

—総説—

喘息治療薬のファーマコゲノミクス

永井博弐

要約：気管支喘息は全世界で約3億人、日本では約450万人の患者がいると言われ、一般に良く知られた疾患である。また、近年の医療に関する学問および技術の著しい進歩により、多くの慢性疾患には治療ガイドラインが導入され、治療の標準化が進みつつある。気管支喘息についても国際的にはGINAをはじめとする国際的な研究機関や機構から、また国内では日本アレルギー学会が中心となって治療ガイドラインが提案されている。このような背景から、気管支喘息の治療は大きく進歩したが、個人の持つ体質などによる個体差や病勢によって薬物の治療効果にはばらつきがあり、いまだ充分なものとは言い難い。そこで、近年、種々のバイオマーカーを指標に個体差を解消して、個人個人に適した治療を行うとするパーソナル医療あるいはテーラーメイド医療が注目されている。また、治療を効果的に行なうには疾患の病態を正確に把握することが必要であり、病態の解明が治療薬の選択の大きなカギとなる。このようなことから本総説では気管支喘息の病態とパーソナル医療の現状と将来への展望について概説した。

索引用語：気管支喘息、パーソナル医療、治療ガイドライン、バイオマーカー、喘息治療薬

Pharmacogenomics in the Treatment of Asthma

Hiroichi NAGAI

Abstract: Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airway characterized by intermittent bronchoconstriction and an increase in airway edema and mucus secretion. There is considerable variation in the pathophysiologic features apparent among different patients with asthma. Many potential reasons are considered for this variation. Despite remarkable advances in diagnosis and treatment, bronchial asthma is still an intractable disease. The goal of pharmacotherapy is to retain normal activity levels as a healthy person. According to guidelines, pharmacotherapy is initiated to establish prompt control then slowly stepped-down to minimize the risk of adverse effects without sacrificing efficacy. Treatment guidelines have led to improvement in overall care of asthma, though some patients have not responded to recommended drug therapy. Many reasons, such as severity of disease, concurrent illness, environmental exposure, medication noncompliance and inter-patient genetic variability in response to asthma therapy, may play a factor in treatment efficacy. Genetic factors, including polymorphism in a gene or random DNA position or in a series of associated alleles, are important factors to determine heterogeneous responses to pharmacological treatment. In this manuscript, recent data concerning drug therapy tailored to an asthmatic patient's genotype will be reviewed.

Keyphrases: bronchial asthma, goal of pharmacotherapy, treatment guideline, polymorphism in a gene

1. はじめに

近年の遺伝子工学あるいは分子生物学の急速な進歩は多くの疾病の病態を解明し、診断と治療法の開発に大きく貢献した。アレルギー疾患では気管支喘息についての研究が進展し、その基本的病態の解明が進んだ。すなわち、気

管支喘息は基本的に気道の慢性好酸球性炎症がベースにあることが明らかにされ、それに伴って治療法にも大きな変化をもたらされた。すなわち、気管支喘息の治療は吸入ステロイド薬 (Inhaled Corticosteroid : ICS) を主体とした抗炎症療法を中心に、ロイコトリエン拮抗薬などの抗アレルギー薬と気管支拡張薬の組み合わせが薬物療法の主流

となった。

また、喘息管理の国際指針Global Initiative for asthma (GINA) や日本アレルギー学会による喘息の薬物療法に関するガイドラインが発表され、より安全で確実な薬の使い方の指針が示されている¹⁻³⁾。これまでの歴史を振り返ってみると、多くの急性あるいは慢性疾患の薬物療法のガイドラインが大規模な臨床試験の成績をベースに提唱されている。よく知られたガイドラインとしては高血圧、高脂血症、糖尿病あるいはうつ病などが挙げられる⁴⁻⁷⁾。一般にこれらのガイドラインは性別や年齢あるいは体重、家族歴などの患者の特徴や疾患の重症度を指標に薬物治療の方法が記されている。このようなガイドラインの普及はこれまでかなり治療効果の上昇につながっているが、個人別の効果についてはばらつきがあった。

この点に関して、2001年にヒトゲノムの全塩基配列が解明されたことを契機に、ある種の遺伝情報を薬物治療の情報として用いて個人個人の適性を重視した治療を行うとする試みが数多く始まった。いわゆるパーソナル医療である。例えば、C型肝炎、精神分裂症、白血病、前立腺癌、肺癌や乳癌などでパーソナル医療の試みが行われている⁸⁻¹³⁾。呼吸器系疾患では気管支喘息がパーソナル医療の標的疾患として取り上げられている。本総説では気管支喘息の概説とパーソナル医療に必要なファーマコゲノミクスについて概説する。

2. 気管支喘息について

気管支喘息は、上皮細胞剝離性の気道における亜慢性的好酸球性炎症であると定義づけられて久しい。主症状としては気道の過敏性を伴う可逆的な気道平滑筋収縮を主体とする気流制限による呼吸障害である。このベースには気道炎症があるが、この炎症は主に気道に遊走した炎症性細胞から遊離する化学伝達物質(ヒスタミン、ロイコトリエンなど)、酵素、サイトカインなどにより病態が形成される。これらの起炎物質は気道に浮腫、分泌過多、平滑筋の肥厚などを引き起こし、慢性的気道閉塞状態を作り出す。病態の程度や病態変化は患者によってかなり異なる。炎症性細胞は多くの患者が好酸球主体の炎症反応であることが多いが、最近の研究では好中球や好塩基球の重要性を指摘する報告も散見され^{14,15)}、必ずしも好酸球のみで説明がつくわけではない。

また、気管支喘息の薬物治療では患者間で薬物に対する反応性にしばしば違いがみられることが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。前述の好酸球性炎症が主体の患者では、ロイコトリエン抑制薬やICSが奏功を呈するが、好中球性炎症を主体とする患者では抵抗性を示す場合もある。これには多くの理由が考えられるが、現時点では決定的な理由は不明で

ある。

3. 発症率

気管支喘息は古代からよく知られたポピュラーな疾患である。米国では全人口の8~10%が患者であると言われるが、この20年間で約20%減少している。2007年のGINAの報告では、世界の喘息患者数は約3億人とされるが、日本における厚生労働省の調査では、アレルギー因子や環境因子、あるいは、風邪などからも発症する潜在的な患者を含めると、喘息患者総数は450万人と推定される¹⁹⁾。また、対人口比で見ると、成人では約3%、小児では約6%が患者であるとされる。

4. 診断

呼吸機能の測定等による気流制限が観察され、さらに、他の要因を加味して診断される。COPD、肺線維症や小児のアスピレーションとは診断上明らかに区別される。スパイロメーターを用いてのFEV₁の測定やピークフローの測定による重症度が判定される。アレルゲンや他の刺激物質が原因となっているかどうかは暴露や除去による症状の観察から診断される。しかし、喘息病態はヘテロジェネティクが高く、多くの要因から総合的に診断する必要があり、一概に喘息と診断を下せない場合も多い。

5. 薬物治療

薬物治療の最終目標は、治療により日常生活が健常人と同様に行うことができ、慢性症状や不快な症状が感じられないことである。QOLの向上と維持と言っても良い。一般に喘息の薬物治療は二種の異なった薬物による治療に大別される。一つは現在起きている臨床症状を取り去る薬(レリーバー)とQOLを向上させ維持するために用いる薬(コントローラー)の二種類である(表1参照)。現在では前述の喘息予防・治療のガイドラインが日本アレルギー学会から発表され、治療の基本的な方針が示されている。ガイドラインはほかにもGINAなどから提案されているが、日本の事情に合わせて、日本アレルギー学会が提唱したものが第一選択として望ましいものと思われる。患者の個人差や生活環境の違いもあり、全て同じ治療が適用できるわけではないが、日本人の患者にとって標準的な治療と言って良い。概略を述べると、喘息の重症度を症状の程度とピークフロー値の測定値から表2に示すような4段階に分類する。

このような重症度に応じて段階的な治療を行う。治療の最終目標は表3に示すようなものである。

表1 アレルギー治療薬の分類

分類	作用	薬物
コントローラー (予防維持薬)	慢性アレルギー性炎症をコントロールして、疾患の増悪や発作を予防し、患者のQOLを維持するために、毎日、長期間にわたって投与する	ステロイド薬 (吸入) 抗アレルギー薬 (狭義) 場合によってはテオフィリン徐放剤や長時間作用型β刺激薬、免疫抑制薬も含まれる
レリーバー (対症救急薬)	気管支平滑筋の収縮や、それに伴う急性気流制限を速やかに改善したり、アレルギー反応による充血や分泌亢進、かゆみなど急性の臨床症状を寛解する	短時間型β ₂ 刺激薬 (吸入、経口、貼付、注射) エピネフィリン (注射) ステロイド薬 (経口、注射) テオフィリン薬 (経口、注射) 抗コリン薬 (吸入) 抗ヒスタミン薬 (経口、外用)

表2 気管支喘息の重症度

●ステップ1 (軽症間欠型) :
喘鳴、咳、呼吸困難が間欠的で短く、週1~2回おきる
夜間症状は月1~2回
ピークフロー値は自己最良値の80%以上、日内変動率は20%以下
●ステップ2 (軽症持続型) :
症状が週2回以上、月2回以上日常生活や睡眠が妨げられる
夜間症状は月2回以上
ピークフロー値は自己最良値の70~80%、変動率は20~30%
●ステップ3 (中等症持続型) :
症状は慢性的、週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる
夜間症状は週1回以上、吸入β刺激薬の頓用が毎日必要
ピークフロー値は自己最良値の60~70%、変動率は30%以上
●ステップ4 (重症持続型) :
症状が持続、しばしば増悪、日常生活が制限され夜間症状も頻回
ピークフロー値は自己最良値の60%未満、変動率は30%以上
※日内変動率は、ピークフロー値の変動する割合のことで、大きいほど症状が不安定

表3 喘息治療の最終目標

(1)健常人と変わらない生活と運動ができる
(2)正常に近い肺機能を維持する
(3)夜間や早朝の咳、呼吸困難がなく、睡眠が十分できる
(4)喘息発作がなく、増悪しない
(5)喘息で死亡しない
(6)治療薬による副作用がない

6. 喘息の発症関連遺伝子研究

喘息は前述の如く、可逆的な気道閉塞と気道過敏性を特徴とする疾患である。さらに気道では慢性の気道炎症が

IgEを中心としたアレルギー反応によって引き起こされている場合が多い。従って、発症原因の遺伝子検索は気道の反応性とアトピー素因の表現型が研究されている。これまでに全ゲノムを対象とする連鎖不平衡マッピングの研究により、表4に示すような喘息発症と関連する遺伝子が報告されている。

表4 気管支喘息の発症との関連が報告されている遺伝子

DPP10 (Dipeptidyl-peptidase 10) と IL-1RN
第2染色体 (2q14)
PHF11 (PHD finger protein 11) と flanking gene
第13染色体 (13q4)
PTGDR (Prostaglandin D ₂ receptor) と AACT
第14染色体
Thromboxane A ₂ receptor
第19染色体 (19p13.3)
ADAM33 (A disintegrin and metalloprotease 33)
第20染色体 (20p13)
その他 HLA-G and TNF a (6p21), GPRA (7q14), STAT 6 and VDR(12q13-26)など ³⁵⁾

すなわち、最も重視されているADAM33は第20染色体(20q13)にあり、Holgateら²⁰⁻²²⁾を中心に研究され、欧米人の460家族において喘息、特に気道過敏性と高い相関を示す遺伝子として報告された。機能的には線維芽細胞、筋線維芽細胞平滑筋などの増殖、分化、遊走に関連する遺伝子群があり、それらは気道壁リモデリングと関連するものではないかと考えられている。しかし、日本などモンゴリアンでは喘息発症におけるADAM33の意義はあまり高くないという成績が報告されており、人種差があるものと思われる。

DPP10は第2染色体2q14にあり、喘息の発症に関与するものと思われる。機能はRANTES、EOTAXINなどを含めたケモカイン、サイトカインやロイコトリエン(LT)の活性を抑制するpeptidase familyに属する複数のタンパクをコードしている。これらの起炎物質への関与により、喘息発症に関与しているものと思われる^{23,24)}。

また、PHD finger protein11 (PHF11)は第13染色体(13q14)にあり、IgEの上昇と関連する遺伝子である。PHF11の遺伝子産物は前述のADAM33やDPP10の遺伝子産物と同様、種々のメディエーターに影響する。特に、PHF11による産物はB細胞でDNAに作用している。Prostaglandin D₂受容体(DP)をコードする遺伝子は第14染色体上にあり、喘息とアトピー性皮膚炎に関連し、変異があると喘息発症率が増すと報告されている^{25,26)}。また、Thromboxane A₂受容体(TP)をコードする遺伝子は19染色体上にあり、この795C/Tが795T/TとなるとIgEの上昇に関与することが報告されている²⁷⁾。

このように、喘息をはじめアレルギー疾患の発症に関連する遺伝子群が徐々に明らかにされつつあるが、このほかに喘息治療薬の反応性と関連する遺伝子群も明らかにされつつある。

7. 喘息治療薬のファーマコゲノミクス

これまでに各国研究者の劇的な努力により、2003年に約30億のDNA文字の完全解読が終了したが、引き続きすべての遺伝子の解明とグループ化（クラスター化、カテゴリー化）や発現解析、遺伝子多型の検索とゲノムの多様性など、研究すべき課題が残されている。特にファーマコゲノミクス研究には遺伝子多型と機能発現との関係が重要である。これまでの研究では、ヒト個人間のゲノムの違いは約0.1%であり、およそ99.9%は共通のゲノムであると言われている。しかし、30億の文字の中の0.1%は300万となり、文字としては膨大な数の違いである。この個人間のゲノム配列の違いの多くが一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism ; SNP）である。SNPは多数あることからSNPsと表す。SNPsは塩基配列上の単一塩基の置換、挿入あるいは欠失による多型である。SNPsはゲノム上に高密度に分布し、人種、個人、疾患の有無により異なる有益な多様性マーカーである。さらにSNPsは安定した多型であることが第一の特徴である。別の遺伝子多型の例として挙げられるコピー数多型、くり返し配列多型では、くり返し数が増えるため、安定した多型が得られない場合が多い。これに対し、SNPsでは塩基の変化がないので安定した多型となる。また、SNPsは2アレル性である。対立遺伝子が2つのアレルから成っている。さらに、SNPsは遺伝マーカーであると同時に、遺伝子機能の変化に直接関係する可能性があることなどが特徴として挙げられる²⁸⁻³⁰⁾。

このような遺伝子多型のうち、SNPsと薬物の作用が変化する代表的な例を表5に示す。すなわち、薬物の体内動態について影響を及ぼす因子として、薬物代謝酵素と薬物トランスポーターがあり、薬物の感受性に関わる因子として、受容体、イオンチャンネルや合成酵素などが挙げられる。薬物代謝酵素ではCYP2D6は欧米人では5~10%の人が代謝活性が低く、日本人では1%以下であるとされている。CYP2D6は第22番目の染色体上に位置し、9個のエクソンから成る遺伝子である。この遺伝子には多くの変異アレルが知られており、20種類以上が確認されている。この中には酵素活性を完全に失うものや酵素活性が野生型より低下したものなどがあるが、変異型のアレルグループはCYP2D6のあとにアスタリスク(*)と番号を付して表現している。CYP2D6の低感受性変異のヒトは高感受性変異のヒトに比べ、薬物の体内に留まる時間が約10倍増大し、

口渇や排尿困難などの抗コリン作用が増強

される副作用が発現する。CYP2D6以外にもCYP2C19やCYP2C9に遺伝的な個体差が明らかにされている。CYP以外の薬物代謝酵素について、その遺伝的な個体差が明らかにされているものとして以下のようなものがある。例えば、メルカプトプリン代謝に関わるチオプリンメチル転移酵素やイリノテカンの代謝に関わるUDP-グルクロン酸転移酵素などである。薬物代謝酵素のほかに、薬物の反応性に関わる分子群には薬物トランスポーター、受容体、酵素、イオンチャンネルなどが挙げられるが、ここでは詳細を他誌に譲る。

SNPs以外に薬物の反応性に影響を与える遺伝子の個人差を表わすものに、「コピー数多型」が近年、注目されている。通常、遺伝子は父親と母親から半分ずつ譲り受けるため、細胞内には2個(2コピー)ずつもっている。この2コピーずつ持っているはずの遺伝子を1つしか持っていなかったり、3コピー分持っていたりするヒトが予想をはるかに超える頻度で見つかった。このようなコピー数の違いによる遺伝子の個人差を「コピー数多型(Copy Number Variation ; CNV)」と呼んでいる。このCNVが、ガン、アルツハイマー病などの神経疾患や、ある種の免疫疾患などについてSNPsと同様、発症のしやすさや重症化との関連、あるいは薬物の反応性などを判定するマーカーになり得る可能性が示されている³¹⁾。SNPsが「配列の個人差」であるのに対し、CNVはくり返しコピーされる遺伝子の数の個人差として捉えられる。このようにCNVはゲノム上で遺伝子を全て含むような配列が重複したり欠損している場合があるために、時には数千塩基対~数万塩基対に及ぶ広い範囲の領域の数の違いが個人間で見られることになる。現在、このCNVのファーマコゲノミクスにおける役割について研究が始まったところで、十分な成績が得られていないが、近い将来、パーソナル医療への応用が可能となり、非常に有用なマーカーとなる可能性が高い。

このような遺伝子に関する学問の進歩に応じて、近い将来、多くの患者が自分の体質に合わせた薬物の投与設計に従って医療を受けることが可能になる。いわゆるパーソナル医療である。気管支喘息治療薬については現在、表6に示すような研究が進んでいる。すなわち、 β_2 刺激薬、ロイコトリエン作用薬、グルココルチコイド、およびテオフィリンなどの薬効にそれぞれの薬物の作用の標的分子と関連する受容体や酵素などの遺伝子変異が関与することが報告されている。すなわち、 β_2 アドレナリン受容体の16番目のアミノ酸がArg/ArgゲノタイプはGly/Glyゲノタイプに比し β_2 刺激薬のアルブテロールの反応性が悪く、喘息症状が悪化することがある。このような時、抗コリン薬のイプラトロピウムを用いると良い結果が得られたとの報告もある³²⁾。また、ロイコトリエン作用薬のザフィールカストは、-444LTC₄合成酵素(LTC₄S)遺伝子のポ

表 5 薬物反応性に関わる遺伝子多型

分類種	変異 allele	(頻度)	薬物	薬理作用の変化
【薬物代謝酵素】				
CYP2D6	CYP2D6*5 CYP2D6*10	(0.04~0.06) (0.38~0.45)	β 遮断薬 (アルプレノール) (メトプロロール) 抗不整脈 (プロパフェノン) 抗精神薬 (アミトリプチン) (イミプラミン) 局麻 (コデイン)	β 受容体遮断作用増強 不整脈、めまいなどの 中枢作用 抗コリン症状、うつ増悪 鎮痛効果の増大
CYP2C19	CYP2C19*2 CYP2C19*3	(0.29) (0.13)	プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール ジアゼパム	H. Pyori 菌除菌増大 鎮痛効果の延長
CYP2C9	CYP2C9*3	(0.02)	ワルファリン トルブタミド フェニトイン ロサルタン	出血 低血糖 眼振運動失調 降圧作用の減少
【トランスポーター】				
MDR1	C3435T	(0.49)	抗 HIV ネルフィナビル	抗ウイルス作用の上昇
Reduced folate carrier gene	G80A	(不明)	メトトレキサート	薬理作用の低下
【受容体】				
β_2 アドレナリン受容体	Arg16Gly	(0.48~0.53)	β_2 刺激薬 アルブテロール	長期投与による呼吸器 の低下 (Arg/Arg)
ドパミンD ₃ 受容体	Ser9Gly	(0.27)	抗精神薬 クロルプロマジン	遅発性ジスキネジア
【酵素】				
LTC ₄ 合成酵素	A-444C	(0.21)	プラシタカスト	1 臓器改善率の上昇
肝性リパーゼ	C-514A	(0.5)	ロバスタチン	コレステロール改善率 の低下
【イオンチャンネル】				
KCNQ1	Ty315Cys	(不明)	キマジン	QT 延長症候群誘発
KCNE1	ASP854sn	(0.02)	スルファメトキサゾール	〃
【その他】				
アポリポタンパク E	Apo ϵ 4	(0.1)	シンバスタチン	心筋梗塞による死亡率 の低下

表6 喘息治療薬に関するファーマコゲノミクス

薬	ミューテーション	効果の変化
β_2 刺激薬	Arg16Gly	アルブテロール効力低下、喘息 症状の悪化 SABA 長期治療の効果減弱 LABA の効果については相反するデータ
LT 作用薬	LTC ₄ 合成酵素 A/C polymorphism of LTC ₄ Synthetase A(-444)C	LT 合成酵素阻害薬ザフィールカストの効果減弱 ザフィールカストによる FEV ₁ 低下
	アラキドン酸-5 リポキシゲナーゼ (ALOX5 polymorphism) ロイコトリエン受容体 (LTR2 Polymorphism)	モンテルカストの反応性減弱 //
グルココルチコイド	T-bet 遺伝子変異 TBX21 (T-bet) His 33Glu	ICS の反応性低下
	Corticotropin releasing hormone receptor (CRHR1) polymorphism	ICS の反応性増加
テオフィリン	CYP1A2 (-2964 [G/A]) T314 ヒスタミン N-メチル転移酵素	排泄と副作用低下 気道収縮増強

リモルフィズムと関連して反応性が変化する。すなわち、LTC₄ 合成酵素の C/C ホモ接合体はヘテロ接合体に対してザフィールカストが全く反応性を示さなかった。しかし、C/C ホモ接合体では、ザフィールカストにより FEV₁ が増加したにも関わらず、A/A ホモ接合体では減少したとの相反する報告³³⁾ もあり、このあたりは更に検討の余地があるところである。

また、グルココルチコイドに関しては Th1 細胞のトランスクリプショナルファクター、T-bet の遺伝子 (TBX21) の変異が吸入ステロイド (ICS) の反応性に影響を及ぼすとの報告がある。さらに、ステロイド耐性とグルココルチコイド受容体遺伝子 (GR/NR31) のポリモルフィズムがステロイドの反応性と関係することが次第に明らかにされつつある³³⁾。コルチコステロイド遊離ホルモン受容体 (CRHR1) の変異は吸入ステロイドによる肺機能の改善と関連することも研究³⁴⁾ されている。

以上のように、喘息治療において、用いられる薬のレスポンスとノンレスポンスはファーマコゲノミクスの成績が寄与することから喘息治療薬の適性使用には今後のファーマコゲノミクス研究の発展が期待される。

8. おわりに

薬理的活性を持つ化学物質である薬が生体に作用する時、代謝や生体内動態あるいはターゲットとなる分子は

ほとんどがタンパク質である。このタンパク質をコードする遺伝子の情報を知ることは、当然、薬の作用や副作用発現を予知することに有用である。従って、個人の薬の作用と関連する遺伝情報を知ることは薬の適正使用上、決定的な因子となる可能性がある。近年、ファーマコゲノミクスは急速に研究の進展がみられるが、未だ十分とは言えない。今後のファーマコゲノミクスの進展は気管支喘息の治療上の進歩と同時に新薬開発上のリスクも軽減でき、医療費抑制への決め手にもなる。今後の基礎研究の進展を期待している。

9. 参考文献

- 1) van Weel C., Bateman E. D., Bousquet J., Reid J., Grouse L., Schermer T., Valovirta E., Zhong N., *Allergy*, **63**, 997–1004 (2008).
- 2) National Asthma Education and prevention program, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **120**, S94–138 (2007).
- 3) Takizawa H., *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, **96**, 2822–2828 (2007).
- 4) Gidding S. S., Lichtenstein A. H., Faith M. S., Karpyn A., Menella J. A., Popkin B., Rowe J., van Horn L., Whitsel L., *Circulation*, **119**, 1161–1175 (2009).
- 5) Brozek J., Jankowski M., Placzkiwics E., Jaeschke R., *Pl. Arch. Med. Wewn.*, **119**, 18–24 (2009).

- 6) Alexander K. P., Blazing M. A., Rosenson R. S., Hazard E., Aronow W. S., Smith S. C. Jr., Ohman E. M., *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **14**, 49–58 (2009).
- 7) Gelenberg A. J., *J. Clin. Psychiatry*, **69**, 1658–1659 (2008).
- 8) Chen L., Borozan I., Feld J., *Gastroenterology*, **128**, 1437–1444 (2005).
- 9) Kondo T., Mihara K., Suzuki A., Yasui N., Kaneko S., *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry*, **27**, 921–926 (2003).
- 10) Moshynska O., Sankaran K., Saxena A., *Mol. Pathol.*, **56**, 205–209 (2003).
- 11) Buchanan G., Irvine R. A., Coetzee G. A., Tilley W. D., *Cancer Metastasis Rev.*, **20**, 207–223 (2001).
- 12) Seve P., Dumontet C., *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, **5**, 73–88 (2005).
- 13) Lymberis S. C., Parhar P. K., Katsourakis E., Formenti S. C., *Pharmacogenomics*, **5**, 31–55 (2004).
- 14) Yang M., Kumar R. K., Foster P. S., *J. Immunol.*, **182**, 5107–5115 (2009).
- 15) Boulet L. P., Lemiere C., Gauvreau G., Olivenstein R., Loughheed D., Paradis B., O’Byrne P., Pageau R., Renzi P. M., *Respir. Med.*, Epub (2009).
- 16) Tan N. C., Tay I. H., Ngho A., Tan M., *Singapore Med. J.*, **50**, 312–319 (2009).
- 17) Onda M., Sakurai H., Hayase Y., Sakamaki H., Arakawa Y., Yasukawa F., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 427–433 (2009).
- 18) Shoukat S., Gowani S. A., Khowaja A. A., Khan J. A., *J. Pak. Med. Assoc.*, **59**, 173–176 (2009).
- 19) Baiardini I., Bradio F., Brandi S., Tarantini F., Bonini S., Bousquet P. J., Zuberbier T., Demoly P., Canonica G. W., *Allergy*, **63**, 1015–1030 (2008).
- 20) Holgate S. T., Davies D. E., Powell R. M., Howarth P. H., Haitchi H. M., Holloway J. W., *Eur. Respir. J.*, **29**, 793–803 (2007).
- 21) Holgate S. T., Yang Y., Davies D. E., Haitchi H. M., Powell R. M., Holloway J. W., Yoshisue H., Pang Y. Y., Cakebread J., Davies D. E., *Proc. Am. Thorac. Soc.*, **3**, 440–443 (2006).
- 22) Holgate S. T., Davies D. E., Powell R. M., Holloway J. W., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **19**, 3–11 (2006).
- 23) Blakey J. D., Sayers I., Ring S. M., Strachan D. P., Hall I. P., *Thorax*, **64**, 381–387 (2009).
- 24) Laitinen T., *Methods Mol. Biol.*, **376**, 213–234 (2007).
- 25) Oguma T., Asano K., Ishizaka A., *Allergol. Int.*, **57**, 307–312 (2008).
- 26) Thompson M. D., Takasaki J., Capra V., Rovati G. E., Siminopvitch K. A., Burnham W. M., Hudson T. J., Bosse Y., Cole D. E., *Mol. Diagn. Ther.*, **10**, 353–366 (2006).
- 27) Tanaka K., Roberts M. H., Yamamoto N., Sugiura H., Uehara M., Mao X. Q., Shirakawa T., Hopkin J. M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **292**, 776–780 (2002).
- 28) Ziogas D., Roukos D. H., *Ann. Surg. Oncol.*, Epub (2009).
- 29) Overdevest J. B., Theodorescu D., Lee J. K., *Clin. Chem.*, **55**, 684–697 (2009).
- 30) Matsushima Y., *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **10**, 230–235 (2009).
- 31) Szantai E., Elek Z., Guttman A., Sasvari-Szekely M., *Electrophoresis*, Epub (2009).
- 32) Israel E., Chinchilli V. M., Ford J. G., Boushey H. A., Cherniack R., Craig T. J., Deykin A., Fagan J. K., Fahy J. V., Fish J., Kraft M., Kunselman S. J., Lazarus S. C., Lemanske R. F. Jr., Liggett S. B., Martin R. J., Mitra N., Peters S. P., Silverman E., Sorkness C. A., Szeffler S. J., Wechsler M. E., Weiss S. T., Drazen J. M.; National Heart, Lung, and Blood Institute’s Asthma Clinical Research Network, *Lancet*, **364**, 1505–1512 (2004).
- 33) Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D., Howarth P. H., Holgate S. T., Holloway J. W., Sayers I., *Thorax*, **55**, S28–S31 (2000).
- 34) Tantisira K. G., Lake S., Silverman E. S., Palmer L. J., Lazarus R., Silverman E. K., Liggett S. B., Gelfand E. W., Rosenwasser L. J., Richter B., Israel E., Wechsler M., Gabriel S., Altshuler D., Lander E., Drazen J., Weiss S. T., *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 1353–1359 (2004).
- 35) Malerba G., Pignatti P. F., *J. Appl. Genet.*, **46**, 93–104 (2005).