

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590154

研究課題名（和文）亜鉛の吸収と体内動態：吸収型輸送担体ZIPと排泄型輸送担体ZnTとの関係

研究課題名（英文）The absorption and disposition of zinc : The relation with absorptive transporter, ZIP and secretory transporter, ZnT

研究代表者

坂根 稔康（SAKANE TOSHIYASU）

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50215638

研究成果の概要（和文）：

ラットの各臓器における亜鉛濃度はメタロチオネインの発現量が多い臓器で高く、亜鉛は臓器内でメタロチオネイン-1と結合していることが明らかとなった。ラットに対する経口投与実験や細胞を用いた実験の結果、亜鉛の消化管吸収には担体輸送が関与することが明らかとなった。しかし、特定の担体の輸送活性と消化管吸収性との間に一定の関係は観察されず、いくつかの担体が協奏的に機能して、亜鉛を吸収している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Concentrations of zinc in the tissue of the rat are significantly correlated with the expression levels of metallothionein-1 in the tissue, suggesting that zinc is bound with metallothioneins in the tissue. As the results of studies using the rat or the cultured cell, it is suggested that zinc is absorbed in part by a carrier-mediated transport. The significant relation was not observed between the activity of a specific transporter and the intestinal transport of zinc, indicating that some transporters are cooperatively involved in the intestinal absorption of zinc.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物動態・代謝学

1. 研究開始当初の背景

1960～70年代の高度経済成長期の最中、経済成長最優先の状況の中で、水俣病およびイタイイタイ病が発生した。いずれも重金属である水銀、カドミウムが原因となって引き起こ

された公害病である。また、粉ミルクの製造過程で有害な砒素が混入して多くの乳児に重篤な後遺症を残した「森永砒素ミルク事件」も記憶に新しい。このような過去の不幸な事件を背景に、金属イオンに関する生物学

的研究は環境・毒性分野において先行し、重金属に対する負のイメージが強い時代が続いた。しかし、生体内には多種類の金属がさまざまな濃度で存在し、生命機能の維持に重要な役割を担っていることが次々と明らかにされ、特に微量金属の生化学的および栄養学的な機能、欠乏症、過剰症などに関する学際的な研究の発展とともに微量金属の重要性が広く、認知・注目されるようになった。亜鉛はヒトと動物にとって代表的な必須微量元素の一つである。必須微量元素の中では、鉄に次いで、生体内含量が多いことが明らかとなっている。これまでの研究で、300種類を超える亜鉛酵素、亜鉛要求酵素が単離され、亜鉛がこれらの酵素の活性中心となっていること、また、タンパク質の高次構造を維持するための構造中心としても、亜鉛が多くタンパク質に含まれていることが明らかにされている。亜鉛の生理作用としては、(1) 胎児の発育、(2) 皮膚およびその付属器官の新陳代謝、(3) 生殖機能の強化、(4) 骨格の発育、(5) 味覚および嗅覚の維持、(6) 精神神経作用・行動への影響、(7) 免疫機能の維持、(8) 金属排泄など、非常に広範囲に及ぶ。1963年にヒトにおける亜鉛欠乏症の存在がはじめて明らかにされ、その後、遺伝病である腸性肢端皮膚炎やある種の脱毛、味覚・嗅覚障害がそれぞれ亜鉛欠乏に起因すること、高カロリー輸液で亜鉛欠乏症の起こることが明らかになった。さらに、1970~80年代にかけて、亜鉛欠乏症と免疫異常との関係、亜鉛欠乏とフリーラジカル・脂質過酸化との関係、高齢者における亜鉛摂取不足、味覚低下に対する亜鉛補充療法などの報告が相次ぎ、謎にまつまれている生体内の亜鉛が生命機能を支えるカギとして、大きくクローズアップされるようになった。同時に、心臓病、糖尿病、動脈硬化症、高血圧症などの生活習慣病の病態形成・進展と予防において、亜鉛が重要な役割を果たしていることも明らかとなった。メカニズムには不明な点が多いものの、亜鉛錯体がアルツハイマー病、非アルコール性脂肪性肝炎などの疾病に対して、治療効果を示すことが報告されている。現在、亜鉛はその粘膜保護作用に基づいて、消化管潰瘍の治療薬（ポラプレジンク、プロマック®）として、また、銅の代謝排泄・異常に起因するウィルソン病の治療薬（酢酸亜鉛、ノベルジン®）として、臨床応用されているが、その広範囲に及ぶ生理機能、病態との関係を考慮すると、新しいタイプの治療薬として、様々な疾病の治療・予防に応用が可能であると考えられる。また、飽食の時代といわれる食生活のなかで、

インスタント食品や加工食品を中心とした偏食あるいは激しいダイエットによる欠乏症、薬剤や食品添加物（ポリリン酸、ピロリン酸、メタリン酸などの重合リン酸塩類）のキレート作用による欠乏症が散見される上に、食品に含まれる亜鉛量そのものが少なくなっているため、一日の所要量である15 mgの摂取が難しい状況にある。したがって、サプリメントとして亜鉛を摂取することも重要と考えられる。

一方、亜鉛の消化管吸収と体内動態に関して、その詳細は明らかではない。亜鉛に対する輸送担体に関しては、細胞内への取込みを担うZIP系輸送担体と細胞からの排出を担うZnT系輸送担体の存在が明らかになっているものの、その臓器分布や亜鉛の体内動態との関係は全く不明である。

本研究では、経口投与後の亜鉛イオンの吸収とその後の体内動態について系統的な検討を行い、各種臓器や小腸に発現するZIP系輸送担体、ZnT系輸送担体と亜鉛の吸収および体内動態との関係を明らかにする。内因性の亜鉛量の測定、各種臓器のZIP系輸送担体、ZnT系輸送担体の発現量との関係を測定し、亜鉛の野体内分布に対する輸送担体の寄与を定量的に評価する。経口投与後の亜鉛の吸収を詳細に検討し、ZIP系輸送担体、ZnT系輸送担体の発現量と吸収率との関係を明らかにし、吸収に対するZIP系輸送担体およびZnT系輸送担体それぞれの関係を明らかにする。さらに、*in vitro*において、小腸由来細胞株（Caco-2）および摘出小腸粘膜を用いて、輸送担体の輸送特性（ K_m , V_{max} 等）や輸送駆動力などをより詳細に検討し、亜鉛の恒常性維持に対するZIP系輸送担体、ZnT系輸送担体の生理的役割を明らかにする。培養細胞に対する亜鉛の前処理によって、ZIP、ZnTの発現変動が観察されることが報告されていることから、適当な濃度の亜鉛存在下で培養したCaco-2細胞層の亜鉛透過性の変動とZIP、ZnTの発現変動との関係を定量的に解析する。

2. 研究の目的

近年の研究の結果、必須微量元素として、重金属イオンが生命活動に重要な役割を果たすことが明らかとなった。なかでも亜鉛は、鉄に次いで生体内含量が多く、様々な病態との関連や疾病の治療薬となる可能性が指摘されている。亜鉛の細胞内への流入、細胞外への排泄にはそれぞれZIP系輸送担体とZnT系輸送担体が関与することが示されているが、亜鉛の吸収や体内動態に関する情報さら

に輸送担体の発現・活性との関係に関する情報は十分ではない。本研究では、内因性亜鉛の体内分布・体内動態、経口投与後の吸収について検討し、ZIP系輸送担体とZnT系輸送担体の発現と亜鉛の吸収・分布&体内動態との関係を明らかにし、亜鉛の生体内恒常性に対するこれら輸送担体の生理的役割を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 動物実験

a) 内因性亜鉛の組織分布

Wistar系雄性ラットを18時間絶食させた後、pentobarbital麻酔下、腹部大動脈より全血を採取して放血死させた。採血した血液を遠心分離し、血漿サンプルを得た。採取した組織は生理食塩水にて血液および内容を洗浄後、凍結保存した。組織サンプルは減圧下で凍結乾燥し、亜鉛測定用サンプルとした。

b) 静脈内急速投与実験

亜鉛安定同位体 (^{68}Zn) を用いて投与液を調製した。 $^{68}\text{ZnSO}_4$ を生理食塩水に溶解後、投与量が $50 \mu\text{g } ^{68}\text{Zn/kg}$ となるように濃度を調整した。Wistar系雄性ラットを18時間絶食後、pentobarbital麻酔下で大腿動脈にカニューレを挿入した。その後、大腿静脈より亜鉛安定同位体溶液 ($50 \mu\text{g } ^{68}\text{Zn/kg}$) を急速投与した。経時的に採取した血液を遠心分離し、血漿サンプルを得た。組織サンプルは、静脈内投与後、12時間および24時間に採取した。

c) 経口投与実験

摂食群は餌を自由に摂食させた。絶食群は18時間絶食した。エーテル麻酔下で大腿動脈にカニューレを挿入した後、亜鉛安定同位体を $5 \text{ mg } ^{68}\text{Zn/kg}$ もしくは $1 \text{ mg } ^{68}\text{Zn/kg}$ でゾンデを用いて経口投与した。

d) *In situ* closed loop 法

亜鉛投与量として、 35 mg/kg , 7 mg/kg , 1.4 mg/kg となるように硫酸亜鉛を pH6.0 の KHBB に添加して亜鉛溶液を調製した。Wistar系雄性ラットを18時間絶食後、pentobarbital麻酔下、固定台に背位固定した。大腿動脈にカニューレを挿入し、開腹手術を行った。十二指腸上部にカニューレを挿入した。また、回盲接合部より上部2cmの回腸部位にもカニューレを挿入し、小腸ループを作成した。その後、各種濃度の亜鉛溶液を小腸ループ内に投与し、各カニューレをペアンで留めた。その後、経時的に血液を採取した。

2) *in vitro* 透過実験

a) Caco-2 細胞単層膜透過実験

Caco-2 細胞を 10% FBS, 1% antibiotic-antimycotic, $100 \mu\text{M}$ MEM non-essential amino acid solution を含む DMEM を用い、 37°C 、5% CO_2 条件下、培養フラスコ中で培養し、継代はおよそ7日毎に行った。培養フラスコで培養した Caco-2 細胞を 0.02% EDTA/0.05% trypsin を用いて剥離後、 1×10^5 個の細胞を 12 well Transwell[®] (12 mm i.d., pore size 3.0 μm) に播種した。培地交換は2日毎に行い、播種後18-21日間培養したものを実験に用いた。Caco-2 単層膜を KHBB で1回洗浄後、apical側に0.5 mLのKHBBを、basal側に1.5 mLの5% BSA含有KHBBを加え、 37°C の恒温槽上で20分間プレインキュベーションした。その後、apical側を亜鉛添加溶液で置換し、あらかじめ1.5 mLの5% BSA含有mKHBBを添加したプレートへ、インサートごと移動させ、透過実験を開始した。経時的にインサートを開始時と同様に別プレートへ移動させ、basal側溶液1.5 mL全てを試料とした。以上の方法により、apical側からbasal側への薬物累積透過量-時間曲線を求めた。なお、低温条件下の透過実験は、プレートを氷上に設置して透過実験を行い、代謝阻害実験は1 mM 2,4-dinitrophenol (DNP) をbasal側に添加して透過実験を行った。

b) 消化管粘膜透過実験

消化管粘膜透過実験は Grass & Sweetana らの方法に基づいた *in vitro* diffusion chamber 法により実施した。Pentobarbital麻酔下、16-18時間絶食したWistar系雄性ラットの腹部を切開し、素早く小腸を摘出した。摘出した小腸を氷冷したKHBB中でインキュベーションし、部位(十二指腸、空腸、回腸)毎に筋層を剥離後、腸管をdiffusion chamberに装着した。Donor側に亜鉛溶液を添加し、実験を開始した。KHBBで満たしたreceiver側から経時的にサンプリングを行い、サンプリング後直ちに等量のKHBBを加えた。

3) PCR

Wistar系雄性ラットを18時間絶食させた後、pentobarbital麻酔下、腹部大動脈より全血を採取して放血死させた。各種臓器を採取し、RNeasy mini kit (QIAGEN) を用いて、total RNAを抽出した。抽出したtotal RNA (1 μg) は ReverTra Ace (TOYOBO) を用いて逆転写反応を行い、first strand cDNAを得た。得られたcDNAを用いて、PCRを行った。PCRは rTaq DNA Polymerase (TOYOBO) を用いて行った。それぞれのPCR生成物を2%アガロースゲルで電気泳動を行い、ethidium bromideにて染色後、LAS-4000 (Fuji Film) を用いて染

色強度を測定した。β-actin (内部標準) についても同様の操作を行い、各サンプルの値を標準化した。

4) 亜鉛の定量

ビーカーに各サンプルを移し、60% nitric acid, 30% hydrogen peroxide, 60% perchloric acid を順次加え、ホットプレート上で加熱・蒸発を 2 回以上繰り返して、湿式灰化した。残存した無機物に 7% nitric acid 5 mL を加えて約 1 時間室温で溶解させて、測定試料とした。各測定試料に内部標準物質としてガリウム (Ga) を 100 ppb となるよう加えた後、ICP-MS を用いて、亜鉛を測定した。

4. 研究成果

1) ラットにおける内因性亜鉛の臓器分布

健康ラットにおける血漿中亜鉛濃度および臓器中亜鉛濃度について検討を行った (Table 1)。まず、各臓器中の亜鉛濃度は血漿中亜鉛濃度 (1.1 μg/mL) よりも高いことが明らかとなった。骨を除く組織においては、肝臓および精巣において高い亜鉛濃度が確認された。ラットにおけるこれら亜鉛の臓器分布はこれまでに報告されているマウスにおける検討結果と比較して、大きな相違は認められなかった。骨における亜鉛濃度は 120 μg/g wet tissue で、測定対象の組織の中で最も高かった。他の多くの臓器濃度の約 10 倍であり、突出して高いことが明らかとなった。脳内亜鉛濃度は他臓器に比較して低かったが、脳内各部位の亜鉛濃度は部位によって大きく異なることが示された。海馬における濃度が最も高く、髄質内濃度が最も低かった。また、腸管を 5 つの部位 (十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸) に分けて亜鉛濃度を測定した結果、過去の報告と一致し、回腸が最も高い値を示すことが確認された。

Table 1 Tissue distributions of zinc (μg/g wet weight) in healthy male Wistar rats

Tissue	Zn Concentration (μg/g wet weight)	Brain Region	Zn Concentration (μg/g wet weight)
Brain	9.79±0.6	Olfactory bulb	9.8±0.4
Heart	10.5±0.2	Thalamus	8.7±0.2
Lung	12.1±0.04	Hypothalamus	8.5±0.1
Stomach	12.4±2.9	Hippocampus	12.2±0.4
Liver	19.8±1.7	Striatum	10.5±0.2
Spleen	14.2±0.5	Cortex	11.0±1.2
Pancreas	15.5±0.1	Cerebellum	9.0±0.7
Kidney	16.9±0.1	Midbrain	8.1±0.3
Duodenum	11.8±0.2	Medulla	6.7±0.2
Jejunum	13.8±2.2		
Ileum	27.3±5.3		
Colon	14.9±0.4		
Rectum	15.6±2.3		
Testis	18.7±0.1		
Bone	121±27		
Plasma	1.10±0.2		

Results represent the mean ± S.E. of 3 rats.

次に、内因性亜鉛の臓器分布とメタロチオネインの関連を検討した (Fig.1)。各臓器におけるメ

タロチオネイン (MT) の遺伝子発現量と臓器内亜鉛濃度の相関について検討した (Fig.1)。MT-1 に比べ、MT-2 の mRNA 発現量が高く、MT-1 mRNA 発現量が高い臓器で MT-2 mRNA 発現量も高い傾向が観察された。また、臓器内亜鉛濃度と mRNA 発現量との間には、

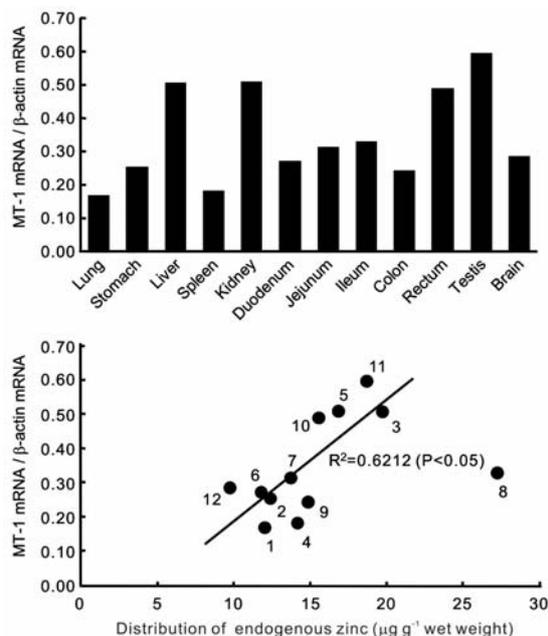


Fig.1 The relative expression levels of MT-1 in rat tissues (above) and its relation with the distribution of endogeneous zinc (below)

The correlation between MT-1 mRNA and distribution of endogenous zinc, except for ileum, is significant ($P < 0.05$). Keys: 1; Lung, 2; Stomach, 3; Liver, 4; Spleen, 5; Kidney, 6; Duodenum, 7; Jejunum, 8; Ileum, 9; Colon, 10; Rectum, 11; Testis, 12; Brain.

MT-1, MT-2ともに正の相関関係が観察された。いずれのアイソフォームにおいても、回腸での臓器内亜鉛濃度のみが大きく相関から外れる傾向が認められたため、回腸を除外して、相関係数を算出したところ、MT-1 mRNA 発現量と臓器内亜鉛濃度の相関が統計学的に有意 ($p < 0.05$) であった。亜鉛の臓器分布を決定する因子としてMT-1が重要であることを示す結果と考えられる。

2) 健康ラットにおける亜鉛の体内動態および消化管吸収特性

亜鉛安定同位体急速静注後の亜鉛体内分布について検討した (Fig.2)。亜鉛安定同位体急速静注後の血中動態は 2-コンパートメントモデルにしたがうことが明らかとなった。消失相における半減期は約60分であり、分布相における半減期の約20倍であることが明らかとなった。また、亜鉛安定同位体を静注することにより、内因性亜鉛の血中濃度が変動することが明らかとなった。亜鉛安定同位体静

注直後、速やかに内因性亜鉛の血中濃度が増大し、投与後1時間まで増大傾向を示した。

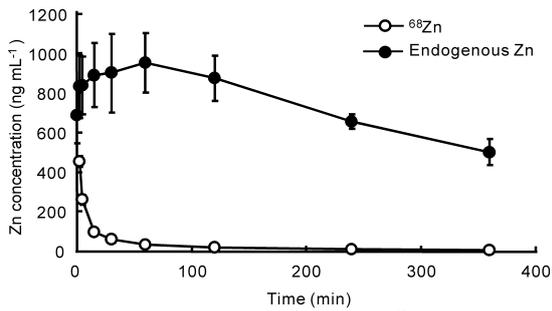


Fig.2 Concentration-time profiles of ^{68}Zn and endogenous zinc in the plasma following intravenous bolus injection of ^{68}Zn

The dose of ^{68}Zn was 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Each point represents the mean \pm S.E. of 3 rats.

急速静脈内投与12時間、24時間後の安定同位体の臓器分布を比較すると、亜鉛は肝臓、脾臓、すい臓、腎臓、十二指腸、空腸、回腸に移行することが明らかとなった。他の臓器に比べて、精巣への移行は低く、脳への移行はほとんど認められなかった。

亜鉛の消化管吸収特性を明らかにする目的で、摂食条件下および絶食条件下のラットに亜鉛安定同位体 5 mg/kgあるいは 1 mg/kgをそれぞれ経口投与し、血中濃度推移を測定した。絶食条件下の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 1 mg/kg で $62.2 \pm 10.9 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 、5 mg/kgで $202.2 \pm 26.1 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ であった。亜鉛の吸収率はそれぞれ 32.4%, 21.1% であり、投与量の増大にともない、亜鉛の吸収率は低下した。一方、摂食条件下における AUC は 1 mg/kg で $20.0 \pm 1.39 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 、5 mg/kgで $142.9 \pm 33.2 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ であり、吸収率はそれぞれ 10.4% と 14.9% であった。絶食条件下の場合とは逆に、摂食条件下では、投与量の増大にともない、亜鉛の吸収が増大することが明らかとなった。

小腸からの亜鉛吸収に関する速度論パラメーターを明らかにする目的で、*in situ* closed loop 法を用い、亜鉛の消化管内投与後の吸収について検討した(Fig.3)。0.12 mg/kg (低投与量) を投与した場合、血漿中亜鉛濃度は投与後90分で最高濃度に到達し、その後、徐々に減少した。0.58 mg/kg (中投与量) および 2.9 mg/kg (高投与量) 投与時においても、最高濃度は投与後 90 分であったが、0.12 mg/kg 投与時とは異なり、血漿中亜鉛濃度は投与後 240 分まで持続的にほぼ一定の値を示した。0.58 mg/kg 投与時の AUC は 0.12 mg/kg 投与時の 4.75倍であり、投与量と AUC との

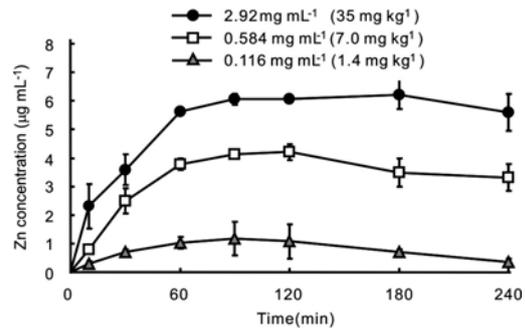


Fig.3 Plasma concentration-time profiles of zinc after introduction of solution containing various concentrations of zinc into small intestinal loops Each point represents the mean \pm S.E. of 4 rats.

間に比例関係が成立した。しかしながら、2.9 mg/kg 投与時の AUC は 0.58 mg/kg 投与時の AUCの1.6 倍であり、AUC は投与量に比例しなかった。以上、摂食状態のラットに経口投与した場合と同様、消化管からの亜鉛吸収は高用量投与時に飽和することが明らかとなった。

3) Caco-2細胞および単離ラット腸管粘膜を用いた亜鉛の*in vitro*透過性

培養細胞における亜鉛の担体輸送を明らかにする目的で、Caco-2 細胞単層膜を用いて亜鉛透過性の検討を行った。亜鉛添加濃度の増大に伴って、みかけの透過係数 P_{app} は低下し、亜鉛の Caco-2 透過に非線形性が確認された。DNP 前処理あるいは低温条件下で、亜鉛の Caco-2 透過性は低下し、プロファイルは添加濃度に対して直線を示し、非線形性が消失した (Fig.4)。これらの知見は Caco-2 細胞単層膜に対する亜鉛透過には輸送担体が介在する可能性を示唆している。そこで、飽和成分の亜鉛輸送に Michaelis-Menten 式を仮定し、速度論的解析を行った。ミカエリス定数 K_m 、最大輸送速度 V_{max} 、受動輸送の透過係数 K_d はそれぞれ、11.7 μM 、31.8 $\text{pmol}/\text{min}/\text{cm}^2$ 、 $2.37 \times 10^{-6} \text{cm}/\text{sec}$ であった。

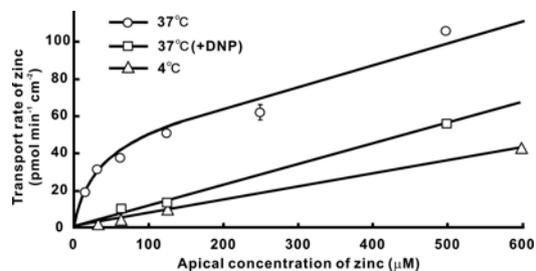


Fig.4 The transport profiles of zinc across Caco-2 cell monolayers

The concentration-dependent transport of zinc was determined under the various conditions. Each point represents the mean \pm S.E. of 3 experiments.

Caco-2 細胞層の透過性をラット小腸各部位における亜鉛の粘膜透過性と比較するため、*in vitro* diffusion chamber system 法を用い、ラットより単離した十二指腸、空腸、回腸粘膜に対する亜鉛透過性を評価した。Caco-2 における透過プロファイルと同様、非線形性が確認された。十二指腸における K_m は $12.1 \mu\text{M}$ であり、空腸 ($10.0 \mu\text{M}$) および回腸 ($10.0 \mu\text{M}$) よりもわずかに高い値を示した。また、十二指腸における V_{\max} は $29.4 \text{ pmol/min/cm}^2$ であり、空腸 ($40.9 \text{ pmol/min/cm}^2$) および回腸 ($40.6 \text{ pmol/min/cm}^2$) よりも小さい値であった。 K_d は十二指腸において $3.47 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 、空腸において $1.98 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 、回腸において $2.53 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ で、十二指腸における値が最も大きかった。

ラット消化管各部位における亜鉛トランスporter および metallothionein 遺伝子の発現を明らかにするために、Real-time PCR 法を用い、各遺伝子の発現を評価した。ZIP4 mRNA の発現量に消化管の部位差は認められなかった。ZIP5 mRNA は十二指腸で発現が高く、回腸で低かった。ZnT1 に関しては大きな部位差は認められなかったが、空腸における発現量がわずかに高かった。これらの発現量の部位差と消化管各部位における最大輸送速度 V_{\max} との間には一定の関係は認められなかった。本知見は亜鉛の消化管吸収に対して、ZIP4, ZIP5, ZnT1 のいずれかの寄与が特に大きいわけではなく、これらの輸送担体が協奏的に関与して、亜鉛が吸収されることを示唆する結果と考えている。

次に、MT-1 および MT-2 の mRNA の消化管各部位における発現量を測定した。MT-1 および MT-2 の発現はともに空腸において高いことが明らかとなった。これは MT-1 および MT-2 の発現量が最大輸送速度と逆相関することを示しており、小腸粘膜の亜鉛の透過に対して、MT が何らかの役割を果たしている可能性を示唆していると考えられる。

本研究で検討したラット小腸粘膜における輸送担体の発現量の差は決して大きいものではない。亜鉛の消化管吸収における各輸送担体の寄与・役割をより詳細に評価するためには、亜鉛の前投与等により各輸送担体の発現量を大きく変動させた場合の透過性、吸収性の変化を系統的に検討する必要があると考えられる。今後の研究ではこのような課題を検討したいと考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

- ① Tohru Yasuno, Hiroki Okamoto, Miho Nagai, Shunsuke Kimura, Takanori Yamamoto, Kozue Nagano, Tomoyuki Furubayashi, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto, *In vitro* study on the transport of zinc across intestinal epithelial cells using Caco-2 monolayers and isolated rat intestinal membranes, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 査読有り, Vol. 35, No.4, 2012, pp.588 - 593.
- ② Tohru Yasuno, Hiroki Okamoto, Miho Nagai, Shunsuke Kimura, Takanori Yamamoto, Kozue Nagano, Tomoyuki Furubayashi, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto, The disposition and intestinal absorption of zinc in rats, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 査読有り, Vol.44, No.3, 2011, pp.410 - 415.

[学会発表] (計5件)

- ① 妹尾彩香, TNBS 誘発大腸炎モデルに対する亜鉛の治療効果、日本薬剤学会第27年会、2012年5月26日、神戸国際会議場(神戸市)
- ② 永井美帆、亜鉛及び亜鉛関連化合物の消化管吸収性の評価、日本薬学会第131年会、2011年3月29日、ツインメッセ静岡(静岡市)
- ③ 山本貴紀、亜鉛の体内動態と Transporter (ZIP) との機能的関連、第2回メタロミクス研究会、2010年11月3日、京都薬科大学(京都市)
- ④ 山本貴紀、ラットにおける亜鉛の吸収及び分布とトランスporter (ZIPs) との関係、日本薬物動態学会第25年会、2010年10月8日、大宮ソニックホール(さいたま市)
- ⑤ 山本貴紀、亜鉛の体内動態と Transporter (ZIP) との機能的関連Ⅱ、日本薬剤学会第25年会、2010年5月14日、徳島県郷土文化会館(徳島市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂根 稔康 (SAKANE TOSHIYASU)
京都薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：50215638

(2) 研究分担者

山本 昌 (YAMAMOTO AKIRA)
京都薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：00166779