

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20964

研究課題名（和文）蝸牛有毛細胞再生初期過程でのtype I IFN/JAK/STAT経路の役割

研究課題名（英文）Role of the type I IFN/JAK/STAT pathway in initial process of hair cell regeneration

研究代表者

松永 麻美（Matsunaga, Mami）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00599524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：有毛細胞再生能がない哺乳類への応用を目指し、自発的再生可能な鳥類蝸牛有毛細胞再生能に着目し、器官培養系での鳥類蝸牛有毛細胞再生モデル（Matsunaga et al., 2020）を用いてRNA-seq解析を行った。結果、再生初期過程において活性化を示す新規候補シグナルとしてtype I IFN/JAK/STAT経路を検出した。本研究では、当該経路の分子機構を解明すべく、上流分子の同定を目指しプロモーター領域解析（モチーフ解析とATAC-seq解析）を行った。現在、解析中であるが、当該経路における上流候補分子が抽出されており、今後機能解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

哺乳類では、聴覚を担っている感覚細胞である蝸牛有毛細胞が一旦傷害され喪失すると再生せず難聴は永続的となる。難聴は世界で最も頻度の高い身体障害として、また我が国では高齢者の5人に1人が認知症になるといわれている2025年問題の最大要因として注目されており、治療法の開発は喫緊の課題といる。鳥類の蝸牛有毛細胞は、生涯を通じて周囲に存在する支持細胞を起源とした再生が可能であるが、再生機構は一端しか解明されていない。鳥類の遺伝子情報が充実し、網羅的遺伝子発現解析が可能となった今こそ、鳥類蝸牛の旺盛な再生メカニズムを解明することは、ヒト感音難聴治療法開発のブレークスルーになると考える。

研究成果の概要（英文）：Aiming for application to mammals that do not have the ability to regenerate hair cells, we focused on the ability to spontaneously regenerate avian cochlear hair cells. RNA-seq analysis was performed by using our established in vitro hair cell regeneration model, and we detected the type I IFN/JAK/STAT pathway as a novel candidate signal indicating its activation during initial stages of regeneration. In this study, we performed promoter region analysis (motif analysis and ATAC-seq analysis) to identify upstream molecules in order to elucidate the molecular mechanism of this pathway. Although it is currently under analysis, upstream candidate molecules in this pathway have been extracted, and we are planning to perform the functional analysis in the future.

研究分野：内耳再生

キーワード：有毛細胞 支持細胞 type I IFN/JAK/STAT モチーフ解析 ATAC-seq

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

哺乳類では、Notch 情報伝達系等の操作や、発生過程において有毛細胞分化に必須の Atoh1 遺伝子の導入による有毛細胞再生誘導が確認されているが、極めて限定的である。哺乳類において有毛細胞再生が惹起しない原因の解明を目指した先行研究(Matsunaga M, 2020)では、鳥類蝸牛有毛細胞再生初期過程で、支持細胞活性化を誘導する新規遺伝子や情報伝達系を探索することを目的に網羅的遺伝子発現解析を行った。結果、type I IFN JAK/STAT 経路における type I IFN 誘導因子 (DAMP, TLR) や type I IFN の産生を制御する下流因子 (ISGs, SOCS) を発現変動遺伝子として検出し、これまで有毛細胞再生過程で報告のなかった type I IFN/JAK/STAT 経路が、鳥類蝸牛支持細胞活性化に関与していることが示唆された。更に、pan JAK 阻害により、Atoh1 遺伝子の発現が有毛細胞再生初期過程で抑制される傾向を見出し、JAK/STAT 経路が Atoh1 の発現を制御する機構の一つである可能性が考えられた。よって、type I IFN/JAK/STAT 経路の再生初期過程で果たす役割、特に鳥類支持細胞活性化機構を明らかにし、哺乳類への応用に向けた道筋をつけるために本研究を立案した。

### 2. 研究の目的

鳥類蝸牛有毛細胞再生初期過程の網羅的遺伝子発現解析において検出された、type I IFN/JAK/STAT 情報伝達系の支持細胞活性化における分子機構を明らかにし、マウス蝸牛での type I IFN/JAK/STAT 情報伝達系関連因子の発現の有無を検証する。

### 3. 研究の方法

有毛細胞再生能がない哺乳類への応用を目指し、自発的再生可能な鳥類蝸牛有毛細胞再生能に着目し、器官培養系での鳥類蝸牛有毛細胞再生モデル (Matsunaga et al.2020) を用いて RNA-seq 解析を行った。結果、再生初期過程において活性化を示す新規候補シグナルとして type I IFN/JAK/STAT 経路を検出した。本研究では、当該経路の分子機構を解明すべく、上流分子の同定を目指しプロモーター/エンハンサー領域解析として (1) モチーフ解析と (2) ATAC-seq 解析を行なった。

#### (1) モチーフ解析

##### 解析対象遺伝子群とプロモーター領域の設定

先行研究で行った鳥類蝸牛有毛細胞再生初期過程の bulk RNA-Seq 解析では、生後 1 日齢のヒヨコ蝸牛を用いた器官培養系での有毛細胞傷害・再生モデルからサンプル採取を行った。ストレプトマイシン (SM) を添加し有毛細胞傷害を惹起する再生モデルで、再生初期過程の解析サンプルとして 4 群 (SM0: SM 曝露前、②SM24: SM 曝露 24 時間目かつ有毛細胞喪失時期、SM48: SM 曝露 48 時間終了時、Post-SM6: 48 時間の SM 曝露終了 6 時間後かつ再生有毛細胞出現 12 時間前) を選定した。1,219 個の発現変動遺伝子 (Differentially expressed genes (DEGs) by DESeq2 + WAD 法,  $p < 0.05$ , fold change  $\geq 1.3$  or  $\leq 1/1.3$ , raw read counts  $\geq 7$ , TPM  $\geq 1$ ) を検出し、クラスター解析による発現変動パターンから 11 個のクラスターに分類した (Matsunaga M et al.2020)。これら 11 クラスター、1,219 遺伝子におけるプロモーター領域のモチーフを解析対象とし、バックグラウンドは全発現遺伝子 19,237 個のプロモーター領域とした。解析に用いる遺伝子モデルの選別として、複数の isoform を有する遺伝子は最も発現量の多い isoform を代表遺伝子とした。プロモーター領域は転写開始点を中心に -5kbp から +500bp の領域 (あるいは -1kbp から +100bp) とした。

##### Motif enrichment 解析に用いたデータベース

オンラインモチーフ解析ツール The MEME suite 内の各プログラムを用いて motif enrichment 解析を行った。プロモーター領域のモチーフの探索は MEME DE mode プログラムを用いて行った。MEME DE mode で得られた新規候補モチーフに対し、モチーフの発現頻度の検討は FIMO プログラムを用いて、また既知モチーフと比較し上流転写因子候補を絞りこむ作業は TOMTOM プログラムを用いて行った。既知モチーフのデータベースは Vertebrates (In vivo and in silico); EUKARYOTE/jolma2013.meme, JASPAR/JASPAR2018\_CORE vertebrates\_non\_redundant.meme, MOUSE/uniprobe\_mouse.meme を用いて行い、我々の解析対象データに統計学的に有意なモチーフを探索した。

##### クラスター特異的モチーフの検出

各クラスターに特異的なモチーフの検出は 2 通りの方法を用いて行った。1 つは既知モチーフに基づく有意差の検討による解析で、もう 1 つは遺伝子発現の経時的変化量に応じた検討による解析である。既知モチーフに基づく有意差の検討では、既知モチーフのデータベースファイル EUKARYOTE/jolma2013.meme, JASPAR/JASPAR2018\_CORE vertebrates\_non-redundant.meme, MOUSE/uniprobe mouse.meme にある 1803 個のモチーフに対して、各クラスター遺伝子のプロモーター配列内に該当モチーフを有する遺伝子数、該当モチーフの各クラスターでの出現回数、一つのプロモーター配列当たりの該当モチーフの出現回数 (平均値) につき、それぞれ全遺伝子をバックグラウンドとして有意差検定 (Mann-Whitney U test ( $p < 0.05 \times 10^{-3}$ )) を行い、ク

ラスター特異的モチーフの検出を行った。

遺伝子発現の経時的変化量に応じた検討では、全 11 クラスタにおいて、SM0 から SM24、SM24 から SM48、SM48 から Post-SM6 のそれぞれ 3 つの隣り合うポイント間 (計 33 ポイント) で、発現量の中央値 (Z score) の差が大きな 17 ポイント (閾値 -1 以下もしくは 1 以上) を抽出した。次に、17 ポイントそれぞれに含まれる遺伝子に対し、発現変動量が大きな順に順位付けし、降順に 4 つのグループ (01-04) に分類した。17 ポイントそれぞれで遺伝子発現変動量が最も大きな Q1 グループの遺伝子において、1) MEME で得られた新規モチーフ候補、および 2) 既知モチーフセット内のモチーフについて、プロモーター当たりのモチーフの出現頻度が (モチーフ数) バックグラウンドに対して有意に高いもの (Mann-Whitney U test,  $p < 0.05 \times 10^{-3}$ ) を検討した。

## (2) ATAC-seq 解析

先行研究でおこなった Bulk RNA-seq の解析データと同じサンプル群のうち、再生初期に遺伝子発現変動の大きかった SM0, SM24, SM48 を解析対象とした。今回は、bulk RNA-seq 解析サンプルと ATAC-seq 解析サンプルを同時に採取し、統合解析を行うにあたってのデータの正確性を担保した。それぞれ 2 サンプルずつ準備 (duplicate data) し、オープンクロマチン領域解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) モチーフ解析

#### 既知モチーフに基づく有意差の検討結果 (-5kbp - 500bp)

鳥類蝸牛有毛細胞再生初期過程のサンプルとして SM0, SM24, SM48, Post-SM6 を用いた Bulk RNA-Seq の DEG に対するクラスタ解析の結果、SM0 から SM24, SM0 から SM48, SM24 から SM48 で発現上昇を認められた clus\_8, clus\_3, clus\_7, clus\_10, clus\_11 において、有意なモチーフとして検出されたのは (モチーフ名とモチーフが紐づけられて検出される) MA0024.3:E2F1 (TTTGGCGCCAAAC) ( $p=2.66 \times 10^{-8}$ ), E2F1\_DBD\_2: (TTTGGCGCCAAAT) ( $p=2.80 \times 10^{-8}$ ), MA0502.1:NFYB (AAATGGACCAATCAGT) ( $p=4.50 \times 10^{-7}$ ), E2F1\_DBD\_3: (TTTGGCGCCAAAT) ( $p=2.82 \times 10^{-6}$ ), E2F1\_DBD\_1: (ATTGGCGCCAAAG) ( $p=4.05 \times 10^{-5}$ ) の 5 つであり、いずれも clus\_3 において検出された。その他の clus\_8, clus\_7, clus\_10, clus\_11 では条件 ( $0.05 \times 10^{-3}$ ) を満たす有意なモチーフは検出されなかった。

一方、SM0 から SM24, SM0 から SM48, SM0 から Post-SM6, SM24 から SM48 で発現低下を認められた clus\_1, clus\_6, clus\_4, clus\_9 においては、clus\_4 において POU4F1\_DBD: (ATGAATAATTAATGA) ( $p=7.28 \times 10^{-7}$ ), MA0790.1:POU4F1: (ATGAATAATTAATGC) ( $p=1.32 \times 10^{-6}$ ), POU4F3\_DBD: (ATGCATAATTAATGAGA) ( $p=2.61 \times 10^{-6}$ ), MA0791.1:POU4F3: (ATGCATAATTAATGAGC) ( $p=3.10 \times 10^{-6}$ ), POU1F1\_DBD\_1: (CTCATGCATAATTAATGG) ( $p=1.01 \times 10^{-5}$ ), UP00110.1:DLX4\_3488.2: (TCGCTATAATTACCGACG) ( $p=4.14 \times 10^{-5}$ ) の 6 つのモチーフが有意なモチーフとして検出された。その他の clus\_1, clus\_6, clus\_9 では条件 ( $0.05 \times 10^{-3}$ ) を満たす有意なモチーフは検出されなかった。SM48 で一過性に発現上昇する clus\_5, SM24 と Post-SM6 で一過性に発現低下する clus\_2 の何れにおいても有意なモチーフは検出されなかった。上記より、既知モチーフに基づく有意差の検討結果から、再生初期過程に発現上昇する遺伝子群の一つである clus\_3 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として、E2F1 と NFYB が検出された。また、再生初期過程に発現低下する遺伝子群の一つである clus\_4 に属する遺伝子を制御する上流転写因子候補として、POU4F1, POU4F3, DLX4 が検出された。

#### 既知モチーフに基づく有意差の検討結果 (-1kbp - 100bp)

SM0 から SM24, SM0 から SM48, SM24 から SM48 で発現上昇を認められた clus\_8, clus\_3, clus\_7, clus\_10, clus\_11 において、clus\_3 で 8 個、clus\_8 で 5 個の有意なモチーフが検出された (モチーフ名とモチーフが紐づけられて検出される)。Clus\_3 で検出されたモチーフは MA0024.3:E2F1 (TTTGGCGCCAAAA) ( $p=1.88 \times 10^{-14}$ ), E2F1\_DBD\_2: (TTTGGCGCCAAAT) ( $p=2.75 \times 10^{-14}$ ), MA0502.1:NFYB (AAATGGACCAATCAGC) ( $p=9.53 \times 10^{-14}$ ), MA0060.3:NFYA (AACCAATCAGAT) ( $p=6.62 \times 10^{-12}$ ), E2F1\_DBD\_3: (TTTGGCGCCAAAAAC) ( $p=4.00 \times 10^{-10}$ ), E2F1\_DBD\_1: (ATTGGCGCCAAAC) ( $p=2.88 \times 10^{-9}$ ), E2F4\_DBD\_2: (TTTGGCGCCAAAC) ( $p=5.10 \times 10^{-7}$ ), E2F2\_DBD\_2: (AATTTTGGCGCCAAATGT) ( $p=3.59 \times 10^{-5}$ ) であった。Clus\_8 で検出されたモチーフは UP00077.1:Srf\_primary: (TTCCATATATGGAAC) ( $p=3.64 \times 10^{-6}$ ), MA0002.2:RUNX1: (GTCTGTGGTTTA) ( $p=1.37 \times 10^{-5}$ ), UP00058.2:Tcf3\_secondary: (AGCCGAAAAAAAATA) ( $p=3.46 \times 10^{-5}$ ), MA0687.1:SPIC: (AAAAAGAGGAAGTAA) ( $p=4.14 \times 10^{-5}$ ), UP00011.1:Irf6\_primary: (CTGATCGAAACCAAAGTA) ( $p=4.71 \times 10^{-5}$ ) であった。その他の clus\_7, clus\_10, clus\_11 では条件 ( $0.05 \times 10^{-3}$ ) を満たす有意なモチーフは検出されなかった。

一方、SM0 から SM24, SM0 から SM48, SM0 から Post-SM6, SM24 から SM48 で発現低下を認められた clus\_1, clus\_6, clus\_4, clus\_9 においては、clus\_4 で MA0683.1:POU4F2: (ATGCATAATTAATGAGG) ( $p=4.06 \times 10^{-6}$ ), POU4F2\_full: (ATGCATAATTAATGAGC) ( $p=5.59 \times 10^{-6}$ ), POU4F1\_DBD: (ATGAATAATTAATGC) ( $p=1.14 \times 10^{-5}$ ), MA0790.1:POU4F1: (ATGAATAATTAATGG) ( $p=1.71 \times 10^{-5}$ ), POU4F2\_DBD: (ATGCATAATTAATGAGA) ( $p=1.90 \times 10^{-5}$ ), MA0791.1:POU4F3:

(ATGCATAATTAATGAGG) ( $p=2.66 \times 10^{-5}$ ), POU4F3\_DBD: (ATGCATAATTAATGAGT) ( $p=3.52 \times 10^{-5}$ ), UP00035\_1:Hic1\_primary: (ACTATGCCAACCTACCA) ( $p=4.14 \times 10^{-5}$ ) の 8 つのモチーフが有意なモチーフとして検出された。その他の clus1, clus\_6, clus\_9 では条件 ( $0.05 \times 10^{-3}$ ) を満たす有意なモチーフは検出されなかった。SM48 で一過性に発現上昇する clus\_5, SM24 と Post-SM6 で一過性に発現低下する clus\_2 の何れにおいても有意なモチーフは検出されなかった。上記より、既知モチーフに基づく有意差の検討結果から、再生初期過程に発現上昇する遺伝子群の一つである clus\_3 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として、E2F1, NFYB, NFYA, E2F4, E2F2 が検出され、clus\_8 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補としては、SRF, RUNX1, TCF3, SPIC, IRF6 が検出された。また、再生初期過程に発現低下する遺伝子群の一つである clus\_4 に属する遺伝子を制御する上流転写因子候補として、POU4F2, POU4F1, POU4F3, HIC1 が検出された。

#### 遺伝子発現の経時的变化量に応じた検討結果 (-5kbp - 500bp)

クラスター解析に基づく遺伝子発現変化量が大きな 17 ポイントとそれぞれの上位 1/4 遺伝子数は、clus\_8 SM0 to SM24 (49 genes), clus\_8 SM24 to SM48 (49 genes), clus\_3 SM0 to SM24 (31 genes), clus\_7 SM0 to SM24 (31 genes), clus\_10 SM24 to SM48 (13 genes), clus\_5 SM24 to SM48 (19 genes), clus\_5 SM48 to Post-SM6 (19 genes), clus\_11 SM24 to SM48 (29 genes), clus\_11 SM48 to Post-SM6 (29 genes), clus\_1 SM0 to SM24 (8 genes), clus\_1 SM24 to SM48 (8 genes), clus\_2 SM0 to SM24 (21 genes), clus\_2 SM24 to SM48 (21 genes), clus\_6 SM48 to Post-SM6 (12 genes), clus\_4 SM0 to SM24 (69 genes), clus\_9 SM0 to SM24 (26 genes), clus\_9 SM24 to SM48 (26 genes)、合計 450 遺伝子であった。上記遺伝子に対して、1) MEME DE mode を用いて検出したモチーフは、各 17 ポイントに属する遺伝子群に有意なモチーフは検出されなかった ( $0.05 \times 10^{-3}$ )。次に、2) 既知モチーフセット内のモチーフについて、プロモーター当たりのモチーフの出現頻度がバックグラウンドに対して有意に高いもの検討した結果、再生初期過程に発現上昇するクラスターとしては clus\_8 の SM0 to SM24 のポイントにおいて IRF3\_full ( $p=2.00 \times 10^{-5}$ ) が、clus\_8 の SM24 to SM48 のポイントにおいて IRF3\_full ( $p=2.33 \times 10^{-6}$ ) と MA1418.1: IRF3 ( $p=2.01 \times 10^{-5}$ ) が検出された。一方、再生初期過程に発現低下するクラスターにおいては clus\_4 の SM0 to SM24 において POU3F4\_DBD\_2 ( $p=1.10 \times 10^{-5}$ ), POU1F1\_DBD\_1 ( $p=1.15 \times 10^{-5}$ ), Pou2f2\_DBD\_1 ( $p=1.38 \times 10^{-5}$ ), POU3F1\_DBD\_2 ( $p=1.47 \times 10^{-5}$ ), MGA\_DBD\_3 ( $p=1.68 \times 10^{-5}$ ), UP00168\_1: HOXD8 ( $p=2.01 \times 10^{-5}$ ), POU4F1\_DBD ( $p=2.02 \times 10^{-5}$ ), MA0790.1: POU4F1 ( $p=2.25 \times 10^{-5}$ ), MA0910.1: HOXD8 ( $p=4.46 \times 10^{-5}$ ) の 9 個が検出された。上記より、遺伝子発現の経時的变化量に応じた検討では、再生初期過程に発現上昇する遺伝子群の一つである clus\_8 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として IRF3 が検出された。また、再生初期過程に発現低下する遺伝子群の一つである clus\_4 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として、POU3F4, POU1F1, POU2F2, POU3F1, MGA, HOXD8, POU4F1 が検出された。

#### 遺伝子発現の経時的变化量に応じた検討結果 (-1kbp - 100bp)

17 ポイント上位 1/4 に属する 450 個の遺伝子において、1) MEME DE mode を用い新規モチーフ候補を検出し、FIMO にてその出現頻度を解析すると、clus\_8 の SM24 to SM48 のポイントにおいて TTTTTT モチーフがバックグラウンドに比して有意に出現頻度が高いモチーフとして検出された ( $p=4.63 \times 10^{-6}$ )。その他の 17 ポイントに属する遺伝子群において有意なモチーフは検出されなかった。TOMTOM を用いて既知モチーフを比較検討した結果、AM1125.1: ZNF384, UP00077: Srf\_secondary, UP00028\_2: Tcfap2e\_secondary, UP00090\_2: Elf3\_secondary, UP00058: Tcf3\_secondary, HOXC12\_DBD\_1, HOXD12\_DBD\_1, CPEB1\_full, UP00044\_2: Mafk\_secondary, UP00097\_2: Mtf1\_secondary, MA0041.1: Foxd3 が呈示された。次に、2) 既知モチーフセット内のモチーフについて、プロモーター当たりのモチーフの出現頻度がバックグラウンドに対して有意に高いもの検討した結果、再生初期過程に発現上昇するクラスターとしては clus\_3 の SM0 to SM24 のポイントにおいて MA0024.3: E2F1 ( $p=2.33 \times 10^{-13}$ ), E2F1\_DBD\_2 ( $p=3.16 \times 10^{-13}$ ), E2F4\_DBD\_2 ( $p=4.60 \times 10^{-7}$ ), MA0502.1: NFYB ( $p=5.76 \times 10^{-7}$ ), E2F1\_DBD\_1 ( $p=6.94 \times 10^{-7}$ ), E2F1\_DBD\_3 ( $p=1.72 \times 10^{-6}$ ) の 6 つが検出され、clus\_8 の SM24 to SM48 のポイントにおいて NFIX\_full\_2 ( $p=1.30 \times 10^{-6}$ ), MA0671.1: NFIX ( $p=1.30 \times 10^{-6}$ ), IRF3\_full ( $p=3.53 \times 10^{-6}$ ) の 3 つが検出された。一方、再生初期過程に発現低下するクラスターにおいては clus\_4 の SM0 to SM24 において MGA\_DBD\_3 ( $p=6.24 \times 10^{-7}$ ), TBX4\_DBD\_2 ( $p=7.22 \times 10^{-7}$ ), POU4F2\_DBD ( $p=4.48 \times 10^{-6}$ ) の 3 個が検出され、clus\_9 の SM0 to SM24 において UP00201\_1: EMX2 ( $p=1.90 \times 10^{-6}$ ) が検出された。上記より、MEME を用いた新規モチーフ候補の探索では、clus\_8 の SM24 to SM48 で発現変動する 49 遺伝子群において検出された TTTTTTTT のモチーフから、ZNF384, SRF, TCFAP2E, ELF3, TCF3, HOXC12, HOXD12, CPEB1, MAFK, MTF1, FOXD3 が上流転写因子候補として検出された。また、既知のモチーフをもとに検索した結果、再生初期過程に発現上昇する遺伝子群の一つである clus\_3 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として E2F1, E2F4, NFYB が、clus\_8 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補としては NFIX

と IRF3 が検出された。また、再生初期過程に発現低下する遺伝子群の一つである clus\_4 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として MGA, TBX4, POU4F2 が検出され、clus\_9 に属する遺伝子を制御している可能性のある上流転写因子候補として EMX2 が検出された。

以上より、再生初期過程に発現変化量の大きな発現変動遺伝子群の上流で、我々が注目する type I IFN/JAK/STAT 経路の上流分子としてしられる IRF3 が検出された。

#### ( 2 ) ATAC-seq 解析

ATOH1 を中心とした有毛細胞分化誘導分子のプロモーターおよび、エンハンサー領域の同定と、種差間の保存性につき解析中である。また、ATOH1 のプロモーター領域では IRF3 含め type I IFN JAK/STAT 経路の上流分子は検出されなかったため、エンハンサー領域につき探索を行っている。さらに、その他注目分子の上流において type I IFN/JAK/STAT 関連の転写因子が検出されるかを検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsunaga M, Yamamoto R, Kita T, Ohnishi H, Yamamoto N, Okano T, Omori K, Nakagawa T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Stepwise fate conversion of supporting cells to sensory hair cells in the chick auditory epithelium	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2023.106046	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mami Matsunaga
2. 発表標題 Type I interferon/JAK/STAT signaling pathway in the ignition of supporting cell activation for hair cell regeneration in the avian auditory epithelium
3. 学会等名 ARO 43rd Annual Mid-Winter Meeting（国際学会）
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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