

【目的】転写因子 NRF2 は、酸化ストレスからの生体防御に重要な役割を果たしている一方、多くのがん細胞で異常に活性化し、その悪性化をもたらしている。本研究では NRF2 陽性難治性がんの克服を目指し、がん細胞に特徴的な NRF2 機能の解明とがんにおいて NRF2 と合成致死を示す因子の同定を試みた。

【方法】がん細胞に特徴的な NRF2 機能の解析のために、マウスに同種移植が可能である NRF2 陽性がん細胞の作製を行った。得られた NRF2 陽性がん細胞モデルを用いて、がん特異的な NRF2 の下流因子の探索を行った。さらに、同定されたがん特異的な NRF2 下流因子のがんにおける機能評価を行った。

【結果】*Keap1* 遺伝子欠損マウスからマウス胎児線維芽細胞を樹立し、SV40 T 抗原と活性化型変異 HRAS を導入することで、NRF2 陽性のがん細胞モデルを作製することに成功した。当該細胞は、NRF2 依存的に C57BL/6 マウスの皮下に腫瘍を形成した。また、当該細胞では、腫瘍形成時特異的に NRF2 の下流で IL-11 の顕著な発現上昇が観察され、*Il11* 遺伝子を欠損させると腫瘍形成が著しく抑制された。乳がん患者の検体の検討からも、NRF2 陽性がんの多くが IL-11 陽性であり、乳がんでは NRF2 と IL-11 の連携ががんの悪性化をもたらしていることがわかった。以上のことから、NRF2 が活性化状態にあるがんの腫瘍形成は IL-11 に大きく依存する場合のあることが明らかになった。

NRF2 はがん微小環境からの何らかのシグナルを受けて *Il11* 遺伝子を活性化し腫瘍形成を促進する

