

亜鉛トランスポーター研究から見た亜鉛バイオロジー

神戸大 朋

(京都大学大学院生命科学研究科*)

Zinc Biology—Approach from Zinc Transporters—

Taiho KAMBE

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

Summary

Zinc plays an essential role in human physiology. It is required for numerous proteins for structural integrity, hundreds of enzymes for catalytic function and a number of biological processes for cellular metabolism. Intracellular zinc homeostasis is maintained in a remarkable regulation system mediated by zinc influx, efflux or intracellular storage/trafficking. The discovery of zinc transporters has contributed significantly to understanding the regulation and lead to new insight on zinc biology. This article reviews the recent progress in physiological and functional properties of zinc transporters, and discusses future perspectives based on current data.

Zinc Finger や RING Finger に代表される亜鉛結合ドメインがヒトゲノムにコードされたタンパク質の約 10% で認められるように、亜鉛は、非常に多数のタンパク質の構造維持に重要な役割を果たす¹⁾。また、多様な酵素の活性

補因子として機能しており、様々な生体反応に関与する。さらに、最近では、亜鉛がシグナル分子として機能することを示す知見が多数報告されており、シグナル分子としての亜鉛の機能にも注目が集まっている (Fig. 1)。これらの

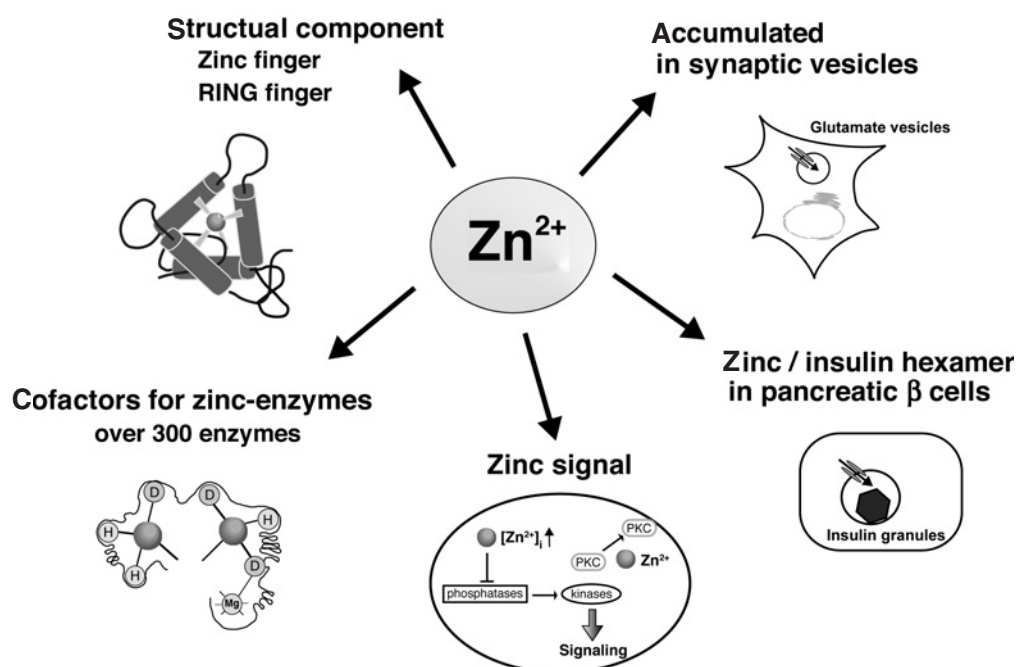


Fig. 1 Physiological functions of zinc. Zinc is an integral component of numerous functional proteins to confer catalytic functions or structural integrity. Recently, zinc has been shown to function as an intracellular second messenger in some types of cells. Zinc is highly accumulated in the subcellular compartments of some specialized cells such as synaptic vesicles of neurons or insulin secretory granules of pancreatic β cells. In these cells, zinc plays unique roles.

*所在地：京都市左京区北白川追分町 (〒606-8502)

本稿は、平成 21 年 6 月 5 日に京都で開催された第 26 回日本微量栄養素学会における発表をもとに書き上げたものである。

知見から、亜鉛の生体調節作用が“構造”，“触媒”，“調節”という3つのキーワードで表されることも多くなってきた。このように多様な生理作用を発揮する亜鉛のホメオスタシスを維持することは、生命活動を営む上で非常に重要となるが、この制御に必須の役割を果たすのが亜鉛トランスポーターである。亜鉛トランスポーターの生理機能に関する研究は、従来の栄養学的亜鉛研究と融合し、新しい亜鉛バイオロジー研究として展開されつつある。

1. 亜鉛トランスポーター・ZIP (SLC39A) と ZnT (SLC30A)

ゲノム解析から、ヒト・マウス等の哺乳類では、20種類を超える亜鉛トランスポーターが存在することが報告されており²⁾、それら多数の亜鉛トランスポーターが、協調して、あるいは、組織特異的に機能して生体内亜鉛ホメオスタシスを維持している³⁾。高等生物で機能する亜鉛トランスポーターは、SLC30A (ZnT; Zn transporter) と SLC39A (ZIP; Zrt, Irt-related protein) に分類されるが⁴⁾、SLC (solute carrier) の名称のとおり、イオン勾配を利用して亜鉛を輸送することが実験的に明らかにされてきている。両トランスポーターは、互いに逆向きに亜鉛を輸送する活性を有しており、ZIP トランスポーターは、細胞質の亜鉛濃度を上昇させる向きに、一方、ZnT トランスポーターは、その逆の向きに亜鉛を輸送する (Fig. 2)。Fig. 2 に示したように、両トランスポーターは、どちらも多回数膜貫通型タンパク質であり、ZIP は 8 回、ZnT は 6 回 (一部

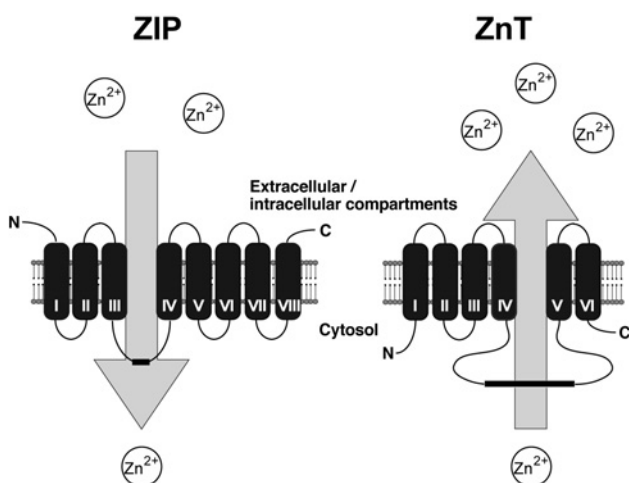


Fig. 2 Predicted structures of ZIP and ZnT zinc transporters. Left: ZIP transporters are predicted to have eight-transmembrane domains and transport zinc into the cytoplasm from the extracellular side or intracellular compartments. A variable region between transmembrane domains III and IV is cytoplasmic and contains many His residues in most ZIPs (black line). Right: ZnT transporters are predicted to have six transmembrane domains, with the exception of ZnT5 that has 15 putative transmembrane domains and transport zinc from the cytoplasm into the extracellular space or into intracellular compartments. As with ZIPs, the His-rich sequence is in the cytoplasm between transmembrane domains IV and V (black line).

例外あり)の膜貫通領域を持ち、オリゴマー(多量体)を形成して機能する。近年、とくに神経系での解析において、いくつかのカルシウムチャンネルが亜鉛輸送に関与することもさかんに報告されており、その分子的基盤に関する研究の進展が望まれる。

2. 腸管上皮細胞における亜鉛吸収機構

途上国において、亜鉛欠乏は深刻な問題であるが、近年、わが国を含めた先進諸国においても亜鉛欠乏症状を示す患者の数が、増加傾向にあると報告されている⁵⁾。このような背景から、亜鉛吸収機構の全容解明が待たれているが、最近、その実体が徐々に明らかにされ始めてきた。正常な亜鉛代謝では、亜鉛が腎臓で効率良く再吸収されるため、尿中への亜鉛の排出は極微量であり、また、余剰な亜鉛は、腠液とともに分泌され、吸収されなかった亜鉛とともに糞便中に排泄される⁶⁾。したがって、腸管における食事由来の亜鉛吸収の段階は、体内亜鉛ホメオスタシスの維持に最も重要な制御段階となっており、亜鉛レベルに応じて非常に厳密な制御を受けている。2002年に先天性の亜鉛欠乏症・腸性支端皮膚炎 (Acrodermatitis Enteropathica; AE)の原因遺伝子としてポジショナルクローニングされたZIP4の解析を通して^{7,8)}、そのダイナミックな吸収制御機構が明らかにされてきた。ZIP4は、亜鉛十分時には、過剰な亜鉛の吸収を防ぐために、極めて速やかにエンドサイトーシスされて分解を受ける⁹⁾。一方、亜鉛欠乏に陥ると、ZIP4の分解は抑制され、小腸上皮細胞apical膜上に蓄積してくる。さらに亜鉛欠乏が長時間に及ぶと、細胞外の長いN末領域が切断除去(プロセッシング)される¹⁰⁾(Fig. 3)。想定されるプロセッシング部位付近には、AEの原因として知られる2カ所の変異が知られており、この変異を導入したZIP4は、プロセッシングを受けないことから、ZIP4のプロセッシングもその活性制御に重要であることが示唆される。興味深いことに、小腸上皮や膵臓外分泌細胞には、亜鉛レベルによってZIP4と全く逆の制御を受けるZIP5が発現する⁹⁾。すなわち、亜鉛十分時には、それぞれの細胞のbasolateral膜上に局在するが、亜鉛欠乏時にはその局在は、速やかに消失する。体内亜鉛の出納に重要な組織において、ZIP4とZIP5が、亜鉛レベルに応じてまったく逆の制御を受ける事実は、両トランスポーターの発現のバランスが、生体内の亜鉛量を一定に保つ上で重要であることを示唆している。

Zip4は、Yolk Sacに強く発現し、小腸上皮細胞と同様な亜鉛レベルによる制御を受けている。胎児への亜鉛供給に必須の役割を果たすため、Zip4ノックアウトマウスは、胎生致死(E8.5~E10.5)となるが、ヘテロマウスの発育にも影響が認められる¹¹⁾。このことは、発生期におけるZip4の発現量が、亜鉛供給量を大きく左右する要因となることを示している。ZIP4の発現量を増加させることは、亜鉛欠乏症患者の治療においても有効な手段となるかもしれない。

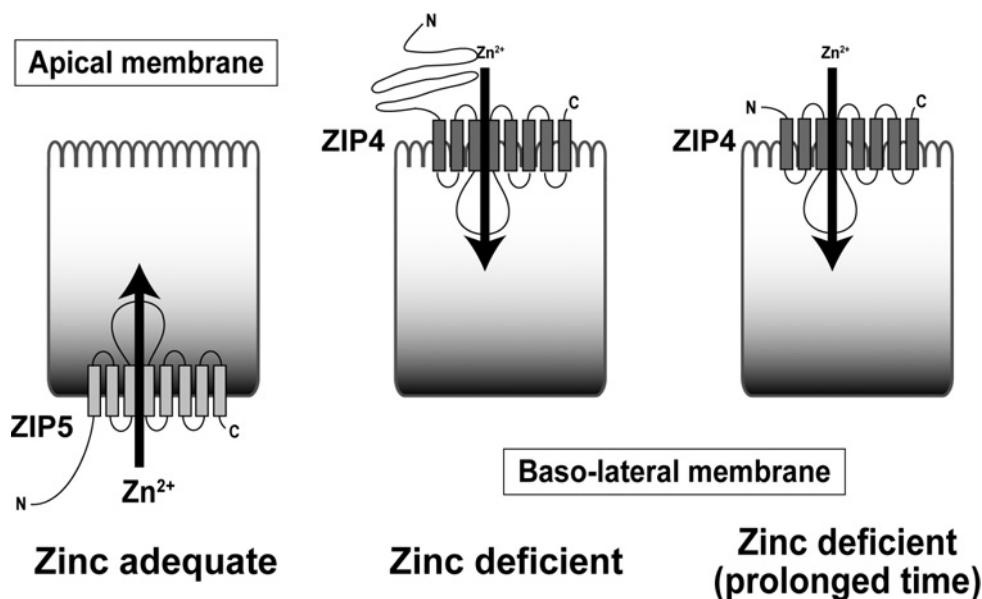


Fig. 3 Cartoon summarizing mechanisms by which ZIP4 and ZIP5 are reciprocally regulated by zinc status in the enterocytes. Left: when zinc is adequate, ZIP4 protein is not detected on the apical membrane but is degraded. In contrast, ZIP5 protein accumulates on the baso-lateral membrane. Middle: when zinc becomes deficient, ZIP4 protein accumulates on the apical membrane. ZIP5 protein is removed from the baso-lateral membrane and degraded. Right: During prolonged zinc deficiency, the extracellular amino-terminal half is proteolytically removed (processed) while the remaining eight-transmembrane carboxyl-terminal half of ZIP4 is accumulated on the apical membrane.

3. 分泌経路で機能する亜鉛トランスポーター

多くの ZnT トランスポーターは、細胞内小器官に局在しており、その内腔への亜鉛輸送に機能する。とくに、分泌経路には、複数の ZnT トランスポーターが局在することが知られており、ZnT5/ZnT6 ヘテロ複合体や ZnT7 ホモ複合体がアルカリフォスファターゼを始めとする亜鉛酵素に亜鉛を供給する^{12,13}。両複合体は、分泌経路の亜鉛ホメオスタシスのみならず、分泌経路そのもののホメオスタシス維持にも重要である¹⁴。さらに、生体内には高濃度の亜鉛を分泌経路（小胞）に蓄える細胞が存在していることが知られており、これら細胞では、ZnT5/ZnT6 ヘテロ複合体や ZnT7 ホモ複合体に加え、細胞特異的で特殊な機能を備えた ZnT トランスポーターが機能している。とくに、一部の神経細胞（グルタミン酸作動性ニューロン）や膵臓β細胞には、それぞれ ZnT3 と ZnT8 という特異的な ZnT が発現しており^{15,16}、両者の役割の解明は、医療の面からも注目を集めている。

ZnT3 は、グルタミン酸作動性ニューロンのシナプス小胞膜に局在し、小胞内へ亜鉛を送り込んでいる¹⁵。多くの神経伝達物質受容体や電位依存性カルシウムチャンネルには、亜鉛結合部位が存在しており、亜鉛は各シグナルの増強や抑制に機能する¹⁷。このことから、ZnT3 により輸送された亜鉛は、神経機能に恒常的に重要であることが予想された。しかしながら、この予想に反して、*Znt3* ノックアウトマウスにおいては、それほど重篤な表現型が認められなかった¹⁸。この結果から、脳内亜鉛の生理的意義が疑問視される動きもあったが、最近、グリシン受容体 $\alpha 1$ サブユニットの亜鉛結合部位に点変異を導入したノックインマウ

スが作出され、Startle disease（びっくり病）を発症することが示された¹⁹。この事実により、脳内亜鉛の生理的意義は実証され、その重要性が再認識されている。また、*Znt3* は、病理学的な側面からも様々な注目を集めており、とくに、アルツハイマー病との関連については非常に興味深い報告がある。*Znt3* ノックアウトマウスにヒト家族性アルツハイマー病発症型の β アミロイド前駆体タンパク質を発現させたマウスは、野生型マウスに比べ不溶性の β アミロイドやアミロイド斑が減少することが示されている²⁰。すなわち、シナプス小胞から放出された亜鉛は、アルツハイマー病のアミロイド沈着の促進因子としての作用も持つ。アルツハイマー病は、高齢者になるにつれ女性の有病者が多くなることが知られるが、脳内小胞内亜鉛量も高齢の雌マウスで高くなる。ZnT3 の発現は、女性ホルモン・エストロゲンにより減少することが報告されており、これらマウスの解析結果は、アルツハイマー病の疫学的知見を上手く説明するものであり非常に興味深い²¹。実際、アミロイド斑には、高濃度の亜鉛が蓄積しており、銅や亜鉛のキレート剤が、アミロイドの沈着を軽減させるという報告も多数なされている¹⁷。以上のように、脳内亜鉛の機能に関しては、その生理的あるいは病理的意義の両面から活発に研究されている。

一方、膵臓ランゲルハンス島 β 細胞に発現する ZnT8 に、最近、非常に注目が集まっている。ZnT8 は、その亜鉛輸送の方向性や細胞内局在から、インスリンの結晶構造（インスリン：亜鉛=6：2）形成に必要なとなる多量の亜鉛をインスリン分泌顆粒内に送り込むトランスポーターとして注目されていたが¹⁶、ZnT8 が注目を集めることとなった最大の理由は、ZnT8 が、I 型糖尿病と II 型糖尿病のどちら

の発症にも関与していることが判明したからである。とくに、ゲノムワイドな遺伝子解析から、ZnT8の325番目のアルギニンがトリプトファンに変化した一塩基多型(rs13266634)がII型糖尿病の疾患感受性遺伝子として同定されて以来、ZnT8の注目は不動のものとなった²²⁾。この一塩基多型は、I型糖尿病発症に関与する自己抗体の特異性も決めることが明らかにされたが、これは、遺伝子多型が自己抗体の特異性を決めている初めての例となる²³⁾。つい先日、ZnT8のノックアウトマウスが作成され、血清インスリン濃度の低下とランゲルハンス島の亜鉛含量が激減するとの報告がなされた²⁴⁾。しかしながら、このマウスの血糖値に異常は認められず、また耐糖能障害も観察されなかった。ZnT8ノックアウトマウスの解析から、膵β細胞の亜鉛代謝におけるZnT8の重要性は確認されたが、ZnT8と糖尿病発症との関連性に関しては、明快な答えを得ることができておらず、今後のさらなる検証が必要である。

4. 亜鉛トランスポーターと疾患

上述の腸性支端皮膚炎(AE; ZIP4の変異)や糖尿病(ZnT8の変異)以外にも亜鉛トランスポーター遺伝子の変異に起因する先天性疾患が明らかにされている。重度の皮膚炎等を発症する乳児の亜鉛欠乏症は、母乳中の亜鉛の量が不足することが原因となるが、最近、低亜鉛母乳の患者にはZnT2遺伝子に変異が認められることが報告された²⁵⁾。また、ZIP13が、新規エーラスダンロス症候群の原

因遺伝子であることも報告され、ZIP13は、結合組織の発達に必須の役割を果たすことが証明されている^{26,27)}。亜鉛トランスポーターのノックアウトマウスやミュータントマウスには様々な表現型が認められるため³⁾、今後、亜鉛トランスポーター遺伝子改変マウスの解析から得た情報から、亜鉛トランスポーター遺伝子の変異に起因する新たな疾患が発見されていく可能性は、大いにあると考えられる。

また、いくつかのZIPトランスポーターの発現が発ガンと関連していることを示す知見が相次いで報告されている²⁸⁾。これらは、遺伝子に変異が導入されたというよりも、組織特異的発現制御の破綻や活性制御機構の破綻に起因している可能性が高い。例えば、膵ガンの発症にZIP4の発現が関与することが報告されているが、これら膵ガン組織では、ZIP4の発現亢進が認められる²⁹⁾。小腸上皮細胞におけるような亜鉛によるZIP4の巧妙な制御は、これらガン組織では、破綻していることが予想される。ZIP6は、当初LIV-1と名付けられていたが、元来、LIV-1は、乳ガン組織において発現が亢進している遺伝子として同定されたものである。亜鉛ホメオスタシスの破綻は、単に亜鉛欠乏症(過剰症)の危険性を高めるだけでなく、様々な疾患の発症に繋がる。

5. 亜鉛トランスポーター研究・亜鉛研究の今後

生体内亜鉛ホメオスタシスは、個体レベル・細胞レベル・細胞内小器官レベルにおいて機能する亜鉛トランスポー

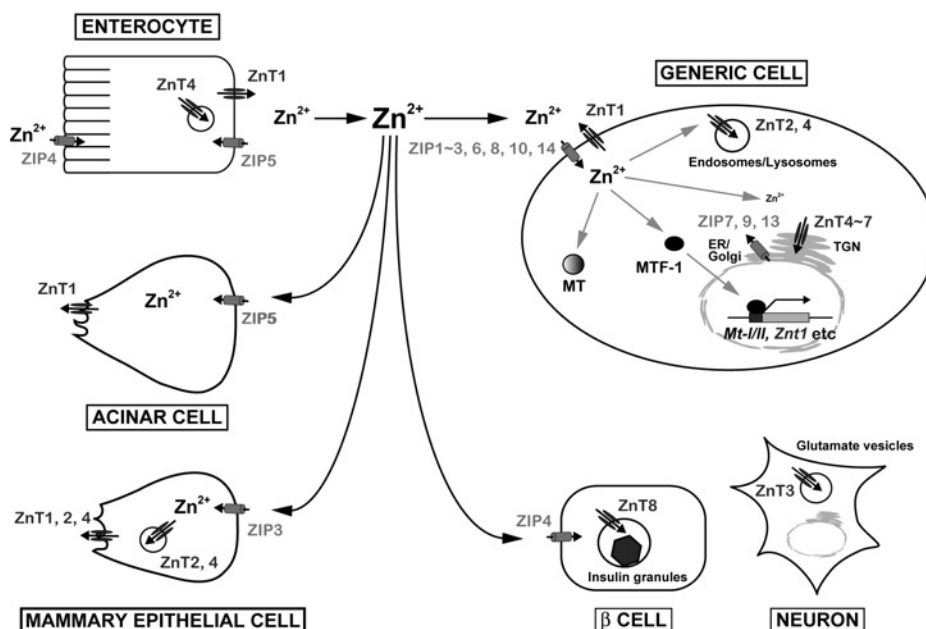


Fig. 4 Overview of zinc homeostasis by zinc transporters. Twenty four zinc transporters (14 ZIPs and 10 ZnTs) are identified in the human genome but this cartoon includes only those characterized thus far. Dietary zinc is absorbed from the apical side of enterocytes by ZIP4 when zinc is limiting. Zinc is thought to be exported into portal blood by ZnT1 localized on the basolateral membrane. ZIP5 is localized to the basolateral membranes of enterocytes and pancreatic acinar cells where it may serve to remove zinc from the blood when zinc is replete. In peripheral tissues (GENERIC CELL), zinc is probably taken up by various ZIP transporters localized on the plasma membrane. Inside the cell, free zinc levels are kept low and zinc can be bound to MT, or transported into secretory vesicles by ZnT4-7 or endosomes/lysosomes by ZnT2 and ZnT4. ZIP7, ZIP9 and ZIP13 transport zinc out of the Golgi apparatus (secretory vesicles) into the cytoplasm. ZnT3 transports zinc into glutamate containing vesicles in the neurons whereas ZnT8 transports zinc into insulin secretory granules in the pancreatic β-cells. Modified and reproduced from 30) with permission.

ターが協調的に作用することで維持されている³⁰⁾ (Fig. 4)。多くの亜鉛トランスポーターは、基質となる亜鉛のみならず、様々なシグナルにより発現を制御され、また、細胞内局在を変化させている。その全貌が明らかにされていく過程で、今後も、亜鉛の新しい生理機能が発見されていくであろう。亜鉛欠乏症に対する効果的な予防法や亜鉛が関与する疾患に対する有効な治療法の確立に向け、亜鉛トランスポーター研究は、今後、ますます活発化していくことが予測される。

参考文献

- 1) Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A (2006) Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 5: 196–201.
- 2) Kambe T, Suzuki T, Nagao M, Yamaguchi-Iwai Y (2006) Sequence similarity and functional relationship among eukaryotic ZIP and CDF transporters. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 4: 1–9.
- 3) Kambe T, Weaver BP, Andrews GK (2008) The genetics of essential metal homeostasis during development. *Genesis* 46: 214–228.
- 4) Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M (2004) Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci* 61: 49–68.
- 5) 倉澤隆平ら (2006) 亜鉛欠乏症について、長野県国民健康保険団体連合会、長野県国保直診医師会<亜鉛欠乏に関する研究会>.
- 6) Vallee BL, Falchuk KH (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 73: 79–118.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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. *Mol Cell Biol* 29: 129–139.
- 11) 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. *Hum Mol Genet* 16: 1391–1399.
- 12) Suzuki T, Ishihara K, Migaki H, Matsuura W, Kohda A, Okumura K, Nagao M, Yamaguchi-Iwai Y, Kambe T (2005) Zinc transporters, ZnT5 and ZnT7, are required for the activation of alkaline phosphatases, zinc-requiring enzymes that are glycosylphosphatidylinositol-anchored to the cytoplasmic membrane. *J Biol Chem* 280: 637–643.
- 13) Suzuki T, Ishihara K, Migaki H, Nagao M, Yamaguchi-Iwai Y, Kambe T (2005) Two different zinc transport complexes of cation diffusion facilitator proteins localized in the secretory pathway operate to activate alkaline phosphatases in vertebrate cells. *J Biol Chem* 280: 30956–30962.
- 14) Ishihara K, Yamazaki T, Ishida Y, Suzuki T, Oda K, Nagao M, Yamaguchi-Iwai Y, Kambe T (2006) Zinc Transport Complexes Contribute to the Homeostatic Maintenance of Secretory Pathway Function in Vertebrate Cells. *J Biol Chem* 281: 17743–17750.
- 15) Palmiter RD, Cole TB, Quaife CJ, Findley SD (1996) ZnT-3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 14934–14939.
- 16) Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M (2004) Identification and Cloning of a β -Cell-Specific Zinc Transporter, ZnT-8, Localized Into Insulin Secretory Granules. *Diabetes* 53: 2330–2337.
- 17) Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI (2005) The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 6: 449–462.
- 18) Cole TB, Wenzel HJ, Kafer KE, Schwartzkroin PA, Palmiter RD (1999) Elimination of zinc from synaptic vesicles in the intact mouse brain by disruption of the ZnT3 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 1716–1721.
- 19) Hirzel K, Muller U, Latal AT, Hulsmann S, Grudzinska J, Seeliger MW, Betz H, Laube B (2006) Hyperekplexia phenotype of glycine receptor $\alpha 1$ subunit mutant mice identifies Zn(2+) as an essential endogenous modulator of glycinergic neurotransmission. *Neuron* 52: 679–690.
- 20) Lee JY, Cole TB, Palmiter RD, Suh SW, Koh JY (2002) Contribution by synaptic zinc to the gender-disparate plaque formation in human Swedish mutant APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 7705–7710.
- 21) Lee JY, Kim JH, Hong SH, Cherny RA, Bush AI, Palmiter RD, Koh JY (2004) Estrogen decreases zinc transporter 3 expression and synaptic vesicle zinc lev-

- els in mouse brain. *J Biol Chem* 279 : 8602–8607.
- 22) Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P (2007) A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445 : 881–885.
 - 23) Wenzlau JM, Liu Y, Yu L, Moua O, Fowler KT, Ranganamy S, Walters J, Eisenbarth GS, Davidson HW, Hutton JC (2008) A common nonsynonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes. *Diabetes* 57 : 2693–2697.
 - 24) Pound LD, Sarkar SA, Benninger RK, Wang Y, Suwanichkul A, Shadoan MK, Printz RL, Oeser JK, Lee CE, Piston DW, McGuinness OP, Hutton JC, Powell DR, O'Brien RM (2009) Deletion of the mouse *Slc30a8* gene encoding zinc transporter-8 results in impaired insulin secretion. *Biochem J* 421 : 371–376.
 - 25) Chohanadisai W, Lonnerdal B, Kelleher SL (2006) Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem* 281 : 39699–39707.
 - 26) Giunta C, Elcioglu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke AR, Yeowell H, Weis M, Eyre DR, Kraenzlin M, Steinmann B (2008) Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome—an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet* 82 : 1290–1305.
 - 27) Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, Idaira Y, Asada Y, Kitamura H, Yamasaki S, Hojyo S, Nakayama M, Ohara O, Koseki H, Dos Santos HG, Bonafe L, Ha-Vinh R, Zankl A, Unger S, Kraenzlin ME, Beckmann JS, Saito I, Rivolta C, Ikegawa S, Superti-Furga A, Hirano T (2008) The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development ; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. *PLoS ONE* 3 : e3642.
 - 28) Hogstrand C, Kille P, Nicholson RI, Taylor KM (2009) Zinc transporters and cancer: a potential role for ZIP7 as a hub for tyrosine kinase activation. *Trends Mol Med* 15 : 101–111.
 - 29) Li M, Zhang Y, Liu Z, Bharadwaj U, Wang H, Wang X, Zhang S, Liuzzi JP, Chang SM, Cousins RJ, Fisher WE, Brunnicardi FC, Logsdon CD, Chen C, Yao Q (2007) Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 18636–18641.
 - 30) 神戸大朋 (2009) 亜鉛の生理機能を司る亜鉛トランスポーター. *化学と生物* 47 : 545–552.