

ウシのマイコプラズマ感染症

権平 智 樋口豪紀

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 衛生環境学分野 獣医衛生学ユニット (〒069-8501 北海道江別市文京台緑町582番地)

(2020年11月6日受付・2020年11月16日受理)

要約 ウシのマイコプラズマ感染症, 特に*Mycoplasma bovis*は畜産業において最も重要な病原体である。まず*M. bovis*の病原性について, 近年の技術革新により全ゲノム解析が活発に実施されるようになってきており, 遺伝子レベルだけでなく, プロテオーム解析からもその病原性因子が明らかにされつつある。

次に, *M. bovis*と宿主との相互作用について, *M. bovis*感染により炎症促進性サイトカインが白血球, 乳腺上皮細胞または滑膜細胞から産生され病態悪化の一因を担っている。また, *M. bovis*は宿主の細胞死を調整し, さらに, 宿主の白血球に免疫疲弊化を惹起させる。

治療および予防戦略について, *M. bovis*の薬剤耐性菌株が日本国内でも分離されており, 薬剤の適正使用が求められている。また, *M. bovis*感染症のリスク要因が疫学的研究により明らかにされてきており, 適切な飼養環境のもとで検査による予防対策が重要である。

——キーワード: *Mycoplasma bovis*, 病原性因子, 免疫応答, 免疫抑制機構, 予防

はじめに

マイコプラズマが初めて分離報告されたのは1898年, ウシの胸膜肺炎からであった [1]。牛肺疫としてウシに致死的な病態を招来する病原体は後に*Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small-colony (SC) typeと分類されている。マイコプラズマは細胞壁を持たない独立栄養の最小微生物であり, 宿主特異性が高く昆虫から魚類, 哺乳類に至るまで感染し, 現在では190種類以上のマイコプラズマが分類されている [2]。また, 近年では人工合成に初めて成功した細菌である [3]。ウシのマイコプラズマ感染症の主な病態として, 肺炎, 中耳炎, 関節炎および乳房炎 [4] があるが, ほかに角結膜炎 [5], 生殖器感染 [6], 心内膜炎 [7] および術後漿液腫 [8] が報告されている。本総説では, 現在, 日本国内で最も問題となる*Mycoplasma bovis*を中心に, マイコプラズマの病原性, マイコプラズマと宿主の相互作用, マイコプラズマ感染症の治療および予防について3つの視点から, 特に近年の知見を紹介する。

1. マイコプラズマの病原性

マイコプラズマは自身のゲノムサイズを極力小さくしながらも, 巧みな生存戦略で進化してきた細菌である [9]。その病原性については未だ十分に明らかにされて

いないが, 近年では, 遺伝子解析技術の発展により網羅的な解析による研究が進行している。ウシに感染するマイコプラズマについて, *M. bovis* [10] のほか, *M. californicum* [11], *M. bovigenitalium* [12], *M. bovirhinis* [13], *M. canadense* [14] および*M. arginine* [15] における全ゲノムが明らかにされており, さらにマイコプラズマの病原因子についてその候補遺伝子の探索が行われている [16-18]。また, トランスポゾンを用いた*M. bovis*のランダムな遺伝子ノックアウト株の作出により, 生存に必須あるいは非必須な遺伝子および細胞に対する接着因子などが遺伝子レベルで明らかにされている [19]。一方で, ゲノムからのアプローチだけではなく, プロテオミクスによる解析も試みられており, *M. bovis*の培養上清中におけるタンパク質を網羅的に解析することで*M. bovis*の発現する主要なタンパクおよびその遺伝子配列が関連づけられている [20-22]。今後, これらの網羅的な解析の結果に基づいて, より特異的で詳細な研究の展開が望まれるところである。*M. bovis*の付着因子および病原因子として, これまでに*M. bovis*自身の表面抗原を変化させることで宿主の免疫応答から逃れるメカニズム, すなわち可変表面蛋白 (variable surface lipoproteins; Vsps) が報告されており [23], 近年においても, variable surface lipoprotein A (VpmaX)

が*M. bovis*の付着因子として報告されている[24]。また、解糖系に関わる酵素 (Fructose-1,6-bisphosphate aldolase ; FBA) [25], tRNAの修飾に関わる酵素methylenetetrahydrofolate-tRNA-(uracil-5-)-methyltransferase (TrmFO) [26], 酸化酵素であるNADH oxidase [27], 解糖酵素である α -Enolase [28] が*M. bovis*の付着因子として関係することが報告されている。また、これまでに*M. bovis*は活性酸素を産生することが知られており[29], 病原性因子の1つとして考えられているが、この活性酸素が宿主に対してどのように影響を及ぼしているかの詳細な研究はなされておらず検討が必要である。さらに、*M. bovis*はバイオフィルムを産生することが知られており、環境に対する耐性をもつ株が存在し、株によりバイオフィルムの産生量が異なることが報告されている [30, 31]。このバイオフィルムが宿主にどのような影響を及ぼしているのか、または病原性にどのように関連しているかの研究は、今後の進展が望まれる。*M. bovis*感染症ではその罹患部位に好中球が集簇し炎症反応が進行していくが、好中球の自然免疫応答として核酸を細胞外に放出し病原体を補足するNeutrophils extracellular traps (NETs) が知られている。しかしながら*M. bovis*は自身の核酸分解酵素によりこのNETsの核酸を分解することが明らかとなっている [32, 33]。このように*M. bovis*は宿主の免疫応答から巧みに逃れる術を持った病原体であることが基礎的な研究から探索されており、引き続き病原因子に対するアプローチはマイコプラズマ研究において重要なテーマである。

2. マイコプラズマと宿主の相互作用

*M. bovis*感染症における組織学的な所見として、融解した好中球によって病原体が取り囲まれる凝固壊死、また、乾酪壊死病変を形成することが主要な所見であり、*M. bovis*による肺炎はパストレラまたはマンヘイミア等の肺炎病原菌と異なる特徴的な所見である[34, 35]。病原微生物の生存戦略として、病原体が宿主細胞内に侵入することが知られているが、*M. bovis*においてもウシの細胞内に侵入することが近年の研究により明らかにされている。*M. bovis*を白血球および赤血球に感染させると、その細胞内から*M. bovis*が検出されること、さらに、非貪食系の白血球からもその細胞内に*M. bovis*が検出され、*M. bovis*による細胞内侵入性が示されている [36]。また、鼻甲介細胞に*M. bovis*を感染させることで、その細胞の中には*M. bovis*が侵入していることが明らかにされており [37]、さらに、マイコプラズマ肺炎感染個体からも*M. bovis*が気管上皮細胞内に侵入していることが報告されている [38]。*M. bovis*は積極的に細胞内に寄生する菌ではないものの、少なからずこのような細胞

侵入性を有していることが近年の研究から明らかとなってきており [39]、今後その侵入の詳細なメカニズムの解明が進んでいくことが求められる。また、血清中のフィブロネクチンを介して宿主細胞へ病原体が付着するメカニズムが知られているが、*M. bovis*においてもフィブロネクチン結合タンパク質が報告されている [40]。*M. bovis*に対する宿主の免疫応答について、白血球では菌数が多くなるまでInterleukin(IL)-12やInterferon(IFN)- γ などのサイトカインによる免疫応答が惹起されず [41]、乳腺上皮細胞では*Staphylococcus aureus*や*Escherichia coli*のような他の乳房炎原因菌種と比較して*M. bovis*に対するIL-1 β , IL-6, Tumor necrosis factor(TNF)- α , IL-8など炎症促進性サイトカインによる免疫応答性は弱いことが報告されている [42]。その一方で、滑膜細胞に対する*M. bovis*の免疫応答性はこれらに比較して強く [43]、ウシの細胞であってもその種類により異なる免疫応答を示す。また、白血球の産生する炎症促進性の因子を介して宿主の免疫応答が過剰に反応することが示唆されている [43, 44]。*M. bovis*に対する宿主の免疫応答はToll like receptor (TLR) 2およびMyeloid differentiation primary response 88 (MyD88) の経路を介して、Nuclear factor(NF)- κ Bの活性化から炎症性サイトカインの放出が惹起されることが報告されている [45]。*M. bovis*は宿主の免疫応答を活性化させるだけでなく、宿主細胞の機能発現にも影響を及ぼしており、宿主のアポトーシスを遅らせることが知られている [46]。また、免疫担当細胞にProgrammed cell death 1 (PD-1) などの免疫疲弊化因子が発現することで免疫抑制状態となることが知られており、*M. bovis*による乳房炎、中耳炎、肺炎および関節炎においてこの免疫疲弊化因子が発現することが報告されている [47-49]。*M. bovis*乳房炎において、乳汁中の単核球および末梢血単核球のPD-1の発現量増加が認められ、免疫疲弊化が示唆されている [48]。*M. bovis*乳房炎は分房間移行をすることがウシを使用した乳房炎感染実験においても確認されており、また、乳汁中の体細胞数は他の乳房炎原因菌と同程度であるが、乳汁中の菌数は他の乳房炎原因菌と比較して多い [48]。このようにマイコプラズマ乳房炎は他の乳房炎原因菌とは異なる病態を呈することが知られている。さらに、*M. bovis*による関節炎の重症例では骨融解を示すことがあり、炎症性サイトカインの1種であるIL-1 β がMatrix metalloproteinase 3 (MMP3) の産生を促進させ、このMMP3による骨融解を促進するメカニズムが考えられている [44]。

3. マイコプラズマに対する治療および予防

マイコプラズマ感染症には抗生剤を使用した治療が一般的であるが、近年ではマイコプラズマに限らず薬剤耐

性菌の問題が顕在化してきている。 *M. bovis*における薬剤感受性について、カナダでの報告は、30年という期間においてクロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、酒石酸タイロシン、チルミコシンに対する薬剤耐性が上昇している [50]。また、フランスでも同様に薬剤耐性を獲得した株がマイコプラズマ感染拡大に関連していることが報告されている [51]。世界的にマクロライド系抗生剤の薬剤耐性割合は高い [52, 53] が、その一方で、 *M. bovis*の薬剤に対するブレイクポイントが設定されていないことが問題視されている [54]。また、エンロフロキサシンなどのキノロン系薬剤はマイコプラズマ感染症に有効とされており [55]、最小発育阻止濃度 (MIC) もフルオロキノロン系薬剤は低値を示している [56]。日本国内においてもピリルマイシン、ダノフロキサシン、エンロフロキサシンに対する感受性は高く、カナマイシン、オキシテトラサイクリン、チルミコシン、タイロシンに対する感受性は低いとされている [57]。しかしながら、エンロフロキサシンなどのキノロン系薬剤に対する *M. bovis*の薬剤耐性株が日本国内でも分離報告されており [58, 59]、引き続き抗生剤の慎重な使用が求められている。

疫学的な調査において、近年では精液が *M. bovis*乳房炎のリスク要因であるとされており [60]、雄牛が感染源として着目されている [61]。 *M. bovis*は初乳中にも含まれている可能性があり [62]、適切なパストリゼーションにより死滅する [63]。日本国内では精液に対する研究報告が十分になされておらず、今後この調査研究が望まれることであろう。マイコプラズマ性乳房炎の日本国内における陽性割合はバルクタンクスクリーニングでおよそ1.3%を示し [64]、 *M. bovis*が最も多く分離され、次いで *M. californicum*、 *M. canadense*の順で分離されている [65]。マイコプラズマ性乳房炎のリスク因子として、日本国内では牛群の使用頭数、市場導入の有無などが挙げられており [66]、また、ウシの移動、高泌乳牛、飼料設計および過密によるストレスがマイコプラズマ感染症のリスク因子であるとされている [67]。一方で、血清抗体価は *M. bovis*のエアロゾル感染で7-21日後に上昇し [68]、 *M. bovis*による肺炎は離乳前後の子牛で最も感染が多く [69]、致死的となる場合もある。 *M. bovis*は牛呼吸器病症候群 (Bovine respiratory disease complex: BRDC) の病原微生物の1つとして認識されており、他の病原体との共感染が相乗的に病態を悪化させることが知られている。このため、子牛のペンを適切に使用することがマイコプラズマの牛群内あるいは牛群間において感染が拡大するリスクを抑える要因として重要である [70]。 *M. bovis*肺炎および乳房炎をスクリーニングするために *M. bovis*のPCR検査や血清抗体価による

継続的な測定は重要である [71]。日本国内においてはマイコプラズマはPCR検査 [72] が一般的に使用されている。 *M. bovis*感染症に対するワクチンについての検討が現在でも重ねられているが [73]、未だ有効なものが開発されておらず、世界的にその開発が求められている。

文献

1. Nocard E, Roux ER : Le microbe de la peripneumonie, Ann Inst Pasteur (Paris), 12, 240-262, (1898)
2. Rottem S : Interaction of mycoplasmas with host cells, Physiological reviews, 83, 417-432, (2003)
3. Daniel GG et al : Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome, Science, 329, 52 (2010)
4. Maunsell, FP et al : *Mycoplasma bovis* infections in cattle, Journal of veterinary internal medicine, 25, 772-783, (2011)
5. Jack EJ et al : Isolation of *Mycoplasma bovis* from an outbreak of infectious bovine kerato conjunctivitis, The Veterinary record, 101, 287, (1977)
6. Doig PA : Bovine genital mycoplasmosis, The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire Canadienne, 22, 339-343 (1981)
7. Kanda T et al : Bovine Endocarditis Associated with *Mycoplasma bovis*, Journal of comparative pathology, 171, 53-58 (2019)
8. Gille L et al : A new predilection site of *Mycoplasma bovis*: Postsurgical seromas in beef cattle, Veterinary microbiology, 186, 67-70 (2016)
9. Razin S et al : Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas, Microbiology and molecular biology reviews, 62, 1094-1156 (1998)
10. Wise KS et al : Complete genome sequence of *Mycoplasma bovis* type strain PG45 (ATCC 25523), Infection and immunity, 79, 982-983, (2011)
11. Hata E, Murakami K : Complete Genome Sequence of *Mycoplasma californicum* Strain HAZ160_1 from Bovine Mastitic Milk in Japan, Genome announcements, 2, e00684-14, (2014)
12. Hata E et al : Complete Genome Sequence of *Mycoplasma bovigenitalium* Strain HAZ 596 from a Bovine Vagina in Japan, Genome announcements, 5, e01554-16. (2017)
13. Hata E et al : Complete Genome Sequence of *Mycoplasma bovirhinis* Strain HAZ141_2 from Bovine Nasal Discharge in Japan, Genome announcements, 5, e01000-17, (2017)

14. Hata E : Complete Genome Sequence of *Mycoplasma canadense* Strain HAZ 360_1 from Bovine Mastitic Milk in Japan, *Genome announcements*, 2, e00984-14 (2014)
15. Hata E : Complete Genome Sequence of *Mycoplasma arginini* Strain HAZ 145_1 from Bovine Mastitic Milk in Japan, *Genome Announc*, 16, e00265-15, (2015)
16. Chen S et al : Genome-Wide Analysis of *Mycoplasma dispar* Provides Insights into Putative Virulence Factors and Phylogenetic Relationships, *G3 (Bethesda, Md.)*, 9 317-325, (2019)
17. Parker AM et al : Genetic characterization of Australian *Mycoplasma bovis* isolates through whole genome sequencing analysis, *Veterinary microbiology*, 196, 118-125 (2016)
18. Rasheed MA et al : Comparative Genomics of *Mycoplasma bovis* Strains Reveals That Decreased Virulence with Increasing Passages Might Correlate with Potential Virulence-Related Factors, *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7 177, (2017)
19. Josi C et al : Large-Scale Analysis of the *Mycoplasma bovis* Genome Identified Non-essential, Adhesion- and Virulence-Related Genes, *Frontiers in microbiology*, 10 2085 (2019)
20. Anwar K et al : Two dimensional gel electrophoresis (2-DE) for high-throughput proteome analyses of *Mycoplasma bovis*, *Acta biochimica Polonica*, 66, 3 (2019)
21. Wang Y et al : iTRAQ-based proteomic analysis of *Mycoplasma bovis* NM-28 strain from two generations for vaccine screening, *Vaccine*, 38, 549-561 (2020)
22. Chen S et al : Differential Immunoreactivity to Bovine Convalescent Serum Between *Mycoplasma bovis* Biofilms and Planktonic Cells Revealed by Comparative Immunoproteomic Analysis, *Frontiers in microbiology*, 9, 379 (2018)
23. Rosengarten R et al : Antigen heterogeneity among isolates of *Mycoplasma bovis* is generated by high-frequency variation of diverse membrane surface proteins, *Infection and immunity*, 62, 5066-5074 (1994)
24. Zou X et al : Molecular Cloning and Characterization of a Surface-Localized Adhesion Protein in *Mycoplasma bovis* Hubei-1 Strain, *PLoS ONE*, 8(7), e69644 (2013)
25. Gao X et al : Fructose-1,6-bisphosphate aldolase of *Mycoplasma bovis* is a plasminogen-binding adhesin, *Microbial pathogenesis*, 124, 230-237 (2018)
26. Guo Y et al : TrmFO, a Fibronectin-Binding Adhesin of *Mycoplasma bovis*, *Int J Mol Sci*, 18, 1732 (2017).
27. Zhao G et al : *Mycoplasma bovis* NADH oxidase functions as both a NADH oxidizing and O₂ reducing enzyme and an adhesin, *Sci Rep*, 7, 44 (2017).
28. Song Z et al : α -Enolase, an Adhesion-Related Factor of *Mycoplasma bovis*, *PLoS ONE*, 7(6), e38836 (2012)
29. Khan L et al : Hydrogen Peroxide Production by *Mycoplasma bovis* and *Mycoplasma agalactiae* and Effect of In Vitro Passage on a *Mycoplasma bovis* Strain Producing High Levels of H₂O₂, *Vet Res Commun*, 29, 181-188 (2005)
30. McAuliffe L et al : Biofilm formation by *mycoplasma* species and its role in environmental persistence and survival, *Microbiology*, 152, 913-922 (2006)
31. Justice-Allen A et al : Survival and replication of *Mycoplasma* species in recycled bedding sand and association with mastitis on dairy farms in Utah, *Journal of Dairy Science*, 93 192-202 (2010)
32. Gondaira S et al : *Mycoplasma bovis* escapes bovine neutrophil extracellular traps, *Veterinary microbiology*, 199, 68-73 (2017)
33. Mitiku F et al : The major membrane nuclease MnuA degrades neutrophil extracellular traps induced by *Mycoplasma bovis*, *Veterinary microbiology*, 218, 13-19 (2018)
34. Khodakaram-Tafti A, A López : Immunohistopathological findings in the lungs of calves naturally infected with *Mycoplasma bovis*, *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 51, 10-14 (2004)
35. Hananeh WM et al : *Mycoplasma bovis* arthritis and pneumonia in calves in Jordan: An emerging disease, *Veterinary world*, 11, 1663-1668 (2018)
36. van der Merwe J et al, Invasion of bovine peripheral blood mononuclear cells and erythrocytes by *Mycoplasma bovis*, *Infection and immunity*, 78, 4570-4578 (2010)
37. Josi C et al : Bovine Epithelial in vitro Infection Models for *Mycoplasma bovis*, *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 329 (2018)
38. Bürki S et al : Invasion and persistence of *Mycoplasma bovis* in embryonic calf turbinate cells, *Veterinary research*, 46, 53 (2015)
39. Nunoya T et al : Intracellular Localization of

- Mycoplasma bovis* in the Bronchiolar Epithelium of Experimentally Infected Calves, *Journal of comparative pathology*, 176, 14–18 (2020)
40. Chen Xi et al : P27 (MBOV_RS03440) is a novel fibronectin binding adhesin of *Mycoplasma bovis*, *International journal of medical microbiology*, 308, 848–857 (2018)
 41. Gondaira S et al : Cytokine mRNA profiling and the proliferative response of bovine peripheral blood mononuclear cells to *Mycoplasma bovis*, *Veterinary immunology and immunopathology*, 165, 45–53 (2015)
 42. Gondaira S et al : Innate immune response of bovine mammary epithelial cells to *Mycoplasma bovis*, *Journal of veterinary science*, 19, 79–87 (2018)
 43. Nishi K et al : Effect of *Mycoplasma bovis* on expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases mRNA in bovine synovial cells, *Veterinary immunology and immunopathology*, 216, 109920 (2019)
 44. Nishi K et al : *Mycoplasma bovis* induces matrix metalloproteinase-3 expression in bovine synovial cells via up-regulation of interleukin-1 β expression in mononuclear cells, *Veterinary immunology and immunopathology*, 227, 110057 (2020)
 45. Wang Y et al : *Mycoplasma bovis*-derived lipid-associated membrane proteins activate IL-1 β production through the NF- κ B pathway via toll-like receptor 2 and MyD88, *Developmental and comparative immunology*, 55, 111–118 (2016)
 46. Maina T et al : *Mycoplasma bovis* delay in apoptosis of macrophages is accompanied by increased expression of anti-apoptotic genes, reduced cytochrome C translocation and inhibition of DNA fragmentation, *Veterinary immunology and immunopathology*, 208, 16–24 (2019)
 47. Gondaira S et al : Immunosuppression in Cows following Intramammary Infusion of *Mycoplasma bovis*, *Infection and immunity*, 88, 3 (2020)
 48. Goto et al : Increase of cells expressing PD-1 and PD-L1 and enhancement of IFN- γ production via PD-1/PD-L1 blockade in bovine mycoplasmosis, *Immunity, inflammation and disease*, 5, 355–363 (2017)
 49. Suleman M et al : *Mycoplasma bovis*-Induced Inhibition of Bovine Peripheral Blood Mononuclear Cell Proliferation Is Ameliorated after Blocking the Immune-Inhibitory Programmed Death 1 Receptor, *Infection and immunity*, 86, 3 e00921–17 (2018)
 50. Cai HY et al : Changes in antimicrobial susceptibility profiles of *Mycoplasma bovis* over time, *Canadian journal of veterinary research*, 83, 34–41 (2019)
 51. Becker C et al : Loss of diversity within *Mycoplasma bovis* isolates collected in France from bovines with respiratory diseases over the last 35 years, *Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 33, 118–126 (2015)
 52. Sato T et al : *Mycoplasma bovis* isolates from dairy calves in Japan have less susceptibility than a reference strain to all approved macrolides associated with a point mutation (G748A) combined with multiple species-specific nucleotide alterations in 23S rRNA, *Microbiology and immunology*, 61, 215–224 (2017)
 53. Heuvelink A et al : Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from veal calves and dairy cattle in the Netherlands, *Veterinary microbiology*, 189 1–7 (2016)
 54. Klein U et al : New antimicrobial susceptibility data from monitoring of *Mycoplasma bovis* isolated in Europe, *Veterinary microbiology*, 238 (2019)
 55. Dudek K et al : Preliminary study on the effects of enrofloxacin, flunixin meglumine and pegbovigrastim on *Mycoplasma bovis* pneumonia, *BMC veterinary research*, 15 371 (2019)
 56. Kong LC et al : Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of macrolide resistance of *Mycoplasma bovis* isolates from multiple provinces in China, *The Journal of veterinary medical science*, 78, 293–296 (2016)
 57. Kawai K et al : Antimicrobial susceptibilities of *Mycoplasma* isolated from bovine mastitis in Japan, *Animal science journal*, 85, 96–99 (2014)
 58. Sato T et al : Amino acid substitutions in GyrA and ParC are associated with fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma bovis* isolates from Japanese dairy calves, *J Vet Med Sci*, 75, 1063–1065 (2013)
 59. Hata E et al : Relationship between Antimicrobial Susceptibility and Multilocus Sequence Type of *Mycoplasma bovis* Isolates and Development of a Method for Rapid Detection of Point Mutations Involved in Decreased Susceptibility to Macrolides, Lincosamides, Tetracyclines, and Spectinomycin, *Applied and environmental microbiology*, 85, 13 (2019)
 60. Haapala V et al : Semen as a source of *Mycoplasma bovis* mastitis in dairy herds, *Veterinary microbiology*

- gy, 216 (2018)
61. Hazelton MS et al : Isolation of *Mycoplasma* spp. and serological responses in bulls prior to and following their introduction into *Mycoplasma bovis*-infected dairy herds, Journal of dairy science, 101, 7412-7424 (2018)
 62. Gille L et al : The presence of *Mycoplasma bovis* in colostrum, Veterinary research 51, 54 (2020)
 63. Stabel JR et al : Destruction of Mycobacterium paratuberculosis, Salmonella spp., and *Mycoplasma* spp. in raw milk by a commercial on-farm high-temperature, short-time pasteurizer, Journal of dairy science, 87, 7 (2004)
 64. Higuchi H et al : *Mycoplasma* species isolated from intramammary infection of Japanese dairy cows, The Veterinary record 172, 557 (2013)
 65. Higuchi H et al : Prevalence of *Mycoplasma* species in bulk tank milk in Japan, The Veterinary record vol, 169, 442 (2011)
 66. Murai K, and Hidetoshi H : Prevalence and risk factors of *Mycoplasma bovis* infection in dairy farms in northern Japan, Research in veterinary science, 123, 29-31 (2019)
 67. Aebi M et al : *Mycoplasma bovis* infections in Swiss dairy cattle: a clinical investigation, Acta veterinaria Scandinavica, 57, 10 (2015)
 68. Kanci A et al : Reproduction of respiratory mycoplasmosis in calves by exposure to an aerosolised culture of *Mycoplasma bovis*, Veterinary microbiology, 210, 167-173 (2017)
 69. Anne R et al : *Mycoplasma bovis* investigations in cattle, Vet Rec, 183(8), 256-258 (2018)
 70. Gille L et al : Use of a breeding bull and absence of a calving pen as risk factors for the presence of *Mycoplasma bovis* in dairy herds, Journal of dairy science, 101, 8284-8290 (2018)
 71. Vähänikkilä N et al : Characterisation of the course of *Mycoplasma bovis* infection in naturally infected dairy herds, Vet Microbiol, 231, 107-115 (2019)
 72. Higuchi H et al : A simplified PCR assay for fast and easy mycoplasma mastitis screening in dairy cattle, Journal of veterinary science, 12, 191-3 (2011)
 73. Prysliak T et al : Th-17 cell mediated immune responses to *Mycoplasma bovis* proteins formulated with Montanide ISA61 VG and curdlan are not sufficient for protection against an experimental challenge with *Mycoplasma bovis*, Vet Immunol Immunopathol, 197, 7-14 (2018)

Bovine mycoplasmosis

Satoshi Gondaira, Hidetoshi Higuchi

*Animal Health Lab., Department of Veterinary Medicine, School of Veterinary Medicine,
Rakuno Gakuen University*

ABSTRACT *Mycoplasma* infectious diseases in cattle, especially *Mycoplasma bovis* are one of the most important pathogens in the livestock industry. Regarding the pathogenicity of *M. bovis*, recent technological innovations have actively carried out whole-genome analysis to clarify the pathogenic factors at the gene level, and further, proteome analysis has revealed pathogenic proteins.

Regarding the host's immune response by *M. bovis*, pro-inflammatory cytokines are produced from leukocytes, bovine mammary epithelial cells, and synovial cells and play an important role in worsening of condition. In addition, *M. bovis* affects the functional expression of the host, regulates cell death, and induces immune exhaustion of the host.

Regarding treatment and prevention strategies, since antimicrobial resistance *M. bovis* have been isolated in Japan, careful use of antibiotics is required. The risk factors for *M. bovis* infectious disease have been clarified by epidemiological studies, and preventive measures by *M. bovis* specific detection tests under an appropriate management are important.

—**Key Words** : *Mycoplasma bovis*, virulence factors, immune response, immunosuppressive mechanism, preventive hygiene