

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03722

研究課題名（和文）網羅的遺伝子解析によるメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の遺伝的危険因子の探索

研究課題名（英文）A genome-wide association study in Japanese patients with rheumatoid arthritis in order to identify susceptibility loci for Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder.

研究代表者

針谷 正祥 (Harigai, Masayoshi)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：20238207

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,910,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチの治療には積極的な免疫抑制療法が必要となることが多く、アンカードラッグとしてメトトレキサート（Methotrexate, MTX）が使用されている。近年、MTX投与中に発生するMTX関連リンパ増殖性疾患（Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder, MTX-LPD）が重篤な合併症の一つとして注目されている。本研究ではMTX-LPDの遺伝的危険因子を同定することを目的に、試料収集、網羅的な遺伝子解析を行った。残念ながら有意な遺伝的危険因子の同定には至らなかったものの、今後の研究に有益な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチの治療における第一選択薬であるメトトレキサート（MTX）の重篤な合併症の一つに、MTX関連リンパ増殖性疾患（MTX-LPD）があげられる。本研究ではMTX-LPDの遺伝的危険因子を同定することを目的に、試料収集、網羅的な遺伝子解析を行った。残念ながら検定力の不足により、有意な遺伝的危険因子の同定には至らなかったものの、今後も試料収集を続けることで将来的にはその同定の可能性が高いと考えられた。また多くの患者試料で得られた全ゲノム領域の遺伝子多型同定の結果は他の関節リウマチ関連遺伝子解析にも役立てることが可能である。

研究成果の概要（英文）：Aggressive immunosuppressive therapy is often required for the treatment of rheumatoid arthritis, and methotrexate (MTX) is used as an anchor drug. Recently, MTX-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD), which occurs during MTX administration, has attracted attention as a serious complication. In this study, we collected samples and performed a comprehensive genetic analysis with the aim of identifying genetic risk factors for MTX-LPD. Unfortunately, we were not able to identify significant genetic risk factors, but our findings are useful for future research.

研究分野：自己免疫疾患

キーワード：関節リウマチ リンパ腫 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

RA の患者数は全国で約 80 万人と推定されており、自己免疫疾患の中で最も患者数が多い疾患である。多関節に生じる炎症と破壊により機能障害が進行し、生命予後にも少なからぬ影響を与え、治療には積極的な免疫抑制療法が必要となる。従来から使用されてきた副腎皮質ステロイドや MTX をはじめとする抗リウマチ薬に加え、近年生物学的製剤や分子標的の低分子化合物などの開発が進み、画期的な臨床効果をもたらされた。しかしほとんどの患者において生涯に渡り治療の継続が必要であり、その間合併症の危険に晒され続けることになる。

日本人 RA 患者では悪性リンパ腫の発生が一般集団に比べ 4-6 倍高く、一部は死亡に至る重篤な合併症として認識されているが、近年 RA 治療中に発生する悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorder, LPD) に対する RA 治療薬の影響が注目されている。1991 年に MTX 使用下の RA の患者における悪性リンパ腫の発症が報告されて以来、RA に対する MTX 治療が広まるにつれて MTX-LPD に関する報告は増えている。当初は症例報告レベルのものが多かったが、近年は疫学研究も増えてきている。WHO 分類では免疫抑制薬治療中に発生する LPD は「他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 (other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)」に分類され、MTX や TNF 阻害薬がその原因薬剤としてあげられている。なかでも MTX は RA 治療におけるアンカードラッグで RA 患者の約 7 割が使用していることもあり、MTX 投与中に発生する MTX-LPD はその後の治療に与える影響が大きい。

本邦での病理学的に MTX-LPD と診断された RA 患者 85 例の後ろ向き解析によると、発症時の中央値は 69 歳、女性の比率は 70%、MTX 総投与量は 1042mg、MTX 投与期間は 4 年であった。MTX-LPD の病理組織像は約半数がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であるが、様々な組織型のリンパ腫が見られる。最大の特徴は形態的に悪性リンパ腫の像を示すものも含めて、約 40-60% で MTX の投与中止のみで腫瘍が退縮し、約 30% で寛解が得られることである。MTX-LPD の発症要因としては RA に伴う免疫異常、MTX がもたらす免疫抑制、EBV の再活性化などが考えられている。しかし現時点では RA 患者に対する MTX 投与が統計学的に LPD の発生率を上昇させるという明確なエビデンスには乏しく、海外の疫学研究ではリンパ腫のリスクは MTX や生物学的製剤などの分子標的薬が使用される以前と変わりないとも報告されていて大きな注目は集めていない。しかし国内での患者数や発症率、背景因子などは明らかでなく、今後 MTX-LPD に関しては我が国が主導して研究をすすめるべきであると考えられる。

研究代表者は過去 15 年間に渡って RA 治療薬の安全性に関する研究を継続し、MTX をはじめとする RA 治療薬の免疫抑制作用による医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患が問題となりつつあることをいち早く認識した。リンパ腫を含む LPD の発症率、特徴、治療、予後を明らかにすることを目的に、日本リウマチ学会が主導して実施している「関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究 (RA-LPD 研究)」を研究代表者として実施している。この研究は 2011 年 4 月 1 日から 2011 年 7 月 31 日の 4 か月間に一度でも研究参加施設に通院した 20 歳以上の日本人関節リウマチ患者を登録し、3 年間追跡する過去起点のコホート研究であり、約 1 万人の患者が登録されている。また厚生労働行政推進調査事業補助金事業「我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究 (平成 30 年度から令和 2 年度)」の研究代表者として、RA 関連リンパ増殖性疾患分科会を設置し、RA 患者における LPD の臨床疫学的解明を進めている。これらの臨床疫学的な取り組みを通じて、それらとは異なるアプローチとして LPD の遺伝的危険因子の同定の必要性を強く認識するにいたり、本研究の着想を得た。研究代表者が所属する東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センターは国内最大級の RA 診療施設であり、2000 年に RA に関する大規模観察研究 IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis Cohort) を開始し、これまでに 10,000 名を超える RA 患者を登録して、疾患活動性や服薬状況をはじめとした膨大な臨床データの収集を 19 年間にわたって続けている。しかもコホート登録患者のうち、約 3,200 名の患者からの末梢血単核球由来のゲノム DNA 試料の収集に成功し、そのほとんどについて全ゲノム領域の遺伝子多型を同定しており、これまでに数多くの RA 関連遺伝子解析の結果を報告している。長期にわたる豊富な臨床データに全ゲノム領域の遺伝子多型の情報が付随していることは本研究課題において大きな強みとなる。

ホジキンリンパ腫に対するゲノムワイド関連解析 (GWAS) により HLA と疾患の関連が報告されていることから、MTX-LPD 発症の背景にも遺伝的要因があることが予想されるが、これまで MTX-LPD の遺伝的要因について比較的大規模に解析された報告は見当たらない。本研究により MTX-LPD の遺伝的危険因子を同定できれば、安全な MTX の使用に役立つと期待される。また将来的には本研究で得られた知見を元に大規模な多施設共同研究に発展させ、抽出された遺伝的危険因子について多施設で検証し、遺伝子型に基づく precision medicine (精密医療) の構築につなげることを視野に入れている。

2. 研究の目的

本研究課題の核心は網羅的な遺伝子解析により MTX-LPD の遺伝的危険因子を同定することである。将来的には本研究で得られた知見を元に大規模な多施設共同研究に発展させ、precision medicine (精密医療) の構築につなげることを視野に入れている。

3. 研究の方法

当院で診療している RA 患者のうち申請時点で 183 名の MTX-LPD 患者が確認できており、85 名についてはすでに PBMC からの DNA 収集を終えている。残りの患者のうち存命の患者について DNA 収集を進めた。研究期間中に新たに発生した MTX-LPD についても患者からのゲノム DNA 収集を進め、逐次研究に追加した。MTX-LPD 患者については、病理組織像、組織中の EBV 陽性率、予後の調査も行い、予後予測に関連する遺伝的危険因子の同定も副次的解析として計画した。

MTX-LPD の遺伝的危険因子の同定のためには適切な対照集団の設定が鍵を握る。研究代表者が所属する東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センターでは RA に関する大規模観察研究 IORRA が進行中であり、コホート登録患者のうち、約 3,200 名の患者から DNA 試料を収集し、このうち 3,102 名については全ゲノム領域の遺伝子多型を同定している。このうち、MTX-LPD 患者を除く患者から MTX-LPD 患者 1 名に対し、MTX 服用期間、年齢、性をマッチさせた RA 患者 5 名を対照として抽出する。既存のコホートから適切な対照集団を選択可能なことはこの研究計画の大きな強みであり、しかもこれらの対照患者の遺伝子多型同定については他のプロジェクトで得た遺伝子多型情報の二次利用を前提としているため研究費を必要としないこともこの研究計画の利点である。

新たにゲノム DNA を収集する MTX-LPD 患者の全ゲノム領域の遺伝子多型同定には東アジアの集団向けに最適化された Infinium Asian Screening Array (イルミナ社) を用いた。Quality control (QC) には PLINK 1.9、構造化解析には EIGENSTRAT を使用する。1000 ゲノムデータ (release v3) を参照データとし、IMPUTE2 により遺伝子多型データの推測によるインピュテーションを行い、Infinium Asian Screening Array がカバーしていない SNV も含め約 100 万 SNV のデータを得る。なお対照および MTX-LPD 患者の多くは同じ会社の製品である Infinium CoreExome を用いて多型同定を行っている。

全ゲノム領域で得られた遺伝子多型データに基づき、日本人集団から得られた参照データを用いて SNP2HLA ソフトウェアにより MHC 領域に存在する多数の HLA 遺伝子 (現時点では HLA-A、B、C、DRB1/3/4/5、DQA1、DQB1、DPA1、DPB1 を想定している) の遺伝子型を統計学的に推定する。

Perl によって自動化した R ソフトウェアを用いて、MTX-LPD 患者 1 名に対し、MTX 服用期間、年齢、性をマッチさせた RA 患者 5 名を対照として、MTX-LPD 発症を従属変数とし、全ゲノム領域の遺伝子多型、HLA 遺伝子型、KIR 遺伝子型、PBMC 中の EBV コピー数を独立変数とした関連解析を行い、MTX-LPD 発症に関連する遺伝子多型を抽出する。関連遺伝子多形の抽出に際しては感度を優先し、False discovery rate < 0.05 を基準に用いるものとする。

副次的解析として MTX-LPD を発症した患者での予後予測を計画している。EBV コピー数を含め、特に MTX 投与中止のみで腫瘍が退縮する症例を予測可能にする要因の解明に務めるが、発症した患者内での解析となるため検定力に問題が生じる可能性が高い。そこで将来的な多施設共同研究につなげることを目的に予後予測に関してはフィージビリティスタディの位置付けにとどめる。

4. 研究成果

既知の MTX-LPD 患者ならびに新規に発生した MTX-LPD 患者あわせて 105 名からのゲノム DNA 収集に成功し、病理組織像、組織中の EBV 陽性率、予後の調査も行った。Infinium Asian Screening Array を用いてタイピングし、QC 後にインピュテーションを行った。HLA インピュテーション法による HLA 遺伝子型の推定も合わせて行った。その後、MTX-LPD 患者 1 名に対し、MTX 服用期間、年齢、性をマッチさせた RA 患者 5 名を対照として、MTX-LPD 発症を従属変数とし、全ゲノム領域の遺伝子多型、HLA 遺伝子型を独立変数とした関連解析を行ったが、ゲノムワイド水準を満たす有意な遺伝子多型は同定できなかった。False discovery rate < 0.05 を基準としても MTX-LPD との関連が強く疑われる遺伝子多型の同定には至らなかった。

残念ながら検定力の不足により、有意な遺伝的危険因子の同定には至らなかったものの、今後も試料収集を続けることで将来的にはその同定の可能性が高いと考えられた。また多くの患者試料で得られた全ゲノム領域の遺伝子多型同定の結果は他の関節リウマチ関連遺伝子解析にも役立てることが可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Honda Suguru, Ikari Katsunori, Yano Koichiro, Terao Chikashi, Tanaka Eiichi, Harigai Masayoshi, Kochi Yuta	4. 巻 74
2. 論文標題 Association of Polygenic Risk Scores With Radiographic Progression in Patients With Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 791 ~ 800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42051	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harigai Masayoshi, Fujii Takao, Sakai Ryoko, Igarashi Ataru, Shoji Ayako, Yamaguchi Hiroko, Iwasaki Katsuhiko, Makishima Misako, Yoshida Amika, Okada Norihiro, Yamashita Katsuhisa, Kawahito Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk of hospitalized infections in older elderly patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab or other biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: Evaluation of data from a Japanese claims database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road031	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugitani Naohiro, Tanaka Eiichi, Inoue Eisuke, Abe Mai, Sugano Eri, Saka Kumiko, Ochiai Moeko, Higuchi Yoko, Yamaguchi Rei, Sugimoto Naoki, Ikari Katsunori, Nakajima Ayako, Yamanaka Hisashi, Harigai Masayoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Unincreased mortality of patients with early rheumatoid arthritis compared to the general population in the past 17 years: Analyses from the IORRA cohort	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/road020	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Wataru, Harigai Masayoshi, Amano Koichi, Hidaka Toshihiko, Itoh Kenji, Aoki Kazutoshi, Nakashima Masahiro, Nagasawa Hayato, Komano Yukiko, Nanki Toshihiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Real-world effectiveness and safety of tofacitinib and abatacept in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology Advances in Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rap/rkac090	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishigaki Kazuyoshi, Sakaue Saori, Terao Chikashi, Luo Yang, Harigai Masayoshi, Gregersen Peter K., Yamamoto Kazuhiko, Louis Bridges S., Padyukov Leonid, Martin Javier, Klareskog Lars, Okada Yukinori, Raychaudhuri Soumyaら	4. 巻 54
2. 論文標題 Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1640 ~ 1651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-022-01213-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda Suguru, Yano Koichiro, Tanaka Eiichi, Ikari Katsunori, Harigai Masayoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Development of a scoring model for the Sharp/van der Heijde score using convolutional neural networks and its clinical application	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2272 ~ 2283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac586	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Naoki, Tanaka Eiichi, Inoue Eisuke, Abe Mai, Sugano Eri, Sugitani Naohiro, Saka Kumiko, Ochiai Moeko, Higuchi Yoko, Yamaguchi Rei, Ikari Katsunori, Nakajima Ayako, Yamanaka Hisashi, Harigai Masayoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Trends in risks of malignancies in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Analyses from a 14-year observation of the IORRA cohort	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac085	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Ryoko, Tanaka Eiichi, Majima Masako, Harigai Masayoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Unincreased risk of hospitalized infection under targeted therapies versus methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02807-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Azuma Takanori, Misaki Kenta, Kusaoi Makio, Harigai Masayoshiら	4. 巻 33
2. 論文標題 Influence of concomitant methotrexate use on the clinical effectiveness, retention, and safety of abatacept in biologic-naive patients with rheumatoid arthritis: Post-hoc subgroup analysis of the ORIGAMI study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 271 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac032	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugano Eri, Tanaka Eiichi, Inoue Eisuke, Sakai Ryoko, Abe Mai, Saka Kumiko, Sugitani Naohiro, Ochiai Moeko, Yamaguchi Rei, Higuchi Yoko, Sugimoto Naoki, Ikari Katsunori, Nakajima Ayako, Yamanaka Hisashi, Harigai Masayoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Differences in patients' population and efficacy/effectiveness of biologic disease modifying antirheumatic drugs between randomized controlled trials and real-world settings in patients with rheumatoid arthritis using the IORRA cohort	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 675 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab067	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamura Naoto, Azuma Takanori, Misaki Kenta, Yamaguchi Rei, Harigai Masayoshiら	4. 巻 32
2. 論文標題 Effectiveness and safety of subcutaneous abatacept in biologic-naive RA patients at Week 52: A Japanese multicentre investigational study (ORIGAMI study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 846 ~ 856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab090	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Rei, Tanaka Eiichi, Nakajima Ayako, Inoue Eisuke, Abe Mai, Sugano Eri, Sugitani Naohiro, Saka Kumiko, Ochiai Moeko, Higuchi Yoko, Sugimoto Naoki, Ikari Katsunori, Yamanaka Hisashi, Harigai Masayoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the biologics era from 2011 to 2015 and its association with methotrexate, biologics, and corticosteroids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 522 ~ 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab026	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi Tomoaki, Tanaka Eiichi, Inoue Eisuke, Abe Mai, Saka Kumiko, Sugano Eri, Sugitani Naohiro, Higuchi Yoko, Ochiai Moeko, Yamaguchi Rei, Sugimoto Naoki, Ikari Katsunori, Yamanaka Hisashi, Harigai Masayoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of concomitant chronic kidney disease on hospitalised infections and remission in patients with rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 875 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab082	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirose Wataru, Harigai Masayoshiら	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of the HLA-DRB1 shared epitope on responses to treatment with tofacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-021-02612-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takada Hideto, Kaneko Yuko, Nakano Kazuhisa, Tanaka Masao, Fujii Takao, Saito Kazuyoshi, Sugimoto Naoki, Sasaki Shoh, Saito Shuntaro, Saito Rintaro, Kuramoto Nobuo, Harigai Masayoshi, Suzuki Yasuo	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of lymphoproliferative disorders in 232 patients with rheumatoid arthritis in Japan: A retrospective, multicenter, descriptive study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2021.1899570	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kandane-Rathnayake Rangi, Louthrenoo Worawit, Golder Vera, Harigai Masayoshiら	4. 巻 60
2. 論文標題 Independent associations of lymphopenia and neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal, multinational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 5185 ~ 5193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab217	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochiai Moeko, Tanaka Eiichi, Sato Eri, Inoue Eisuke, Abe Mai, Saka Kumiko, Sugano Eri, Sugitani Naohiro, Higuchi Yoko, Yamaguchi Rei, Sugimoto Naoki, Ikari Katsunori, Nakajima Ayako, Yamanaka Hisashi, Harigai Masayoshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Successful discontinuation of biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in real-world settings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 790 ~ 795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2021.1883252	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuramoto Nobuo, Saito Shuntaro, Fujii Takao, Kaneko Yuko, Saito Rintaro, Tanaka Masao, Takada Hideto, Nakano Kazuhisa, Saito Kazuyoshi, Sugimoto Naoki, Sasaki Sho, Harigai Masayoshi, Suzuki Yasuo	4. 巻 32
2. 論文標題 Characteristics of rheumatoid arthritis with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders to regress spontaneously by the withdrawal of methotrexate and their clinical course: A retrospective, multicenter, case-control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 24 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2021.1879362	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda Suguru, Sakai Ryoko, Inoue Eisuke, Majima Masako, Konda Naoko, Takada Hideto, Kihara Mari, Yajima Nobuyuki, Nanki Toshihiro, Yamamoto Kazuhiko, Takeuchi Tsutomu, Harigai Masayoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Association of methotrexate use and lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Japanese multi-institutional retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 16 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1869370	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Rintaro, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Kuramoto Nobuo, Fujii Takao, Saito Shuntaro, Kaneko Yuko, Nakano Kazuhisa, Saito Kazuyoshi, Takada Hideto, Sugimoto Naoki, Sasaki Sho, Harigai Masayoshi, Suzuki Yasuo	4. 巻 32
2. 論文標題 Overall survival and post-spontaneous regression relapse-free survival of patients with lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1866837	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Kazuhisa, Tanaka Yoshiya, Saito Kazuyoshi, Kaneko Yuko, Saito Shuntaro, Tanaka Masao, Saito Rintaro, Fujii Takao, Kuramoto Nobuo, Sugimoto Naoki, Takada Hideto, Harigai Masayoshi, Sasaki Sho, Suzuki Yasuo	4. 巻 32
2. 論文標題 Treatment of rheumatoid arthritis after regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate: a retrospective, multi-center descriptive study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 41 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1847775	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高地 雄太 (Kochi Yuta) (60415156)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 (12602)	
研究分担者	猪狩 勝則 (Ikari Katsunori) (80343557)	東京女子医科大学・医学部・特任教授 (32653)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------