

亜鉛の生体機能と供給源としての チョコレートの可能性

神戸 大朋

(京都大学大学院生命科学研究所・准教授)

1. はじめに

亜鉛 (Zn) は、生体内において鉄に次いで多く存在する微量ミネラルであり、生体内の様々な生理機能に関与している。関与する生理機能の広さは、裏返せば、その欠乏が様々な症状に繋がることを示す。亜鉛欠乏症は栄養不足に苦しむ途上国でのみ生じると思われがちであるが、実際には先進国でも多く見られ我が国においても、国民的な健康課題の一つに挙げることができる。

亜鉛不足を引き起こす原因には、摂取量不足の他、吸収を阻害する医薬品や食品添加物の摂取などがあげられる。欠乏症を呈するのが、若年女性、高齢者、乳幼児に多いことから、亜鉛を効率よく摂取してもらう策として、チョコレート・ココアの摂取を提案したい。チョコレート・ココアには亜鉛のみならず、亜鉛以外の重要な必須ミネラルである銅 (Cu) の含有量も高く、この特徴を利用することで亜鉛と銅のバランスを整えるなど、優れた機能性も期待できる。以下、亜鉛の生理機能と欠乏症の現状を整理すると共に、亜鉛に秘められた健康への普遍的貢献の可能性をチョコレート・ココアの観点から議論したい。

2. 亜鉛の生理機能と欠乏症

亜鉛は、生体内において鉄に次いで多く存在する微量ミネラルであり、酵素の補因子やタンパク質の構造因子として、また細胞内外のシグナル調節因子として機能し、生体内の様々な生理機能に関与している[1]。ヒトでは、遺伝子にコードされているタンパク質の3000種類以上に亜鉛が結合すると試算されており、その数は全タンパク質の10%にも上る[2]。

ヒトでの亜鉛の欠乏症は、1961年にイラン人男性における貧血や低身長症が報告されたことを機に発見された[3]。その事象は不十分な栄養に起因するもの、すなわち食事性亜鉛欠乏であったが、それから半世紀以上が過ぎて栄養状態が大きく改善された今日においても、亜鉛の欠乏は世界的な課題として残っている。米国疾病管理予防センターの報告では、亜鉛はビタミンA、鉄、ヨウ素、葉酸とともに「欠乏しやすい5つの微量栄養素」として位置づけられ、亜鉛の欠乏が毎年80万人の子供の死亡に関わっていると推定されている。

亜鉛欠乏リスクが高い国はアフリカやアジアの途上国が多いが、わが国でも10~30%が亜鉛欠乏のリスクがあるとされており、特に高齢者と乳幼児でリスクが高くなっている[4]。このような状況を受けて、2017年3月に「低亜鉛血症」に対する治療薬が承認され、鉄の欠乏症（貧血）と同じように、亜鉛欠乏が医薬品で治療できるようになった。2018年には日本臨床栄養学会より「亜鉛欠乏症の診療指針2018」が公表されたが、その中で亜鉛欠乏の病態として、一般によく知られる味覚障害のほかに皮膚炎・脱毛、貧血、発育障害、さらには易感染性、すなわち免疫機能の低下も挙げられている(図1)[5]。

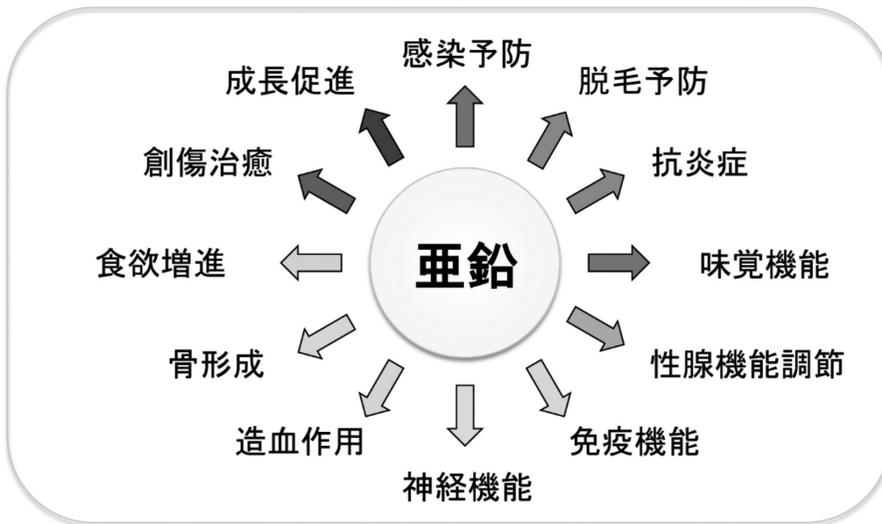


図1 亜鉛の持つ多様な生理機能

3. 乳児の健康と亜鉛

日本での亜鉛の摂取推奨量は、成人女性で8mg/日、成人男性で11mg/日であるのに対し、乳児では2~3mg/日に設定されている。乳児の推奨量は、体重換算で成人の約3倍にもなるが、これは乳幼児の著しい成長により多くの亜鉛が必要であることを示している。同じことは胎児にも当てはまり、妊婦、授乳婦にはそれぞれ+2mg/日、+4mg/日の付加が推奨量として設定されている。

栄養を母乳に依存する乳児において、母乳中の亜鉛が健康な発育に不可欠であることは言うまでもない。実際に母乳中の亜鉛濃度は、乳児の発育に必要な亜鉛量を供給するため、優れた生体応答を示し、分娩後の1か月間は母親の血清の3~5倍、その後2か月間も血清亜鉛値より高い値を示すことが知られている[6]。参考に、母親が食事から摂取した亜鉛が乳腺を経て母乳に分泌され、乳児に供給される経路を図2に示す。

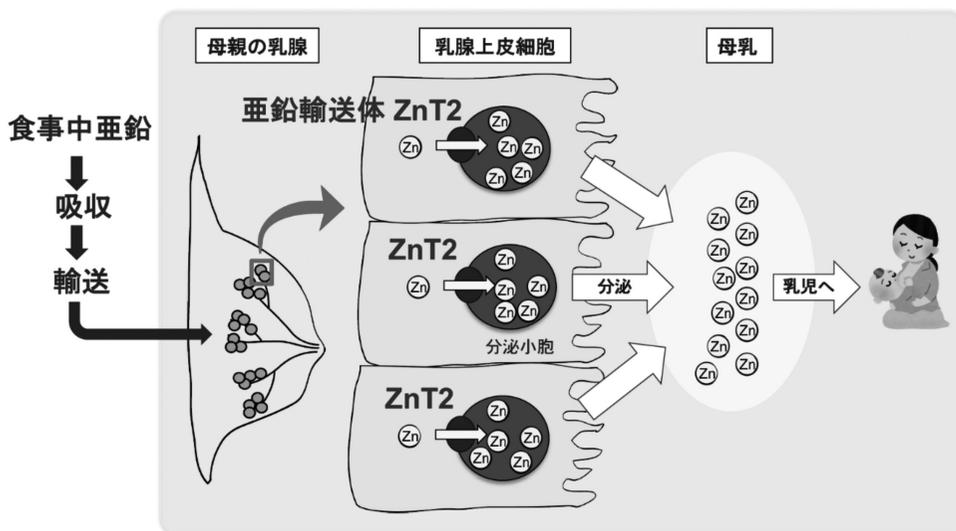


図2 母乳中亜鉛は乳児の健康な発育に不可欠である

母親が低亜鉛母乳を分泌した結果、乳児の亜鉛欠乏症の症状が発生することがある。母乳中に亜鉛輸送する役割は、トランスポーターであるZnT2が担っている。この遺伝子に変異を有する母親の母乳は、低亜鉛母乳となり、この母乳で哺育された乳児には成長遅延や皮膚炎、脱毛、下痢などの症状がみとめられる[7]。母親への亜鉛補充には効果がないが、乳児への亜鉛を補充することで顕著な改善が認められる。

それでは乳児期の一時的な亜鉛欠乏は、将来の健康に影響を及ぼすのであろうか？ラットでの試験であるが、仔ラット分娩後から3週間、亜鉛十分食あるいは亜鉛欠乏食を与えた母ラットに哺育させ、離乳となる4週目からはいずれも亜鉛十分食に戻して成長した仔ラットの健康状態を比較してみると、オスの成長仔ラットにおいて血漿グルコース濃度（血糖値）が有意に高まることが示された(図3)[8]。この結果から、乳児期の亜鉛欠乏を予防することは、その児の将来の健康に重要であると考えられる。

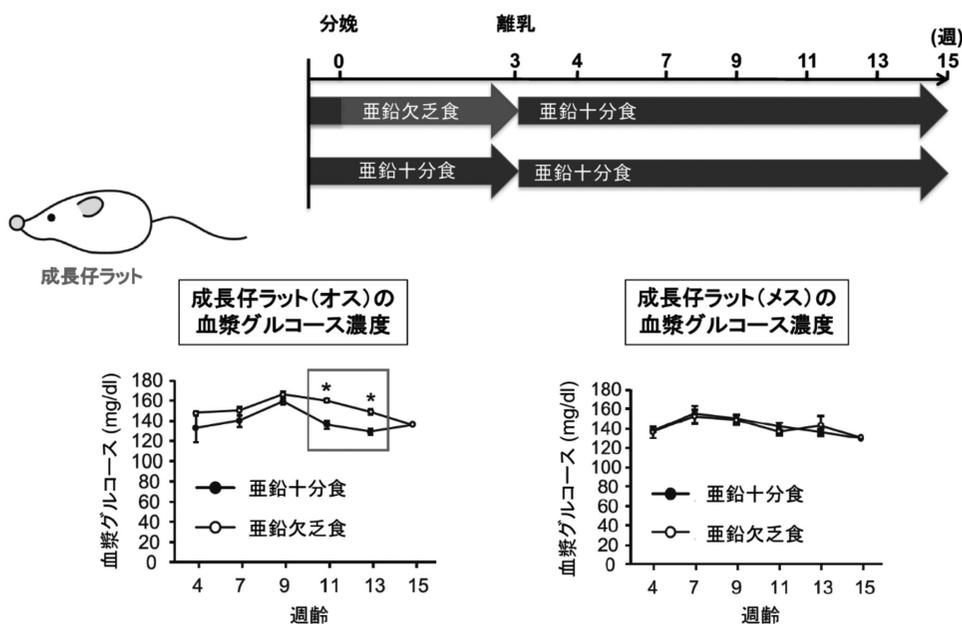


図3 乳児期の亜鉛欠乏を予防することは将来の健康に重要である

京都府下で母乳哺育をしている母親を対象に母乳中の亜鉛量を調査すると、離乳前の母乳の濃度のばらつきは非常に大きく、一部には顕著に低い値が確認された。また、現在、全出生の約9.6%が早産児と推定されるが、早産児は十分に亜鉛を蓄積する前に出生されるため、亜鉛欠乏に陥るリスクが高い[9]。初産年齢の高齢化に伴ってこの割合はさらに高くなると考えられるため、乳児期の亜鉛栄養には十分な注意が必要と考える。現状、食事摂取基準に対する亜鉛摂取量の充足率は妊婦、授乳婦とも100%には大きく及ばず、そのギャップを埋めて乳児期の亜鉛欠乏を防ぐことは、国民の健康における重要な課題である。

4. 亜鉛栄養改善におけるチョコレート・ココア活用の可能性

先に述べた通り、日本人の10~30%が亜鉛欠乏のリスクがあるとされており、その改善は重要な課題である。医薬品が認可されたとはいえ、やはり基本となるのは日々の栄養、食品の摂取による

予防であり、以下、二つの視点からチョコレート・ココアの活用の可能性を述べたい。

4-1. 亜鉛補充の目的での活用

2020年に改定された食事摂取基準では、2015年度版から亜鉛摂取の推奨量が一部の区分で引き上げられて成人女性で8mg/日、成人男性で11mg/日となっている。一方、日本食品成分表で公開されている食品中の亜鉛含量に目を向けると、牡蠣などの魚介類や豚レバーなどの肉類と並んで、ピュアココア（7.0mg/100g）も亜鉛を多く含む食品であることが公表されている。これはココアの元になるカカオに亜鉛が多く含まれるためであり、同じくカカオを主原料としたチョコレート、特にカカオ分が多いチョコレートも亜鉛の優良な共有源になることが期待できる。

ココアやチョコレートはそれ自体が主食とはならないものの、嗜好食品として年齢・性別を問わずに好まれる食品であり、食事摂取基準と実際の摂取量のギャップを、幅広い世代で埋める役割を期待したい。亜鉛は多くの生理機能に関わっており、その欠乏が様々な症状に繋がることはこれまでに述べたとおりであるが、裏返せば亜鉛を積極的に摂取することは、多くの症状の緩和もしくは予防に役立つと言える。

また、亜鉛は加齢黄斑変性の予防に役立つことが示されている。加齢黄斑変性は日本人の中途失明原因の第4位、欧米では第1位の原因となる疾患であり、50歳以上の人の約1%が発症し、高齢になるほど発症率が高まる。高齢化が進行し、健康寿命の延伸が課題である我が国において失明者の抑制は重要な課題である。

亜鉛の吸収において小腸上皮細胞における亜鉛輸送体ZIP4の発現調節が深く関わっており（図4）、ZIP4の発現を高める食品因子が亜鉛吸収効率を改善することができる[10]。カカオに含まれる成分にその効果があるかどうかは十分な解析が行われていないが、今後の研究を期待したい。

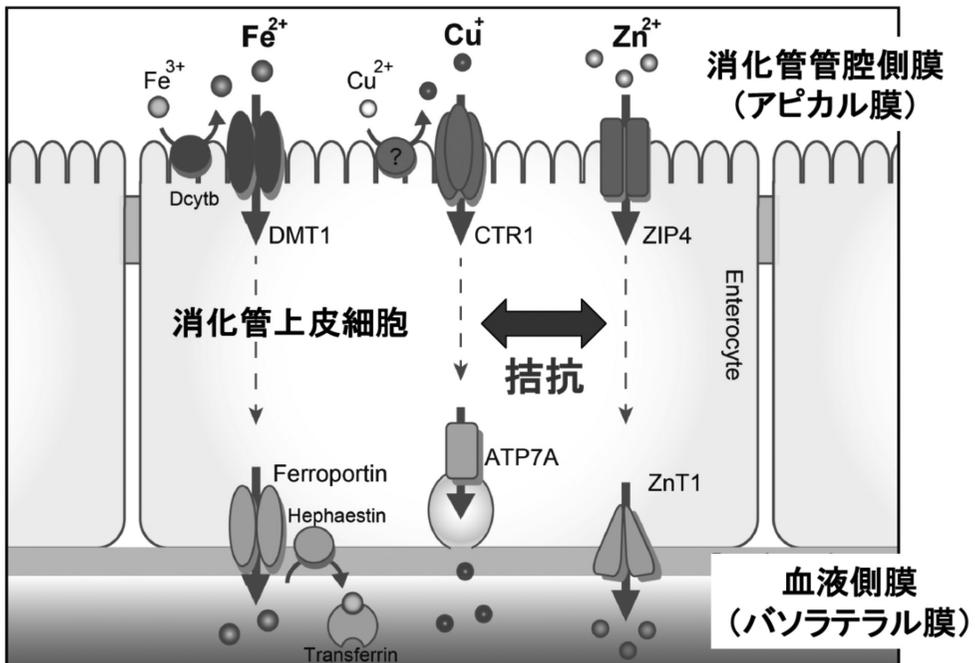


図4 小腸上皮細胞において亜鉛と銅の吸収は拮抗する

4-2. ミネラルバランス（亜鉛・銅）を整える目的での活用

これまで亜鉛という単独成分の視点から述べてきたが、最後に他の微量栄養素とのバランスという視点からも考察したい。

欧米では、亜鉛含有の入れ歯安定剤の継続的長期使用により、銅欠乏（貧血）が引き起こされることが報告されている[11]。実は小腸上皮細胞における亜鉛と銅の吸収は拮抗しており(図4)、どちらかが過剰になった場合に、もう一方の吸収が阻害されて欠乏リスクが高まるという関係にある。食事摂取基準では、亜鉛と銅のバランスはおよそ10:1となっており、両者をバランスよく摂取することが重要である。

カカオの亜鉛と銅の含量を比較すると、カカオマス100gあたりで亜鉛が4.6~5.0mg、銅が2.4~2.6mg（いずれも日本食品分析センター調べ）と、おおよそ2:1のバランスで含まれている。つまり、亜鉛の補給にココア・チョコレートを取り入れることで銅も同時に摂取することができるため、銅の欠乏を予防することも可能となる。実際に、亜鉛含有製剤の過剰使用で顕著な銅の欠乏を示した透析患者に対してピュアココアの投与を行うことで、改善が認められた症例報告も多数なされている。

5. おわりに

生体における亜鉛の役割と欠乏症の現状、およびその改善に対するココア・チョコレートの可能性について述べてきた。高齢化が進み、生体としての寿命と健康寿命のギャップ縮小がますます重要となる日本において、様々な生理機能を担う亜鉛の欠乏状態を改善することは、非常に大きな課題であると言える。年代、性別を問わず愛され、亜鉛を多く含むココア・チョコレートが上手に生活に取り入れられ、人々の健康増進に役立てられることを期待したい。

参考文献

1. 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
2. Andreini, C., Banci, L., Bertini, I., and Rosato, A. (2006) Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 5, 196-201
3. Prasad, A. S., Halsted, J. A., and Nadimi, M. (1961) Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 31, 532-546
4. Kumssa, D. B., Joy, E. J., Ander, E. L., Watts, M. J., Young, S. D., Walker, S., and Broadley, M. R. (2015) Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep* 5, 10974
5. Kodama, H., Tanaka, M., Naito, Y., Katayama, K., and Moriyama, M. (2020) Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol S* 21, 2941
6. Lonnerdal, B. (2007) Trace element transport in the mammary gland. *Annu Rev Nutr* 27, 165-177
7. Itsumura, 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

8. 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
9. 小原隆史, 小松なぎさ, 逸村直也, 神戸大朋, 武藤雄一郎, 西原卓宏, 平井克樹, 右田昌宏. (2016) 母体ZnT2遺伝子変異に基づく低亜鉛母乳による亜鉛欠乏性皮膚炎. *日本小児科学会雑誌* 120, 1649-1656
10. Hashimoto, A., Ohkura, K., Takahashi, M., Kizu, K., Narita, H., Enomoto, S., Miyamae, Y., Masuda, S., Nagao, M., Irie, K., Ohigashi, H., Andrews, G. K., 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
11. Doherty, K., Connor, M., and Cruickshank, R. (2011) Zinc-containing denture adhesive: a potential source of excess zinc resulting in copper deficiency myelopathy. *Br Dent J* 210, 523-525