

GGCX 膜トポロジー反転による細胞質タンパク質 カルボキシル修飾の発見

～ビタミン K が抗ウイルス防御に働く新たな仕組みを同定～

ポイント

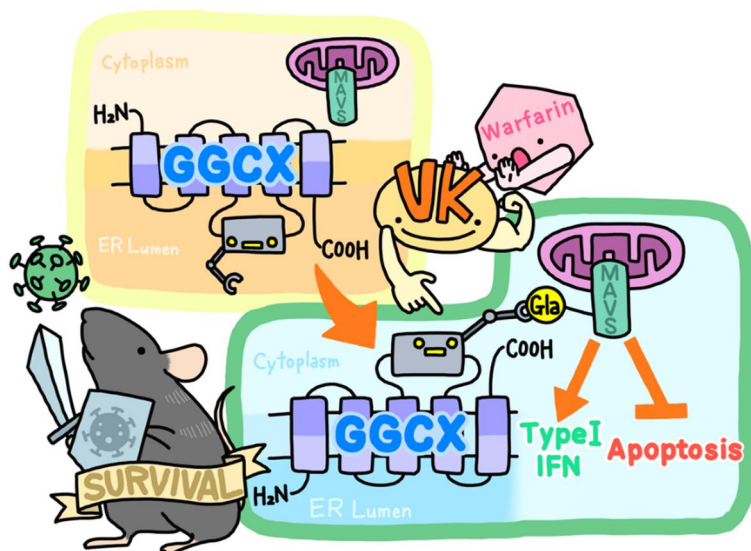
- ・ビタミン K 依存酵素 GGCX による細胞質タンパク質のカルボキシル化を新たに発見。
- ・GGCX が膜トポロジーを反転することで細胞内での酵素機能を獲得する新たな制御機構を解明。
- ・新たに見出されたビタミン K の抗ウイルス作用に基づいた感染症治療への応用に期待。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の岡崎朋彦准教授、東京大学大学院薬学系研究科の野崎啓史大学院生（研究当時）及び後藤由季子教授らの研究グループは、理化学研究所統合生命医科学研究センターとの共同研究により、抗ウイルス応答の鍵となるタンパク質 MAVS（ミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達タンパク質）が、細胞質においてビタミン K 依存性のカルボキシル化^{*1}（特定のアミノ酸にカルボキシル基 [-COOH] が付加される修飾）を受けることを明らかにしました。

従来、カルボキシル化は小胞体内腔、または細胞外のタンパク質に限定された修飾とされてきましたが、本研究では小胞体膜貫通酵素 GGCX（ γ -グルタミルカルボキシラーゼ）が膜トポロジーを反転させることで、細胞質側で MAVS のカルボキシル化を可能にするという、新たな分子機構を発見しました。この修飾は、MAVS がインターフェロン応答を強化し、ウイルスごと自殺するアポトーシスを抑制する「スイッチ」として機能し、ウイルス感染に対する細胞の防御力を高めることが示されました。さらに、ビタミン K の欠乏や、GGCX を阻害する抗凝固薬ワルファリンの投与によって、マウスのウイルス感受性が上昇することが確認され、ビタミン K の栄養状態と抗ウイルス免疫の関連性が新たに明らかになりました（P1 図）。

なお、本研究成果は、日本時間 2025 年 7 月 4 日（金）公開の Science 誌に掲載されました。



本研究の概要図

ウイルス感染刺激に応答してビタミン K 依存性カルボキシラーゼ GGCX の膜トポロジーが反転することで、細胞質に存在する抗ウイルス応答分子 MAVS がカルボキシル (Gla) 化される。MAVS の Gla 化によってウイルス感染に対する抵抗性が上昇する。

【背景】

細胞がウイルスに感染すると、ウイルス複製を阻害するインターフェロン（IFN）を分泌したり、アポトーシスを誘導したりすることで感染に対抗します。こうした抗ウイルス応答の制御においては、MAVS が中心的な役割を担っており、IFN 誘導とアポトーシスという二つの応答は細胞が置かれた状態や環境に応じて使い分けられていると考えられています。

例えばアポトーシスは、ウイルス感染細胞の排除に有効な手段ですが、過剰に起こると感染組織全体が損傷を受けて臓器の機能が低下するなど、深刻な影響を及ぼすおそれがあります。したがって、応答の選択機構を明らかにすることは、アポトーシスを適切に抑制しつつ、IFN を介した免疫応答のみを促すといった、より副作用の少ない感染症治療の実現につながると期待されます。

しかし、これらの応答がどのような仕組みで選択されるのかは、これまで多くが不明でした。また、GGCX は、ビタミン K 依存的にタンパク質をカルボキシル化する酵素で、通常は小胞体（ER）内腔や細胞外に分泌されるタンパク質を修飾すると考えられていました。

【研究手法】

本研究では、まず GGCX と MAVS の相互作用やカルボキシル化の有無を調べるために、共免疫沈降実験や変異体解析といった分子生物学的手法を用いました。さらに、GGCX の膜トポロジー変化による細胞内タンパク質のカルボキシル化とそれに伴う細胞応答（インターフェロン誘導・アポトーシス）の変化を調べるために、細胞培養モデルを用いた解析を行いました。また、タンパク質のカルボキシル化修飾を高感度かつ網羅的に検出するため、質量分析による解析も併用しました。加えて、マウス感染モデルを用い、ビタミン K の欠乏や、その作用を阻害して血液凝固を抑制する薬剤ワルファリンの投与が、ウイルス感染に対する感受性に与える影響を評価しました。

【研究成果】

1. 細胞質カルボキシル化の発見

GGCX により、MAVS の細胞質領域がカルボキシル化されることを実証しました。これは細胞質タンパク質が GGCX 依存的にカルボキシル化される初めての事例となります。

2. GGCX の膜トポロジー反転

MAVS 活性化条件下で、GGCX が通常の Type II 型（細胞質側に N 末端）から Type III 型（内腔側に N 末端）へと反転することを明らかにし、その結果、GGCX が細胞質タンパク質を修飾可能になることを示しました（図 1）。複数回膜貫通タンパク質の Type II から III への膜トポロジー反転としては初めての事例となります。

3. 抗ウイルス応答のスイッチ機構

カルボキシル化された MAVS はアポトーシスを抑制し、インターフェロン応答を促進することが分かりました。この修飾は、MAVS の結合パートナーを変化させることで応答の分岐に関与していると考えられます。

4. ビタミン K とワルファリンの抗ウイルス作用への影響

GGCX の欠損、ビタミン K フリーダイエット（ビタミン K を含まない飼料を用いて体内のビタミン K レベルを低下させる方法）、あるいはワルファリン投与によってマウスのウイルス感受性が上昇しました（図 2）。

【今後への期待】

本研究により、ビタミン K の新たな生理作用として「抗ウイルス免疫の制御」が示されました。今後、感染症治療や予防においてビタミン K や GGCX の活性制御が新たな介入戦略となる可能性があります。また、本研究で発見した細胞質カルボキシル化や Type II から III への膜トポロジー反転という現象は、細胞内シグナル伝達や翻訳後修飾研究において新たな分野を切り拓くことが期待されます。

【謝辞】

本研究は以下の助成により実施されました：

日本学術振興会 (JSPS) 科研費 (JP16K19149、JP18K07168、JP21K07064、JP24K02172、JP24K22007)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業「抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解 (JPMJFR204Q)」、化血研若手研究奨励助成、タカノ農芸化学研究助成、三菱財団自然科学研究助成、セコム科学技術振興財団挑戦的研究助成、内藤記念次世代育成支援研究助成、アステラス病態代謝研究会研究助成、ノーステックタレント補助金、北大機能強化事業「新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした若手研究者育成」(岡崎朋彦)

日本学術振興会 (JSPS) 科研費 (JP15H05773、JP16H06481、JP16H06479、JP16H06279、JP22H00431、JP22H04925 (PAGS)、JP24H02322)、日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業 (JP18gm0610013、JP24gm1310004)、長瀬科学技術振興財団 (後藤由季子)

論文情報

論文名	Membrane topology inversion of GGCX mediates cytoplasmic carboxylation for antiviral defense (GGCX の膜トポロジー反転による細胞質カルボキシル化が抗ウイルス防御を制御する)
著者名	岡崎朋彦 ^{1,2,3} 、野崎啓史 ³ 、森本菜央 ¹ 、乙部優太 ⁴ 、齋藤里歩 ³ 、阿部俊太郎 ¹ 、岡島美由紀 ³ 、吉種 光 ^{4,5} 、八田智久 ⁶ 、家村俊一郎 ⁷ 、夏目 徹 ⁸ 、小迫秀尊 ⁹ 、山崎美和子 ¹⁰ 、井上聡 ^{11,12} 、近藤 隆 ¹³ 、古関明彦 ¹³ 、後藤由季子 ^{3,14} (¹ 北海道大学遺伝子病制御研究所、 ² 北海道大学大学院生命科学院、 ³ 東京大学大学院薬学系研究科、 ⁴ 公益財団法人東京都医学総合研究所、 ⁵ 東京大学大学院理学系研究科、 ⁶ ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社、 ⁷ 福島県立医科大学トランスレーショナルリサーチ機構、 ⁸ 産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター、 ⁹ 徳島大学先端酵素研究所、 ¹⁰ 北海道大学大学院医学院、 ¹¹ 東京都健康長寿医療センター研究所、 ¹² 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター、 ¹³ 理化学研究所生命医科学研究センター、 ¹⁴ 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構)
雑誌名	Science (総合科学誌)
DOI	10.1126/science.adk9967
公表日	日本時間 2025 年 7 月 4 日 (金) (米国東部標準時夏時間 2025 年 7 月 3 日 (木)) (オンライン公開)

お問い合わせ先

<研究内容に関すること>

北海道大学遺伝子病制御研究所 分子細胞生物研究室

北海道大学大学院生命科学院 准教授 岡崎朋彦（おかざきともひこ）

T E L 011-706-5525 F A X 011-706-5522 メール okazaki[at]igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp/molcell/>

東京大学大学院薬学系研究科 分子生物学教室

東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 教授 後藤由季子（ごとうゆきこ）

T E L 03-5841-4870 F A X 03-5841-4879 メール ygotoh[at]mol.f.u-tokyo.ac.jp

U R L <https://molbio.f.u-tokyo.ac.jp>

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 創発的研究推進部 東出学信（ひがしでたかのぶ）

T E L 03-5214-7276 F A X 03-6268-9413 メール souhatsu-inquiry[at]jst.go.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press[at]general.hokudai.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科庶務チーム（〒113-0033 文京区本郷 3 丁目 7-1）

T E L 03-5841-4702 メール shomu[at]mol.f.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構広報課（〒102-8666 千代田区四番町 5 番地 3）

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho[at]jst.go.jp

【参考図】

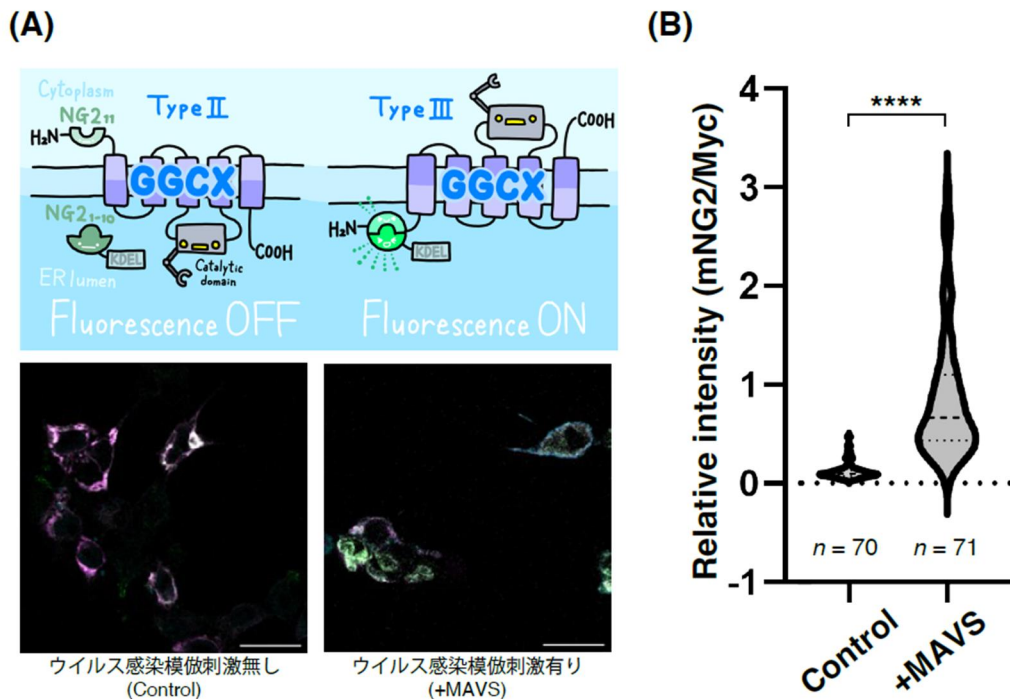


図 1. MAVS 活性化によって GGCX の膜トポロジーが反転する。

A: Type III 型の膜トポロジーになると初めて緑色蛍光を発するように GGCX 遺伝子を改変した。MAVS 活性化を起こさない細胞 (Control) ではほとんど蛍光を発しないが、MAVS 活性化してウイルス感染状態を模倣する (+MAVS) と細胞核を取り囲むリング状の GGCX (マゼンタ) が蛍光 (グリーン) を発した。

B: 蛍光の定量結果。n は測定した細胞数。

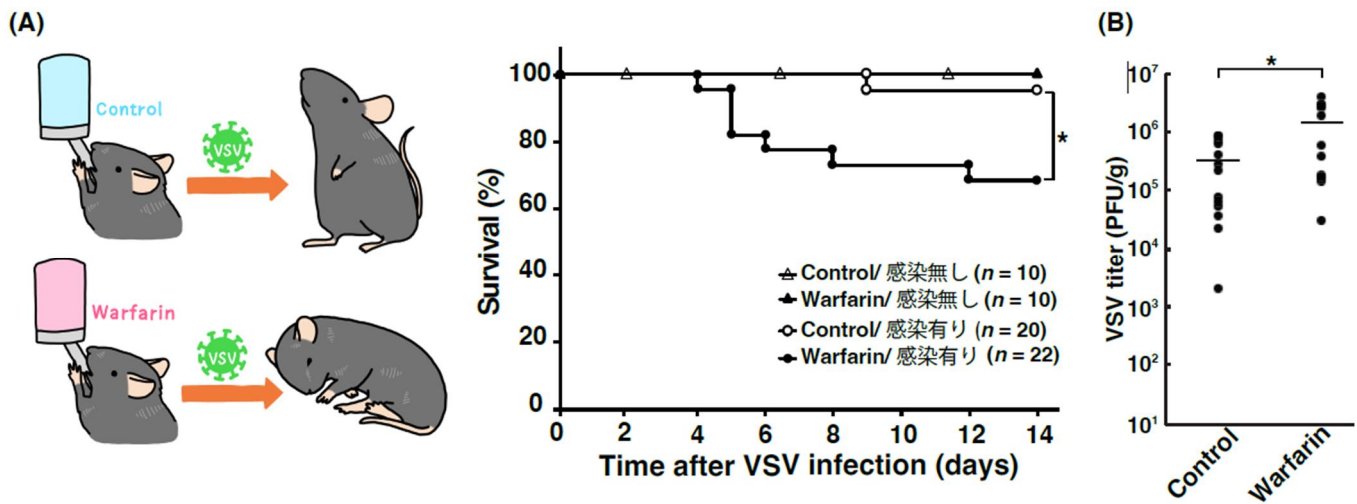


図 2. ワルファリン投与によってマウスのウイルス感受性が増加する。

A: ワルファリンを含む水 (Warfarin) または単なる水 (Control) をマウスに 4 週間投与した後、ウイルス感染 (VSV) をさせて生存率を調べた。Control 群に比べて Warfarin 群は感染後の生存率が有意に低下した。ウイルス感染が無いと両群の生存率は同じだった。n は測定したマウス数。

B: マウス中のウイルス量の定量結果。Control 群に比べて Warfarin 群では感染後のウイルス量が有意に増加した。点は各マウスにおけるウイルス量、バーは平均値。

【用語解説】

*1 カルボキシル化 … タンパク質の中のグルタミン酸あるいはアスパラギン酸に「カルボキシル基」という化学構造が付加されることで、タンパク質の性質や働きが変化する修飾の一つ。ビタミン K がこの反応を助けることで知られている。