
Review Article

亜鉛不足の現状：早期発見・早期介入の必要性

安田 寛

ら・べるびい予防医学研究所

**The Situation of Zinc Deficiency:
Early Assessment and Intervention Are Essential**

Hiroshi Yasuda, Ph.D.

La Belle Vie Research Laboratory

Abstract

The importance of zinc for human health has been recognized since the early 1960s, but today there is little concern about zinc deficiency in developed countries. We measured the zinc concentration in hair from 28,424 Japanese subjects (18,812 females and 9,612 males) and found that 1,754 individuals (6.17 %) had zinc concentrations lower than the -2 standard deviations level (86.3 ppm) of its control reference range, which qualifies as zinc deficiency. A considerable proportion of elderlies and children (20 % or more) were found to have marginal to severe zinc deficiency. A minimum zinc concentration of 9.7 ppm was observed in a 51-year-old woman; this concentration was approximately 1/13 of the mean reference level. The prevalence of zinc deficiency in adults increased with aging from 1-2 % in the young to a peak of 19.7 % in the 8th decade of life, and decreased to 3.4 % or less in the longevities above 90-year-old. The prevalence of zinc deficiency in children aged 0-9 years was 29.9 % in males and 33.8 % in females.

In the study for 1,967 children with autistic disorders (1,553 males and 414 females), 584 individuals (29.7 %) were found deficient in zinc, and its deficiency rate in infantile group aged 0-3 years was 43.5 % in male and 52.5 % in female. Next to zinc, 347 (17.6 %) and 114 (5.8 %) individuals were deficient in magnesium and calcium, and 2.0% or less in the other essential metals such as iron, copper or manganese. In contrast, 339 (17.2 %), 168 (8.5 %) and 94 (4.8 %) individuals were found suffering from high burden of aluminum, cadmium and lead, and 2.8 % or less from mercury and arsenic burden. These findings suggest that infantile zinc deficiency and toxic metal burdens may epigenetically play pivotal roles as environmental factors in the pathogenesis of autism spectrum disorders (ASDs) and that metallomics approach helps lead to early screening and intervention/treatment of the neurodevelopment disorders.

This review demonstrates that infant and elderly are liable to zinc deficiency and that many infants with autistic disorders are suffering from zinc deficiency and toxic metal burdens,

連絡先：安田 寛

ら・べるびい予防医学研究所

〒103-0006 東京都中央区日本橋富沢町8-4

TEL : 03-5614-2711

E-mail : yasuda@lbv.co.jp

受付日：平成28年7月29日

受理日：平成28年7月29日

suggesting the presence of “infantile time window” in neurodevelopment and probably for therapy. These findings suggest that early assessment and intervention of zinc deficiency is possibly effective for infants with autistic disorders and essential for normal development, health and longevity.

Key words : zinc deficiency, toxic metal burdens, metallomics analysis, elderly, aging, infant, neurodevelopment, autism spectrum disorders, epigenetic, infantile time window, early assessment, intervention/treatment, evidence-based micronutrients therapy, health longevity

はじめに

ヒトの健康における微量元素「亜鉛」の重要性は1960年代初頭から認知されてはいたが、飽食の時代を迎えている先進諸国では、亜鉛欠乏への関心はきわめて低い状況にある。「亜鉛」は、体内で300種以上の酵素活性と1,000種以上の転写因子の制御に、そして、遺伝子発現にも欠かせない必須微量栄養素であり、核酸／たんぱく質合成、細胞代謝、細胞分裂・増殖・修復・再生などさまざまな生命活動の根幹にかかわる必須微量元素である^[1~4]。また、生体組織の細胞内亜鉛レベルを保持するために、「亜鉛輸送たんぱく質」が20種以上も存在することが明らかにされ^[5,6]、細胞内亜鉛レベルがそれぞれの確にコントロールされて、生命活動が維持されていることが明らかになってきた。

我国では、長野県の臨床医、倉澤隆平先生が、永年にわたって「成人高齢者での亜鉛欠乏」問題について精力的に学術・啓蒙活動を続けておられる^[7]。しかしながら、社会的に注目度の高い「再生医療・遺伝子治療」などのいわゆる「先進医療・先端科学」のほうに目が向けられて、生命活動に欠かせない微量栄養素「亜鉛」の医学的重要性に目を向ける人はきわめて少ないのが実情である。

亜鉛欠乏は、味覚障害・食欲不振・視力低下・傷修復の遅延・インポテンツなど「老化現象」の諸症状のほか、成長遅延、免疫異常、褥瘡、神経発達異常、神経変性疾患などさまざまな病態と関連することが知られている^[1~4]。しかしながら、戦中・戦後の食料難の時代ならいざ知らず、豊富な食料・食品で満ちあふれている我国では、亜鉛欠乏などあり得ないと考える人が大多数のようである。

とはいえ、ミネラルの供給源である野菜に含まれる鉄・亜鉛・マグネシウムなどのミネラル含有量が、以前の同じ野菜の数分の1位しか含まれていないこと、さらには、我国のみならず世界の耕作地土壌の微量ミネラル含有量が著しく減っていること（Fig. 1）に、注視したい。

ら・べるびい予防医学研究所では、これまでに、累計13万人を超える日本人の毛髪サンプルを用いて、体内ミネラル（亜鉛・マグネシウムなどの必須ミネラル13元素、水銀・カドミウムなどの有害金属6元素など、計26元素）を、誘導結合プラズマ質量分析機（ICP-MS）を使って網羅的に一斉検査・解析し、健康・疾病との関連を研究してきた^[8~13]。本総説では、2万8千余名の検査データに基づき、現代日本人での亜鉛不足の実情を調べた結果^[14,15]

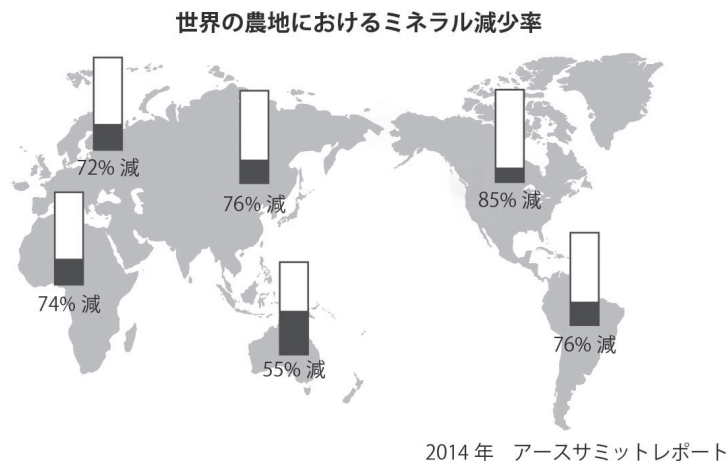


Fig. 1 世界の農地におけるミネラル減少率

を紹介し、その対策の必要性についても考察する。

生体ミネラル検査

人体の亜鉛栄養状態を調べるには、病院で利用されている血清亜鉛濃度検査には限界があり、食事からの亜鉛摂取以外の諸要因(低アルブミン血症、感染、ストレス、妊娠、菜食主義者、経口避妊薬の使用など)の影響を受け、亜鉛値が低くなることが知られている。加えて、血清亜鉛濃度値は、食事・採血時刻の影響を受けて、日内変動を示すことも知られている^[16]。さらに、亜鉛は細胞内ミネラルとして機能しているので、軽度の亜鉛不足状態にあっても、血清亜鉛濃度はホメオスタシス制御メカニズムにより正常域内に留まり^[17]、細胞内亜鉛状態を反映するとは限らないことが知られており^[18,19]、血清・血漿中亜鉛濃度を指標とする既存の臨床検査では、亜鉛の栄養状態を的確に測るのは困難であると言われている^[20,21]。

他方、亜鉛の過剰摂取が銅・鉄不足などの体内ミネラルのアンバランスを惹き起すこと、また、亜鉛不足が有害金属の解毒・排出能を低下させ、カドミウム・鉛などの体内蓄積を惹き起すこと等、各種ミネラル間のさまざまな相互作用も知られている。これらの所見は、亜鉛・銅・鉄に留まらず、必須のミネラル13元素に加えて、水銀・カドミウム・鉛などの有害金属等々、体内に存在する微量元素を網羅的に一斉検査・解析すること(メタロミクス解析)が必要であることを示している。

誘導結合プラズマ質量分析機(ICP-MS)を用い

る高感度・高信頼度の微量元素分析法の進歩によって、人体内の必須ミネラルの慢性的な欠乏を検出することが可能になっている^[22,23]。かくして、信頼性の高いICP-MS法を用いることによって、必須ミネラル・有害金属など数十種の体内微量元素の動態と疾患・症状との関連を網羅的に解析する「臨床メタロミクス解析研究」を行うことも可能になっている^[8~13,24~27]。

本総説では、日本人における亜鉛不足の現状を調べる目的で、0~100歳までの男女計28,424名を対象として、頭髮試料中の亜鉛濃度を測定し、男女別・年代別に解析した結果^[14]を中核に、自閉症など発達障害児での亜鉛不足の実態^[15]をも踏まえて、我国における亜鉛不足の実情とその対策の必要性について論じたい。本総説が、エビデンスに基づく微量栄養素補充による予防医学・未病医学への道を拓き、健康長寿&医療費削減につながるならば幸甚である。

我国における亜鉛不足の現状^[14]

日本人28,424人(女性18,812人と男性9,612人；年齢範囲：0~100歳)を対象として、毛髪中の亜鉛濃度を測定した(Fig. 2)。毛髪亜鉛濃度の対数表示値のヒストグラムは、低濃度側で尾を引く正規分布を示した。28,424人の被験者のうち1,754人(6.17%)が基準平均値の-2標準偏差(S.D.)レベル(86.3 μg/g (ppm))を下回る亜鉛濃度を示し、亜鉛不足と判定された(Fig. 3)。最低亜鉛濃度の9.69 ppmは51歳女性で検出され、この値は基準

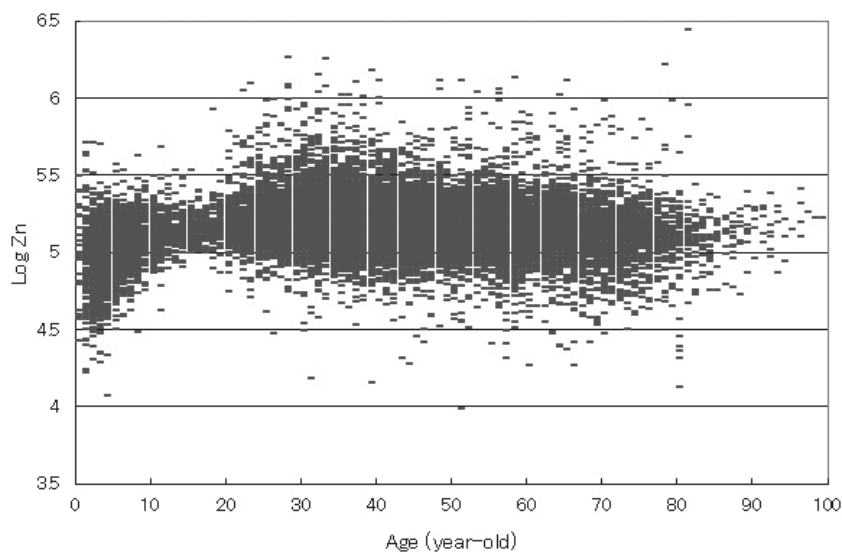


Fig. 2 日本人被験者 28,424人における年齢別の毛髪亜鉛濃度の分布
各点は個々の被験者の年齢(横軸)と亜鉛濃度(ng/g (ppb))の対数値(縦軸)

平均値のおよそ1/13であった。成人男性における亜鉛不足の割合は、20歳代での2.0%から順次、4.2、6.0、9.7、11.6%、そして15.1% (70歳代)へと加齢とともに高くなり、80歳を超える年代では、9.3%もしくはそれ以下にまで低下した(Fig. 4)。成人女性では、20歳代での1.3%から順次1.5、1.9、3.6、8.5、15.4%、そして80歳代で19.7%のピークに達した後、90歳を超えた長寿者での亜鉛不足比率は3.4%へと著減した(Fig. 4)。亜鉛濃度と年齢との間には、男女ともに、統計学的に有意な負の相関($r = -0.12$ & -0.14 ; $p < 0.001$)が見られた(Fig. 5)。

0～9歳小児での亜鉛不足の割合は、男児29.9%、女児33.8%であり、成人群での最高値19.7%よりも高かった。特に、0～4歳幼児での亜

鉛不足の頻度は36.5%と47.3%であり、2～3歳児では50%を超える高い比率も見られた(Fig. 6)。加えて、小児の年齢と亜鉛濃度の間には、有意な正の相関が見られ($r = 0.298$, $p < 0.0001$)、10歳を超える辺りでプラトーになった。

これらの所見は、幼少児が高齢者よりもさらに亜鉛不足に陥りやすいことを示しており、亜鉛不足の早期発見と、その対策としての早期介入が子どもたちの健全な発育・発達と成長に必要であることを示唆している。

自閉症児における亜鉛不足とミネラルアンバランス

1) 亜鉛不足^[15]

自閉性障害のある0～15歳の子ども1,967人(男児1,553人、女児414人)を対象にした調査研究

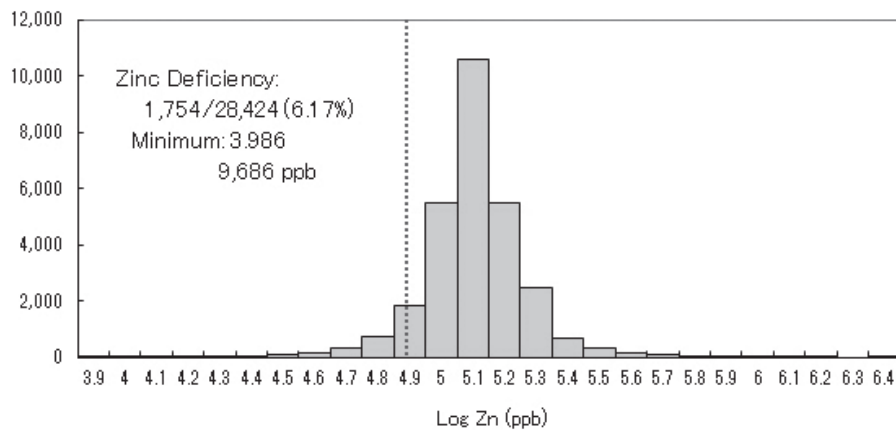


Fig. 3 日本人被験者28,424人における毛髪亜鉛濃度のヒストグラム
破線は亜鉛不足判定ライン(基準範囲の-2 S.D.値89.3 ppm、Log Zn = 4.936)

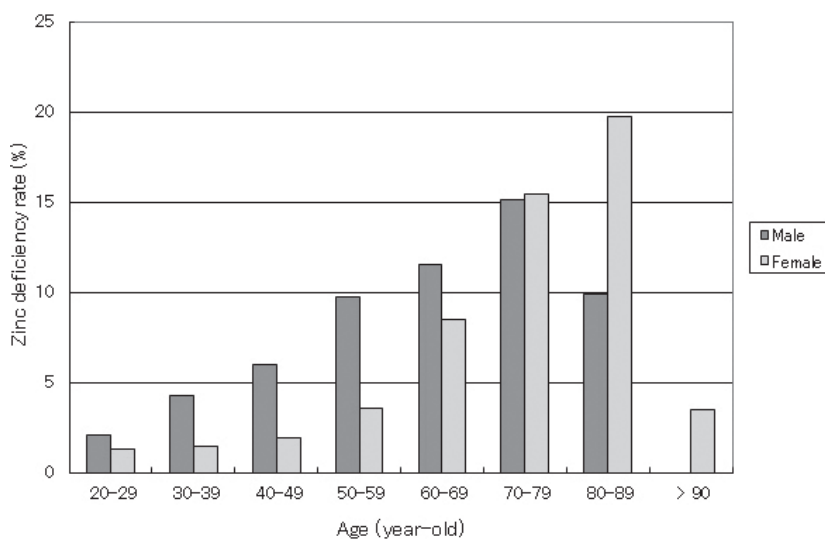


Fig. 4 成人被験者における男女別・年代別の亜鉛不足の頻度(N = 25,500)

で、自閉症状と幼児期の亜鉛不足との間に注目すべき関連があることが示唆された。自閉症児の亜鉛濃度ヒストグラムは、低濃度域に裾をのぼす非対称型の分布を示し、584人(29.7%)が基準範囲(86.3～193 ppm)よりも低い亜鉛値を示した(Fig. 7)。なかでも、0～3歳の幼児群での亜鉛不足の頻度は、男児で43.5%、女児で52.5%と高く(Table 1)、10歳を超えると障害児でも3.3%、3.5%と低率になり、不足の程度も軽いものであった(Fig. 8)。これらの結果は、自閉症児の亜鉛不足に“Infantile Time

Window”が存在することを示唆している。なお、自閉症児での最低亜鉛濃度：10.7 ppmは2歳の男児で見られ、この値は基準平均値の約1/12に相当した。

これらの知見は、乳幼児期の亜鉛不足が自閉症発症にエピジェネティックに関与している可能性を示し^[12, 13, 15, 28～32]、さらに、不足している亜鉛を補充する栄養学的な介入・治療への期待が持てることを示唆している^[31, 32]。専門医による臨床研究に期待したい。

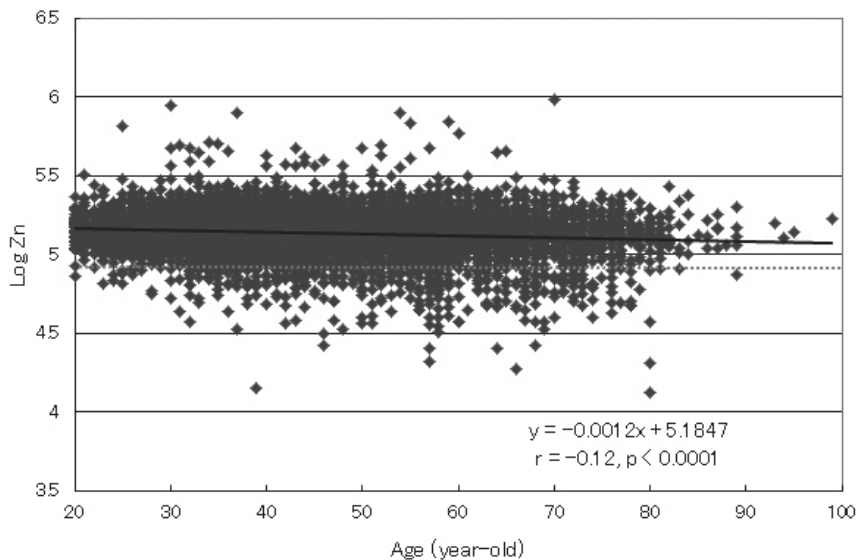


Fig. 5 成人男性における年齢と亜鉛濃度との関係(N = 7,509)
 各点は個々の被験者の年齢(横軸)と亜鉛濃度(ppb)の対数値(縦軸)
 破線は亜鉛不足判定ライン(基準範囲の-2 S.D. 値86.3 ppm、Log Zn = 4.936)
 年齢と亜鉛濃度との間に、有意な負の相関($r = -0.12, p < 0.001$)

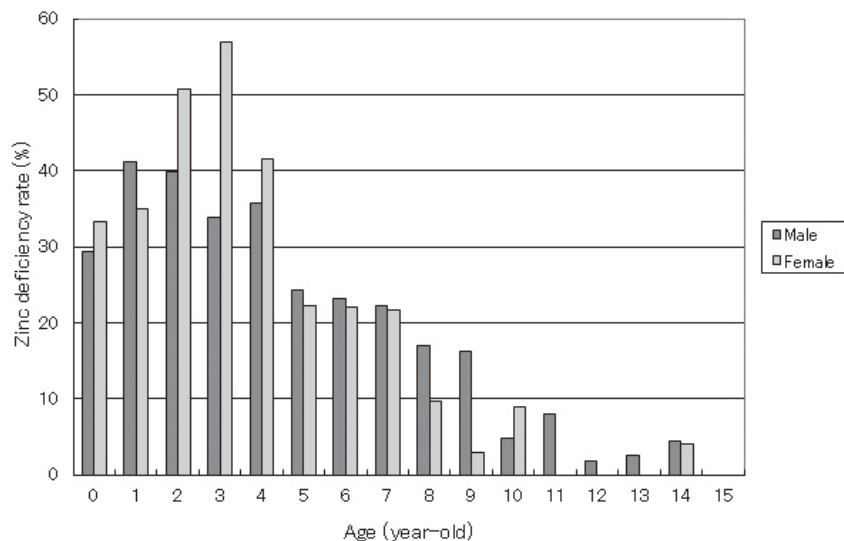


Fig. 6 小児(0～15歳)における男女別・年齢別の亜鉛不足の頻度(N = 2,685)

2) 他の必須ミネラル(Mg、Ca、他)^[12, 13]

亜鉛のほかにも不足しているミネラルはないのか。前述の自閉性障害児1,967人のなかで、347人(17.6%)がマグネシウム不足、114人(5.8%)がカルシウム不足と判定された(**Table 2**)。その他の必須金属(鉄・銅・クロム・マンガンなど)では、不足頻度はいずれも2.0%以下であり、統計学的意味のある比率ではなかった。マグネシウムの不足頻度も0~3歳児で高く(男児:27.0%、女児:22.9%)、亜鉛不足と同じように、幼少児で多く観察された。これらの結果は、自閉症児でのミネラル不足が必須ミネラルに共通して見られるのではなく、亜鉛・マグネシウムに特徴的な所見であることを示している。

3) 有害金属の異常蓄積^[12, 13]

亜鉛・マグネシウムの不足とは対称的に、有害金

属元素の異常な蓄積が自閉症児で多く見られた。なかでも、アルミニウム・カドミウム・鉛の3元素が+2 S.D.を超える異常高値を示す比率が高く、それぞれ、339人(17.2%)・168人(8.5%)・94人(4.8%)であった(**Table 3**)。検出された有害金属の最高値は、各基準平均値のそれぞれ21倍、782倍および57倍に相当するきわめて高い値(79 ppm、5.5 ppmおよび24.9 ppm)であり、脳発達への影響が懸念された。

これら有害金属の異常蓄積は亜鉛不足と関連し、亜鉛濃度と鉛濃度との間には有意な負の相関関係($r = -0.332$, $p < 0.0001$)が見られた(**Fig. 9**)。同様の関係が、亜鉛濃度とアルミニウム・カドミウム濃度との間にも認められた(それぞれ $r = -0.247$ と $r = -0.198$, $p < 0.001$)。これらの結果は、亜鉛が不足すると有害金属が体内に蓄積することを示唆し

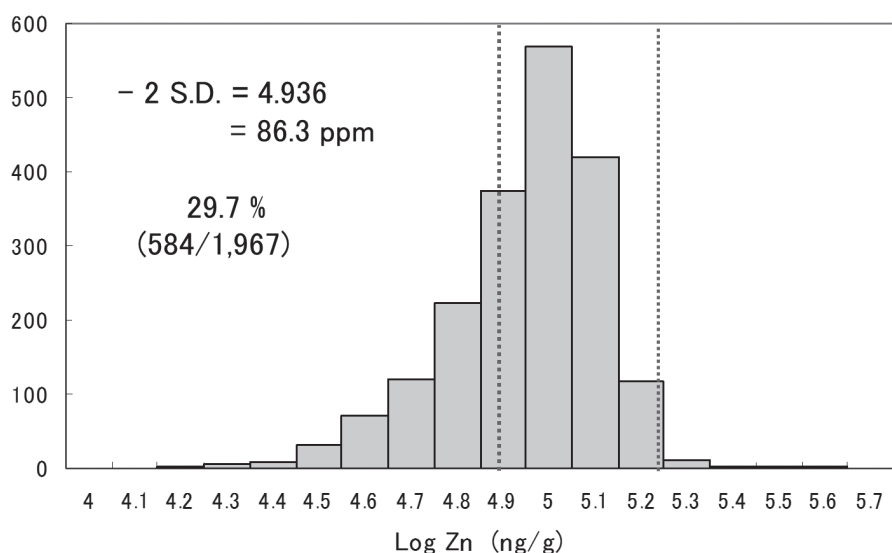


Fig. 7 自閉症児における亜鉛濃度のヒストグラム(N = 1,967)

破線は亜鉛不足判定ライン(基準範囲の-2 S.D.値: 86.3 ppm; Log Zn = 4.936)

Table 1 自閉症児における男女別・年齢層別の亜鉛不足の比率(N = 1,967)

	Age	No.	Number of Cases with Zn Deficiency	Rate (%) of Zn Deficiency	Minimum (ppm)
Male	0-3 year-old	N=577	251	43.5	10.7
	4-9 year-old	N=736	207	28.1	21.3
	10-15 year-old	N=240	8	3.3	66.1
Female	0-3 year-old	N=118	62	52.5	17.3
	4-9 year-old	N=181	52	28.7	35.7
	10-15 year-old	N=115	4	3.5	72.4

ており、亜鉛が有害金属に対抗するミネラルであることを裏付けている。また、亜鉛欠乏食で飼育したマウスの動物実験でも、消化管の亜鉛輸送たんぱく質(Zip-4)の生合成が誘導され^[33,34]、その結果、カドミウムや鉛などの消化管吸収率も高まり、亜鉛不足が有害金属蓄積のリスクを高める要因であることが示されている^[33~36]。

欧米諸国で問題視されていた水銀^[37,38](ワクチン注射剤の殺菌防腐剤「チメロサル」)として使用さ

れていた)に関しては、+2 S.D.を超える異常値を示した比率は2.8%であり(Table 3)、ヒ素(異常蓄積頻度:2.6%)と同じように、統計学的には、自閉症水銀原因説の可能性は我国では低いと考えられた。とはいえ、自閉症児で検出された最高値(水銀、36.3 ppm、ヒ素、1.7 ppm)は平均的レベルの9.3倍と33倍に相当し、その影響を無視することはできない。

亜鉛は、カドミウム・水銀と周期律表同族元素で

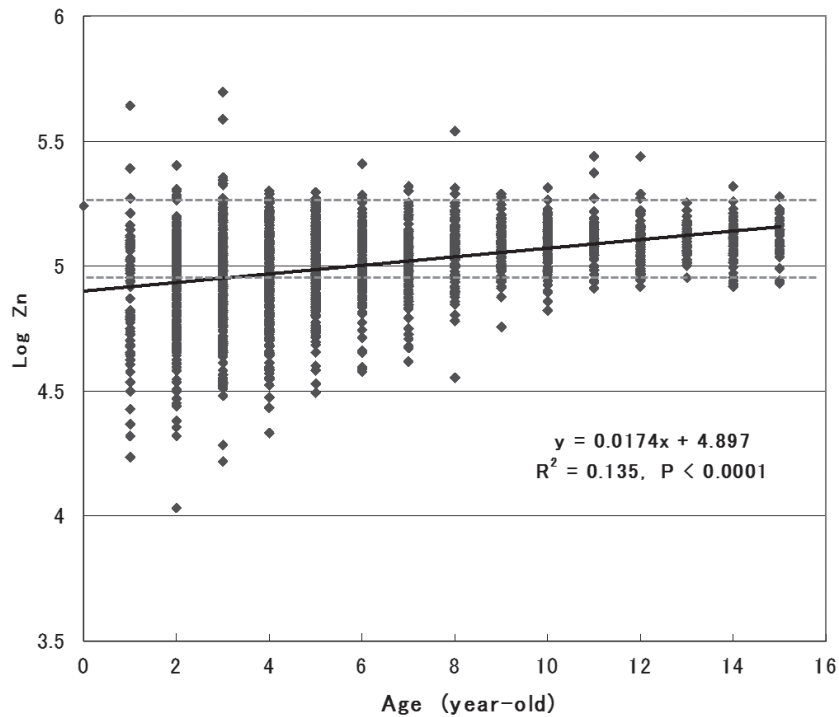


Fig. 8 自閉症児における年齢と亜鉛濃度との関係

各点是个々の小児の年齢(横軸)と亜鉛濃度(ppb)の対数值(縦軸)

破線は亜鉛不足判定ライン(基準範囲の-2 S.D.値86.3 ppm、Log Zn = 4.936)

年齢と亜鉛濃度との間に、有意な正の相関($r = 0.367$, $p < 0.0001$)

Table 2 自閉症児における必須ミネラル不足の比率

Mineral	Number of Cases with Deficiency	Rate (%) of Deficiency
Zn	584	29.7
Mg	347	17.6
Ca	114	5.8
Co	40	2.0
Fe	17	0.9
Cr	12	0.6
Mn	4	0.2
Cu	4	0.2

あり、しかもメタロチオネインの構成・誘導元素でもあるので、化学的にも生物学的にも、有害金属に対抗する特性を有し、それらの解毒・排泄を促す役割をも有している^[13, 31, 32, 35]。それ故に、幼少児期での亜鉛不足は、有害金属の異常蓄積につながるリスクを高め、脳の発達をより一層障害することに注意を喚起したい^[12, 13, 31, 32]。

これらの知見から、幼児期における亜鉛不足と有害金属異常蓄積が、エピジェネティックな環境因子として働き、自閉症関連遺伝子の発現・制御に影響を及ぼしている可能性が高い^[12, 13, 15, 28~32]こと、それ故に、体内ミネラルの動態を網羅的に一斉検査する「メタロミクス検査」が、神経発達障害児のスクリーニング法として、早期発見、ひいては、早期介入・治療・予防につながる可能性があることが示唆された^[12, 13, 31, 32]。

4) ミネラルアンバランスのプロフィール^[12, 13]

Autism Spectrum Disorders (自閉症スペクトラム障害)と称されるように、自閉症には、高機能から低機能に至るまで、社会的コミュニケーションの欠陥・反復的な行動・こだわり・知覚過敏・学習障害など、多彩なスペクトラムが存在する。自閉症児で見いだされたミネラル異常にも、さまざまなタイプの特徴的なアンバランスが見られており、その代表的なミネラルアンバランスのプロフィールを Fig. 10 ~ 14 に示す。最初の症例は、シビアな亜鉛・マグネシウム不足とともに、カドミウムと鉛が異常高値(107 ppb と 8.11 ppm)を示した1歳男児のケースであり、それぞれの平均的レベルのおよそ15倍と19倍に相当する高レベルの蓄積が見られる (Fig. 10)。次の症例 (Fig. 11) はアルミニウムが14倍の異常高値(53.7 ppm)を示した4歳女児のケースで

Table 3 自閉症児における有害金属異常蓄積の比率

Toxic Metal	Number of Cases with High Burden	Rate (%) of High Burden	Maximum (ppm)	Ratio to Reference
Al	339	17.2	79.4	21.1
Cd	168	8.5	5.5	782.0
Pb	94	4.8	24.9	57.4
Hg	56	2.8	36.3	9.3
As	52	2.6	1.7	33.5

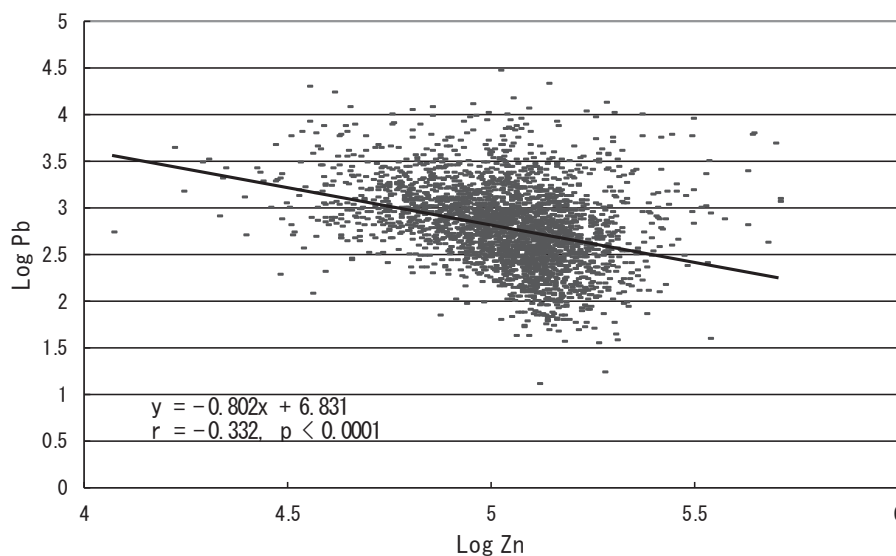


Fig. 9 自閉症児における亜鉛濃度と鉛濃度との間の負の相関
各点は個々の小児の亜鉛濃度(横軸)と鉛濃度 ng/g (ppb) の対数値(縦軸)
亜鉛濃度と鉛濃度との間に、有意な負の相関($r = -0.332, p < 0.0001$)

あり、マンガン(702ppb)や鉄(37.0ppm)との複合汚染も見られる。次は、水銀高値例(40.1ppm: 10-fold level) (Fig. 12)とヒ素高値例(655ppb: 13-fold level)である (Fig. 13)。アルミニウム・カドミウ

ム・鉛の汚染症例に比べて低い頻度ではあるが、それぞれの個体においては、いずれも、脳発達への影響は無視できないレベルである。最後のケース (Fig. 14)は、ナトリウム・カリウムがともに異常

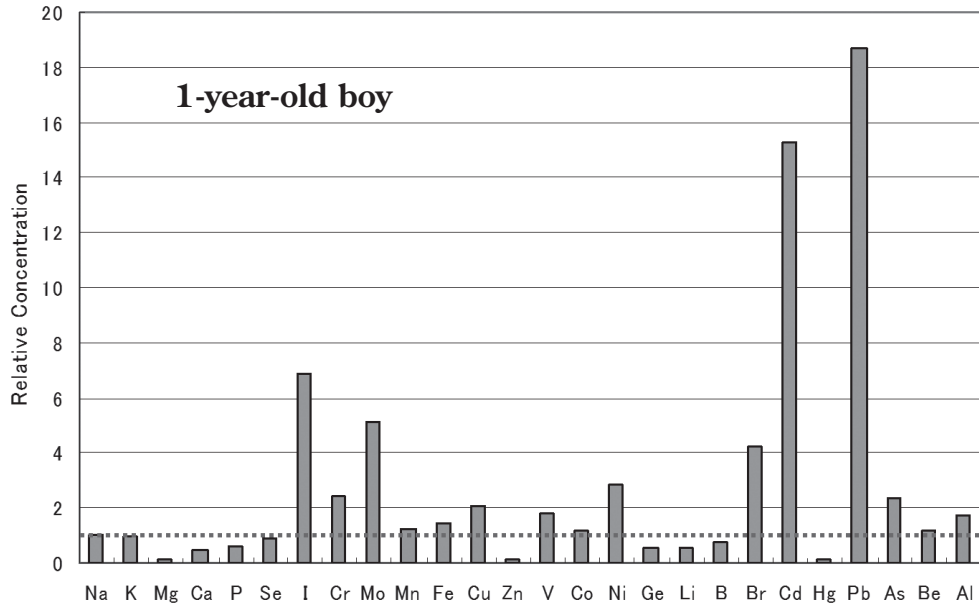


Fig. 10 自閉症児におけるメタロミクスプロフィール(1)：カドミウムと鉛蓄積例
体内ミネラル26元素のプロフィール：縦棒は個々の微量元素の相対濃度；破線は各元素の基準平均値レベル
重度の亜鉛・マグネシウム不足とともに、カドミウム(107ppb：基準平均値の15倍)と鉛(8.11ppm：基準平均値の19倍)の異常蓄積を示す症例(1歳男児)

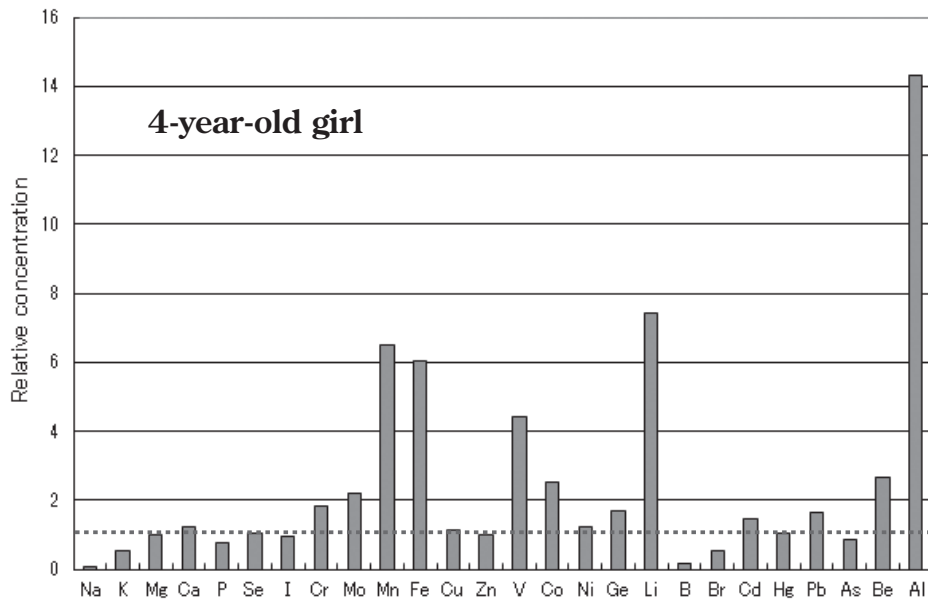


Fig. 11 自閉症児におけるメタロミクスプロフィール(2)：アルミニウム蓄積例
アルミニウム(53.7ppm：基準平均値の14倍)の異常蓄積例(4歳女児)。このケースでは、マンガン(702ppb)、鉄(37.0ppm)、リチウム(12.2ppb)の複合汚染が見られる。

高値を示す症例(血中濃度は恒常的に維持されるので、毛髪濃度に特徴的な所見)であり、副腎皮質ホルモンのミネラルコルチコイドが多量に分泌されている状態と推測されている。本ケースとは対照的に、ナトリウム・カリウムがともに異常低値を示す症例(Fig. 13)もあり、そのようなケースでは、副腎疲弊の状態にあると推測されている。

近い将来、発達障害児の多彩な行動スペクトラムと亜鉛不足・有害金属蓄積などのミネラル異常プロフィールとの関係が解き明かされて、早期発見、ならびに、エビデンスに基づく新たな栄養医学的微量栄養素補充による早期介入・治療への道が拓かれることを願っている。

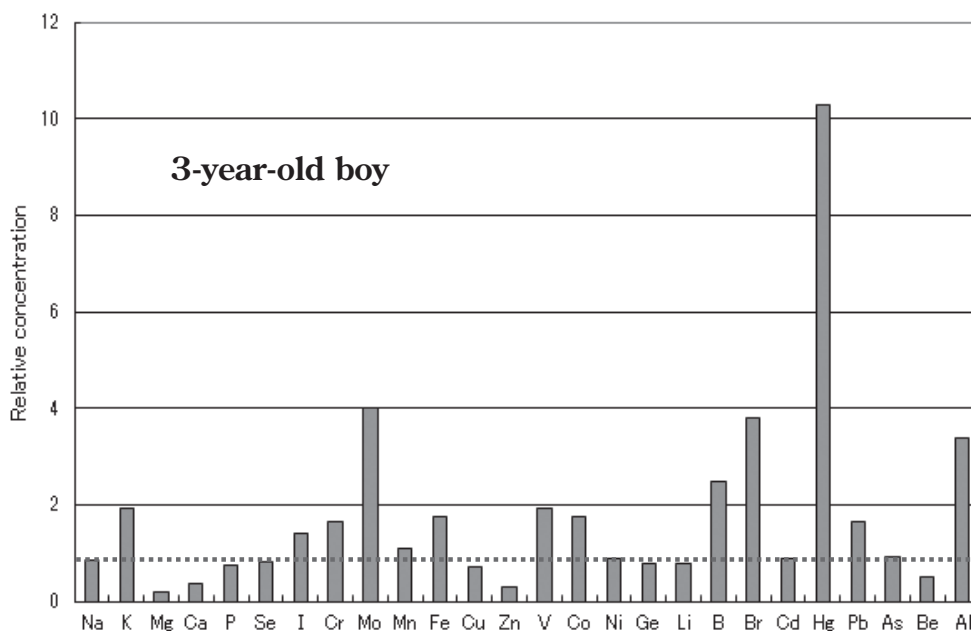


Fig. 12 自閉症児におけるメタロミクスプロフィール(3)：水銀蓄積例
水銀(40.1ppm；基準平均値の10倍)の異常蓄積例(3歳男児)

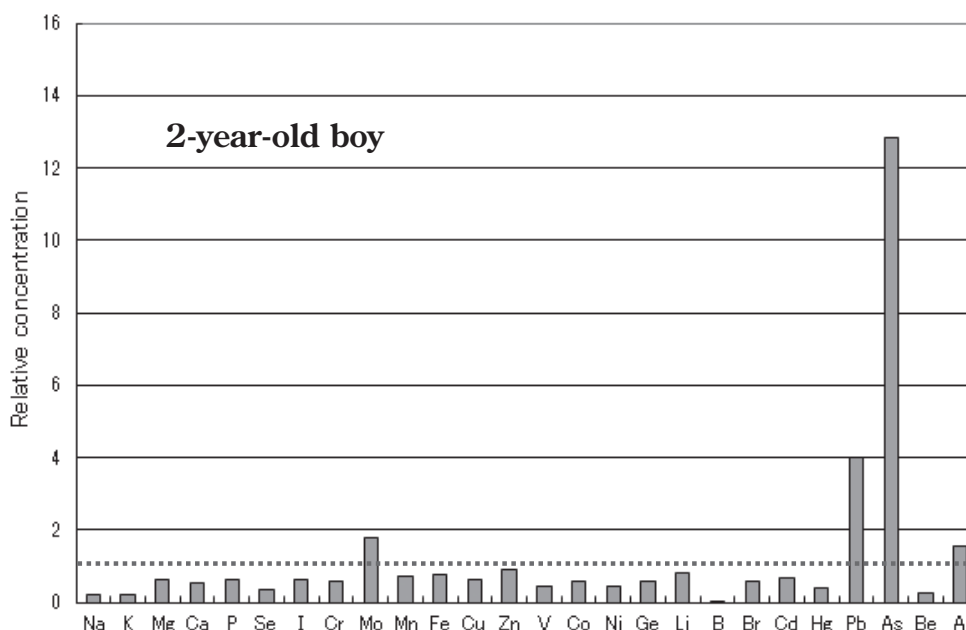


Fig. 13 自閉症児におけるメタロミクスプロフィール(4)：ヒ素蓄積例
ヒ素(655ppb；基準平均値の13倍)の異常蓄積例(2歳男児)

5) “Infantile Time Window” [12, 13, 15] :

ミネラル異常は幼少児期に著しい

自閉症確定診断の年齢は3歳以降6歳くらいまでとされていたが、ほとんどの症例は3歳までに診断されており、早いケースでは14か月齢で診断されることもある^[39]。自閉症児の亜鉛不足も3歳以下の幼少児で多く検出されており (Table 1)、有害金属の異常蓄積も幼児期で多く見られている。しかも、これら体内ミネラルの異常頻度は、成長とともに低率になり、10歳を超える頃には、発達障害児であってもミネラルレベルは正常化している (Fig. 8)。これらの所見は、自閉症児のミネラル異常に “Infantile Time Window” が存在することを示しており、「三つ子の魂」と言われているように、その時期を逃さず、不足しているミネラルやビタミンを補充し、蓄積している有害金属を解毒・排出することが必要であることを示唆している^[12, 13, 15, 31, 32]。

現在も増え続けている自閉症・ADHDなどの発達障害の治療／予防のためには、早期スクリーニングと早期診断・早期介入が肝心である。考えられる手順として、まずは、1歳半児健診時に、視線が合わない・コミュニケーションがとれない等、発達障害が疑われる子どもたちを対象に、日本語版 M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) を用いる問診検査に加えて、体内ミネラルの異常を“メタロミクス検査”で早期にチェックすることが望まれる。

また、乳幼児期のみならず、出生前の胎児期における影響への配慮も必要であり、健やかな発育は健やかな母親に宿ることも忘れてはならない。

近い将来、早期発見・早期診断システムが整い、エビデンスに基づく新たな微量栄養素補充療法の道が拓かれることを願っている。

考察

亜鉛の生化学的重要性についてはよく知られているが、飽食の時代を謳歌して久しい我国では、亜鉛不足など起こり得ないと思われる。

高齢者での亜鉛不足は、味覚障害・視力減退・精力減退などの「老化」症状のみならず、細胞修復再生能の低下・免疫機能の低下、糖尿病、心血管病、癌などを惹き起し、老化を促進する因子のひとつと考えられている^[2~4, 40~42]。

今回の調査研究でも、亜鉛濃度値は加齢とともに低下し、80歳代女性でおよそ5人に1人が亜鉛不足状態にあると判定されている (Fig. 4)^[14]。欧州5か国で実施された調査研究でも、国による若干の違いはあるものの、60歳以上の高齢者のうち31%が亜鉛不足と報告されている^[43]。また、入院中の高齢者患者を対象とした研究でも、亜鉛不足比率は28%と報告されている^[44]。これらの研究から、先進国においても高齢者の20~30%が亜鉛不足状態にあり、高齢者が若年層よりも亜鉛欠乏に陥りやすいことが示唆されている^[14]。

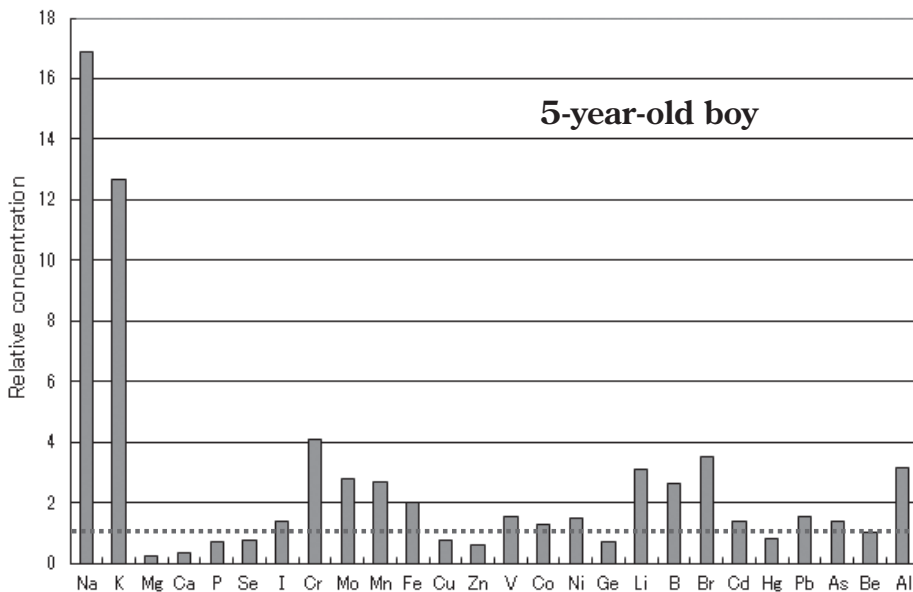


Fig. 14 自閉症児におけるメタロミクスプロファイル(5) : Na & K高値例
ナトリウム(335 ppm : 基準平均値の17倍)とカリウム(210 ppm : 基準平均値の13倍)の異常高値例(5歳男児)

さらに、今研究での興味ある知見は、90歳以上の女性、ならびに85歳以上の男性長寿者において、亜鉛不足比率が著しく低く(3.4%以下)(Fig. 4)、亜鉛濃度が成人健常者レベルにしっかり保持されているという新たな発見であった^[14]。この新知見は、体内亜鉛レベルと長寿との関係を暗示しており、適切な亜鉛摂取が“Healthy Aging”と健康長寿につながる可能性を示唆している^[14]。今後の大規模な疫学研究・介入研究に期待したい。

高齢者への亜鉛補充の有効性については、2007年に米国の2グループから提示された^[45, 46]。ボストンのナーシングホーム33施設の高齢者を対象とした二重盲検比較試験^[46]において、血清亜鉛濃度が正常範囲域にある高齢者では、有意な肺炎感染率の低下(およそ半減)・罹患日数減・抗生剤使用日数減、ならびに、全死亡率の低下が報告され、高齢者での亜鉛レベルの保持が肺炎の予防に有効であることが示唆されている^[47]。また、加齢黄斑変性症を対象とした最近の研究でも、高齢者での亜鉛補充の有効性が示唆されている^[48, 49]。

高齢者での亜鉛レベルのチェックは、感染症対策のみならず、生活習慣病・慢性炎症・免疫異常疾患^[50, 51]・精神疾患^[52, 53]など予防医学的にも有用な指標であり、高齢者定期健診の検査項目のなかに組み込まれるべきと考えられる。さらに、亜鉛不足と判定された高齢者には、不足している微量栄養素の補充を積極的に奨めることが望まれる。

なお、成人を対象とした最近の米国での疫学研究(NHANES 2003～2012)論文において、亜鉛摂取がカドミウムの体内蓄積量を減ずる(カドミウムの吸収を抑え、排泄を増やす)ことが明らかにされ^[54]、高齢者で蓄積しがちな有害金属の解毒・排泄のためにも亜鉛摂取が有効であることが示唆されている^[11, 13, 14, 55]。

亜鉛不足は、Fig. 2、6に示されているように、高齢者以上に幼少児において深刻な問題である^[12～15]。0～9歳の小児対象者での亜鉛不足の頻度は、ほぼ3人に1人(男29.9%、女33.8%)であり、4歳以下の幼少児での不足頻度は、男児で36.5%、女児で47.3%と高率であった(Fig. 6)。10歳をすぎると亜鉛不足者は低率になり、年齢が低いほど亜鉛濃度も低い傾向にあり、亜鉛不足は乳幼児期にこそ注視すべき課題であることが示された。

カナダ・米国など先進諸国での毛髪亜鉛濃度を指標とした1980年代の研究^[56～60]において、亜鉛不足幼児の多くが母乳哺育を続けていた早産児であり^[61～64]、その原因は、産後6か月以降の母乳の亜

鉛濃度が低く、幼児の亜鉛必要量をカバーできていなかったためとされている^[65]。

乳幼児が亜鉛不足に陥るその他のメカニズムとしては、栄養バランスの悪い離乳食の摂取や、腸内細菌叢の異常などで腸管吸収機能が低下しているケースが知られている^[66]。加えて、母親のダイエットと喫煙も、新生児・乳幼児の亜鉛不足を惹起するとともに、有害なカドミウム・鉛・アルミニウムの高レベル蓄積も報告されている^[11～14, 67, 68]。これら有害金属はいずれも骨組織に蓄積されているので、妊娠期および授乳期に、カルシウム/マグネシウムを胎児・乳児に供給するために、母体の骨を溶かし(骨吸収)、有害金属も一緒に配送されると言われている^[11～13, 67～69]。

最近の遺伝子解析研究によって、重篤な亜鉛欠乏をきたした乳児の母親において、乳腺の亜鉛輸送たんぱく質ZnT 2遺伝子の変異が見いだされ、亜鉛を含む母乳をつくれないことが明らかにされた^[70～72]。このタイプの欠乏症は亜鉛補充によって完治する。これらの諸状況から、小児の亜鉛不足問題は、幼少期だけでなく、出生前の胎児期^[73, 74]、さらには、妊娠前の段階においても配慮が必要であり、注意を促したい。

最新の動物実験でも、妊娠直後から亜鉛不足状態に置かれた母マウスから産まれた幼仔マウスが自閉症類似の行動異常(不安亢進・社会性異常など)をきたすことが明らかにされ^[36]、また、同様の行動異常が、鉛・ヒ素・マンガンなどに暴露された母マウスから産まれた幼仔でも報告され^[75]、脳の発達障害と亜鉛不足、有害金属蓄積とのエピジェネティックな関係が急速に注目されるようになってきた^[12, 13, 15, 31, 32, 76～79]。今後、エビデンスに基づく積極的な介入臨床研究が実施され、発達障害児の早期発見・早期治療への道が拓かれることを期待したい。

自閉症スペクトラム障害に並ぶ発達障害として、注意欠陥多動症(ADHD)が知られている。ADHD児の多動行動にmethylphenidateを用いる薬物治療が汎用されているせい、亜鉛・マグネシウムなどの微量栄養素補充療法も積極的に試みられている^[80～87]。ちなみに、ADHD児での注意欠陥度と血清亜鉛濃度との間に負の相関があること^[80]、さらに、亜鉛補充治療がADHD児の異常症状(多動・衝動性・社会性欠如)を有意に軽減することが報告されている^[81, 82]。また、methylphenidateと亜鉛との併用がADHD児の治療に好ましいとの報告も見られる^[83]。

マグネシウムとの関係では、マグネシウム補充療

法を6か月間行ったADHD児群において、有意な多動の軽減と毛髪マグネシウム値の上昇が達成された^[84,85]と報告されている。また、赤血球中マグネシウムレベルの低い(血清レベルは正常)過剰興奮児と広汎性発達障害児を対象にした研究において、マグネシウム/ビタミンB6補充療法によって、血中Mg濃度の正常化とともに異常行動も改善された^[86,87]と報告されている。

これらの研究成果を総合すると、自閉症スペクトラム障害やADHDなどの発達障害が疑われる幼児には、無侵襲性の毛髪ミネラル検査を用いる「メタロミクス検査」を行うこと、そして、ミネラル不足/有害金属異常蓄積が判明した幼児には亜鉛・マグネシウムなどの微量栄養素補充を行うことはreasonableでessentialな対応策と考えられる。精神的ケアと療育のほかに手立てのない「自閉症対策」の現状において、エビデンスに基づく微量栄養素補充療法に積極的にチャレンジすることが望まれる。

軽度から中等度の発育不全を示す小児や亜鉛欠乏症の小児において、亜鉛補充によって成長率が改善されることがよく知られている^[2,88,89]ように、亜鉛不足は、多彩な食品に満ちあふれた飽食の現代社会において、知られざる健康問題(対処が可能)のひとつであることを認識しなければならない。

現代日本人2万8千余名を対象とした調査研究データに基づき、亜鉛不足と有害金属蓄積などのミネラル異常が高齢者と幼児で高頻度に検出されること、また、前者ではさまざまな老化現象や生活習慣病とかかわり、後者では、自閉症・ADHDなどの発達障害とエピジェネティックにかかわることが明らかになってきた。と同時に、必須ミネラル・有害金属等の体内ミネラル動態をICP-MSを用いて網羅的に一斉検査・チェックする「メタロミクス検査」の臨床的意義も徐々に明らかになり、予防医学的価値も目に見えるようになってきた。

亜鉛補充療法の有効性については、大規模な比較臨床試験によって実証される必要はあるが、まずは、医学的治療法のない自閉症・ADHD・学習障害などの発達障害児の早期発見・早期介入を目的として、1歳半児健診時に「メタロミクス検査」を導入し、エビデンスに基づく介入・治療に積極的にチャレンジすることが望まれる。

近い将来、「メタロミクス検査」と、網羅的なビタミン検査をも組み入れた「メタボロミクス検査」との統合研究によって、原因不明の諸々の症状や難病の病態解明と治療法開発につながることに期待したい。

おわりに

高齢者での亜鉛レベルのチェックは、感染症対策のみならず、生活習慣病・免疫異常症・神経変性疾患・精神疾患などの予防のためにも、高齢者定期健診の検査項目のなかに組み込まれるべきであり、さらに、亜鉛不足と判定された高齢者には、不足している微量栄養素の補充を積極的に推奨することが望まれる。超高齢化社会を迎えて増え続けている高齢者医療費と国民総医療費の低減にもつながることが期待される。

引用文献

- [1] Prasad AS: Zinc: an overview. *Nutrition* 11: 93-99, 1995.
- [2] Prasad AS: Discovery of human zinc deficiency: Its impact on human health and disease. *Adv Nutr* 4: 176-190, 2013.
- [3] Prasad AS: Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. *J Trace Elem Med Biol* 28(4): 364-371, 2014.
- [4] Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, Murakami M, Hirano T: Zinc homeostasis and signalling in health and diseases. *J Biol Inorg Chem* 16: 1123-1134, 2011.
- [5] Lichten LA, Cousins RJ: Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Ann. Rev. Nutr.* 29: 153-176, 2009.
- [6] Fukada T, Kambe T: Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics* 3: 662-674, 2011.
- [7] 倉澤隆平: 亜鉛欠乏症のホームページ. http://www.geocities.jp/ryu_kurasawa/
- [8] Yasuda H, Yonashiro T, Yoshida K, Ishii T, Tsutsui T: Mineral imbalance in children with autistic disorders. *Biomed Res Trace Elem* 16: 285-291, 2005.
- [9] Yasuda H, Yonashiro T, Yoshida K, Ishii T, Tsutsui T: Relationship between body mass index and minerals in male Japanese adults. *Biomed Res Trace Elem* 17: 316-321, 2006.
- [10] Yasuda H, Yoshida K, Segawa M, Tokuda R, Tsutsui T, Yasuda Y, Magara S. *Metallomics study using hair mineral analysis and multiple logistic regression analysis: relationship between cancer and minerals.* *Environ Health Prev Med* 14: 261-266, 2009.
- [11] Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y, Tsutsui T. Two age-related accumulation profiles of toxic metals. *Cur Aging Sci* 5: 105-111, 2012.
- [12] Yasuda H, Yasuda Y, Tsutsui T: Estimation of autistic children by metallomics analysis. *Sci Rep* 3: 1199, 2013.
- [13] Yasuda H, Tsutsui T: Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). *Int J Environ Res Public Health* 10: 6027-6043, 2013.
- [14] Yasuda H, Tsutsui T: Infants and elderlies are

- susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep* 6: 21850, 2016.
- [15] Yasuda H, Yoshida, Yasuda Y, Tsutsui T: Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci Rep* 1: 129, 2011.
- [16] Pilch SM, Senti FR: Analysis of zinc data from the second national health and nutrition examination survey (NHANES II). *J Nutr* 115: 1393–1397, 1985.
- [17] Maret W, Sandstead HH: Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 20: 3–18, 2006.
- [18] Bales CW, DiSilvestro RA, Currie KL, Plaisted CS, Joung H, Galanos AN, Lin PH: Marginal zinc deficiency in older adults: responsiveness of zinc status indicators. *J Am Coll Nutr* 13: 455–462, 1994.
- [19] Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Cremaschi G, Goldman CG, Caro R, De Paoli T, Hager A, Weill R, Boccio J: Zinc status and immune system relationship: a review. *Biol Trace Elem Res* 71: 193–205, 2000.
- [20] Hunt JR: Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 78 (3 Suppl): 633S–639S, 2003.
- [21] Van Wouwe JP: Clinical and laboratory assessment of zinc deficiency in Dutch children. A review. *Biol Trace Elem Res* 49: 211–25, 1995.
- [22] Rodushkin I, Axelsson MD: Application of double focusing sector field ICP-MS for multi elemental characterization of human hair and nails. Part 1. Analytical methodology. *Sci Total Environ* 250: 83–100, 2000.
- [23] Gouille JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C: Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. *Forens Sci Intern* 153: 39–44, 2005.
- [24] Wang CT, Chang WT, Zeng WF, Lin CH: Concentrations of calcium, copper, iron, magnesium, potassium, sodium and zinc in adult female hair with different body mass indexes in Taiwan. *Clin Chem Lab Med* 43: 389–393, 2005.
- [25] Munakata M, Onuma A, Kobayashi Y, Haginoya K, Yokoyama H, Fujiwara I, Yasuda H, Tsutsui T, Iinuma K: A preliminary analysis of trace elements in the scalp hair of patients with severe motor disabilities receiving enteral nutrition. *Brain Development* 28: 521–525, 2006.
- [26] Adams JB, Holloway CE, George F, Quig D: Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of Arizona children with autism and associated conditions, and their mothers. *Biol Trace Elem Res* 110: 193–209, 2006.
- [27] Ochi A, Ishimura E, Tsujimoto Y, Kakiya R, Tabata T, Mori K, Tahara H, Shoji T, Yasuda H, Nishizawa Y, Inaba M: Elemental concentrations in scalp hair, nutritional status and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 16(2): 127–133, 2012.
- [28] Grabrucker AM: Environmental factors in autism. *Front Psychiatry* 3: e118, 2013.
- [29] Bjorklund G: The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp* 73: 225–236, 2013.
- [30] Grabrucker S, Jannetti L, Eckert M, Gaub S, Chhabra R, Pfaender S, Mangus K, Reddy PP, Rankovic V, Schmeisser MJ, Kreutz MR, Ehret G, Boeckers TM, Grabrucker AM: Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain* 137: 137–142, 2014.
- [31] Yasuda H: Early Assessment and Intervention of Mineral Imbalances for Autistic Children. Valdez A (ed): *Autism Spectrum Disorders*. Nova Sci Pub, New York, 2015, 27–49.
- [32] Yasuda H, Tsutsui T: Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs). Croft C (ed): *Environment Hazards and Neurodevelopment*. Apple Acad Press, Waretown, 2015, 153–173.
- [33] Dufner-Beattie J, Kuo YM, Gitschier J, Andrews GK: 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, 2004.
- [34] Hashimoto A, Nakagawa M, Tsujimura N, Miyazaki S, Kizu K, Goto T, Komatsu Y, Matsunaga A, Shirakawa H, Narita H, Kambe T, Komai M: 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, 2016.
- [35] Goyer RA: Toxic and essential metal interactions. *Ann Rev Nutr* 17: 37–50, 1997.
- [36] Grabrucker S, Boeckers TM, Grabrucker AM: Gender Dependent Evaluation of Autism like Behavior in Mice Exposed to Prenatal Zinc Deficiency. *Front Behav Neurosci* 10: 37, 2016.
- [37] Dufault R, Schnoll R, Lukiw WJ, Leblanc B, Cornett C, Patrick L, Wallinga D, Gilbert SG, Crider R.: Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. *Behav Brain Function* 5: 44, 2009.
- [38] Geier DA, King PG, Hooker BS, Dórea JG, Kern JK, Sykes LK, Geier MR: Thimerosal: clinical, epidemiologic and biochemical studies. *Clin Chim Acta* 444: 212–220, 2015.
- [39] Landa RJ: Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nat Clin Pract Neurol* 4: 138–147, 2008.
- [40] Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ: Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am J Physiol* 272(6 Pt 1): E1002–1007, 1997.
- [41] De Paula RC, Aneni EC, Costa AP, Figueiredo VN, Moura FA, Freitas WM, Quaglia LA, Santos SN, Soares AA, Nadruz W Jr, Blaha M, Blumenthal

- R, Agatston A, Nasir K, Sposito AC; Brazilian Study on Healthy Aging Group: Low zinc levels is associated with increased inflammatory activity but not with atherosclerosis, arteriosclerosis or endothelial dysfunction among the very elderly. *BBA Clin* 2: 1-6, 2014.
- [42] Cabrera AJ: Zinc, aging and immunosenescence: an overview. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 5: 25592, 2015.
- [43] Marcellini F, Giuli C, Papa R, Gagliardi C, Dedoussis G, Herbein G, Fulop T, Monti D, Rink L, Jajte J, Mocchegiani E.: Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries: Zinc age study. *Biogerontology* 7, 339-345, 2006.
- [44] Peppersack T, Rotsaert P, Benoit F, Willems D, Fuss M, Bourdoux P, Duchateau J: Prevalence of zinc deficiency and its clinical relevance among hospitalized elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 33, 243-253 (2001).
- [45] Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr* 85: 837-844, 2007.
- [46] Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, Fine BC, Jacques PF, Leka LS, Hamer DH. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr* 86: 1167-1173, 2007.
- [47] Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, Kandel R, Brandeis G, Wu D, Dallal GE, Jacques PF, Schreiber R, Kong E, Meydani SN. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 103: 942-951, 2016.
- [48] Smailhodzic D, van Asten F, Blom AM, Mohlin FC, den Hollander AI, van de Ven JP, van Huet RA, Groenewoud JM, Tian Y, Berendschot TT, Lechanteur YT, Fauser S, de Bruijn C, Daha MR, van der Wilt GJ, Hoyng CB, Klevering BJ: Zinc supplementation inhibits complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS ONE* 9: e112682, 2014.
- [49] Aoki A, Inoue M, Nguyen E, Obata R, Kadosono K, Shinkai S, Hashimoto H, Sasaki S, Yanagi Y: Dietary n-3 fatty acid, a-tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and b-carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep* 6: 20723, 2016.
- [50] Giacconi R, Costarelli L, Malavolta M, Cardelli M, Galeazzi R, Piacenza F, Gasparini N, Basso A, Mariani E, Fulop T, Rink L, Dedoussis G, Herbein G, Jajte J, Provinciali M, Busco F, Mocchegiani E: Effect of ZIP2 Gln/Arg/Leu (rs2234632) polymorphism on zinc homeostasis and inflammatory response following zinc supplementation. *Biofactors* 41(6): 414-423, 2015.
- [51] Hojyo S, Miyai T, Fujishiro H, Kawamura M, Yasuda T, Hijikata A, Bin BH, Irié T, Tanaka J, Atsumi T, Murakami M, Nakayama M, Ohara O, Himeno S, Yoshida H, Koseki H, Ikawa T, Mishima K, Fukada T: Zinc transporter SLC39A10/ZIP10 controls humoral immunity by modulating B cell receptor signal strength. *Proc Natl Acad Sci* 111: 11786-11791, 2014.
- [52] Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL: Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 74: 872-878, 2013.
- [53] Gronli O, Kvamme JM, Friberg O, Wynn R: Zinc deficiency is common in several psychiatric disorders. *PLoS ONE* 8: e82793, 2013.
- [54] Vance TM, Chun OK: Zinc intake is associated with lower cadmium burden in U.S. adults. *J Nutr* 145: 2741-2748, 2015.
- [55] Solenkova NV, Newman JD, Berger JF, Thurston G, Hochman JS, Lamas GA: Metal pollutants and cardiovascular disease: Mechanisms and consequence of exposure. *Am Heart J* 168, 812-822, 2014.
- [56] Gibson RS et al: Growth-limiting, mild zinc-deficiency syndrome in some southern Ontario boys with low height percentiles. *Am J Clin Nutr* 49: 1266-1273, 1989.
- [57] Walravens PA, Krebs NF, Hambidge KM: Linear growth of low income preschool children receiving a zinc supplement. *Am J Clin Nutr* 38: 195-201, 1983.
- [58] Gibson RS: Assessment of trace element status in humans. *Prog Food Nutr Sci* 13: 67-111, 1989.
- [59] Vaghri Z, Barr S, Wong H, Chapman G, Hertzman C: Age-based differences in hair zinc of Vancouver preschoolers. *Biol Trace Elem Res* 126: S21-S30, 2008.
- [60] Vaghri Z, Wong H, Barr S, Chapman G, Hertzman C: Associations of socio-demographic and behavioural variables with hair zinc of Vancouver preschoolers. *Biol Trace Elem Res* 143: 1398-1412, 2011.
- [61] Aggett PJ, Atherton DJ, More J, Davey J, Delves HT, Harries JT.: Symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Arch Dis Child* 55: 547-550, 1980.
- [62] Zimmerman AW, Hambidge KM, Lepow ML, Greenberg RD, Stover ML, Casey CE.: Acrodermatitis in breast-fed premature infants: Evidence for a defect of mammary zinc secretion. *Pediatrics* 69: 176-183, 1982.
- [63] Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E: Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol* 24: 536-540, 2007.
- [64] Barbarot S, Chantier E, Kuster A, Hello M, Roze JC, Blouin E, Stalder JF.: Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: High dose preventive supplementation is necessary. *Pediatr Dermatol* 27: 380-383, 2010.
- [65] Kienast A, Roth B, Bossier C, Hojabri C, Hoeger PH: Zinc-deficiency dermatitis in breast-fed infants. *Eur J Pediatr* 166: 189-194, 2007.
- [66] Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA: Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical

- children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 11: 22, 2011.
- [67] Razagui I, Ghribi I: Maternal and neonatal scalp hair concentrations of zinc, cadmium and lead: relationship to some lifestyle factors. *Biol Trace Elem Res* 106: 1–28, 2005.
- [68] Symansky E, Herz-Piccioletto I. Blood lead levels in relation to menopause, smoking, and pregnancy history. *Am J Epidemiol* 141: 1047–1058, 1995.
- [69] Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Korsch MJ, Vimpani G: Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J Lab Clin Med* 130: 51–62, 1997.
- [70] Chowanadisai W, Lonnerdal B, Kelleher SL: 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, 2006.
- [71] Lasry I, Seo YA, Ityel H, Shalva N, Pode-Shakked B, Glaser F, Berman B, Berezovsky I, Goncarenco A, Klar A, Levy J, Anikster Y, Kelleher SL, Assaraf YG: 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, 2012.
- [72] Itsumura N, Inamo Y, Okazaki F, Teranishi F, Narita H, Kambe T, Kodama H. 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, 2013.
- [73] Terrin G, Canani RB, Chiara MD, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, Curtis MD. Zinc in early life: A key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients* 7: 10427–10446, 2015.
- [74] Wang H, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, Wang Y, Yu Z, Fu L, Xu YY, Zhang C, Tao FB, Xu DX. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. *Sci Rep* 5: 11262, 2015.
- [75] Hill DS, Cabrera R, Wallis Schultz D, Zhu H, Lu W, Finnell RH, Wlodarczyk BJ: Autism-like behavior and epigenetic changes associated with autism as consequences of in utero exposure to environmental pollutants in a mouse model. *Behav Neurol* 10: 426263, 2015.
- [76] Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM. Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions. *Paediatr Int Child Health* 34(4): 279–288, 2014.
- [77] Bitto A, Pizzino G, Irrera N, Galfo F, Squadrito F. Epigenetic modifications due to heavy metals exposure in children living in polluted areas. *Curr Genomics* 15(6): 464–468, 2014.
- [78] Karweina D, Kreuzer-Redmer S, Müller U, Franken T, Pieper R, Baron U, Olek S, Zentek J, Brockmann GA. The Zinc Concentration in the Diet and the Length of the Feeding Period Affect the Methylation Status of the ZIP4 Zinc Transporter Gene in Piglets. *PLoS One* 10(11): e0143098, 2015.
- [79] Keil KP, Lein PJ: DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet.* 2(1): dvv012, 2016.
- [80] Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, di Silvestro RA, Bozzolo DR, Crowl L, Ramadan Y, Williams C: Serum zinc correlates with parent- and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 628–636, 2005.
- [81] Yorbik O, Ozdag MF, Olgun A, Senol MG, Bek S, Akman S: Potential effects of zinc on information processing in boys with attention deficit hyper-activity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 662–667, 2008.
- [82] di Girolamo AM, Ramirez-Zea M, Wang M, Flores-Ayala R, Martorell R, Neufeld LM, Ramakrishnan U, Sellen D, Black MM, Stein AD: Randomized trial of the effect of zinc supplementation on the mental health of school-age children in Guatemala. *Am J Clin Nutr*: 92, 1241–1250, 2010.
- [83] Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M: Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomised trial [ISRCTN64132371]. *BMC Psychiatry* 4: 9–14, 2004.
- [84] Kozielc T, Starobrat-Hermelin B: Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res* 10: 143–148, 1997.
- [85] Starobrat-Hermelin B, Kozielc T: The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res* 10: 149–156, 1997.
- [86] Mousain-Bose M, Roche M, Rapin J, Bali JP: Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Amer Coll Nutr* 23: S545– S548, 2004.
- [87] Mousain-Bose M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP: Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6 II. Pervasive developmental disorder-autism. *Magnes Res* 19: 53–62, 2006.
- [88] Brown KH, Allen LH, Peerson J: Zinc supplementation and children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta* 54: 73–76, 1998.
- [89] Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM: Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergic interactions. *Ped Int Child Health* 34: 279–288, 2014.