

## グラム陰性菌に広く分布する OmpA 蛋白質の研究の現状

村上 幸孝

朝日大学歯学部基礎教育系生物学

### **OmpA Proteins Widely Distributed in Gram-Negative Bacteria: Current Status**

MURAKAMI Yukitaka

*Department of Dental Basic Education (Biology)*

*Asahi University School of Dentistry*

#### 抄録

細菌はグラム陽性菌とグラム陰性菌に大別され、後者は細菌表層の細胞壁に外膜をもつ。大腸菌において、外膜に存在する主要外膜蛋白質の1つとしてOmpA蛋白質の研究が始まった。このOmpA蛋白質と同等の蛋白質は腸内細菌や緑膿菌でも発見され、その後、ある程度の類似性をもつOmpA様蛋白質も種々の細菌で見つけられてきた。歯周病関連細菌においては、*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* および *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* でのOmpA様蛋白質の研究がみられ、これまでに明らかにされてきた機能的な性質から病原性への関与が示唆される。クラミジアやリケッチアにおいては、「OmpA蛋白質」に関する研究は多いものの、この「OmpA蛋白質」は大腸菌のOmpA蛋白質との相同性が高くないものであるため、注意が必要である。そして、近年、院内感染で注目されている *Acinetobacter baumannii* におけるOmpA蛋白質の研究の状況についてもまとめてみる。OmpA蛋白質は病原因子として見逃すことができない重要なものであるため、これを標的とした病原性の制御への取り組みが行われている。今後、歯周病においても、OmpA様蛋白質の制御による予防や治療への応用が期待される。

キーワード：グラム陰性細菌、歯周病関連細菌、OmpA蛋白質

#### Abstract

Bacteria are classified into Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria. The latter possess outer membrane on the surface of bacterial cells. Studies of OmpA protein began in

*Escherichia coli* as one of the major outer membrane proteins, and have revealed that OmpA protein plays multiple roles in the physiology and pathogenesis. Equivalent proteins to *E. coli* OmpA protein were soon identified in the other intestinal bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. Then, OmpA-like protein, which shows some homology with *E. coli* OmpA protein, has been found in the members of various Gram-negative bacteria. So far, among periodontal pathogens, OmpA-like protein has been experimentally examined in *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Characterized properties in these bacteria indicate that OmpA-like protein plays a role in pathogenesis of periodontal disease. Although many studies concerning so called “OmpA protein” are found in Chlamydia and Rickettsia species, attention should be paid to this “OmpA protein” which is less homologous to *E. coli* OmpA protein. In addition, this review includes recent progress of OmpA protein studies in *Acinetobacter baumannii*, which is recognized as one of the most critical pathogens in nosocomial infection. In general, OmpA protein is important as a virulence factor. Therefore, this protein is considered as a molecular target for control of pathogenesis. Control of OmpA-like protein in periodontal pathogens would also bring effective prevention and therapy in the future.

Key words: gram-negative bacteria, periodontal pathogen, OmpA protein

## 1. はじめに

細菌は菌体表層の細胞壁の構造から、外膜をもたないグラム陽性菌と外膜をもつグラム陰性菌に大別される(図1)。腸内細菌の大腸菌はグラム陰性菌の代表的な細菌として扱われている。OmpA (Outer membrane protein A) 蛋白質は大腸菌の主要外膜蛋白質として研究が始められたが、すぐに OmpA 蛋白質は大腸菌に限らず腸内細菌にも存在することが分かってきた。その後、さまざまなグラム陰性菌において、ほぼアミノ酸配列が一致した OmpA 蛋白質(OmpA protein) あるいはよく似たアミノ酸配列をもつ一群の OmpA 様蛋白質 (OmpA-like protein) として見つけられてきた。そして、これらの蛋白質に対して OmpA family という用語も用いられている<sup>1)</sup>。現在では、National Center for Biotechnology Information (NCBI) で“OmpA”を検索語として蛋白質データベースを調べてみると、合わせて78万3000件余りが登録されている。当然ながら OmpA 蛋白質や OmpA 様蛋白質は口腔細菌のグラム陰性菌においても存在しており、グラム陰性菌が多くみられる歯周病関連細菌にもそれらの存在が認められる。この総説では、これまでに行われてきた OmpA 蛋白質や OmpA 様蛋白質の研究について、機能的な側面を中心として振り返ってみる。

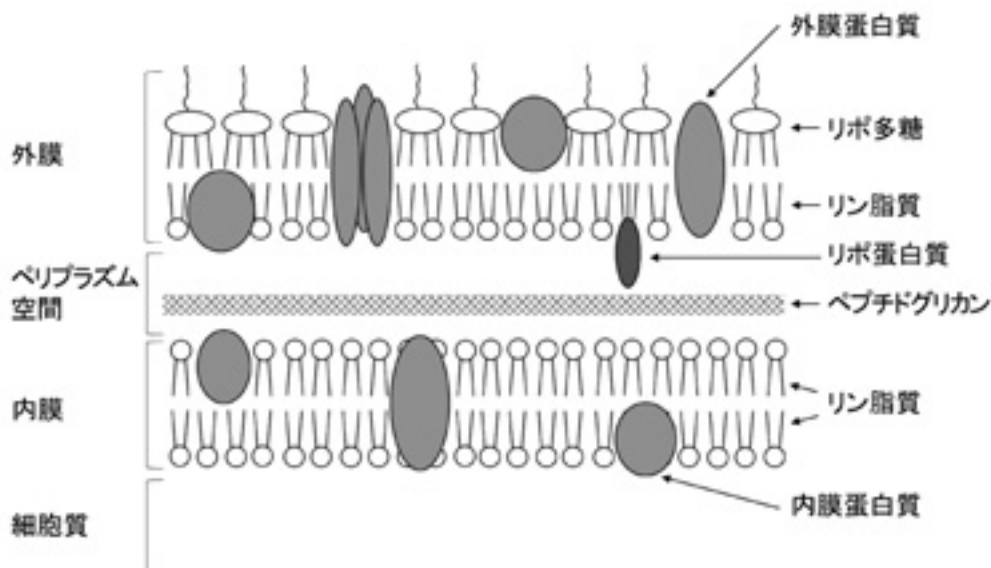


図 1. グラム陰性菌の菌体表層を構成する細胞壁の模式図。

グラム陰性菌は細胞壁に外膜をもち、外膜には外膜蛋白質が存在する。主要外膜蛋白質として、OmpA 蛋白質や OmpA 様蛋白質がみられる。

## 2. 大腸菌を中心とした OmpA 蛋白質の研究

代表的な大腸菌 *Escherichia coli* K-12株での OmpA 蛋白質はアミノ酸325個からなり、8回膜貫通領域をもつ $\beta$ バレル構造の外膜蛋白質である。分子量は約35kDaである<sup>2)</sup>。OmpA 蛋白質の性質は多岐にわたり、物理的に外膜とペプチドグリカンをつなぐこと、付着因子や侵入因子としての働き、免疫からの逃避因子としての働き、免疫システムの標的となること、バイオフィーム形成への関与などが重要である<sup>3-5)</sup>。

OmpA 蛋白質は透過孔 Porin としての検討も過去には進められた。*E. coli* の Porin としては、OmpF や OmpC が有名であり、透過効率が低い<sup>6,7)</sup>。これらに比べると、OmpA 蛋白質は透過効率がよくないとされる<sup>8,9)</sup>。また、*E. coli* の OmpA 蛋白質は、抗生剤耐性における役割も調べられているが、OmpF や OmpC に比べると働きは弱い<sup>10)</sup>。

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* においては、大腸菌 *E. coli* の OmpA 蛋白質に対して高い相同性をもつ同等の蛋白質として、古くから OprF 蛋白質が調べられてきた<sup>5,11,12)</sup>。*P. aeruginosa* の OprF 蛋白質は、本菌における主要な Porin として働き、外膜構造の維持、バイオフィーム形成、細胞への付着などの機能を示す多機能な蛋白質である。

### 3. 歯周病関連細菌における OmpA 様蛋白質の研究

歯周病は歯周組織を破壊する疾患で、日本の国民の約70%が罹患する<sup>13)</sup>。歯周病と全身疾患との関連性も次第に明らかにされてきた。2型糖尿病や心臓血管疾患、さらに早産、肥満、認知症との関連性が多く報告されている<sup>14,15)</sup>。歯周病の発症や進展に関与する細菌として重要視されているのが Red Complex と呼ばれる細菌であり、*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* の3菌種が挙げられる<sup>16)</sup>。その中でも *P. gingivalis* は、口腔細菌叢を異常な状態に導く Keystone として働くことが知られている<sup>17)</sup>。

代表的な歯周病関連細菌である *Porphyromonas gingivalis* の OmpA 様蛋白質については、筆者も研究に携わってきた(表1)。*P. gingivalis* の OmpA 様蛋白質は主要外膜蛋白質の1つであり、2種類の蛋白質が3量体を形成したヘテロ3量体構造をとる。それぞれの蛋白質の分子量は、約40kDa および約41kDa を示す<sup>18,19)</sup>。この OmpA 様蛋白質は、培地成分、温度、pH の変化に関わらず、外膜での発現量が多い<sup>20,21)</sup>。OmpA 様蛋白質の分離は、菌体成分を可溶化した後、小麦胚芽レクチンカラムによって分離・精製することが可能である。これは、*P. gingivalis* の OmpA 様蛋白質に糖鎖が結合していることを利用したものである<sup>22,23)</sup>。OmpA 様蛋白質は細菌の形態を安定化させる機能をもつ<sup>24)</sup>。また、*P. gingivalis* の OmpA 様蛋白質は、細胞外マトリックスへの付着、ヒト口腔上皮細胞への付着・侵入に関与し、病原性との関連が示唆される<sup>22,25)</sup>。さらに、抗菌ペプチド LL-37 に対する抵抗性を示し、血清抵抗性の発揮および TLR4 を介した細胞活性化の抑制も報告されている<sup>26,27)</sup>。そして、E-セレクトインを介したヒト内皮細胞への付着にも関与している<sup>28)</sup>。

続いて、*P. gingivalis* 以外の Red Complex に属する代表的な歯周病関連細菌 *T. forsythia* の OmpA 様蛋白質についての研究にも筆者は関与してきた(表1)。*T. forsythia* の OmpA 様蛋白質も主要外膜蛋白質の1つであるが、本菌の OmpA 様蛋白質は1種類の蛋白質が3量体を形成するホモ3量体である<sup>29)</sup>。ただし、ホモ2量体であると主張する研究グループもある<sup>30)</sup>。OmpA 様蛋白質を構成する蛋白質の分子量は約40kDa を示す。*T. forsythia* の OmpA 様蛋白質にも糖鎖が結合しているため、*P. gingivalis* と同様に小麦胚芽レクチンカラムで分離・精製することができる<sup>23,31)</sup>。*T. forsythia* の菌体の形状は特徴的な紡錘状を呈するが、この形態の維持には OmpA 様蛋白質が必要である<sup>29)</sup>。*T. forsythia* の OmpA 様蛋白質もフィブロネクチンへの付着やヒト口腔上皮細胞への付着に関与する<sup>29,31)</sup>。また、*T. forsythia* の OmpA 様蛋白質は、ヒトにみられるレクチンである種々のセレクトインやシグレックにも糖鎖を介して結合する<sup>31)</sup>。そのため、宿主細胞の表層への付着を促進する手段として考えられる。

その他の歯周病関連細菌においては、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* の Omp29 の研究がみられる(表1)。Omp29は OmpA 様蛋白質であり<sup>32,34)</sup>、ラミニンとの結合<sup>35)</sup>、ヒト歯肉上皮細胞からの炎症性サイトカイン IL-8 の産生促進<sup>36)</sup>、ヒト歯肉上皮細胞への侵入<sup>37)</sup>、ヒ

ト歯肉上皮細胞におけるアポトーシスの誘導<sup>38)</sup>および免疫反応からの回避に関係している<sup>39)</sup>。

Red Complex の1つである *Treponema denticola* やそれ以外の歯周病に関連するとされている *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* などの細菌では, OmpA 様蛋白質に関しての実験的な研究論文は現在のところ存在しない。

表 1. 歯周病関連細菌において, 実験的に確認されている OmpA 様蛋白質の機能

菌種	機能	参考文献
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	菌体の形態の安定化	24)
	種々の細胞外マトリックスへの付着	22)
	ヒト口腔上皮細胞への付着・侵入	25)
	抗菌ペプチド LL-37 に対する抵抗性	26)
	血清抵抗性の発揮	27)
	TLR 4 を介した細胞活性化の抑制	27)
	E-セレクトリンを介したヒト内皮細胞への付着	28)
<i>Tannerella forsythia</i>	菌体の形態の維持	29)
	フィブロネクチンへの付着	29)
	ヒト口腔上皮細胞への付着	31)
	種々のセレクトリンやシグレックへの結合	31)
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	ラミニンとの結合	35)
	ヒト歯肉上皮細胞からの炎症性サイトカイン IL-8 の産生促進	36)
	ヒト歯肉上皮細胞への侵入	37)
	ヒト歯肉上皮細胞におけるアポトーシスの誘導	38)
	免疫反応からの回避	39)

#### 4. クラミジアやリケッチアでの OmpA 蛋白質の研究

細菌には分類されるが, 通常とは異なった性質をもつグラム陰性菌として, クラミジアやリケッチアを挙げることができる。

クラミジアは偏性細胞内寄生性であり, 人工培地では発育しない。増殖環は特有で, 基本小体, 網様体および中間体の3つの形態を示す<sup>40-42)</sup>。クラミジアは性器感染症や呼吸器感染症を起こすことで知られている<sup>43)</sup>。

リケッチアも偏性細胞内寄生性であり, 人工培地では発育しない。保菌動物に寄生して, 節

足動物を介して感染する<sup>44,45)</sup>。わが国においては、ツツガムシ病と日本紅斑熱が代表的な疾患である<sup>46)</sup>。

NCBI の PubMed において“OmpA”で検索すると、クラミジアやリケッチアの研究論文が多く見つかる。果たしてこれらは大腸菌の主要外膜蛋白質 OmpA と同様に扱ってよいのであろうか。

クラミジア属とクラミドフィルラ属を含むクラミジアには、主要外膜蛋白質 (MOMP) としての「OmpA 蛋白質」が、これまでに多くの論文に記述されている。「OmpA 蛋白質」はクラミジアの分類・同定、検査、感染様式や系統発生的な調査の指標として使用されている<sup>47,48)</sup>。この「OmpA 蛋白質」は従来 Omp 1 とも呼ばれていたアミノ酸約390個からなる蛋白質である<sup>49,50)</sup>。*E. coli* の OmpA 蛋白質と比較してみたところ、相同性の高い蛋白質ではなかった。通常通り検索して見つかる論文では、この「OmpA 蛋白質」を扱っている。一方、クラミジアで“OmpA family protein”を検索語として NCBI の蛋白質データベースに登録されている蛋白質を検索すると、アミノ酸約190個からなる蛋白質が見つかる。これを注意深く調べてみると、C 末端領域において *E. coli* の OmpA 蛋白質との相同性がみられる。現在のところ、残念ながらこの蛋白質を扱った論文を見つけることはできていない。

リケッチアでも「OmpA 蛋白質」が多くの論文に記載されている。この「OmpA 蛋白質」は元々190-kDa antigen と呼ばれていたアミノ酸188個からなる外膜蛋白質である<sup>51,52)</sup>。*E. coli* の OmpA 蛋白質と比較してみたところ、相同性の高い蛋白質ではなかった。「OmpA 蛋白質」はリケッチア感染の指標としては広く用いられている。特に紅斑熱リケッチアでは、クラミジアと同様の用途で「OmpA 蛋白質」が用いられている<sup>53,55)</sup>。

クラミジアおよびリケッチアのいわゆる「OmpA 蛋白質」は、*E. coli* の OmpA との相同性が低く、非常に紛らわしい名称の蛋白質であるため、注意を要すると考える。

## 5. 現在注目されていると考えられる *Acinetobacter baumannii* における OmpA 蛋白質の研究

*Acinetobacter baumannii* は、偏性嫌気性のグラム陰性桿菌である。*Acinetobacter* 属は、自然界に広く分布し、様々な条件下で生存できる。*A. baumannii* は院内感染を起こしやすく、薬剤に対して多剤耐性化が進んでいる<sup>56,57)</sup>。本菌は口腔内においても棲息し、肺疾患を起こす原因となるとともに、歯周病の危険性を高めるという報告もみられる<sup>58)</sup>。

NCBI の PubMed において“OmpA”で検索すると、最近5年間の範囲では *Acinetobacter baumannii* に関する研究論文が110本近く見つかる (2023年11月20日検索)。OmpA 蛋白質の研究が現在でも継続的に盛んに行われている大腸菌では最近5年間での研究論文は150本程度であり、歯周病関連細菌の *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* 3 菌種における研究論文を合計しても最近5年間では10本にも届かない。そのため、現在の OmpA 蛋白質の研究の面では、*A. baumannii* が注目されていると考えられる。そして、OmpA 蛋白質は



*A. baumannii* の重要な病原因子の1つとして捉えられている<sup>59)</sup>。

*A. baumannii* の OmpA 蛋白質は、主要な非特異的な Porin であり、多剤耐性に関与している<sup>60-64)</sup>。そのほかに、細胞毒性、上皮細胞への付着・侵入、バイオフィーム形成、血清抵抗性、ミトコンドリアの断片化、NLRP3 インフラマソームの活性化およびオートファジーの誘導<sup>65-71)</sup>にも関与することが報告されている。このように多彩な方法により、宿主に対しての病原性の発揮に関与していると考えられる。

## 6. おわりに

OmpA 蛋白質の研究は大腸菌から始まり、分子の相同性から OmpA 様蛋白質や OmpA family という広がりのある蛋白質群として認識されるようになった。この蛋白質群は大腸菌で調べられてきた多彩な性質や機能を基本的にもっていると考えられるが、それぞれの菌種において重要な特性が実際に検討されて論文として報告されてきた。OmpA 蛋白質は病原因子の一つとして見逃すことはできない。そのため、OmpA 蛋白質を標的とした病原性の制御への取り組みが試みられている<sup>72)</sup>。*A. baumannii* での報告例を挙げると、OmpA 蛋白質を用いたワクチンの開発<sup>73-77)</sup>、OmpA 蛋白質の阻害物質の探索<sup>78-80)</sup>などがみられる。

歯周病においても、将来的には歯周病関連細菌の菌体表層の外膜に位置する OmpA 蛋白質を制御することによって、効果的な予防促進や治療への足がかりとなる成果が得られることを期待するところである。

## 謝辞

この総説に関係する実験的研究の遂行をこれまで支援してくださった方々に深く感謝する。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

### 1. はじめに

1) Confer, A.W., and Ayalew, S. The OmpA family of proteins: roles in bacterial pathogenesis and immunity. *Vet Microbiol*, **163**, 207-222 (2013).

### 2. 大腸菌を中心とした OmpA 蛋白質の研究

2) Reusch, R.N. Insight into the structure and assembly of *Escherichia coli* outer membrane protein A. *FEBS J*, **279**, 894-909 (2012).

- 3) Wang, Y. The function of OmpA in *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun*, **292**, 396-401 (2002).
- 4) Smith, S.G., Mahon, V., Lambert, M.A., and Fagan, R.P. A molecular Swiss army knife: OmpA structure, function and expression. *FEMS Microbiol Lett*, **273**, 1-11 (2007).
- 5) Krishnan, S., and Prasadarao, N.V. Outer membrane protein A and OprF: versatile roles in Gram-negative bacterial infections. *FEBS J*, **278**, 919-931 (2012).
- 6) Nikaido, H., and Vaara, M. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiol Rev*, **49**, 1-32 (1985).
- 7) Nikaido, H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*, **67**, 593-656 (2003).
- 8) Sugawara, E., and Nikaido, H. Pore-forming activity of OmpA protein of *Escherichia coli*. *J Biol Chem*, **267**, 2507-2511 (1992).
- 9) Sugawara, E., and Nikaido, H. OmpA protein of *Escherichia coli* outer membrane occurs in open and closed channel forms. *J Biol Chem*, **269**, 17981-17987 (1994).
- 10) Choi, U., and Lee, C.R. Distinct roles of outer membrane porins in antibiotic resistance and membrane integrity in *Escherichia coli*. *Front Microbiol*, **10**, 953 (2019).
- 11) Sugawara, E., Nagano, K., and Nikaido, H. Alternative folding pathways of the major porin OprF of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEBS J*, **279**, 910-918 (2012).
- 12) Chevalier, S., Bouffartigues, E., Bodilis, J., Maillot, O., Lesouhaitier, O., Feuilloley, M.G.J., Orange, N., Dufour, A., and Cornelis, P. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiol Rev*, **4**, 698-722 (2017).

### 3. 歯周病関連細菌における OmpA 様蛋白質の研究

- 13) 日本歯周病学会, 日本臨床歯周病学会. “続日本人はこうして歯を失っていく”, (朝日新聞出版) p.13-26 (2020).
- 14) Kapila, Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000*, **87**, 11-16 (2021).
- 15) Hajishengallis, G., and Chavakis, T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*, **21**, 426-440 (2021).
- 16) Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., and Kent, Jr. R.L. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, **25**, 134-144 (1998).
- 17) Hajishengallis, G., Darveau, R.P., and Curtis, M.A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat*



- Rev Microbiol*, **10**, 717-725 (2012).
- 18) Murakami, Y., Imai, M., Nakamura, H., and Yoshimura, F. Separation of the outer membrane and identification of major outer membrane proteins from *Porphyromonas gingivalis*. *Eur J Oral Sci*, **110**, 157-162 (2002).
  - 19) Nagano, K., Read, E.K., Murakami, Y., Masuda, T., Noguchi, T., and Yoshimura, F. The trimeric structure of major outer membrane proteins homologous to OmpA in *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol*, **187**, 902-911 (2005).
  - 20) Murakami, Y., Imai, M., Mukai, Y., Ichihara, S., Nakamura, H., and Yoshimura, F. Effects of various culture environments on expression of major outer membrane proteins from *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett*, **230**, 159-165 (2004).
  - 21) Masuda, T., Murakami, Y., Noguchi, T., and Yoshimura, F. Effects of various growth conditions in a chemostat on expression of virulence factors in *Porphyromonas gingivalis*. *Appl Environ Microbiol*, **72**, 3458-3467 (2006).
  - 22) Murakami, Y., Hasegawa, Y., Nagano, K., and Yoshimura, F. Characterization of wheat germ agglutinin lectin-reactive glycosylated OmpA-like proteins derived from *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*, **82**, 4563-4571 (2014).
  - 23) Murakami, Y., Nagano, K., and Hasegawa, Y. Separation of glycosylated OmpA-like proteins from *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia*. *Methods Mol Biol*, **2210**, 143-155 (2021).
  - 24) Iwami, J., Murakami, Y., Nagano, K., Nakamura, H., and Yoshimura, F. Further evidence that major outer membrane proteins homologous to OmpA in *Porphyromonas gingivalis* stabilize bacterial cell structure. *Oral Microbiol Immunol*, **22**, 356-360 (2007).
  - 25) Naylor, K.L., Widziolek, M., Hunt, S., Conolly, M., Hicks, M., Stafford, P., Potempa, J., Murdoch, C., Douglas, C.W., and Stafford, G.P. Role of OmpA 2 surface regions of *Porphyromonas gingivalis* in host-pathogen interactions with oral epithelial cells. *MicrobiologyOpen*, **6**, e00401 (2017).
  - 26) Horie, T., Inomata, M., and Into, T. OmpA-like proteins of *Porphyromonas gingivalis* mediate resistance to the antimicrobial peptide LL-37. *J Pathog*, **2018**, 2068435 (2018).
  - 27) Inomata, M., Horie, T., and Into, T. OmpA-like proteins of *Porphyromonas gingivalis* contribute to serum resistance and prevent Toll-like receptor 4-mediated host cell activation. *PLoS One*, **13**, e0202791 (2018).
  - 28) Komatsu, T., Nagano, K., Sugiura, S., Hagiwara, M., Tanigawa, N., Abiko, Y., Yoshimura, F., Furuichi, Y., and Matsushita, K. E-selectin mediates *Porphyromonas gingivalis* adherence

- to human endothelial cells. *Infect Immun*, **80**, 2570-2576 (2012).
- 29) Abe, T., Murakami, Y., Nagano, K., Hasegawa, Y., Moriguchi, K., Ohno, N., Shimozato, K., and Yoshimura, F. OmpA-like protein that influences cell shape and adhesive activity of *Tannerella forsythia*. *Mol Oral Microbiol*, **26**, 374-387 (2011).
- 30) Veith, P.D., O'Brien-Simpson, N.M., Tan, Y., Djatmiko, D.C., Dashper, S.G., and Reynolds, E.C. Outer membrane proteome and antigens of *Tannerella forsythia*. *J Proteome Res*, **8**, 4279-4292 (2009).
- 31) Horie, T., Inomata, M., Into, T., Hasegawa, Y., Kitai, N., Yoshimura, F., and Murakami Y. Identification of OmpA-like protein of *Tannerella forsythia* as an O-linked glycoprotein and its binding capability to lectins. *PLoS One*, **11**, e0163974 (2016).
- 32) Wilson, M.E. The heat-modifiable outer membrane protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: relationship to OmpA proteins. *Infect Immun*, **59**, 2505-2507 (1991).
- 33) White, P.A., Nair, S.P., Kim, M.J., Wilson, M., and Henderson, B. Molecular characterization of an outer membrane protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* belonging to the OmpA family. *Infect Immun*, **66**, 369-372 (1998).
- 34) Komatsuzawa, H., Kawai, T., Wilson, M.E., Taubman, M.A., Sugai, M., and Suginaka, H. Cloning of the gene encoding the *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype b OmpA-like outer membrane protein. *Infect Immun*, **67**, 942-945 (1999).
- 35) Alugupalli, K.R., Kalfas, S., and Forsgren, A. Laminin binding to a heat-modifiable outer membrane protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol*, **11**, 326-331 (1996).
- 36) Kishimoto, A., Fujita, T., Shiba, H., Komatsuzawa, H., Takeda, K., Kajiya, M., Hayashida, K., Kawaguchi, H., and Kurihara, H. Irsogladine maleate abolishes the increase in interleukin-8 levels caused by outer membrane protein 29 from *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* through the ERK pathway in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res*, **43**, 508-513 (2008).
- 37) Kajiya, M., Komatsuzawa, H., Papatonalis, A., Seki, M., Makihira, S., Ouhara, K., Kusumoto, Y., Murakami, S., Taubman M.A. and Kawai, T. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Omp29 is associated with bacterial entry to gingival epithelial cells by F-actin rearrangement. *PLoS One*, **6**, e18287 (2011).
- 38) Yoshimoto, T., Fujita, T., Kajiya, M., Ouhara, K., Matsuda, S., Komatsuzawa, H., Shiba, H., and Kurihara, H. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* outer membrane protein 29

(Omp29) induces TGF- $\beta$ -regulated apoptosis signal in human gingival epithelial cells via fibronectin/integrin  $\beta$  1 /FAK cascade. *Cell Microbiol*, **18**, 1723-1738 (2016).

- 39) da Silva, M.P., Silva, V.O., Pasetto, S., Ando-Sugimoto, E.S., Kawamoto, D., Mata, G.M.S.C., Murata, R.M., Mayer, M.P.A., and Chen, C. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* outer membrane protein 29 and 29 paralogue induce evasion of immune response. *Front Oral Health*, **3**, 835902 (2022).

#### 4. クラミジアやリケッチアでの OmpA 蛋白質の研究

- 40) 松本 明. クラミジアの細菌学的特徴. 臨床と微生物, **34**, 183-188 (2007).
- 41) Elwell, C., Mirrashidi, K., and Engel, J. *Chlamydia* cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, **14**, 385-400 (2016).
- 42) Cheong, H.C., Lee, C.Y.Q., Cheok, Y.Y., Tan, G.M.Y., Looi, C.Y., and Wong, W.F. *Chlamydiae*: diseases in primary hosts and zoonosis. *Microorganisms*, **7**, 146 (2019).
- 43) 河合泰宏. クラミジア感染症. 小児内科, **52増刊**, 931-935 (2020).
- 44) McGinn, J., and Lamason, R.L. The enigmatic biology of rickettsiae: recent advances, open questions and outlook. *Pathog Dis*, **79**, ftab019 (2021).
- 45) Helminiak, L., Mishra, S., and Kim, H.K. Pathogenicity and virulence of *Rickettsia*. *Virulence*, **13**, 1752-1771 (2022).
- 46) 安藤秀二. リケッチア症. 臨床と微生物, **42**, 51-56 (2015).
- 47) Byrne, G.I. *Chlamydia trachomatis* strains and virulence: rethinking links to infection prevalence and disease severity. *J Infect Dis*, **201 Suppl 2**, S126-S133 (2010).
- 48) Rawre, J., Juyal, D., and Dhawan, B. Molecular typing of *Chlamydia trachomatis*: An overview. *Indian J Med Microbiol*, **35**, 17-26 (2017).
- 49) Stothard, D.R., Boguslawski, G., and Jones, R.B. Phylogenetic analysis of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein and examination of potential pathogenic determinants. *Infect Immun*, **66**, 3618-3625 (1998).
- 50) Jurstrand, M., Falk, L., Fredlund, H., Lindberg, M., Olcén, P., Andersson, S., Persson, K., Albert, J., and Bäckman, A. Characterization of *Chlamydia trachomatis omp1* genotypes among sexually transmitted disease patients in Sweden. *J Clin Microbiol*, **39**, 3915-3919 (2001).
- 51) Anderson, B.E., McDonald, G.A., Jones, D.C., and Regnery, R.L. A protective protein antigen of *Rickettsia rickettsii* has tandemly repeated, near-identical sequences. *Infect Immun*, **58**, 2760-2769 (1990).

- 52) Matsumoto, M., Tange, Y., Okada, T., Inoue, Y., Horiuchi, T., Kobayashi, Y., and Fujita, S. Deletion in the 190 kDa antigen gene repeat region of *Rickettsia rickettsii*. *Microb Pathog*, **20**, 57-62 (1996).
- 53) Fournier, P.E., Roux, V., and Raoult, D. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA. *Int J Syst Bacteriol*, **48**, 839-849 (1998).
- 54) Ishikura, M., Ando, S., Shinagawa, Y., Matsuura, K., Hasegawa, S., Nakayama, T., Fujita, H., and Watanabe, M. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae based on *gltA*, 17-kDa, and rOmpA genes amplified by nested PCR from ticks in Japan. *Microbiol Immunol*, **47**, 823-832 (2003).
- 55) Do, E.J., Kim, J.E., Park, J.M., Lee, K.M., Jung, M.Y., Lee, H.J., Cho, H.W., Choi, Y.J., Lee, S.H., Park, K.H., and Jang, W.J. Development of recombinant OmpA and OmpB proteins as diagnostic antigens for rickettsial disease. *Microbiol Immunol*, **53**, 368-374 (2009).
5. 現在注目されていると考えられる *Acinetobacter baumannii* における OmpA 蛋白質の研究
- 56) Vila, J., Martí, S., and Sánchez-Céspedes, J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, **59**, 1210-1215 (2007).
- 57) Sarshar, M., Behzadi, P., Scribano, D., Palamara, A.T., and Ambrosi, C. *Acinetobacter baumannii*: an ancient commensal with weapons of a pathogen. *Pathogens*, **10**, 387 (2021).
- 58) Richards, A.M., Kwaik, Y.A., and Lamont, R.J. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol*, **30**, 2-15 (2015).
- 59) McConnell, M.J., Actis, L., and Pachon, J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev*, **37**, 130-155 (2013).
- 60) Sugawara, E., and Nikaido, H. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol*, **194**, 4089-4096 (2012).
- 61) Smani, Y., Fàbrega, A., Roca, I., Sánchez-Encinales, V., Vila, J., and Pachón, J. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, **58**, 1806-1808 (2014).
- 62) Kwon, H.I., Kim, S., Oh, M.H., Na, S.H., Kim, Y.J., Jeon, Y.H., and Lee, J.C. Outer membrane protein A contributes to antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* through the OmpA-like domain. *J Antimicrob Chemother*, **72**, 3012-3015 (2017).

- 63) Uppalapati, S.R., Sett, A., and Pathania, R. The outer membrane proteins OmpA, CarO, and OprD of *Acinetobacter baumannii* confer a two-pronged defense in facilitating its success as a potent human pathogen. *Front Microbiol*, **11**, 589234 (2020).
- 64) Nie, D., Hu, Y., Chen, Z., Li, M., Hou, A., Luo, X., Mao, X., and Xue, X. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. *J Biomed Sci*, **27**, 26 (2020).
- 65) Choi, C.H., Hyun, S.H., Lee, J.Y., Lee, J.S., Lee, Y.S., Kim, S.A., Chae, J.P., Yoo, S.M., and Lee, J.C. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. *Cell Microbiol*, **10**, 309-319 (2008).
- 66) Choi, C.H., Lee, J.S., Lee, Y.C., Park, T.I., and Lee, J.C. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol*, **8**, 216 (2008).
- 67) Gaddy, J.A., Tomaras, A.P., and Actis, L.A. The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. *Infect Immun*, **77**, 3150-3160 (2009).
- 68) Kim, S.W., Choi, C.H., Moon, D.C., Jin, J.S., Lee, J.H., Shin, J.H., Kim, J.M., Lee, Y.C., Seol, S.Y., Cho, D.T., and Lee, J.C. Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins. *FEMS Microbiol Lett*, **301**, 224-231 (2009).
- 69) Tikku, V., Kofoed, E.M., Yan, D., Kang, J., Xu, M., Reichelt, M., Dikic, I., and Tan, M.W. Outer membrane vesicles containing OmpA induce mitochondrial fragmentation to promote pathogenesis of *Acinetobacter baumannii*. *Sci Rep*, **11**, 618 (2021).
- 70) Li, Y., Peng, C., Zhao, D., Liu, L., Guo, B., Shi, M., Xiao, Y., Yu, Z., Yu, Y., Sun, B., Wang, W., Lin, J., Yang, X., Shao, S., and Zhang, X. Outer membrane protein A inhibits the degradation of caspase-1 to regulate NLRP3 inflammasome activation and exacerbate the *Acinetobacter baumannii* pulmonary inflammation. *Microb Pathog*, **153**, 104788 (2021).
- 71) Tan, H., and Cao, L. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces autophagy in bone marrow-derived dendritic cells involving the PI3K/mTOR pathway. *Immun Inflamm Dis*, **11**, e830 (2023).

## 6. おわりに

- 72) Vila-Farrés, X., Parra-Millán, R., Sánchez-Encinales, V., Varese, M., Ayerbe-Algaba, R., Bayó, N., Guardiola, S., Pachón-Ibáñez, M.E., Kotev, M., García, J., Teixidó, M., Vila, J.,

- Pachón, J., Giralt, E., and Smani, Y. Combating virulence of Gram-negative bacilli by OmpA inhibition. *Sci Rep*, **7**, 14683 (2017).
- 73) Luo, G., Lin, L., Ibrahim, A.S., Baquir, B., Pantapalangkoor, P., Bonomo, R.A., Doi, Y., Adams, M.D., Russo, T.A., and Spellberg, B. Active and passive immunization protects against lethal, extreme drug resistant-*Acinetobacter baumannii* infection. *PLoS One*, **7**, e29446 (2012).
- 74) Zhang, X., Yang, T., Cao, J., Sun, J., Dai, W., and Zhang, L. Mucosal immunization with purified OmpA elicited protective immunity against infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Pathog*, **96**, 20-25 (2016).
- 75) Lei, L., Yang, F., Zou, J., Jing, H., Zhang, J., Xu, W., Zou, Q., Zhang, J., and Wang, X. DNA vaccine encoding OmpA and Pal from *Acinetobacter baumannii* efficiently protects mice against pulmonary infection. *Mol Biol Rep*, **46**, 5397-5408 (2019).
- 76) Sogasu, D., Giriya, A.S.S., Gunasekaran, S., and Priyadharsini, J.V. Molecular characterization and epitope-based vaccine predictions for *ompA* gene associated with biofilm formation in multidrug-resistant strains of *A. baumannii*. *In Silico Pharmacol*, **9**, 15 (2021).
- 77) Yeganeh, O., Shabani, M., Pakzad, P., Mosaffa, N., and Hashemi, A. Evaluation the reactivity of a peptide-based monoclonal antibody derived from OmpA with drug resistant pulsotypes of *Acinetobacter baumannii* as a potential therapeutic approach. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, **21**, 30 (2022).
- 78) Guo, Y., Xun, M., and Han, J. A bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP-28) and its analogs kill pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* by interacting with outer membrane protein A (OmpA). *Medicine (Baltimore)*, **97**, e12832 (2018).
- 79) Shahryari, S., Mohammadnejad, P., and Noghabi, K.A. Screening of anti-*Acinetobacter baumannii* phytochemicals, based on the potential inhibitory effect on OmpA and OmpW functions. *R Soc Open Sci*, **8**, 201652 (2021).
- 80) Na, S.H., Jeon, H., Oh, M.H., Kim, Y.J., Chu, M., Lee, I.Y., and Lee, J.C. Therapeutic effects of inhibitor of *ompA* expression against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Int J Mol Sci*, **22**, 12257 (2021).