

消化管における必須微量金属の吸収 —トランスポーターによる制御機構—

橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 神戸大朋
(京都大学大学院生命科学研究所*)

Molecular mechanism of the absorption of essential trace metals in intestinal epithelial cells

Ayako HASHIMOTO, Tokuji TSUJI, Naoya ITSUMURA and Taiho KAMBE

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

Summary

Iron (Fe), zinc (Zn) and copper (Cu) are essential trace metals for our lives. Recent advances in understanding of the molecules involved in their metabolism have allowed for elucidation of the mechanism of their absorption in the intestine. Fe-, Zn- and Cu-specific transporters operate in enterocytes. Transporters that locate at the apical surface mediate uptake of Fe, Zn and Cu in the diet into enterocytes across the apical membrane, while other transporters are involved in efflux of them from enterocytes across the basal membrane into circulation, although intracellular trafficking of these metals between apical and basal sides of the enterocytes has yet to be defined. Herein, we briefly review the molecular mechanism, focusing on the key players involved. Moreover, we discuss the possibility that dietary components may increase the absorption efficiency of Fe and Zn through transporters, because recent studies have indicated that a number of dietary components affect their bioavailability.

はじめに

人体を構成する元素の約97%は炭素、酸素、窒素、水素である。ここにカルシウム、リンを加えると体内の元素の99%以上が構成される。これら多量に存在する元素に加え、体内には極微量の元素も存在しており、生命活動の維持に必須の役割を果たしている。鉄および、鉄より存在量の少ない元素は、必須微量元素と呼ばれ、なかでも鉄(Fe)、亜鉛(Zn)、銅(Cu)は、多数のタンパク質の構成因子として、また生体調節因子として特有の働きをする。従って、これら金属元素を日々の食事で充足させることは、我々の健康を維持する上で極めて重要となる。鉄の不足が貧血の原因となることは言うまでもないが、貧血以外にも幼児における重度の鉄不足は認知機能や運動機能に悪影響が出る事が知られる¹⁾。亜鉛の不足は、成長遅延の他、味覚機能や免疫機能の低下の要因となる^{2,3)}。通常の生活を送る限り銅の不足はほとんど認められないが、妊婦や乳児では、まれに軽度の銅欠乏症が生じることがある⁴⁾。我が国の食事摂取基準では、一日あたり成人男性で鉄7~7.5 mg、亜鉛12 mg、銅0.9 mgの摂取が、成人女性で鉄10.5~11 mg、亜鉛9 mg、銅0.7 mgの摂取が推奨されて

いる⁵⁾。鉄、亜鉛、銅は、発育期の成長に不可欠であるため、いずれの金属においても妊婦や授乳婦ではさらに付加量を摂取することが推奨されている。一方、鉄、亜鉛、銅の過剰摂取も生体にとって有害となるため、耐容上限量も設定されている。特に、鉄や銅は、フェントン反応を介して活性酸素種の産生源として強い毒性を有することから、種々の疾患の原因となることが想定されており、長期にわたる極端な過剰摂取には注意が必要であろう。

近年の研究から、食事由来の鉄、亜鉛、銅の消化管での吸収に関与する分子が同定され、その分子機構が徐々に明らかにされてきた⁶⁾。小腸上皮細胞の頂端膜、基底膜上には全く異なるトランスポーターが局在しており、それぞれの金属をイオンの形態で輸送している (Fig. 1)。本稿では、消化管での鉄、亜鉛、銅の吸収に機能するトランスポーターの発現制御機構、吸収調節機構について概説する。さらに、最近注目されている金属の吸収に影響を与える食品因子についても議論し、必須微量元素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。

*所在地：京都市左京区北白川追分町 (〒606-8502)

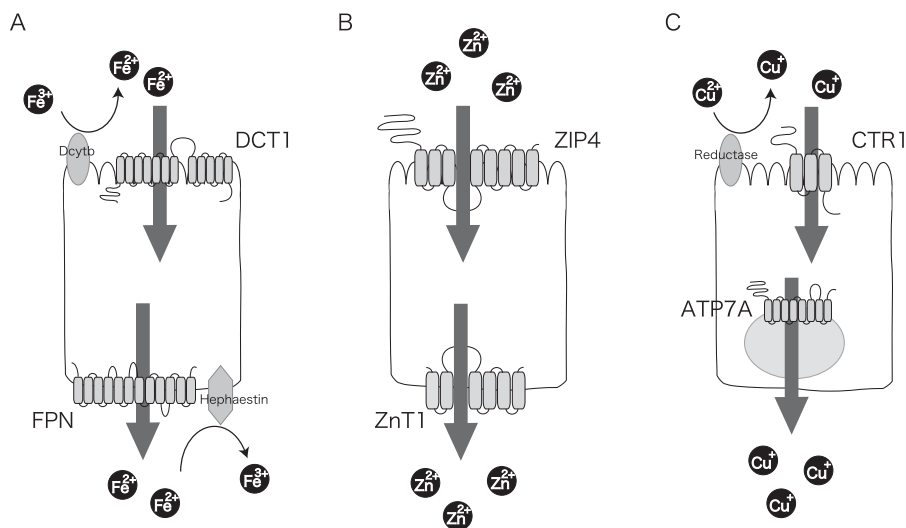


Fig. 1. Transporters involved in the absorption of essential trace metals in intestinal epithelial cells. **A.** Transporters responsible for Fe absorption. Expression of FPN is negatively regulated by hepcidin secreted from liver. **B.** Transporters responsible for Zn absorption. Zinc deficiency enhances ZIP4 expression. In contrast, zinc excess induces ZnT1 expression. **C.** Transporters responsible for Cu absorption. Precise mechanism for Cu transport and release into the blood stream by ATP7A has yet to be elucidated fully.

鉄吸収に機能するトランスポーター

ヒトには体内の鉄を能動的に体外に排出する機能は備わっていない。そのため、体内の鉄量を厳密に制御するには鉄吸収に機能するトランスポーターの発現制御が非常に重要となる^{7, 8)}。鉄は小腸上皮細胞を介して体内に吸収されるが、その頂端膜には、二価の金属イオントランスポーターである divalent metal transporter 1 (DMT1, SLC11A2) が発現している⁹⁾。DMT1 遺伝子に変異を持つ microcytic anemia (*mk*) マウスや Belgrade (*b*) ラットにおいては、鉄の吸収が著しく減少することから、鉄吸収における DMT1 の必須性がうかがえる¹⁰⁾。日常の食事には鉄（非ヘム鉄）は三価鉄 (Fe^{3+}) として含まれるため、DMT1 が鉄を輸送するには、 Fe^{3+} を Fe^{2+} に還元する必要がある。小腸上皮細胞頂端膜には duodenal cytochrome *b* (Dcytb) という鉄還元酵素が発現しており、鉄は Dcytb によって Fe^{3+} から Fe^{2+} に還元された後、DMT1 によって小腸上皮細胞内に取り込まれる^{11, 12)}。Dcytb は鉄欠乏や低酸素条件において発現量が増加するヘムタンパク質であることから、小腸上皮細胞における鉄吸収に重要な役割を果たすと予想されている¹³⁾。しかしながら、Dcytb ノックアウト (KO) マウスでは鉄欠乏の顕著な表現型は観察されず、小腸上皮細胞には Dcytb 以外の鉄還元酵素の存在も予想されるが、その実状は明らかになっていない¹⁴⁾。DMT1 によって細胞内に取り込まれた Fe^{2+} は、基底膜に局在する ferroportin (FPN, SLC40A1) によって門脈側に輸送される^{11, 12)}。FPN-KO マウスは胎生致死であるが、Cre-loxP system を用いて出生後に FPN を不活性化させたコンディショナル KO マウスでは、食餌から摂取された鉄が基底膜から排出されず、小腸上皮細胞内に蓄積して重篤な貧血症状を呈する¹⁵⁾。

従って、FPN は体内の鉄量を調節する上で必須であり、鉄代謝制御の鍵となる分子の一つである。FPN の発現は、肝臓から分泌されるペプチドホルモンの hepcidin によって厳密に制御されており、血清鉄が十分に存在する時には、Hepcidin は FPN に結合してリン酸化し、エンドサイトーシスの後分解へと導く。この制御により、Hepcidin は体内への鉄の取り込みを負の方向に制御するホルモンとして機能する^{16, 17)}。FPN を介して門脈側に輸送された Fe^{2+} は、腸管上皮細胞の基底膜に発現する含銅タンパク質である鉄酸化酵素 hephaestin によって Fe^{3+} に酸化された後、鉄輸送タンパク質 transferrin に結合して末梢組織に輸送される^{11, 12)}。DMT1 と FPN は、非ヘム鉄の吸収に必須の役割を果たすが、食事に含まれるヘム鉄は別経路で吸収される。現在のところ、ヘム鉄の吸収の本体と考えられるトランスポーターは同定されていない¹⁸⁾。

亜鉛吸収に機能するトランスポーター

ヒトの体内では、20 種類を超える亜鉛トランスポーターが機能しており、その数は鉄や銅に比べ圧倒的に多い^{19, 20)}。消化管にも多数のトランスポーターが発現しているが、その中でも ZIP4 (SLC39A4) と ZnT1 (SLC30A1) の二つのトランスポーターが食事由来の亜鉛の吸収に中心的な役割を果たしている。小腸上皮細胞頂端膜に特異的に局在する ZIP4 は、先天性亜鉛欠乏症である腸性肢端皮膚炎の原因遺伝子として同定された^{21, 22)}。ZIP4 の亜鉛輸送の駆動力などに関してはまだ明らかにされていないが、近年の分子生物学的解析により、その発現制御機構の一端が明らかにされてきている^{23, 24)}。ZIP4 の発現は、体内の亜鉛濃度に応じて厳密に制御されており²⁵⁾、亜鉛欠乏時には mRNA が

安定化して増加する。それに伴い ZIP4 タンパク質の発現は増大し、小腸上皮細胞の頂端膜に局在して亜鉛吸収に機能する。極めて重度の亜鉛欠乏状態が続くと ZIP4 タンパク質のアミノ末端領域が細胞内で切断除去され（プロセッシング）、プロセッシングされた ZIP4 タンパク質は頂端膜に蓄積する²⁶⁾。プロセッシング部位と予想される領域には、腸性肢端皮膚炎の原因となる 2 カ所の変異が発見されているため、このプロセッシングによる制御も ZIP4 による亜鉛吸収の重要な制御機構の一つだと予想される。一方、亜鉛十分時には ZIP4 は極めて速やかにエンドサイトーシスされた後分解されるが、この分解は過剰な亜鉛の吸収を防ぐために重要な制御となる²⁷⁾。通常の食事を摂る限り、亜鉛が極度に不足する事は稀であるため、ZIP4 は小腸上皮細胞で常に分解を受けており、亜鉛が不足してきた場合のみ、分解を免れた ZIP4 が小腸上皮細胞頂端膜に局在するのであろう。小腸上皮細胞に取り込まれた亜鉛は、基底膜上に局在する ZnT1 を介して門脈側に輸送され、 $\alpha 2$ マクログロブリンやアルブミンを介して末梢組織に輸送される。ZnT1 の発現は、細胞内の亜鉛センサーとして知られる MTF-1 を介して亜鉛過剰時に発現誘導される。従って、消化管での亜鉛吸収は、小腸上皮細胞内の亜鉛量に応じた ZIP4 と ZnT1 の発現量変化や細胞内局在変化によって厳密に制御されていると考えることができる。

銅吸収に機能するトランスポーター

小腸上皮細胞からの銅の取り込みには、CTR1 と ATP7A の 2 つの銅トランスポーターが機能する²⁸⁾。小腸上皮細胞頂端膜から食事由来の銅を取り込むのが、CTR1 (SLC31A1) である。CTR1 は、ホモ三量体を形成して 1 価の銅イオン (Cu^+) を輸送する²⁹⁾。従って、食事中に含まれる 2 価の銅イオン (Cu^{2+}) が CTR1 によって細胞内に送り込まれるには、還元酵素によって Cu^+ に還元される必要がある。この還元酵素の実体についてはまだ明らかにされていないが、鉄還元酵素である Dcytb や Steap などがその候補と考えられている³⁰⁾。小腸上皮細胞において、CTR1 は頂端膜に局在するとされているが³¹⁾、腸管特異的に CTR1 を欠損させた CTR1 コンディショナル KO マウスでは、小腸上皮細胞内への銅の蓄積が認められる。そのため、CTR1 が頂端膜以外の部位にも局在し、細胞外からの銅取り込み以外の機能を有する可能性も示されている³²⁾。また、消化管由来の培養細胞における解析では、CTR1 が基底膜に局在していることを示す報告もあり³³⁾、CTR1 を介した銅取り込み機構については、未解明の部分も多い。

小腸上皮細胞基底膜から門脈側への銅の排出には、P 型 ATPase の ATP7A が必須の役割を果たす。ATP7A は、鉄、亜鉛、銅の吸収に機能するトランスポーターの中で、唯一の ABC トランスポーターであり、ATP のエネルギーを駆動力に Cu^+ を輸送する。FPN や ZnT1 とは異なり、ATP7A が小腸上皮細胞の基底膜に局在するという直接的

な証拠は得られていないが、基底膜近傍に存在する膜小胞には発現が認められる。従って、ATP7A はこれら小胞内に Cu^+ を送り込み、送り込まれた Cu^+ は、exocytosis されることで門脈側へと輸送されると考えられる。ATP7A 遺伝子に変異を持つ Menkes 病患者は、小腸上皮細胞から銅が排出されずに蓄積し、血中や末梢組織において銅が欠乏することが知られる³⁴⁾。血清中では、95% 以上の銅は ceruloplasmin と結合しており、残りはアルブミンと結合する。ceruloplasmin は、上述の hephaestin と同様に銅含有の鉄酸化酵素であり、鉄代謝に必須の役割を果たす¹¹⁾。従って、銅の吸収機構の解明は、鉄代謝との関連性においても重要である。最近では、消化管での ATP7A の発現を促進させる因子が心臓から分泌されることを示す結果が報告されており³⁵⁾、銅の吸収を調節する新たな制御機構として注目を集めている。

鉄、亜鉛、銅吸収の分子機構の解明に向けた課題

消化管での鉄、亜鉛、銅の吸収に機能するトランスポーターの生理機能や発現制御機構が明らかにされた結果、これら必須微量元素の吸収過程を分子レベルで理解できるようになってきた。しかしながら、小腸上皮細胞内に取り込まれた鉄、亜鉛、銅がどのようにして頂端膜側から基底膜側へ輸送されるのかに関しては具体的な知見がほとんど得られていない。必須微量元素の吸収過程のさらなる理解に向けて、その細胞内輸送の分子機構の解明は、必要不可欠であり、それぞれのトランスポーターの機能と関わりに興味を持たれるところである。さらに、小腸上皮細胞内で、鉄、亜鉛、銅の存在量がどのように感知され、トランスポーターを中心とした吸収制御につながるのかについて明らかにしていくことも今後の課題となっている。

トランスポーターを標的にした亜鉛栄養食品の可能性

近年、先進国においても鉄や亜鉛を不足する傾向が強まっている。様々な原因が考えられているが、食事に含まれるフィチン酸やタンニン、食物繊維などは、一般に金属の吸収を阻害することが知られ、これらを多量に含む食事を中心とした食生活を送ると鉄や亜鉛を欠乏しやすくなることが予想される。一方で、カルシウムの吸収促進因子として見出されている CCM (クエン酸リンゴ酸カルシウム) や CPP (カゼインホスホペプチド)、フラクトオリゴ糖などのように³⁶⁾、最近、難消化性二糖の difructose anhydride III (DFA III) が鉄吸収を促進し、鉄欠乏性貧血の改善に効果があることが報告された³⁷⁾ (DFA III は、カルシウムの吸収も促進する)。鉄の吸収を高める食品因子としては、アスコルビン酸が古くから知られていたが、今後も DFA III のような有用な因子が見出される可能性は十分にあるであろう。鉄においては、ヘム鉄が特定保健用食品の「ミネラルの吸収を助ける食品」の関与成分として想

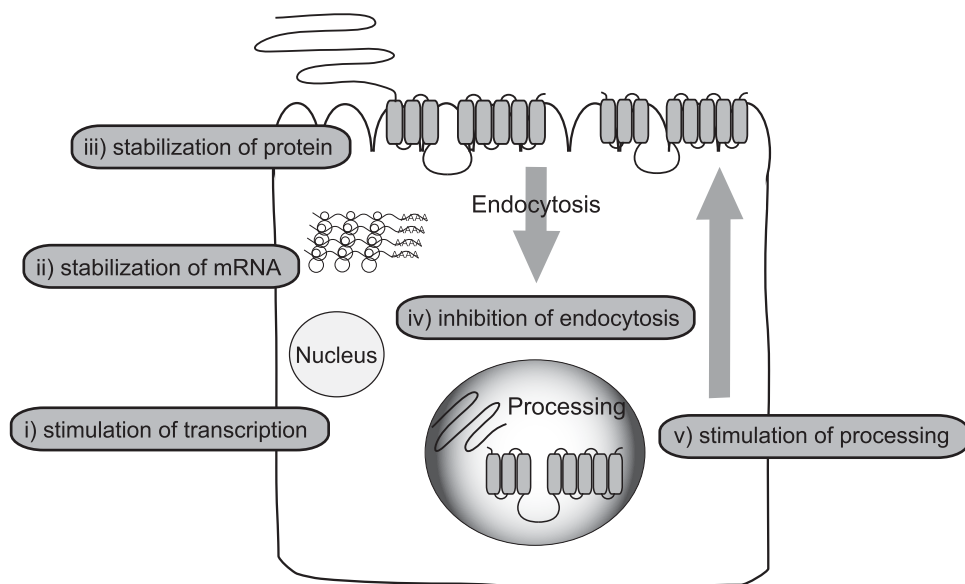


Fig. 2. Intracellular regulations of ZIP4 expression: a potential target for enhancing ZIP4 expression by food components. i) stimulation of transcription, ii) stabilization of mRNA, iii) stabilization of protein, iv) inhibition of endocytosis, and v) stimulation of processing. Regulations except for stimulation of transcription operate to enhance ZIP4 expression during zinc deficiency.

定されている³⁶⁾。粒子径を小さくした乳化分散ピロリン酸第二鉄は、体内に速やかに吸収され高い生体利用効率を持つことが示されており³⁸⁾、鉄強化食品への利用が有望視されている。亜鉛においても鉄と同様に粒子径の小さい酸化亜鉛の生体利用効率が高いことが報告されているが³⁹⁾、亜鉛の吸収を促進させるような食品因子は DFA III などを含めてもこれまでほとんど見出されていない。

上述のように、鉄、亜鉛、銅の吸収に関与するトランスポーターの制御機構が明らかにされてきており、今後これらトランスポーターの発現を直接的に制御する食品因子の探索が進んでいくと予想される。特に亜鉛に関しては、吸収過程に酸化や還元の影響を受けず、消化管に局限して発現する ZIP4 が亜鉛吸収に特化した役割を果たしていることから、このような食品因子を想定しやすいと考えられる (Fig. 2)。我々は、小腸上皮細胞と同様に亜鉛濃度に依存して ZIP4 の発現を制御する培養細胞株と ZIP4 を特異的に認識するモノクローナル抗体を用いて *in vitro* スクリーニング系を構築し、様々な食材・食品因子を対象に ZIP4 の発現を増加させる因子の探索を行っている。これまでに ZIP4 の発現促進効果が認められる幾つかの食品因子を見出しており、その作用機構について現在解析中である。メタロチオネインプロモーターを利用したレポーターシステムを用いて細胞内亜鉛量の変化を調べたところ、ZIP4 の発現を促進する因子の中には、細胞内亜鉛量を増加させるものも存在していた。ZIP4 の発現を促進する食品因子は亜鉛吸収を促進させる可能性が高いことから、亜鉛栄養を改善する食品因子として極めて有望と考えている。消化管において亜鉛の吸収効率は 30% 程度とされ、亜鉛不足の傾向が強まっているという事実を考えると、亜鉛の吸収効

率を高める食品因子は今後一層注目されていくであろう。

おわりに

飽食の時代と呼ばれる我が国とは異なり、途上国においては様々な欠乏症が深刻な問題となっている。鉄の欠乏は、ビタミン A やヨウ素の欠乏とともに、世界の三大栄養素欠乏症に数えられ、亜鉛の欠乏は、それに次いで問題となっている⁴⁰⁾。従って、途上国における栄養問題の解決のため、鉄や亜鉛の強化食につながる知見を充実させることの重要性は言うまでもない。また、簡便化した食生活が浸透する先進国においても、鉄と亜鉛の不足は今後さらに進んでいくと予想されるため、食事から両金属を効率よく充足させる重要性は一層高まってくるであろう。我々が構築したようなトランスポーターを標的にした *in vitro* スクリーニング系を用いた食品研究の発展を期待したい。

参考文献

- 1) Lozoff B, Georgieff MK (2006) Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 13:158-165.
- 2) Hambidge M (2000) Human zinc deficiency. *J Nutr* 130:1344S-1349S.
- 3) Sandstead HH, Henriksen LK, Greger JL, Prasad AS, Good RA (1982) Zinc nutrition in the elderly in relation to taste acuity, immune response, and wound healing. *Am J Clin Nutr* 36:1046-1059.
- 4) Gupta A, Lutsenko S (2009) Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and thera-

- peutic potential. *Future Med Chem* 1:1125-1142.
- 5) 厚生労働省健康局, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版)
 - 6) Kambe T, Weaver BP, Andrews GK (2008) The genetics of essential metal homeostasis during development. *Genesis* 46:214-228.
 - 7) Zhang AS (2010) Control of Systemic Iron Homeostasis by the Hemojuvelin-Hepcidin Axis. *Adv Nutr* 1:38-45.
 - 8) 川端 浩 (2008) 個体レベルでの鉄代謝調節機構 細胞工学 27 : 219-225.
 - 9) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388:482-488.
 - 10) Touret N, Martin-Orozco N, Paroutis P, Furuya W, Lam-Yuk-Tseung S, Forbes J, Gros P, Grinstein S (2004) Molecular and cellular mechanisms underlying iron transport deficiency in microcytic anemia. *Blood* 104:1526-1533.
 - 11) De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J (2008) Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:72-81.
 - 12) Andrews NC, Schmidt PJ (2007) Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 69:69-85.
 - 13) McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A *et al.* (2001) An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 291:1755-1759.
 - 14) Gunshin H, Starr CN, Drenzo C, Fleming MD, Jin J, Greer EL, Sellers VM, Galica SM, Andrews NC (2005) Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice. *Blood* 106:2879-2883.
 - 15) Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC (2005) The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 1:191-200.
 - 16) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J (2004) Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306:2090-2093.
 - 17) De Domenico I, McVey Ward D, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, Ganz T, Musci G, Kaplan J (2007) The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell* 18:2569-2578.
 - 18) Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, Sandoval C, Zhao R, Akabas MH, Goldman ID (2006) Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 127:917-928.
 - 19) Fukada T, Kambe T (2011) Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics* 3:662-674.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Andrews GK (2008) Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochem Soc Trans* 36:1242-1246.
 - 24) 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.
 - 25) Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, Andrews GK (2003) The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 278:33474-33481.
 - 26) 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.
 - 27) 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. *J Biol Chem* 282:6992-7000.
 - 28) Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ (2008) Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 4:176-185.
 - 29) De Feo CJ, Aller SG, Siluvai GS, Blackburn NJ, Unger VM (2009) Three-dimensional structure of the human copper transporter hCTR1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:4237-4242.
 - 30) Wang Y, Hodgkinson V, Zhu S, Weisman GA, Petris MJ (2011) Advances in the Understanding of Mammalian Copper Transporters. *Adv Nutr* 2:129-137.

- 31) Nose Y, Wood LK, Kim BE, Prohaska JR, Fry RS, Spears JW, Thiele DJ (2010) Ctr1 is an apical copper transporter in mammalian intestinal epithelial cells in vivo that is controlled at the level of protein stability. *J Biol Chem* 285:32385-32392.
- 32) Nose Y, Kim BE, Thiele DJ (2006) Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function. *Cell Metab* 4:235-244.
- 33) Zimnicka AM, Maryon EB, Kaplan JH (2007) Human copper transporter hCTR1 mediates basolateral uptake of copper into enterocytes: implications for copper homeostasis. *J Biol Chem* 282:26471-26480.
- 34) Kaler SG (1998) Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency. *Am J Clin Nutr* 67:1029S-1034S.
- 35) Kim BE, Turski ML, Nose Y, Casad M, Rockman HA, Thiele DJ (2010) Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs. *Cell Metab* 11:353-363.
- 36) 健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック 独立行政法人 国立健康・栄養研究所.
- 37) Nakamori M, Hien VT, Khan NC, Lam NT, Dung NT, Uotsu N, Shiomi T, Okuhara Y, Kise M, Shigematsu N *et al.* (2010) Difuctose anhydride III enhances bioavailability of water-insoluble iron in anemic Vietnamese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 56:191-197.
- 38) Fidler MC, Walczyk T, Davidsson L, Zeder C, Sakaguchi N, Juneja LR, Hurrell RF (2004) A micronised, dispersible ferric pyrophosphate with high relative bioavailability in man. *Br J Nutr* 91:107-112.
- 39) Ishihara K, Yamanami K, Takano M, Suzumura A, Mita Y, Oka T, L RJ, Yasumoto K (2008) Zinc bioavailability is improved by the micronised dispersion of zinc oxide with the addition of L-histidine in zinc-deficient rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 54:54-60.
- 40) <http://www.cdc.gov/impact/index.html>