

5. プロジェクトの中での研究の位置づけ

本プロジェクトの中核である転写研究からははずれているが、他の研究領域との橋渡しとなる重要な研究分野。

【平成20年度計画予定】

区分	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
① 脆弱X遺伝子産物と相互作用する小分子RNAの同定とその機能解析												
② Argonaute蛋白質と相互作用する小分子RNAの同定とその機能解析												
③ miRNAによるin vitro翻訳抑制系の構築												

研究課題：免疫疾患に関与する転写因子群ネットワークの解明

研究代表者：福岡大学 医学部 白澤 専二

1. 当初計画・目標

自己免疫性甲状腺疾患（AITD）感受性遺伝子として同定したZFAT(zinc-finger gene in AITD susceptibility region)は転写制御因子をコードすると考えられる。免疫担当細胞におけるZFATを軸とした転写ネットワークの全体像を明らかにするために、(1)発現アレイ解析、(2)タンパク-タンパク相互作用解析、(3)ZFAT-DNA相互作用解析、を柱とするネットワーク解析を実施する。免疫関連疾患の病因・病態の解明、創薬ターゲット発見、治療法開発の基盤となる成果を目指す。

2. 現状、進捗状況、成果

マウスZFAT遺伝子は18個のC2H2型zinc-finger motifと1個のAT-hook motifを含む転写関連因子様タンパク質をコードし、魚類からヒトに至るまで高度に保存された遺伝子であり、ZFAT遺伝子欠損マウスは発生早期に致死となることが判明した。またZFATは免疫組織（胸腺、脾臓、リンパ節、末梢血）に特異的に発現し、主にT,B細胞に発現することを確認した。発現アレイ解析では、マウス細胞株BaF3, ヒトT細胞株MOLT4およびZFAT-TGマウス由来免疫担当細胞を対象とした解析から、免疫、DNA複製・修復および細胞周期に関連する遺伝子群の発現にZFATが関与することが示唆された。ZFAT-DNA相互作用解析では、マウス由来免疫担当細胞を対象として、C16抗体を用いたChIP-chip法により候補遺伝子を同定し検証実験を進行している。一方、C16抗体よりもChIPに適し、免疫染色にも利用できるM16抗体を新たに樹立し、更に、CD4陽性T細胞のin vitro TCR刺激により、T細胞の芽球化に一致してZFAT発現量が一過性に亢進することを見出したので、現在はこの単純化されたT細胞の系に焦点を絞り、M16抗体を利用したZFAT-DNA相互作用解析、ZFAT-タンパク質相互作用、ZFAT機能解析を進め、興味ある成果が産出されてきている。

3. 本年度計画、当初計画・目標に対して達成の見込み

ZFAT-DNA相互作用解析：マウスCD4陽性T細胞のin vitro TCR刺激後のZFAT発現量亢進時において、ZFATの細胞内局在の解析、M16によるChIP-chip解析とその検証実験を実施し、ゲノム標的部位の同定を目指す。ChIP-chip解析はプロモーターアレイを複数回行い、重複して同定された領域を候補領域として解析を進める。5月から、検証実験に進める状況である。

ZFAT相互作用因子の同定：慶応大グループとの連携により得られたZFAT相互作用因子候補の内、機能的に非常に重要と考えられる2つの分子に焦点を絞り、細胞株およびマウスCD4陽性T細胞のin vitro TCR刺激後でのIP-western法、免疫染色による局在解析等の検証実験を実施し、ZFAT

会合タンパク質の同定を行い、ZFATネットワークとその機能の解明を行う。一つの分子に関しては、内在性タンパク同士が会合する可能性が免疫により示唆されている。

ZFAT機能解析：〈ヒトZFAT機能解析〉ヒトT細胞株MOLT4を利用した解析によりZFATはアポトーシスを抑制することを見出したので、ZFATのアポトーシスにおける詳細な機能解析を進める。また、ZFATが核の分葉化に関与することも見出した。〈マウスZFAT機能解析〉ZFATヘテロマウス (*Zfat^{+/-}*)由来CD4⁺ T細胞、および、CD4⁺T細胞を対象にレンチウイルスによりZFAT-siRNAを導入したZFAT抑制系を樹立させてZFATの機能解析を試みる。

4. 成果予定、論文発表、特許出願、データ産出状況等

1. ZFAT expression in B and T lymphocytes and identification of ZFAT-regulated genes. Koyanagi M, et.al.Genomics (2008), May;91(5):451-7
2. ヒトT細胞株MOLT4におけるZFATのアポトーシスに関する機能 (投稿準備中)
3. T細胞におけるZFAT標的遺伝子の同定とZFATネットワークに関する成果 (論文化予定)
4. ZFAT会合分子の同定とそのネットワークの機能的意義に関する成果 (論文化予定)
5. 白血病細胞における核の分葉化におけるZFAT機能の解明 (論文化予定)
6. Altered energy homeostasis and resistance to diet-induced obesity in KRAP-deficient mice (投稿準備中)

5. プロジェクトの中での研究の位置づけ

複数のGNP横軸研究グループとの積極的な連携を図り、転写因子ZFATの機能とそのネットワークの解明によりGNPに貢献できると考えている。

【平成20年度計画予定】 免疫疾患に関与する転写因子群ネットワークの解明

実施項目	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
ZFAT-DNA相互作用解析			ChIP-chip解析・候補標的部位の検証実験およびその論文化									
ZFAT相互作用因子の同定			ZFAT相互作用候補因子の検証実験およびその論文化									
ZFAT機能解析			ヒトT細胞株MOLT4での細胞生物学的解析およびその論文化 マウスCD4 ⁺ 陽性T細胞での機能解析およびその論文化									

研究課題： SETドメイン分子によるゲノムネットワーク構築と生命機能制御

研究代表者： 京都大学 ウイルス研究所 眞貝 洋一

1. 当初計画・目標

我々の生体機能をネットワークという観点から理解することにおいて、各細胞のヒストン化学修飾情報（ヒストンコード）をゲノムワイドレベルでモニタリングすることが強く求められている。そこで、まだ機能が明らかにされていないヒストンメチル化酵素・SETドメイン分子に焦点を絞り、この分子がどのようなヒストンメチル化コードをどのようなクロマチン領域に封印するのかをChIP-chip法を用いてゲノムワイドで解明し、どのようなクロマチン生命現象を制御しているのか、さらに生体内のどのような生命機能を制御するのかをモデルマウスを作成・解析することで明らかにする。

2. 現状、進捗状況、成果

SETドメイン分子のサブファミリーであるPRDM分子群のPRDM5, 8に焦点を絞り、研究を進めてきた。これまでに、特異抗体を作成し、いずれのノックアウトマウスラインの樹立もほぼ完了した。ChIP-chip法によるタイリングアレイ解析系を確立し、PRDM5, 8のゲノムワイドな標的遺伝子領域の検索を開始できる状況になった。今年度は、欠損マウス或いは細胞の表現型と生化学的解析、ChIP-chip解析結果から、PRDM5, 8の生命機能における役割ならびにその分子機能を明らかにする。さらに、先行して解析を行ってきたSETドメイン分子、ESETの標的遺伝子制御機構の解明を進めている。

3. 本年度計画、当初計画・目標に対して達成の見込み

研究項目 1 Prdm5, Prdm8ノックアウトマウスの表現型の解析

昨年度に作成されたPrdm5遺伝子トラップライン、現在作成を行っているPrdm8ノックアウトマウスの表現型を解析する。Prdm8に関しては、複合体解析により同定された新たな因子とPrdm8との機能的関係を明らかにする。

研究項目 2 Prdm分子群のPPI解析

慶応大学の柳川弘志研究室との共同研究で、Prdm分子（prdm4, prdm5, prdm8, prdm15）のPPI解析を推し進めている。同定された因子が、本当にPrdm分子と細胞内で相互作用するか検証し、Prdm分子との機能的関連を解析する。

研究項目 3 ESETの標的遺伝子の同定と制御機構の解明

抗ESET抗体を用いたChIP-chip解析の結果、複数のmono-allele特異的発現をする遺伝子がESET

研究課題： 個別生命機能における転写因子の機能ネットワークと疾患

研究代表者： 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 高橋 智

1. 当初計画・目標

本研究では、相互に機能を分担および相補するファミリーを形成する転写因子間ネットワーク（1次ネットワーク）と、タンパク質の相互作用（物理的会合やリン酸化）や標的結合配列の共有・競合によって形成される転写因子群間ネットワーク（2次ネットワーク）の個体発生や疾患形成における機能を明らかにするために、相互にネットワークを形成するTGFBR-Smadファミリー、Shnファミリーおよびb-Zip型転写因子であるATF-2とLarge Mafファミリーについて、個体レベルで解析を行うことを目標とした。

2. 現状、進捗状況、成果

これまでの4年間の研究で、実施責任者の高橋と、分担研究者の石井、加藤との緊密な共同研究体制により、TGF- β -Smadシグナルが、以前の研究で明らかとなっていたShn転写因子群に加え、b-Zip転写因子群であるATF-2や大Maf群転写因子ともネットワークを形成することを分子レベルで解明した。またいくつかの転写因子欠損マウスが、ヒト疾患のモデルマウスとなることを明らかにし、転写因子と表現型の間に存在するゲノムネットワークを同定した。これらの成果は2007年度では、Mol Cell Biol. Blood. Oncogene. Am J Surgical Pathol.に掲載された。また、新規糖尿病モデルマウスの特許を出願し、審査中である（特願2006-345839）。当初計画していた遺伝子改変マウスの作製はほぼ終了し、マウスの表現型やヒト疾患発症に至る新たなネットワークの同定を実施している。

3. 本年度計画、当初計画・目標に対して達成の見込み

本年度は血管内皮細胞特異的Smad2、Smad3ダブルノックアウトマウスと内皮細胞特異的ALK-5ノックアウトマウスを作製し、内皮細胞においてALK-5とSmad2、Smad3を介するシグナルの血管新生における機能をさらに詳細に解析する。また、血管新生に関与する遺伝子ネットワークの解析を進める。一方、Ski-Smad複合体の解析、Shn とATF-2ファミリー転写因子の変異マウスの解析については、当初計画通り達成できる見込みである。さらに、疾患発症における大Maf群転写因子の機能解析研究では、動脈硬化病変形成や膵臓 β 細胞の分化と機能発現についての解析が終了する予定である。

4. 成果予定、論文発表、特許出願、データ産出状況等

今年度中に、個体レベルにおけるSmad2、Smad3を介するTGF- β シグナルの機能に関する個体レベルでの解析の論文と、血管新生に関与するTGF- β シグナルの標的分子の発見の論文を発表する予定である。一方、Ski-Smad複合体の解析、Shn-2 変異マウスにおける胸腺でのT細胞分化の異常、ATF-2ファミリー変異マウスにおける白色脂肪細胞組織の形成不全、行動異常、胎盤や肺などの形成不全についての論文を発表できる見通しである。さらに、大Maf群転写因子と動脈硬化病変形成や膵臓 β 細胞の機能発現の関係についての論文を投稿する。

5. プロジェクトの中での研究の位置づけ

TGF- β シグナルの下流で誘導される Id1 のターゲットとして E2-2 が重要であることを明らか

研究課題：運動器の形成・維持・老化に関わる遺伝子制御ネットワークの解明

研究代表者：東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 高柳 広

1. 当初計画・目標、途中計画変更等

高齢化社会が進展する中、生活の質に直結する運動器疾患の克服は医療上の大きな課題である。本業務課題では、骨・関節を構成する破骨細胞や骨芽細胞などを主な研究の対象とし、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析によって得られる遺伝子発現情報をもとにして、横軸研究で得られる情報を運動器分野において活用し、当該生体系において発現する遺伝子発現制御機構をネットワークとして理解することを目的とする。また、平成19年度よりプロジェクトをさらに発展させる目的で、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析、ノックアウトマウスの作成および解析業務を強化した。

2. 現状、進捗状況、成果

これまで破骨細胞および骨芽細胞における転写因子 NFATc1 の重要性を示してきた。これらの成果をもとに、現在、細胞分化に伴う NFATc1 の標的遺伝子および DNA 結合の動態を検討するため、横軸機関との連携の上で以下の研究を展開している。

①骨格系細胞のトランスクリプトーム及びプロテオーム解析

網羅的な遺伝子発現情報（トランスクリプトーム、プロテオーム）の解析の結果、破骨細胞分化のマスター転写因子 NFATc1 の発現を制御する因子として Tec ファミリーチロシンキナーゼや共刺激シグナルを担う免疫受容体の一つ PIRA およびそのリガンドである MHC Class I を同定し、その生理的機能の解明を行った。また、NFATc1 を含む機能的複合体を同定する目的で、NFATc1 結合タンパク質のフォーカスポテオームを実施し、いくつかの候補分子の同定に成功した。

②破骨細胞及び骨芽細胞の CAGE 解析

破骨細胞分化誘導系より経時的に調整した RNA サンプルを用いて中核機関と連携で解析中。

③ChIP on chip 解析

破骨細胞分化に重要な転写因子 NFATc1 を対象にした ChIP on chip 解析を中核機関と連携で実施中である。同時に、より有用性の高い抗体を得るため、現在 NFATc1 の抗体を作成中である。

④転写因子欠損細胞を用いたトランスクリプトーム解析

破骨細胞分化中、異なる分化段階で NFATc1 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスから調製した細胞を用いてトランスクリプトーム解析を実施し、NFATc1 による新規制御因子を同定した。

⑤骨格系細胞における新規遺伝子の同定と機能解析

トランスクリプトーム解析をもとに同定した Tec ファミリーチロシンキナーゼのノックアウトマウスの解析により、これらのキナーゼ群が破骨細胞に必須な分子であり、NFATc1 の活性を制御していることを明らかにした。また、NFATc1 によって発現が誘導される破骨細胞特異的プロテアーゼであるカテプシン K が、樹状細胞において CpG 刺激に応答したサイトカインの発現制御に関与していることも明らかにしてきた。またトランスクリプトーム解析により抽出した候補遺伝子のノックアウトマウスの表現型解析、および新たなノックアウトマウス作成業務を開始した。

⑥データベースの構築（平成19年度より追加）

GNP および公共データベースより得られる PPI 情報とトランスクリプトーム解析による遺伝子発現情報を統合したデータベースを構築し、破骨細胞および骨芽細胞分化に必須な複合体を同定す

ることに成功した。また、NFATc1 を中心とした破骨細胞・骨芽細胞分化に必須な転写因子群の大規模 PPI 解析を実施中であり、これまでに NFATc1 と結合する因子を同定済みである（中核機関及び、慶応義塾大学・柳川弘志博士との連携）。

3. 本年度計画、当初計画・目標に対して達成の見込み、本年度計画予定（別紙参照）

①骨格系細胞のトランスクリプトーム及びプロテオーム解析

これまで得られたトランスクリプトームデータの経時的測定ポイントを増やし、より詳細な遺伝子発現変動を観測できるようなデータを産生する。これにあたり膨大なサンプル量が必要であることが予想されたが、これまでに予備実験を完了し、現在順次サンプルを調整中である。一方、タンパク質レベルでの発現量変化に関するプロテオーム解析は、トランスクリプトーム解析と比較すると膨大な時間を要する上に得られる情報量に限界があるため、現在ではプロテオーム解析の中心を特定の転写因子の複合体解析等のフォーカスドプロテオーム解析へとシフトしている。これまで破骨細胞におけるNFATc1結合タンパク質を網羅的に同定したので、これら結合タンパク質の機能解析を実施する。また、骨芽細胞における1480転写因子の網羅的な発現解析を行った結果、極めて顕著な発現誘導を示すMafを同定、骨芽細胞における重要性が判明した。今後、分子レベルでの転写制御や複合体解析などを実施し、成果を論文として発表する予定である。

②破骨細胞及び骨芽細胞の CAGE 解析

破骨細胞及び骨芽細胞の分化誘導時におけるCAGE解析を実施（すでに破骨細胞サンプルについては中核機関に送付済み）し、細胞分化に伴い発現が変動する遺伝子のプロモーター構造の解析を行う。得られた骨格系細胞のCAGEデータを、これまでに中核機関から報告されている他の細胞株のCAGE解析データと比較し、骨格系細胞特異的に用いられているプロモーター構造の同定及び骨格系細胞特異的なncRNAの解析を予定している。

③ChIP on chip 解析

骨格系細胞分化に重要な転写因子の作用機序を明らかにするために、プロモーター領域のカタログアレイを用いてChIP on chip解析を行う（東京工業大学・白髭克彦博士との連携）。同時に、骨格系細胞のCAGE解析によって明らかとなるプロモーター情報とトランスクリプトーム解析結果を参考にして、骨格系細胞特異的なオーダーメイドアレイの作製を行い、ChIP on chip解析を実施する予定である。これまでに破骨細胞における転写因子NFATc1のChIP on chip解析の予備実験を実施した。より特異性・反応性の高い抗体の必要性が迫られたため、かずさDNA研究所 古閑比佐志博士および東京大学 浜窪隆雄博士との共同研究で、抗体作製を実施した。現在ハイブリドーマのクローニング中であり、今後スクリーニングを実施した上で、有用性の高いモノクローナルを精製する。

④転写因子欠損細胞を用いたトランスクリプトーム解析

NFATc1をはじめ骨格系細胞の分化に重要な転写因子を欠損した細胞を用いたトランスクリプトーム解析により各転写因子の特異的標的遺伝子を解析する。現在までに、破骨細胞分化初期および中期段階でNFATc1を欠損するコンディショナルノックアウトマウスを作成し、このマウス由来の細胞を用いたトランスクリプトーム解析を実施した。この結果、NFATc1による制御されている新規遺伝子の同定に到ったため、これらの遺伝子の機能解析を実施する。NFATc1欠損細胞のトランスクリプトーム解析とChIP on chip解析を合わせることで、生理学的に重要な標的遺伝子の同定を試みる。

⑤骨格系細胞における新規遺伝子の同定と機能解析

①～④の解析より同定された因子については、該当クローンを入手（中核機関との連携）して*in vitro*における過剰発現解析、およびsiRNAによるノックダウン実験(東京大学・秋山徹博士との連携)を行うことで骨格系細胞における機能解析を実施する。この結果をふまえて、遺伝子破壊マウスを作成して生理学的役割の検討を行う。現在、7系統のノックアウトマウスを作成中、さらにsiRNAによる解析結果をもとに10系統以上のマウス作成を予定している。また、平行してMafノックアウトマウスや破骨細胞においてNFATc1の活性を制御することが予想されたFc受容体のノックアウトマウスの表現型解析を実施中であり、骨格系細胞分化を担う転写因子群の制御メカニズムについて解析中である。

⑥データベースの構築（平成19年度より追加）

PPI情報とトランスクリプトーム解析による遺伝子発現情報を統合したデータベースを構築し、骨格系細胞に必須な複合体の同定に成功したことから、この統合データベースが有効であることを実証した。従って、トランスクリプトーム解析データの充実を図るとともに、PPI解析の拡大を予定している。現在、PPI解析と重要な転写因子のPDI解析も進行しており（慶応義塾大学・柳川弘志博士との連携）、これらの情報も併せて解析することで動的かつ機能的なネットワークの解明が可能となる。

4. 成果予定、論文発表、特許出願、データ算出状況等

- 1, Maf 転写因子の骨芽細胞における機能解明（現在投稿準備中）
- 2, Fc 受容体による破骨細胞分化に必須な転写因子 NFATc1 の活性制御機構の解明（現在投稿準備中）
- 3, Shinohara, M., Koga, T., Okamoto, K., Sakaguchi, S., Arai, K., Yasuda, H., Takai T., Kodama T., Morio T., Geha, R.S., Kitamura, D., Kurosaki, T., Ellmeier W., Takayanagi, H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. **Cell** 132, 794-806(2008)
- 4, Asagiri, M., Hirai, T., Kunigami, T., Kamano, S., Gober, HJ., Okamoto, K., Nishikawa, K., Latz, E., Golenbock, DT., Aoki, K., Ohya, K., Imai, Y., Morishita, Y., Miyazono, K., Kato, S., Saftig, P., Takayanagi, H. Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. **Science** 319:624-627, 2008
- 5, Ochi, S., Shinohara, M., Sato, K., Gober H.J., Koga, T., Kodama, T., Takai T., Miyasaka N., Takayanagi H. Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. **Proc Natl Acad Sci USA** 104, 11394-11399(2007)
- 6, Suematsu, A., Tajiri, Y., Nakashima, T., Taka, J., Ochi, S., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka S., and Takayanagi H. Scientific basis for the efficacy of combined use of antirheumatic drugs against bone destruction in rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol** 17, 17-23 (2007)
- 7, Sato, K., Suematsu, A., Nakashima, T., Takemoto-Kimura, S., Aoki, K., Morishita, Y., Asahara, H., Ohya, K., Yamaguchi, A., Takai, T., Kodama, T., Chatila, T. A., Bito, H., & Takayanagi, H. Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway. **Nat Med** 12, 1410-1416 (2006)
- 8, Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., Tanaka, S., Kodama, T., Akira, S., Iwakura, Y., Cua, D. J., & Takayanagi, H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. **J Exp Med** 203, 2673-2682(2006)

研究課題：免疫系細胞高次機能を司る DOCK2 シグナルネットワークの解明

研究代表者：九州大学 生体防御医学研究所 福井 宣規

1. 当初計画・目標

DOCK2 は線虫の CED-5、ショウジョウバエの Myoblast City の哺乳類ホモログであり、免疫系特異的に発現する分子である。本研究では、受容体刺激から機能発現に至る DOCK2 シグナルネットワークの全貌を解明することで、DOCK2 シグナルを標的とした新規免疫抑制剤開発の分子基盤を提供することを目標とする。このため具体的には、① DOCK2 の機能ドメイン及びそれに刺激依存的あるいは恒常的に会合する分子の同定、② DOCK2 の新しい機能やその制御機構の解明、③ DOCK2 の細胞内動態を制御するシグナル伝達系の解明、④ DOCK2-Rac シグナルによる遺伝子発現制御機構の解明を行う。

2. 現状、進捗状況、成果

- ① 横軸研究と連携して、または独自に DOCK2 会合分子の検索を行い、数種類の新規候補分子を同定すると共に、ケモカイン刺激に伴い DOCK2 が複数箇所でもリン酸化修飾を受けることを見だし、うち 1 箇所に関してはリン酸化に関わる候補キナーゼを同定した。
- ② TCR の下流で誘導される DOCK2-Rac シグナル伝達系が、微小管動態を介して IL-4 受容体の細胞内輸送をコントロールし、過剰な IL-4 シグナルが T 細胞に伝わるのを未然に防ぐ機構が存在することを明らかにした (*Nature Immunol.* 8: 1067-1075, 2007)。
- ③ DOCK2 が形質細胞様樹状細胞の遊走に不可欠であることを明らかにした (*Blood* 111: 2973-2976, 2008)。
- ④ 生理的な条件下で DOCK2 の細胞内動態を可視化できるノックインマウスを作製して、DOCK2 が PIP3 と会合し、PI3K 依存性に細胞膜に移行することを示した (*J. Cell Biol.* 174: 647-652, 2006)

3. 本年度計画、当初計画・目標に対して達成の見込み

- ①. DOCK2 の各ドメインやリン酸化修飾の機能的意義を明らかにすると共に、候補会合分子の生化学的および機能的解析を進める。また、横軸研究との共同研究の過程で、ある転写因子が翻訳制御に関わっている可能性を見出したので、その詳細につき検討する。
- ②. 樹状細胞を対象に、その分化・遊走・活性化における DOCK2 の役割を明らかにする。これに際して、DOCK2 欠損の影響が他の分子によって機能的に代償されている可能性があるため、他の CDM ファミリー分子の機能も合わせて解析する。
- ③. DOCK2 の先端端への集積を阻害する薬剤の情報を基に、DOCK2 細胞内動態制御機構の全貌を解明する。
- ④. 受容体刺激に伴う遺伝子発現の変化をマイクロアレイを用いて解析する。また、機能的に重要だと考えられるシグナル分子や転写因子に関して、その修飾や核内移行を検討する。