

経口リウマチ薬の細胞内作用機序

(MTX などの免疫抑制剤、JAK 阻害剤、ステロイド等)

医療法人相生会福岡みらい病院 膠原病リウマチセンター

大塚 毅

(2020 年 第 21 回博多リウマチセミナー)

関節リウマチの治療はメトトレキサートの使用開始以降 20 年余の間に劇的な変化を遂げた。さまざまな新薬の開発とともに EULAR や ACR では治療薬剤の選択基準が改訂された。そのなかで、特定分子を標的とする薬剤開発が進んで実用化されており、その代表である JAK 阻害剤を ts(targeted synthetic) DMARDs と呼称する。一方、従来型の抗リウマチ薬は cs(conventional synthetic) DMARDs と呼ばれ、RA 治療を飛躍的に発展させた生物学的製剤は bio(biological originator) DMARDs ならびに後発同等の生物学的製剤は bs(biosimilar) DMARDs と分類されている。

このような流れのなかで csDMARDs への評価・注目度は以前より低くなった感はあるが、メトトレキサートはアンカードラッグとして実臨床において最も使用頻度の高い薬剤である。他の csDMARDs の特徴を活かした使用は RA の病期や活動性に応じて望まれるが、tsDMARDs の作用機序が比較的明解なのに比べると、csDMARDs の作用機序は不明な点も多い。

本項では csDMARDs、tsDMARDs やステロイドで語られていた作用面の特徴を、1.核酸代謝阻害と 2.転写阻害に便宜的に分けてみた(表 1)。しかし、各 csDMARDs の持つ特徴が一義的に作用機序を説明するものではなかった。さまざまな生化学反応が折り重なって波及し、生体内の免疫・炎症反応は形作られている。

表 1 csDMARDs で考えられている代表的な作用機序

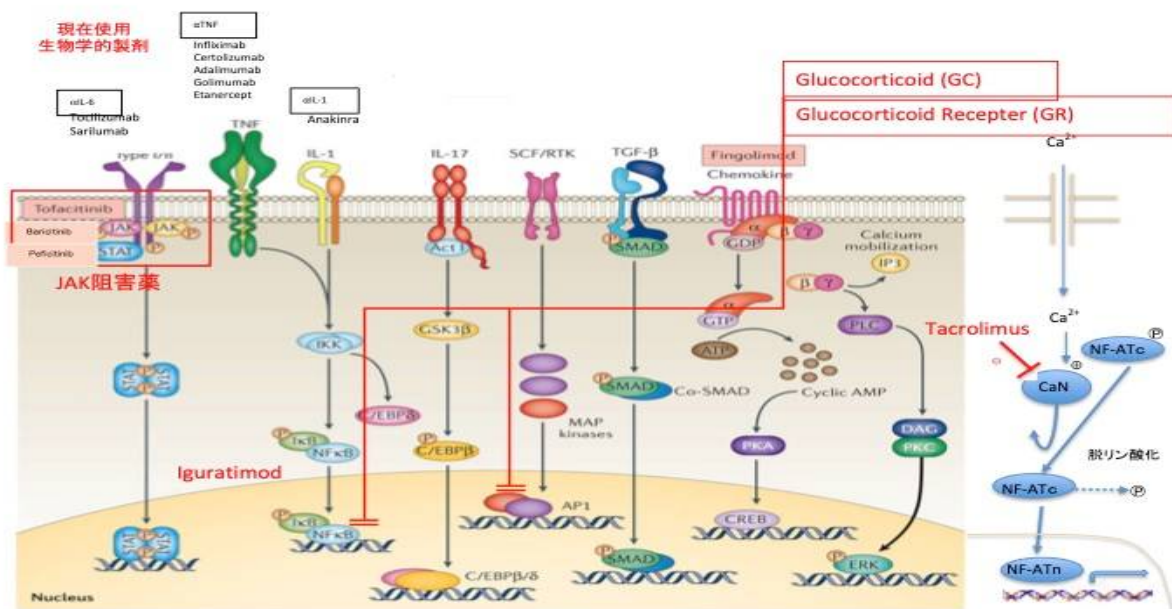
	設定された作用の中心	一般名	製品名
タンパク代謝 (転写阻害)	JAK 阻害	トファシチニブ	ゼルヤンツ
		バリシチニブ	オルミエント
		ペフィシチニブ	スマイラフ
	NF-κB 阻害	イグラチモド	ケアラム コルベット
	カルシニューリン阻害	タクロリムス	プログラフ タクロリムス
核酸代謝 (DNA/RNA 合成阻害)	プリン合成阻害	ミゾリビン	ブレディニン
	ピリミジン合成阻害	レフルノミド	アラバ
	ピリミジン合成阻害(葉酸)	メトトレキサート	リウマトレックス メソトレキセート メトレート

1. 転写阻害が主な作用の抗リウマチ薬

DNA 上の転写領域(プロモーター)に基本転写因子と RNA ポリメラーゼ(RNA 合成酵素)が結合して転写が開始する。転写因子は単独あるいは他のタンパク質と複合体を形成して転写を調節する。RA の病因を担う転写産物を制御することで治療効果が期待される。csDMARDs には下記の転写因子を標的として抑制する機序が知られている(図 1)。

- ① **STAT** (Signal Transducers and Activator of Transcription: STAT) : 細胞増殖、分化および生存などの過程を制御するタンパク質であり、その名の通りシグナル伝達と転写活性化の双方において働く分子である。
例 : JAK 阻害剤
- ② **NF- κ B** : 免疫反応において中心的役割を果たす転写因子の一つであり、急性および慢性炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなどの数多くの生理現象に関与 例 : イグラチモド
- ③ **AP-1** (activator protein 1) : c-Fos、c-Jun、ATF、JDP ファミリーに属するタンパク質で構成されているヘテロ二量体タンパク質の転写因子である。例 : コルチコステロイド
- ④ **NF-AT** (Nuclear factor of activated T cells) : 抗原提示細胞が T 細胞に結合すると、細胞質のカルシウム濃度が上昇し、カルシニューリンに結合し活性化する。活性化カルシニューリンは **NF-AT** と呼ばれる複数の転写因子を核内移動させ、**IL-2** の発現を誘導する。**IL-2** はヘルパー T 細胞を活性化して他のサイトカインの産生を促進し、また細胞傷害性 T 細胞と NK 細胞の機能を促進する。例 : タクロリムス

図 1 細胞内のシグナル伝達から転写への過程に対する阻害薬

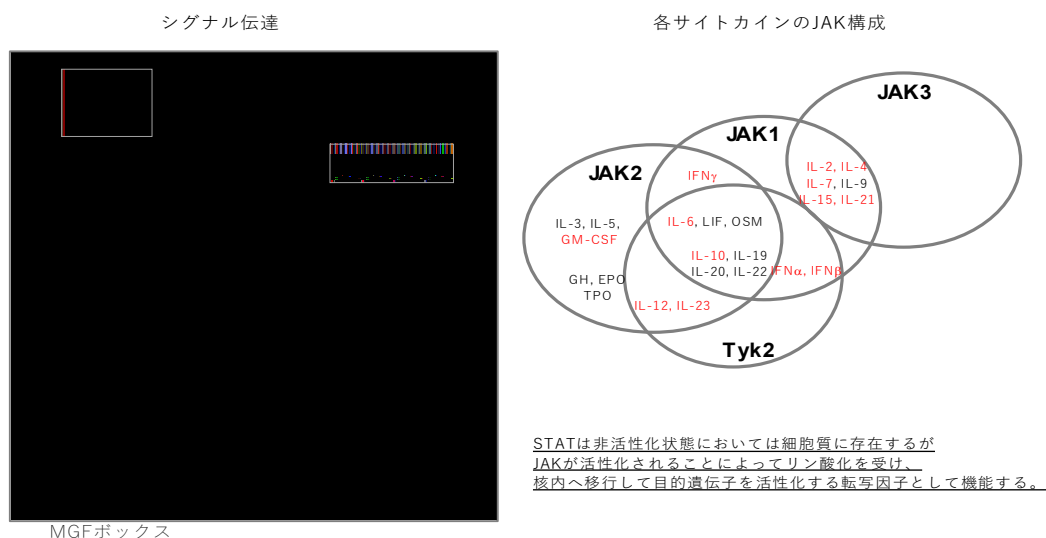


Schwartz DM et al. Nature Rev Rheumatol 12(1): 25, 2016 より著者改変

1) JAK 阻害剤

細胞の活性化に重要なリン酸化はキナーゼによって触媒されることが基本である。I 型・II 型サイトカイン受容体ファミリーといわれるシステムには受容体中にプロテインキナーゼ活性はない。しかし、リガンドとレセプターが会合することによって立体構造が変化した結果、細胞膜近傍の 2 つの JAK (just another kinase) が十分に接近してキナーゼ活性を得て自己リン酸化が促される。このように、リガンド・レセプター結合により活性化されるために、JAK は非受容体型チロシンキナーゼと呼ばれる。さらに非活性化状態で細胞質に存在していた STAT は受容体の位置に移動してリン酸化を受ける。活性化した STAT 分子は二量体を形成し、核内に移行する。STAT 分子は目的遺伝子の転写因子として機能する。

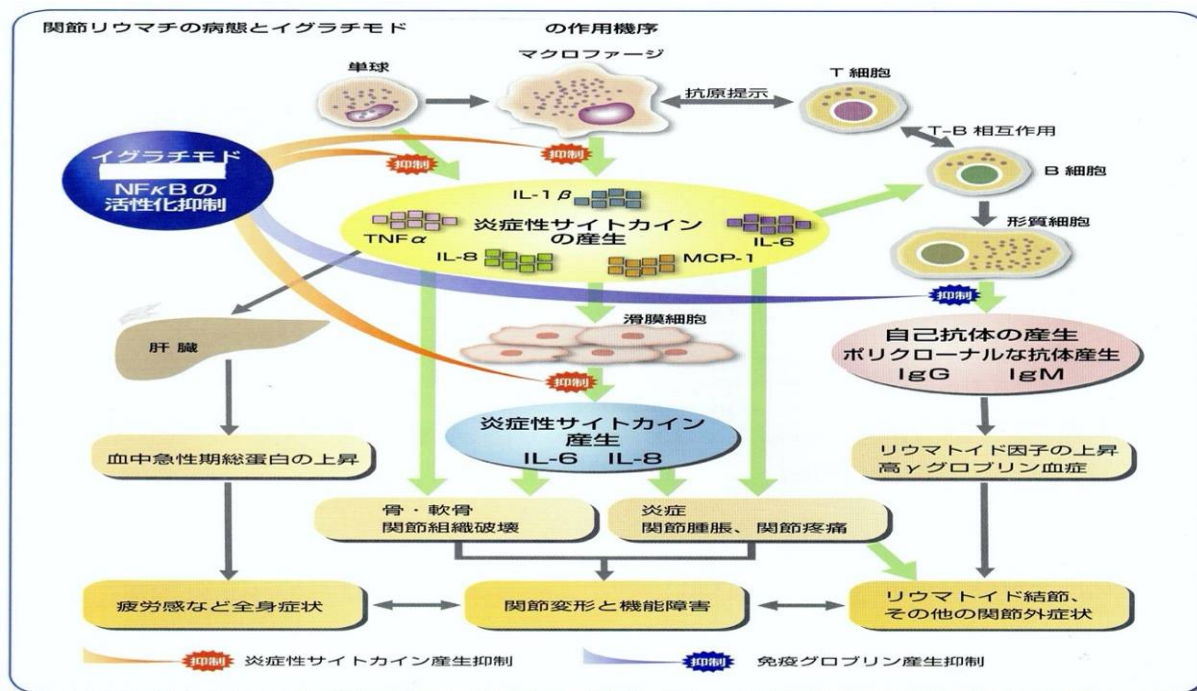
図2 JAK-STATシステム



JAK ファミリーは4種類のアイソフォーム（あるいはバリエーション）で構成される。種々のサイトカインは使用する JAK の組み合わせが異なることでサイトカイン機能の多様性を引き出していると考えられる。現在使用可能な3種の JAK 阻害剤はそれぞれが対象とする JAK アイソフォームに相違があり、各製剤の特性が謳われている。転写制御を通して活性化の減弱を目指しているという点で、特定のサイトカインの中和を目指す生物学的製剤とは異なった治療法といえる。また、血中半減期が短いことから連日投与が基本であるとともに、治療効果が早く出現することも特徴の一つと言えよう^{1,2)}。

2) イグマチモド

NFκB タンパク質は抑制性タンパク質の IκB に結合し細胞質に局在し、パターン認識受容体 (Toll 様受容体



や Nod 様受容体)、炎症誘発性サイトカイン (TNF α や IL-1) の受容体 あるいは抗原受容体を介して活性化される (図 1)。NF κ B には p50-RelA と p52-RelB と 2 つの経路が分かっており、前者は LPS/TNF α /IL-1 などにより、後者は BAFF や CD40L により活性化される。抑制性 I κ B キナーゼ (IKK) の働きにより、I κ B から解放された NF κ B は核へ移行し、遺伝子転写を活性化するイグナチモドは p50-RelA の核内意向を阻害すると考えられている³⁾。NF κ B は、TNF- α 、IL-1、IL-6 および IL-8 などの多くのサイトカインの発現にも関与する⁴⁾

3) タクロリムス (tacrolimus : TAC)

TAC はカルシニューリン阻害薬の 1 つでシクロスポリン(CyA) とほぼ同様であるが、免疫抑制作用は CyA より一般的には強いとされる。転写因子(NF-AT)の阻害を通じて、活性化 T 細胞における IL-2 や IFN γ の産生を抑制する。その結果、TNF α IL-1 β IL-6 などの炎症性サイトカインの産生抑制につながる⁵⁾。臓器移植の際の免疫抑制療法や全身性エリテマトーデスなどの膠原病治療に使用されることが多く、RA にも 1.5~3mg を 1 日 1 回夕食後に内服する。

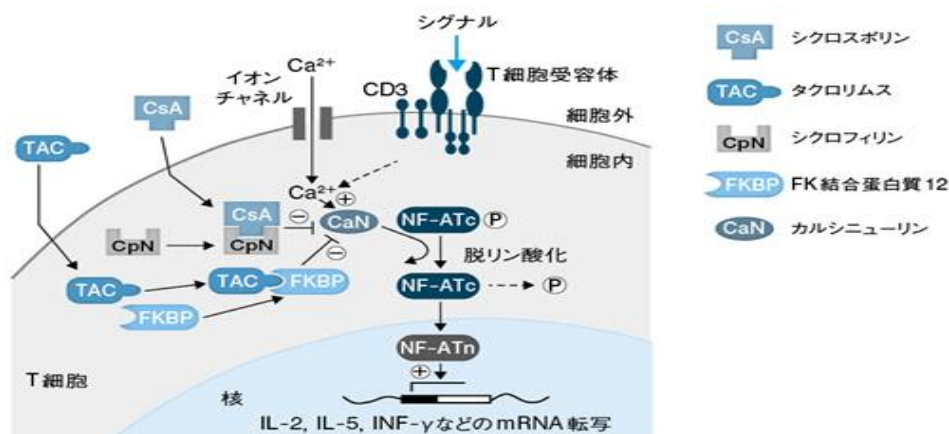


図3 T細胞におけるカルシニューリン阻害薬の作用機序

タクロリムスはその免疫抑制作用とともに、P糖蛋白(薬物などを細胞外に排出する解毒機構のひとつ)を拮抗阻害する⁶⁾。その結果、例えばステロイド剤が作用している細胞のステロイドの汲み出しを抑制してステロイドの効果を高めて作用を増強するので、ステロイド使用量を抑えることに有用と考えられる(0.5-1mg/日でも有効性あり)。

血中半減期は約 35 時間で TAC を夕食後服用して、翌朝(内服 12~15 時間後)の血中濃度を評価することが慣例で、10ng/mL 以上では有害事象が増加するといわれる。通常 5 ng/mL 以下に保つことが勧められている。

また、CyA とほぼ同様に他の薬物との相互作用が多いことが特徴で注意を要する。

併用禁忌：生ワクチン・CyA・ボセンタン・カリウム保持性利尿薬など

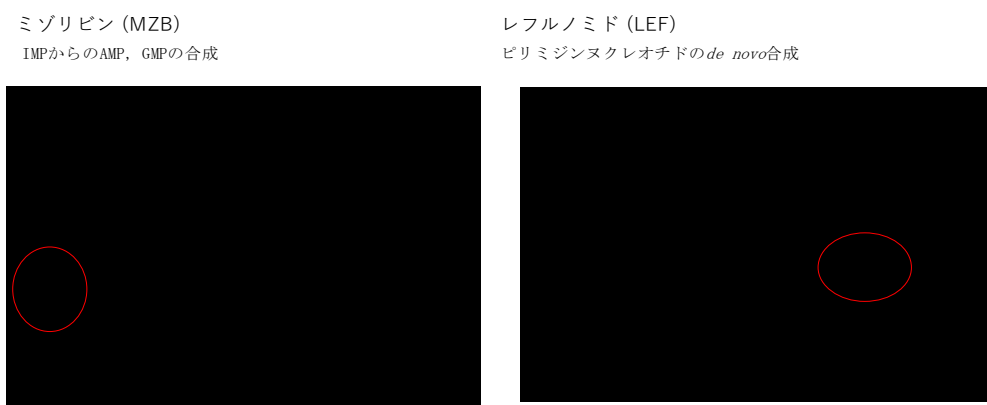
2. 核酸代謝阻害が主な作用の抗リウマチ薬

1) ミゾリビン(mizoribine: MZR)

プリン合成系を阻害する代謝拮抗物質で核酸合成抑制により T 細胞及び B 細胞の増殖を阻害する。細胞内でリン酸化されて MZR-5'-P となり、IMP デヒドロゲナーゼを特異的に競合阻害することにより、核酸合成の *de novo* 経路の律速酵素である GMP の合成を阻害する (図 4)。

80%が腎より排泄され、血中半減期は約 2.2 時間と短い。MZR1 回 50 mg を 1 日 3 回の経口投与が標準処方であるが、MZR の効果発現には 1.1µg/mL 以上の血中濃度が必要と言われる。1 回 50mg の 1 日 3 回投与では有効濃度に達しない可能性があり、100~150mg の 1 日 1 回投与、100mg の 1 日 2 回投与あるいはパルス療法 (250~500mg を週 2 回投与) などとも試みられている^{7,8)}。

図 4 ミゾリビンのレフルノミドの作用点



2) レフルノミド

DNA 合成・RNA 合成に必要なジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHOD, DHODH) の活性を阻害する (図 4)。血中半減期が長いのが特徴で (約 2 週間)、99%以上がタンパク結合しているという高い結合率を有し、胆汁排出後に腸管から再吸収 (腸肝循環) される。したがって、有害事象などのために早急に体外排泄を促進しなければならないときは、陰イオン交換樹脂のクエストランを使用する^{9,10)}。

3) メトトレキサート

a) dihydrofolate reductase に対する拮抗阻害を通して、DNA/RNA などの合成阻害により細胞増殖を抑えることが昔からよく知られている。しかし、葉酸関連の他の代謝系酵素に対する直接阻害作用や、不活性と考えられていた MTX の代謝物が抗炎症作用に関与する可能性が高いと考えられている。

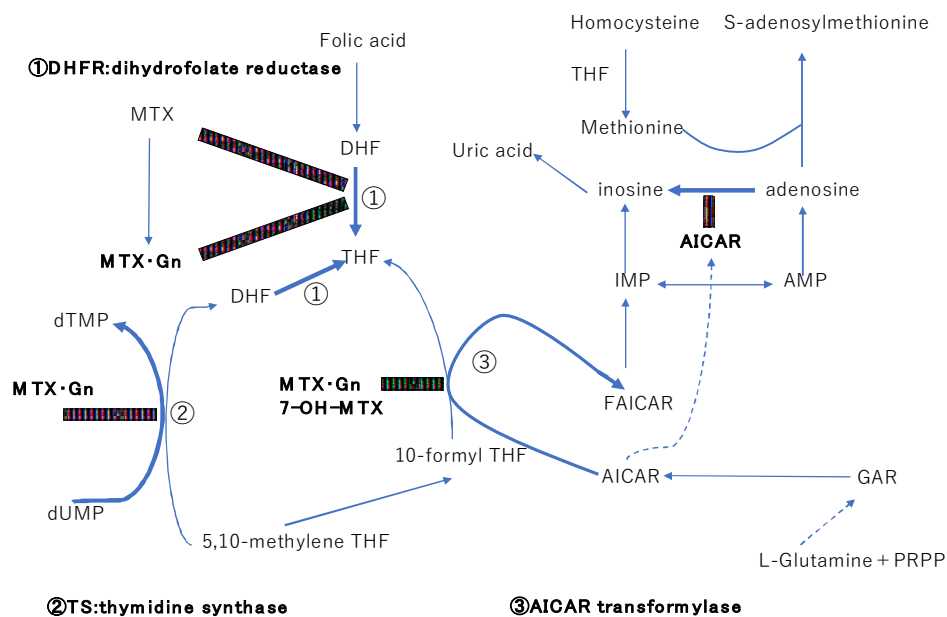
低用量 MTX 治療では何らかの免疫抑制が起こることは示されているが、T4/T8 比などの T 細胞サブセットに大きな影響はなく¹¹⁾ これだけで臨床症状の改善に直接関与するか否かは不明であった。例えば、MTX 投与中止により速やかに RA 症状の再燃が認められることが多く、この事象は免疫抑制剤よりも抗炎症剤を使用した場合に経験するタイミングに近いといわれる^{12,13,14)}。したがって、低用量 MTX 治療の抗リウマチ効果発現には抗炎症作用も寄与している可能性が指摘されている。MTX は *in vitro* で IL-6 活性を阻害するとの報告はその早い効果発現を説明するが、MTX 治療患者では血中の IL-6・可溶性 IL-2 受容体・可溶性 TNF 受容体

(p55)および IL-8 も低下する¹⁵⁾。

b)DHFR 阻害以外の様々な作用機序

細胞内に取り込まれた MTX は folylpolyglutamate synthetase によりポリグルタミン酸誘導体 (MTX・Gn) となり細胞内に長く留まる。MTX とともに MTX・Gn は葉酸代謝のいくつかの段階を阻害することが知られている。MTX・Gn は MTX よりもさらに阻害作用が強いといわれており、DHFR と強力に結合して阻害するほか、thymidine 合成酵素(TS)や AICAR ホルミルトランスフェラーゼ・GAR ホルミルトランスフェラーゼにも働き、MTX の作用や副作用と密接に関連している (図 5)。その結果、DNA/RNA 代謝やアミノ酸代謝の阻害を介して抗免疫・抗炎症作用を発揮すると考えられる。ポリグルタミン酸誘導体はほとんど総ての細胞に存在すると考えられており、赤血球・肝細胞・線維芽細胞・骨髓球などで確認されている。

図 5 MTXやその代謝物の作用点



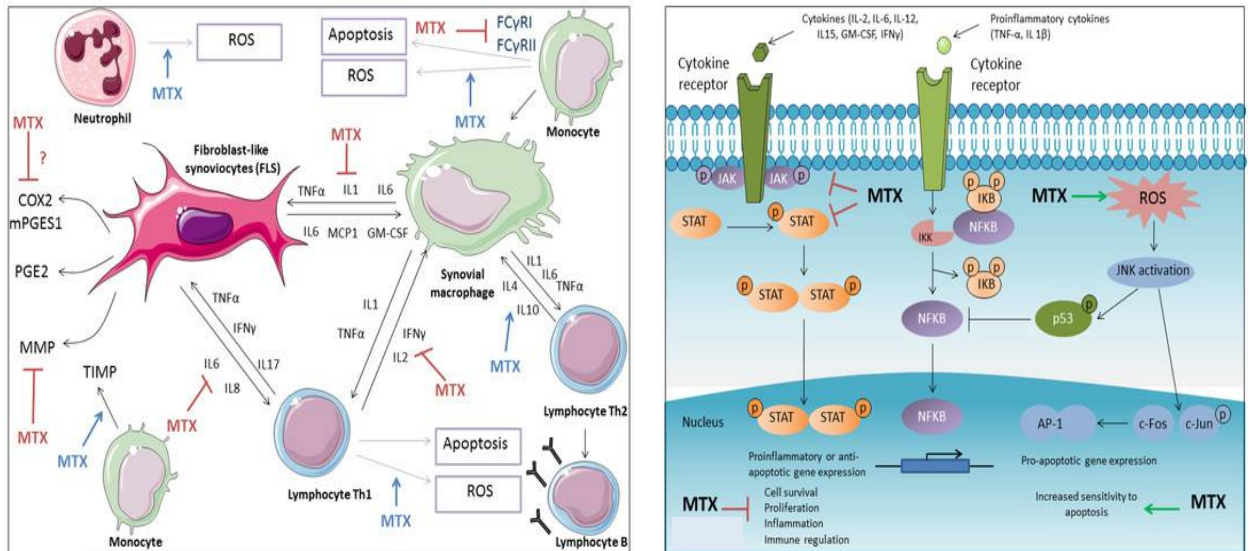
Morgan らによる MTX 治療下の葉酸投与臨床試験では、7.5mg/週の MTX を投与した患者での毒性は 1mg/日の葉酸投与で有意に低下したものの、薬効には影響が見られなかった¹⁶⁾。すなわち、低用量間欠投与では DHFR の阻害は完全ではなく、補給した酸化型葉酸から THF 生成が起きたと考えられる。低用量 MTX の薬効発現のためには DHFR の完全な阻害が必須ではなく、DHFR 以外の酵素の阻害がより重要と示唆される所以である。

Bedoui Y らは DHFR 阻害以外の作用機序としては以下のものを掲げている¹⁷⁾。

- ① 細胞外にアデノシンが蓄積する：細胞外に蓄積したアデノシンは、好中球・マクロファージ・T 細胞などの免疫系細胞に働きかけて、非常に多くの生理的機能を発揮する強力な抗炎症媒体である¹⁸⁾。アデノシン濃度が MTX の抗炎症効果と関連すると報告され、MTX・Gn の 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド・リボヌクレオチドへの役割が大きい^{19,20)}。プリン合成に必要な (AICAR) ホルミルトランスフェラーゼ (ATIC) に対する阻害である可能性が高い。RA に有効な sulfasarazine(SASP)は DHFR 阻害は弱い、ATIC 阻害が強力といわれている^{20,21)}。

MTX による ATIC の抑制により AICAR とその代謝物質が細胞内蓄積する。MTX のアデノシン半減期は非常に短いのでアデノシンの定量化は難しかったが、カフェインは非選択的アデノシン受容体

図6 MTXに予想されるその他の作用点



阻害効果を持つ 22)。ネズミ・アジュバント関節炎モデルで、非選択的なアデノシン受容体拮抗剤であるカフェインは MTX 治療の有益な効果を逆転した。Nesher らは高いカフェイン摂取量が MTX の減少した有効性と関係していることを示した 23)。

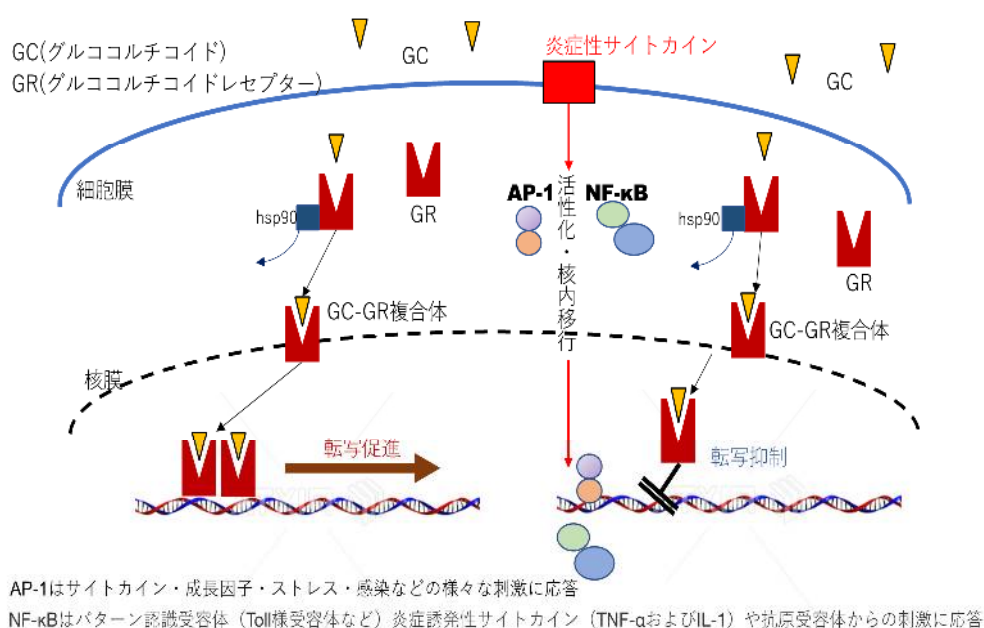
- ② ポリアミン産生への影響：MTX は DHFR を阻害し、テトラヒドロ葉酸 (THF) とメチル基ドナーであるメチルテトラヒドロ葉酸 (メチル THF) 生産を減少させる。THF とメチル THF は、メチオニンと S-アデノシルメチオニン (SAM) そして最終的にポリアミン生産に関与する 24)。DHFR を阻害して MTX はメチオニンと SAM など下流の産物を減少させる。メチル化とメチル基ドナー、スペルミンとスペルミジンさらにはリンホトキシンの以降の形成が減少する 25)。
- ③ 活性酸素産生に対して：MTX のレドックス関連作用は免疫抑制作用の重要なメカニズムと考えられた。低用量 MTX が活性酸素 (ROS) による T 細胞アポトーシスを誘発する 26,27)。ROS は細胞死だけでなく、サイトカイン生産と細胞増殖を抑制する。MTX が誘発するヒト T 細胞株のアポトーシスは ROS と JNK の増加により引き起こされた。このような MTX 作用はテトラヒドロピオプテリンの追加によって逆転した 28)。
- ④ サイトカイン産生への影響：MTX は RA 滑膜生検サンプル (図 6) の TNFα、IL-18 や粘着力分子 (Eセレクトインと VCAM-1) を減少させ、炎症誘発性単球/大食細胞のサイトカイン (IL-18、IL-6 と TNFα) 産生を減らし、Th2 抗炎症薬サイトカイン (IL-4 と IL-10) 発現を増やして、Th1 炎症誘発性サイトカイン (IL-2 と IFNγ) 遺伝子発現を低下させる 29)。また、単球上の IgG Fc レセプター FcγRI と IIa 表現レベルを下方制御する。
- ⑤ マトリックス・メタロプロテイナーゼへの効果
- ⑥ プロスタグランジン産生：プロスタグランジン E2 (PGE2) は痛みと炎症の主因となり骨破壊を促進する 30)。MTX は PGE2 合成に抑制影響を及ぼすと考えられ、関節を破壊する COX2 活性を減弱させて破壊率を低下させた。

- ⑦ MTX は活性化 NFκB を抑制する：MTX は RA 病因に関係する複数の炎症誘発性サイトカインの JAK/STAT シグナル伝達経路を強力に抑制するとも考えられている。MTX は、JAK1、JAK2、STAT1 と STAT5 のリン酸化を減らす。低用量 MTX はリン酸化された STAT5 のレベルを強く抑え、MTX 媒介 ROS 産生はプロテインキナーゼ (MAPK) 、ジュン-N 末端キナーゼ (JNK) と JNK 依存的な p53 を活性化し、それは NFκB 活性化を最終的に阻害する。
- ⑧ MTX は JAK/STAT 経路を抑制する：⑦と重複するが、近年では MTX は (JAK/STAT) シグナル伝達経路 (図 6) の抑制剤と分類されている。ホジキン・リンパ腫において MTX は用量依存的に JAK1 リン酸化を縮小し、さらに STAT1 と STAT5 のリン酸化を抑制した³¹⁾。他のリン酸化依存的な経路 (Akt、cJun と ERK1/2) に影響を及ぼすことなく、低用量 MTX が STAT5 リン酸化を抑制した。STAT リン酸化の抑制は葉酸があっても回避されなかったため、JAK/STAT シグナルに対する MTX 抑制効果は葉酸代謝から独立していると考えられた。JAK/STAT 経路をコントロールする具体的な分子機構はわかっていないが、MTX の JAK/STAT 経路への抑制効果は低用量 MTX の主要な抗炎症作用と免疫抑制性メカニズムを意味すると思われる。

3. グルココルチコイド(GC)

GC は細胞膜を透過して細胞質の GC レセプター(GR)と結合する。GR に結合していた hsp などの結合蛋白が解離し活性化すると、GC-GR 複合体は核内に移行し GC response element (GRE)を持つ複数の標的遺伝子や転写制御因子に結合して様々な遺伝子発現を誘導する。いっぽう、AP-1 や NFκB などの炎症反応を媒介する転写因子とヘテロダイマーを形成することにより抑制する。その結果、GRE を持たない炎症性サイトカイン遺伝子などの発現を抑制して抗免疫・炎症作用を発揮する。GR には2種類のアイソフォームがあり、GRα

図7 グルココルチコイドの作用機序



は基本的な GC 作用発現に関与していると考えられているが³²⁾、GR β は DNA 結合部位に結合するがリガンドと結合しない。TNF α は GR β を選択的に増加させ、GR α が結合しにくくなるので、GR α と競合して GC 不応になるメカニズムに関連すると考えられている³³⁾。

GR は全身の組織に分布しており正常機能発現に必須であるが、治療薬としては生理的分泌量を超えた用量を使用することが全身性副作用発現の根本理由である。このようなステロイド剤の拡大する副作用を防ぐうえで、薬の分子構造に工夫を加えることで特定の部位でのみ強く作用し、体内に吸収されることで急速に不活性化し効果を失う薬剤（アンテドラッグ）の開発が注目されている³⁴⁾。さらに、GR の下流を標的とした治療法の開発がなされている。GC 依存的な遺伝子や GC が誘発するロイシン・ジッパー（GILZ）が免疫・炎症関連治療薬の開発に向けて研究されている³⁵⁾。

文献

- 1) Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase Inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019; 58: 953-962.
- 2) McInnes IB, Byers NL, Higgs RE et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21: 183-
- 3) Israël A. The IKK complex, a central regulator of NF- κ B activation. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2010; 2(3): a 000158.
- 4) Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013;12: 86.
- 5) Dutta D, Barr VA, Akpan I et al. Recruitment of calcineurin to the TCR positively regulates T cell activation. *Nature Immunol* 2017; 18(2): 196-204.
- 6) Suzuki K, Saito K, Tsujimura S et al. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, overcomes treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(3): 512-520.
- 7) Horikoshi M, Ito S, Ishikawa M et al. Efficacy of mizoribine pulse therapy in patients with rheumatoid arthritis who show a reduced or insufficient response to infliximab. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 229-234.
- 8) Kasama T, Wakabayashi K, Odai T et al. Effects of low-dose mizoribine pulse therapy in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an insufficient response to methotrexate. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 395-400.
- 9) Ho CY et al. Suppressive effect of combination treatment of leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp Immunol* 2003; 133(1): 132-138.
- 10) Elkayam O et al. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1 β , tumor necrosis factor, nitric oxide and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue culture. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5) 440-443.
- 11) Demitrova P et al. Restriction of the de novo pyrimidine biosynthesis inhibits Th1 cell activation and promotes Th2 cell differentiation. *J Immunol* 2003; 169(6), 3392-3399.
- 12) Segal R, Yaron M and Tartakovsky B. Methotrexate: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum* 1990; 20 190-202.
- 13) Thompson RN, Watts C, Edelman J et al (1984) A controlled 2-center trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 11, 760-763.
- 14) Williams HJ, Wilkens RF, Samuelson CO et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28:721-730.
- 15) Kremer JM. The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis. The search continues. *J Rheumatol* 1994; 21:1-5

- 16) Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 9-18
- 17) Bedoui Y, Guillot X, Selambarom et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci* 2019; 20(20): 5023
- 18) Cronstein BN & Haskó G. Regulation of Inflammation by Adenosine. *Front. Immunol* 2013; 4: 85.
- 19) Brown PM Pratt AG, Isaacs, J.D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 731.
- 20) Baggott JE, Vaughn WH, Hudson BB. Inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase, adenosine deaminase and 5'-adenylate deaminase by polyglutamates of methotrexate and oxidized folates and by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside and ribotide. *Biochem J* 1986; 236: 193–200.
- 21) Gandagi P, Longaker M, Naime D et al. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *J Immunol* 1996; 156(5): 1937-1941.
- 22) Chan ESL & Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis* 2013; 71: S5–S8.
- 23) Nesher G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*
- 24) Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate—How does it really work? *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 175–178.
- 25) Nesher G, Osborn TG, Moore TL. In vitro effects of methotrexate on polyamine levels in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14: 395–399.
- 26) Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res* 2005;54: 273–280.
- 27) Phillips DC, Woollard KJ, Griffiths HR. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br J Pharm* 2003;138: 501–511.
- 28) Spurlock CF, Gass HM, Bryant CJ et al. Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor κ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology* 2015; 54: 178–187.
- 29) Dolhain RJ, Tak PP, Dijkmans BA et al. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 502–508.
- 30) Westman M, Korotkova M af Klint, E et al. Expression of microsomal prostaglandin E synthase 1 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1774–1780.
- 31) Thomas S, Fisher KH, Snowden JA et al. Methotrexate is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS ONE* 2015; 10, e0130078.
- 32) Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *New Eng, J Med* 2005; 353: 1711-1723,
- 33) Torrego , Pujols L, Roca-Ferrer J et al. Glucocorticoid receptor isoforms alpha and beta in in vitro cytokine-induced glucocorticoid insensitivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 420-425,
- 34) 稲垣直樹 日本耳鼻咽喉科学會會報 112(5), 405-413, 2009-05-20
- 35) Di Silvestre A, Lucafo M, De Iudicibus et al. Glucocorticoid Receptor Interacting Co-regulators: Putative Candidates for Future Drug Targeting Therapy. *Mini Rev Med Chem* 2017;17(8):657-666.