

総説

マイコプラズマの関節内における巧みな生存戦略

西 航司

北海道農業共済組合 オホーツク統括センター 紋別家畜診療所
北海道紋別市渚滑町4丁目130番
kouji_nishi_rr@nosai-do.or.jp
080-2874-4369

【要約】

Mycoplasma bovis (*M. bovis*) はウシに重篤な乳房炎、肺炎、中耳炎および関節炎を引き起こし、抗生物質による治療も奉効しないため、世界的に問題視されている病原体である。*M. bovis* による関節炎を呈した子牛は、重度の跛行や起立困難などの臨床症状を示し、慢性化すると軟骨組織の破壊が認められる。これらの病態は *M. bovis* の刺激を受けた滑膜細胞（関節の免疫を担当する細胞）と関節液に含まれる白血球が炎症性サイトカインや基質分解酵素を過剰に産生し、激しい炎症を誘起することで引き起こされる。*M. bovis* はリンパ球および単球の疲弊化、細胞死の調節そして好中球由来殺菌物質（NETs）の分解など様々な免疫回避機能を有することが知られている。さらに、*M. bovis* は滑膜細胞に侵入することがわかり、それは細胞が栄養を取り込むための経路であるエンドサイトーシスを利用していることが報告されている。これらの機能は、*M. bovis* による感染症が難治性を示す原因になっているものと推察される。今後、*M. bovis* の細菌学的な特徴を明らかにしていくことで、マイコプラズマ感染症に対する有効なワクチン開発や治療技術の構築が可能になるだろう。

キーワード：*Mycoplasma bovis*、関節炎、滑膜細胞、細胞内侵入

はじめに

マイコプラズマは Tenericutes 門 Mollicutes 綱に属し、その大きさは 0.2 から 1.0 μm の最も小さい真正細菌である [24]。現在までに約 190 種のマイコプラズマが同定され、動物、昆虫および植物など広い宿主域を有することが知られている [25]。ウシから分離されるマイコプラズマは約 30 菌種報告されており、それらは乳房炎、肺炎、中耳炎および関節炎を引き起こす [18, 19]。その中でも、*Mycoplasma bovis* (*M. bovis*) による感染症は重篤な病態を引き起こすことが知られている [7, 13, 16] (図 1)。

M. bovis は 1961 年にウシの乳房炎乳汁から分離および同定され、近年、日本国内においてもその報告件数は増加している [12, 26]。*M. bovis* に感染したウシは重篤な臨床症状を示し、抗生物質による治療も奉効しないため、淘汰対象になる症例が多い [6, 7]。2018 年には、ニュージーランドで *M. bovis* の感染が拡大し 12 万 6 千頭のウシが殺処分される等甚大な経済損失を招いた [27]。このように *M. bovis* による感染症は世界的に問題視されているものの、その病態については未だ不明な点が多く、効果的なワクチンの開発や有効な治療技術の構築には至っていない。

M. bovis による関節炎を呈した子牛は、重度の跛行や起立困難などの臨床症状を示し [6, 7, 17]、罹患関節では激しい炎症反応により軟骨

投稿：2022年9月28日

受理：2022年9月28日

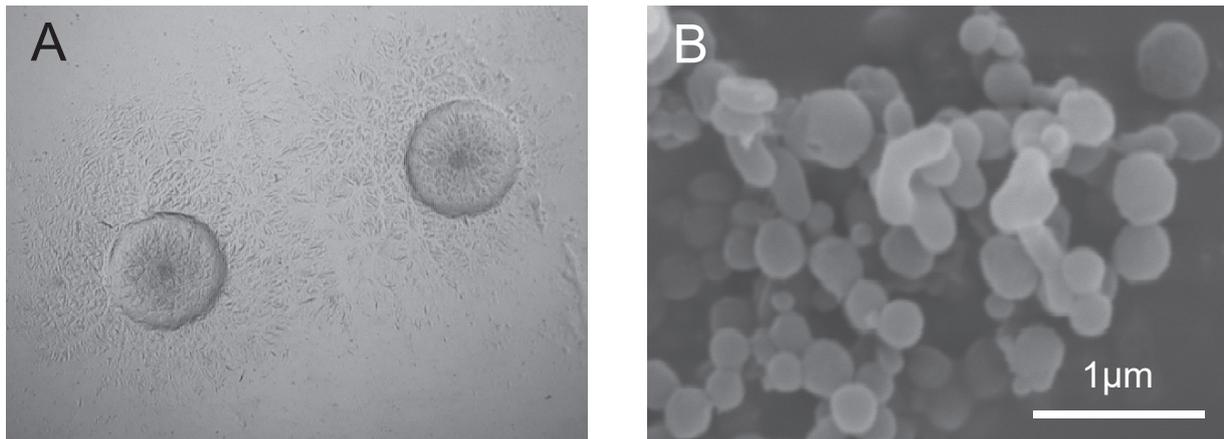


図1 *Mycoplasma bovis* の形態学的特徴
A: 実体顕微鏡、B: 走査型電子顕微鏡下における観察

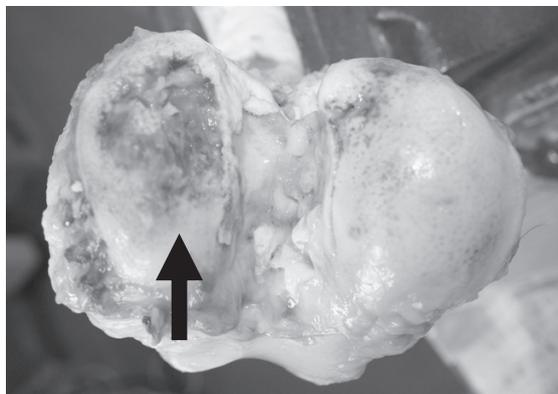


図2 マイコプラズマ関節炎罹患子牛の罹患関節部位における軟骨破壊

組織の破壊が認められる [7] (図2)。これまでマイコプラズマ関節炎に関する症例報告はいくつか存在するものの、その病態形成メカニズムについては明らかにされてこなかった。それはマイコプラズマ関節炎のみならず、他の病原細菌による関節炎でも同様であり、ウシ関節の免疫応答は不明な点が多い。さらに、関節炎の中でもマイコプラズマ関節炎は抗生物質による治療が奉公しにくい。これらの背景から、我々はマイコプラズマ関節炎に罹患した子牛の関節組織を解析、さらに関節内の免疫を担当する「滑膜細胞」の *M. bovis* に対する免疫応答を解析し、マイコプラズマ関節炎の病態形成メカニズムの解明を試みた。本稿では我々が得た知見の中で、ウシの関節における *M. bovis* に対する免疫応答と、*M. bovis* の有する機能戦略について紹介する。

I. 関節の免疫応答

関節腔には、関節包を内張りする「滑膜細胞」、骨の形成に関わる「軟骨細胞」、関節液に含まれる「白血球」などが存在し、これらの細胞が免疫応答を担っている。特に、滑膜細胞は炎症性サイトカインの産生能が強く、関節炎の病態メカニズムを語るには欠かせない存在である。滑膜細胞には、線維芽細胞様滑膜細胞 (Fibroblast-like synoviocytes: FLS) とマクロファージ様滑膜細胞 (Macrophage-like synoviocytes: MLS) の2種類が存在し、関節内において両者ともに重要な働きを担う。しかし MLS は増殖能力が乏しいことから実験室内では扱いにくく、多くの研究者は FLS を用いて機能解析を行う。本稿でも、この FLS を対象に解析した研究データを紹介したい (以降記載する滑膜細胞は FLS のことを指す)。

ヒトの関節リウマチにおいて抗原刺激をうけた滑膜細胞は、白血球の遊走に関わるケモカイン、血管透過性亢進に関与するサイトカイン、さらに軟骨や線維素などの基質を分解する酵素のマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMPs) を産生し、関節組織の損傷を引き起こすことが知られている [1]。さらに、関節に遊走された好中球やリンパ球は滑膜細胞と相互作用し、より過剰な炎症反応を誘起する [2, 4]。滑膜細胞は関節炎の病態形成において中心的な役割を果たし、この細胞の免疫機能を明らかにすることは病態解明において重要である。

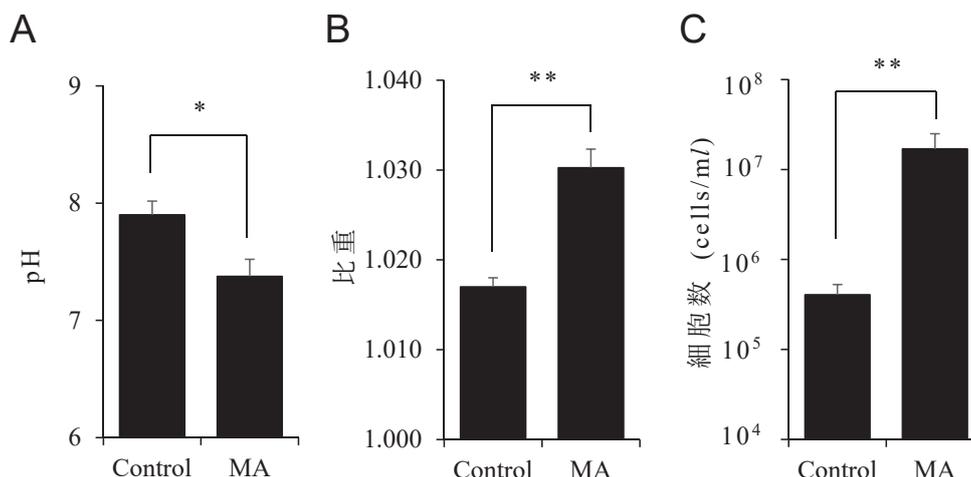


図3 健康な子牛 (Control) とマイコプラズマ関節炎罹患子牛 (MA) の関節液の性状
A: pH、B: 比重、C: 細胞数、Control = 11頭、MA = 11頭、*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$
Nishi K., et al. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2019を改変



図4 マイコプラズマ関節炎罹患子牛の滑膜組織の病理組織像 (HE 染色、*: 乾酪壊死巣)

II. マイコプラズマ関節炎罹患子牛の病態解析

1. 臨床症状および病理所見

マイコプラズマ関節炎に罹患した子牛では関節液の増量および滑膜組織の肥厚に伴い、罹患関節が腫脹する。この関節液の性状は健常時と異なり、pHの低下、比重の増加および細胞数(好中球)の増加を示す(図3) [20]。これらの変化は、感染性関節炎の特徴的な変化であり、マイコプラズマ関節炎も例外ではない。この滑膜組織を顕微鏡で観察すると、マイコプラズマ肺炎で特徴とされる乾酪壊死層がいくつも観察され(図4)、これは *M. bovis* によって激しい炎症が誘起されたことを示すデータである。

2. 滑膜組織および関節液のサイトカイン産生能

マイコプラズマ関節炎罹患子牛の関節液に含まれるタンパク質の発現量を解析すると、関節炎の病態形成に重要なインターロイキン1 β (IL-1 β) および IL-6 や、1型および3型免疫応答に関与する IL-12 および IL-17、そして軟骨分解酵素である MMP-1 および MMP-3 が著しく高い値を示した [22] (図5)。次に、滑膜組織および関節液に含まれる細胞(白血球)の遺伝子発現量を解析すると、健康な子牛と比較して IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、MMP-1 および MMP-3 が著しく高い値を示した [20, 22]。これらのサイトカインおよび MMPs は、ヒトの関節リウマチでも病態形成に重要なこと報告されている [1, 14]。マイコプラズマ関節炎においても炎症性サイトカインおよび MMPs が病態形成に関与しており、それらは滑膜組織および関節液の細胞から産生されていることが強く示唆された。つまり、滑膜組織および関節液の細胞が *M. bovis* に感染することで過剰にサイトカインや MMPs を産生し、閉鎖空間である関節腔に蓄積したこれら炎症産物が関節炎の病態を進行させていると考えられる。

3. 滑膜培養細胞の *M. bovis* に対する免疫応答能

子牛の関節(手根関節)から滑膜組織を採取し、実験室内にて滑膜細胞を分離および培養した。この細胞に *M. bovis* を感染させても、細胞

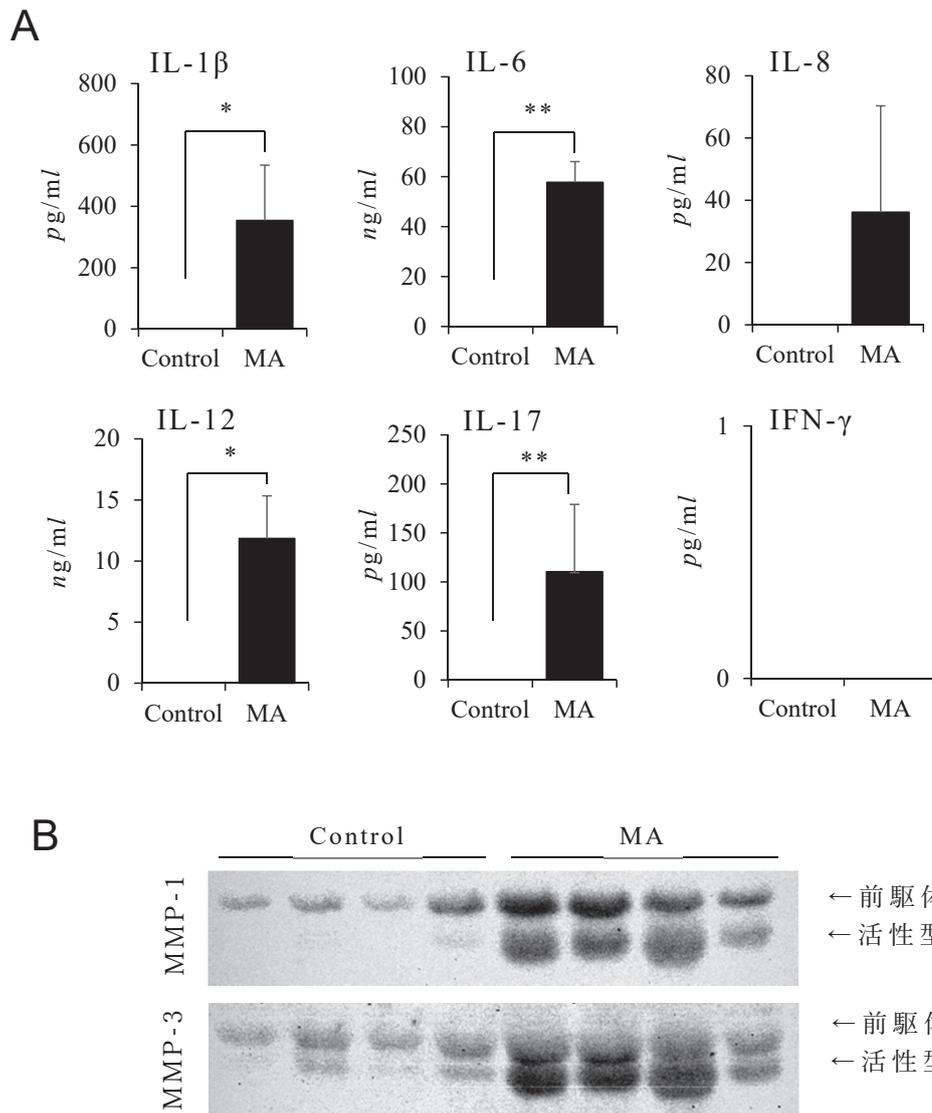


図5 健康な子牛 (Control) とマイコプラズマ関節炎罹患子牛 (MA) の関節液のサイトカインおよび MMPs 発現量

A: ELISA (Control = 5 頭、MA = 7 頭)、B: ウェスタンブロット解析 (Control = 4 頭、MA = 4 頭)、
*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$

Nishi K., et al. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2020 を改変

死は誘導されず形態学的な変化も示さなかった。しかし、興味深いことに *M. bovis* に感染した滑膜細胞に細胞死の誘導剤を添加したところ、非感染細胞と比べて細胞死の誘導率が有意に減少した (図 6: 未公開データ)。つまり、*M. bovis* に感染した滑膜細胞は細胞死へのストレスに耐性を示すようになったのである。これは後に解説する *M. bovis* の細胞侵入性と関連があるかもしれない。

M. bovis の感染が滑膜細胞の炎症性サイトカインの遺伝子発現量に及ぼす影響を解析したと

ころ、感染多重度 (細胞 1 個に対する菌の数: MOI) わずか 0.1 で、IL-6 および IL-8 が著しく増加した (未刺激の細胞と比較して約 100 倍)。これまでの研究で、乳腺の細胞、リンパ球および単球は *M. bovis* の刺激を受けても炎症性サイトカインをほとんど産生しないことが報告されている [8, 10]。しかもこの時の *M. bovis* の MOI は 1000 であり、我々が実施した試験の一万倍強い刺激である。この結果から推測するに、関節から分離した滑膜細胞は *M. bovis* の刺激に敏感であり、炎症を誘発しやすいことが考

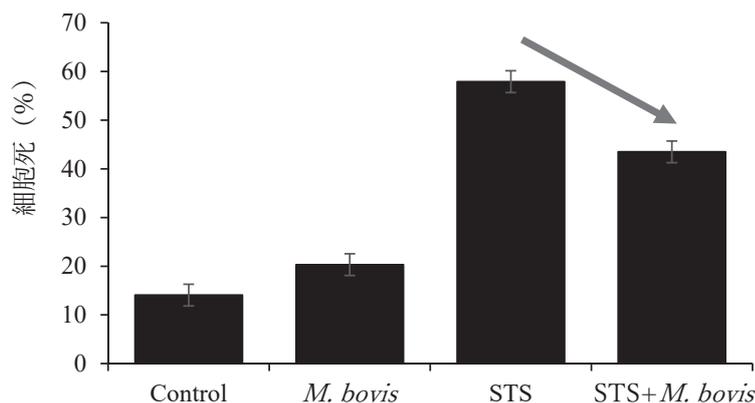


図6 *Mycoplasma bovis*が滑膜細胞の細胞死に及ぼす影響 (STS:細胞死誘導剤)

えられる。

滑膜細胞に更に強い刺激、MOI1000の*M. bovis*を感染させ炎症性サイトカインおよびMMPsの遺伝子発現量を解析した[20, 21]。その結果、Ⅱの2「滑膜組織および関節液のサイトカイン産生能」で紹介した炎症性サイトカインおよびMMPsの増加が認められ、滑膜細胞の過剰な炎症反応が確認された。さらに我々は関節内環境を想定し、*M. bovis*を直接滑膜細胞に感染させるのではなく、*M. bovis*を単核球に感染させ、その単核球の培養液(*M. bovis*を除去したもの)を滑膜細胞に添加した[20]。これは、*M. bovis*の感染により単核球が分泌した物質で滑膜細胞を刺激しており、単核球が滑膜細胞に及ぼす影響を評価することができる。*M. bovis*の直接刺激でも炎症性サイトカインやMMPsは強く誘導されたが、単核球が分泌した物質で滑膜細胞を刺激すると、さらに強力な発現誘導が引き起こされた。これは、関節内において滑膜細胞と*M. bovis*の一対一の関係性のみならず、そこに関節液中の単核球が存在することで炎症反応が進行しやすいことを示すデータである。このように、関節炎の病態形成には滑膜細胞と関節液中の細胞の*M. bovis*に対する免疫応答が重要であることが示唆された。

Ⅲ. *M. bovis*の生存戦略

1. *M. bovis*の免疫回避機能

マイコプラズマ関節炎のみならず、*M. bovis*によるマイコプラズマ感染症は抗生物質による治療が奉公せず、難治性を示す症例が多い。多くの研究者が説くには、これは*M. bovis*の生体内における生存戦略に起因するものとされてい

る[3]。前項までに解説した通り、*M. bovis*は関節内で激しい炎症反応を引き起こすが、末梢血の単核球や乳腺の細胞においてはほとんどサイトカイン産生を誘導しない。これは*M. bovis*が各細胞の免疫機能を抑制(疲弊化という)することで、生体から排除されるのを防いでいる[11]。また、*M. bovis*の感染源である組織に好中球が遊走しても、*M. bovis*は好中球の細胞死を誘導し[15]、さらに好中球由来の抗菌性物質(Neutrophil extracellular traps: NETs)を分解することで再び宿主免疫から回避する[9]。このように*M. bovis*はいくつもの免疫回避機能を有しており、これらを駆使することで生体内での持続感染を可能にしていることが考えられる。そんな中、我々が注目した機能が細胞侵入性である。

2. 細胞への付着および侵入性

一般細菌やウイルスにおいても、宿主細胞に侵入する病原体は数多く存在する[5]。これらの病原体は細胞内で増殖し、さらに細胞外における抗生物質や免疫機能からの回避により持続感染を可能にする。*M. bovis*においても、宿主細胞に侵入することが報告されているものの、その研究データは非常に少なく、メカニズムは明らかにされてこなかった。そこで我々は滑膜細胞を用いて、*M. bovis*の関節環境における細胞侵入メカニズムを解明し、マイコプラズマ関節炎のさらなる病態解明を試みた[23]。

*M. bovis*を滑膜細胞に感染させ、15、30、60および180分培養し、蛍光顕微鏡で観察すると、感染時間の増加とともに*M. bovis*の滑膜細胞に付着する数が増加した。一方、*M. bovis*を熱お

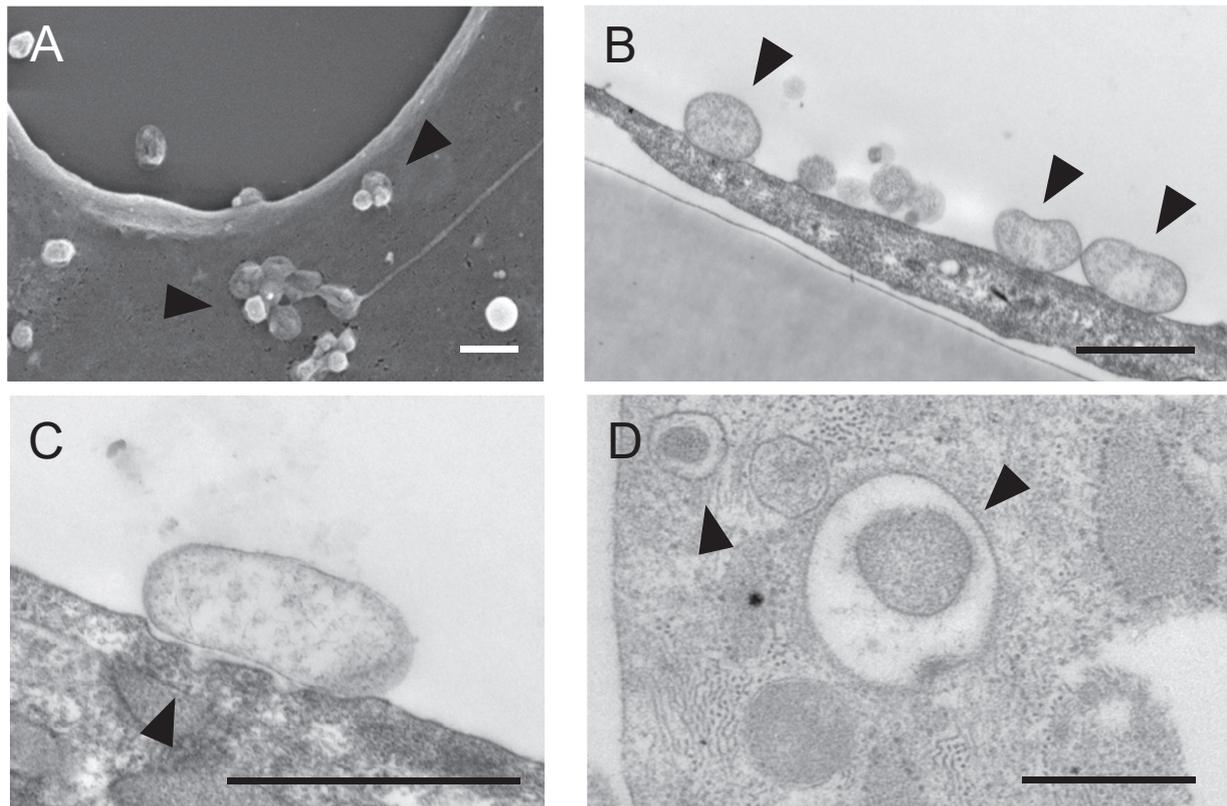


図7 *M. bovis*に感染した滑膜細胞の超微形態像

A: 走査型電子顕微鏡、B-D: 透過型電子顕微鏡観察像、スケール: 1 μ m

Nishi K., et al. *Vet. Microbiol.* 2021 を改変

よびホルマリン処理によって死滅させると付着能は著しく減弱した。これらの結果から、*M. bovis* の付着および侵入性は生菌であることが重要と考えられる。さらに電子顕微鏡にて解析すると、細胞に付着する *M. bovis* と (図 7ABC)、細胞内に存在する *M. bovis* の観察に成功した (図 7D 矢頭)。このことから *M. bovis* は滑膜細胞に侵入し、関節内の免疫や抗生物質から回避していると推察される。さらに前項 II-3 で解説したとおり *M. bovis* は滑膜細胞の細胞死に対するストレス耐性を上昇させる。筆者の想像であるが、これは *M. bovis* が細胞死を抑制することで、滑膜細胞を隠れ家として長時間利用するための巧みな戦略なのかもしれない。さらに *M. bovis* の付着部位で陥凹した膜構造や (図 7C 矢頭)、細胞小胞内に *M. bovis* が観察されたことは興味深い点である (図 7D 矢頭)。これらは *M. bovis* が栄養取り込み機構であるエンドサイトーシスを利用して細胞に侵入している可能性を示すものである。

3. エンドサイトーシスを利用した細胞侵入

エンドサイトーシスとは、細胞が栄養を外から取り込むための輸送経路であり、物質によってその経路は使い分けられている。細胞内寄生菌として知られるサルモネラ属菌や、増殖する上で細胞に侵入することが不可欠なウイルスなどはエンドサイトーシスを利用している [5]。我々は、*M. bovis* もそれらの経路を利用して細胞に侵入していると推察し、研究を展開した。

滑膜細胞に *M. bovis* を感染させたのちに、エンドサイトーシス小胞を構成するタンパク質と *M. bovis* を蛍光顕微鏡で観察すると、*M. bovis* とエンドサイトーシス小胞構成タンパク質の局在一致が認められた [23]。これは、*M. bovis* がエンドサイトーシス小胞に取り囲まれていることを示唆するものである。さらにエンドサイトーシスの阻害薬を滑膜細胞に添加し *M. bovis* を感染させると、細胞に内在する *M. bovis* の数が有意に減少した。これらの結果から、*M. bovis* はエンドサイトーシスを細胞侵入経路の一つとして利用している可能性が強く示唆され

た。

IV. まとめ

M. bovis はマイコプラズマ関節炎の主たる病原体であり、罹患関節の腫脹や軟骨組織の破壊を引き起こす。これらの病態には、*M. bovis* に感染した滑膜細胞や関節液の細胞から過剰に産生される炎症性サイトカインや MMPs が強く関与している。*M. bovis* は、宿主免疫の疲弊化や細胞死の調節、抗菌性物質の分解、そして宿主細胞への侵入など、様々な免疫回避機能を駆使することで持続感染を可能にしていることが考えられる。これはおそらく、関節炎の他に、乳房炎、肺炎および中耳炎でも同様の動態を示していることが推察される。マイコプラズマ感染症に対する有効な治療技術を構築していくには、どのように病態が形成され、*M. bovis* はどのような細菌学的な特徴を有し、そしてそれをどう利用しているのか、正確に把握した上で対策を練る必要があるだろう。本稿がその一助となることを願う。

引用文献

- [1] Bartok, B. and Firestein, G. S. 2010. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.* 233: 233-255.
- [2] Bombara, M. P., Webb, D. L., Conrad, P., Marlor, C. W., Sarr, T., Ranges, G. E., Aune, T. M., Greve, J. M. and Blue, M. L. 1993. Cell contact between T cells and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 54: 399-406.
- [3] Bürki, S., Frey, J. and Pilo, P. 2015. Virulence, persistence and dissemination of *Mycoplasma bovis*. *Vet. Microbiol.* 179: 15-22.
- [4] Carmona-Rivera, C., Carlucci, P. M., Moore, E., Lingampalli, N., Uchtenhagen, H., James, E., Liu, Y., Bicker, K. L., Wahamaa, H., Hoffmann, V., Catrina, A. I., Thompson, P., Buckner, J. H., Robinson, W. H., Fox, D. A. and Kaplan, M. J. 2017. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Sci. Immunol.* 2.
- [5] Case, H. B., Mattock, D. S. and Dickenson, N. E. 2018. Shutting Down Shigella Secretion: Characterizing Small Molecule Type Three Secretion System ATPase Inhibitors. *Biochemistry* 57: 6906-6916.
- [6] Desrochers, A. and Francoz, D. 2014. Clinical management of septic arthritis in cattle. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 30: 177-203, vii.
- [7] Gagea, M. I., Bateman, K. G., Shanahan, R. A., van Dreumel, T., McEwen, B. J., Carman, S., Archambault, M. and Caswell, J. L. 2006. Naturally occurring *Mycoplasma bovis*-associated pneumonia and polyarthritis in feedlot beef calves. *J. Vet. Diagn. Invest.* 18: 29-40.
- [8] Gondaira, S., Higuchi, H., Iwano, H., Nakajima, K., Kawai, K., Hashiguchi, S., Konnai, S. and Nagahata, H. 2015. Cytokine mRNA profiling and the proliferative response of bovine peripheral blood mononuclear cells to *Mycoplasma bovis*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 165: 45-53.
- [9] Gondaira, S., Higuchi, H., Nishi, K., Iwano, H. and Nagahata, H. 2017. *Mycoplasma bovis* escapes bovine neutrophil extracellular traps. *Vet. Microbiol.* 199: 68-73.
- [10] Gondaira, S., Higuchi, H., Iwano, H., Nishi, K., Nebu, T., Nakajima, K. and Nagahata, H. 2018. Innate immune response of bovine mammary epithelial cells to *Mycoplasma bovis*. *J. Vet. Sci.* 19: 79-87.
- [11] Goto, S., Konnai, S., Okagawa, T., Nishimori, A., Maekawa, N., Gondaira, S., Higuchi, H., Koiwa, M., Tajima, M., Kohara, J., Ogasawara, S., Kato, Y., Suzuki, Y., Murata, S. and Ohashi, K. 2017. Increase of cells expressing PD-1 and PD-L1 and enhancement of IFN- γ production via PD-1/PD-L1 blockade in bovine mycoplasmosis. *Immun. Inflamm. Dis.* 5: 355-363.
- [12] Higuchi, H., Iwano, H., Gondaira, S., Kawai, K. and Nagahata, H. 2011. Prevalence of *Mycoplasma* species in bulk tank milk in Japan. *Vet. Rec.* 169: 442.
- [13] Houlihan, M. G., Veenstra, B., Christian, M. K., Nicholas, R. and Ayling, R. 2007. Mastitis and arthritis in two dairy herds caused by *Mycoplasma bovis*. *Vet. Rec.* 160: 126-127.
- [14] Jeong, J. G., Kim, J. M., Cho, H., Hahn, W., Yu, S. S. and Kim, S. 2004. Effects of IL-1 β on gene expression in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 324: 3-7.
- [15] Jimbo, S., Suleman, M., Maina, T., Prysliak, T., Mulongo, M. and Perez-Casal, J. 2017. Effect of *Mycoplasma bovis* on bovine neutrophils. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 188: 27-33.
- [16] Maeda, T., Shibahara, T., Kimura, K., Wada, Y., Sato, K., Imada, Y., Ishikawa, Y. and Kadota, K. 2003. *Mycoplasma bovis*-associated suppurative otitis media and pneumonia in bull calves. *J. Comp.*

- Pathol.* 129: 100-110.
- [17] Mahmood, F., Khan, A., Hussain, R., Khan, I. A., Abbas, R. Z., Ali, H. M. and Younus, M. 2017. Patho-bacteriological investigation of an outbreak of *Mycoplasma bovis* infection in calves - Emerging stealth assault. *Microb. Pathog.* 107: 404-408.
- [18] Maunsell, F. P., Woolums, A. R., Francoz, D., Rosenbusch, R. F., Step, D. L., Wilson, D. J. and Janzen, E. D. 2011. *Mycoplasma bovis* infections in cattle. *J. Vet. Intern. Med.* 25: 772-783.
- [19] Nicholas, R. A. 2011. Bovine mycoplasmosis: silent and deadly. *Vet. Rec.* 168: 459-462.
- [20] Nishi, K., Gondaira, S., Okamoto, M., Nebu, T., Koiwa, M., Ohtsuka, H., Murai, K., Matsuda, K., Fujiki, J., Iwano, H., Nagahata, H. and Higuchi, H. 2019. Effect of *Mycoplasma bovis* on expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases mRNA in bovine synovial cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 216: 109920.
- [21] Nishi, K., Gondaira, S., Okamoto, M., Watanabe, R., Hirano, Y., Fujiki, J., Iwano, H. and Higuchi, H. 2020. *Mycoplasma bovis* induces matrix metalloproteinase-3 expression in bovine synovial cells via up-regulation of interleukin-1 β expression in mononuclear cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 227: 110057.
- [22] Nishi, K., Gondaira, S., Okamoto, M., Matsuda, K., Sato, A., Kato, T., Sasagawa, M., Tanaka, T. and Higuchi, H. 2021. Inflammatory cytokine mRNA and protein levels in the synovial fluid of *Mycoplasma arthritis* calves. *J. Vet. Med. Sci.* 83: 31-35.
- [23] Nishi, K., Gondaira, S., Fujiki, J., Katagata, M., Sawada, C., Eguchi, A., Iwasaki, T., Iwano, H. and Higuchi, H. 2021. Invasion of *Mycoplasma bovis* into bovine synovial cells utilizing the clathrin-dependent endocytosis pathway. *Vet. Microbiol.* 253: 108956.
- [24] Razin, S., Yogev, D. and Naot, Y. 1998. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62: 1094-1156.
- [25] Rottem, S. 2003. Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiol. Rev.* 83: 417-432.
- [26] 草場信之, 安里章, 鈴木貴博, 三木渉, 木田克弥, 宮本明夫. 2014. 北海道における牛マイコプラズマ性乳房炎の発生とその疫学的考察. 日本獣医師会雑誌. 67:43-48.
- [27] 独立行政法人農畜産業振興機構大塚健太郎. 2018. 「マイコプラズマ・ボビス根絶のため、約 13 万頭の牛を殺処分へ」. (https://www.alic.go.jp/chosa-c/joho01_002227.html)

Ingenious survival strategy of *Mycoplasma* in joints

Koji Nishi

Hokkaido Agricultural Mutual Aid Association Okhotsk General Center Monbetsu Veterinary Clinic
4-130 shokotsu-cho, Monbetsu-shi, Hokkaido

[Abstract]

Mycoplasma bovis (*M. bovis*) is a destructive pathogen of beef and dairy cattle worldwide, and causes mastitis, pneumonia, and arthritis in cattle. These diseases can be difficult to cure with antibiotics. Calves suffering from *Mycoplasma* arthritis exhibit severe clinical symptoms such as lameness and swelling of the joints, and showed cartilage destruction in chronic cases. These pathological findings are caused by excessive inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases from synovial cells and synovial fluid cells, which are key cells of immune reaction in joints, stimulated with *M. bovis*. It is known that *M. bovis* induce immunosuppression in lymphocytes and monocytes, control apoptosis, and decompose neutrophil extracellular traps which are bactericidal substances. Additionally, we suggest that *M. bovis* could invade into synovial cells via endocytosis pathway. These functions are helpful in escape from host immune system and assume to cause persistent infection. In the future, clarifying the bacteriological characteristics of *M. bovis* will lead to the development of effective vaccines against *Mycoplasma* infections and establishment of therapeutic techniques.

Keywords: arthritis, cell invasion, *Mycoplasma bovis*, synovial cells