の機能や体内動態について、最新の知見を交えて議論する。

19

20 The essential micronutrient zinc is involved in a variety of biological processes, as a

structural, catalytic, and signaling component. This review summarizes the current understanding of zinc physiology and pathogenesis.



キーワード作成

1. zinc

2. mineral

3. deficiency

4. transporter

5. human disease

## 34 はじめに

35 飽食の時代にあるとされる我が国であるが、意外なことに、20～30%国民が  
36 亜鉛欠乏に陥っているとされる。近年、多数の亜鉛サプリメントが販売される  
37 ようになり、「亜鉛・Zinc・Zn」の文字を目にする機会が多くなってきた。2017  
38 年には、亜鉛欠乏症に対する治療薬が承認され、不足しがちな栄養素“亜鉛”  
39 にさらに高い関心が寄せられることとなった。一方、基礎研究の分野に目を向  
40 けると、亜鉛の関わる生命現象の理解はこの20年間で劇的に深化し、特に、亜  
41 鉛トランスポーターの機能解析から亜鉛の新規生理機能や亜鉛関連疾患が多数  
42 報告されてきた。本稿では、これら亜鉛に関連する最新の知見について、生理  
43 機能や疾患との関わりを中心に議論したい。

44

## 45 亜鉛の生理機能と亜鉛研究の歴史

46 亜鉛の生理機能に関してはこれまで数多くの研究がなされており、現在も  
47 続々と新しい知見が得られている。新たに報告されてきた知見を理解する上で、  
48 亜鉛研究の歴史を顧みることは、本質を把握する大きな助けとなる。まずは、  
49 亜鉛の生理機能に関連させて亜鉛研究の歴史を概観してみたい<sup>(1,2)</sup> (図1)。

50 亜鉛が生命機能に不可欠な栄養素であることが初めて示されたのは、1869年  
51 のコウジカビ (*Aspergillus niger*) を用いた研究論文である。続いて、1914年に  
52 は植物の、1934年にはラットの生育に亜鉛が必要であること報告されている。  
53 ヒトの亜鉛欠乏症は、当初は鉄欠乏が疑われていた症例から、1961年にイラン

で Prasad らによって発見され、これによってヒトにおける亜鉛の必要性が確認された。このような亜鉛の栄養学的必須性の発見と並行して、生体内での亜鉛の具体的な役割に関する報告もなされてきた。1929 年には、インスリンの結晶化に亜鉛が必要であることが見出され、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞内に貯蔵されている分泌前のインスリンは、亜鉛と結合して結晶化されていることが明らかにになった。1939 年には、炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase) が亜鉛酵素であることが報告され、1957 年には、亜鉛結合タンパク質として知られるメタロチオネインが発見され、1985 年には、亜鉛結合モチーフとして有名なジンクフィンガー (Zinc finger) が同定された。また、1970 年代から、生体内には神経細胞 (グルタミン酸作動性ニューロン)、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞、網膜色素上皮細胞、パネート細胞、精子など亜鉛を多量に含む小胞を有する細胞が存在することが発見され、亜鉛の新たな機能に興味が集まっていた<sup>(3, 4)</sup>。1990 年に入ると、亜鉛がシグナル因子として機能することを示す論文が多数報告され、亜鉛のシグナル作用は、“the calcium of the twenty-first century”として大きな注目を集めることとなった<sup>(5)</sup>。

亜鉛研究の進展に決定的となったのは、亜鉛トランスポーターの発見と蛍光亜鉛プローブの開発である<sup>(6, 7)</sup>。1989 年に出芽酵母で最初の亜鉛トランスポーターが報告され、哺乳類では 1995 年にラットにおいて亜鉛トランスポーター Znt1 が同定された。ヒトにおいて、鉄や銅と同じように、亜鉛特異的な輸送体が存在するかどうかその時点では不明であったが、2002 年に先天性の亜鉛欠乏

症・腸性肢端皮膚炎（Acrodermatitis Enteropathica: AE）が亜鉛トランスポーター ZIP4 の変異で生じることが示され、亜鉛にも特異的な輸送担体が存在し、生理的・病的に不可欠な役割を果たすことが実証された。現在では、ヒトで 24 種類の亜鉛トランスポーターが存在することが明らかにされており<sup>(6)</sup>、その半数において、変異や SNP が疾患と関わることを明らかにされている（後述）。また、カルシウム研究において蛍光プローブ Fura-2 が重要な役割を果たしているように、蛍光亜鉛プローブの開発によって、細胞内外の亜鉛動態の追跡が可能となり、亜鉛研究が劇的に進展した<sup>(7)</sup>。現在、多数の蛍光亜鉛プローブが市販されており、様々な研究に利用されている。

## 亜鉛欠乏症

「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」では、亜鉛の一日あたりの摂取推奨量が成人男性では 11 mg、成人女性では 8 mg と設定された。一方で、「平成 28 年度の国民健康・栄養調査」では、一日あたりの亜鉛摂取量が 7-9 mg と算出されていたため、多くの日本人は亜鉛の摂取量が不足していることとなる。実際、潜在的な症例を含めると、乳幼児や高齢者を中心に国民の 20~30% が亜鉛欠乏の状況にあると試算されている<sup>(8)</sup>。したがって、超高齢社会を迎えた我が国では、亜鉛欠乏に十分注意する必要がある<sup>(9, 10)</sup>。

日本臨床栄養学会から発表された亜鉛欠乏症の診断指針によると、亜鉛欠乏の臨床症状として、皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡（難治性）、食欲低下、発育

障害、易感染性、味覚障害、貧血、下痢、創傷治癒遅延などがあげられ、また肝疾患・糖尿病・慢性炎症性腸疾患・ネフローゼ症候群・腎不全などが亜鉛不足を引き起こしやすい疾患としてあげられている<sup>(9, 11)</sup>。亜鉛欠乏症の診断には、血清亜鉛値が使用されることが多いが、血清亜鉛値には日内変動がある。そのため、診断指針では早朝空腹時に測定することが望ましいとされ、血清亜鉛値 60 µg/dL未満を亜鉛欠乏、60～80 µg/dL未満を潜在性亜鉛欠乏としている。また、血清中の亜鉛酵素であるアルカリホスファターゼ活性低値も検査所見としている。

亜鉛欠乏に対しては、2017 年 3 月に「低亜鉛血症」に対する治療薬が承認され、現在、亜鉛欠乏は鉄欠乏症（貧血）と同じように医薬品で治療できるようになっている。このような医薬品による治療に加え、亜鉛欠乏を食事面から予防することは、健康生活を送る上で重要である。

また、高齢化社会に伴い患者数が増加している加齢黄斑変性の予防には、亜鉛サプリメントの摂取が有用であり、日本眼科医会からも推奨されている<sup>(12)</sup>。さらに、亜鉛は感染症の予防にも効果があることが示されており、最近では、COVID-19 の予防や治療に亜鉛が効果を発揮する可能性も議論されている<sup>(13, 14)</sup>。

## 亜鉛の生理機能・分子レベルからの考察

成人の体内には 1.5～3g の亜鉛が存在しており、約 60%が骨格筋、約 30%が骨、約 5%ずつが皮膚と肝臓に存在する<sup>(1)</sup>。生体内の亜鉛は、2 価陽イオン ( $Zn^{2+}$ )

として存在しており、鉄イオン ( $\text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$ ) や銅イオン ( $\text{Cu}^{2+} \rightleftharpoons \text{Cu}^{+}$ ) とは異なり酸化還元反応性を持たない。これは  $\text{Zn}^{2+}$  の状態では、d 殻が 10 個の d 電子で満たされた閉殻構造をとるためである<sup>(15)</sup>。また、酸化還元反応性を持たないために、亜鉛イオンによる直接的な毒性は非常に低い。

生体内での亜鉛の機能は、タンパク質の構造因子・酵素の補因子・細胞内外のシグナル調節因子と多岐にわたっている<sup>(16-18)</sup> (図 2)。まず、構造因子としての亜鉛の機能は、その名の通りタンパク質の構造を保持する役割を意味しており、有名なジンクフィンガーの他、ユビキチンリガーゼでよく知られるリングフィンガーも亜鉛を含む構造となっている。また、補因子としての亜鉛の機能は、文字通り酵素の活性中心に配位した補因子としての働きを意味する<sup>(19)</sup>。アルカリフォスファターゼやマトリックスメタロプロテアーゼなど臨床面でもよく耳にする酵素の他、COVID-19 の受容体として知られるアンギオテンシン転換酵素 2 (ACE2) も亜鉛酵素である。最後のシグナル調節因子としての亜鉛の機能は、細胞内外で変化した亜鉛イオンのシグナル因子として機能を意味する。例えば、細胞内では様々な刺激に応じて増加した細胞内遊離亜鉛イオンは、セカンドメッセンジャーとして機能する<sup>(20)</sup>。この亜鉛のシグナル作用の機序についてはさらなる詳細な解析が必要であるが、一例として、カスパーゼやプロテインチロシンホスファターゼの活性中心のシステイン残基に亜鉛が結合することでその活性を阻害し、細胞内シグナルの調節を行うという分子機構があげられる。遊離亜鉛イオンを増加させる機序としては、①細胞外の亜鉛の細胞質へ

の取り込み、②細胞内小器官に蓄えられた亜鉛の細胞質への放出、③酸化ストレスによる MT (Metallothionein : メタロチオネイン) などに結合した亜鉛の遊離<sup>(21)</sup>、の 3 つが知られており、①と②では生体膜に局在するトランスポーターやチャネルが重要な役割を果たす<sup>(20)</sup>。また、細胞内小器官内に多量に蓄えられた亜鉛が細胞外に放出されると、その亜鉛は、細胞外の亜鉛シグナルとして機能する。G タンパク質共役受容体 39 (GPR39) は亜鉛受容体として知られており、細胞外の亜鉛と結合することで細胞内のカルシウム濃度を変化させる<sup>(22)</sup>。

以上のように、亜鉛の機能はさまざまなタンパク質の相互作用によってもたらされるが、亜鉛プロテオーム解析から体内には3000種ほどの亜鉛結合タンパク質が存在すると試算されている<sup>(23)</sup>。この値はヒト全タンパク質の10%以上に相当しており、生命活動における亜鉛の必須性を明確に示している。

## 亜鉛トランスポーター

生体内の亜鉛は2 価陽イオンで存在しているため、細胞膜を自由に通過することができない。そのため細胞内外及び細胞内小器官内外に亜鉛を輸送するためには、細胞膜に埋め込まれた亜鉛トランスポーターが必須の役割を果たしている<sup>(6)</sup>。後生動物では2種類の亜鉛トランスポーター群が機能しており、細胞質の亜鉛を増加させる向きに亜鉛を輸送する亜鉛インポーターは ZIP (Zrt, Irt-related protein/SLC39A solute carrier family 39A) と呼ばれ、一方、この逆向きに亜鉛を輸送する亜鉛エクスポーターはZNT (Zn transporter/SLC30A) とよばれる

(図3)。SLCに分類されているように、両ファミリーとも二次能動輸送の様式で機能し、亜鉛の輸送にはATPの加水分解エネルギーを使用しない。ほ乳類では、ZNTが10種類(ZNT1~10)、ZIPが14種類(ZIP1~14)機能することが判明しており、どちらもホモ二量体(一部、ヘテロ二量体)を形成して機能する。また、それぞれのZNTやZIPは組織・細胞特異的に、また種々の刺激に応じて発現している<sup>(24,25)</sup>。

バクテリアホモログの結晶構造の結果から、ZIPは8回膜貫通型のタンパク質と予想されている。ZIPの亜鉛輸送の様式については未だに解明されていないが、最近、水分子が亜鉛の輸送を媒介するメカニズムが提示された<sup>(6)</sup>。ZIPファミリーは4つのサブファミリーに分類され、ヒトなど哺乳類ではLIV-1サブファミリーが最も大きく、このサブファミリーに属する分子は多彩な生理現象に関与する<sup>(25)</sup>。一方、ZNTは6回貫通タンパク質として機能しており、プロトンの交換輸送体であることが示されている<sup>(6)</sup>。上述の亜鉛研究の歴史で述べた亜鉛を高濃度に蓄積する細胞内小胞の膜にはそれぞれ特異的なZNTが発現すると考えられている。実際に、膵臓ランゲルハンス島β細胞のインスリン顆粒や海馬のグルタミン酸作動性ニューロンのシナプス小胞では特異的に機能するZNTが同定されている<sup>(3,4)</sup>(図3)。これらのZNTは糖尿病やアルツハイマー病との関連でも大きな注目を集めている。

## 食事由来の亜鉛の吸収・代謝

食事に含まれる亜鉛は、十二指腸・空腸から吸収される。十二指腸・空腸の腸管上皮細胞のアピカル膜（腸管腔側膜）には ZIP4 が発現しており、ZIP4 が腸管腔内の食事由来亜鉛を上皮細胞内に取り込む<sup>(26, 27)</sup>。したがって、ZIP4 は、哺乳類の亜鉛吸収に不可欠な分子となり、他の ZIP がその機能を代替することはできない。ZIP4 のアピカル膜での発現は亜鉛状態によって厳密に制御されており、血中の亜鉛レベルが増加すると、ZIP4 はアピカル膜からエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、速やかに分解される。一方、亜鉛レベルが低下すると分解を免れ、アピカル膜に蓄積する。また、通常時の亜鉛吸収効率は 30%以下と考えられているが、亜鉛欠乏時には増加することが知られる。この変動は、ZIP4 の亜鉛依存的な発現制御によるものと考えられる。最近、この ZIP4 の亜鉛依存的なエンドサイトーシスには、ZIP4 の膜貫通領域 III と IV の間に位置する細胞質 loop 内に存在する Lue-Gln-Leu (LQL) の配列が重要であることが示されたが、その後の分解に至る過程については不明である<sup>(28)</sup>。

ZIP4 によって消化管上皮細胞内に取り込まれた亜鉛は、細胞内をアピカル側からバソラテラル側に輸送され、門脈に放出される。この門脈への排出は、バソラテラル膜（側底膜）に発現する ZNT1 によって担われる（図 4）。ZNT1 は、亜鉛レベルが増加すると細胞膜に蓄積し、細胞外への亜鉛の排出に機能する。一方、亜鉛レベルが減少すると細胞表面からエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、分解を受ける<sup>(29)</sup>。すなわち、ZIP4 と ZNT1 は全く逆の亜鉛応答性発現を示す。この上皮細胞内での亜鉛依存的な ZIP4 と ZNT1 の発現のバラ

194    ンスが、消化管での亜鉛吸収量を調節する上で重要であると考えられる(図3)。  
195    血中に放出された亜鉛は、アルブミンや  $\alpha_2$  マクログロブリンに結合し、末梢組  
196    織に運ばれる。

197    各組織の細胞の細胞膜には様々な ZIP が発現しており、血液を介して運ばれ  
198    た亜鉛を細胞内に取り込んでいる。細胞内に取り込まれた亜鉛は、細胞質で MT  
199    や他の亜鉛タンパク質と結合する他、細胞小器官内腔や細胞内小胞へ輸送され  
200    る。これらの応答は、細胞質の遊離亜鉛イオン濃度をナノ M~ピコ M ( $10^{-12}$ M  
201    程度)の非常に低いレベルに厳密に維持する上で重要である<sup>(1,3)</sup>。動物細胞では、  
202    転写因子 Metal response element binding transcription factor-1 (MTF-1)が細胞内の  
203    亜鉛レベルの増加を感知し、Metal response element (MRE)を有する遺伝子の発  
204    現を誘導する<sup>(30)</sup>。MRE は、MT や ZNT1 のプロモーターに存在しており、MT  
205    は細胞質の過剰亜鉛と結合し、一方 ZNT1 は細胞膜に局在して細胞外への亜鉛  
206    排出を促進する。この MTF-1 を介した応答は、細胞レベルでの亜鉛恒常性の維  
207    持に不可欠な応答であるが、これは後生動物にのみ観察される。なお、ヒトで  
208    は11種のMTが発現(マウスでは4種)しており、亜鉛恒常性を維持するため  
209    に複雑な調節がなされていると考えられている。

210    細胞質の亜鉛は、上述したインスリン顆粒やシナプス小胞に輸送される他、  
211    細胞内小器官である小胞体やゴルジ体(初期分泌経路)の内腔へ輸送される。  
212    ZNT は亜鉛とプロトンの交換輸送として機能することを上述したが、小器官の  
213    内腔の pH は酸性側に傾いているため、この ZNT の亜鉛輸送様式は合目的であ

る。初期分泌経路に輸送された亜鉛は、分泌経路の恒常性維持に用いられる他、様々な分泌型・膜結合型亜鉛酵素酵に供給されて、アポ型からホロ型へ変換され、酵素の活性化に利用される<sup>(31)</sup> (図3)。

## 亜鉛トランスポーターが関わる疾患

現在、先天性亜鉛欠乏症として2つの疾患が知られている(表1)。一つは、上述のZIP4の変異が原因となる腸性肢端皮膚炎(AE)である。もう一つは、母親の分泌する母乳中の亜鉛量が少ないために、母乳保育された乳児が亜鉛欠乏症に陥る一過性乳児亜鉛欠乏症(Transient neonatal zinc deficiency)である<sup>(32)</sup>。後者の疾患の原因は、母乳中に亜鉛を輸送する役割を果たすZNT2の変異である。通常、母乳には乳児の成長のために多量の亜鉛(分娩後一ヶ月間は、母親血清中の亜鉛の3~5倍濃度の亜鉛)が含まれるが、本疾患は、母乳中の他の栄養素の分泌には全く影響せず、亜鉛量の低下のみが原因となり発症する。この事実は、乳児の発育における亜鉛栄養の重要性を明確に示している。

亜鉛トランスポーターの変異は、一見、亜鉛とは関連しないと思われるような疾患も引き起こす(表1)<sup>(33,34)</sup>。例えば、亜鉛欠乏症以外の先天性疾患として、ZIP13の変異はコラーゲン等の結合組織に脆弱性を生じるエーラスダンロス症候群を、ZIP7の変異は細菌感染に罹りやすくなる無ガンマグロブリン血症を引き起こす。また、ZNT5の変異は致死性不整脈を発症し<sup>(35)</sup>、ZNT3の変異は熱性けいれんのリスクが高まる<sup>(36)</sup>。

また、ZIP と ZNT の変異が引き起こす先天性疾患には、亜鉛代謝ではなく、マンガン代謝を破綻させ、重篤な症例を引き起こす例も存在する<sup>(37,38)</sup>。ZNT10 や ZIP14 の変異は体内にマンガン蓄積を引き起こし、高マンガン血症を伴うジストニア・パーキンソン症候群（パーキンソン病に類似した症例を示す）を発症させる。一方、ZIP8 の変異は逆に体内マンガン量の不足をまねき、先天性グリコシル化異常症を引き起こす。これは、多くの糖転移酵素がマンガン要求性であるため、糖鎖合成異常が生じることによる。ZIP8 と ZIP14、ZNT10 は直接的にマンガンを輸送することができるが、これは、この3つのトランスポーターにおいて、ZIP や ZNT 間で保存されている亜鉛イオン結合部位を形成するアミノ酸が1つ異なっていることが理由であると考えられている<sup>(6)</sup>（図3）

ゲノム解析の進展から、ZIP・ZNT トランスポーター遺伝子の一塩基多型(SNP)が様々な疾患と結びつく例がいくつも報告されている。特に、注目を集める SNP としては、細胞質へ亜鉛（およびマンガン）を取り込む ZIP8 の SNP(rs13107325)があげられ、高血圧や肥満、HDL コレステロールレベル、炎症性腸疾患など複数の異なる形質に対する多面的関連を示す<sup>(39,40)</sup>。また、インスリン顆粒に亜鉛を送り込む ZNT8 の SNP (rs1326663) が2型糖尿病の発症リスクを上昇させる例もよく知られる。他にも疾患との関わりが示唆される亜鉛トランスポーターの SNP が多数ある（表1）。ゲノムワイド関連解析より、亜鉛トランスポーターの SNP が関わる疾患は、今後さらに発見されていくと予想される。亜鉛トランスポーターの発現制御の破綻が、がん、神経変性疾患、糖尿病の発症に関与

254 することを示す論文も多数報告されており、数多く存在する亜鉛トランスポー  
255 ターの機能を理解する意義は大きい。

256

## 257 おわりに

258 健康生活の実現には、亜鉛欠乏を予防することが肝要であるが、亜鉛の消化  
259 管における吸収効率は 30%と低い。そのため、吸収量を増やすには、食事から  
260 十分量の亜鉛を摂取することに加え、消化管からの吸収率を高めることが理想  
261 的である。最近、我々は消化管において亜鉛吸収に機能する ZIP4 の発現を増加  
262 させるような食品因子を同定しているが<sup>(41)</sup>、このような食品因子を活用して亜  
263 鉛吸収効率を高めた食事を提案することが、今後重要となるであろう。

264 亜鉛欠乏症は多様な症例を引き起こすが、それ以外にも、慢性肝炎、慢性腎  
265 不全、悪炎症性腸疾患、リウマチなどの疾患は亜鉛欠乏と関わることを示され  
266 ている<sup>(1,6,11)</sup>。したがって、亜鉛欠乏症が生じるメカニズムを明らかにすること  
267 は、健康長寿社会の実現に亜鉛を活用する意義を明確に示す上では重要である  
268 <sup>(42,43)</sup>。将来、このような研究が進展していくことを期待したい。

269

1   【文献】

- 2   1)     T. Kambe, T. Tsuji, A. Hashimoto & N. Itsumura: *Physiol Rev* **95**, 749 (2015).
- 3   2)     W. Maret: *Adv Nutr* **4**, 82 (2013).
- 4   3)     T. Kambe, Y. Yamaguchi-Iwai, R. Sasaki & M. Nagao: *Cell Mol Life Sci* **61**, 49 (2004).
- 5   4)     S. R. Hennigar & S. L. Kelleher: *Biol Chem* **393**, 565 (2012).
- 6   5)     C. J. Frederickson, J. Y. Koh & A. I. Bush: *Nat Rev Neurosci* **6**, 449 (2005).
- 7   6)     T. Kambe, K. M. Taylor & D. Fu: *J Biol Chem* **296**, 100320 (2021).
- 8   7)     E. Tomat & S. J. Lippard: *Curr Opin Chem Biol* **14**, 225 (2010).
- 9   8)     D.B. Kumssa, E.J. Joy, E.L. Ander, M.J. Watts, S.D. Young, S. Walker & M.R. Broadley:
- 10       *Sci Rep* **5**, 10974 (2015).
- 11   9)     H. Kodama, M. Tanaka, Y. Naito, K. Katayama & M. Moriyama: *Int J Mol Sci* **21**, 2941
- 12       (2020).
- 13   10)    駒井三千夫・神戸大朋: “亜鉛の機能と健康—新たにわかった多彩な機能”, 日本栄
- 14       養・食糧学会監修. 建帛社, 2013.
- 15   11)    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,
- 16       <http://jscn.gr.jp/pdf/aen2018.pdf>.
- 17   12)    公益社団法人 日本眼科医会, <https://www.gankaikai.or.jp/health/51/08.html>.
- 18   13)    D.N. Marreiro, K.J.C. Cruz, A.R.S. Oliveira, J.B.S. Morais, B. Freitas, S.R.S. Melo, L.R.
- 19       Santos, B.E.P. Cardoso & T.M.S. Dias: Antiviral and Immunological Activity of Zinc and
- 20       Possible Role in COVID-19. *Br J Nutr*, 1 (2021).

- 1 14) A. Pal, R. Squitti, M. Picozza, A. Pawar, M. Rongioletti, A.K. Dutta, S. Sahoo, K.  
2 Goswami, P. Sharma & R. Prasad: *Biol Trace Elem Res* **199**, 2882 (2021).
- 3 15) J. M. Berg & Y. Shi: *Science* **271**, 1081 (1996).
- 4 16) W. Maret & Y. Li: *Chem Rev* **109**, 4682 (2009).
- 5 17) T. Fukada & T. Kambe: *Metallomics* **3**, 662 (2011).
- 6 18) T. Hara, T.A. Takeda, T. Takagishi, K. Fukue, T. Kambe & T. Fukada: *J Physiol Sci* **67**, 283  
7 (2017).
- 8 19) T. Kambe, M. Matsunaga & T. A. Takeda: *Int J Mol Sci* **18**, E2179 (2017).
- 9 20) T. Fukada, S. Yamasaki, K. Nishida, M. Murakami & T. Hirano: *J Biol Inorg Chem* **16**,  
10 1123 (2011).
- 11 21) M. A. Aras & E. Aizenman: *Antioxid Redox Signal* **15**, 2249-2263 (2011).
- 12 22) M. Hershfinkel: *Int J Mol Sci* **19**, E439 (2018).
- 13 23) C. Andreini, I. Bertini & G. Cavallaro: *PLoS One* **6**, e26325 (2011).
- 14 24) T. Kambe, T. Suzuki, M. Nagao & Y. Yamaguchi-Iwai: *Genomics Proteomics*  
15 *Bioinformatics* **4**, 1 (2006).
- 16 25) T. Kambe, E. Suzuki & T. Komori: "Zinc transporters-A review and a new view from  
17 biochemistry". Zinc Signaling-Second Edition, eds. by T. Fukada & T. Kambe T. Springer-  
18 Nature, 2019, p. 23.
- 19 26) A. Hashimoto & T. Kambe: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **61 Suppl**, S116 (2015).
- 20 27) Y. Nishito & T. Kambe: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **64**, 1 (2018).

- 1 28) C. Zhang, D. Sui, T. Zhang & J. Hu: *Cell Rep* **31**, 107582 (2020).
- 2 29) Y. Nishito & T. Kambe: *J Biol Chem* **294**, 15686 (2019).
- 3 30) T. Kimura & T. Kambe: *Int J Mol Sci* **17**, 336 (2016).
- 4 31) T. Kambe: *Biochemistry* **59**, 74 (2020).
- 5 32) T. Kambe, K. Fukue, R. Ishida & S. Miyazaki: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **61 Suppl**, S44  
6 (2015).
- 7 33) T. Kambe, A. Hashimoto & S. Fujimoto: *Cell Mol Life Sci* **71**, 3281 (2014).
- 8 34) T. Kambe, Y. Nishito & K. Fukue, Zinc transporters in health and disease. *Molecular,*  
9 *Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals Collins JF (ed). Elsevier,*  
10 283-291 (2016).
- 11 35) J.K. Lieberwirth, P. Joset, A. Heinze, J. Hentschel, A. Stein, A. Iannaccone, K. Steindl, A.  
12 Kuechler & R. Abou Jamra: *Eur J Hum Genet* **29**, 808 (2021).
- 13 36) M.S. Hildebrand, A.M. Phillips, S.A. Mullen, P.A. Adlard, K. Hardies, J.A. Damiano, V.  
14 Wimmer, S.T. Bellows, J.M. McMahon & R. Burgess, *et al.*: *Sci Rep* **5**, 17816 (2015).
- 15 37) R.C. Balachandran, S. Mukhopadhyay, D. McBride, J. Veevers, F.E. Harrison, M. Aschner,  
16 E.N. Haynes & A.B. Bowman: *J Biol Chem* **295**, 6312 (2020).
- 17 38) J. W. W. Winslow, K. H. Limesand & N. Zhao: *Int J Mol Sci* **21**, 3304 (2020).
- 18 39) P. Chabosseau & G. A. Rutter: *Arch Biochem Biophys* **611**, 79 (2016).
- 19 40) D. W. Nebert & Z. Liu: *Hum Genomics* **13**, 51 (2019).
- 20 41) A. Hashimoto, K. Ohkura, M. Takahashi, K. Kizu, H. Narita, S. Enomoto, Y. Miyamae, S.

Masuda, M. Nagao & K. Irie, *et al.*: *Biochem J* **472**, 183 (2015).

42) T.A. Takeda, S. Miyazaki, M. Kobayashi, K. Nishino, T. Goto, M. Matsunaga, M. Ooi, H.

Shirakawa, F. Tani & T. Kawamura, *et al.*: *Commun Biol* **1**, 113 (2018).

43) Y. Higashimura, T. Takagi, Y. Naito, K. Uchiyama, K. Mizushima, M. Tanaka, M.

Hamaguchi, Y. Itoh: *J Crohns Colitis* **14**, 856 (2020).

## 【表】

表 1. 変異・SNP が疾患の発症と関連することが示されている亜鉛トランスポ  
ーター（別ファイルで添付）

## 【図説明】

図 1. 亜鉛の生理機能に関する発見の年代系譜

図 2. 亜鉛の生理機能. タンパク質との相互作用および機能の面から、亜鉛  
の生理機能は“触媒”、“構造”、“調節”の 3 つの機能に分類される。

図 3. 後生動物で機能する亜鉛トランスポーター. A. バクテリアホモログの結  
晶構造から予想される ZIP と ZNT のトポロジー。ZIP と ZNT のどちらも二量体を  
形成して機能し（図は単量体）、どちらの膜貫通領域にも両親媒性アミノ酸で  
構成される亜鉛イオン結合部位が存在する。ZIP トランスポーターの中には細

胞外の長いN末端領域を有するファミリー（LIV-1サブファミリー）があり、この領域にはHelix-rich domain (HRD) と PAL motif (PAL) と呼ばれる二量体形成に関わるドメインが存在する。ZNTトランスポーターのC末端細胞質領域も二量体形成に重要であり、この領域には亜鉛結合部位が存在する。ZIPとZNTの多くは、細胞質側にヒスチジンに富んだ配列（図のHis-rich部分）を有しており、この領域は亜鉛輸送の調節に関わると考えられている。B. ZIPとZNTトランスポーターの細胞内局在部位と亜鉛輸送の方向性。多くのZIPが細胞膜に局在して細胞外の亜鉛を細胞内へ取り込む働きをする一方で、細胞膜に局在して細胞外へ亜鉛を直接排出するZNTはZNT1のみとなる。マンガンの輸送に関わるZIP8とZIP14、ZNT10については色を変えて表記した。

**図4. 消化管上皮細胞におけるZIP4とZNT1の発現制御を介した亜鉛吸収の調節.** 消化管上皮細胞におけるZIP4 とZNT1 の発現はまったく逆の制御を受けしており、その発現バランスが亜鉛吸収量の調節に重要であると考えられている。

**【コラム】** (1000 字以内)

1 人体を構成する元素の存在比を重量で見ると、およそ 97%は炭素、酸素、  
2 窒素、水素となる。さらに、カルシウムやリン、硫黄、ナトリウムなどを加え  
3 ると、その割合は 99%以上となる。これらの元素が生存に不可欠であることは  
4 言うまでもないが、残りの約 1 %の中にも生命活動に欠くことのできない必須  
5 微量元素が存在する。必須微量元素は、一般には微量ミネラルと呼ばれ、特に、  
6 鉄および鉄より存在量の少ない元素のことをさす。微量ミネラルの中でも、特  
7 に、鉄 (Fe)・亜鉛 (Zn)・銅 (Cu)・マンガン (Mn) は、様々なタンパク質の  
8 機能発現に必要であり、また生体調節因子としてもそれぞれが特徴的な生理作  
9 用を発揮している。例えば、鉄が欠乏すると貧血が、また、亜鉛が欠乏すると  
10 皮膚炎、脱毛、味覚障害などの様々な症状が、さらに、遺伝的に銅やマンガン  
11 の欠乏が生じる疾患では、メンケス病や先天性グリコシル化異常症を発症する。  
12 一方、これらは過剰に蓄積すると有害であり、鉄ではヘモクロマトーシス、マ  
13 ンガンではパーキンソン病に類似したパーキンソン症候群を発症する。したが  
14 って、微量ミネラルの生理機能や毒性を理解し、日々の食事において微量ミネ  
15 ラルを正しく摂取し充足させることは、我々の健康の維持・増進に極めて重要  
16 となる。

17 近年、微量ミネラルの体内での吸収、輸送、分配、貯蔵、排出、感知に関わ  
18 る分子が次々に同定され、これら分子の巧妙な制御を通じた恒常性維持機構が  
19 明らかにされるなど、急速に理解が深まっている。これと同時に、微量ミネラ  
20 ルの代謝に関わるタンパク質の異常が、先天性疾患の発症の原因となることが

1 示され、さらに様々な疾患の発症と密接に関わることも明らかにされてきた。  
2 微量ミネラルと結合するタンパク質は、その金属の機能を最大限に発揮できる  
3 よう進化してきたが、今後の研究の進展によって、金属と関連する生体応答が  
4 さらにさらに解明されるであろう。

5 あらゆる生物種において、発現する全タンパク質のおよそ 30%が金属結合タ  
6 ンパク質であると推測されている。この事実は、微量ミネラルがどのように代  
7 謝されているのかを理解することが、生命活動の理解する上で不可欠であるこ  
8 とを端的に示している。今後、微量ミネラル研究がさらに活発に展開していく  
9 ことを期待したい。

**神戸大朋、京都大学** (Taiho Kambe, Kyoto University) <略歴> 1995 年京都大学農学部食品工学科卒業／1998 年京都大学大学院農学研究科後期博士課程退学／1998 年京都大学大学院農学研究科助手／1999 年同生命科学研究科助手／2008 年京都大学大学院生命科学研究科准教授、現在に至る<研究テーマと抱負> 亜鉛を中心とした必須微量ミネラルの吸収制御、代謝、生理機能の解明

<趣味> 御朱印収集、スポーツ観戦

<所属研究室ホームページ> <http://www.seitaijoho.lif.kyoto-u.ac.jp/>

### 顔写真

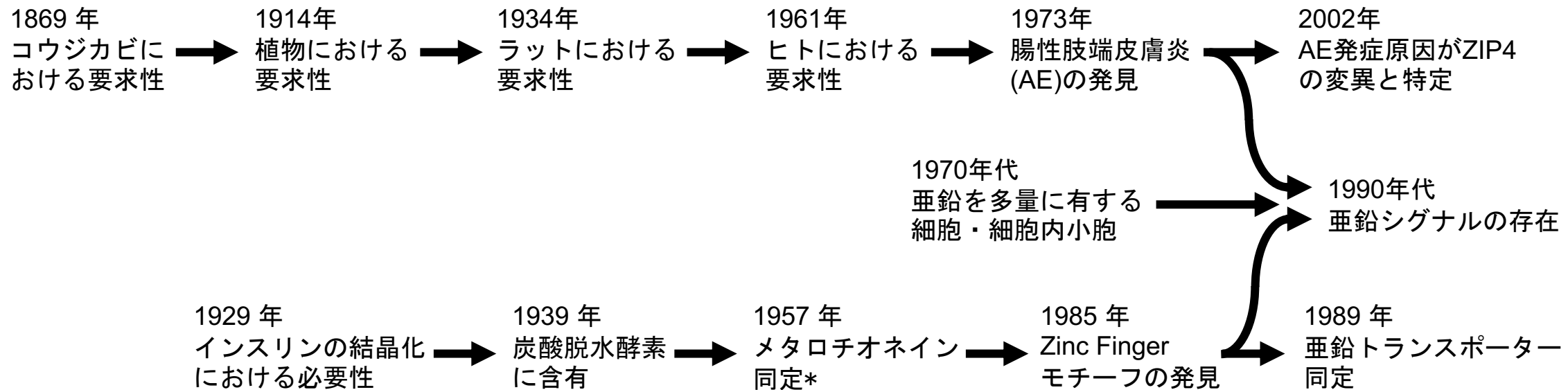




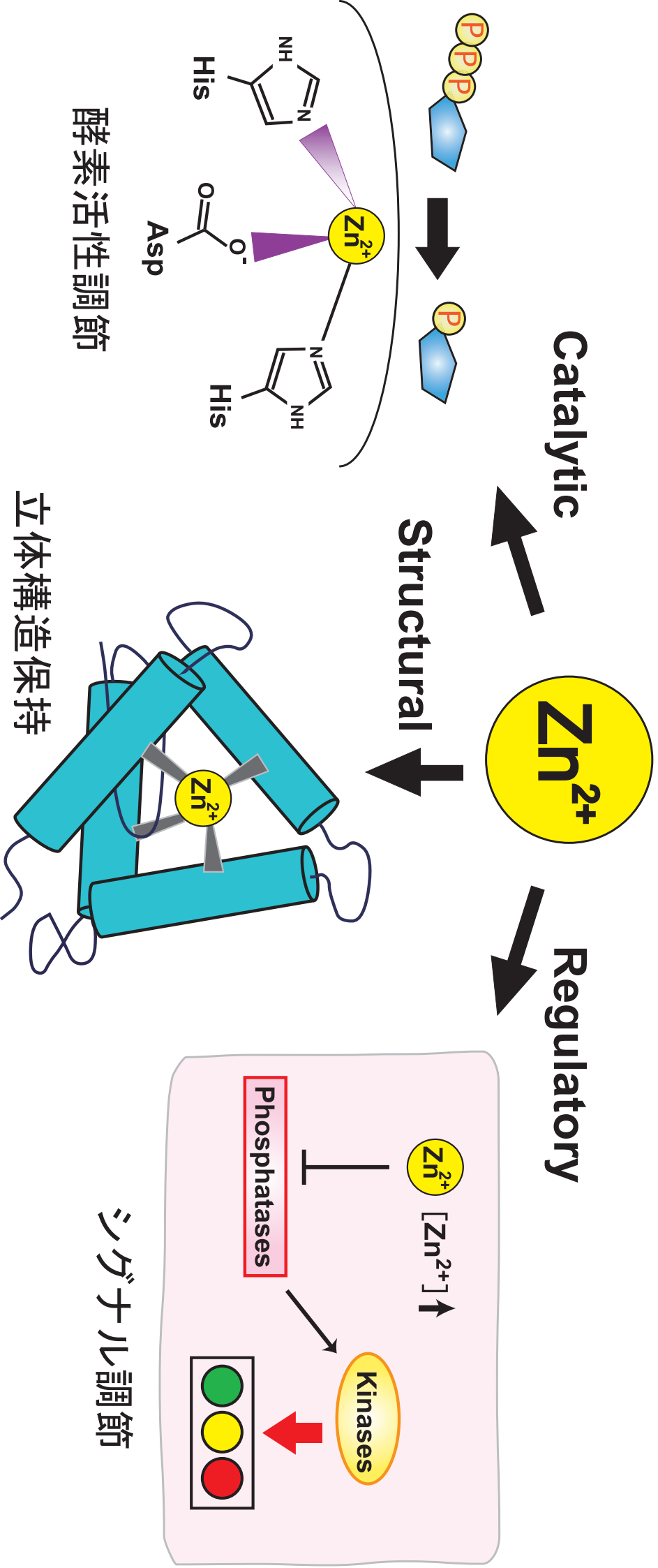
表 1. 変異・SNP が疾患の発症と関連することが示されている亜鉛トランスポーター

| 遺伝子名     | タンパク質 | 臨床所見                                                                         |
|----------|-------|------------------------------------------------------------------------------|
| SLC30A2  | ZNT2  | 一過性乳児亜鉛欠乏症：皮膚炎、下痢、成長遅延（原因は、母親が分泌する低亜鉛母乳）                                     |
| SLC30A3  | ZNT3  | 熱性けいれんのリスク上昇、アルツハイマー病の発症（コピー数多型）                                             |
| SLC30A5  | ZNT5  | 致死性不整脈                                                                       |
| SLC30A8  | ZNT8  | SNP (rs1326663) が 2 型糖尿病の発症リスクを上昇                                            |
| SLC30A10 | ZNT10 | 高マンガン血症を伴うジストニア、パーキンソン症候群                                                    |
| SLC39A4  | ZIP4  | 腸性肢端皮膚炎（亜鉛欠乏）：皮膚炎、下痢、成長遅延                                                    |
| SLC39A5  | ZIP5  | 強度近視                                                                         |
| SLC39A7  | ZIP7  | 無ガンマグロブリン血症：感染に対する抵抗力の低下                                                     |
| SLC39A8  | ZIP8  | 先天性グリコシル化異常症（マンガン欠乏）、<br>SNP (rs13107325)が高血圧や肥満、HDL コレステロールレベル、炎症性腸疾患の発症に関与 |
| SLC30A12 | ZIP12 | 自閉症スペクトラム障害（コピー数多型）                                                          |
| SLC30A13 | ZIP13 | エーラスダンロス症候群：結合組織の脆弱性                                                         |
| SLC30A14 | ZIP14 | 高マンガン血症を伴うパーキンソン症候群                                                          |

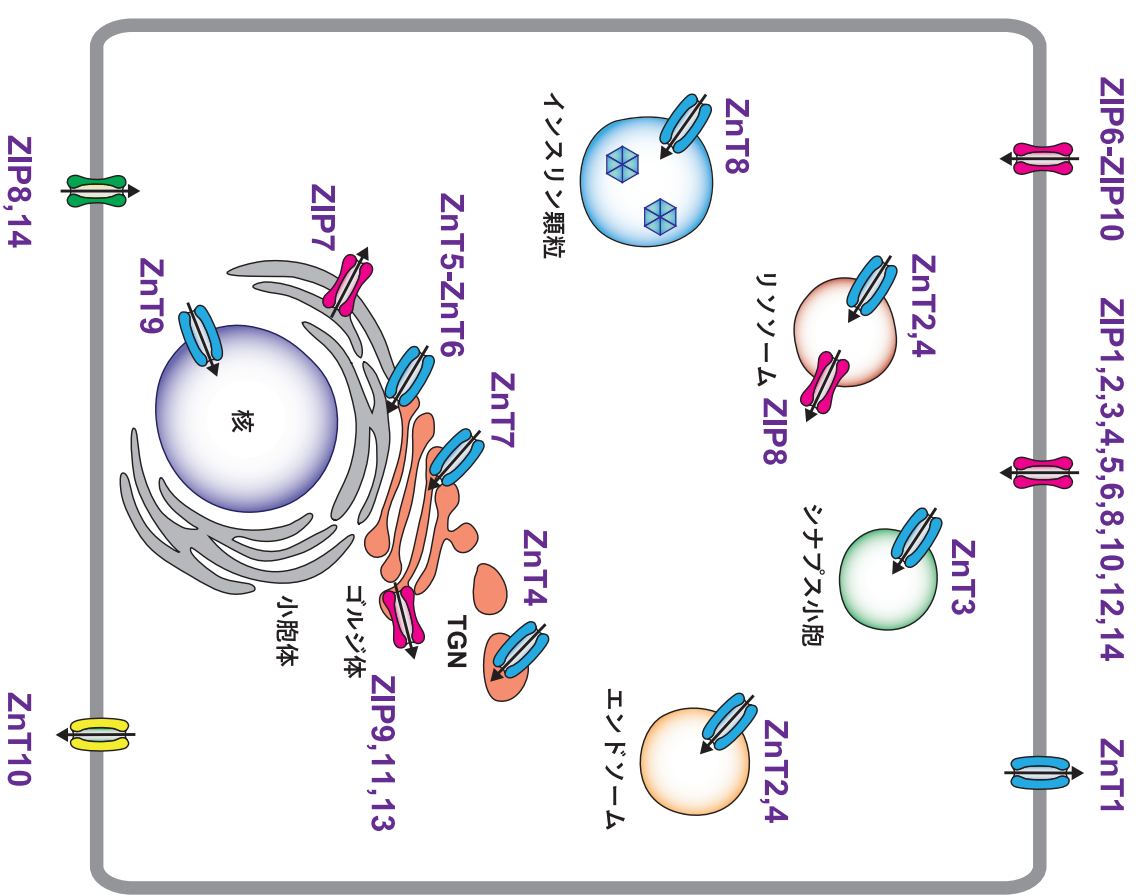
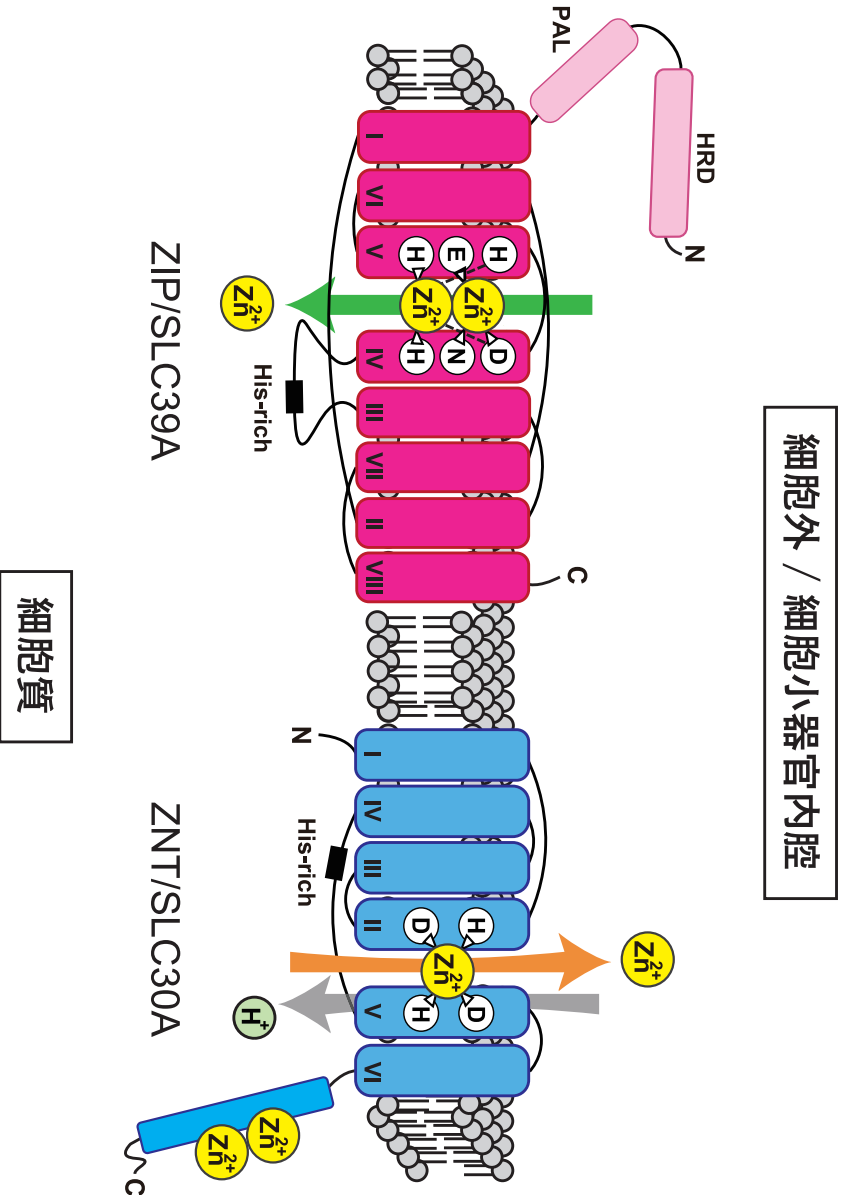
栄養学的  
関連事項



生化学的  
関連事項



A



## 消化管管腔に食事由来の亜鉛が存在

