

総説

特集：自己抗体の産生機序とその病原性

関節リウマチと抗シトルリン化タンパク抗体

松井利浩

Antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis

Toshihiro MATSUI

Department of Rheumatology, Sagami Hospital, National Hospital Organization

(Received February 8, 2006)

summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology, characterized by chronic joint inflammation that often leads to joint destruction. Diagnosis of RA is currently based on the revised classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR); however, it remains imprecise, especially early in the course of disease. Rheumatoid factor (RF) has been widely used in clinical practice as a useful serological marker for diagnosis of RA. Although RF is the only serological test in the criteria of the ACR, its specificity is limited since RF can be also detected in other rheumatic diseases. Because the current therapeutic strategies in RA employ increasingly aggressive regimens from early stage of the disease, more specific serological markers than RF are desirable. Recently, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies have attracted attention as a useful marker for the diagnosis of RA with high specificity. In addition to the diagnostic properties, anti-CCP antibodies showed to be a good prognostic marker for joint destructions. In this review, we will explain about the clinical usefulness of anti-CCP antibodies for the daily practice of RA.

Key words——citrullinated proteins; autoantibody; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; rheumatoid arthritis

抄録

リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) は、関節リウマチ (RA) において最も盛んに研究されてきた自己抗体であり、アメリカリウマチ学会の 1987 年改訂 RA 分類基準の中の一項目に挙げられている唯一の血清マーカーである。RF は RA 患者の約 80% に検出されるものの、他の疾患でも少なからず検出され、その特異度は決して高くはない。ここ数年、RA に特異度も感度も高い新たなマーカーとして、抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体が注目を集めているが、RA の診断のみならず関節破壊予後予測因子としての有用性も報告されている。今回の総説では、特にこの抗 CCP 抗体に注目し、RA における抗 CCP 抗体の臨床における有用性、RA におけるタンパクのシトルリン化とそれに対する自己抗体の産生機序および病因性について、最近の知見を含めて述べさせていただく。

1. はじめに

60 年以上前に Waaler により報告された RF は、RA において最も盛んに研究されてきた自己抗体であり、アメリカリウマチ学会の 1987 年改訂 RA 分類基準¹⁾の中の一項目に挙げられている唯一の血清マーカーである。RF は、RA 患者の約 80% に検出されるものの他の疾患でも検出され、その特異度は決して高くない。RA に特異度の高い自己抗体とし

ては、抗 perinuclear factor 抗体 (APF)²⁾、抗 keratin 抗体 (AKA)³⁾、抗 RA33 抗体⁴⁾、抗 Sa 抗体⁵⁾などが報告されているが、これらは感度が低く、また、測定方法も簡便ではないため、日常の RA 診療においては依然として RF が最も広く活用されている。RA 治療において、関節破壊をいかに防ぐかということが最も重要な課題であるが、そのためには、RA を早期に診断し、診断後早期から DMARDs を中心とした強力な治療を積極的に行っていくことが重要であるとのエビデンスが集積してきている。いかに早期に、的確に RA と診断することができるか

がまず肝心であるが、そのためにも RF を上回る有用な RA 診断マーカーの発見が期待されている。

2. RA 診断における抗 CCP 抗体

APF 及び AKA はそれぞれ 1960 年代および 1970 年代より RA に特異度の高い自己抗体として知られていたが、1995 年になり Sebbag らは APF 及び AKA の対応抗原がフィラグリンであることを見出し⁶⁾、さらに Schellekens らはフィラグリン上のアルギニン残基を peptidylarginine deiminase (PADI) によってシトルリン残基に変換したものを RA 特異的自己抗体が認識することを明らかにした⁷⁾。その後、シトルリン化フィラグリン上の epitope となるペプチドを人為的に環状化した分子 cyclic citrulli-

nated peptide (CCP) を抗原に用いると、より高感度に RA 血清と反応することが明らかとなり、現在では第 2 世代の CCP を抗原とした ELISA キットが市販されている。特異度は 89–98% と高く、感度も RF と同等の 80% 前後まで向上してきていることから (表 1)、抗 CCP 抗体を組み入れた新しい RA 診断基準も検討されつつある。

我々は、RA 診断マーカーの有用性を比較検討するため、発症 6 ヶ月未満で未治療の 55 例を含む 262 例の RA 患者において、RF、抗 CCP 抗体、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 (CARF)、matrix metalloproteinase (MMP)-3 を測定した。抗 CCP 抗体の陽性率は RA で 82.4%、対照としたリウマチ性疾患では 17.9% であり (図 1)、抗 CCP 抗体の

表 1 RA における抗 CCP 抗体および IgM-RF の感度、特異度

報告者	報告年	Anti-CCP		IgM-RF		文献
		sensitivity (%)	specificity (%)	sensitivity (%)	specificity (%)	
Schellekens et al.	2000	68	98	54	91	(8)
Goldbach-M et al.	2000	50	90	66	87	(9)
Bizzaro et al.	2001	41	98	62	84	(10)
Bas et al.	2002	68	96	75	74	(11)
Jansen et al.	2002	43	98	50	93	(12)
Vasishta et al.	2002	79	97	78	62	(13)
Van Venrooij et al.	2002	82	98	80	88	(14)
Lee and Schur	2003	66	90	72	80	(15)
Suzuki et al.	2003	88	89	70	82	(16)
Pinheiro et al.	2003	80	98	—	—	(17)
Araki et al.	2004	81	92	70	77	(18)
Dubucquoi et al.	2004	65	96	60	70	(19)
Girelli et al.	2004	71	95	91	31	(20)
Vallbracht et al.	2004	64	97	66	82	(21)
自検例	—	82	82	84	68	—

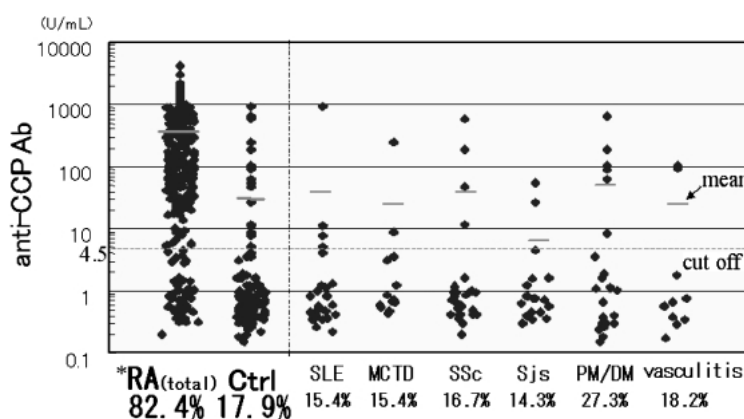


図 1 RA および RA 以外のリウマチ性疾患における抗 CCP 抗体の陽性率

*RA における抗体陽性率、平均抗体価は対照疾患すべてに対して有意に高値 ($p < 0.001$, χ^2 検定, $p < 0.001$, Mann-Whitney U 検定)

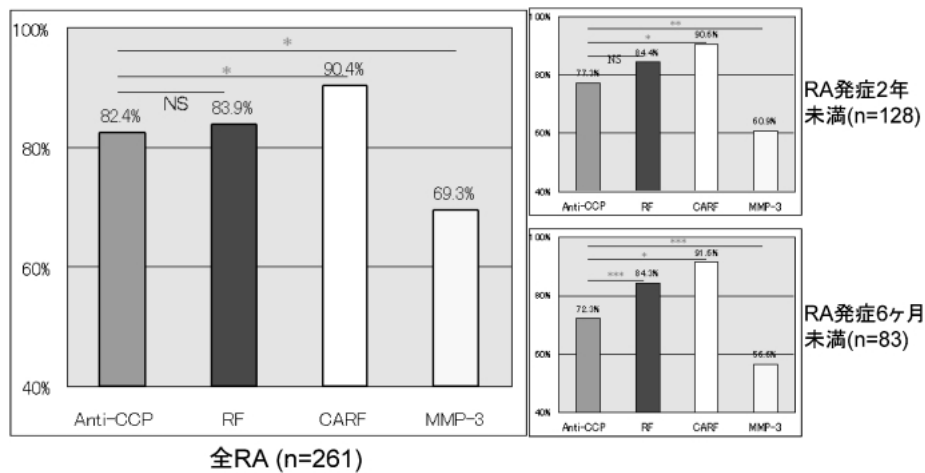


図2 RAにおける各マーカーの感度
(* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.05$)

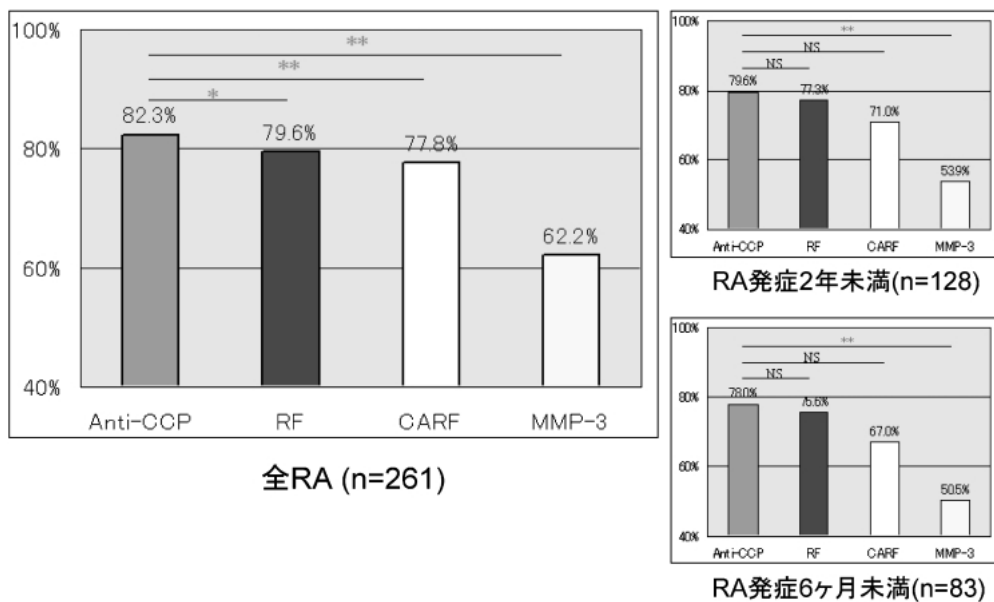


図4 RAにおける各マーカーの診断確度
診断確度 = (有病症例中陽性者 + 無病症例中陰性者) / 全症例数. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$)

感度はCARFにやや劣るもののRFと同等、特異度は抗CCP抗体が最も優れていた（従来の報告に比べ特異度が低かったが、これに関しては別項で考察する）（図2, 3）。診断確度（diagnostic accuracy）でも抗CCP抗体が最も優れており、これらの傾向は早期未治療例のみの検討でも同様であった（図4）。いわゆる seronegative RA における抗CCP抗体陽性率は38.1%であり、従来の報告とほぼ一致していた^{18,22)}。また、マーカー同士をand/orで組み合わせても、抗CCP抗体単独での診断確度を上回ることがなかった（図5）。

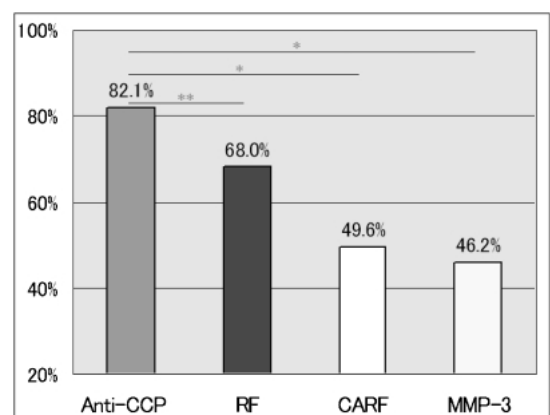


図3 RAにおける各マーカーの特異度
(* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$)

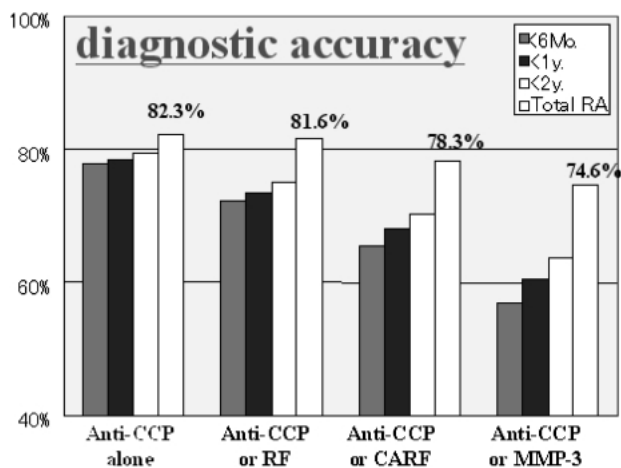


図5 抗 CCP 抗体との組み合わせによる RA 診断確度の比較

3. RA における関節破壊予後予測因子としての抗 CCP 抗体

RA の長期予後には早期からの強力な治療が重要であるというエビデンスが次々と報告されるにつれ、欧米では発症早期から生物学的製剤を使用するケースも増えている。しかし、現実的には個々の RA の進行には大きな差が見られることから、一律に早期からの強力な治療が必要というわけではないと考えられる。生物学的製剤は依然として高額であり、強く免疫力を抑制することによる様々な副作用も懸念されている薬剤であることを考慮すれば、その使用は関節破壊の進行が強く予想されるハイリスク群に優先されるべきであろう。このような状況を背景に、近年、RA の関節予後を予測する因子に關しての研究が盛んに行われており、これまでに、RF 陽性、初診時の疾患活動性が高い（疼痛・腫脹関節数が多い、ESR 高値、CRP 高値）、初診時に X 線上での骨破壊がある、HLA-DR4 の shared epitope を有する、血清 MMP-3 高値など様々な予後予測因子が報告されている^{23~29)}。中でも、最近、抗 CCP 抗体の有無が予後予測に非常に有用であるという報告が相次ぎ、注目されている^{30~32)}。

我々も、発症 2 年未満で未治療の RA 患者 42 例を対象に、調査開始時、1 年目、2 年目の骨関節破壊の程度を Sharp/van der Heijde 法を用いて retrospective に評価した。調査開始時における抗 CCP 抗体陽性群 (32 例)、陰性群 (10 例) に分け、その後の骨関節破壊の程度を比較したところ、抗 CCP 抗体陽性群は 1 年目、2 年目ともに、陰性群に比べ有意に Sharp スコアの変化 (Δ Sharp) が大きかった (図 6)。骨破壊を指標に考えた場合、RA

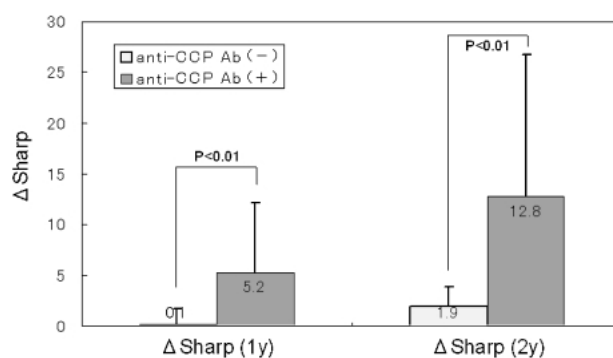


図6 抗 CCP 抗体の有無別関節破壊の変化
評価開始時において抗 CCP 抗体陽性者と陰性者の 2 群に分け、評価開始時、1 年後、2 年後の手のレントゲンを Sharp/van der Heijde 法を用いて解析し、その変化率を Δ Sharp で表示した。

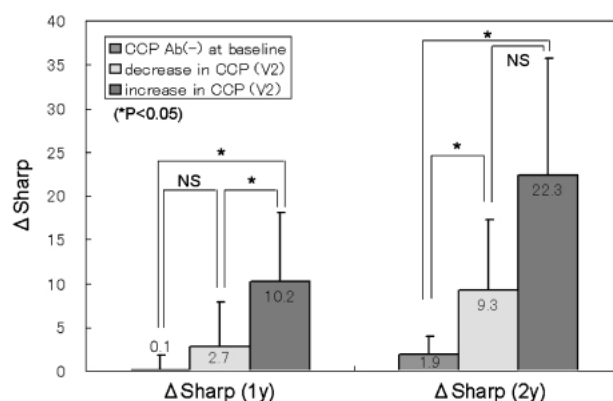


図7 抗 CCP 抗体価の変化と骨関節破壊
評価開始時において抗 CCP 抗体陽性者において、治療内容のいかんにかかわらず、6 ヶ月以内に抗体価が減少した群 (図中 “decrease in CCP”) と増加した群 (図中 “increase in CCP”) に分け、その後の骨関節破壊の変化率 (Δ Sharp) を比較した。

の治療開始時における抗 CCP 抗体の有無により予後が予測できる可能性が示唆されるわけであるが、今後、抗 CCP 抗体の有無が治療法選択の有用な判断材料の一つとなるかについて、検証を進めていく必要があると考えられる。

また、我々の検討で、治療開始時抗 CCP 抗体陽性群において、調査開始後 6 ヶ月以内に値が低下した群と低下しなかった群に分けて骨関節破壊を比較したところ、抗 CCP 抗体が低下した群は低下しなかった群に比べ、1 年後の Δ Sharp 値が有意に小さかった (図 7)。治療による抗 CCP 抗体価の変化については、etanercept により低下³³⁾、infliximab で低下³⁴⁾、infliximab で不変³⁵⁾などの報告があるが、骨破壊との関連についてはまとまった報告がない。抗 CCP 抗体価の変化が治療および骨破壊の指標となるかどうかについても今後の解析が待たれる。

4. RA におけるシトルリン化タンパク

シトルリン化とは、高濃度の Ca 存在下で peptidylarginine deiminase (PADI) と呼ばれる酵素の作用により、アルギニン残基がシトルリンに変換される（脱イミノ化）翻訳後タンパク修飾の一種であり、炎症、アポトーシス、外傷や加齢に伴って生じることが分かっている。アルギニン残基の有する正の電荷が消失することにより、タンパクの立体構造に変化を及ぼし、機能的な変化を生じると考えられ、実際に抗原タンパクのシトルリン化により、抗体の抗原認識に影響を及ぼすことも報告されているが³⁶⁾、その生理学的な役割に関しては依然不明の点が多い。

そもそも、シトルリン化フィラグリンが APF, AKA の対応抗原であるということから発展した抗 CCP 抗体の研究であるが、フィラグリン自体は関節には存在しないことがわかってきた。RA 滑膜組織におけるタンパクの脱イミノ化（シトルリン化）は証明されていたため^{37,38)}、抗 CCP 抗体が認識する RA 関節局所のシトルリン化タンパクの検索が進められた。これまでに fibrin (ogen)^{22,39)}、vimentin⁴⁰⁾、I 型 collagen⁴¹⁾、II 型 collagen⁴²⁾、eukaryotic translation initiation factor 4G1⁴³⁾ などが関節局所においてシトルリン化されるタンパクとして報告されている。シトルリン化 vimentin に関しては、以前から知られていた anti-Sa 抗体の対応抗原であることも判明した⁴⁰⁾。

5. RA における抗シトルリン化タンパク抗体の産生機序と病因性

上記のように、抗 CCP 抗体、抗シトルリン化タンパク抗体 (Anti-citrullinated proteins antibody: ACPA) の臨床的な有用性については多くの知見が得られているが、その産生機序や病原性に関しては依然不明な点が多い。抗 CCP 抗体は血中よりも関節液中の方が抗体価が高いことから、関節局所で抗体が産生されていると考えられるが⁴⁴⁾、そのメカニズムについてはほとんど分かっていない。Suzuki らは SNP 解析より PADI4 に RA 感受性型と非感受性型があり、感受性型遺伝子から転写される mRNA の安定性が非感受性型遺伝子由来の mRNA よりも高いことを報告しており⁴⁵⁾、この mRNA の安定性の違いが生体内での PADI4 酵素活性、及びシトルリン化タンパクの増大をもたらす可能性が考

えられている。抗 CCP 抗体の出現は RA に特異性が高いものの、炎症滑膜組織におけるタンパクのシトルリン化は RA に特異的なものではないことから⁴⁴⁾、シトルリン化タンパクに対する抗体産生機序には、単なる抗原の overexpression のみではなく、RA にみられる免疫学的な異常が関係するものと考えられる。RA における病因的な役割についてはシトルリン化されたタンパクの機能変化、産生された ACPA による炎症の遷延化、慢性化の可能性が示唆されるものの、ほとんど解明されていないのが現状であり、今後の研究成果が期待される。

6. RA 以外のリウマチ性疾患における抗 CCP 抗体の臨床的意義

抗 CCP 抗体が今日これだけの注目を集めることとなったのは、RA に特異性が高いマーカーであると考えられているためであると思われる。現に、当初の報告では 90% 台後半の特異度の報告が相次いだわけであるが、最近では 90% 前後の報告も少なくない。これは、対照群の違いによるところも大きいと思われるが、前述した我々の検討では、RA 以外のリウマチ性疾患において、15% 以上の陽性者を認めた。RA 発症前より抗 CCP 抗体が陽性化することが報告されているが^{46,47)}、我々の抗 CCP 抗体陽性コントロール群をその後 3 年間追跡調査したが、RA を発症した例は認められなかった。そこで、RA 以外のリウマチ性疾患における抗 CCP 抗体陽性患者の特徴を検討した結果、同抗体陰性者群に比べ、関節症状を有する患者が有意に多かった⁴⁸⁾ (表 2)。Aotsuka らも、抗 CCP 抗体陽性であった膠原病患者 10 人中 7 人に関節症状を認めたと報告したが⁴⁹⁾、いずれの報告も抗 CCP 抗体と関節破壊との関連までは検討していない。Alenius らは、関節炎

表 2 RA 以外のリウマチ性疾患における各種マーカーの有無と関節症状の有無

		関節症状あり	関節症状なし
anti-CCP	(+)	10*	2
	(-)	15	48
IgM-RF	(+)	17	41
	(-)	8	9
MMP-3	(+)	11	23
	(-)	14	27

Matsui T., et al. Clin Rheumatol. 2005.

* anti-CCP 抗体陽性者は陰性者に対して有意に関節症状を有するものが多かった。(p<0.001, Fisher's exact test)

表3 RA以外の疾患における抗CCP抗体の陽性率(%)

報告者	報告年	SLE	MCTD	SSc	Sjs	PM/DM	血管炎	OA	PsA	C型肝炎	文献
自検例	—	15.4	15.4	16.7	14.3	27.3	18.2	—	—	—	—
Aotsuka et al.	2005	10	40	30	5	30	—	—	—	—	(49)
Sauerland et al.	2005	12.7	—	—	3.3	—	2	7.7	—	—	(51)
Hoffman et al.	2005	5.5	—	—	—	—	—	—	—	—	(52)
Gottenberg et al.	2005	—	—	—	13.3	—	—	—	—	—	(53)
Cruyssen et al.	2005	—	—	—	—	—	—	—	9.4	—	(54)
Bogliolo et al.	2005	—	—	—	—	—	—	—	15.7	—	(55)
Wener et al.	2004	—	—	—	—	—	—	—	—	0	(56)

を合併しない乾癬での抗CCP抗体は0.7%で陽性であったが、乾癬性関節炎では6.9%であったと報告し⁵⁰⁾、骨破壊についても検討したが、乾癬性関節炎においては、抗CCP抗体の有無とレントゲン上の骨変化との間に関連は認められなかった。これまで、RA以外の疾患において報告された抗CCP抗体の陽性率を一覧にしたが(表3)、これをみると、この抗体が従来から言われているほどRA特異的ではないことが分かる。RA以外の疾患における抗CCP抗体の意義に関しては、特に骨関節破壊との関連を中心として検討が進められていくものと考えられる。

7. おわりに

RAにおける診断マーカーおよび予後予測因子としての抗CCP抗体の有用性についてはほぼ確立したといっても過言ではない。日常の診療における有用性はRFを凌ぐものと期待されており、今後、抗CCP抗体を含む新たなRA診断基準の改定もなされていくと予想される。しかしながら、その一方で、RAにおけるシトルリン化タンパクおよびその抗体(ACPA)の産生機序およびRAにおける病原性については未だ不明な点が多く、今後さらなる研究の発展が期待される。最後に、我が国においても、一刻も早く抗CCP抗体が保険収載され、臨床の場で広く活用できるようになることを期待したい。

文 献

- Arnett FC., et al. : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **31** : 315–324, 1988.
- Nienhuis RL., Mandema E. : A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis ; The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* **23** : 302–305, 1964.
- Young BJ., et al. : Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J.* **14** : 97–99, 1979.
- Hassfeld W., et al. : Autoimmune response to the spliceosome. An immunologic link between rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **38** : 777–785, 1995.
- Menard HA., et al. : Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res.* **2** : 429–432, 2000.
- Sebbag M., et al. : The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* **95** : 2672–2679, 1995.
- Schellekens GA., et al. : Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* **101** : 273–281, 1998.
- Schellekens GA., et al. : The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* **43** : 155–163, 2000.
- Goldbach-Mansky R., et al. : Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res.* **2** : 236–243, 2000.
- Bizzaro N., et al. : Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem.* **47**(6) : 1089–1093, 2001.
- Bas S., et al. : Diagnostic tests for rheumatoid arthritis : comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* **41** : 809–814, 2002.
- Jansen AL., et al. : Rheumatoid factor and an-

- tibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* **29** : 2074–2076, 2002.
- 13) Vasishta A. : Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis : the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab.* **21** : 34–36, 2002.
- 14) van Venrooij WJ., Hazes JM., Visser H. : Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* **60** : 383–388, 2002.
- 15) Lee DM., Schur PH. : Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* **62** : 870–874, 2003.
- 16) Suzuki K., et al. : High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* **32** : 197–204, 2003.
- 17) Pinheiro GC., et al. : Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* **139** : 234–235, 2003.
- 18) Araki, C., et al. : Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori* **52** : 966–972, 2004.
- 19) Dubucquoi S., et al. : Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* **63** : 415–419, 2004.
- 20) Girelli F., et al. : Is anti cyclic citrullinated peptide a useful laboratory test for the diagnosis of rheumatoid arthritis? *Allerg Immunol (Paris)*. **36** : 127–130, 2004.
- 21) Vallbracht I., et al. : Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **63** : 1079–1084, 2004.
- 22) Nielen MM., et al. : Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* **64** : 1199–1204, 2005.
- 23) Brennan R., et al. : A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis ; prospective cohort study. *Br Med J.* **313** : 471–476, 1996.
- 24) Jansen LM., et al. : Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **59** : 223–226, 2000.
- 25) Yamanaka H., et al. : Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **43** : 852–858, 2000.
- 26) Combe C., et al. : Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **44** : 1736–1743, 2001.
- 27) Drossaers-Bakker KW., et al. : Long-term outcome in rheumatoid arthritis : a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year follow up. *Arthritis Rheum.* **47** : 383–390, 2002.
- 28) Lindqvist EJ., et al. : Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **62** : 611–616, 2003.
- 29) Sanmarti R., et al. : Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs : a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology (Oxford)*, **42** : 1044–1049, 2003.
- 30) Kroot EJ., et al. : The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **43** : 1831–1835, 2000.
- 31) Meyer O., et al. : Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* **62** : 120–126, 2003.
- 32) Forslind K., et al. : Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice : role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* **63** : 1090–1095, 2004.
- 33) Chen HA., et al. : The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **65** : 35–39, 2006.
- 34) Alessandri C., et al. : Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFalpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis.* **63** : 1218–1221, 2004.
- 35) Caramaschi P., et al. : Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int.* **26** : 58–62, 2005.
- 36) van Boekel MA., et al. : Autoantibody systems in rheumatoid arthritis : specificity, sensitivity

- and diagnostic value. *Arthritis Res.* **4** : 87–93, 2002.
- 37) Masson-Bessiere C., et al. : In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunol.* **119** : 544–552, 2000.
- 38) Reparon-Schuijt CC., et al. : Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **44** : 41–47, 2000.
- 39) Masson-Bessiere C., et al. : The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol.* **166** : 4177–4184, 2001.
- 40) Vossenaar ER., et al. : Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther.* **6** : R142–150, 2004.
- 41) Suzuki A., et al. : Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* **333** : 418–426, 2005.
- 42) Burkhardt H., et al. : Humoral immune response to citrullinated collagen type II determinants in early rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* **35** : 1643–1652, 2005.
- 43) Okazaki Y., et al. : Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* **341** : 94–100, 2006.
- 44) Vossenaar ER., et al. : The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* **50** : 3485–3494, 2004.
- 45) Suzuki A., et al. : Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* **34** : 395–402, 2003.
- 46) Rantapaa-Dahlqvist S., et al. : Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **48** : 2741–2749, 2003.
- 47) Nielen MM., et al. : Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis : a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* **50** : 380–386, 2004.
- 48) Matsui T., Shimada K., Tohma S. : Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2005 Nov 10 : 1–2 [Epub ahead of print].
- 49) Aotsuka S., et al. : A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* **23** : 475–481, 2005.
- 50) Alenius GM., Berglin E., Rantapaa-Dahlqvist S. : Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without manifestation of joint inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug 11 ; [Epub ahead of print].
- 51) Sauerland U. et al. : Clinical utility of the anti-CCP assay : experiences with 700 patients. *Ann N Y Acad Sci.* **1050** : 314–318, 2005.
- 52) Hoffman IE., et al. : Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* **64** : 330–332, 2005.
- 53) Gottenberg JE., et al. : Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* **64** : 114–117, 2005.
- 54) Cruyssen VB., et al. : Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* **64** : 1145–1149, 2005.
- 55) Bogliolo L., et al. : Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* **32** : 511–515, 2005.
- 56) Wener MH., et al. : Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* **50** : 2305–2308, 2004.