

[第9回日本アレルギー学会学術大会賞受賞論文]

綜 説

アレルギー性鼻炎治療効果に相関するバイオマーカー

¹⁾福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾筑波大学人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野・人類遺伝学

³⁾理化学研究所統合生命医科学研究センター呼吸器・アレルギー疾患研究チーム

坂下 雅文¹⁾ 牧野 友香²⁾ 野口恵美子²⁾
広田 朝光³⁾ 玉利真由美³⁾ 藤枝 重治¹⁾

Key words: allergic rhinitis — Apo A-IV — biomarker — C3a — nasal NO

はじめに

アレルギー性鼻炎，特にスギ花粉症は年々増加の一途をたどり，今や国民の30%以上が罹患している．そのため国民病とまで表現され，大きな社会問題となっている．2007年福井大学での疫学調査ではスギ花粉症の有病率は36%であり，10年前の全国調査結果と比べて10%以上増加していた¹⁾²⁾．

この患者数増加の原因にはいくつかの点が指摘されている．日本国土の約70%の森林のうちおよそ半分が戦後の植林政策によるもので，国土の約18%をスギが占める状況となった．スギの用途は住宅建材としてであったが，輸入木材の増加により利用されないまま成長を続け，毎年多くの花粉をつける現在に至っている．1965年から始まった相模原病院の花粉飛散数計測によると，1995年以降明らかにスギ花粉の飛散が多くなっている³⁾．

これは地球の温暖化にも関係している．20世紀の地球の気温上昇の平均が0.6℃であるのに対して日本の温度変化は1.15℃上昇している．温暖化による花粉産生の増加は，花粉の飛散期間延長にもつながっている⁴⁾．

地球レベルの環境として無視できないのが黄砂である．これは日本では春霞や朧月のような季節の風物詩として古来から知られているが，季節性の砂嵐に巻き上げられたモンゴル，中国，カザフスタンにまたがる砂漠からの砂は風下である日本や海を越えたアメリカにも届き，気象衛星の観測では約2週間ほどで地球を一周することが捉えられている⁵⁾．この黄砂には細菌，真菌などの付着に加え，主に中国の工業地帯において大気に放出された化学汚染物質が含まれており，近年呼吸器疾患を引き起こす大気汚染としての被害が目ざれている．本邦では黄砂現象により気管支喘息が増悪することも報告されている⁶⁾．日本に飛来した

Received: January 14, 2014. Accepted: April 28, 2014

CLINICAL RELEVANCE OF BIOMARKERS IN ALLERGIC RHINITIS

Masafumi Sakashita¹⁾, Yuka Makino²⁾, Emico Noguchi²⁾, Tomomitsu Hirota³⁾, Mayumi Tamari³⁾ and Shigeharu Fujieda¹⁾
Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, University of Fukui, Fukui, Japan¹⁾, Departments of Medical Genetics, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan²⁾, Laboratory for Respiratory and Allergic Diseases, Center for Integrative Medical Sciences, the Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), Kanagawa, Japan³⁾

Abbreviations: SNP “single nucleotide polymorphism”, NO “Nitric oxide”, C3a, C5a “Complement 3a, 5a”, IL-17A “Interleukin 17A”, Apo A-IV “Apolipoprotein A-IV”

坂下雅文：福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科〔〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3〕

E-mail: msaka@u-fukui.ac.jp

黄砂を採取して刺激として使用したモルモットの実験では、鼻汁中の好酸球数の増加、血中総IgEの増加、鼻粘膜への好酸球浸潤の増加や杯細胞の増加が報告されており⁷⁾、スギ花粉症の増悪の一因と説明できるかもしれない。

花粉飛散数の増加という環境の変化にともなって花粉症患者が増加する一方で、この変化にさらされながら花粉症が発症しない人も存在する。この機序を解明する一つの手段として、スギ花粉症の発症を遺伝背景から解明する試みも行っている。人口の1%以上の頻度で存在する遺伝暗号の違いは遺伝子多型と定義され、それらが病気へのかかりやすさ、重症度、薬剤の効果や副作用の出現に関与している。私達は、遺伝子多型の代表である一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) に注目し、スギ花粉症の発症に関する遺伝子の検索を行った。その方法として網羅的な手法を用いることが多くなった。網羅的手法はこれまで予想もしなかったような疾患関連遺伝子を同定する可能性があるからである。

基礎的な解析を進める一方で、日常の臨床ではアレルギー性鼻炎の治療法に関してガイドラインが作成され、症状の評価、診断、標準的治療について記載されている⁸⁾⁹⁾。内服療法の普及により多くの患者の症状が軽快する一方で、根治療法という点では皮下注射法によるアレルゲン免疫療法という選択肢のみであった。しかし、アナフィラキシーなどの副反応や痛みを伴うことから、最近ではほとんど行われなくなった。そこで、私たちの施設も含めた複数のアレルギー性鼻炎の専門施設において、2004年、スギ特異的舌下免疫療法の臨床研究を開始した。皮下注射法と比べて侵襲と副反応が非常に少なく、投与は自宅で行うことが特徴である¹⁰⁾。これまでの臨床研究から治療の継続により治療効果が高まることを報告しているとともに、その成果によりこの治療法が2014年から保険適応となり、多くの患者が利用できることとなる。

このような国民病ともいえるスギ花粉症についての関心が高まる中で、治療の効果を客観的に評価することのできるバイオマーカーの探索は重要

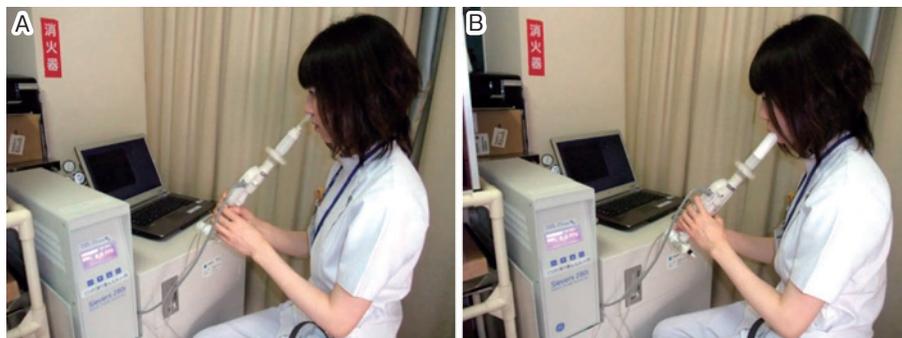
であり、従来から私達が取り組んできた課題でもあった。現行のガイドラインの症状の評価は残念ながら主観的評価の域を出ていない。バイオマーカーは、以下の4つの項目が必須とされる¹¹⁾。1) バイオマーカーの変動と病気の臨床症状が密接に関連しており、理論的妥当性があること。2) 治療など介入による効果に鋭敏かつ特異的に反応すること。3) 測定されたデータに再現性と信頼性があり、正確であること。4) サンプル採取や測定が一般的に広がるように、簡便であり誰でもできること、である。

この項目を念頭に、スギ花粉症の治療による自覚症状の改善と相関する客観的指標の探索として、以下の4つ、1) 鼻腔 NO (Nasal fraction of exhaled Nitric oxide) の計測、2) 血清 Complement 3a (C3a), C5a, 3) 血清 Interleukin 17A (IL-17A), 4) 血清 Apolipoprotein A-IV (Apo A-IV) が我々の研究でのバイオマーカー候補となった。本総説では、これらについて述べる。

1) 鼻腔NO (Nasal fraction of exhaled Nitric oxide)

呼気 NO は、1991年に呼気中からの検出が報告されて以降、喘息や肺疾患の分野での報告が先行している。喘息患者では健常人と比べて優位に呼気中の濃度が高い。最も重要なことは NO が非侵襲的に測定できるということであり、連続したモニタリングが容易という利点がある。そのため、喘息の分野では、診断、治療へのアドヒアランスや増悪の予想に用いる臨床応用への試みがいち早くなされている¹²⁾。一方、鼻腔 NO は下気道よりも産生が高いことが知られており、特に副鼻腔で高い。そのため、副鼻腔疾患である線毛運動障害や嚢胞性線維症で低くなることを診断に利用できるとする報告がある¹²⁾。また、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜上皮細胞では NO 合成酵素の産生が上昇していることから、鼻呼気中の NO の上昇が示唆されている¹²⁾。

そこで、大量の抗原により強い急性炎症を起こす季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症において鼻腔 NO を検討した。まず通常の呼気 NO 値を測定し、次に鼻腔から同じ方法で NO を測定する。これを鼻呼気 NO とし、通常の呼気 NO



$$\begin{aligned} & (\text{Nasal fractional exhaled NO}) - (\text{Oral fractional exhaled NO}) \\ & = (\text{Nasal NO} : \text{NO product in nasal airway}) \end{aligned}$$

Fig. 1a. Measurement of Nasal NO.

Nasal fractional exhaled NO was adjusted by subtracting oral fractional exhaled NO to calculate nasal NO.

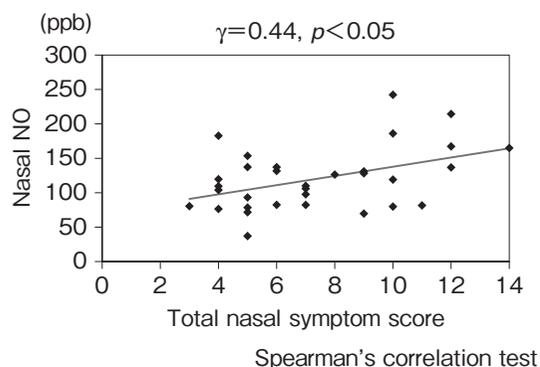


Fig. 1b. Correlation between the nasal NO and nasal symptom.

The nasal NO from the patients with Japanese Cedar Pollinosis was significantly correlated with their total nasal symptom scores during pollen dispersion.

から引いて鼻腔 NO と定義した (Fig. 1a). 鼻呼吸 NO を外来で簡単にできるように, 鼻吸引用のオリーブ管にネプライザーのゴム管を付けて測定機器 (GE; analytical instruments Sievers 280i) に取り付けた. すると鼻呼吸 NO は誰にでも簡単に測定できるようになり, 通常約 2~3 分で測定できた¹³⁾.

スギ花粉症患者の鼻腔 NO は, 花粉飛散期において健常者よりも有意に上昇した. またスギ花粉

症患者は, 花粉非飛散期に比べ飛散期に有意な鼻腔 NO 高値を示した. そして, 飛散期における鼻腔 NO はくしゃみ・鼻汁・鼻閉の合計による鼻総合症状スコアと有意な正の相関を認めた ($r=0.44, p<0.05$) (Fig. 1b). さらに, スギ花粉症患者において飛散期に治療を行わないと有意に鼻腔 NO が上昇したが, 抗ヒスタミン薬を内服させると鼻腔 NO は低値にとどまっていた. この結果から, 鼻腔 NO はバイオマーカーの必須項目を満たす有力な候補だと考えている.

2) 血清 C3a (Complement 3a), C5a

一遺伝子多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) 解析の手法を用いて, スギ花粉症発症に相関する遺伝子の解析を行った. 遺伝子の候補が多いほど関連する遺伝子を見出す可能性は広がる. また, 人数が多いほど解析の精度が上がる. しかし, 同時にコストもかさむため段階的な解析を行った. 花粉症患者/健常者 (93 人/45 人) の DNA 検体を用いた第 1 次解析では 100000 カ所の SNPs から 384SNPs に絞った. 第 2 次解析では人数を増やして解析を行い (234/150), 有意な 26SNPs に絞った. 第 3 次解析ではさらに人数を増やしてこの 26SNPs を解析した (370/235). その結果から, スギ花粉症発症に関する遺伝子として *Decay Accelerating Factor (DAF)* に注目した¹⁴⁾.

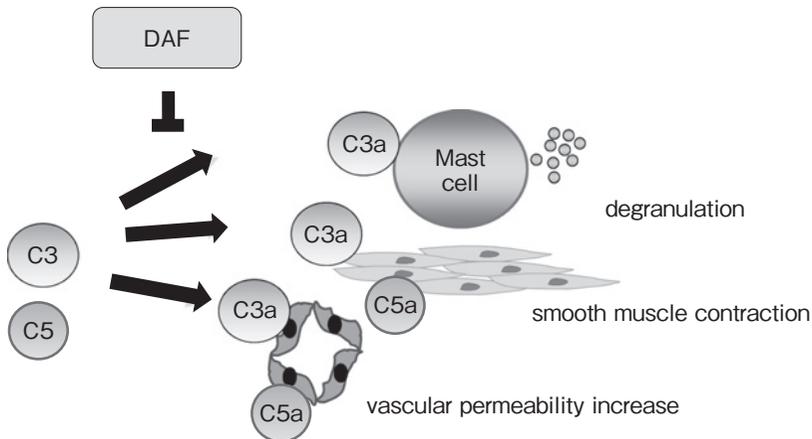


Fig. 2a. DAF regulates complement system.

The physiological role of DAF (Decay Accelerating Factor) is to inhibit the complement cascade by binding to the C3 and C5 convertases. Activation of the complement system produces proteins called anaphylatoxins, which have a variety of effects on cells: they cause smooth muscle contraction, enhance vascular permeability and degranulation from mast cells.

DAFは補体の活性化を抑制する働きがある。補体の Complement 3a (C3a) や C5a はアナフィラトキシンとしてアレルギー炎症に関与することが知られている。両者は好酸球、マスト細胞の遊走に、また C5a はマクロファージ、好中球、好塩基球の遊走にも関与し、これらの細胞を活性化することにより、ロイコトリエン、ヒスタミン、サイトカイン、ケモカインの放出を惹起する。また、この C3a, C5a により、平滑筋収縮、血管透過性の亢進が誘導され気道過敏性に関連する¹⁵⁾(Fig. 2 a)。選出した DAF 遺伝子に関与する rs10746463 の位置の SNP のリスクアレル群では、総 IgE 値、スギ特異的 IgE 値が有意に高値を示した。rs10746463 は、DAF 遺伝子のプロモーター領域と密接な関係があり、メッセンジャー RNA 調節に関与している。マイクロアレイによるスギ花粉症患者の花粉飛散期の mRNA の発現解析においても DAF が減少するとともに、同時期の患者血清中 C3a が上昇していた。以上のことから血清中の C3a, C5a 値はスギ特異的舌下免疫療法を行っている患者血清において、治療の継続、治療効果発現とともに低下するのではないかという仮説を立

て検討した。

当教室でのスギ特異的舌下免疫療法臨床試験から、3年間以上治療を行うと有意に症状薬物スコアが低くなることが判明していた。そこで2006年に治療を開始した群20例を毎年スギ花粉の飛散前、飛散ピーク時に採血し血清を保存しておいた。そして5年分の血清中 C3a, C5a を測定すると、C3a は初年度と比べて2年目以降に有意な減少を示した ($p < 0.01$, 現在論文投稿中)(Fig. 2b)。舌下免疫の効果の発現時期が3年目以降であることと合わせると、症状薬物スコアの軽快との関連を示唆するものと考えている。C5aについては一定の推移を示さなかったため、4年目以降で有意な低下を示したものの症状との関連を評価するのは難しかった。

3) Interleukin 17A

近年、新たに発見されたヘルパー T 細胞分画である IL-17A 産生性 T 細胞 (Th17 細胞) に関する研究の進展により、気管支喘息の重症化に Th17 細胞が関与していることが明らかになった。その作用として好中球性炎症の増強があるが、Th2 環境では好酸球炎症も増強することがマウスの実

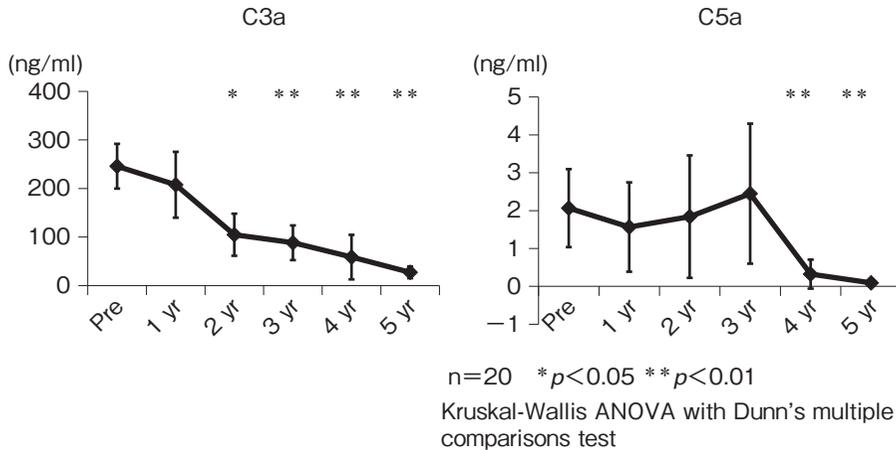


Fig. 2b. The mean change of complement in the serum during SLIT of 5 years.

The levels of C3a in the patients treated with SLIT significantly decreased from the base line in 2 year and then gradually kept decreasing.

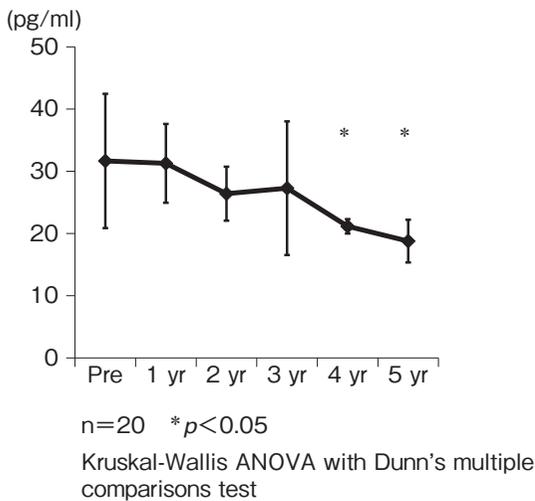


Fig. 3. Long term SLIT and the levels of serum IL-17A.

The levels of IL-17A in the patients treated with SLIT significantly decreased from the base line in 4 year.

験で示されている¹⁶⁾。また、カバノキ花粉症患者においてIL-17Aが高値を示していることも報告されており、季節性アレルギー性鼻炎における急性炎症との関与を示唆している¹⁷⁾。

そこで、スギ特異的舌下免疫療法を行っている

症例ではC3aと同じように経過とともに血清中IL-17Aが低下するのではないかと考え、同じ患者の血清中のIL-17Aを解析した。花粉飛散ピーク期の血清中IL-17Aは、治療継続の4年目以降に有意な減少を示した(p <0.05)(Fig. 3)。2010年にこのIL-17Aと補体との関連を示す興味深い論文が出された¹⁸⁾。これは喘息モデルマウスを使った実験で、C3aはTh17反応と気道過敏性を増強する一方、C5aはTh17反応と気道過敏性を抑制した。この相対する補体の作用は、樹状細胞から分泌されるIL-23が調節し、IL-23がIL-17A産生を調節していた。またアレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた最近の報告では、IL-23p19抗体、IL-17A抗体の投与によりマウスの鼻炎症状、OVA特異的なIgE、IgG1、粘膜への好中球、好酸球やマスト細胞の浸潤が改善した¹⁹⁾。以上のことからアレルギー性鼻炎の症状出現のメカニズムに補体とIL-17Aが関与し、影響を及ぼしあっていることを示している。

4) Apolipoprotein A-IV (Apo A-IV)

スギ特異的舌下免疫療法においてプラセボ対象ランダム化二重盲検比較試験を行い、患者血清中の蛋白発現を二次元電気泳動法を用いて網羅的に解析した。実薬群と偽薬群に分けて治療開始前後

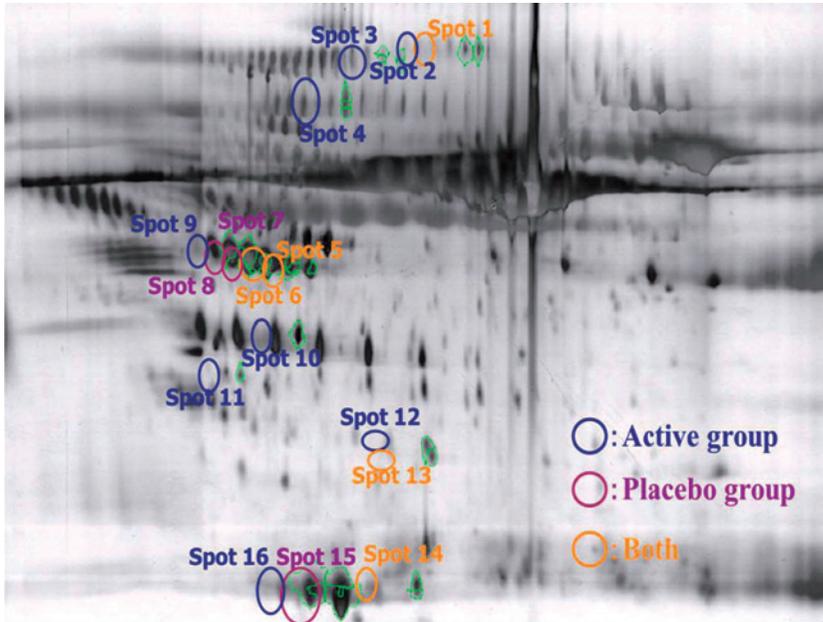


Fig. 4a. Upregulated and downregulated proteins by 2-DE analysis.

Sixteen spots that were altered in the actively treated and placebo-treated groups are marked with circles. The Apo A-IV levels were significantly higher in actively treated group compared with the placebo-treated group.

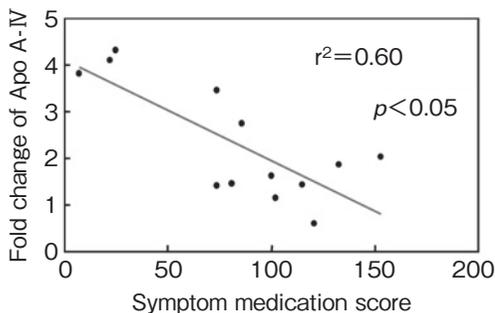


Fig. 4b. Correlation of the fold change in Apo A-IV with the Symptom medication score.

A statistically significant correlation was observed between the levels of Apo A-IV and the symptom medication scores.

に採血し比較検討すると16カ所に蛋白の増減が見られた²⁰⁾(Fig. 4a)。そのうち、実薬群で変動が見られ、偽薬群では変動が見られないスポットに

注目した結果、Apolipoprotein A-IV(Apo A-IV)を見出した。

治療開始前後で Apo A-IV の変動率とスギ花粉症の症状スコアを調べたところ、Apo A-IV の変動率と症状スコアは負の相関を認めた ($r=0.60$, $p<0.05$) (Fig. 4b)。すなわち、Apo A-IV が誘導された症例では、症状スコアが低値であり、舌下免疫療法がよく効いていた。また、実薬群と偽薬群に分けて in vitro での好塩基球からのスギに対するヒスタミン遊離率を調べたところ、実薬群では偽薬群に比べて有意にヒスタミン遊離率を抑えた。

Apolipoprotein は血漿中で HDL などと結合する、血中での脂質運搬に必要なタンパク質である。その他の働きには、脂質代謝の補酵素、受容体に対するリガンドとしての作用がある。マウスの大腸炎モデルにおいて Apo A-IV をノックアウトした場合大腸炎が悪化する²¹⁾。一方、リコンビナント Apo A-IV を投与した場合には大腸炎の発生を遅らせた。そのメカニズムとしては、血管内皮に

における P-selectin の発現を抑えることにより白血球、血小板の活性化、血管内皮への接着が抑制され抗炎症作用を示すモデルが提唱された。Apo A-IV とアレルギー性鼻炎との関係の詳細はまだ解析中であるが、抗炎症作用があり、ヒスタミン遊離を抑制する結果から、創薬への期待が高まる分子である。

おわりに

4つのバイオマーカー候補は、当教室におけるスギ花粉症研究の途中経過報告である。DAFを見出した SNP を用いた遺伝学的な手法や、Apo A-IV タンパクの同定における網羅的なタンパク解析は、より広い検索をかけて原因を選出しているため、予想もしなかった遺伝子やタンパクを同定できる点が特徴的である。以下にそれぞれの検査の特色及び今後の展望を述べる。

1) 呼気 NO は検査による侵襲性がなく、簡便に外来で測定できるため、花粉症患者の治療効果の判定に利用することを期待している。鼻疾患のさまざまな患者で測定した結果、疾患の診断は難しいが、経時的に調べることで治療効果の判定ができ得る。したがって、患者説明への有効活用が期待できる。

2) DAF

花粉飛散期に DAF 発現が低い群では、花粉曝露により補体 C3a が上昇する可能性がある。また、DAF は SNP による花粉症の発症についての解析、花粉飛散ピーク時のマイクロアレイ解析 (mRNA)、プロテオミクス (タンパク) のいずれでも検出でき、理論的に納得できる物質である。アレルギー症状の発現のメカニズムの一つとも考えられ、現在、これを標的とした治療薬の開発を行っている。

3) C3a, IL-17A

現在、舌下免疫療法の効果の評価としては、花粉症日記や VAS (visual analogue scale) など患者の自覚症状が用いられているが、C3a は血清中の値を測定でき、炎症の重要なマーカーであることから、測定が簡便になれば C 反応性蛋白 (CRP) のような使用法も有効かもしれない。IL-17A につ

いては、C3a と比べて評価が難しいが重症度と関連する報告があり注目した。アレルギー性鼻炎と IL-17A との関係を示すデータはまだ少ないため、期待を持って解析を続けている。

4) Apo A-IV

Apo A-IV は、舌下免疫療法の効果予測マーカーとしての利用も期待している。また、新規治療薬として動物実験を行っている。

本論文は第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2012 年, 大阪) シンポジウムの内容を基に作成したものである。

謝 辞

本研究を発表するにあたり、NO の測定および C3a, IL-17A の測定を担当した石川優佳子氏、今村牧子氏、増山みか氏、および、当教室の共同研究者の皆様へ感謝いたします。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 「藤枝重治」本論文の投稿時から遡って 2 年間以内に、講演料 (協和発酵キリン、杏林製薬、グラクソスミスクライン、小野薬品工業、MSD、サノフィ)、奨学寄付 (小野薬品工業、MSD) を受けました。

文 献

- 1) Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, et al. Prevalence of allergic rhinitis and sensitization to common aeroallergens in a Japanese population. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 255-61.
- 2) 中江公裕, 馬場廣太郎. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2008 (1998 年との比較) —耳鼻咽喉科医とその家族を対象にして. *PROGRESS IN MEDICINE* 2009; 29: 283-9.
- 3) Yamada T, Saito H, Fujieda S. Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 632-9.
- 4) Ziska L, Knowlton K, Rogers C, Dalan D, Tierney N, Elder MA, et al. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 4248-51.
- 5) Uno I, Eguchi K, Yumimoto K, Takemura T,

- Shimizu A, Uematsu M, et al. Asian dust transported one full circuit around the globe. *Nature Geoscience* 2009; 2: 557–60.
- 6) Kanatani KT, Ito I, Al-Delaimy WK, Adachi Y, Mathews WC, Ramsdell JW; Toyama Asian Desert Dust and Asthma Study Team. Desert dust exposure is associated with increased risk of asthma hospitalization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1475–81.
 - 7) Ichinose T, Hiyoshi K, Yoshida S, Takano H, Inoue K, Nishikawa M, et al. Asian sand dust aggravates allergic rhinitis in guinea pigs induced by Japanese cedar pollen. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 985–93.
 - 8) Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, et al. Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergol Int* 2011; 60: 171–89.
 - 9) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, Ichimura K, Enomoto T, Kawauchi H, et al. Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 553–6.
 - 10) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int* 2008; 57: 265–75.
 - 11) Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Gerth van Wijk R. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 468–81.
 - 12) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–30.
 - 13) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Suzuki D, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: e9–16.
 - 14) Kawai T, Takeshita S, Imoto Y, Matsumoto Y, Sakashita M, Suzuki D, et al. Associations between decay-accelerating factor polymorphisms and allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1508–14.
 - 15) Laumonier Y, Schmutte I, Köhl J. The Role of Complement in the Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis and Allergic Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 122–30.
 - 16) Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1023–32.
 - 17) Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, Quaglini S, Negrini S, Filaci G. Serum IL-17 levels in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 650–1.
 - 18) Lajoie S, Lewkowich IP, Suzuki Y, Clark JR, Sproles AA, Dienger K, et al. Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma. *Nat Immunol* 2010; 11: 928–35.
 - 19) Wang M, Zhang W, Shang J, Yang J, Zhang L, Bachert C. Immunomodulatory effects of IL-23 and IL-17 in a mouse model of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 956–66.
 - 20) Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, Matsumoto Y, Kubo S, Yamada T, et al. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1163–9.
 - 21) Vowinkel T, Mori M, Kriegelstein CF, Russell J, Saijo F, Bharwani S, et al. Apolipoprotein A-IV inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 2004; 114: 260–9.