

민들레 화분항원의 교차반응과 주요 알레르겐에 대한 IgE 결합 성분의 규명

김지혜¹, 윤문경¹, 김미애², 신유섭¹, 예영민¹, 박해심¹

¹아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ²차의과학대학교 분당차병원 호흡기·알레르기내과

Cross-allergenicity between dandelion and major weed pollens

Ji Hye Kim¹, Moon-Kyung Yoon¹, Mi-Ae Kim², Yoo-Seob Shin¹, Young Min Ye¹, Hae-Sim Park¹

¹Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University Hospital, Suwon; ²Department of Pulmonology-Allergy, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: The prevalence of pollinosis is increasing, and it is expected to increase further with climate change. Mugwort and ragweed pollens are well known as prevalent allergenic weed pollens in Korea. However, the clinical significance of dandelion pollen as an inhalant allergen has not yet been studied. The purpose of this study was to evaluate the clinical significance and cross-allergenicity between dandelion and major weed pollens.

Methods: Ninety-seven patients with allergic rhinitis and asthma or with allergic rhinitis alone who were sensitized to dandelion pollens on skin prick tests (allergen/histamine ratio > 3) were enrolled between December, 2012 and November, 2013. Serum specific IgE levels to dandelion pollen extracts were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). ELISA inhibition tests were performed to evaluate cross allergenicity with other weed pollens.

Results: When the positive cutoff value for serum specific IgE was set at the mean \pm 3 standard deviation of absorbance values, 52 patients (53.6%) had a high serum specific IgE antibody level. ELISA inhibition tests showed significant inhibitions with serial addition of dandelion pollen extracts, and 5 different inhibition patterns were noted with addition of 4 weed pollen extracts: significant inhibitions with pollens of mugwort, ragweed, chenopodium and Hop J (25%, 13 of 52), inhibitions with pollens of mugwort, ragweed and chenopodium (17.3%, 9 of 52), inhibitions with 2 pollens of mugwort and ragweed (32.6%, 17 of 52), inhibitions with mugwort pollen (21.1%, 11 of 52), and inhibitions with dandelion pollen alone (4%, 2 of 52).

Conclusion: These findings suggest that dandelion pollen may be a causative inhalant allergen to induce pollinosis in the autumn season. Cross-allergenicity with other weed pollens showed individual differences; most patients had cross-reactivity with mugwort, ragweed, and chenopodium pollens, while some with Hop J pollen. Few patients were sensitized to dandelion pollen alone. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:358-364)

Keywords: Taraxacum officinale, Cross-allergenicity, Pollinosis

서론

꽃가루병은 꽃가루가 원인 알레르겐으로 작용하여 알레르기비염, 천식, 결막염 및 아토피 피부염을 일으키는 질환으로 국내 유병률은 지속적으로 증가하고 있으며, 향후 지구 온난화 및 기후 변화와 함께 점차 증가할 것으로 예상된다.^{1,2)} 우리나라에는 가을철 꽃

가루병의 주요 원인 꽃가루로 잡초 꽃가루가 알려져 있으며, 여기에는 돼지풀(ragweed), 쑥(mugwort), 환삼덩굴(*Humulus japonicus*, Japanese hop) 꽃가루가 잘 알려져 있다.^{1,3)} 돼지풀과 쑥 꽃가루와 같은 잡초 꽃가루는 그 발생량은 적으나 강력한 알레르겐으로 작용할 수 있어 꽃가루병 환자에서 주의해야 할 식물이다.⁴⁾

반면 민들레 꽃가루는 충매화로, 명아주, 쑥 꽃가루와 함께 국화

Correspondence to: Hae-Sim Park <http://orcid.org/0000-0003-2614-0303>
Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University Hospital, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +92-31-219-5196, Fax: +82-31-219-5154, E-mail: hspark@ajou.ac.kr

• This study was supported by a grant from the Korean Health Technology R&D Project funded by the Ministry of Health & Welfare, ROK (H14C2628).

Received: July 3, 2015 Revised: July 22, 2015 Accepted: August 5, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

과에 속한다.⁴⁾ 대부분의 국내 알레르기 클리닉에서 시행하는 알레르기 피부반응검사 항원 패널에 민들레 꽃가루 항원이 포함되어 있으나 국내 꽃가루력에 민들레 꽃가루의 분포 및 계절적 변화에 대한 보고가 없고, 알레르기 환자에서 민들레 꽃가루 항원의 임상적인 의의에 대한 국내 연구의 보고가 적다.¹⁾ 한편 유럽의 보고에 따르면, 민들레 꽃가루 추출액에 의한 감작물은 접촉성 알레르기 환자에서 0.7%–1.4%로 낮고, 화훼전문가와 같이 직업적인 노출이 있는 경우에는 4.5%–14%로 높다.⁵⁾ 이 연구에서는 민들레 꽃가루의 임상적 유용성을 평가하기 위하여 알레르기 피부반응시험상 민들레 꽃가루에 강양성 반응을 나타낸 알레르기비염 환자들의 특이 IgE 항체를 측정하고, IgE 결합성분과 닭, 돼지풀, 환삼덩굴 꽃가루와의 교차항원성을 확인하였다.

대상 및 방법

1. 재료

1) 연구 대상

2012년 12월부터 2013년 11월까지 아주대학교병원 알레르기내과를 내원한 환자 중에서, 천식 유무와 관계 없이 알레르기비염으로 진단된 환자 중에 알레르기 피부반응시험을 시행하여 민들레 꽃가루에 대한 알레르겐/히스타민(allergen/histamine, A/H) 비가 3 이상을 나타낸 환자 97명을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 혈청은 -80°C의 냉동고에 보관 후 실험에 사용하였다.

2) 민들레 및 잡초 꽃가루 추출

민들레 꽃가루는 *Taraxacum officinale* (Allergon, ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden), 돼지풀 꽃가루는 *Ambrosia artemisiifolia* (Allergon), 쑥 꽃가루는 *Artemisia vulgaris* (Allergon), 명아주 꽃가루는 *Chenopodium album* (Allergon) 꽃가루를 구입하여 사용하였다. 환삼덩굴 꽃가루는 직접 수원 지역에서 채집하여 제조한 항원⁶⁾을 이용하여, 이전 보고된 방법과 동일하게 추출액을 제조하였다.⁷⁾ 간략히 기술하면, 각 꽃가루 1 g을 phosphate buffered saline (PBS)에 넣고 추출하고 그 추출액을 원심 분리한 후, 0.45- μ m filter를 이용하여 분리하였다. 분리된 꽃가루 항원 내 단백질 정량은 Bradford assay으로, 단백기는 sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)로 확인하였다.

2. 방법

1) ELISA를 이용한 혈청 내 민들레 항원에 대한 특이 IgE 항체 측정

실험을 위하여 민들레 꽃가루 항원을 coating buffer (0.1M carbonate-bicarbonate buffer, pH 9.6; Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)에 5 μ g/mL 농도로 희석하여 96-well microplate (Corn-

ing, New York, NY, USA)에 4°C에서 16시간 동안 반응시켰다. 다음 날 세척액(0.05% Tween-20 in PBS, pH 7.0)으로 3회 세척 후, 차단용액(10% fetal bovine serum in PBS)으로 실온에서 2시간 반응시킨 후 3회 세척하였다. Biotin-labeled goat antihuman IgE 항체 (Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA) 1:1,000 vol/vol을 well당 100 μ L씩 넣고 1시간 동안 반응시킨 후 3회 세척하였다. 여기에 streptavidine-peroxidase (Sigma Co.) 1:1,000 vol/vol을 well당 100 μ L씩 넣고 30분간 작용시킨 후 3회 세척하였다. 발색제(3, 3', 5'-tetramethylbenzidine tetrahydrochloride, phosphate citrate buffer 10 mL, 30% H₂O₂ 2 μ L)를 well당 100 μ L씩 넣고 상온에서 15분간 발색 후 2N H₂SO₄로 발색을 중지시키고, plate reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도(optical density)를 측정하였고, 정상 대조군의 평균값에 3배의 표준편차를 더하여 cutoff치(253.33) 이상인 경우 양성 반응으로 간주하였다.

2) 민들레 항원을 이용한 IgE-ELISA 억제 시험

5 μ g/mL 농도의 민들레 꽃가루 항원을 96-well microplate (Corning)에 각 well당 100 μ L씩 넣고 4°C에서 12시간 이상 반응시켰다. 혈청에서 ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific)으로 측정 한 쑥 꽃가루와 돼지풀 꽃가루에 대한 특이 IgE가 모두 10 kU/L를 초과하는 혈청에 억제제로 민들레 꽃가루 항원을 각각 0, 1, 10, 100 μ g/mL씩 추가하여 4°C에서 12시간 이상 반응시켰다. 비특이적 결합을 방지하기 위해 10% PBS-Tween 20으로 3회 세척 후 꽃가루 항원을 반응시킨 환자의 혈청을 well당 50 μ L씩 넣어 상온에서 2시간 반응시킨 후, 상기 기술한 ELISA법과 동일한 방법으로 민들레 꽃가루 항원에 결합하는 특이 IgE 항체치를 측정하였다. 특이 IgE 항체 결합의 억제도(%)는 [(대조군의 흡광도-억제제가 포함된 sample의 흡광도)/대조군의 흡광도]에 100을 곱한 값으로 정하였다.³⁾

3) SDS-PAGE에 의한 민들레 항원 내 단백질의 확인

민들레 꽃가루 항원을 sample buffer (0.54M Tris pH 6.8, glycerol, 10% SDS, 0.5% bromophenol blue, 2.5% β -mercaptoethanol)에 희석하여 5분간 가열하였다. 표지자와 각각의 항원을 4%–20% Tris-glycerine gel (Novex, Invitrogen, San Diego, CA, USA)에서 120 V, 2시간 동안 전기영동하여 각각의 항원 단백질을 분리하였다.

4) IgE-immunoblot 방법을 통한 민들레 꽃가루 항원 내 IgE와 결합하는 성분 분석

민들레의 꽃가루 항원 추출액에서 SDS-PAGE법으로 항원 단백질을 분리한 후, 단백질을 poly-vinylidene difluoride membrane (PVDF membrane, Millipore Co., Bedford, MA, USA)에 전이시켰다. 단백질이 전이된 각각의 PVDF membrane에 환자와 대조군의 혈청 1 mL을 2시간 동안 처리한 후 Tris-buffer saline (TBS)로 4회 세척

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects (n=97)

Characteristic	Value
Age (yr)	34.67 ± 16.43
Male sex	49 (51)
AR	97 (100)
AR combined with BA	21 (21.6)
Total IgE (IU/L)*	659.9 ± 813.7
Atopy†	97 (100)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

AR, allergic rhinitis; BA, bronchial asthma.

*Total IgE levels are presented as geometric mean ± geometric standard deviation.

†Atopy was defined as having more than 1 positive response to common inhalant allergens (i.e., tree mixture, grass mixture, mugwort, ragweed, cat fur, dog fur, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, and *Alternaria alternata*) on the skin prick test.

하였다. Biotinylated antihuman IgE 항체(Vector Laboratories Inc.)를 10% fetal bovine serum-phosphate buffered saline을 이용하여 1:1,000 vol/vol로 희석하여 상온에서 1시간 작용시켰다. 이후 TBST로 3회 세척한 후 각각의 membrane에 1X AP color development buffer와 AP conjugate substrate kit (Bio-Rad laboratories Inc., Hercules, CA, USA)의 혼합액을 넣어 단백띠가 나타날 때까지 반응시켰다.

결 과

1. 환자군의 임상적 특성

민들레에 대한 A/H 비가 3 이상인 환자는 총 97명이었다. 환자군의 임상적 특성은 Table 1과 같으며, 모두 알레르기비염 환자였다.

2. 혈청 특이 IgE 항체 측정 ELISA 및 ELISA 억제 시험

민들레에 대한 A/H 비가 3 이상인 환자 총 97명에서 민들레 꽃가루에 대한 특이 IgE 항체 측정 ELISA 및 ELISA 억제 시험을 실시하였다. 특이 IgE 양성인 환자의 혈청을 이용하여 IgE ELISA 억제 시험을 시행하였고, 모두 민들레 항원에 유의한 반응이 나타났다. 명아주, 쑥, 돼지풀, 환삼덩굴 꽃가루 항원에 의해 다양한 억제 반응이 관찰되었고 5가지 양상으로 구분할 수 있었다. 억제 농도 100 µg/mL에서 (1) 쑥, 돼지풀, 명아주, 환삼덩굴 항원에 모두 억제된 군(A군, 13명 [25%], 50% 억제 농도, 73%–87%), (2) 쑥, 돼지풀, 명아주 항원에 의해 억제된 군(B군, 9명 [17.3%], 50% 억제 농도, 52%–91%), (3) 쑥과 돼지풀 혹은 쑥과 명아주 꽃가루에 의해 억제된 군(C군, 17명 [32.6%], 50% 억제 농도, 51%–94%), (4) 쑥 항원에만 억제된 군(D군, 11명 [21.1%], 50% 억제 농도, 52%–86%), 그리고 (5) 민들레 항원에만 단독으로 억제된 군(E군, 2명 [4%], 50% 억제 농도, 65%–92%)을 관찰하였다(Fig. 2).

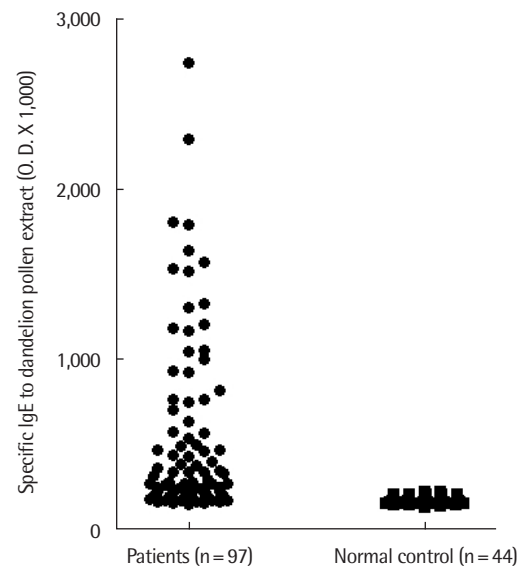


Fig. 1. Detection of serum specific IgE antibodies to dandelion pollen extracts by enzyme-linked immunosorbent assay in sera from 97 allergic rhinitis patients (●) and 44 normal controls (■).

3. SDS-PAGE법을 이용한 민들레 꽃가루 항원 내 단백띠 확인
민들레 꽃가루 항원 내 단백띠는 7개(12 kDa, 13 kDa, 14 kDa, 17 kDa, 24 kDa, 39 kDa, 70 kDa)가 관찰되었다(Fig. 3).

4. IgE immunoblot 검사를 이용한 민들레 항원 내 IgE 결합 성분

SDS-PAGE를 통해 확인한 단백띠를 토대로 IgE immunoblot 검사를 분석하여, 5개의 IgE와 결합하는 알레르겐 성분(12 kDa, 14 kDa, 17 kDa, 24 kDa, 39 kDa)을 찾을 수 있었다(Fig. 4). 대상 환자 중 50% 이상에서 나타나는 IgE 결합 단백대를 주요 알레르겐(major allergen)으로 정의하였을 때, 59.1% (13명)의 IgE 항체와 결합한 단백대 24 kDa을 주요 알레르겐으로 정의할 수 있었다(Fig. 5). 또한 5개 군 간에서 결합 양상의 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다.

고 찰

국화과(Compositae family)에 속하는 대표적인 잡초 꽃가루에는 쑥 꽃가루가 있으며, 이는 동일한 계열에 날리는 돼지풀, 환삼덩굴 꽃가루와 함께 국내뿐만 아니라 환경이 유사한 중국, 일본 등 동북 아시아 지역과 북부 유럽에서 계절성 알레르기 질환과 꽃가루병을 유발하는 주요 항원이다. 다양한 연구에 의하면 가을철 계절성 알레르기비염을 유발하는 잡초 꽃가루에 대한 감작률은 점차 증가하는 추세이며, 두 개 이상의 꽃가루에 중복 감작되어 있는 경우도 19.3%로 알려져 있으며⁶⁻⁸⁾ Lee 등⁹⁾은 감작률이 증가하고 있는 꽃가루의 종류를 쑥 꽃가루, 돼지풀 꽃가루 및 환삼덩굴 꽃가루 등이라

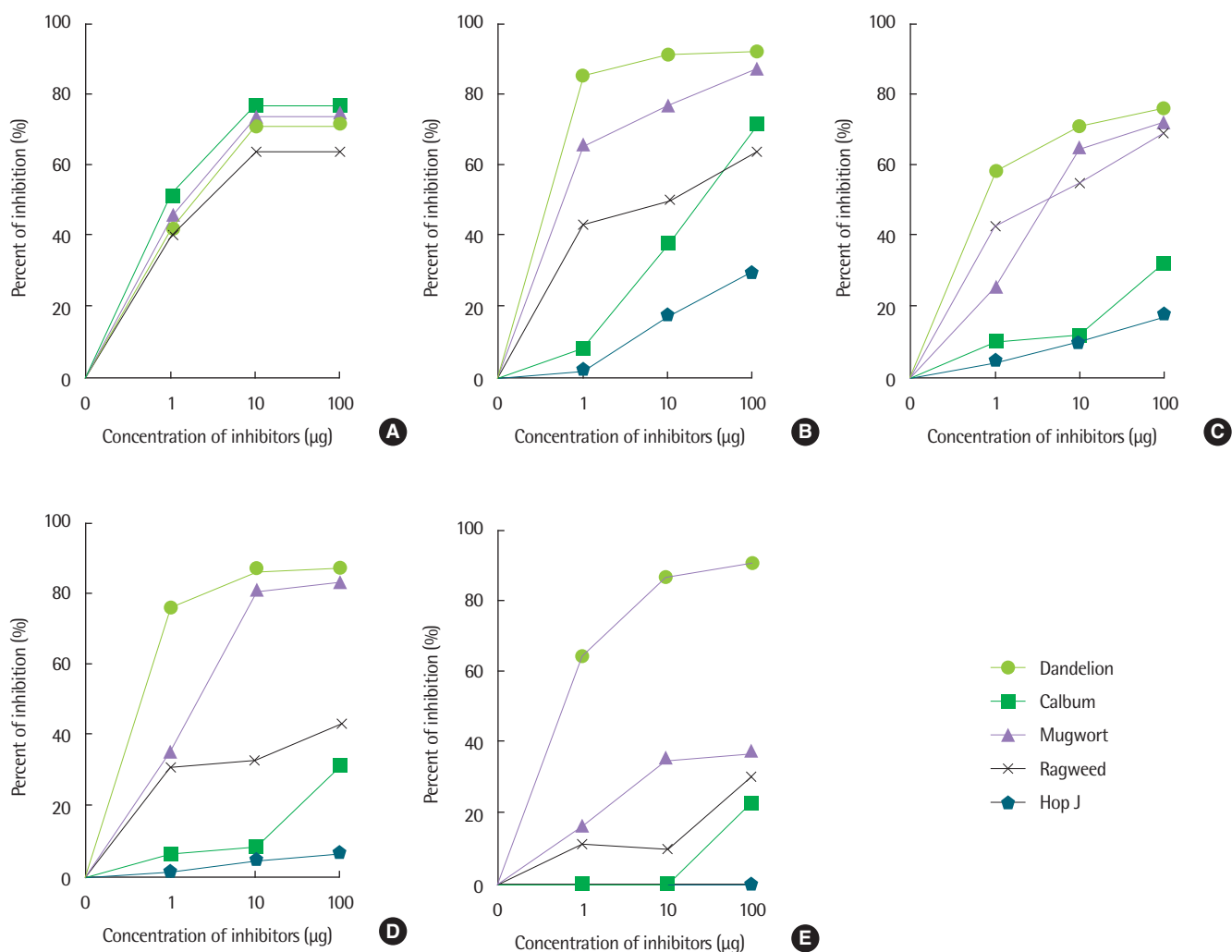


Fig. 2. IgE-ELISA inhibition results for dandelion pollen extracts by serial addition of dandelion, mugwort, ragweed, *Chenopodium album*, and Japanese hop pollen extracts. (A) inhibition with 4 weed pollens; (B) inhibition with 3 weed pollens, including mugwort, ragweed, and *C. album* pollen; (C) inhibition with 2 weed pollens, including mugwort and ragweed pollens; (D) inhibition with mugwort pollen; and (E) inhibition with dandelion pollen alone. ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

고 보고하였다. 민들레 꽃가루는 쑥 꽃가루와 함께 국화과에 속하는데 그 임상적 의의가 잘 알려져 있지 않다. 민들레 꽃가루와 알레르기 질환과의 관련성에 대한 국외 보고는 대부분 직업성 알레르기 질환으로 접촉성 피부염에 대한 보고가 있고¹⁰⁻¹²⁾ 건강보조제로 민들레 꽃가루 항원을 포함하고 있는 벌 꽃가루(bee pollen) 복용 후 발생한 급성 알레르기 반응에 대한 국내외 보고도 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 이처럼 현재까지 민들레 꽃가루와 알레르기 질환과의 관련성에 대한 보고는 상대적으로 드물고, 특히 호흡기 알레르기와 민들레 꽃가루의 관련성에 대한 국내 보고가 없기 때문에 민들레 꽃가루의 임상적 유용성을 평가하였다.

대만에서 보고한 결과에 따르면 419명의 알레르기비염 환자를 분석한 결과 민들레 꽃가루 항원이 원인인 경우는 7명(1.7%)이었다.¹⁶⁾ 국내의 한 연구⁷⁾에서 알레르기비염으로 진단된 환자에 대해

전 연령에 걸쳐 분석한 결과 민들레 꽃가루 항원에 대한 감작률은 3.0%–13.4%였고, 또 다른 연구¹⁷⁾에서 피부반응 검사상 민들레 꽃가루 항원에 감작되어 있는 환자가 8.5%였다. 1만 명을 대상으로 흡입 항원 감작률을 조사한 연구에서는 3–17세의 비교적 젊은 연령에서 가장 많이 감작되어 있는 4개 흡입 항원 중 하나가 민들레 꽃가루 항원이었다.¹⁸⁾ 본 연구의 결과 피부반응검사상 민들레 꽃가루 항원에 양성인 97명 중 54.6%에서 혈청 내 특이 IgE 항체가 증가되어 있었다. 피부반응시험 단독으로 양성인 환자가 3명 있었고 민들레 항원에만 단독으로 억제 반응이 관찰된 환자도 2명이 있었다. 이는, 국내 호흡기 알레르기 환자에서도 일부 환자에서 민들레 꽃가루 항원이 가을철 흡입 알레르겐으로 작용할 가능성이 있다는 것을 의미한다. 기후 변화에 따른 꽃가루병의 증가 현상, 특히 잡초 꽃가루에 의한 감작률 증가가 관찰되고 있어^{19,20)} 가을철 잡초 꽃가루

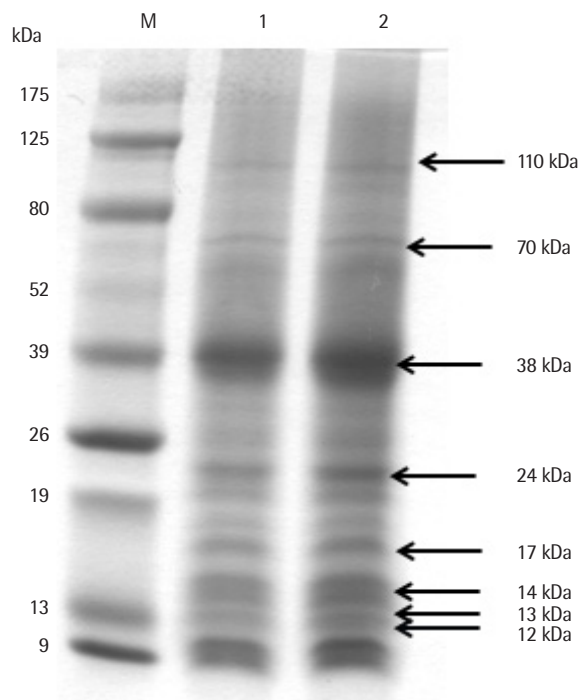


Fig. 3. Sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis findings of dandelion pollen extracts using 4%–20% gel. M, marker; 1, 40 µg of dandelion pollen; 2, 60 µg of dandelion pollen.

중 하나인 민들레 꽃가루의 감작률 변화에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 민들레 꽃가루 내 IgE와 결합하는 5개의 알레르겐 성분(12 kDa, 14 kDa, 17 kDa, 24 kDa, 39 kDa)을 확인하였다. 지금까지 한 명의 환자에서 13 kDa에서 특이 IgE 결합성분을 확인한 국내 보고가 있다.¹⁷⁾ 본 연구에서는 혈청 특이 IgE 항체가 높은 22명

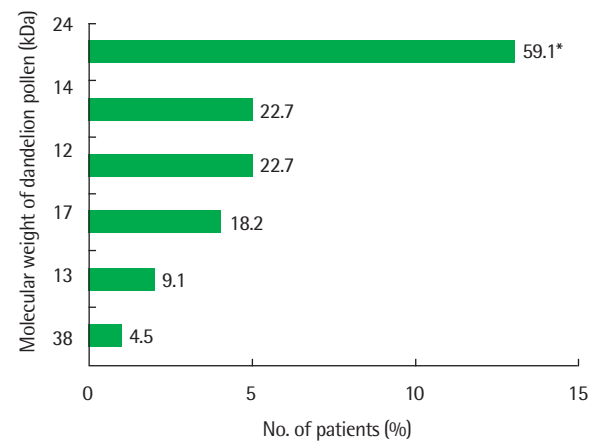


Fig. 5. Frequency of IgE-binding components to dandelion pollen extracts by immunoblot analysis. *Indicates the IgE-binding component found in more than 50% of the allergic rhinitis patients tested.

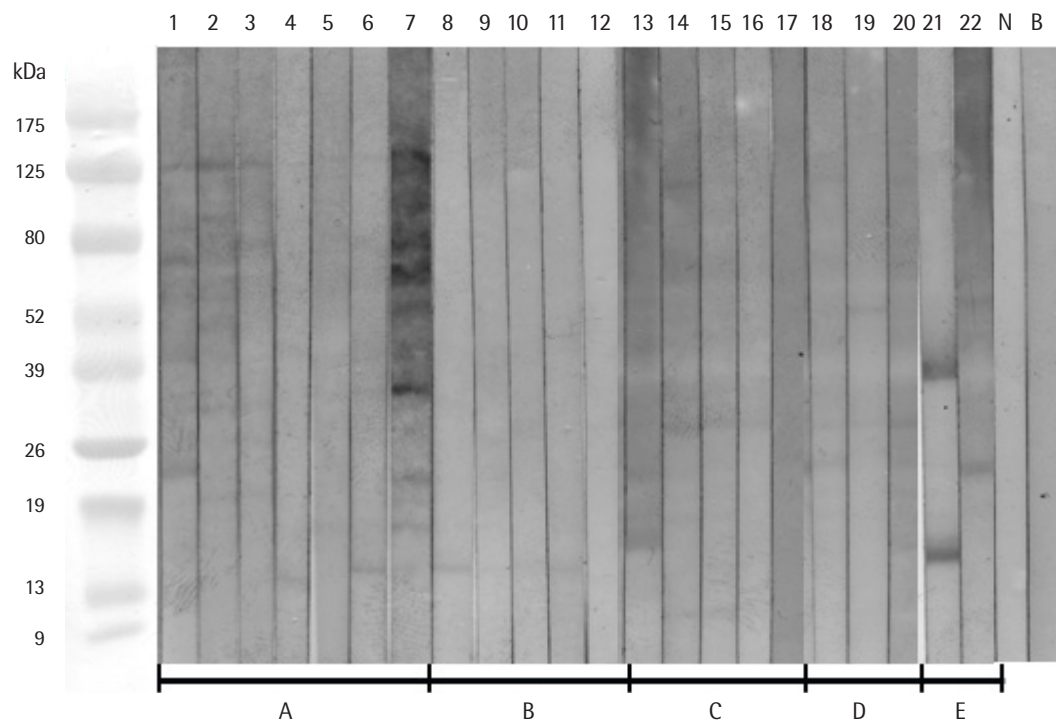


Fig. 4. IgE immunoblot analysis of dandelion pollen extracts using sera of 22 patients with allergic rhinitis. M, marker; N, normal control; B, blank. A, B, C, D, and E according to Fig. 2.

의 환자를 대상으로 IgE immunoblot을 시행한 결과 50% 이상 환자에서 관찰된 하나의 주요 알레르겐(24 kDa)을 동정하였다.

꽃가루병 환자의 진료에서 민들레 꽃가루 항원과 다른 꽃가루 항원 간의 교차 항원성을 확인하는 것은 원인 항원 확인과 면역 치료에 중요하다.²¹⁾ 국내에서 가을철 알레르기 증상을 유발하는 대표적인 꽃가루 항원인 돼지풀과 쭉쭉꽃가루, 그리고 환삼덩굴 꽃가루에 대한 다양한 연구들이 있으나 대부분 교차반응을 나타내기 보다는, 각각의 항원성에 의한 고유의 반응으로 간주한다.^{3,22)} 또한 현재까지의 보고에 따르면 국내에서 가을철 꽃가루병의 중요한 원인 항원 중의 하나인 환삼덩굴 꽃가루도 쭉쭉꽃가루와 교차반응이 없다.^{1,23)} 하지만 Weber는 국화과에 속하는 항원인 쭉쭉꽃가루 항원과 국화 및 민들레 꽃가루 항원 간에 광범위한 교차반응이 있으며 이는 profilin성분에 의한 것으로 보고하였다.²¹⁾ 이러한 잡초 꽃가루 항원 간의 교차 항원성은 profilin (14 kDa), polcalcin (9 kDa) 및 lipid-transfer protein (10 kDa) 와 같은 panallergen에 의해 나타난다.²⁴⁾ 국내의 한 연구에서도 쭉, 국화(*Dendranthema grandiflorum*) 그리고 민들레 꽃가루 항원이 쭉쭉꽃가루 항원에 억제되는 것을 확인하였다.¹⁷⁾ 한편 본 연구 결과, ELISA 억제 시험 결과 5개의 양상을 관찰하였고, 이 중 일부 환자군에서 쭉과 돼지풀 항원에 의해 유의한 억제 반응이 관찰되었고, 이는 항원 간의 교차반응의 가능성을 시사한다. 또한 IgE immunoblot상 관찰된 주요 알레르겐 성분이 24 kDa이며 이는 쭉쭉꽃가루 항원의 주요 알레르겐인 Art v1 (24–28 kDa), 돼지풀 꽃가루 항원의 주요 알레르겐 (Amb a 1, 27 kDa)과 유사한 분자량이 유사하기 때문에, 민들레 꽃가루와 이 두 꽃가루 간의 교차반응을 나타낼 가능성이 있다.^{3,24)} 명아주 꽃가루 항원의 주 알레르겐으로 알려진 Che a 1은 17 kDa 이고 환삼덩굴 꽃가루 항원의 주 알레르겐은 10 kDa 및 18 kDa로 알려져 있으며^{25,26)}, 본 연구에서 관찰된 민들레 꽃가루 항원의 알레르겐 성분과 유사하여 일부 환자에서 관찰된 명아주 및 환삼덩굴 꽃가루와의 교차반응 가능성을 고려할 수 있고 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

결론적으로 본 연구 결과 민들레 꽃가루는 가을철 꽃가루병의 원인 알레르겐일 가능성을 시사하며 일부 환자에서는 단독 감각에 의한 원인 항원으로 고려해야 한다. 또한 쭉과 돼지풀과 같은 잡초 꽃가루와의 교차반응 가능성이 있어, 가을철에 발생하는 꽃가루병 환자의 진료 시 이를 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Yoon MG, Kim MA, Jin HJ, Shin YS, Park HS. Identification of IgE binding components of two major weed pollens, ragweed and mugwort. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:337-43.
2. Jahn-Schmid B, Hauser M, Wopfner N, Briza P, Berger UE, Asero R, et al. Humoral and cellular cross-reactivity between Amb a 1, the major ragweed pollen allergen, and its mugwort homolog Art v 6. *J Immunol* 2012;188:1559-67.
3. Oh JW, Lee HB, Kang JJ, Kim SW, Park KS, Kook MH, et al. The revised edition of Korean calendar for allergenic pollens. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:5-11.
4. Oh JW. Development of pollen concentration prediction models. *J Korean Med Assoc* 2009;52:579-91.
5. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae-allergic patients. *Contact Dermatitis* 2001;45:197-204.
6. Kim JH, Oh JW, Lee HB, Kim SW, Kang JJ, Kook MH, et al. Changes in sensitization rate to weed allergens in children with increased weeds pollen counts in Seoul metropolitan area. *J Korean Med Sci* 2012;27:350-5.
7. Lee JE, Ahn JC, Han DH, Kim DY, Kim JW, Cho SH, et al. Variability of offending allergens of allergic rhinitis according to age: optimization of skin prick test allergens. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:47-54.
8. Yu YI, Cho JS, Lee KH, Kim KH, Hong SM, Kim SW. Clinical statistical study on offending allergens of patients with allergic rhinitis: prevalence of multiple sensitization. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2003;46:48-53.
9. Lee JW, Choi GS, Kim JE, Jin HJ, Kim JH, Ye YM, et al. Changes in sensitization rates to pollen allergens in allergic patients in the southern part of Gyeonggi province over the last 10 years. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:33-40.
10. Jovanovic M, Poljacki M. Compositae dermatitis. *Med Pregl* 2003;56:43-9.
11. Jovanovic M, Poljacki M, Mimica-Dukic N, Boza P, Vujanovic LJ, Duran V, et al. Sesquiterpene lactone mix patch testing supplemented with dandelion extract in patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and non-allergic chronic inflammatory skin diseases. *Contact Dermatitis* 2004;51:101-10.
12. Lamminpää A, Estlander T, Jolanki R, Kanerva L. Occupational allergic contact dermatitis caused by decorative plants. *Contact Dermatitis* 1996;34:330-5.
13. Cohen SH, Yunginger JW, Rosenberg N, Fink JN. Acute allergic reaction after composite pollen ingestion. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:270-4.
14. Helbling A, Peter C, Berchtold E, Bogdanov S, Müller U. Allergy to honey: relation to pollen and honey bee allergy. *Allergy* 1992;47:41-9.
15. Peng YS, Nasr ME, Marston JM, Fang Y. The digestion of dandelion pollen by adult worker honeybees. *Physiol Entomol* 1985;10:75-82.
16. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Wu SH, Li YH, Jiang RS. Role of pollen allergy in Taiwanese patients with allergic rhinitis. *J Formos Med Assoc* 2010;109:879-85.
17. Lee YW, Choi SY, Lee EK, Sohn JH, Park JW, Hong CS. Cross-allergenicity of pollens from the Compositae family: *Artemisia vulgaris*, *Dendranthema grandiflorum*, and *Taraxacum officinale*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:526-33.
18. Yang Y, Zhao Y, Wang CS, Wang XD, Zhang L. Prevalence of sensitization to aeroallergens in 10 030 patients with allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2011;46:914-20.
19. Gadermaier G, Hauser M, Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. *Methods* 2014;66:55-66.
20. Ghiani A, Aina R, Asero R, Bellotto E, Citterio S. Ragweed pollen collected along high-traffic roads shows a higher allergenicity than pollen sampled in vegetated areas. *Allergy* 2012;67:887-94.
21. Weber RW. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:203-11.
22. Gadermaier G, Wopfner N, Wallner M, Egger M, Didierlaurent A, Regl G, et al. Array-based profiling of ragweed and mugwort pollen allergens. *Allergy* 2008;63:1543-9.

23. Jeong KY, Han IS, Choi SY, Lee JH, Lee JS, Hong CS, et al. Allergenicity of recombinant profilins from Japanese hop, *Humulus japonicus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:345-50.
24. Wopfner N, Gadermaier G, Egger M, Asero R, Ebner C, Jahn-Schmid B, et al. The spectrum of allergens in ragweed and mugwort pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:337-46.
25. Barderas R, Villalba M, Pascual CY, Batanero E, Rodriguez R. Profilin (Che a 2) and polcalcin (Che a 3) are relevant allergens of *Chenopodium album* pollen: isolation, amino acid sequences, and immunologic properties. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1192-8.
26. Jin HJ, Choi GS, Shin YS, Kim JH, Kim JE, Ye YM, et al. The allergenic potency of Japanese hop pollen is increasing with environmental changes in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:309-14.