

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03720

研究課題名（和文）プレRAのマルチオミックス解析を用いた分子病態に関する研究

研究課題名（英文）Molecular signatures in pre-RA patients by multi-omics analysis

研究代表者

竹内 勤（TAKEUCHI, Tsutomu）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任教授

研究者番号：50179610

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、関節リウマチの現状治療をさらに向上させestablish RAに至る病態を明らかにするため、発症早期あるいはプレRAを対象として、関節滑膜及び肺病変検体を用いて、最新の網羅的解析技術を組み合わせてマルチオミックス解析を行った。特に肺病変において先行してT細胞とB細胞の関連や疾患に特異的な自己抗体産生が行われている事を示すことができ、これらの免疫応答を抑えることが治療成績の向上につながると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期・超早期の関節リウマチの病変局所の免疫応答の詳細解析として、一連の解析手法を確立し、疾患の病態プロセスに関わる細胞群を同定することができた。本研究で得られた情報は今後の治療戦略を考える上で重要な手がかりとなると考えられた。さらに本研究で明らかに出来た病変部位での免疫応答は広く全身性自己免疫疾患に共通するものである可能性が示唆され、他の疾患の病態研究に応用可能と考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, in order to further improve the current treatment of rheumatoid arthritis and to clarify the pathogenesis leading to established RA, we performed a multi-omics analysis using synovial joint and lung lesion samples from early onset or pre-RA patients, combining the latest comprehensive analysis techniques. In particular, we were able to show that T cell-B cell associations and disease-specific autoantibody production precede lung lesions, and that suppression of these immune responses may lead to improved therapeutic outcomes.

研究分野：リウマチ膠原病内科

キーワード：関節リウマチ シングルセル解析 自己抗体 間質性肺炎

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは自己免疫反応を基盤とする持続性滑膜炎により関節破壊を来たす難治性疾患である。従来はMTXによる治療が一般的であったが、滑膜炎の分子病態の解析によってTNFおよびIL-6の役割が明らかとなり、それらを標的とした生物学的製剤(biologicalDMARDs: bDMARDs)はRA治療に大きな進歩をもたらした。日常診療下での自施設の経験でも、MTXに加え、TNF、IL-6受容体、T細胞副刺激分子リガンドを標的とするbDMARDs、サイトカイン受容体に会合するJAKを標的とする阻害薬(JAK inhibitor: JAKi)の導入が進み、CDAI寛解達成は2011年の41%から2018年には64%まで改善した。

しかしながら、世界的にも現状の治療薬による寛解達成は60-70%が上限とされ、未だ解決されない3つの課題を上げることができる。一つは、寛解はすべてのRA患者で達成されたわけではなく、また、一度寛解に至ってもそれを長期にわたって維持する事が難しい事(課題1)、持続的寛解が達成できたとしても、薬剤を減量・中止したタイミングで再燃は避けられず、MTX、Bio、JAKiいずれかの治療は継続し続けなくてはならない事(課題2)、10-20%の患者は既存治療でコントロールが困難で、真の難治性RA病態(Difficult to treat RA: DTRA)が存在する事(課題3)である。

これらの課題を克服する一つの方策として、2010年ACR/EULAR分類基準を満足する確立されたRA(establish RA)の前の状態(プレRA)でRAをより早期に診断し、そこから治療介入すればこれらの課題解決につながるのでは無いかという仮説があり介入試験が行われたが、MTX、アバタセプト、リツキシマブの試験がいずれもプライマリーエンドポイントを満足しないことが報告された。この結果は、現在の治療薬がRA病態の一連のプロセスの臨床症状に近い病態下流を抑える分子を標的とした治療であることに一因がある。下流の病態は、RAの病期が進行すると増強されるため確立されたRAでの効果は高いものの、それでも100%寛解達成は困難である。加えて、上流に存在するRA病態を制御できていないため、治療薬を中止できない。

プレRAの様な病態形成の早期では、確立したRAとは標的分子が異なる可能性があり、より上流に適した標的を探る必要がある。それでは上流の病態は何か、という問いには明確な答えはないが、RA発症の必要条件の一つである自己抗体産生が考えられる。RA発症前に特異的自己抗体である抗修飾化ペプチド抗体(anti-modified peptide antibody: AMPA)の出現、IgAからIgGへのクラススイッチなどから、少なくともB細胞が関与する自己免疫反応が主要な必要条件となっている。最近、establish RA滑膜サンプル研究で同定されたRA自己抗体産生のB細胞(ITGAX+、TXB21+)(Zhang F, et al. Nat Immunol: 20:928-42, 2019)の挙動が注目される。また、GWAS解析の結果等からHLA-DR shared epitopeやPTPN22をはじめとしたT細胞の関与も間違いなく存在し、2017年にはperipheral helper T細胞(Tph)と呼ばれるCD4の亜分画の病態への関与が報告され(Rao D, et al. Nature 542:110-4, 2017)、申請者らも2019年に滑液由来のT細胞でTph関連の遺伝子を含めた炎症性分子の発現亢進を明らかにした。寛解達成後の残存分子シグネチャーの解析から、複数シグナル経路の発現上昇を伴うCD14[±]CD16⁺intermediate 単球の役割も注目されている。

RAの超早期病態が十分に解明されているとはいえる状況にない中で、本研究により分子レベルの理解が深まれば、RA発症抑制やより優れた治療戦略の構築につながるばかりでなく、症例のRA発症予防に向け必須の情報となると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、現状治療をさらに向上させ、establish RAに至る病態を明らかにするため、発症早期あるいはプレRAを対象として、最新の網羅的解析技術を組み合わせるマルチオミックス解析を行うものである。比較的手が容易な末梢血、血清に加え、関節超音波検査によって対象関節の炎症像を確認し、同意が得られた症例で超音波ガイド下にて滑膜生検ならびに滑液採取を実施し、病変部位由来の臨床検体を収集する。さらに、一部の間質性肺炎合併RAにおいては肺胞洗浄液を収集する。得られた臨床検体は臨床情報と紐づけし、シングルセルRNA sequencing、プロテーム解析、マスサイトメーター(CyTOF) 当研究室で確立した研究手法である病変部位由来の自己抗体ライブラリの作製及びその解析を行う。これにより、RAの病態に関与する細胞群や分子病態を最新手法で精密包括的に解析し、早期RA病態の全体像を明確にすることで、現状の治療成績の限界を打破するための標的分子探索や介入タイミングの分子的根拠を見出す。

3. 研究の方法

本研究ではプレRAの患者から採取可能な生体材料をトランスクリプトーム、プロテオーム、細胞集団偏位、抗原認識機構、細胞間相互作用を詳細かつ網羅的に分析し、臨床情報と結び付けて疾患病態の解明と介入点の探索を目指す。採取可能な臨床サンプルとしては、末梢血、血漿、滑液、滑膜生検組織、肺胞洗浄液などがあげられる。

各段階の解析については次のように行なう。

(1)細胞サブセット解析および細胞ソーティング

フローサイトメトリーおよびCyTOFによる細胞サブセット解析を行い、着目するサブセットを

セルソーターにより分取し、より詳細な解析に供した。

(2)抗体産生細胞の抗原特異性解析

シングルセルソートした抗体産生細胞に対し、Smart-seq2 法にてシングルセル cDNA ライブラリを作製した。各ライブラリから PCR にて抗体の変領域を増幅し、hIgG1 および hIgM の定常領域をコードした発現ベクターに挿入した。H 鎖と L 鎖の発現ベクターを Expi293 タンパク質発現系にトランスフェクションすることで抗体タンパク質を産生し、Ab capcher mag2 を用いて抗体を精製した。対応抗原は SBP タグを付けた状態で 293T 細胞にて細胞質内に発現させ、streptavidin をコートした dynabeads にてオンビーズ精製を行ない、FACS にて抗体の反応性の確認に用いた。

(3)シングルセル遺伝子発現解析

主に病変組織を用いてクロミウムコントローラーによる解析を行なった。リンパ球以外の細胞も幅広く対象とし、各細胞の発現パターンから細胞のサブセット解析を行なった。同時に B 細胞受容体(BCR)、T 細胞受容体(TCR)の配列の解析を行ない、 の解析と連動させ、自己反応性リンパ球に特有の遺伝子パスウェイを探索した。

(4)網羅的タンパク定量解析

血清を用いて 386 種類のタンパク質を定量比較可能な O-link proteomics によるプロテオーム解析を行った。

4. 研究成果

(1)プレ RA、早期 RA の検体収集

当初プレ RA を中心とした患者リクルートおよび検体収集を予定していたが、2020 年-2021 年は COVID-19 の影響で病院全体として新患が減少したため、早期 RA も積極的に含める事として検体収集を行った。また病変組織検体としては、プレ RA 患者は滑膜増殖が基本的には観察されないため、滑液・滑膜検体を入手する事が困難である一方、関節リウマチに特異的な自己抗体が陽性、関節症状陰性の方で、間質性肺炎のみを発症している方が一定数存在するため、早期 RA 患者の滑液・滑膜検体に加え、間質性肺炎を合併した RA 患者(抗体のみ陽性の患者を含む)の肺胞洗浄液を収集した。

末梢血検体約 50 症例、滑膜生検検体 3 例、肺胞洗浄液検体約 10 例、およびそれぞれのコントロールとなる疾患の各種検体を収集し、オンサイトで解析を行なった。引き続き収集を続けていく。

(2)肺胞洗浄液中のリンパ球の解析

間質性肺炎合併 RA 患者(RA-ILD)の BALF と、比較対象として間質性肺炎合併炎症性筋疾患(IIM-ILD)および薬剤性間質性肺炎(DI-ILD)の BALF を収集し、BALF 中に含まれる細胞について詳細に解析した。RA-ILD では好中球とリンパ球が、他の 2 群ではリンパ球が主な細胞であり(図 1)、その中の T 細胞に着目して BALF と末梢血を比較すると、明らかに BALF 中で CTLA-4、PD-1、Tim-3、LAG-3 といった共刺激分子の発現が亢進していた(図 2)。T 細胞は刺激を受けると増殖・分化するとともに共刺激分子を発現するため、肺病変部位での活発な免疫応答を反映していると考えられた。BALF 内の比較でも RA-ILD は共刺激分子の発現比率が高く、より活性化されている事が想定された。T 細胞の中でも、最近滑膜中から見出され、高い B 細胞補助能があるとして着目されている Tph 細胞についても肺でも調べた所、その比率は明らかに RA-ILD で上昇しており(図 3)、さらに PD-1 を含めた共刺激分子を発現している T 細胞の比率は BALF 中の形質細胞の比率と良く相関していた(図 4)。これらの事から、肺病変内で Tph を始めとする活性化 T 細胞が B 細胞の分化増殖を補助し、異所性リンパ濾胞を形成し持続的な免疫応答につながっている可能性を示しており、罹患臓器が異なるもののリンパ球応答の面からは主病変である滑膜と同様の免疫応答が行われている事を示すと考えられた。Tph および B 細胞がどのような抗体産生に関わるのかは(3)でさらに詳細に解析した。

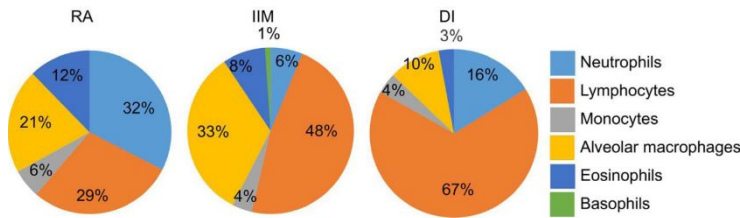


図1 BALF中の細胞比率

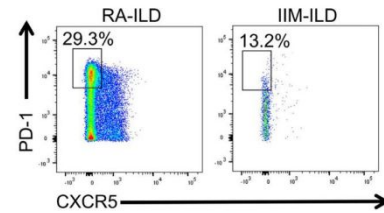


図3 PD-1⁺CXCR5細胞の比率

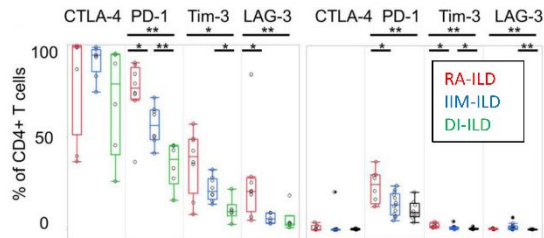


図2 BALF(左)・末梢血(右)中の共刺激分子発現率

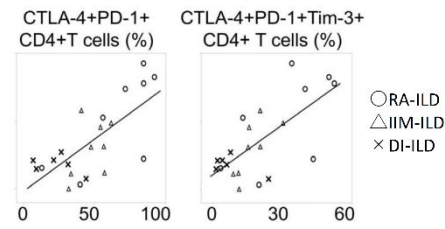


図4 共刺激分子発現T細胞(横)と形質細胞の比率の相関(縦)

(3) 肺洗浄液中の抗体産生細胞の詳細解析

RA-ILDの肺病変でどのような抗体産生が行われているのかを調べるため、BALF中の抗体産生細胞をシングルセルソートし、各細胞が産生する抗体の変領域の配列を発現ベクターに組み込むことで、各細胞が病変部位で産生していた抗体をモノクローナル抗体として研究室内で再現した。RA-ILD3例から108種類の抗体を作製し反応性を確認した所、抗CCP抗体、AMPA、リウマチ因子(抗ヒトIgG-Fc抗体)が計15抗体含まれていた(図5)。うち1抗体は抗CCP抗体とリウマチ因子の両方の性質を持つ抗体であった。当初取得した変領域をhIgG1の定常領域に結合して抗体として作製して反応性を確認していたが、その時点ではリウマチ因子が全く検出されなかった。そのため、同一モノクローナル抗体内でお互いのFc部分を認識して凝集してしまっている可能性を考え、hIgG1 hIgMに定常領域を変更して反応性を確認すると、リウマチ因子5抗体が同定された。抗体成分に対する抗体の解析の困難さを示す一例であった。同定された抗体の体細胞超変異をゲノム配列に戻すことで、それらの抗体産生細胞が刺激を受ける前のnaïve B細胞だった時にどのような抗体を持っていたのかを解析したところ、変異を消すことで大幅に反応性が低下したため、体細胞超変異によって抗体の親和性成熟が行われている事が明らかになった(図6)。

他の疾患でも同じことが行われているのかを調べるため、混合性結合組織病(MCTD)およびシェーグレン症候群(SjS)のBALFについても同様に解析を行った。5症例から146種類の抗体を作製したところ、うち22抗体が抗RNP抗体および抗SSA/Ro60抗体であった(図7)。RA・MCTD・SjSともに約10-20%の抗体産生細胞が疾患特異的な抗体を産生しており、病変部位での疾患特異的な抗体の産生は間質性肺炎を合併した自己免疫疾患に共通する現象であることが示唆された。RNPは11のタンパク質とRNAの複合体分子であり、作製した抗体がどの部分を認識するのかを調べるため、RNPの各構成タンパク質を個別に発現し、各モノクローナル抗体との反応性を確認した(図8、数字が高く赤いと結合あり)。一般的に抗RNP抗体の対応抗原はRNP構成タンパク質のうち、70kDa, A, Cとされ、残りのB, B', D1-3, E, F, Gは抗Sm抗体の対応抗原とされるが、モノクローナル抗体レベルで調べるとBやB'に結合する抗体(N34-13)や、AとB, B'の両方に結合する抗体(N83-28)が含まれており、自己抗体の対応抗原のepitope spreadingを起こしている様子をモノクローナル抗体レベルで確認することができた。

Antibodies produced in lungs of RA patients.

Patient ID	N28	N47	N88
Serum ACPA	+	+	+
Serum RF	+	+	+
Sorted cells, n	47	55	48
Ab produced, n (%)	18	49	41
ACPA-ELISA, n	0	2	4 ^a
AMPA bead assay, n	0	2	9 ^a
IgG-RF-ELISA, n	0	0	0
IgM-RF-ELISA, n	2	1	2 ^a
Disease-related Ab, n (%)	2 (11.1)	3 (6.1)	10 (23.8)

^a One Ab had characteristics of both ACPA and IgM-RF.

図5 RA-ILDのBALFから作製した抗体

Antibodies produced in lungs of SjS and MCTD patients.

Patient ID	N4	N21	N22	N34	N83
Serum anti-SSA/Ro60 Ab	+	+	+	-	+
Serum anti-SSB Ab	+	-	+	-	-
Serum anti RNP Ab	-	+	-	+	+
Sorted cells, n	37	34	8	48	48
Ab produced, n (%)	24	30	8	43	41
Anti-SSA/Ro60 Ab, ELISA	1	0	0	0	0
Anti-SSA/Ro60 Ab, bead assay	5	2	0	0	0
Anti-SSA/Ro52 antibody, ELISA	0	0	0	0	0
Anti-SSA/Ro52 antibody, bead assay	0	0	0	0	0
Anti-SSB antibody, ELISA	0	0	0	0	0
Anti-SSB antibody, bead assay	0	0	0	0	0
Anti-RNP Ab, ELISA	0	1	0	5	3
Anti-RNP Ab, bead assay	0	2	0	8	5
Disease-related Ab, n (%)	5 (20.8)	4 (13.3)	0 (0)	8 (18.6)	5 (12.2)

図7 SjS/MCTDのBALFから作製した抗体

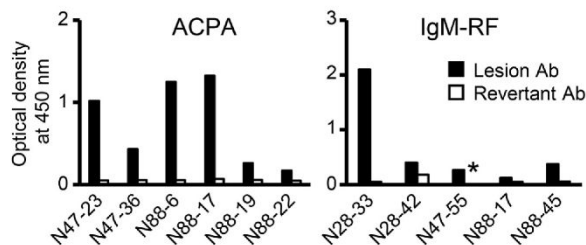


図6 病変部位の抗体と体細胞変異を消した抗体の結合能

	70	A	B	B'	C	D1	D2	D3	E	F	G
N21-12	99	102	95	99	104	102	105	118	145	149	100
N21-23	323	114	102	109	106	114	127	155	137	104	109
N34-1	98	101	101	112	104	110	113	124	107	102	109
N34-5	200	102	101	105	106	104	124	128	114	103	105
N34-13	210	204	632	2468	225	448	232	343	190	159	295
N34-14	137	146	267	1273	154	212	143	204	199	114	204
N34-24	98	98	97	101	96	99	101	113	98	95	97
N34-28	746	101	102	105	109	106	114	131	132	102	105
N34-29	292	168	168	201	168	246	221	226	221	165	174
N34-38	109	103	106	118	104	103	104	121	98	109	101
N83-12	4799	224	112	115	103	118	167	177	138	111	118
N83-28	209	1071	4759	8512	327	201	168	249	147	152	169
N83-31	21967	126	156	158	110	249	317	415	271	196	187
N83-33	116	105	102	127	100	106	105	125	99	95	98
N83-47	100	101	101	107	107	102	105	129	105	96	99

図8 抗RNP抗体とRNP構成タンパク質の結合

(4) 進行中の解析と今後の展望

上記の肺胞洗浄液を用いた詳細解析に加え、早期 RA およびプレ RA の末梢血のフェノタイプ解析、386 種類のタンパク質を定量比較可能な O-link proteomics による血清のプロテオーム解析、および超音波ガイド下滑膜生検により得た早期 RA の滑膜組織のシングルセル解析などを引き続き進めている。肺病変で得た知見が滑膜でも認められるのか、さらにプレ RA の末梢血でどの程度同じ変化が起きているのかを含め、RA 病態への分子レベルでの理解を深め、より良い治療戦略の構築に貢献したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計57件（うち査読付論文 55件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 57件）

1. 著者名 Takeuchi Tsutomu, Chino Yukihiro, Kawanishi Masafumi, Nakanishi Megumi, Watase Hiroataka, Mano Yoko, Sato Yuri, Uchida Saeko, Tanaka Yoshiya	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy and pharmacokinetics of ozoralizumab, an anti-TNF NANOBODY compound, in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the OHZORA and NATSUZORA trials	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis Research and 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/s13075-023-03036-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka Kenji, Amano Koichi, Dobashi Hiroaki, Nagafuchi Hiroko, Sada Ken-Ei, Komagata Yoshinori, Yamamura Masahiro, Kato Masaru, Endo Tomomi, Nakaya Izaya, Takeuchi Tsutomu, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nation-wide cohort study of remission induction therapy using rituximab in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: Effectiveness and safety in the first 6 months	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/roac150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Shuntaro, Suzuki Katsuya, Yoshimoto Keiko, Kondo Yasushi, Kikuchi Jun, Hanaoka Hironari, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Differences in the strength of inhibition of interleukin-6 signalling by subcutaneous sarilumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental 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) 10.55563/clinexprheumatol/k0ctlf	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai Hiroya, Tsutomu Takeuchi et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Reduced versus maximum tolerated methotrexate dose concomitant with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis (MIRACLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Lancet Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e215 ~ e224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2665-9913(23)00070-X	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Hayashi Yutarō, Suzuki Kōji, Takeuchi Tsutomu, Kaneko Yuko	4. 巻 22
2. 論文標題 Successful treatment of IgG4-related disease with tocilizumab monotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Autoimmunity Reviews	6. 最初と最後の頁 103296 ~ 103296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autrev.2023.103296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murata Okinori, Suzuki Katsuya, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 46
2. 論文標題 Thymus variants on imaging of patients with primary Sjogren's syndrome and polymyositis/dermatomyositis: clinical and immunological significance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2022.2129371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Kotarō, Suzuki Katsuya, Yasuoka Hidekata, Hirahashi Junichi, Yoshida Hiroto, Magi Mayu, Noguchi-Sasaki Mariko, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 22
2. 論文標題 Longitudinal monitoring of circulating immune cell phenotypes in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Autoimmunity Reviews	6. 最初と最後の頁 103271 ~ 103271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autrev.2023.103271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Kotarō, Suzuki Katsuya, Yoshida Hiroto, Magi Mayu, Matsumoto Yoshihiro, Noguchi-Sasaki Mariko, Yoshimoto Keiko, Takeuchi Tsutomu, Kaneko Yuko	4. 巻 25
2. 論文標題 Distinct gene signatures of monocytes and B cells in patients with giant cell arteritis: a longitudinal transcriptome analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis Research and 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/s13075-022-02982-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fautrel Bruno, Wu Jianmin, Wang Duzhe, Haladyj Ewa, van de Laar Mart A. F. J., Takeuchi Tsutomu	4. 巻 29
2. 論文標題 Relative Impact of Pain and Disease Activity on Improvements in Fatigue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCR: Journal of Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 139 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RHU.0000000000001924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Tsutomu	4. 巻 42
2. 論文標題 Correction: Cytokines and cytokine receptors as targets of immune-mediated inflammatory diseases RA as a role model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	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/s41232-022-00250-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sepriano Alexandre, Kerschbaumer Andreas, Bergstra Syske Anne, Smolen Josef S, van der Heijde D, Caporali Roberto, Edwards Christopher J, Verschueren Patrick, de Souza Savia, Pope Janet, Takeuchi Tsutomu, Hyrich Kimme, Winthrop Kevin L, Aletaha Daniel, Stamm Tanja, Schoones Jan W, Landew Robert B M	4. 巻 82
2. 論文標題 Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 107 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-223357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kerschbaumer Andreas, Sepriano Alexandre, Bergstra Syske Anne, Smolen Josef S, van der Heijde D, Caporali Roberto, Edwards Christopher John, Verschueren Patrick, de Souza Savia, Pope Janet E, Takeuchi Tsutomu, Hyrich Kimme L, Winthrop Kevin L, Aletaha Daniel, Stamm Tanja A, Schoones Jan W, Landew Robert B M	4. 巻 82
2. 論文標題 Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 95 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-223365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bergstra Sytske Anne, Sepriano Alexandre, Kerschbaumer Andreas, van der Heijde D, Caporali Roberto, Edwards Christopher John, Verschueren Patrick, de Souza Savia, Pope Janet E, Takeuchi Tsutomu, Hyrich Kimme L, Winthrop Kevin L, Aletaha Daniel, Stamm Tanja A, Schoones Jan W, Smolen Josef S, Landew Robert B M	4. 巻 82
2. 論文標題 Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 81 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-223358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Smolen Josef S, Landew Robert B M, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 82
2. 論文標題 EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 3 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-223356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Connolly Kathryn, Kandane-Rathnayake Rangika, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Associations of improvement in laboratory tests with clinical outcomes in patients with active systemic lupus erythematosus: a multinational longitudinal cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Lancet Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e831 ~ e841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2665-9913(22)00307-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Atsumi Tatsuya, Aletaha Daniel, Bartok Beatrix, Pechonkina Alena, Han Ling, Emoto Kahaku, Kano Shungo, Rajendran Vijay, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 NA
2. 論文標題 Benefit of Filgotinib, a JAK1 Preferential Inhibitor, in Rheumatoid Arthritis Patients with Previous Rapid Radiographic Progression: Post Hoc Analysis of Two Trials	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology and 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) 10.1007/s40744-022-00503-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kandane-Rathnayake Rangi, Golder Vera, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational, longitudinal cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Lancet Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e822 ~ e830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2665-9913(22)00304-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Kawanishi Masafumi, Nakanishi Megumi, Yamasaki Hironori, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and safety of anti-TNF multivalent NANOBODY compound 'ozoralizumab' without methotrexate co-administration in patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week result of phase III, randomised, open-label trial (NATSUZORA trial)	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/roac126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Kawanishi Masafumi, Nakanishi Megumi, Yamasaki Hironori, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and safety of the anti-TNF multivalent NANOBODY compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: A 52-week result of a Phase II/III study (OHZORA trial)	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/roac119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugihara Takahiko, Uchida Haruhito A, Yoshifuji Hajime, Maejima Yasuhiro, Naniwa Taio, Katsumata Yasuhiro, Okazaki Takahiro, Ishizaki Jun, Murakawa Yohko, Ogawa Noriyoshi, Dobashi Hiroaki, Horita Tetsuya, Tanaka Yoshiya, Furuta Shunsuke, Takeuchi Tsutomu, Komagata Yoshinori, Nakaoka Yoshikazu, Harigai Masayoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis	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/roac122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai Hiroya, Nishina Naoshi, Kikuchi Jun, Izumi Keisuke, Otomo Kotaro, Yoshimoto Keiko, Yamaoka Kunihiro, Takeuchi Tsutomu, Kaneko Yuko	4. 巻 42
2. 論文標題 Serum cytokines and bone metabolic markers in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease modifying anti-rheumatic drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 721 ~ 730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-022-06390-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Connelly Kathryn, Kandane Rathnayake Rangi, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 75
2. 論文標題 Association of Modified Systemic Lupus Erythematosus Responder Index Attainment With Long Term Clinical Outcomes: A Five Year Prospective Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis and Rheumatology	6. 最初と最後の頁 401 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Okuda Kosuke, Takeuchi Yohei, Katayama Kou, Haji Yoichiro, Yamanishi Yuji, Tribanek Michael, Guimbal-Scholck Cecile, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population	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/roac103	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kastrati Kastriot, Aletaha Daniel, Burmester Gerd R, Chwala Eva, Dejaco Christian, Dougados Maxime, McInnes Iain B, Ravelli Angelo, Sattar Naveed, Stamm Tanja A, Takeuchi Tsutomu, Trauner Michael, van der Heijde D, Voshaar Marieke J H, Winthrop Kevin, Smolen Josef S, Kerschbaumer Andreas	4. 巻 8
2. 論文標題 A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e002359 ~ e002359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2022-002359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Aletaha Daniel, Kerschbaumer Andreas, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	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) 10.1136/ard-2022-222784	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takagi Michiaki, Atsumi Tatsuya, Matsuno Hiroaki, Tamura Naoto, Fujii Takao, Okamoto Nami, Takahashi Nobunori, Nakajima Atsuo, Nakajima Ayako, Tsujimoto Naoto, Nishikawa Atsushi, Ishii Taeko, Takeuchi Tsutomu, Kuwana Masataka	4. 巻 -
2. 論文標題 Safety and effectiveness of baricitinib for rheumatoid arthritis in Japanese clinical practice: 24-week results of all-case post-marketing surveillance	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/roac089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Matsubara Tsukasa, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Safety and efficacy of filgotinib for Japanese patients with RA and inadequate response to MTX: FINCH 1 52-week results and FINCH 4 48-week results	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/roac084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Atsumi Tatsuya, Tanaka Yoshiya, Matsubara Tsukasa, Amano Koichi, Ishiguro Naoki, Sugiyama Eiji, Yamaoka Kunihiro, Westhovens Ren, Ching Daniel W T, Messina Osvaldo Daniel, Burmester Gerd R, Genovese Mark, Bartok Beatrix, Pechonkina Alena, Kondo Akira, Yin Zhaoyu, Gong Qi, Tasset Chantal, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis in Japanese patients naive to MTX treatment (FINCH 3)	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/roac083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Kotaro, Suzuki Katsuya, Yoshida Hiroto, Magi Mayu, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 21
2. 論文標題 Longitudinal monitoring of circulating immune cell phenotypes in large vessel vasculitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Autoimmunity Reviews	6. 最初と最後の頁 103160 ~ 103160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autrev.2022.103160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuboi Hiroto, Toko Hirofumi, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Abatacept ameliorates both glandular and extraglandular involvements in patients with Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Findings from an open-label, multicentre, 1-year, prospective study: The ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial Toward Sjogren's Syndrome Endocrinopathy) and ROSE II trials	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 160 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Yoshimoto Keiko, Ishigaki Sho, Suzuki Katsuya, Takeuchi Tsutomu, Kaneko Yuko	4. 巻 62
2. 論文標題 Disease-specific expansion of CD29+IL-17RA+ T effector cells possessing multiple signalling pathways in spondyloarthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1296 ~ 1305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanemura Shuhei, Tsujimoto Hideto, Seki Noriyasu, Kojima Shinji, Miyoshi Fumihiko, Sugahara Kunio, Yoshimoto Keiko, Suzuki Katsuya, Kaneko Yuko, Chiba Kenji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 34
2. 論文標題 Role of interferons (IFNs) in the differentiation of T peripheral helper (Tph) cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 519 ~ 532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yin Xianyong, Kim Kwangwoo, Tsutomu Takeuchi, et al.	4. 巻 81
2. 論文標題 Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1273 ~ 1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2022-222345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 150
2. 論文標題 T follicular helper cells mediate local production of allergen-specific IgE and IgG4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1045 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.05.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Atsumi Tatsuya, Okada Masato, Miyamura Tomoya, Ishii Tomonori, Nishiyama Susumu, Matsumura Ryutarō, Hayashi Nobuya, Abreu Gabriel, Tummala Raj, Morand Eric F, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 33
2. 論文標題 The efficacy and safety of anifrolumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: TULIP-2 subanalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Takeuchi Tsutomu, Kato Daisuke, Kaneko Yuichiro, Fukuda Musashi, Izutsu Hiroyuki, Rokuda Mitsuhiro, van der Heijde D	4. 巻 33
2. 論文標題 Post hoc analysis of clinical characteristics of patients with radiographic progression in a Japanese phase 3 trial of peficitinib and methotrexate treatment (RAJ4)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 73 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishiguro Naoki, Tanaka Yoshiya, Matsubara Tsukasa, Atsumi Tatsuya, Amano Koichi, Sugiyama Eiji, Yamaoka Kunihiro, Winthrop Kevin, Kivitz Alan, Burmester Gerd R, Gottenberg Jacques-Eric, Genovese Mark C, Matzkies Franziska, Guo Ying, Jiang Deyuan, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 33
2. 論文標題 Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis in patients from Japan over a median of 1.5 years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 64 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Yamaguchi Ayako, Miyamoto Toshiaki, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 61
2. 論文標題 Selection of treatment regimens based on shared decision-making in patients with rheumatoid arthritis on remission in the FREE-J study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 4273 ~ 4285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Masaru, Nishina Naoshi, Moriyama Saya, Takahashi Yoshimasa, Ishii Makoto, Saya Hideyuki, Kondo Yasushi, Kaneko Yuko, Suzuki Katsuya, Fukunaga Koichi, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 238
2. 論文標題 Immune evasion and chronological decrease in titer of neutralizing antibody against SARS-CoV-2 and its variants of concerns in COVID-19 patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108999 ~ 108999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2022.108999	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kandane-Rathnayake Rangi, Louthrenoo Worawit, Hoi AlbertaKatsumata Yasuhiro, Harigai MasayoKikuchi Jun, Takeuchi TsutomuFor the Asia-Pacific Lupus Collaboration	4. 巻 24
2. 論文標題 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus-A multinational observational cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research and 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/s13075-022-02756-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suetsugu Hiroyuki, Nakamura Junichi, Takeuchi Tsutomu, et al	4. 巻 31
2. 論文標題 Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 81
2. 論文標題 Interleukin-4 as an emerging therapeutic target for IgG4-related disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 e28 ~ e28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2020-216961	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Jun, Hanaoka Hironari, Saito Shuntaro, Oshige Tatsuhiro, Hiramoto Kazuoto, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 61
2. 論文標題 Lupus low disease activity state within 12 months is associated with favourable outcomes in severely active systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 3777 ~ 3791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchiyama S, Takanashi S, Takeno M, Gono T, Takeuchi T, Kaneko Y, and Kuwana M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Should we consider the definition of elderly-onset rheumatoid arthritis in an aging society?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mod Rheum	6. 最初と最後の頁 322-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Winthrop Kevin L, Tanaka Yoshiya, Takeuchi Tsutomu, Kivitz Alan, Matzkies Franziska, Genovese Mark C, Jiang Deyuan, Chen Kun, Bartok Beatrix, Jahreis Angelika, Besuyen Robin, Burmester Gerd R, Gottenberg Jacques-Eric	4. 巻 81
2. 論文標題 Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 184 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-221051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Taylor Peter C, Takeuchi Tsutomu, Burmester Gerd R, Durez Patrick, Smolen Josef S, Deberdt Walter, Issa Maher, Terres Jorge Ross, Bello Natalia, Winthrop Kevin L	4. 巻 81
2. 論文標題 Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 335 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-221276	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Tsutomu, Hashimoto Hideyuki, Matsumoto Mika	4. 巻 32
2. 論文標題 Long-term safety and effectiveness of mycophenolate mofetil in adults with lupus nephritis: a real-world study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 746 ~ 754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Atsumi Tatsuya, Tanaka Yoshiya, Matsubara Tsukasa, Amano Koichi, Ishiguro Naoki, Sugiyama Eiji, Yamaoka Kunihiro, Westhovens Ren, Ching Daniel W.T, Messina Osvaldo Daniel, Burmester Gerd R, Bartok Beatrix, Pechonkina Alena, Kondo Akira, Yin Zhaoyu, Guo Ying, Tasset Chantal, Sundry John S, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 32
2. 論文標題 Efficacy and safety of filgotinib alone and in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 3)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Tsutomu, Nishikawa Kiyohiro, Yamada Fumika, Ohshima Shiro, Inoue Makoto, Yoshioka Yutaka, Yamanaka Hisashi	4. 巻 32
2. 論文標題 Real-world safety and efficacy of CT-P13, an infliximab biosimilar, in Japanese rheumatoid arthritis patients naive to or switched from biologics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 718 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Takeuchi Tsutomu, Kato Daisuke, Kaneko Yuichiro, Fukuda Musashi, Izutsu Hiroyuki, Rokuda Mitsuhiro	4. 巻 32
2. 論文標題 A pooled analysis of serious infections and herpes zoster-related disease in Asian patients with rheumatoid arthritis treated with peficitinib (ASP015K) over a median of 3 years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 708 ~ 717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Takeuchi Tsutomu, Kato Daisuke, Kaneko Yuichiro, Fukuda Musashi, Miyatake Daisuke	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of age on the efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) for the treatment of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 696 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Matsubara Tsukasa, Atsumi Tatsuya, Amano Koichi, Ishiguro Naoki, Sugiyama Eiji, Yamaoka Kunihiro, Sundy John S, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 32
2. 論文標題 Efficacy and safety of filgotinib in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate: Subpopulation analyses of 24-week data of a global phase 3 study (FINCH 1)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 263 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiya, Matsubara Tsukasa, Hashizume Koichi, Amano Norihito, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 32
2. 論文標題 Efficacy and safety of abatacept in biologic-naive patients with active rheumatoid arthritis by background methotrexate dose: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, phase 4 study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 500 - 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takei Hiroshi, Nishina Naoshi, Namkoong Ho, Suzuki Katsuya, Uwamino Yoshifumi, Hasegawa Naoki, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 32
2. 論文標題 Rheumatoid arthritis with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a retrospective, single-centre cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 534 - 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roab032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Takanori, Akiyama Mitsuhiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 61
2. 論文標題 Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 490 - 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Masaru, Suzuki Katsuya, Nakazawa Maho, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Oyamada Yoshitaka, Oshima Hisaji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 121
2. 論文標題 Antigen-driven autoantibody production in lungs of interstitial lung disease with autoimmune disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102661 - 102661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2021.102661	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Maho, Suzuki Katsuya, Takeshita Masaru, Inamo Jun, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Oyamada Yoshitaka, Oshima Hisaji, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 73
2. 論文標題 Distinct Expression of Coinhibitory Molecules on Alveolar T Cells in Patients With Rheumatoid Arthritis-Associated and Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 576 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Maho Nakazawa, Katsuya Suzuki, Masaru Takeshita, Jun Inamo, Tsutomu Takeuchi.
2. 発表標題 Transcriptome analysis of alveolar macrophages identifies involvement of PD-1/PD-Ls in pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaru Takeshita, Katsuya Suzuki, Maho Nakazawa, Tsutomu Takeuchi.
2. 発表標題 Antigen-driven autoantibody production in lung lesion of systemic autoimmune diseases.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maho Nakazawa, Masaru Takeshita, Katsuya Suzuki, Hisaji Oshima, Tsutomu Takeuchi.
2. 発表標題 Differences of coinhibitory molecule expression on lung T cells from patients with rheumatoid arthritis- and idiopathic inflammatory myopathies-associated interstitial lung disease.
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

〔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	竹下 勝 (TAKESHITA Masaru) (10571135)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・専任講師 (32612)	
研究分担者	近藤 泰 (KONDO Yasushi) (50626380)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612)	
研究分担者	金子 祐子 (KANEKO Yuko) (60317112)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授 (32612)	
研究分担者	鈴木 勝也 (SUZUKI Katsuya) (70306695)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	

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
---------	---------