

【目的】抗腫瘍性白金錯体シスプラチンは、癌化学療法において欠くことのできない薬物である。しかし、腎毒性が強く、その適用において制限されることが多い。腫瘍選択的な効果増強をもたらす薬物の併用は、シスプラチンの適用の拡大を可能とする1つの手法である。そこで、シスプラチンの効果増強をもたらす薬物として、核内受容体 PXR のアンタゴニストに着目し、*in vitro* において併用効果を検討した。【方法】白金錯体として、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンを評価対象とした。PXR アゴニストとしてリファンピシンを、PXR アンタゴニストとしてケトコナゾールおよびフェネチルイソチオシアネートを用いた。ヒト肝癌細胞株 HepG2、ヒト卵巣癌細胞株 2008 およびヒト大腸癌細胞株 HCT116 を検討に用いた。細胞増殖抑制効果は SRB 法にて評価した。アポトーシス誘導は、caspase-3 活性を Ac-DEVD-AFC を基質として用い評価した。【結果・考察】白金錯体の各細胞株に対する増殖抑制活性から、 IC_{75} および IC_{90} を設定した。いずれの白金錯体も IC_{75} の接触濃度では caspase-3 活性の変化を認めず、 IC_{90} の接触濃度では顕著な caspase-3 活性の上昇を認めた。白金錯体と PXR アゴニストあるいはアンタゴニストの併用効果は、caspase-3 活性の変動により評価した。PXR アゴニストおよびアンタゴニストの併用濃度として、いずれも単剤では caspase-3 活性に影響を与えない濃度を設定した。PXR アゴニストを IC_{90} の白金錯体と併用した場合、顕著に caspase-3 活性は低下した。また、PXR アンタゴニストを IC_{75} の白金錯体と併用した場合、顕著な caspase-3 活性の上昇を認めた。したがって、PXR の機能調節は白金錯体の細胞増殖抑制効果に影響を及ぼし、PXR アンタゴニストは白金錯体の効果増強剤としての可能性が示唆された。