

tosine**化修飾で、細胞質でスプライスされた tRNA が一度核内に戻った後、この修飾に必要な多段階の反応が始まることを報告された¹⁵⁾。すなわち、ある種の tRNA の成熟化には複数回の tRNA の核-細胞質間移動が必要だったのである。

この核内輸送因子に関して Hopper らは、栄養飢餓時に亢進する tRNA の核内輸送には importin-β ファミリーに属す Mtr10 が関わりと報告している¹⁴⁾。我々も新規 tRNA 結合タンパク質の解析を通じ、Hsp70 ファミリーに属す Ssa2 が tRNA の核内輸送に関わることをつかんでおり、現在解析を進めている (未発表)。近年、Mangroo のグループは栄養飢餓時の tRNA の核内蓄積亢進がイントロンを含む遺伝子に由来する tRNA に特徴的であり、成熟化後の tRNA の核内輸送の性質がイントロンの有無で左右されるという魅力的な仮説を提唱した¹⁶⁾。しかし、Hopper らの過去の報告に加え、我々もイントロンを含まない遺伝子にコードされる開始 tRNA-Met_{CUA} や tRNA-Lys_{CUU} が栄養飢餓時に核に蓄積することを確認しており (未発表)、この仮説についてはより慎重な検証が必要だと思われる。

5. おわりに

tRNA の研究は、分子生物学の黎明期からずっと続けられているが、いまだにその一生の完全な理解からはほど遠い。どうして、たかだか数十 nt のイントロンを除くのに、これほど質の異なる手段を使うのだろうか。一見すると不要に見える tRNA のイントロンは、どうやってゲノム上に保持されているのだろうか。tRNA の核-細胞質間の出入りのバランスは、どのように計っているのだろうか。tRNA は、依然、興味深い現象を提供してくれる驚きの“small RNA world”である。

- 1) Heinemann, I.U., Söll, D., & Randau, L. (2010) *FEBS Lett.*, 584, 303–309.
- 2) Soma, A., Onodera, A., Sugahara, J., Kanai, A., Yachie, N., Tomita, M., Kawamura, F., & Sekine, Y. (2007) *Science*, 318, 450–453.
- 3) Szweykowska-Kulinska, Z., Senger, B., Keith, G., Fasiolo, F., & Grosjean, H. (1994) *EMBO J.*, 13, 4636–4644.
- 4) Mori, S., Kajita, K., Endo, T., & Yoshihisa, T. (2011) *RNA*, 9, 1760–1769.
- 5) Phizicky, E.M., Schwartz, R.C., & Abelson, J. (1986) *J. Biol. Chem.*, 261, 2978–2986.

**wybutosine: グアノシンの六員環の隣に五員環が縮合した 5+6+5 の三環構造に、さらに分枝状構造の加わった複雑な構造を持つ修飾ヌクレオチド。

- 6) Englert, M., Sheppard, K., Gundllapalli, S., Beier, H., & Söll, D. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 16834–16839.
- 7) Weitzer, S. & Martinez, J. (2007) *Nature*, 447, 222–226.
- 8) Popow, J., Englert, M., Weitzer, S., Schleiffer, A., Mierzwa, B., Mechtler, K., Trowitzsch, S., Will, C.L., Lührmann, R., Söll, D., & Martinez, J. (2011) *Science*, 331, 760–764.
- 9) Harding, H.P., Lackey, J.G., Hsu, H.-C., Zhang, Y., Deng, J., Xu, R.-M., Damha, M.J., & Ron, D. (2008) *RNA*, 14, 225–232.
- 10) Yoshihisa, T., Yunoki-Esaki, K., Ohshima, C., Tanaka, N., & Endo, T. (2003) *Mol. Biol. Cell*, 14, 3266–3279.
- 11) Mori, T., Ogasawara, C., Inada, T., Englert, M., Beier, H., Takezawa, M., Endo, T., & Yoshihisa, T. (2010) *Mol. Biol. Cell*, 21, 3722–3734.
- 12) Cook, A.G., Fukuhara, N., Jinek, M., & Conti, E. (2009) *Nature*, 461, 60–65.
- 13) Takano, A., Endo, T., & Yoshihisa, T. (2005) *Science*, 309, 140–142.
- 14) Shaheen, H.H. & Hopper, A.K. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 11290–11295.
- 15) Ohira, T. & Suzuki, T. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 10502–10507.
- 16) Chafe, S.C., Pierce, J.B., Eswara, M.B., McGuire, A.T., & Mangroo, D. (2011) *Mol. Biol. Cell*, 22, 1091–1103.

吉久 徹

(名古屋大学物質科学国際研究センター)

New aspects on tRNA-type Splicing

Tohru Yoshihisa (Research Center for Materials Science, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8602, Japan)

細胞内侵入性細菌と宿主のオートファジーを介した攻防

1. はじめに

細菌の多くは、ウイルスと異なりその増殖に宿主細胞を必要とせず、宿主細胞内に侵入せずに粘膜層や表皮などで増殖することができる。しかしながら、実は様々な細菌が宿主細胞内に多様な戦略により侵入し、増殖していることが知られている。細菌にとって宿主細胞内への侵入は、宿主の免疫を逃れ、宿主細胞内の栄養を享受できるという利点があるが、これに対し宿主側も、エンドソーム・リソソーム系という分解系を用いて対抗している。したがって、細胞内で増殖することのできる細菌は、宿主による分解系を逃れることを可能にするなんらかの機構を有している。宿主側は、こういった菌に対してさらに異なる自然免

疫機構を用いて対抗する。その一つが細胞内分解系の一つであるオートファジーであり、エンドソーム・リソソーム系を逃れた細菌をオートファゴソームと呼ばれる膜構造で囲い込むことにより分解へと導く。さらに、ある種の細胞内寄生細菌は、このオートファジーをも逃れることができる。したがって、細胞内増殖性の細菌と宿主細胞はまさに攻防のさなかであり、宿主と細菌の双方の戦略を理解し制御することは、細胞内寄生細菌によっておこる病態を制御することに重要であると考えられる。本稿では、細胞内に侵入する細菌のさまざまな感染戦略と、それに対する宿主の自然免疫応答としてのオートファジー誘導について概説する。

2. 細胞内寄生細菌の感染戦略と宿主細胞のオートファジーによる細菌の増殖抑制

これまでに様々な種の細菌が宿主細胞内に侵入して生存・増殖することが知られている。細胞内寄生細菌の細胞内への侵入は、多くの場合、宿主の殺菌機構であるファゴサイトーシスが利用されるが、ある種の細菌はファゴソーム・リソソーム系を介した殺菌から逃れるための様々な手段を有している(図1)。例えば結核菌(*Mycobacterium*)はファゴソームに取り込まれて細胞内に入ると、ファゴソームの成熟を阻止することにより初期エンドソームの状態を維持させる。このため、結核菌を含むエンドソームはリソソームと融合することがなく、結核菌はこのなかで生存する(図1A)。リステリア菌(*Listeria*)はマクロファージによる貪食や、あるいは貪食能の低い表皮細胞に internalinA, internalinB といった因子を介してエンドサイトーシスを積極的に起こして取り込ませると、溶血素の一種である Lysteriolysin O (LLO) と、リパーゼである PlcA, PlcB によりファゴソーム膜に穴を開け、リソソームの成熟が起こる前にすばやく細胞質に脱出し、そこで増殖する(図1B)。リステリア菌の宿主細胞内生存戦略は細胞質への脱出のみではなく、LLO発現が低い場合に SLAPs (*Listeria*-containing phagosomes) と呼ばれる膜胞内に存在し、ゆっくりと増殖していることが示されている¹⁾。サルモネラ菌(*Salmonella*)はⅢ型分泌装置という、あたかも注射針のような形をした分泌装置を有し、SPI-1 (*Salmonella* pathogenicity island-1) 遺伝子領域にコードされる細菌のエフェクタータンパク質を宿主細胞内に注入して宿主のアクチン重合を促して表皮細胞に侵入する。また、リステリア菌と同様、マクロファージのような貪食細胞にはファゴサイトーシスにより侵入する。細胞内で増殖するサルモネラ菌

は細胞内に入ると、今度はファゴソームからⅢ型分泌装置を細胞質側に出して SPI-2 遺伝子領域にコードされたエフェクタータンパク質群を放出することにより宿主細胞機能を変化させ、*Salmonella*-containing vacuole (SCV) と呼ばれる小胞の形成と成熟を可能にし、この中で増殖する(図1C)。レジオネラ菌(*Legionella*)も宿主の貪食作用を利用して細胞内に取り込まれるが、*Legionella*-containing vacuole (LCV) と呼ばれる膜胞を形成し、Ⅳ型分泌装置により輸送されるエフェクタータンパク質の働きで宿主細胞の小胞体由来の膜小胞と融合することにより、オートファゴソーム様の膜胞へと変化させ、最終的には、大きな酸性膜胞のなかで増殖する(図1D)。

このような細胞内寄生細菌の戦略に対し、宿主側はオートファジーを用いることにより対抗している。オートファジーが細胞内寄生細菌の除去に機能していると初めて示されたのは、A型連鎖球菌(Group A streptococcus)に対する場合だが、オートファゴソーム膜は菌の周囲に囲む形で形成される²⁾。オートファジーは、ほとんどすべての真核細胞が有する非特異的な分解系であり、オートファゴソーム膜で囲まれた内容物が、オートファゴソームとリソソームの融合により分解する³⁾。オートファジー(自食作用)は、その名の通りに、元来は自らの成分を分解する機構であるが、外来の異物である細菌、ウイルス、原虫といった細胞内に侵入する病原体の除去にも機能し、この場合にはゼノファジーとも呼ばれる。ゼノファジーとオートファジーの構造や因子自体に本質的な違いはなく、宿主細胞が元来有する機構をいわば「使い回している」のがゼノファジーであり、おそらくは細胞内侵入した病原体の周囲にオートファジーを誘導できる機構を獲得したときに、これが病原体への抵抗機構として定着したものと考えられる。細胞内寄生細菌の宿主細胞への侵入方法が多様であるのに対応し、オートファジーは菌の戦略に応じて異なるコンパートメントに菌を囲い込むことができる(図1)。結核菌が侵入したマクロファージに薬剤でオートファジーを誘導すると、オートファゴソームは菌を含むファゴソームを丸ごと包み込むことができ、それにより菌が除去される⁴⁾(図1A)。リステリア菌の場合は、ファゴソームから逃れ細胞質に出た菌の周囲にオートファゴソーム膜が形成され、菌の分解が起きる(図1B)。オートファジーの誘導にはLLOが必要であり⁵⁾、これは、菌が細胞質に出てオートファジーの誘導が起きること、また、菌が膜に包囲されていない状態で誘導が起きることを示唆している。サルモネラ菌もオートファゴソーム膜によって包囲され殺菌される場合

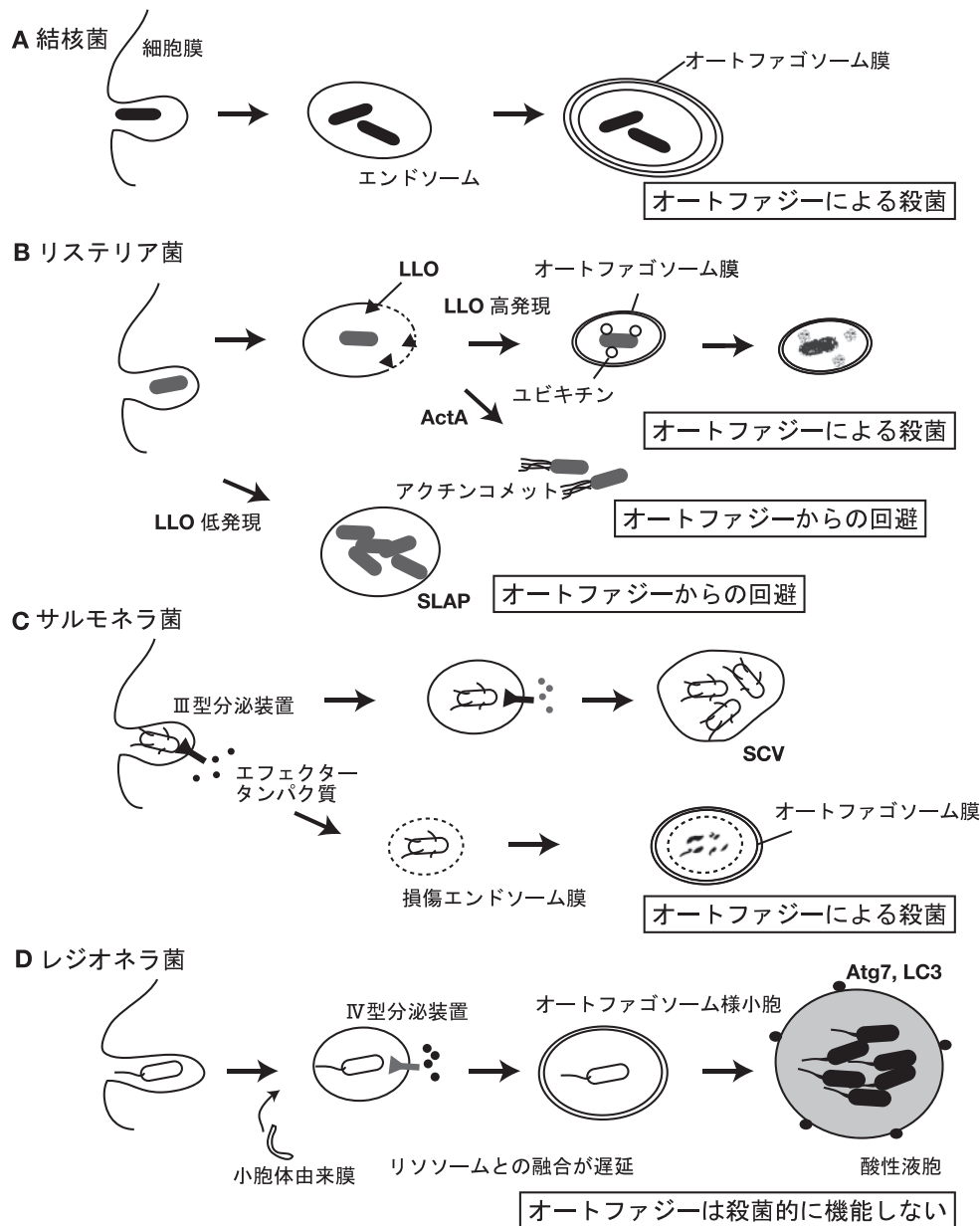


図1 細胞内寄生細菌の宿主細胞への侵入戦略とオートファジーによる捕獲・オートファジーからの回避

- (A) 結核菌はエンドソーム膜ごとオートファゴソーム膜に囲まれる。
 (B) リステリア菌は細胞質に逃れるが、そこでオートファゴソーム膜に捕獲される。または、それから回避して増殖する。LLO 低発現ではSLAPを形成し、増殖する。
 (C) サルモネラ菌は損傷したエンドソーム膜内にある状態でオートファゴソーム膜に囲まれる。
 (D) レジオネラ菌はオートファゴソームとリソソームの融合を遅らせ、その間に酸性液胞に分化し、後に酸性液胞内で増殖する。

があり、これがサルモネラ菌の病原性と関係していることがわかってきた。サルモネラ菌の細胞内増殖が行われるSCVはSPI-1を介したIII型分泌装置により損傷することが

あり、これがオートファゴソームに捕獲される(図1C)。これらの例はオートファジーによって菌の増殖が妨げられる、すなわち、宿主がオートファジーを免疫応答として用

いている場合である。しかし、レジオネラ菌の場合は、オートファジーをものともせず増殖する。宿主細胞内に侵入したレジオネラ菌を含むファゴソーム膜にはオートファジー関連因子である Atg7, LC3 が集積するが、レジオネラ菌はオートファゴソームとリソソームとの融合を遅らせることができ、その間に酸耐性に分化する。したがって、後ほどリソソームとの融合がおきても、レジオネラ菌は酸性環境下で増殖することができる (図 1D)。

3. 細菌のオートファジーからの回避

これまでに述べたように、様々な菌に対しオートファジーは細胞内寄生細菌に対して有効な殺菌手段として機能している。しかしながら、オートファジーを逃れる細胞内寄生細菌も存在する。赤痢菌 (*Shigella*) は宿主細胞に取り込まれた後にファゴソームから細胞質に逃れ出て、IcsA 因子によりアクチン重合をベースとした運動性を獲得するが、IcsA はオートファジー関連因子 Atg5 と結合しオートファゴソームへのターゲットにも関与する。しかし、赤痢菌は IcsB が IcsA と結合することにより Atg5 との結合を逃れ、オートファゴソームへ取り込まれることを阻止している⁶⁾。リステリア菌も細胞質に逃れ出た後、ActA 因子をその表面に発現し、宿主の Arp2/3 タンパク質複合体や VASP タンパク質と結合して菌体の一極にアクチン重合を促進することにより運動性を獲得する。この ActA 因子によって宿主タンパク質と結合し菌体表面が覆われることにより、リステリア菌は宿主のオートファジーから逃れることができる⁷⁾ (図 1B)。

興味深いことに、オートファゴソームによる菌の包囲とそれから逃れるという現象は、平衡関係にある。すなわち、オートファジーを逃れる機構をもつリステリア菌であっても、一定の割合はオートファゴソームに捉えられる。オートファジーは菌が細胞質内に侵入したきわめて初期に起きる反応であり、リステリア菌が細胞質に逃れ出たときに菌が認識されてオートファジーが起きると、菌がマスクされオートファジーを逃れるのが瞬時に競争しているように思われる。また、細胞あたりに感染する菌数が多いと、オートファゴソームが全ての菌に対しては形成できなくなることが観察される。しかし、培養細胞による実験と異なり、個体レベルでの感染初期には多数の細菌が 1 細胞に集中して感染するとは考えにくく、そのため、オートファジーが有効な免疫応答として機能しうると予想される。

4. 菌感染依存的なオートファジー誘導機構

これまでに述べたように、様々な種の細胞内寄生細菌が宿主細胞に侵入するとオートファジーが誘導されるが、その際のオートファゴソームは栄養飢餓時にオートファジーが誘導される際に形成されるオートファゴソームと異なり、菌の周辺に空間的にきわめて制御されて形成される。これは菌の周囲に選択的に誘導される機構の存在を示唆しているが、その詳細は不明な点が多い。我々はショウジョウバエに対するリステリア菌感染をモデル系として用いて、この選択的なオートファジー誘導に、細胞質内に存在する自然免疫の細菌認識分子であるパターン認識受容体 (PRR) が重要な役割を果たしていることを初めて明らかにした⁸⁾。リステリア菌はグラム陽性桿菌であるが、DAP 型と呼ばれるペプチドグリカンとその細胞壁に有しており、これは、ショウジョウバエの一群の PRR のうち PGRP-LE に認識される⁹⁾。リステリア菌が LLO によりファゴソームから細胞質に脱出すると、リステリア菌の周囲に PGRP-LE が蓄積し、それがオートファゴソーム膜に取り込まれる (図 2A)。菌周辺におけるオートファゴソームの形成とそれに伴うリステリア菌の増殖抑制は PGRP-LE タンパク質の発現に依存しており、さらに、個体としてのリステリア菌感染抵抗性にも PGRP-LE が必要である。菌感染依存的なオートファジー誘導における細胞内 PRR の重要性はショウジョウバエ細胞に限られているわけではなく、HeLa 細胞においても NOD 様受容体が重要であり、細胞質に侵入した赤痢菌やリステリア菌の周囲に NOD1, NOD2 が集積し、さらに、オートファジー関連因子である Atg16L1 が集積することが示されている¹⁰⁾ (図 2B)。

菌感染依存的なオートファジー誘導でさらに注目すべきは、ユビキチン化と、細菌とオートファゴソーム膜を仲介するアダプタータンパク質である。オートファジーによる細胞内侵入性細菌の除去が示される以前から、細胞内に侵入した細菌、あるいはその周囲はユビキチン化されていることが知られていた。このユビキチン化はリステリア菌の場合 LLO に依存していることから、細胞質に出ると初めて起きる現象であり、宿主の E3 酵素が関与していると考えられる。しかし、ユビキチン化の基質となるタンパク質は同定されておらず、細菌の表層タンパク質がユビキチン化を受けるか、あるいは PRR のように細菌細胞壁に直接結合する宿主因子やその複合体がユビキチン化を受けるのかは不明である。赤痢菌がエンドソームから細胞質に脱出

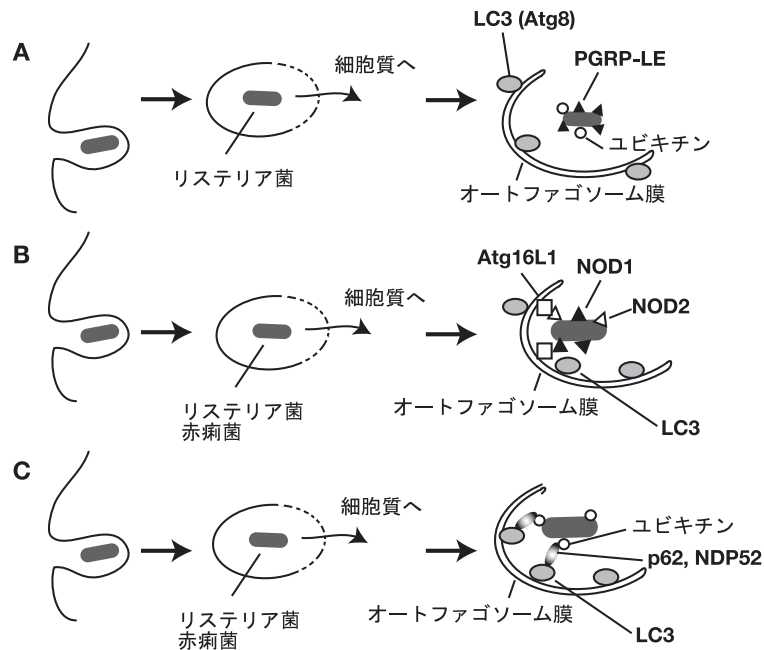


図2 細胞内寄生細菌に対するオートファジー誘導に関与する因子

(A) ショウジョウバエ細胞では、病原体認識分子 PGRP-LE、およびユビキチンがリステリア菌周囲に局在し、PGRP-LE 依存的にオートファジーが誘導される。

(B) ヒト細胞でも、病原体認識分子 NOD1, NOD2 依存的にオートファジー Atg16L1 のリクルートが起き、オートファゴソーム膜が形成される。

(C) 細胞質に侵入したリステリア菌の周囲にアダプター因子が集積し、菌周囲のユビキチンとオートファゴソーム膜上の LC3 と結合する。

する際には、損傷を受けたエンドソーム膜がユビキチン化を受けオートファジーにより分解されることが示されている¹¹⁾。したがって、バクテリアを囲むように観察されているユビキチン化シグナルは、宿主のエンドソーム膜タンパク質のユビキチン化である可能性もある。先に述べたように、細胞内への感染機構やオートファゴソーム膜に囲まれる状態は、菌の種類により様々である。オートファジー誘導機構の解析も、感染戦略に応じて考えていく必要があると思われる。

ユビキチン化とオートファジーを仲介するのはアダプター因子である。これまでに、p62, NDP52, optineurinなどがオートファジー関連因子 LC3 (Atg8) とユビキチンの双方に結合することで、細菌の周囲にオートファジーを誘導するというモデルが提唱されている (図 2C)。p62 はサルモネラ菌周囲へのオートファジー誘導に必要であり、その機能には、p62 のユビキチン結合ドメインと LC3 interacting region (LIR) が必要であることが示されている¹²⁾。しかし、オートファジー誘導はダイナミックな膜動態とお

よそ 20 ものオートファジー関連因子が関与する現象であり、p62 等のアダプター因子のみでこれらの機構すべてを説明できるわけではない。ショウジョウバエ細胞においては、リステリア菌に対するオートファジー誘導に、キナーゼ複合体の因子で飢餓時などにおけるオートファジーの開始に重要である Atg1 が重要であり⁸⁾、ほ乳類細胞においてもサルモネラ菌侵入に対して Atg1 ホモログを含む複合体 ULK1 が他の Atg タンパク質に依存せずに菌の周囲に蓄積することが示されている¹³⁾。ユビキチン化による LC3 のリクルートと共に、他のオートファジー因子群の局在メカニズムを解明することでオートファジー誘導の機構の全体像が明らかになるとと思われる。

5. おわりに

宿主は常に病原体への感染にさらされており、その両者の攻防はつきることがない。本稿では、オートファジーによる宿主と病原体との攻防を、細胞内侵入性の細菌に限って概説した。しかし、オートファジーによる宿主と病原体

との攻防は、ウイルスや原虫にまで及んでおり、オートファジーによる除去や、あるいは、オートファジーを利用した感染戦略が、次々と明らかになってきている¹⁰⁾。感染制御においてオートファジーは「諸刃の剣」とよく称されるが、宿主側と病原体側のどちらに効果的に働くかは平衡関係にある場合が多数ある。したがって、病原体感染に依存的な選択的オートファジー誘導の機構を解明することは、病原体感染を制御できる大きな可能性を秘めている。

矢野 環

(東北大学大学院薬学研究所)

Autophagy as a host defense against the intracellular microbe infection

Tamaki Yano (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, 6-3 Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan)

- 1) Brimingham, C.L., Canadien, V., Kaniuk, N.A., Steinberg, B. E., Higgins, D.E., & Brumell, J.H. (2008) *Nature*, 451, 350-354.
- 2) Nakagawa, I., Amano, A., Mizushima, N., Yamamoto, A., Yamaguchi, H., Kamimoto, T., Nara, A., Funao, J., Nakata, M., Tsuda, K., Hamada, S., & Yoshimori, T. (2004) *Science*, 306, 1037-1040.
- 3) Mizushima, N. & Komatsu, M. (2011) *Cell*, 147, 728-741.
- 4) Gutierrez, M.G., Master, S.S., Singh, S.B., Taylor, G.A., Colombo, M.I., & Deretic, V. (2004) *Cell*, 119, 753-766.
- 5) Meyer-Morse, N., Robbins, J.R., Rae, C.S., Mochegova, S.N., Swanson, M.S., Zao, Z., Virgin, H.W., & Portnoy, D. (2010) *PLoS ONE*, 5, e8610.
- 6) Ogawa, M., Yoshimori, T., Siziki, H., Sagara, H., Mizushima, N., & Sasakawa, C. (2005) *Science*, 307, 727-731.
- 7) Yoshikawa, Y., Ogawa, M., Hain, T., Yoshida, M., Fukumatsu, M., Kim, M., Mimuro, H., Nakagawa, T., Ishii, T., Kakizuka, A., Sztul, E., Chakraborty, T., & Sasakawa, C. (2009) *Nat. Cell Biol.*, 11, 1233-1240.
- 8) Yano, T., Mita, S., Omori, H., Oshima, Y., Fujimoto, Y., Ueda, R., Takada, H., Goldman, W.E., Fukase, K., Silverman, N., Yoshimori, T., & Kurata, S. (2008) *Nat. Immunol.*, 9, 908-916.
- 9) Kaneko, T., Yano, T., Aggarwal, K., Lim, J.H., Ueda, K., Oshima, Y., Peach, C., Erturk-Hasdemir, D., Goldman, W.E., Oh, B.H., Kurata, S., & Silverman, N. (2006) *Nat. Immunol.*, 7, 715-723.
- 10) Travassos, L.H., Carneiro, L.A., Ramjeet, M., Hussey, S., Kim, Y.G., Magalhães, J.G., Yuan, L., Soares, F., Chea, E., Le Bourhis, L., Boneca, I.G., Allaoui, A., Jones, N.L., Nuñez, G., Girardin, S.E., & Philpott, D.J. (2009) *Nat. Immunol.*, 11, 55-62.
- 11) Dupont, N., Lacas-Gervais, S., Bertout, J., Paz, I., Freche, B., Van Nhieu, G.T., van der Goot, F.G., Sansonetti, P.J., & Laffont, F. (2009) *Cell Host Microbe*, 6, 137-149.
- 12) Zheng, Y.T., Shahnazari, S., Brech, A., Lamark, T., Johansen, T., & Brumell, H. (2009) *J. Immunol.*, 183, 5909-5916.
- 13) Kageyama, S., Omori, H., Saitoh, T., Sone, T., Guan, J.L., Akira, S., Imamoto, F., Noda, T., & Yoshimori, T. (2011) *Mol. Biol. Cell*, 22, 2290-2300.
- 14) Levine, B., Mizushima, N., & Virgin, H.W. (2011) *Nature*, 469, 323-335.

炎症のメタボローム解析から明らかになった好酸球の新規機能

1. はじめに

代謝物の網羅的な測定を指向するメタボロミクスの大きな目的の一つは、表現型に最も近い低分子化合物の代謝動態を網羅的かつ定量的に解析し、生物機能との関連を明らかにすることである。近年、それぞれ分析対象となる化合物の物性の違い（水溶性、脂溶性など）に応じてそれぞれ最適化されたシステムが構築されている。本稿では、高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスペクトロメトリー（LC-ESI-MS/MS）を用いた脂肪酸代謝物の包括的解析から明らかになってきた、炎症の収束に関わる脂質メディエーターと好酸球の新規機能について紹介する¹⁾。

2. 炎症を制御する脂質メディエーター

細胞が刺激を受けると、膜リン脂質からホスホリパーゼ A₂ の作用によりアラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸が遊離し、シクロオキシゲナーゼ (COX)、リポキシゲナーゼ (LOX)、シトクロム P450 (CYP) などの酵素反応によって一連の活性代謝物に変換される。COX 系からはプロスタグランジンやトロンボキサン、LOX 系からはロイコトリエンやリポキシン、CYP 系からはヒドロキシ脂肪酸 (HETE) やエポキシ脂肪酸 (EET) などが生成し、これらは脂質メディエーターとして様々な生体調節機能を有している (図 1)。例えばアラキドン酸 (20:4 n-6) 由来のプロスタグランジン (PG) やロイコトリエン (LT) は、炎症の初期症状である発熱、発赤、浮腫、痛みなどに関わっている。また、アラキドン酸からはリポキシン (LX) や 15-deoxy-D^{12,14}-PGJ₂ (15d-PGJ₂) など抗炎症性代謝物が産生されることも知られている。一方、魚油などに多く含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA; 20:5 n-3) やドコサヘ