

## 塩化カリウムまたはクエン酸カリウムの多量摂取がラットの成長と亜鉛利用性に及ぼす影響

加藤 樹里, 舟場 正幸, 松井 徹<sup>†</sup>

(京都大学農学研究科応用生物科学専攻\*)

(受付 2021年8月30日, 受理 2021年10月6日)

### Effect of high dietary potassium chloride or potassium citrate on growth and zinc availability in rats

Juri KATO, Masayuki FUNABA, Tohru MATSUI

*Division of Applied Biosciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University*

#### Summary

Various supplements containing potassium citrate (KCit) and potassium chloride (KCl) are currently available and the overdose of these supplements is expected to cause health problems. Because KCit but not KCl is known as an alkalinizing salt, the effects of high intake may be different between KCit and KCl. Some studies have suggested that dietary citrate affects zinc metabolism, in which the action of citrate is not consistent. In this study, growing rats were given a feed supplemented with KCit or KCl, as dietary potassium (K) content was five-fold more than its requirement, for four weeks. The growth and the femoral zinc concentration were examined. Both K salts did not affect plasma K concentration and feed intake, but reduced feed efficiency and weight gain. Further, feed efficiency and weight gain were not different between the KCit and the KCl groups. Neither K salt affected the relative weight to body weight in the liver, the kidney, the spleen, and the femur. These results suggested that the high intake of both K salts at the level of this study did not disturb K homeostasis but suppressed growth through lowering feed efficiency. Additionally, bone zinc concentration decreased in the KCit group as well as the KCl group, suggesting that K overdose disturbed zinc metabolism, irrespective of its form. Further research is necessary for clarifying the effect of high intake of citric acid and K on zinc metabolism in detail.

クエン酸カリウム (KCit) は、果物や野菜に多く存在する有機酸塩である。カリウム (K) の有機酸塩は、肝臓において有機酸の異化により重炭酸イオンを生成するため、アルカリ化促進効果を介して代謝性アシドーシスを抑制する<sup>1,2)</sup>。このように、KCitは西洋化食習慣に起因する軽度の代謝性アシドーシスを予防することが示唆されている<sup>1,2)</sup>。一方、塩化カリウム (KCl) はKCitと異なりアルカリ化促進効果を有しない<sup>3)</sup>。しかし、Kの補給自体は、軽度から中程度の高血圧を軽減する作用を有することが示唆されている<sup>4)</sup>。また、小児期からKが多い食事を与えられると、思春期における血圧上昇を抑制することも報告されている<sup>5)</sup>。

現在は多種のKCitやその他の有機酸カリウム塩を多く含むサプリメントが販売されている。KClもサプリメントとして利用されており、また減塩調味料として塩化ナトリ

ウムの代わりに用いられている。

食事中Kは小腸で吸収され、その見かけの吸収率は90%であり<sup>6)</sup>、K吸収量はK摂取量の増加に応じ上昇する<sup>7)</sup>。腎臓はK恒常性維持の主要な器官であり、尿中K排泄を調節することにより、K恒常性が保たれている<sup>8)</sup>。

日本人の食事摂取基準(2020年版)<sup>9)</sup>は、腎臓機能が正常である場合は、Kサプリメントを使用しないならば、K過剰摂取のリスクは低いが、特に高齢者では、腎機能障害や糖尿病に伴う高カリウム血症に注意する必要があるとしている。実際、高用量のグルコン酸カリウムサプリメントとKCitや他の有機酸カリウム塩を含むスポーツドリンクの摂取によって、ボディビルダーが高カリウム血症となったことが示唆されている<sup>10)</sup>。また、Kを多く含む青汁を2週間にわたり多量摂取した高齢の慢性腎臓病患者において高カリウム血症が生じた<sup>11)</sup>。これら患者ではいずれもが高

\*所在地：京都市左京区北白川追分町 (〒606-8502)

†連絡先 (Corresponding author), Tel: 075-753-6056, matsui.tohru.3s@kyoto-u.ac.jp

カリウム血症による徐脈などが生じている<sup>10,11)</sup>。加えて、アメリカ合衆国における調査では、電解質不足の予防のため処方されたKCl剤による多くの高齢者における高カリウム血症も報告されている<sup>12)</sup>。小児においても、Kが多い食事やKClが高カリウム血症の原因となる<sup>13)</sup>。

実験動物においてKClやKCit過剰摂取が血清または血漿中K濃度や体重に及ぼす影響が検討されているが、一貫した結果は得られていない<sup>2,14-17)</sup>。また先に述べたように、KClはKCitと異なりアルカリ化促進効果を有しない<sup>3)</sup>ので、その過剰摂取の影響は異なる可能性があるが、この点も明らかになっていない。

クエン酸が亜鉛(Zn)吸収を促進する可能性を示す報告があるが<sup>18,19)</sup>、クエン酸摂取はZn吸収に影響しないとする報告もあり<sup>20,21)</sup>、特に、多量のクエン酸がZn利用性に及ぼす影響は明らかになっていない。体内のZnは骨に36.7%局在し、骨はZn貯蔵の機能をもつ<sup>22)</sup>。骨中Znはラットにおいて全身のZn状態を推定する最も優れた指標であることが示唆されている<sup>23)</sup>。また、成長中のラットでは骨におけるZn蓄積はZn利用性を適切に評価できる指標とされており、多くの報告が骨中Zn濃度をZn利用性の指標として用いている<sup>24)</sup>。

本研究では、KClまたはKCitの多量摂取がラットの成長と骨中Zn濃度に及ぼす影響を検討した。

## 方法

### 動物試験

本実験は「実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成25年環境省告示第84号)を遵守し、京都大学における動物実験の実施に関する規程(京都大学動物実験委員会)に基づいて行った(承認番号:31-104)。

対照飼料としてはAmerican Institute of Nutrition-93G(AIN-93G<sup>25)</sup>、K含量約0.36%<sup>26)</sup>)を用い、K要求量<sup>25)</sup>の約5倍である1.8%となるように、AIN-93GにKCl(富士フィルム和光純薬,大阪)を2.9%添加した飼料(KCl飼料)およびクエン酸三カリウム・一水和物(富士フィルム和光純薬,大阪)を4.0%添加した飼料(KCit飼料)を調製した。なお、これらカリウム塩の添加分はコーンスターチ量を減じた。

食品成分のうちクエン酸を最も多く含む食材はレモンの生果汁(6.5%湿重量)であるが、乳製品にも比較的多くのクエン酸が含まれており、チーズホエーパウダー、脱脂粉乳のクエン酸含量はそれぞれ2.0%湿重量、1.8%湿重量である<sup>27)</sup>。KCit飼料におけるKCit由来のクエン酸含量は2.4%であると推計され、チーズホエーパウダーや脱脂粉乳のクエン酸含量をやや上回っていた。

18匹の雄のSprague-Dawley系ラット(日本エスエルシー,静岡)を室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、12時間の明暗サイクル(明期7:00-19:00)の飼育室内で、ステンレスケージを用いて個別飼育した。導入した4週齢のラットにAIN-93Gを

1週間給与した後、平均体重が等しくなるようにラットを3群に分け、対照飼料、KCl飼料、KCit飼料を4週間給与した。蒸留水と飼料は自由摂取とした。飼育試験期間を通して、摂食量と体重を計測した。

### 試料採取

飼育試験期間後12時間絶食させ、イソフルラン(マイラン製薬,大阪)麻酔下でヘパリンナトリウム(富士フィルム和光純薬,大阪)処理した注射筒を用いて腹部大動脈から採血し、採血による失血によって屠殺した。血液を $4^\circ\text{C}$ 、3000 rpmで15分間遠心分離することにより血漿を得た。屠殺後速やかに大腿骨に付着した結合組織等を取り除くとともに、肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨の重量を測定した。また、これら重量については、体重あたりの相対重量も算出した。血漿および大腿骨サンプルは、分析まで $-80^\circ\text{C}$ で保存した。

### 分析

血漿は濃硝酸(有害金属分析用,富士フィルム和光純薬)による湿式灰化の後、塩酸(有害金属分析用,富士フィルム和光純薬)で調製した0.1N塩酸を加えた。その後、血漿中K濃度を原子吸光分析計(iCE 3000AA, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)を用いて測定した。

大腿骨中Zn濃度は濃硝酸(有害金属分析用,富士フィルム和光純薬)による湿式灰化の後、蒸留水で希釈し、誘導結合プラズマ質量分析計(iCAP-RQ ICP-MS, Thermo Fisher Scientific)で測定した。

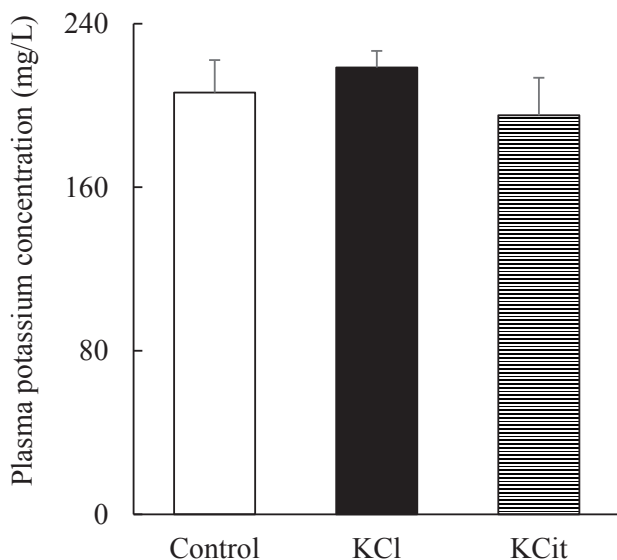
### 統計処理

すべてのデータは平均と標準誤差で示した。処理の効果を一元配置分散分析で検討し、効果が有意な場合はTukey法による多重比較検定を行った。統計解析用ソフトウェアとして、JMP 13.0.0(SAS, North Carolina, USA)を用いた。P<0.05を有意とした。

## 結果と考察

KCl添加およびKCit添加は血漿中K濃度に影響を及ぼさなかった(Fig.1)。食事中Kは小腸で吸収され、その見かけの吸収率は90%であるが、Kは唾液、胃、胆汁、膵臓の分泌物にも含まれるため、真の吸収率は見かけの吸収率より高いとされている<sup>6)</sup>。K摂取量が増加しても、糞中K排泄量はほとんど変化せず、K吸収量はK摂取量の増加に応じて増加する<sup>7)</sup>。一方、K摂取が増加すると余剰のKが尿に排泄されることによって恒常性が保たれている<sup>8)</sup>。本試験では尿中K排泄を検討していないが、KCl添加およびKCit添加でもK恒常性が維持されていたと考えられる。

すべての群間で摂食量の差は認められなかったが、対照群と比較して、KCl添加群およびKCit添加群では体重増加



**Fig 1.** Effect of dietary potassium chloride (KCl) and potassium citrate (KCit) on potassium concentration in plasma. Values are expressed as means with their SEM (n = 6). ANOVA (P = 0.643)

が抑制された (Table 1)。なお、KCl 添加群と KCit 添加群の間に体重増加の差は認められなかった。対照群と比較すると、KCl 添加群では飼料効率が減少しており、KCit 添加群では飼料効率が減少する傾向があった (P = 0.151) (Table 1)。

10 週齢のマウスに 5% KCl (2.6% K) を含む飼料を 4 週間給与すると、体重増加は抑制されたが、血清中 K 濃度、摂食量の変化は認められなかった<sup>14)</sup>。また、5 週齢のラットに 3% KCl (1.6% K) を含む同一の飼料を 18 か月間連続給与すると、血漿中 K 濃度は上昇し、体重が減少した<sup>15)</sup>。一方、5 週齢のラットに 4% KCl (1.4% K) を添加した同一の飼料を 2 年間連続給与した試験では、血清中 K 濃度、体重、摂食量に明瞭な影響はなかった<sup>16)</sup>。2 か月齢のラットに KCit を 3.6% (1.3% K) 添加した飼料を 9 か月間給与しても、体重に影響が認められなかった<sup>17)</sup>。

一方、Sabbohら<sup>2)</sup>は、KCit を 5.0% (1.8% K) 添加したカゼイン含量が 13% または 26% の飼料を成長中ラットに 21 日間給与し、カゼイン含量が 13% の場合は血漿中 K 濃度と摂食量は変化しないが、体重増加が抑制されること、

カゼイン含量が 26% の場合は血漿中 K 濃度が上昇するが、摂食量と体重は変化しないことを報告している。したがって、K 過剰による K 恒常性の乱れと体重減少には関連がないことが示唆された。また、この報告<sup>2)</sup>では、カゼイン含量が 26% の飼料では、13% の飼料の場合とは異なり KCit の体重増加抑制作用が認められないことが示されており、K 過剰摂取による飼料効率低下には、タンパク質の利用性低下が関連しているかもしれない。

KCl 添加群および KCit 添加群の肝臓重量は対照群と比較し小さかった (Table 2)。脾臓重量は対照群と比較し、KCl 添加群で小さく、KCit 添加群で小さい傾向 (P = 0.052) が認められた。なお、両カリウム塩添加群間で肝臓重量と脾臓重量の差は認められなかった。一方、肝臓と脾臓の相対重量は KCl 添加および KCit 添加の影響を受けなかった。また、腎臓重量と腎臓の相対重量は、給与飼料の影響を受けなかった。5 週齢のラットに 1% KCl および 4% KCl を 2 年間給与した試験では、肝臓、脾臓と腎臓の相対重量に明瞭な影響は認められないことが報告されている<sup>16)</sup>。3% の KCl を含む飼料を 5 週齢のラットに 13 週間給与しても腎臓の相対重量に影響は認められなかった<sup>15)</sup>。また、食塩感受性高血圧モデルラットの対照として用いられる食塩抵抗性ラットに対して、3% の KCit を 5 週齢から 10 週齢まで、または 15 週齢から 20 週齢まで給与しても腎臓の相対重量には影響を及ぼさなかったことが報告されている<sup>28)</sup>。したがって、KCl 添加および KCit 添加がこれら臓器重量に及ぼす影響は臓器特異的ではないことが示唆された。

KCit 添加群では KCl 添加群と比べ大腿骨重量は大きかったが、KCl 添加群および KCit 添加群における大腿骨重量は対照群と差が認められなかった (Table 2)。また、大腿骨の相対重量は給与飼料の影響を受けなかった。10 週齢のマウスに 5% KCl を含む飼料を 4 週間給与しても、骨重量に影響は認められていない<sup>14)</sup>。また、3% の KCl を含む飼料を 5 週齢のラットに、13 週間または 18 か月間給与しても、大腿骨の相対重量は変化しなかった<sup>15)</sup>。したがって KCl 過剰摂取は骨重量に明瞭な影響を及ぼさないと考えられた。

閉経後の健康な女性に 2 年間 KCit を補給しても、骨のターンオーバーや骨密度の変化は認められなかったとする

**Table 1** Effect of dietary potassium chloride (KCl) and potassium citrate (KCit) on body weight, feed intake and feed efficiency in rats

	Control	KCl	KCit	ANOVA (P)
Initial body weight (g)	128.6 ± 2.7	128.3 ± 2.5	126.9 ± 2.8	0.910
Body weight gain (g/day)	7.7 ± 0.1a	6.0 ± 0.2b	6.4 ± 0.2b	< 0.001
Feed intake (g/day)	21.2 ± 0.6	22.4 ± 1.1	20.8 ± 0.8	0.468
Feed efficiency (g/g)	0.36 ± 0.01a	0.27 ± 0.01b	0.32 ± 0.02ab	0.005

Values are expressed as means with their SEM (n = 6).

a,b Means in the same line that do not share letters are significantly different (p < 0.05).

Feed efficiency = Body weight gain (g) / Feed intake (g)

**Table 2** Effect of dietary potassium chloride (KCl) and potassium citrate (KCit) on organ and bone weights in rats

	Control	KCl	KCit	ANOVA (P)
Liver (g)	10.8 ± 0.3a	9.4 ± 0.4b	9.0 ± 0.3b	0.009
	(32.6 ± 0.8)	(32.9 ± 0.6)	(30.7 ± 0.8)	0.150
Spleen (g)	0.68 ± 0.04a	0.52 ± 0.02b	0.56 ± 0.03ab	0.008
	(2.05 ± 0.11)	(1.83 ± 0.03)	(1.92 ± 0.08)	0.210
Kidney (g)	1.03 ± 0.03	1.00 ± 0.02	0.97 ± 0.04	0.518
	(3.10 ± 0.10)	(3.52 ± 0.10)	(3.33 ± 0.16)	0.123
Femur (g)	0.60 ± 0.02ab	0.57 ± 0.02b	0.68 ± 0.04a	0.036
	(1.80 ± 0.06)	(2.01 ± 0.08)	(2.33 ± 0.12)	0.075

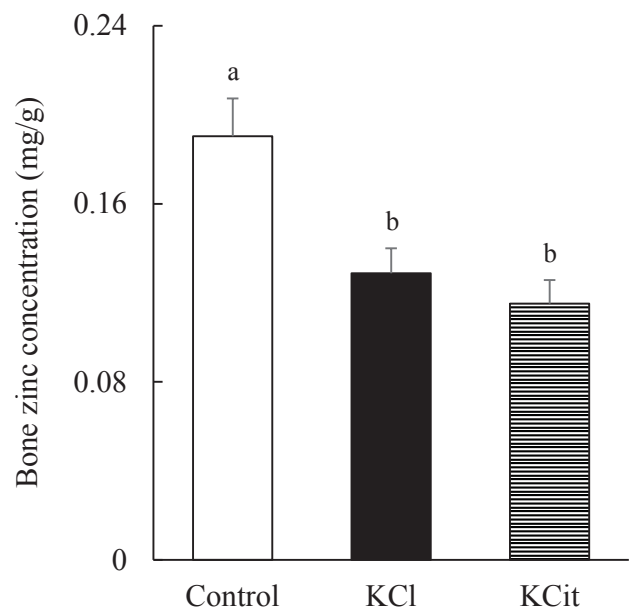
Values are expressed as means with their SEM (n = 6).

a,b Means in the same line that do not share letters are significantly different (p < 0.05).

Relative weights (g per kg body weight) are shown in parentheses.

報告<sup>29)</sup>があるが、閉経後の骨減少症の女性に1年間 KCit を補給すると、骨吸収が抑制されたことも報告されている<sup>30)</sup>。また、本試験とほぼ同水準の KCl と KCit を添加した代謝性アシドーシスを生じる飼料をラットに給与した試験では、KCl 添加では尿中カルシウム排泄量は変化しないが、KCit 添加によって減少することが報告されている<sup>3)</sup>。軽度の代謝性アシドーシス時には、酸性化を抑制するため骨中カルシウム塩が利用されるので骨量が減少するが、KCl 以外の KCit サプリメントなどアルカリ化カリウム塩も代謝性アシドーシスを解消する結果、骨量減少を抑制することが示唆されている<sup>31)</sup>。一方、本試験で対照飼料として用いた AIN-93G では、カルシウム源として炭酸カルシウムが、K 源として一部 KCit が用いられており<sup>25)</sup>、西洋型食事よりも K、カルシウムや有機酸が多く、尿がアルカリ性に傾くので、西洋化食習慣に起因する軽度の代謝性アシドーシスのモデルには不適切であることが示唆されている<sup>32)</sup>。したがって、本試験では対照群が代謝性アシドーシスを生じておらず、その結果 KCit 添加は骨重量に影響を及ぼさなかった可能性がある。

Zn 利用性の指標である骨中 Zn 濃度<sup>23,24)</sup> は対照群と比較して KCl 添加群と KCit 添加群で低く、両カリウム塩添加群間で差は認められなかった (Fig. 2)。Zn は主に腸管における吸収と、腸管および尿への内因性排泄により恒常性が保たれている<sup>22)</sup>。クエン酸は Zn と結合し、Zn 吸収を促進することが示唆されている<sup>18)</sup>。また、ヒトに安定同位体で標識した形態の異なる Zn をカプセルとして水とともに摂取させた試験では、酸化亜鉛よりもクエン酸亜鉛由来の Zn の吸収率が高いことが報告されている<sup>19)</sup>。しかし、クエン酸による Zn の吸収や利用性の促進は認められないとする報告もある。24 時間絶食させたラットに硫酸亜鉛を胃内投与した試験では、クエン酸を同時に投与しても、投与後の血清中 Zn 濃度上昇には差が認められないこと<sup>20)</sup>、ラットの小腸の反転腸管では、塩化亜鉛と比較しクエン酸亜鉛からの Zn 吸収率は低いが、クエン酸亜鉛と塩化亜鉛を Zn 源とする飼料をラットに給与しても、Zn の見かけの吸収に差は認められないこと<sup>21)</sup>が報告されている。また、



**Fig 2.** Effect of dietary potassium chloride (KCl) and potassium citrate (KCit) on zinc concentration in bone. Values are expressed as means with their SEM (n = 6). a,b Means that do not share letters are significantly different (p < 0.05). ANOVA (P = 0.005)

ヒトの母乳および牛乳に含まれる低分子亜鉛リガンド (クエン酸, グルタミン酸, ピコリン酸) と Zn の結合を検討した *in silico* 試験では、ミルク中では主に Zn はクエン酸と結合しており、受動輸送が主体の場合は、クエン酸が Zn 吸収を抑制することが示唆されている<sup>33)</sup>。このように、クエン酸が Zn 吸収に及ぼす影響は明らかになっていない。また、我々が知る限り、K の多量摂取が Zn 代謝に及ぼす影響を示した報告はない。本試験の結果は、K 過剰がその形態に関わらず Zn 利用性を低下させることを示唆しており、少なくとも KCit 添加が Zn 利用性を増加しないことは明らかである。

クエン酸亜鉛を給与したラットでは、塩化亜鉛給与ラットと比べ、Zn の見かけの吸収に差はないが、尿中 Zn 排泄量が増加することが報告されている<sup>21)</sup>。さらにイヌにクエン酸ナトリウムを静脈内投与した試験では、血中遊離

Zn 濃度は変化しないが、尿中 Zn 排泄量が増加しており、尿細管でクエン酸と Zn が結合するため、Zn の再吸収が抑制される可能性が示唆されている<sup>34)</sup>。

K には利尿作用があり、180 g のラットに KCl (3.8%)、炭酸水素カリウム (5.2%)、リンゴ酸カリウム (5.0%) を 3 週間給与した試験では、K 源に関わらず尿量が著しく増加した<sup>32)</sup>。ヒトでは利尿薬の服用による尿量の増加と尿中 Zn 排泄量には関係があることが報告されており、ループ利尿薬およびカリウム保持性利尿薬は尿量増加により、サイアザイド系利尿薬は尿量と尿中 Zn 濃度の増加により、尿中 Zn 排泄量を増加させる<sup>35)</sup>。これらの報告から、K 過剰摂取は尿量増加を介して尿中 Zn 排泄を促進し、KCit 過剰摂取は尿量増加に加え、クエン酸自体の作用によって尿中 Zn 排泄を増加させる可能性が示唆された。したがって、KCl や KCit の多量摂取による尿中 Zn 排泄増加が骨中 Zn 濃度の減少の一因であることが推察される。今後は、K およびクエン酸の多量摂取が Zn 代謝に及ぼす影響を、詳細に検討する必要がある。また、クエン酸はカルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル吸収を促進することが報告されており<sup>36-38)</sup>、KCit や KCl 過剰摂取が、カルシウム、マグネシウム、鉄代謝に及ぼす影響を検討する必要がある。

### 参考文献

- 1) Remer T (2000) Influence of diet on acid-base balance. *Semin Dial* 13: 221-226.
- 2) Sabboh H, Besson C, Tressol J, Rémésy C, Demigné C (2006) Excess casein in the diet is not the unique cause of low-grade metabolic acidosis: role of a deficit in potassium citrate in a rat model. *Ann Nutr Metab* 50: 226-236.
- 3) Sabboh H, Coxam V, Horcajada M, Rémésy C, Demigné C (2007) Effects of plant food potassium salts (citrate, galacturonate or tartrate) on acid-base status and digestive fermentations in rats. *Br J Nutr* 98: 72-77.
- 4) Matlou SM, Isles CG, Higgs A, Milne FJ, Murray GD, Schultz E, Starke IF (1986) Potassium supplementation in blacks with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 4: 61-64.
- 5) Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, Singer MR, Moore LL (2015) Longitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pressure in adolescent girls. *JAMA Pediatr* 169: 560-568.
- 6) Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS (1994) Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 107: 548-571.
- 7) Demigné C, Sabboh H, Rémésy C, Meneton P (2004) Protective effects of high dietary potassium: nutritional and metabolic aspects. *J Nutr* 134: 2903-2906.
- 8) Palmer BF, Clegg DJ (2016) Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 40: 480-490.
- 9) 厚生労働省. 微量ミネラル:「日本人の食事摂取基準(2020年版)」策定検討会報告書: pp.311-321. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586568.pdf> (2021年7月30日閲覧)
- 10) John SK, Rangan Y, Block CA, Koff MD (2011) Life-threatening hyperkalemia from nutritional supplements: uncommon or undiagnosed? *Am J Emerg Med* 29: 1237 e1-e2.
- 11) 道下貴弘, 大井康史, 山縣英尋, 高橋充, 白澤彩, 伊巻尚平, 竹内一郎 (2020) 健康食品の青汁を摂取し、高カリウム血症にて搬送された1例. *日救急医会関東誌* 41: 329-332.
- 12) Lawson DH (1974) Adverse reaction to potassium chloride. *Q J Med* 43: 433-440.
- 13) Rodríguez-Soriano J (1995) Potassium homeostasis and its disturbances in children. *Pediatr Nephrol* 9: 364-374.
- 14) Murai I, Imanishi S, Sugimoto M, Kume S (2008) Effects of high potassium chloride supplementation on growth rate and renal function in mice. *Anim Sci J* 79: 243-247.
- 15) Lina BAR, Kuijpers MHM (2004) Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH<sub>4</sub>Cl, KHCO<sub>3</sub> or KCl. *Food Chem Toxicol* 42: 135-153.
- 16) 今井俊介, 森本純司, 関谷直, 嶋緑倫, 清塚康彦, 中森一男, 螺良義彦 (1986) 塩化カリウムと塩化ナトリウムの F344/Slc ラットにおける慢性毒性試験. *奈良医誌* 37: 115-127.
- 17) Mardon J, Habauzit V, Trzeciakiewicz A, Davicco MJ, Lebecque P, Mercier S, Tressol JC, Horcajada MN, Demigné C, Coxam V (2008) Long-term intake of a high-protein diet with or without potassium citrate modulates acid-base metabolism, but not bone status, in male rats. *J Nutr* 138: 718-724.
- 18) Lönnerdal B, Stanisiowski AG, Hurley LS (1980) Isolation of a low molecular weight zinc binding ligand from human milk. *J Inorg Biochem* 12: 71-78.
- 19) Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnic M, Hurrell RF (2014) Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J Nutr* 144: 132-136.
- 20) Giroux E, Prakash NJ (1977) Influence of zinc-ligand mixtures on serum zinc levels in rats. *J Med Bord* 66: 391-295.
- 21) Seal CJ, Heaton FW (1983) Chemical factors affecting

- the intestinal absorption of zinc in vitro and in vivo. *Br J Nutr* 50: 317-324.
- 22) Maria M, Hajo H (2020) A guide to human zinc absorption: general overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients* 12: 762
- 23) Jackson MJ, Jones DA, Edwards RHT (1982) Tissue zinc levels as index of body zinc status. *Clin Physiol* 2: 333-343.
- 24) Baker DH, Ammerman CB (1995) Zinc bioavailability. in *Bioavailability of Nutrients for Animals: Amino acids, Minerals, and Vitamins*. ed. by Ammerman CB, Baker DH, Lewis AJ, Academic Press, San Diego: pp.375-390.
- 25) National Research Council (1995) Nutrient requirements of the laboratory rats. in *Nutrient Requirement of Laboratory Animals Fourth Revised Edition*. National Academy Press Washington, D.C.: pp.11-79.
- 26) Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC (1993) AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76 A rodent diet. *J Nutr* 123: 1939-1951.
- 27) 文部科学省. 食品成分ランキング: 食品成分データベース <https://fooddb.mext.go.jp/ranking/ranking.html> (2021年7月30日閲覧)
- 28) Chi MS (1996) Effects of dietary salt on erythrocyte and renal Na, K-ATPase activity in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Nutr Res* 16: 1587-1599.
- 29) Macdonald HM, Black AJ, Aucott L, Duthie G, Duthie S, Sandison R, Hardcastle AC, Lanham New SA, Fraser WD, Reid DM (2008) Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 88: 465-474.
- 30) Gregory NS, Kumar R, Stein EM, Alexander E, Christos P, Bockman RS, Rodman JS (2015) Potassium citrate decreases bone resorption in postmenopausal women with osteopenia: a randomized double-blind clinical trial. *Endocr Pract* 21: 1380-1386.
- 31) Weaver CM (2013) Potassium and health. *J Nutr* 4: 368 S-377 S.
- 32) Sabboh H, Horcajada MN, Coxam V, Tressol JC, Besson C, Rémésy C, Demigné C (2005) Effect of potassium salts in rats adapted to an acidogenic high-sulfur amino acid diet. *Br J Nutr* 94: 192-197.
- 33) May PM, Smith GL, Williams DR (1982) Computer calculation of zinc(II)-complex distribution in milk. *J Nutr* 112: 1990-1993.
- 34) Victory W, Smith JM, Vander AJ (1981) Renal tubular handling of zinc in the dog. *Am J Physiol* 241: 532-539.
- 35) Wester PO (1980) Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. *Acta Med Scand* 208: 209-212.
- 36) Straub DA (2007) Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 22: 286-296.
- 37) Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C, Gueux E, Tressol JC, Mazur A, Rayssiguier Y (2005) Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes Res* 18: 215-223.
- 38) Dokkum Wv (1991) Significance of iron bioavailability for iron recommendations. *Biol Trace Elem Res* 35: 1-11.