

消化管における亜鉛トランスポーター ZIP4 と ZIP5 の相互発現制御

橋本彩子^{1,2)}, 有本紗也加³⁾, 神戸大朋³⁾

(¹⁾静岡県立大学食品栄養科学部*, (²⁾静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府*, (³⁾京都大学大学院生命科学研究所**)

Reciprocal expression regulation of ZIP4 and ZIP5 in intestinal epithelial cells

Ayako HASHIMOTO^{1,2)}, Sayaka ARIMOTO³⁾, Taiho KAMBE³⁾

¹⁾*School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka*

²⁾*Department of Food and Nutritional Sciences and Environmental Health Sciences, Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka*

³⁾*Division of Integrated Life Science, Graduate School of Biostudies, Kyoto University*

Summary

Recent progress in understanding the molecules involved in zinc metabolism have opened a new field of research called “Zinc Biology.” This area of study has received much attention due to its association with several physiopathological events. In contrast, zinc absorption process in the small intestine is relatively less clarified at the molecular level. Molecular understanding of the zinc absorption process and zinc metabolism in the small intestine might possibly lead to the prevention of zinc deficiency and improving human health.

Many zinc transporters are expressed in the intestinal epithelial cells. Of them, ZIP4 and ZIP5 are thought to play pivotal roles in the absorption and homeostatic control of zinc because of their unique expression regulation. ZIP4 localizes to the apical membrane in zinc-deficient conditions and probably contributes to the efficient uptake of zinc into the enterocytes. ZIP5 localizes to the basolateral membrane in zinc excess conditions and possibly contributes to the uptake of zinc from circulation, thus leading to its efflux through gastrointestinal secretion. In this review, we provide an overview of the reciprocal expression regulation of ZIP4 and ZIP5 with a focus on the current progress in our understanding. We also discuss the importance of zinc as an essential nutritional element.

はじめに

近年、亜鉛代謝を司る分子の機能解析が著しいスピードで進展している。これに伴って、亜鉛の新しい生理機能が相次いで報告され、亜鉛が関わる生物学 (= 亜鉛生物学) は大きな広がりを見せており、大きな注目が集まっている。一方で、亜鉛がどのようにして吸収され、代謝されるのかといった基本的な問いに対する解析は、解析の難しさも相まってあまり進展していない。近年の様々な調査結果から、途上国のみならず、先進国においても女性や高齢者を中心に亜鉛欠乏者が認められることが報告されており¹⁾、効率的に亜鉛欠乏を予防するためにも、消化管からの亜鉛吸収機構を理解することが今後の課題となっている。特に、日本は、先進国で唯一、亜鉛欠乏のリスクが高い国として報

告されており^{2,3)}、超高齢社会に突入していることを考え合わせると、その意義を正しく理解し、健康に役立てることは急務を要する。本ミニレビューでは、亜鉛吸収代謝に重要と目される亜鉛トランスポーターに焦点を絞り、現在までに明らかにされている知見を概説する。

生命活動における亜鉛の必須性

生命活動における亜鉛の必須性は、1869年のコウジカビ *Aspergillus niger* の生育に亜鉛が必要であるとの発見を端緒とする。その後、1914年に植物の成長に亜鉛が不可欠であることが示され、1934年にはラットにおいて、亜鉛欠乏により生育阻害や脱毛が認められることが報告された⁴⁾。さらに、ニワトリの亜鉛欠乏症状が1958年に報

*所在地：静岡市駿河区谷田52-1 (〒422-8526)

**所在地：京都市左京区北白川追分町 (〒606-8502)

告されている。1961年には、Ananda Prasad博士がイランにおいてヒトの亜鉛欠乏者を見出し、亜鉛がヒトにとっても必須微量栄養素となることが示された。さらに、日本においては、大阪大学の岡田正博士によって、経腸輸液による亜鉛欠乏患者が発見されて以来、経腸栄養における亜鉛の重要性が議論されている。このような食事性の亜鉛不足を起因とする亜鉛欠乏症の発見と並行して、1974年には、重篤な皮膚炎や成長遅延を特徴とする先天性の亜鉛欠乏症（腸性肢端皮膚炎（Acrodermatitis Enteropathica）（AE））患者が報告されており、この原因が消化管からの亜鉛吸収障害であることも示されている⁵⁾。ほぼ同時期に、亜鉛が減少した母乳を分泌する変異マウス（lethal milkマウス、この母マウスに哺育された仔マウスは亜鉛欠乏で死亡する）も報告されており⁶⁾、その後、ヒトにおいても同様の母乳中亜鉛減少を起因とする亜鉛欠乏症（一過性乳児亜鉛欠乏症・Transient Neonatal Zinc Deficiency（TNZD））が見出されている⁷⁾。これらの発見により、必須栄養素・亜鉛が厳密に吸収され、代謝されることの重要性が示されてきたが（Fig. 1）、現在では、亜鉛吸収や亜鉛分泌の障害であるAEやTNZDを引き起こす変異が亜鉛トランスポーター遺伝子に同定されている⁷⁻¹³⁾。さらに、一見すると亜鉛代謝とは関連のなさそうな先天性疾患を引き起こす変異も亜鉛トランスポーター遺伝子に見出されており¹⁴⁾、生命機能における亜鉛トランスポーターの重要性が高まっている。

生体内で機能する亜鉛トランスポーター

後生動物の亜鉛の膜輸送に中心的な役割を果たすのが、ZIP（SLC39A）とZnT（SLC30A）の二つの亜鉛トランスポーターファミリーである^{4, 15)}。ZIPトランスポーターは、細胞質内の亜鉛量を増加させる向きに亜鉛を輸送し、ZnTトランスポーターは、その逆の向き、すなわち、細胞質の亜鉛を減少させる向きに亜鉛を輸送する^{16, 17)}（Fig. 2）。ZIPトランスポーターは、アミノ・カルボキシル両末端を細胞外に持つ、8回膜貫通型タンパク質であると推定されているが、これまでホモログ分子を含めて結晶化されておらず、その詳細な構造は明らかにされていない。一方、ZnTトランスポーターにおいては、大腸菌のホモログタンパク質で立体構造が明らかにされており^{18, 19)}、アミノ・カルボキシル両末端が細胞質に存在する6回膜貫通型タンパク質であることが示されている。ZIPとZnTが逆向きに亜鉛を輸送することで、個体や細胞、細胞内小器官レベルでの亜鉛ホメオスタシスが維持されている（Fig. 2）。哺乳類では、14種類のZIPと9種類のZnTが存在しており^{4, 16)}、この中の多くの遺伝子において、先天性の疾患が報告されている^{4, 14)}。したがって、ZIPとZnTトランスポーターが適切に機能し、個体や組織、細胞レベルでの亜鉛ホメオスタシスを維持することが、生命活動において必要不可欠となる。

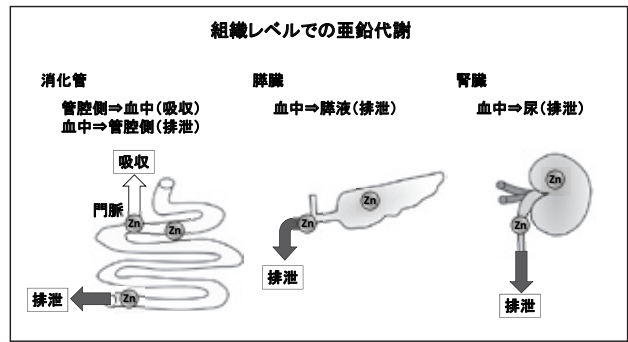


Fig. 1 組織レベルでの亜鉛代謝

生体内の亜鉛恒常性は、亜鉛の吸収と排泄のバランスにより維持される。特に消化管では、食物由来の亜鉛の吸収と、消化液の分泌や上皮細胞の剥離による排泄が行われる。また、膵臓では膵液中に、腎臓では再吸収されなかった亜鉛が尿中に排泄される。尿中への亜鉛排泄は消化器系からの排泄に比べると少ない。このほかに一部の亜鉛は皮膚や毛髪、汗からも失われる。

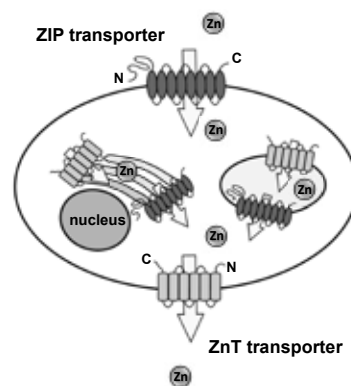


Fig. 2 生体内で機能する亜鉛トランスポーターZIPとZnT

ZIPトランスポーターは、アミノ・カルボキシル両末端を細胞外に持つ8回膜貫通型タンパク質であると推定されており、細胞質内亜鉛レベルを増加させる方向に亜鉛を輸送する。一方、ZnTトランスポーターは、アミノ・カルボキシル両末端を細胞質に持つ6回膜貫通型タンパク質であり、ZIPとは逆の向きに亜鉛を輸送する。両トランスポーターは、細胞膜のみならず、細胞内小器官膜に局在し、亜鉛の膜輸送を担う。

消化管における亜鉛吸収・代謝制御機構

食事由来の亜鉛は消化管から吸収されるため、消化管には亜鉛吸収に非常に重要な亜鉛トランスポーターが存在する。現在、この亜鉛トランスポーターはZIP4として知られるが、ZIP4/SLC39A4遺伝子の変異がAEを引き起こすことが同定されたのは、2002年であり^{8, 9)}、上述の様に最初のAE患者の報告が1974年であったことを考えると、その発見には非常に長い時間を要したことになる。本章では、消化管からの亜鉛の吸収に必須の役割を果たすZIP4に加え、ZIP4と相互の発現制御様式を示すZIP5の機能や発現制御の比較を中心に消化管における精巧な亜鉛トランスポーター発現制御について議論する。

ZIP4の亜鉛依存的な発現制御・ 細胞内局在制御機構

ZIP4は、消化管上皮細胞のアピカル膜（頂端膜）に発現し（Fig. 3）、管腔側に存在する食物由来の亜鉛の吸収に機能する必須のタンパク質であるが、その発現は亜鉛状態により制御されることが報告されている。マウスやラットを用いた解析から、消化管におけるZIP4タンパク質は、亜鉛を含む通常食を給餌している時には発現は認められないが、亜鉛欠乏時には非常に高発現することが示されている^{20, 21}。ラットにおいては、このZIP4の発現の増加は、1～2日間という短期間の亜鉛欠乏食により認められ²²、また、亜鉛欠乏状態のマウスにおいて発現が増加したZIP4は、十分量の亜鉛を投与すると速やかに減少することが示されている²¹。しかしながら、個体レベルにおいて、どの程度亜鉛欠乏状態に陥った時にZIP4タンパク質の発現レベルが変動するのかといった基本的な問いに対する詳細な答えは明らかにされておらず、亜鉛栄養の観点からもその解明が急務となっている。

一方で、培養細胞を用いた解析から、ZIP4タンパク質の発現は、転写後の複数の制御を受け調節されることが明らかになっている^{21, 23-25}。亜鉛十分時にはZIP4はエンドサイトーシスされ、プロテアソームやリソソームを介した経路で速やかに分解を受けるのに対して、亜鉛欠乏時にはZIP4のエンドサイトーシスは抑制され、細胞表面でのZIP4の存在量が増大する^{23, 24, 26}。さらに亜鉛欠乏時には、ZIP4 mRNAが安定化することが明らかになっており、結果としてZIP4タンパク質発現量が増大すると考えられている²¹。また、長期間にわたる亜鉛欠乏条件下では、ZIP4の細胞外に存在する長いアミノ末端領域がプロセッシングを受け、分子量が約半分となったZIP4が細胞表面上に存在することが示されており²⁵、このプロセッシングは亜鉛欠乏状態のラットにおいても確認されている²²。プロセッシングが亜鉛吸収の制御に何らかの役割を果たす可能性が考えられる。このように体内の亜鉛状態によりZIP4の発現は厳密な制御を受けるが、消化管上皮細胞がどのように亜鉛状態の変化を感知しZIP4の発現制御を行っているのか、また亜鉛欠乏時におけるZIP4のプロセッシングの制御機構や生理的意義に関しては現在のところ明らかにされておらず、今後の解明が期待される。

Zip4欠損マウスは、胎生致死（E8.5～E10.5）となることが明らかにされており、胎児の発育に必要な亜鉛輸送にもZIP4が必須の役割を果たす²⁷。このZip4欠損マウスにおいては、消化管におけるZIP4の機能の解析ができなかったが、消化管特異的なZip4欠損マウスを用いた解析により、ZIP4が消化管の亜鉛吸収に必須となることが実証されている²⁸。また、このマウスの解析から、ZIP4が消化管上皮細胞の維持に不可欠であることも示されている。

ZIP5の亜鉛依存的な発現制御・ 細胞内局在制御機構

消化管上皮細胞には、ZIP4と約36%（膜貫通領域を含むC末端領域においては49%）の相同性を有するZIP5が発現する（Fig. 4）。ZIP5は、消化管や膵臓外分泌細胞、肝臓などの亜鉛代謝に重要な組織に特異的に発現する他、目の強膜や網膜にも発現し、その発達過程においても機能することが予想されている²⁹⁻³¹。ZIP5にはいくつかの興味深い特徴があるが、その中でも最も興味深い特徴となるのが、亜鉛に応じた発現変化や細胞内局在変化が、ZIP4と全く逆のパターンを示すことである^{21, 29, 30}。すなわち、ZIP5タンパク質の発現は、亜鉛十分時には消化管上皮・膵臓外分泌細胞バソラテラル膜（側底膜）に局在するが（Fig. 3）、亜鉛欠乏時にはその局在が速やかに消失する^{29, 30}。したがって、バソラテラル膜に局在したZIP5は、血中の余剰の亜鉛を細胞内に取り込む働きを有すると考え

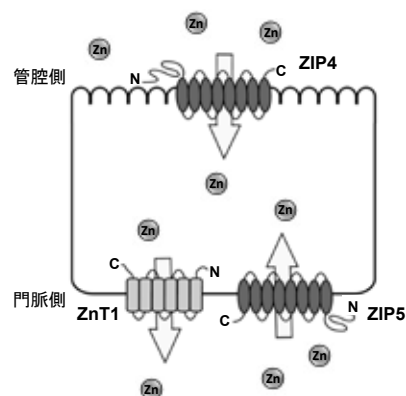


Fig. 3 消化管上皮細胞におけるZIP4とZIP5の相互発現制御

ZIP4は、亜鉛欠乏時に消化管上皮細胞のアピカル膜（頂端膜）に発現し、一方、ZIP5は、亜鉛十分時にバソラテラル膜（側底膜）に発現する。したがって、ZIP4は食事時の亜鉛の取り込みに、一方、ZIP5は血流中の亜鉛の取り込みに機能する。両トランスポーターにおける、亜鉛に応じた全く逆のパターンによる発現制御が生体内の亜鉛ホメオスタシスの維持には重要であると考えられている。バソラテラル膜には、ZIP4が管腔側から細胞内に取り込んだ亜鉛を血流に放出するために機能するZnT1が局在している。ZnT1の発現も亜鉛依存的に変化するがその制御は転写レベルで行われる（本文参照）。

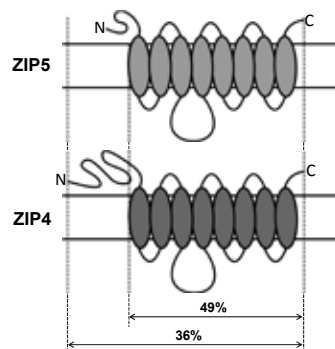


Fig. 4 ZIP4とZIP5のトポロジーと相同性

ZIP4とZIP5は、亜鉛に対する応答性やその細胞内発現部位に関しては全く逆のパターンを示すが、分子全体では約36%、膜貫通領域を含むC末端領域においては49%の相同性を示す。

られている。ZIP4を含む複数のZIPトランスポーターが、亜鉛十分にエンドサイトーシスされた後に分解されることから、このZIP5の相反する発現には、特異的な制御機構が備わっていると考えられている。現在までに、このZIP5の発現は、転写段階ではなく翻訳段階で制御されることが示されており、2つのmiRNAとZIP5 mRNAの3'側非翻訳領域に保存されているstem-loop構造が重要であることが示唆されている³²⁾。体内亜鉛の出納に重要な組織において、ZIP4とZIP5の発現や局在が、亜鉛に応じて相互発現制御を受けることから、ZIP5は生体内亜鉛ホメオスタシス維持に重要な役割を果たすと予想されている。実際に、*Zip5*欠損マウスや、小腸、及び、膵臓特異的*Zip5*欠損マウスの解析から、ZIP5が亜鉛排出の制御に関わることが示されている³³⁾。

ZIP5は、そのアミノ酸配列にも興味深い特徴が見出されており、その細胞外アミノ末端領域は、プリオンタンパク質と類似の構造(PrP-Like Fold)を取ることが予想されている³⁴⁾。この構造はZIP4には存在しないが、ZIP6やZIP10には存在することが認められており、どのようにZIPトランスポーターが分子進化してきたのかという問いからもZIP5には大きな興味注がられている。

消化管上皮細胞に発現する その他の亜鉛トランスポーター

消化管上皮細胞には、様々な亜鉛トランスポーターが発現するが、ZIP4とZIP5以外の亜鉛トランスポーターの中にも亜鉛吸収・代謝に重要な役割を果たすと目される分子が存在する³⁵⁾。中でもZnT1は、消化管上皮細胞のパンラテラル膜に局在しており、消化管上皮細胞内の亜鉛を血流中に輸送する働きを有することが予想される(Fig. 3)³⁶⁾。ZnT1の発現は、亜鉛レベルによって正に制御されており³⁶⁾、転写レベルで調節を受ける。ZnT1のプロモーターには、亜鉛応答性転写因子であるMTF-1の結合配列が同定されており³⁷⁾、この転写による発現制御は、ZIP4やZIP5とは全く異なる制御である。このように、ZIP4、ZIP5とZnT1だけに着目しても、体内亜鉛量に呼応して精巧に発現調節や局在調節がなされていることが考えられ、亜鉛ホメオスタシスは極めて厳密に制御されている。

おわりに

本稿では、消化管における亜鉛トランスポーターの発現制御として主にZIP4とZIP5の制御に焦点を当てて解説した。両トランスポーターが極めて厳密に相互発現制御されていることは明らかであるが、この発現制御の分子機序については、まだ多くのことが謎のままである。これまで明らかにされてきた知見からも、生体には亜鉛レベルを保つために極めて厳密な制御機構が備わっていることが明示されており、今後の研究で明らかにすべき事柄は非常に多

い。他の先進国と比較すると、日本は亜鉛不足のリスクが高い国として認識されていることは上述の通りであるが、直近の毛髪中の亜鉛量を測定した調査においても、特に乳幼児と高齢者に亜鉛欠乏傾向があることが示されている³⁸⁾。亜鉛トランスポーター解析で明らかにされた知見は、亜鉛欠乏を予防する上で役立つ情報が数多く含まれていると考えられ、今後、健康維持に活用していくことが望まれる。

参考文献

- 1) Hambidge M (2000) Human zinc deficiency. J Nutr 130: 1344S-1349S.
- 2) Wessells KR, and Brown KH (2012) Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. PLoS One 7: e50568.
- 3) Kumssa DB, Joy EJ, Ander EL, Watts MJ, Young SD, Walker S, and Broadley MR (2015) Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. Sci Rep 5: 10974.
- 4) Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, and Itsumura N (2015) The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. Physiol Rev 95: 749-784.
- 5) Moynahan EJ (1974) Letter: Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. Lancet 2: 399-400.
- 6) Piletz JE, and Ganschow RE (1978) Zinc deficiency in murine milk underlies expression of the lethal milk (lm) mutation. Science 199: 181-183.
- 7) Chowanadisai W, Lonnerdal B, and 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.
- 8) Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, and Gitschier J (2002) A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. Am J Hum Genet 71: 66-73.
- 9) Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, and Moisan JP (2002) Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. Nat Genet 31: 239-240.
- 10) Lasry I, Seo YA, Ityel H, Shalva N, Pode-Shakked B, Glaser F, Berman B, Berezovsky I, Goncarencu A, Klar A, Levy J, Anikster Y, Kelleher SL, and Assaraf YG (2012) A Dominant Negative Heterozygous G87R Mutation in the Zinc Transporter, ZnT-2 (SLC30A2), Results in Transient Neonatal Zinc Deficiency. J Biol Chem 287: 29348-29361.

- 11) Isumura N, Inamo Y, Okazaki F, Teranishi F, Narita H, Kambe T, and Kodama H (2013) Compound Heterozygous Mutations in SLC30A2/ZnT2 Results in Low Milk Zinc Concentrations: A Novel Mechanism for Zinc Deficiency in a Breast-Fed Infant. *PLoS One* 8: e64045.
- 12) Isumura N, Kibihara Y, Fukue K, Miyata A, Fukushima K, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nishito Y, Ishida R, Narita H, Kodama H, and Kambe T (2016) Novel mutations in SLC30A2 involved in the pathogenesis of transient neonatal zinc deficiency. *Pediatr Res* 80: 586-594
- 13) Golan Y, Isumura N, Glaser F, Berman B, Kambe T, and Assaraf YG (2016) Molecular Basis of Transient Neonatal Zinc Deficiency: NOVEL ZnT2 MUTATIONS DISRUPTING ZINC BINDING AND PERMEATION. *J Biol Chem* 291: 13546-13559.
- 14) Kambe T, Hashimoto A, and Fujimoto S (2014) Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci* 71: 3281-3295.
- 15) Kambe T, Weaver BP, and Andrews GK (2008) The genetics of essential metal homeostasis during development. *Genesis* 46: 214-228.
- 16) Fukada T, and Kambe T (2011) Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics* 3: 662-674.
- 17) Kimura T, and Kambe T (2016) The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *Int J Mol Sci* 17.
- 18) Coudray N, Valvo S, Hu M, Lasala R, Kim C, Vink M, Zhou M, Provasi D, Filizola M, Tao J, Fang J, Penczek PA, Ubarretxena-Belandia I, and Stokes DL (2013) Inward-facing conformation of the zinc transporter YiiP revealed by cryoelectron microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 2140-2145.
- 19) Gupta S, Chai J, Cheng J, D'Mello R, Chance MR, and Fu D (2014) Visualizing the kinetic power stroke that drives proton-coupled zinc(II) transport. *Nature* 512: 101-104.
- 20) Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, and Andrews GK (2003) The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 278: 33474-33481.
- 21) Weaver BP, Dufner-Beattie J, Kambe T, and 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.
- 22) Hashimoto A, Nakagawa M, Tsujimura N, Miyazaki S, Kizu K, Goto T, Komatsu Y, Matsunaga A, Shirakawa H, Narita H, Kambe T, and 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. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310: R459-468.
- 23) Kim BE, Wang F, Dufner-Beattie J, Andrews GK, Eide DJ, and Petris MJ (2004) Zn²⁺-stimulated endocytosis of the mZIP4 zinc transporter regulates its location at the plasma membrane. *J Biol Chem* 279: 4523-4530.
- 24) Mao X, Kim BE, Wang F, Eide DJ, and 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.
- 25) Kambe T, and 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.
- 26) Hashimoto A, Ohkura K, Takahashi M, Kizu K, Narita H, Enomoto S, Miyamae Y, Masuda S, Nagao M, Irie K, Ohigashi H, Andrews GK, and 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.
- 27) Dufner-Beattie J, Weaver BP, Geiser J, Bilgen M, Larson M, Xu W, and 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.
- 28) Geiser J, Venken KJ, De Lisle RC, and 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 Genet* 8: e1002766.
- 29) Dufner-Beattie J, Kuo YM, Gitschier J, and 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. *J Biol Chem* 279: 49082-49090.
- 30) Wang F, Kim BE, Petris MJ, and 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.

- 31) Guo H, Jin X, Zhu T, Wang T, Tong P, Tian L, Peng Y, Sun L, Wan A, Chen J, Liu Y, Li Y, Tian Q, Xia L, Zhang L, Pan Y, Lu L, Liu Q, Shen L, Xiong W, Li J, Tang B, Feng Y, Zhang X, Zhang Z, Pan Q, Hu Z, and Xia K (2014) SLC39A5 mutations interfering with the BMP/TGF-beta pathway in non-syndromic high myopia. *J Med Genet* 51: 518-525.
- 32) Weaver BP, and Andrews GK (2012) Regulation of zinc-responsive Slc39a5 (Zip5) translation is mediated by conserved elements in the 3'-untranslated region. *Biometals* 25: 319-335.
- 33) Geiser J, De Lisle RC, and Andrews GK (2013) The zinc transporter Zip5 (Slc39a5) regulates intestinal zinc excretion and protects the pancreas against zinc toxicity. *PLoS One* 8: e82149.
- 34) Pocanschi CL, Ehsani S, Mehrabian M, Wille H, Reginold W, Trimble WS, Wang H, Yee A, Arrowsmith CH, Bozoky Z, Kay LE, Forman-Kay JD, Rini JM, and Schmitt-Ulms G (2013) The ZIP5 Ectodomain Co-Localizes with PrP and May Acquire a PrP-Like Fold That Assembles into a Dimer. *PLoS One* 8: e72446.
- 35) Hashimoto A, and Kambe T (2015) Mg, Zn and Cu Transport Proteins: A Brief Overview from Physiological and Molecular Perspectives. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 61 Suppl: S116-118.
- 36) McMahon RJ, and Cousins RJ (1998) Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 4841-4846.
- 37) Langmade SJ, Ravindra R, Daniels PJ, and Andrews GK (2000) The transcription factor MTF-1 mediates metal regulation of the mouse ZnT1 gene. *J Biol Chem* 275: 34803-34809.
- 38) Yasuda H, and Tsutsui T (2016) Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep* 6: 21850.