

日本人における適切な必須脂肪酸摂取プロファイル －炎症惹起性/収束性脂質メディエーターバランス からの検討

(研究助成金 60万円)

神戸大学大学院医学研究科 医学教育学分野・質量分析総合センター
代表研究者 篠原正和

I はじめに

ω 3 多価不飽和脂肪酸の有用性、なかでも心血管系疾患への予防効果が注目され始めたのは、1970年代後半の Dyerberg らによるグリーンランドでの疫学調査の報告¹⁾からである。我が国においても疫学研究^{2,3)}ならびに高純度 EPA 製剤を用いた介入試験⁴⁾の結果、 ω 3 多価不飽和脂肪酸の心血管系疾患への有用性が示された。一方、最近のメタアナリシスによる解析では、 ω 3 多価不飽和脂肪酸の摂取は死亡率・心臓死・突然死・心筋梗塞・脳梗塞いずれにも改善効果がないという報告も見られる⁵⁾。炎症に対する ω 3 多価不飽和脂肪酸の生理機能を評価するにあたり、我々は、これまで十分に知られていなかった多価不飽和脂肪酸由来の生理活性代謝産物（脂質メディエーター）の働きを、特にヒト臨床において検討する必要があると考えた。必須脂肪酸すなわち ω 3、 ω 6系多価不飽和脂肪酸は、ヒト生体内で合成される量が限定的であり、その大部分を食事による外部からの摂取に依存している。このためヒト血漿中の脂肪酸組成を評価することで、食生活プロファイルを推定することが可能である。本研究では、炎症惹起性/収束性脂質メディエーターバランスという視点から、どのような必須脂肪酸摂取プロファイルが日本人にとって適切であるか、検討することを目標とした。

II 炎症の収束は脂質メディエーターによって制御されている

組織傷害・感染が生じた際、傷害・感染を受けた部位から外因性・内因性のメディエーターが放出され、炎症反応を惹起する。炎症反応は本来、外的傷害に対する生体の生理的な応答反応である。外因性

のメディエーターとしては、グラム陰性菌に由来するリポポリサッカライド (LPS)、ウイルスに由来する一本鎖 RNA などが挙げられる。これらの外因性メディエーターは、主に自然免疫機構であるトール様受容体 (Toll Like Receptor) を活性化することで、炎症反応を惹起させる。また傷害組織から炎症惹起性サイトカイン、プロスタグランジン群・ロイコトリエン群等のメディエーターが産生される。これらのサイトカイン・メディエーターは好中球の活性化ならびに遊走 (ケモタキシス) を引き起こすとともに、炎症局所血管内皮の透過性を高めることで浮腫を生じさせる。これは炎症刺激後、数秒~数分といった早い時間経過で出現する変化である (図 1)。浮腫の形成によって循環血漿中に含まれていた成分、つまり免疫グロブリン・補体・アルブミン等が炎症局所にもたらされるが、ここで注目すべきはアルブミンに非特異的に結合していた循環血漿中の遊離脂肪酸も炎症局所に移動してくることであり、遊離脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) ならびにドコサヘキサエン酸 (DHA) が早期に炎症局所に供給される⁶⁾。

組織障害・感染部位に集積した好中球は、生体防御システムの最前線として病原体の貪食・殺菌を行う。好中球の集積は、炎症刺激後、数分~数時間という時間経過で生じる (図 1)。この急性炎症反応を司る脂質メディエーターは、細胞膜のリン脂質より切り出されてきたアラキドン酸から産生されるプロスタグランジン群・ロイコトリエン群である。この急性炎症反応が適切に制御されないと、炎症反

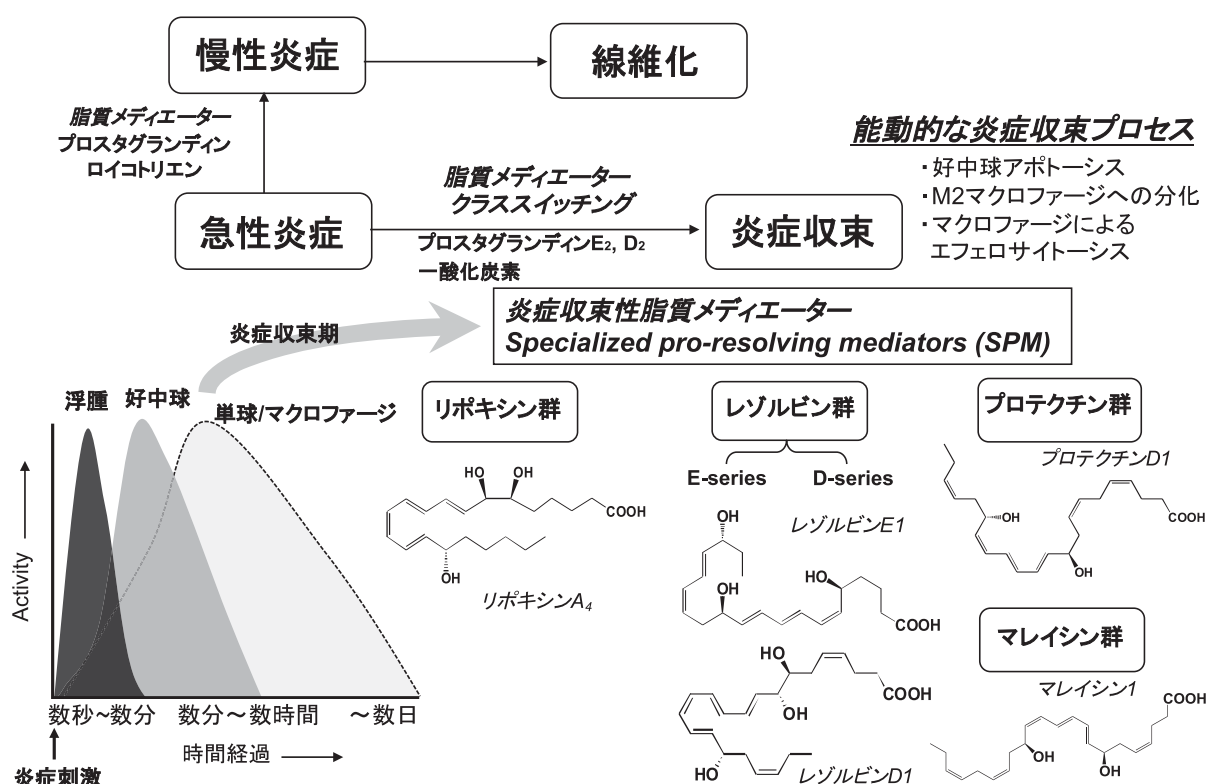


図 1 炎症を収束させる脂質メディエーター群

生体は炎症刺激を受けると、数秒~数分の時間経過で浮腫を生じ、続いて数分~数時間で好中球の出現を認め、数時間~数日で単球/マクロファージの集積を認める。この単球/マクロファージが出現する時相が炎症収束期であり、本プロセスが不足すると炎症は慢性炎症に移行し、線維化などの不可逆的变化を来す。炎症収束期では、多価不飽和脂肪酸から炎症収束性脂質メディエーター (SPM) が産生されており、これらのメディエーターによって能動的な炎症収束、すなわち好中球アポトーシス、M2マクロファージへの分化、マクロファージによるエフェロサイトーシスが促進される。

応は遷延し慢性炎症を生じるようになり、組織線維化などの不可逆的変化を来しうる（図1）。炎症収束に向かう理想的なアウトカムでは、好中球は病原体の貪食・殺菌を実行した後、速やかに細胞自死（アポトーシス）に陥る。いまだその正体に関しては諸説あるところであるが、アポトーシス好中球から何らかの“eat me signal”が放出され、近傍の血管系より単球・マクロファージが炎症局所に集積するようになり、アポトーシス好中球ならびに傷害された組織デブリスが貪食される。これらのマクロファージはM2マクロファージと分類されるマクロファージであり、その貪食作用は、エフェロサイトーシス（efferocytosis）と呼ばれる。これは炎症性サイトカインの産生を伴わないクリーンな貪食作用であり、まさしく炎症局所の“掃除役”としての働きを担っている。エフェロサイトーシスにより炎症局所に存在したアポトーシス好中球を貪食したマクロファージは、その後リンパ管へ入り所属リンパ節に移動する。このような一連のステップを経て、炎症は収束し、本来のホメオスタシスが保たれる。

炎症収束性脂質メディエーターはこれら一連の炎症収束に関わるステップの“agonist”として作用しており、なかでも好中球の病原体に対する貪食能を増強させ、好中球アポトーシスを促進し、マクロファージM2分化促進とエフェロサイトーシス能の増強を制御している。これらの炎症収束性脂質メディエーターには、リポキシン群・レゾルビン群・プロテクチン群・マレイシン群の4群が知られている（図1）。従来、炎症の収束は炎症性メディエーターの希釈に伴い、受動的に進行するプロセスと捉えられてきたが、炎症収束性脂質メディエーターの研究が進むにつれ、生体は“能動的に”炎症収束プロセスを進行させていることが明らかとなってきた。

Ⅲ 脂質メディエーターの産生経路

ω6多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ（COX-1, 2）による変換を受けるとプロスタグランジン群・トロンボキサン群を生成し、また炎症急性期の好中球が発現する5-リポキシゲナーゼ（5-LOX）による変換を受けるとロイコトリエン群を生成するため（図2）、炎症性脂質メディエーターの基質と捉えられることが多く、このためアラキドン酸（AA）/エイコサペンタエン酸（EPA）比が脂肪酸プロファイルの質を評価するために近年汎用されている。しかし図2に示すとおり、アラキドン酸から15-リポキシゲナーゼによる変換ならびに5-リポキシゲナーゼ活性による変換をうけることで、リポキシン群と呼ばれる炎症収束性脂質メディエーターも産生されることが報告されている⁷⁾。リポキシン群に対しては、G蛋白共役型受容体ALXが発見されており、その解離定数（Kd値）は1.5nMと特異的な結合が示されている⁸⁾。

ω3多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸（EPA）は、細胞膜を構成するリン脂質のsn-2位に取り込まれることで、同じエイコサノイド（炭素数20の脂肪酸の総称）であるアラキドン酸に対して競合的に拮抗し、抗炎症作用を発揮すると考えられてきた。すなわちリン脂質へのEPA含有量が増加すると、炎症刺激が加わった際、ホスホリパーゼA2依存性のリン脂質からのアラキドン酸の切り出しを抑制することが期待される。またリン脂質へのEPA含有量が増加していると、炎症性脂質メディエーター産生に関わるシクロオキシゲナーゼならびに5-リポキシゲナーゼがアラキドン酸を利用する

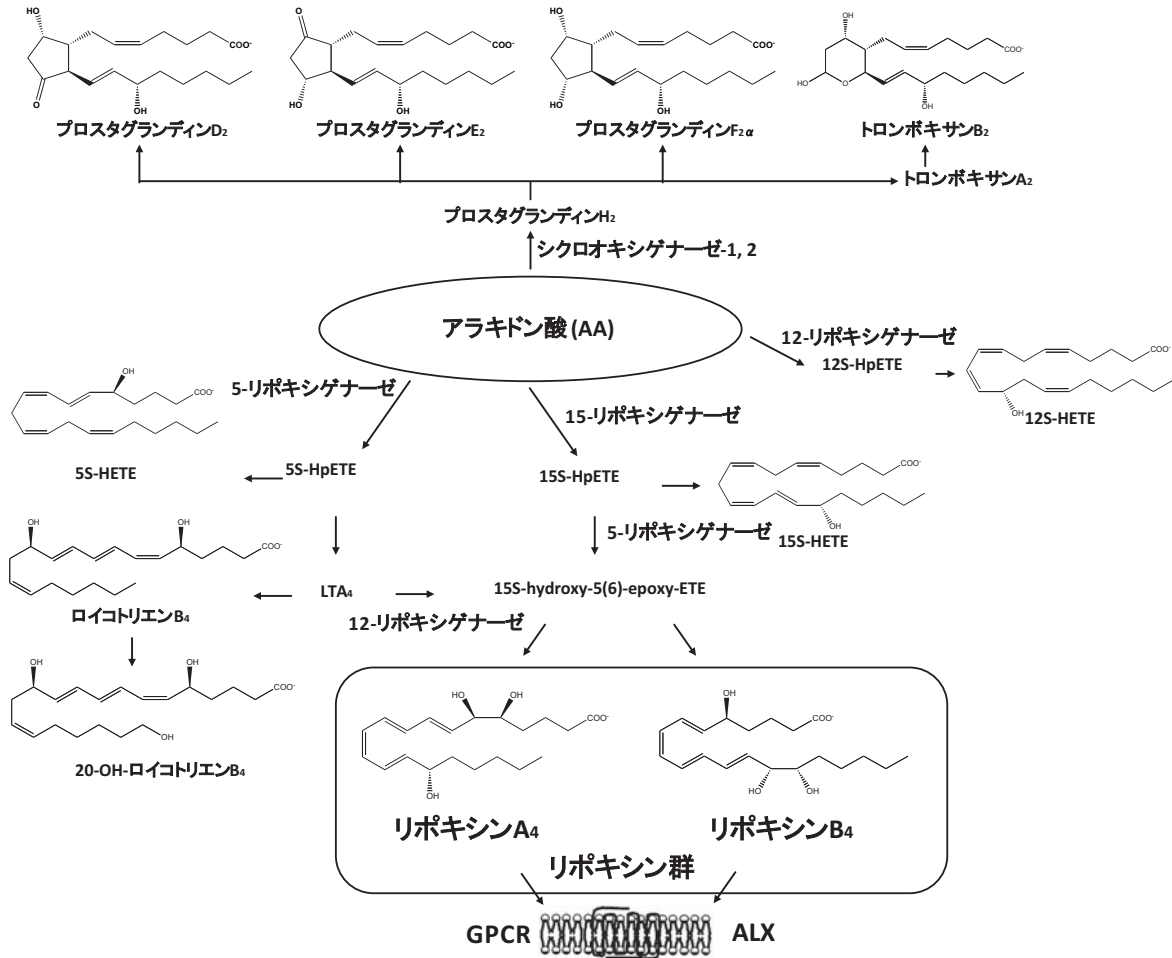


図2 アラキドン酸 (AA) 由来生理活性脂質メディエーター

ω6 多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸からは、炎症性脂質メディエーターであるプロスタグランジン群・トロンボキサン群ならびにロイコトリエン群が産生される。一方、15-リポキシゲナーゼによる変換を経ることで、炎症収束性脂質メディエーターであるリポキシシン群が生成される。リポキシシン群に対しては G 蛋白共役型受容体である ALX が同定されており、本受容体を介して炎症収束プロセスが発揮されている。

ことを競合的に阻害することが期待される。一方、土井らの報告によると、急性心筋梗塞に対する PCI 治療を行った翌日から EPA 内服治療 (1,800mg/day) を開始すると、EPA 内服治療翌日より血清 CRP の有意な低下が観察されている⁹⁾。このような EPA 投与急性期における効果は、EPA がリン脂質に取り込まれることでアラキドン酸に拮抗しているとは考えにくく、遊離 EPA から直接的に何らかの生理活性物質が生成されていることを示唆するものと考えられる。

図3に示す通り、EPA はチトクロム P450 もしくはアセチル化されたシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) による代謝を受けることで18位の炭素に水酸基が付加され18-HEPE となり、これがさらに5-リポキシゲナーゼによる変換を受けることでレゾルビン E 群が生成される。シクロオキシゲナーゼ-1 の酵素活性は、アスピリンによるアセチル化を受けることでほぼ完全に失活する。ところが興味深いことに、アセチル化を受けたシクロオキシゲナーゼ-2 はプロスタグランジン群・トロンボキサン群の産生経路を失活しているにもかかわらず、一部の酵素活性が残存しており、18-HEPE を始めとしてい

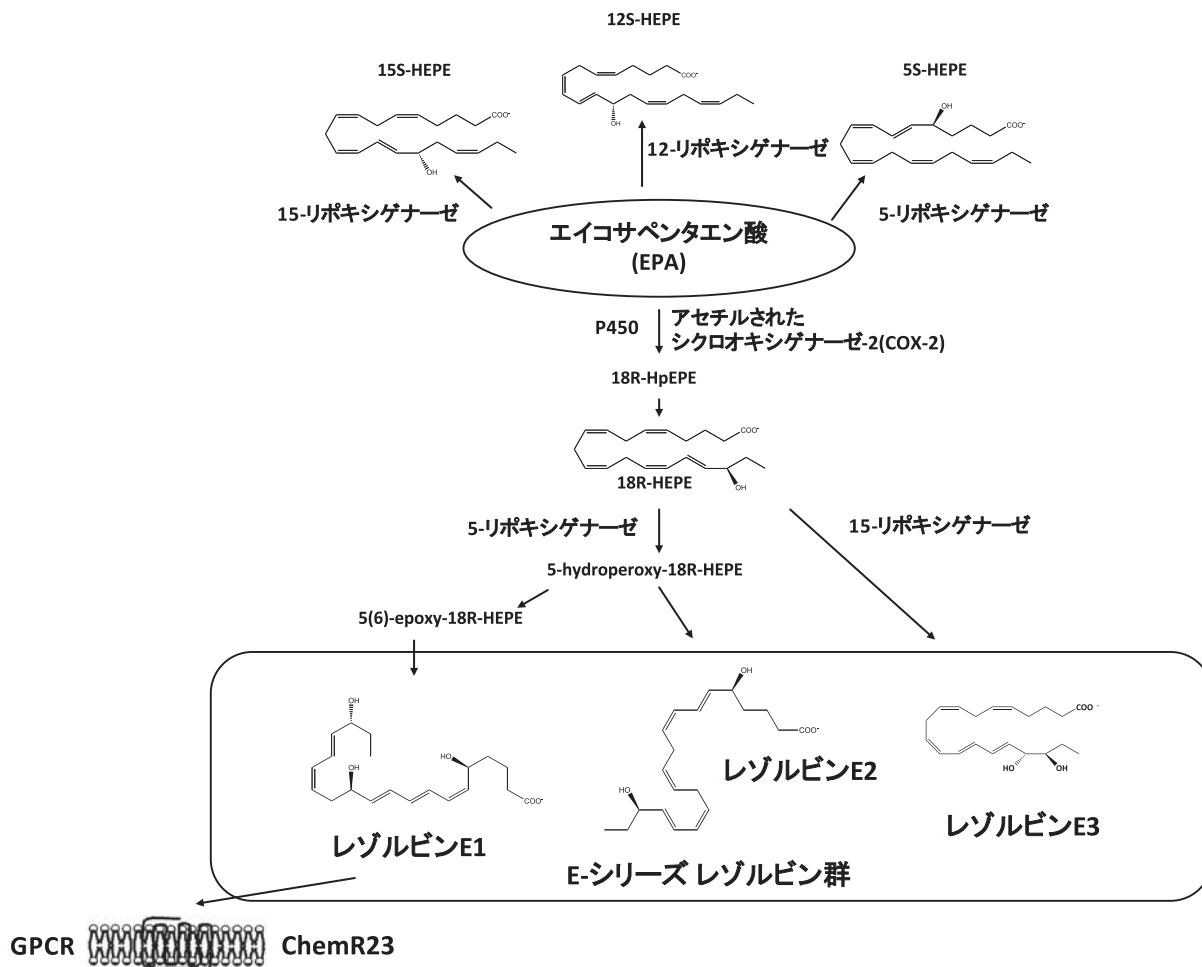


図3 エイコサペンタエン酸 (EPA) 由来生理活性脂質メディエーター

ω 3多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸は、チトクロムP450もしくはアセチル化されたシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)の変換を受けることで18R-HEPEとなり、これが最終的にEシリーズレゾルビン群となって生理活性を発揮する。レゾルビンE1に対しては特異的なG蛋白共役型受容体ChemR23が報告されている。

くつかの脂肪酸代謝物を産生することが可能で、炎症収束性脂質メディエーター産生の第一段階の反応を担っている。これはアスピリンの抗炎症作用を説明する新たなメカニズムと考えられる¹⁰⁾。レゾルビンE1は、その特異的なG蛋白共役型受容体ChemR23が報告されており¹¹⁾、さらにその安定化アナログが米国Resolvyx Pharmaceuticals社・AUVEN Therapeutics社を通してフェーズIIの臨床試験中である。EPAがもたらす生体保護作用のなかで、炎症収束性脂質メディエーターであるレゾルビンE群によってもたらされる効果は少なくないと期待される。

炭素数22の脂肪酸、ドコサノイドの ω 3脂肪酸として知られるドコサヘキサエン酸(DHA)も、多彩な炎症収束性脂質メディエーターの基質となることが知られている(図4)。炎症急性期の浮腫形成の際、アルブミンと共に遊離DHAが炎症局所に供給されている。この遊離DHAを基質とし、15-リポキシゲナーゼならびに5-リポキシゲナーゼによる変換を経ることで6種類のDシリーズレゾルビン(レゾルビンD1-D6)が産生される。Dシリーズレゾルビンの受容体としては、レゾルビンD1に対する受容体としてALXならびにGPR32が同定されている。また15-リポキシゲナーゼによる変換を

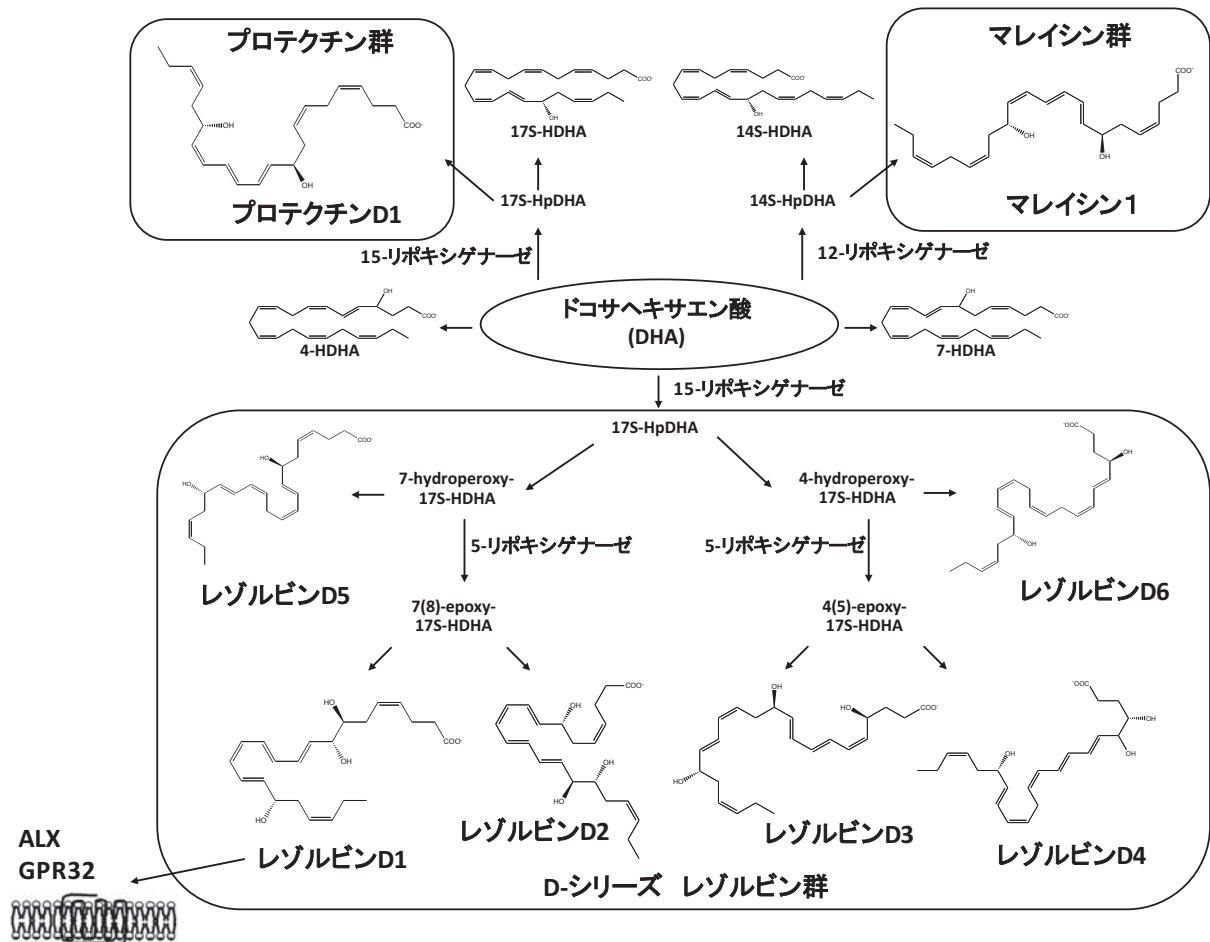


図4 ドコサヘキサエン酸 (DHA) 由来生理活性脂質メディエーター

ω 3 多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)は、多彩な炎症収束性脂質メディエーターの基質となる。15-リポキシゲナーゼならびに5-リポキシゲナーゼによる変換を経ることで、D シリーズレゾルビン群が産生される。また15-リポキシゲナーゼによる変換を経ることでプロテクチン群、12-リポキシゲナーゼによる変換を経ることでマレイシン群が産生される。

経ることでプロテクチン群、12-リポキシゲナーゼによる変換を経ることでマレイシン群が産生される。これらの脂質メディエーターでは、炎症収束を促進する作用を持つばかりでなく、プロテクチン群ではウイルス増殖を抑制する作用¹²⁾、またマレイシン群では組織再生を促進する作用を発揮することが報告されている¹³⁾。現時点ではプロテクチン群・マレイシン群に対する特異的な受容体は見つかっていないが、リガンドが発見されていないオーファン受容体の中にその候補が隠れているはずであり、今後の探索が待たれるところである。

IV 研究目的

多価不飽和脂肪酸には ω 6 脂肪酸ならびに ω 3 脂肪酸が含まれ、ヒト生体内で生合成されないため食事による摂取が欠かせず、必須脂肪酸と呼ばれている。そしてこれらの必須脂肪酸から、炎症惹起ならびに収束に関わる各種脂質メディエーターが産生されることが知られてきた。

必須多価不飽和脂肪酸をどのような量・割合で摂取するのが健康維持に最適か、ヒトにおいてはいまだ定かでない。本研究では、健常群において脂肪酸摂取プロファイルと生理活性脂質メディエーターバランスの関連性を検討し、どのような脂肪酸摂取組成が生理活性脂質メディエータープロファイルの観点から推奨されるか検討することを計画した。

V 研究方法

ヒト血液中の脂質メディエータープロファイル、炎症収束性脂質メディエーターと炎症惹起性脂質メディエーターとのバランスは、健常人においても食生活によって変動することが予想される。したがって、健常群における血漿中の炎症収束性/惹起性脂質メディエーターを液体クロマトグラフ質量分析計にて定量解析し、そのプロファイルを取得する。同じ血液サンプルを用いて、血漿の総脂肪酸プロファイルをガスクロマトグラフ質量分析計にて測定する。血漿の総脂肪酸プロファイルは、食事による脂肪酸摂取組成を鋭敏に反映するため、炎症惹起性/炎症収束性脂質メディエーターのバランスと比較することでどのような脂肪酸摂取組成が推奨されるかを検討する。本計画は神戸大学医学倫理委員会の承認を受けて実施されている。

VI 血漿中脂質メディエーター解析

脂質メディエーター群は、特異的な G 蛋白共役型受容体を介してその生理作用を発揮すると考えられており、生体組織における濃度は nM レベルでしかない。また多価不飽和脂肪酸由来の低分子であることから、脂質メディエーターを認識する抗体を作成することが技術的に難しく、抗原抗体反応を利用した ELISA での定量はごく一部の脂質メディエーターにしか適応できない。したがって包括的に脂質メディエーター群の同定と定量を行うためには、質量分析技術を応用し、液体クロマトグラフ質量分析を用いた解析が必要である¹⁴⁾。さらにサンプルに含まれる脂質全体の総量から見ると脂質メディエーターの含有量は極めてわずかであるため、試料からメタノールによって抽出された総脂質から、固相抽出によって脂質メディエーター含有分画を選択的に分離し、解析に供する(図 5)。具体的には、200 μ l の血漿に、抽出過程でのロスを補正するための重水素ラベル化内部標準物質を添加し、メタノールにて総脂質を抽出し、固相抽出によって脂質メディエーター分画を分取し、液体クロマトグラフ質量分析にて解析する。本手法では、血液マトリックス中で nM-pM ラベルを同定・定量できる超高感度を誇り、かつ、アラキドン酸・EPA・DHA 由来の低分子代謝物を包括的に解析することが可能である。

血液の包括的脂質メディエータープロフィールを可能とする 脂質メディエーターリポドミクスシステム

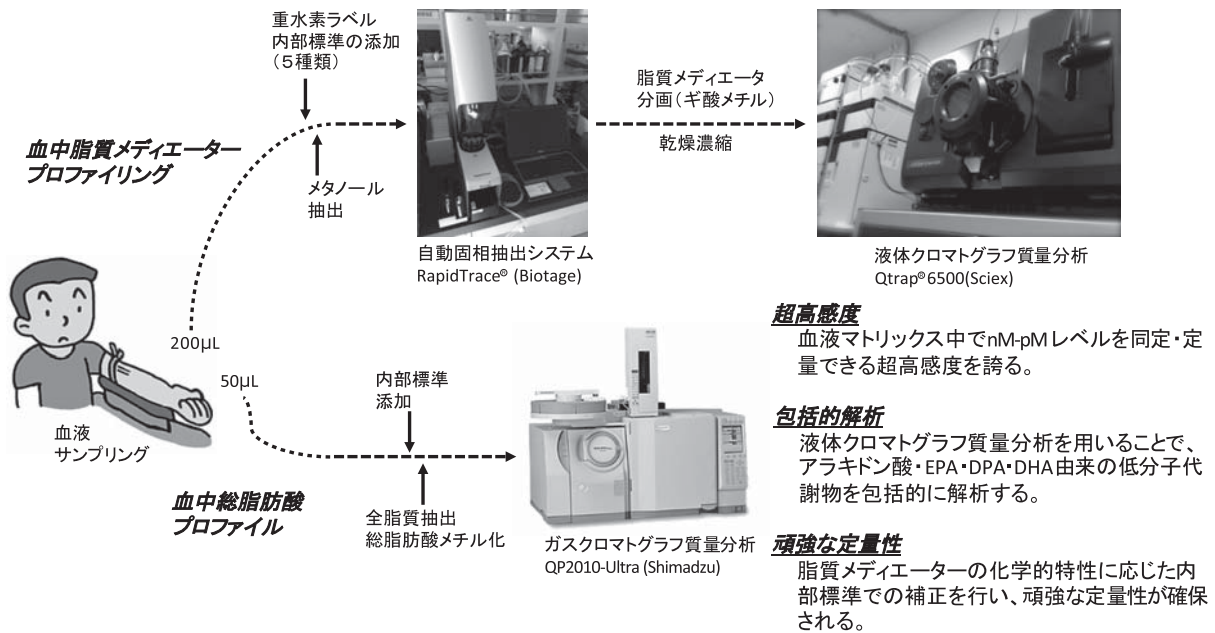


図5 血液の包括的脂質メディエータープロフィールを可能とする脂質メディエーターリポドミクスシステム

質量分析総合センターにて運用中の液体クロマトグラフ質量分析システムを示す。島津製作所社の液体クロマトグラフ Nexera X2と AB Sciex 社の質量分析計 6500Qtrap を連結し、脂質メディエーター解析に供している。また総脂質脂肪酸プロフィールはガスクロマトグラフ質量分析によって解析する。

VII 血漿中総脂質脂肪酸解析

食事による脂肪酸摂取組成を評価するため、我々の既報に沿って¹⁵⁾、50 μ l の血漿に内部標準物質を添加した後、血漿中の総脂質脂肪酸抽出ならびに加水分解とメチル化を実施し、ガスクロマトグラフ質量分析での解析を実施した。

VIII 実験結果と考察

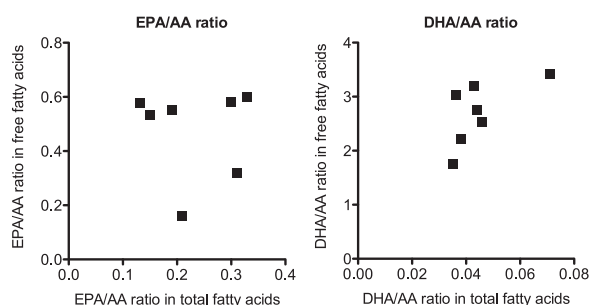
1 遊離脂肪酸中の EPA/AA 比、DHA/AA 比は総脂質脂肪酸よりも高値を示す

血漿総脂質脂肪酸中の EPA/AA 比、DHA/AA 比（横軸）ならびに血漿遊離脂肪酸中の EPA/AA 比、DHA/AA 比（縦軸）を図6(A)に示す。総脂質脂肪酸解析は、血漿中の総脂質を加水分解して全ての脂肪酸を遊離させ、脂肪酸をメチルエステル化してガスクロマトグラフ質量分析によって解析したものである。一方、遊離脂肪酸は、血漿中の遊離脂肪酸分画を固相抽出にて分取し、液体クロマトグラフ質量分析によって定量した。

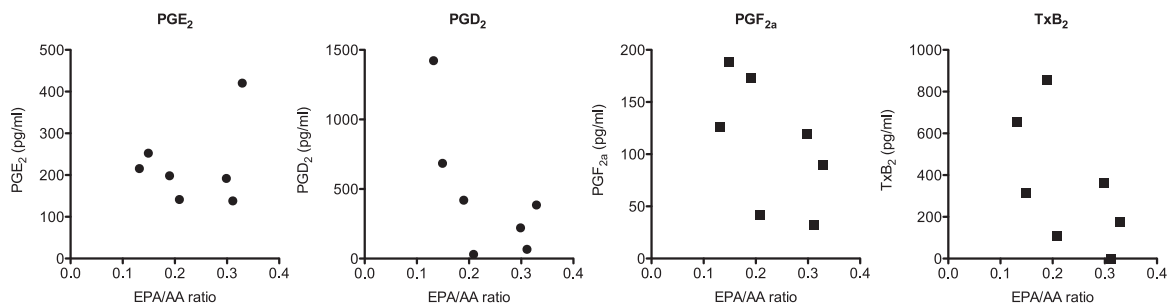
この結果、総脂質脂肪酸では EPA/AA 比が0.1–0.3 前後を示すのに対し、遊離脂肪酸では0.2–0.6 前後を呈した。また総脂質脂肪酸 DHA/AA 比は0.04–0.08 前後を示すのに対し、遊離脂肪酸で

は2-3 前後と大きな値を示した。このことから、遊離脂肪酸では $\omega 3$ 脂肪酸が選択的に遊離している可能性が考えられる。また特に EPA/AA 比に関しては、総脂質脂肪酸における EPA/AA 比と、遊離脂肪酸における EPA/AA 比との相関性が低い。総脂質脂肪酸組成には食事内容は反映されると考えられているが、遊離脂肪酸組成、とくに $\omega 3/\omega 6$ 脂肪酸組成が摂取量以外の因子によって制御されている可能性があり、今後どのような因子が遊離脂肪酸組成に影響を与えているか、検討が必要である。

(A) 総脂質脂肪酸ならびに遊離脂肪酸における脂肪酸組成比の対比



(B) 総脂質脂肪酸EPA/AA比とプロスタノイド



(C) 総脂質脂肪酸EPA/AA比と炎症収束性脂質メディエーター (SPM)

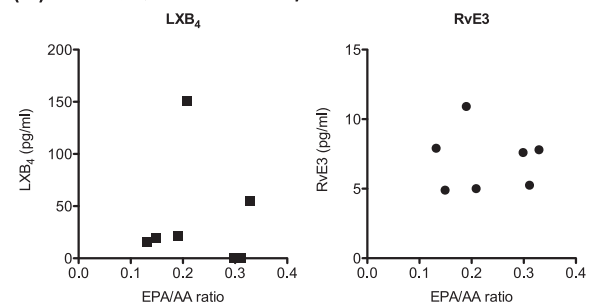


図6 健康群血漿における脂肪酸組成と脂質メディエータープロファイル

健康人7名の空腹時採血における血漿脂肪酸組成と脂質メディエータープロファイルを示す。

- (A) 血漿総脂質脂肪酸中の EPA/AA 比, DHA/AA 比 (横軸) と血漿遊離脂肪酸中の EPA/AA 比, DHA/AA 比 (縦軸)
- (B) 血漿総脂質脂肪酸中の EPA/AA 比 (横軸) と血漿中プロスタノイド濃度 (縦軸)
- (C) 血漿総脂質脂肪酸中の EPA/AA 比 (横軸) と血漿中炎症収束性脂質メディエーター濃度 (縦軸)

2 総脂質脂肪酸 EPA/AA 比は、血漿中 PGD₂, PGF_{2α}, TxB₂ と負の相関傾向を示す

血漿総脂質脂肪酸中の EPA/AA 比（横軸）ならびに血漿中のプロスタノイド濃度（図 6 B）、炎症収束性脂質メディエーター濃度（図 6 C）を示す。現在の症例数では統計学的解釈は不可能であるが、EPA/AA 比と血漿中 PGD₂, PGF_{2α}, TxB₂ は負の相関傾向を示している。プロスタノイドの中でも、PGF_{2α}, TxB₂ は血管収縮作用・血小板活性化作用など炎症惹起性メディエーターと考えられており、EPA/AA 比の増加とともに低下することは理解しやすい変動である。PGD₂ は、臓器に応じて炎症惹起性・炎症制御性いずれの作用も発揮することが知られており、EPA/AA 比の増加に伴う PGD₂ 濃度の低下が生体にどのような働きを担っているか、今後の検討が必要である。また炎症収束性脂質メディエーター濃度脂質メディエーターに関しては（図 6 C）、今回の解析ではアラキドン酸由来の LXB₄, EPA 由来の RvE3 のみが検出可能であった。いずれも総脂質脂肪酸 EPA/AA 比との関連性は認められず、食事由来の多価不飽和脂肪酸摂取量とは異なる因子でその濃度が制御されているものと考えられる。

IX おわりに

今回の解析では、解析症例数が少ないという課題があるものの、(1) 脂肪酸組成は総脂質における組成と遊離脂肪酸における組成が大きく異なること、(2) 総脂質脂肪酸組成の EPA/AA 比と血漿中プロスタノイド濃度に逆相関の傾向があること、が明らかとなった。脂肪酸組成を解析する場合、通常は総脂質脂肪酸組成を評価することが多く、遊離脂肪酸での組成評価が実施されていない。メチル誘導体化の手法を変更することで、ガスクロマトグラフ質量分析によって簡便に遊離脂肪酸組成を評価することは可能であり、今後の研究手法に取り入れて行く必要があると考えている。

今後、総脂質脂肪酸ならびに遊離脂肪酸における脂肪酸組成を検討し、これらと血漿中の炎症関連脂質メディエータープロファイルとの関連性を評価することで、どのような脂肪酸摂取組成が推奨されるかという検討を続けたい。

参考文献

- 1) Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, and Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? **Lancet**. 1978;2(8081):117-9.
- 2) Nakamura T, Azuma A, Kuribayashi T, Sugihara H, Okuda S, and Nakagawa M. Serum fatty acid levels, dietary style and coronary heart disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study. **The British journal of nutrition**. 2003;89(2):267-72.
- 3) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S, and Group JS. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. **Circulation**. 2006;113(2):195-202.

- 4) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, and Japan EPALIS. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. **Lancet**. 2007;369(9567):1090-8.
- 5) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, and Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. **Jama**. 2012;308(10):1024-33.
- 6) Kasuga K, Yang R, Porter TF, Agrawal N, Petasis NA, Irimia D, Toner M, and Serhan CN. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. **Journal of immunology**. 2008;181(12):8677-87.
- 7) Buckley CD, Gilroy DW, and Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. **Immunity**. 2014;40(3):315-27.
- 8) Takano T, Fiore S, Maddox JF, Brady HR, Petasis NA, and Serhan CN. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 (LXA4) and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors. **The Journal of experimental medicine**. 1997;185(9):1693-704.
- 9) Doi M, Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Nakayama R, Takagi W, Takeda K, Hirohata S, and Ito H. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. **International journal of cardiology**. 2014;176(3):577-82.
- 10) Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, and Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. **The Journal of experimental medicine**. 2000;192(8):1197-204.
- 11) Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA, and Serhan CN. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. **The Journal of experimental medicine**. 2005;201(5):713-22.
- 12) Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, Watanebe T, Sakabe S, Daidoji T, Nakamura S, Kadowaki A, Ohto T, Nakanishi H, Taguchi R, Nakaya T, Murakami M, Yoneda Y, Arai H, Kawaoka Y, Penninger JM, Arita M, and Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. **Cell**. 2013;153(1):112-25.
- 13) Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, Ji RR, Zhu M, and Petasis NA.

Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**. 2012;26(4):1755-65.

- 14) Colas RA, Shinohara M, Dalli J, Chiang N, and Serhan CN. Identification and signature profiles for pro-resolving and inflammatory lipid mediators in human tissue. **American journal of physiology Cell physiology**. 2014;307(1):C39-54.
- 15) Mori K, Ishida T, Yasuda T, Hasokawa M, Monguchi T, Sasaki M, Kondo K, Nakajima H, Shinohara M, Shinke T, Irino Y, Toh R, Nishimura K, and Hirata K. Serum Trans-Fatty Acid Concentration Is Elevated in Young Patients With Coronary Artery Disease in Japan. **Circ J**. 2015;79(9):2017-25.