

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5793808号
(P5793808)

(45) 発行日 平成27年10月14日(2015.10.14)

(24) 登録日 平成27年8月21日(2015.8.21)

(51) Int.Cl.

F 1

C 1 2 N 1/20 (2006.01)
 A 6 1 K 39/002 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/20 Z N A A
 A 6 1 K 39/002
 A 6 1 P 31/04 1 7 1
 A 6 1 P 31/12 1 7 1
 A 6 1 P 33/00 1 7 1

請求項の数 27 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-507405 (P2012-507405)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月23日(2010.4.23)
 (65) 公表番号 特表2012-524548 (P2012-524548A)
 (43) 公表日 平成24年10月18日(2012.10.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/032149
 (87) 国際公開番号 W02010/124154
 (87) 国際公開日 平成22年10月28日(2010.10.28)
 審査請求日 平成25年4月16日(2013.4.16)
 (31) 優先権主張番号 61/172,543
 (32) 優先日 平成21年4月24日(2009.4.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

微生物の受託番号 ATCC PTA-9666
 微生物の受託番号 ATCC PTA-9667

(73) 特許権者 503345374
 ベーリンガー インゲルハイム フェトメ
 ディカ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ミズーリ州 64506
 -2002 セント ジョセフ ノース
 ベルト ハイウェイ 2621
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 弱毒化マイコプラズマ・ボビス株を含むワクチン及び弱毒化の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

弱毒化、非病原性M.ボビス細菌株であって、前記細菌が110回を超えて継代されており、
受託番号PTA-9666でATCCに寄託された弱毒化M.ボビス細菌株、受託番号PTA-9667でATCC
に寄託された弱毒化M.ボビス細菌株、および任意のその子孫弱毒化M.ボビス細菌株から成
る群から選択される、前記M.ボビス細菌株。

【請求項 2】

生ワクチンとして用いられたときの前記弱毒化、非病原性M.ボビス細菌株が、ワクチン
 非接種コントロール群の動物と比較して、死亡率および安楽死率を動物の群で少なくとも
 83%低下させる、請求項 1 に記載の弱毒化、非病原性M.ボビス細菌株。

【請求項 3】

生ワクチンとして用いられたときの前記弱毒化、非病原性M.ボビス細菌株が、前記ワク
 チンの1回の用量投与後にワクチン非接種コントロール群の動物と比較して、死亡率およ
 び安楽死率を動物の群で少なくとも56%低下させる、請求項 1 または 2 に記載の弱毒化、
 非病原性M.ボビス細菌株。

【請求項 4】

以下の工程を含むM.ボビスを弱毒化する方法：

- M.ボビス細菌を110回より多く継代して培養M.ボビス細菌を製造する工程；
- 培養M.ボビス細菌を得る工程；
- 工程b) で得たM.ボビス細菌をそれらの病原性および免疫原性について試験する工程；

および

d. 非病原性であるが、免疫原性であるM.ボビス細菌を増殖させて、弱毒化M.ボビス細菌を得る工程。

【請求項 5】

M.ボビス細菌がin vitroで継代される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

病原性試験が以下の工程を含む、請求項 4 または 5 に記載の方法：

- a. ウシを継代M.ボビス細菌に感染させる工程；および
- b. 前記感染させたウシをM.ボビス感染の臨床症状の発生についてモニターする工程。

【請求項 7】

免疫原性試験が以下の工程を含む、請求項 4 から 6 のいずれか 1 項に記載の方法：

- a. ウシを継代M.ボビス細菌に感染させる工程；および
- b. 前記感染させたウシでM.ボビスに対する液性抗体応答の発生をモニターする工程。

【請求項 8】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の弱毒化、非病原性M.ボビス細菌株のいずれかの生菌を含む免疫原性組成物。

【請求項 9】

1用量当たり1.0E7 CFUの弱毒化、非病原性M.ボビス細菌の生菌を含むことを特徴とする、請求項 8 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 10】

免疫原性組成物の1用量が1または2mLで処方される、請求項 8 または 9 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 11】

1回の用量投与のために処方される、請求項 8 から 10 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 12】

1回の用量投与後14日以内の免疫開始の刺激に有効である、請求項 8 から 11 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 13】

前記免疫原性組成物の1回の用量投与後少なくとも42日間の免疫刺激期間において有効である、請求項 8 から 12 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 14】

さらに、M.ボビス以外のウシの病原体によって引き起こされるウシの微生物学的感染の治療および/または予防に有効な、1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性を有する成分を含む、請求項 8 から 13 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 15】

M.ボビス以外のウシの病原体によって引き起こされるウシの前記微生物学的感染が、ウシウイルス性下痢 (BVDV)、パラインフルエンザ-3ウイルス (PI-3)、伝染性鼻気管炎ウイルス (IBR)、ウシ呼吸器合胞体ウイルス (BRV)、ウシヘルペスウイルス (BHV-1)、ウシロタウイルス、ウシエンテロウイルス (BEV)、ウシコロノウイルス (BCV)、ウシ狂犬病 (BR)、ウシパルボウイルス (BPV)、アデノウイルス、アストロウイルス、マンハイミア・ヘモリチカ (以前はパスツレラ・ヘモリチカ)、パスツレラ・ムルトシダ、ヘモフィルス・ソムヌス (ヒストフィルス・オビスおよびヘモフィルス・アグニ)、アクチノミセス (コリネバクテリウム)、アクチノミセス・ピオゲネス、クラミジア・プシッタシ、カンピロバクター・フィータス・ベネレアルリスおよびカンピロバクター・フィータス・フィータス (以前にはC.フィータス・インテスチナリス)、レプトスピラ・インターロガンズ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・ボモナ、およびレプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー (レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、ブルセラ・アボルタス、ブルセラ・スイスおよびブルセラ・メリテンシス、

10

20

30

40

50

リステリア・モノサイトゲネス、クラミジア・ブシッタシ、クロストリジウム・ショーベ
イ、クロストリジウム・セプチクム、クロストリジウム・ヘモリチクム、クロストリジウ
ム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンス、ク
ロストリジウム・テタニ、モラキセラ・ボビス、クレブシーラspp、クレブシーラ・ピニ
ューモニアエ、サルモネラ・チフィウム、サルモネラ・ニューポート、マイコバクテ
リウム・アビウム・パラツベルクローシス、クリプトスポリジウム・パルブム、クリプト
スポリジウム・ホミニス、スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ジス
ガラクチアエ、ストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・アガラクチアエ、
大腸菌、マイコプラズマspp、マイコプラズマ・ジスパー、およびウレアプラズマspp、ト
リトリコモナス・フィータス、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタ
グロフィテス、トリコフィトン・サルキソヴィー、ネオスポラ・カニナム（以前はトキシ
プラズマ・ゴンディー）、バベシア・ビゲミナおよびバベシア・ボビス（肺虫症）、並び
に前記の組合せから成る群から選択される1つまたは2つ以上の免疫原性成分によって引き
起こされる、請求項 1 4 に記載の免疫原性組成物。

10

【請求項 1 6】

ワクチンである、請求項 8 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の弱毒化、非病原性M.ボビス株の細菌を医薬的に
許容できる担体と混合する工程を含む、請求項 8 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の免疫原
性組成物を製造する方法。

20

【請求項 1 8】

請求項 8 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物の有効量を動物（ヒトを除く）
に投与する工程を含む、M.ボビスによって引き起こされる感染を治療または予防する方
法であって、前記治療または予防が、M.ボビス感染の徴候の緩和、M.ボビス感染の臨床徴
候の重症度または発生率の減少、M.ボビス感染に起因する動物（ヒトを除く）の死亡率の
減少、および前記の組合せから成る群から選択される、前記治療または予防方法。

【請求項 1 9】

請求項 8 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の免疫原性組成物を動物（ヒトを除く）に投与
する工程を含む、M.ボビス感染から生じる動物（ヒトを除く）の死亡率および／または安
楽死の発生率を減少させる方法。

30

【請求項 2 0】

前記死亡率が少なくとも56%低下する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

2用量が前記動物（ヒトを除く）に投与される、請求項 1 8 から 2 0 のいずれか 1 項に
記載の方法。

【請求項 2 2】

第二の用量が最初の投与の少なくとも10日後に投与される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

1回の用量のみが前記動物（ヒトを除く）に投与される、請求項 1 8 から 2 0 のいずれ
か 1 項に記載の方法。

40

【請求項 2 4】

免疫原性組成が1日齢の動物（ヒトを除く）に投与される、請求項 1 8 から 2 3 のいず
れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

2つまたは3つ以上の抗原をウシに同時投与する方法であって、前記方法が、請求項 1 か
ら 3 のいずれか 1 項に記載の弱毒化、非病原性M.ボビス抗原、およびM.ボビス以外のさら
に別のウシに関連する病原体によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有
効な1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性な成分を前記ウシに投与する工程を含
む、前記方法。

【請求項 2 6】

50

前記M.ボビス抗原および前記免疫学的に活性な成分が別々に投与される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

M.ボビス抗原およびM.ボビス以外のさらに別のウシに関連する病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性な成分を含む、2つまたは3つ以上の抗原が、1回の用量のみで前記ウシに投与される、請求項25に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願

本出願は米国仮特許出願61/172,543(2009年4月24日出願)の優先権を主張する。

配列表

本出願は、すでにEFS-Webを介して提出し、参照によりその全体が本明細書に含まれる配列表を含む。前記ASCIIコピー(2010年4月20日作製)は100118PC.txtと称され、サイズは103,856バイトである。

【0002】

本発明は、少なくとも110回継代した新規な弱毒化マイコプラズマ・ボビス細菌株に関する。さらにまた、本発明は、これら弱毒化M.ボビス細菌株のいずれかの生菌を含む免疫原性組成物、それらの製造、並びにM.ボビス感染の治療および予防のための使用、並びに他の動物用ワクチンおよび医薬との組合せも提供する。

20

【背景技術】

【0003】

マイコプラズマ・ボビス(*Mycoplasma bovis*(M.ボビス))は、マイコプラズマのより病原性の強い種の1つであると考えられ、世界中で顕著な経済的損失を引き起こす。マイコプラズマはあらゆる齢のウシに重篤な臨床的徴候を引き起こす。M.ボビスは、ウシで肺炎、乳房炎および関節炎を引き起こすことが判明しているもっとも常習的なマイコプラズマ病原体であり、その病因学的役割は、耳炎、角結膜炎、滑膜炎並びに雌牛および雄牛の繁殖障害とも関連する。マイコプラズマは細胞壁または細胞膜を欠くので、一般的にそれらは治療が困難である(細胞壁または膜の欠如は、一般的に用いられる数種類の広域抗生物質の治療に対してマイコプラズマを耐性にさせる)。マイコプラズマはほとんどのウイルスより大きく、さらに細胞に侵入することによってではなく、細胞表面に付着しそれらを破壊することによって組織細胞に損傷を与えるという点でウイルスと異なる。M.ボビスに感染した動物は免疫応答が低下し、M.ボビス感染の徴候(例えば発熱、抑うつ、食欲不振、呼吸困難、鼻汁および涙液排出、咳、くしゃみ、息切れ、ブーブーという鼻音、跛行および関節腫脹、乳房炎、中耳感染、流産、横臥および死)を表出することがある。この微生物は、不衛生で温かく湿った環境で生存する。マイコプラズマは牛乳中で生存でき、多数の白血球(感染に応答して産出される)の存在下でさえ繁殖するようである。

30

【0004】

US 6,548,069は、少なくとも2つの死滅M.ボビス株を含み、さらに単離体が培養でその抗原性を急激に変化させる、全細胞不活化細菌を含むワクチン組成物を開示する。前記特許は、約50継代を超える高継代株は感染性を失い、バクテリアで用いられるときは適切な免疫応答を誘引すると教示する。前記は、大規模製造の前に継代が10回を超えないマイコプラズマ株を用いることを教示する。なぜならば、当該抗原はそれらの自然な状態を維持すると考えられ、したがって感染性微生物に対する防御免疫応答を誘引するからである。

40

死滅M.ボビスは、マイコプラズマ・ボビス感染に付随する臨床症状の重症度の緩和において所望されるほどには効果的または効率的でない。低レベルでの継代でさえ、そのようなワクチンを投与されていない動物と比較したとき、動物で臨床的症状を大きく低下させるような高い有効性を有するマイコプラズマワクチンを生じない。現在利用可能なわずかな低継代不活化M.ボビスワクチンは、そのようなワクチンを投与されていない動物と比較

50

したとき、動物で臨床症状の重症度に大きな低下を示さない。

市場の傾向は、農家が効果的にそれらの家畜を多様な病気について効率的な方法で免疫できることを要求している。効率的な免疫に適切であろうと思われる他の病気には、ウシウイルス性下痢 (BVDV)、パラインフルエンザ-3ウイルス (PI-3)、ウシ呼吸器合胞体ウイルス (BRISV)、ウシヘルペスウイルス (BHV-1)、ウシロタウイルス、ブレダ (Breda) ウイルス、腎杯様ウイルス、アデノウイルス、アストロウイルスおよびパルボウイルス、マンハイミア・ヘモリチカ (*Mannheimia haemolytica*) (以前はパスツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*))、パスツレラ・ムルトシダ (*P. multocida*)、アクチノミセス・ピオゲネス (*Actinomyces pyogenes*) (アルカノバクテリウム (*Arcanobacterium*)・ピオゲネス)、ヘモフィルス・ソムヌス (*Haemophilus somnus*) (ヒストフィルス・ソムニ (*Histophilus somni*) として再分類)、クラミジア、ウシ生殖器カンピロバクテリア症、レプトスピラ症、ブルセラ症、クロストリジウム、大腸菌 (*Escherichia coli*)、クリプトスポリジウム・パルブム (*Cryptosporidium parvum*)、パラ結核症 (*Mycobacterium avium paratuberculosis*)、サルモネラ、パラ結核症、クリプトスポリジウム症、乳房炎、皮膚真菌症、下気道感染、トリコモナス症、ネオスポラ・カヌム (*Neospora caninum*)、バベシア症などが含まれるが、ただしこれらに限定されない。

M.ボビス感染の症状の重症度を緩和するか、または発生率を低下させるために、さらにM.ボビス感染の徴候の発生を減少または排除するために、M.ボビスに対する免疫応答の誘引に有効な免疫原性組成物がなお希求されている。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、高継代弱毒化M.ボビス株を使用する免疫原性組成物またはワクチンを提供する。前記組成物またはワクチンは、野生型M.ボビス株に感染した動物と比較して、前記免疫原性組成物またはワクチンを投与された動物で、M.ボビス感染の徴候および/またはM.ボビス感染それ自体および/または発生率または重症度が軽減されるようなものである。本発明の免疫学的組成物は、その必要がある動物に防御の迅速な開始および長期持続防御を提供する。

本発明は、動物に投与されたとき免疫応答を惹起または誘引する、少なくとも110回継代されたM.ボビスの弱毒化および非病原株または単離体を提供する。別の特徴にしたがえば、本発明はまた、受託番号PTA-9666およびPTA-9667でATCCに寄託されたM.ボビス細菌株と同じ特徴を有する弱毒化M.ボビス細菌に関する。

本発明のM.ボビス株(上記に記載したように多段継代または連続的弱毒化により弱毒化されてある)は、医薬、好ましくは動物用医薬として用いることができる。さらにまた、本発明の弱毒化M.ボビス株は、M.ボビス感染に感受性を有する動物でM.ボビスによって引き起こされる感染の予防または治療のための動物用医薬組成物の製造に用いることができる。

そのような免疫学的組成物は、1用量または2用量またはマルチ用量(最初の用量に続いて1回または複数のブースター)免疫スケジュールとして適切で、いくつかのルートによる投与のために適切かつ便利で、さらにコンビネーションワクチンの製造のための他の免疫原および免疫学的組成物に適合するであろう。

本発明の別の実施態様では、本発明のM.ボビス株は他の医薬、治療薬またはワクチンと合体させることができる。

本発明はまた、本発明の免疫原性組成物の製造方法を提供する。本方法は、M.ボビスの病原株を得る工程、および前記株が弱毒化されて非病原性となるように少なくとも110回継代する工程を含む。続いて、高継代株を追加の成分と混合することができる。前記追加の成分には医薬的に許容できる担体、希釈剤、他の医薬、治療組成物またはワクチンおよびその組合せが含まれるが、ただしこれらに限定されない。

本発明はまた、M.ボビス感染の徴候を緩和し、M.ボビス感染の臨床症状の重症度または発生率を軽減させ、M.ボビス感染に起因する動物の死亡率を低下させるために、または前記の組合せのために、M.ボビス感染を有する動物を治療または予防する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】135回継代した本発明のM.ボビス単離体を投与された動物の肺病巣スコアを示すグラフである。

【図2】135回継代した本発明のM.ボビス単離体を投与された動物の跛行スコアを示すグラフである。

【図3】135回継代した本発明のM.ボビス単離体を投与された動物の関節腫脹合計を示すグラフである。

【図4】135回継代した本発明のM.ボビス単離体を投与された動物の関節炎スコアを示すグラフである。

【図5】生ワクチンI、II、IIIおよびIV並びに無ワクチングループ（SQ+INのみ）についての血清学の比較を示すグラフである。

【図6】種々の投与ルートを用いた生ワクチンIについての血清学の比較を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0007】

定義

本発明の目的のために、“単離体”および“株”という用語は相互に用いられ、個々の株または単離体間の相違は、DNAフィンガープリントを用いて検出できる（すなわち、異なる株または単離体は異なるフィンガープリントを有するであろう）。本発明の目的のために“ワクチン”および“組成物”という用語は相互に用いられる。

以下の用語および表現が本明細書で用いられる。

“弱毒化”は病原体の病原性を低下させることを意味する。本発明では、“弱毒化”は“非病原性”と同義である。本発明では、弱毒化細菌は、M.ボビス感染の臨床徴候を引き起こさないが、標的哺乳動物で免疫応答を誘発することができるよう病原性が低下させられてある細菌であるが、前記はまた、非弱毒化M.ボビスに感染しかつ弱毒化細菌を投与されていない“コントロール群”と比較して、弱毒化M.ボビスに感染した動物で臨床的徴候の発生率または重症度が軽減することを意味する。この文脈で、“軽減”という用語は、上記に定義したコントロール群と比較して少なくとも10%、好ましくは25%、より好ましくは50%、さらに好ましくは60%、さらに好ましくは70%、さらに好ましくは80%、さらに好ましくは90%、もっとも好ましくは100%の軽減を意味する。したがって、弱毒化、非毒性M.ボビス株は、免疫原性組成物（改変生M.ボビス細菌を含む）に取り込むために適した株である。

【0008】

“希釈剤”には、水、食塩水、デキストロース、エタノール、グリセロールなどが含まれ得る。等張剤には、とりわけ塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトールおよびラクトースが含まれ得る。

【0009】

本発明の目的のために、“有効量”は、動物でM.ボビス感染の発生率を低下させるかまたは重症度を緩和させる、免疫応答を誘発することができる免疫原性組成物の量を意味する。特に、有効量は1用量当たりのコロニー形成ユニット（CFU）を意味する。本発明の好ましい免疫原性組成物またはワクチンは、1用量当たり弱毒化、非病原性M.ボビス細菌の生菌を少なくとも 1.0×10^7 CFU、より好ましくは1用量当たり弱毒化、非病原性M.ボビス細菌の生菌を 8.4×10^7 CFUまたは 9.4×10^7 CFU含む。有効用量の例（ただしそのような例に限定されることを意味しない）は、鼻内および皮下ルートの同時投与により2週間間隔で2回、高用量レベル（ 1×10^9 CFU）で投与されるM.ボビスワクチンであろう。

本発明の目的のために、“少なくとも110回継代された”という用語と同様に“高継代株”は、110回を超えて、好ましくは115回を超えて、より好ましくは120回を超えて、より好ましくは125回を超えて、より好ましくは130回を超えて、より好ましくは133回を超えて、より好ましくは135回を超えて、さらに好ましくは135回から145回、特に好ましく

は140回を超えて、さらに好ましくは145回を超えて、さらに好ましくは150回を超えて継代されたM.ボビスを意味する。

“受託番号PTA-9666およびPTA-9667でATCCに寄託されたM.ボビス細菌株のような特徴を有する”とは、そのような細菌株が弱毒化され、死亡率および安楽死率をワクチン非接種コントロール群の動物と比較して少なくとも83%動物群で低下させることができることを意味する。さらにまた、前記用語は、そのような細菌株が弱毒化され、前記ワクチンの単回用量の1回投与後、死亡率および安楽死率をワクチン非接種コントロール群の動物と比較して、少なくとも56%動物群で低下させることができることを意味する。さらにまた、前記用語は、そのような細菌株が弱毒化され、前記ワクチンの単回用量の1回投与後、死亡率および安楽死率をワクチン非接種コントロール群の動物と比較して、少なくとも65%動物群で低下させることができることを意味する。

10

【0010】

“免疫原性または免疫学的組成物”は、問題の組成物またはワクチンに対する細胞性および/または抗体媒介免疫応答における免疫学的応答を宿主で誘引する、少なくとも1つの抗原を含む物質の組成物を指す。通常は、“免疫学的応答”には1つまたは2つ以上の以下の作用が含まれる（ただしこれらに限定されない）：抗体、B細胞、ヘルパーT細胞、サプレッサーT細胞、および/または問題の組成物またはワクチンに含まれる1つのまたは複数の抗原に特異的に向けられる細胞傷害性T細胞および/またはガンマ-デルタT細胞の産生または活性化。好ましくは、宿主は、新規な感染に対する耐性が強化されるように、および/または当該疾患の臨床的重症度が軽減されるように、治療的または防御的免疫学的

20

応答を発揮するであろう。そのような防御は、感染宿主が通常示す臨床徴候の軽減または消失、早期の回復および/または期間の短縮、または感染宿主の組織または体液もしくはは分泌物における病原体力価の低下によって示されるであろう。

“免疫原性試験”は、ウシを継代M.ボビス細菌に感染させ、この感染したウシにおけるM.ボビスに対する液性抗体応答の発達をモニターすることを意味する。

“ワクチン接種動物がM.ボビスに曝露されるか、または野生型M.ボビス株に感染したとき、従来利用可能なワクチンと比較して、M.ボビス感染に付随する臨床徴候および/またはM.ボビス感染それ自体が緩和されるような有効性の改善”という用語は、本発明が教示するように継代した株から作製したワクチンを本発明以前に利用可能であったM.ボビスワクチンと比較したとき、M.ボビス感染の臨床徴候の発生率または重症度が緩和されることを意味する。この文脈では、ワクチン接種されていない動物または本発明以前に利用可能であったM.ボビスワクチンでワクチン接種された動物は、本発明のM.ボビス免疫原性組成物の投与を受けた動物の場合よりも、重症性または流行性が少なくとも30%、より好ましくはおそらく少なくとも40%まで、さらに好ましくは少なくとも50%、さらに好ましくは少なくとも60%、さらに好ましくは少なくとも70%、さらに好ましくは少なくとも75%、さらに好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも85%、さらに好ましくは少なくとも90%、もっとも好ましくは少なくとも95%高いM.ボビス感染の臨床徴候を示すであろう。

30

【0011】

“そのような投与の必要がある”または“そのような投与治療の必要がある”という用語は、前記投与または治療が、本発明の免疫原性組成物を与えられる動物の健康の促進もしくは改善、または健康に対する医薬の任意の他のプラスの作用を伴うことを意味する。

40

“長期間持続する防御”は、肉用動物については少なくとも3週間、より好ましくは少なくとも6カ月、さらに好ましくは少なくとも1年、さらに好ましくは少なくとも2年、さらに酪農動物については少なくとも6カ月、より好ましくは少なくとも1年、さらに好ましくは少なくとも2年、さらに好ましくは少なくとも3年、さらに好ましくは少なくとも4年持続する有効性の改善を意味する。酪農動物および肉用動物の両方について、長期間持続する防御は、肉用動物が肉用に市場に出される平均年齢まで、および酪農動物がその乳生産寿命を終える年齢まで持続することがもっとも好ましい。

50

“肺の病理学的評価”という用語は剖検後の肺の観察を意味し、硬化、病巣および結節形成の判定の他に胸腔の評価（胸膜炎および液体貯留を含む）が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

“死亡率”という用語は、M.ボビス感染によって引き起こされる死亡を意味する。前記には、感染が非常に重症であるために動物を安楽死させて苦痛を取り除きそれらの寿命に穏やかな終焉を提供する状況が含まれる。

“M.ボビス感染の徴候”という用語は、M.ボビスによって引き起こされる感染または疾患の症状発現（野生型M.ボビスに感染したウシが典型的に示す臨床症状および病理学的変化の両方を含む）を意味する。これらの感染または疾患の症状発現は、以下を含む多くの形態をとり得る（ただしこれらに限定されない）：発熱、抑うつ、食欲減退、荒い呼吸、鼻汁および涙液排出、咳、くしゃみ、息切れ、ブーブーという鼻音、跛行および関節の腫脹、中耳の感染、内耳の炎症に起因する分泌、流産および他の繁殖障害、横臥、呼吸器感染、頭部斜傾（head tilt）、運動失調、関節炎、乳房炎、耳炎、角結膜炎、滑膜炎、胸膜炎、肺病巣、肺硬化および肺の結節形成、滑液増加、関節囊肥厚、および死亡。

“獣医学的に許容できる担体”、“医薬的に許容できる担体”または“担体”には、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、アジュバント、安定化剤、希釈剤、保存料、抗菌および抗カビ剤、等張剤、吸収遅延剤などが含まれる。いくつかの好ましい実施態様、特に凍結乾燥免疫原性組成物を含む実施態様では、本発明で使用される安定化剤には、凍結乾燥またはフリーズドライのための安定化剤が含まれる。

【0012】

本発明は、以前のワクチンに固有の問題を克服する免疫原性組成物またはワクチンを提供し、さらに、高継代弱毒化M.ボビスを利用して、野生型M.ボビス株による感染と比較して、本免疫原性組成物またはワクチンを投与された動物で、M.ボビス感染の徴候および/またはM.ボビス感染それ自体および/または発生率または重症度が軽減されるような安全で効果的なワクチンを提供する。さらにまた、本発明の免疫原性組成物が動物に投与されるとき、M.ボビスの致死的作用は緩和される（例えば、本発明のワクチンを投与されたウシは、M.ボビス感染の徴候の発生リスクとともに、M.ボビス感染に関連する死亡リスクが低下し、さらに、生じる臨床徴候はいずれも、ワクチンを投与されなかったがM.ボビスに感染した動物または本発明のワクチンではないワクチンを投与された動物よりも重症性または流行性が低いであろう）。

さらにまた、動物が本発明のワクチンを投与されたとき、ワクチンを接種されていないが感染した動物と比較して、さらに好ましくは通常の利用可能なワクチンを接種された動物と比較しても、群れでは感染動物数および死亡数が減少するであろう。本発明の高継代弱毒化株は、現在市場にある他のワクチンと比較したとき更なる有効性を提供する。

本発明は、少なくとも110回継代されて、動物に投与されたとき免疫応答を惹起または誘引するM.ボビスの弱毒化および非病原性株または単離体を提供する。有利には、少なくとも110回継代されたM.ボビスのそのような弱毒化および非病原性株または単離体は、本発明の免疫原性組成物を投与された動物を防御する免疫応答を惹起または誘引し、M.ボビスの感染の結果としての動物の死亡または安楽死の必要性のリスクを減少させる。免疫原性組成物はまた、M.ボビス感染の結果としての死亡または安楽死を受ける群れ内の動物数を減少させる利益を有する。さらにまた、組成物は、個々の動物および群れにおいてM.ボビス感染の臨床徴候の発生率および重症度を軽減することを示した。

【0013】

ある実施態様では、少なくとも110回継代された1つまたは2つ以上の高継代M.ボビス株および医薬的に許容できる担体を含む免疫原性組成物を開示する。本発明の免疫原性組成物は、動物で（好ましくはウシで）M.ボビス感染に対して免疫または免疫原性応答を誘引する。免疫原性応答の発生は、M.ボビス感染の臨床徴候の発生率および重症度を軽減するとともに、M.ボビス感染の結果としての死亡率および安楽死を低下させる効果を有する。

別の実施態様は、本発明の免疫原性組成物を製造する方法を提供する。前記方法は、M.ボビスの病原株を得る工程、および前記株が弱毒化され非病原性になるように少なくとも

10

20

30

40

50

110回前記株を継代する工程を含む。続いて高継代株を、場合によってさらに別の成分（アジュバント、医薬的に許容できる担体、希釈剤およびその組合せが含まれるが、ただしこれらに限定されない）と混合することができる。前記方法は一般に、（a）培養M.ボビス細菌を製造するためにM.ボビス細菌を110回より多く継代する工程；（b）培養M.ボビス細菌を得る工程；および（c）非病原性であるが、免疫原性であるM.ボビス細菌を増殖させて弱毒化M.ボビス細菌を得る工程を含む。

本方法の好ましい形態では、工程（b）で得た培養M.ボビス細菌をその病原性および免疫原性について試験する追加の工程を含む。好ましくは、本工程は工程（c）の前に実施される。病原性試験は、ウシを継代M.ボビス細菌に感染させる工程およびM.ボビス感染の臨床症状の発生について感染ウシをモニターする工程を含む。

10

【0014】

本発明はまた、個々の乳牛またはウシの群れで、M.ボビス感染に起因する死亡の発生率または安楽死を減少させる方法を提供する。前記方法は、少なくとも110回継代された高継代株のウシへの投与を含む。本発明の免疫原性組成物は、ワクチンを接種されなかった動物と比較するとき、或いは110回未満継代された株と比較したとき、ウシのおよび群れの死亡率を減少させることが示された。ワクチンを投与されなかった動物の死亡率と比較して、好ましくは、ウシのおよび群れの死亡率は少なくとも10%減少し、より好ましくは、死亡率は少なくとも20%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも25%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも30%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも40%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも50%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも56%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも60%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも70%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも75%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも80%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも83%減少し、もっとも好ましくは、死亡率は少なくとも90%減少する。

20

さらにまた、110回未満継代された株と比較して、或いは他のM.ボビス株（例えば受託番号PTA-8694、PTA-8695またはPTA8696でATCCに寄託されたM.ボビス細菌株を含む）と比較して、ウシのおよび群れの死亡率は少なくとも10%減少し、より好ましくは、死亡率は少なくとも20%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも25%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも30%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも40%減少し、さらに好ましくは、死亡率は少なくとも48%減少する。

30

【0015】

別の実施態様は、M.ボビスによって引き起こされる感染を治療または予防する方法を含む。前記方法は、本発明の免疫原性組成物の有効量を動物に投与する工程を含み、前記治療または予防は、M.ボビス感染の徴候の緩和、M.ボビス感染の臨床徴候の重症度または発生率の減少、M.ボビス感染に起因する動物の死亡率の減少、および前記の組合せから成る群から選択される。

さらに別の実施態様は、M.ボビス感染の臨床症状の発生率および/または重症度を低下させる方法を含む。一般的に、本方法は、少なくとも110回継代されたM.ボビスの高継代株を動物（好ましくはウシ）に投与する工程を含む。より具体的には、前記方法は、M.ボビス感染による肺の硬化を緩和するために用いることができる。その必要がある動物へのM.ボビスの高継代株の投与の有効性は、多数の通常的な方法（肺の病理学評価を含む）で立証することができる。好ましくは、肺の病理学評価（具体的には種々の種について通例的に点数付けが行われる、M.ボビスによる病巣に起因する肺硬化のパーセンテージ）を剖検後に実施することができる。より好ましくは、そのような肺の病理学評価は、ワクチン非接種グループと比較したとき、少なくとも33%、より好ましくは少なくとも50%、さらに好ましくは少なくとも100%、さらに好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも90%、もっとも好ましくは少なくとも95%減少するであろう。

40

【0016】

本発明の驚くべき結果は、M.ボビスの更なる継代がワクチンの有効性の増強をもたらすということを見出した。以前の高継代株（すなわち110回未満継代された株（例えばPTA-8

50

694、PTA-8695またはPTA-8696でATCCに寄託されたM.ボビス細菌株)) についての有効性実験の結果を、本発明のさらに高継代の株を用いた有効性実験の結果と比較したとき、驚くべきことに、本発明の株を用いた場合M.ボビスに起因するウシの死亡率または人道的理由による安楽死が減少することが見出された。

さらに驚くべき結果は、本発明のさらに高継代の株の1用量の投与は、M.ボビス感染の結果としてのウシの死亡または安楽死の数の減少において、以前の高継代株(110回未満の継代)の2用量の投与と同じかまたはさらに効果的および効率的であるということであった。ワクチン非接種動物と比較して、約56%の死亡率の減少が、継代110回を超える本発明の弱毒化M.ボビス株の1回の単回投与によって提供されたが、一方、106回を超えない弱毒化M.ボビス株の2回投与が同じ死亡率減少を得るために必要であった。

【0017】

好ましい実施態様では、M.ボビスの高継代株は細胞培養でin vitroにて少なくとも110回、より好ましくは110回から200回、さらに好ましくは約110回から180回、さらに好ましくは少なくとも115回、さらに好ましくは少なくとも120回、さらに好ましくは120から170回、さらに好ましくは少なくとも125回、さらに好ましくは125から160回、さらに好ましくは少なくとも130回、さらに好ましくは130から150回、さらに好ましくは少なくとも131回、さらに好ましくは少なくとも132回、さらに好ましくは少なくとも133回、さらに好ましくは少なくとも134回、さらに好ましくは少なくとも135回、もっとも好ましくは135から145回継代される。

ワクチンまたは免疫原性組成物で有用なM.ボビス株は、本明細書に記載の本発明の株と同じ特性を有するM.ボビスの任意の株または単離体であり得る。代表的な株には、ブダペスト条約の条項の下にATCC(Manassas, VA)に2008年12月18日に寄託され、ATCC寄託番号PTA-9666およびPTA-9667と称されるものが含まれる。これらの株は継代前には病原性であるが、上記に記載したように株を継代した後、具体的には110回を超えて継代した後で、得られた継代株は弱毒、非病原性であり、前記株の免疫原性組成物を投与された動物で免疫応答を生じる。特に、これらの株は有効性の増強をもたらす、改変生ワクチンとして用いられたとき、ウシおよび群れで死亡率の減少を示す。有利には、そのような寄託株を利用する本発明のワクチンまたは免疫原性組成物は、継代されて弱毒化され、続いて抗原成分として用いられた株以外のM.ボビスに対して効果的な交差防御を示した。

【0018】

コンビネーション組成物

本発明の別の実施態様では、本発明のM.ボビス株は他の医薬、治療薬またはワクチンと合体させることができる。効果的な免疫に適切であろうと思われる症状には以下が含まれる(ただしこれらに限定されない): ウシウイルス性下痢(BVDV)、パラインフルエンザ-3ウイルス(PI-3)、ウシ呼吸器合胞体ウイルス(BRSV)、ウシヘルペスウイルス(BHV-1)、ウシロタウイルス、ブレダウイルス、腎杯様ウイルス、アデノウイルス、アストロウイルスおよびパルボウイルス、マンハイミア・ヘモリチカ(以前はパスツレラ・ヘモリチカ)、パスツレラ・ムルトシダ、アクチノミセス・ピオゲネス(アルカノバクテリウム・ピオゲネス)、ヘモフィルス・ソムヌス(ヒストフィルス・ソムニとして再分類)、クラミジア、ウシ生殖器カンピロバクテリア症、レプトスピラ症、ブルセラ症、クロストリジウム、大腸菌、クリプトスポリジウム・パルブム、パラ結核症、サルモネラ、パラ結核症、クリプトスポリジウム症、乳房炎、皮膚真菌症、下部気道感染、トリコモナス症、ネオスポラ・カヌム、バベシア症など。

ウシウイルス性下痢ウイルス(BVDV)1型(BVDV-1)および2型(BVDV-2)は、ウシのウイルス性下痢(BVD)およびウシの粘膜疾患(MD)を引き起こす(Baker, 1987; Moenning and Plagemann, 1992; Thiel et al. 1996、前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる)。BVDVの2つの血清型への分類は、ゲノム配列レベルにおける顕著な相違に基づく(以下で概略されている: Heinz et al. 2000、前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる)。前記相違は限定的な中和抗体交差反応からもまた明白である(Ridpath et al. 1994、前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる)。E^{ns}内に

10

20

30

40

50

存在するRNase活性の不活化は弱毒化非病原性BVDVを生じ、前記を改変生ワクチンとして用いることができる（WO99/64604、前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる）。国際特許出願WO2005/111201（前記文献の内容は参照によりその全体が本明細書に含まれる）は、MLVワクチンに適切な弱毒化BVDVのまた別の作製を提供する。MLVワクチンは、糖タンパク質E^{rns}のコード配列内の少なくとも1つの変異およびN^{p^{ro}}のコード配列内の少なくとももう1つの変異を有する多数の改変BVDVを含む（この場合、糖タンパク質E^{rns}のコード配列内の前記変異はE^{rns}に存在するRNase活性の不活化をもたらす、および/またはN^{p^{ro}}のコード配列内の前記変異は前記N^{p^{ro}}の不活化をもたらす）。さらにまた、種々の一般的な弱毒化BVDVウイルスは当業界で公知であり、前記ウイルスもまたワクチン開発の適切な候補である。

10

【0019】

パラインフルエンザ-3ウイルス（PI-3）はパラミクソウイルスファミリーに分類されるRNAウイルスである。PI-3によって引き起こされる感染はウシでは一般的である。PI-3は疾患を引き起こし得るが、通常それは軽度から準臨床的感染に関係する。PI-3のもっとも重要な役割は、二次的な細菌性肺炎の発症をもたらし得るイニシエーターとして機能することである。臨床的徴候には、発熱、咳、漿液性鼻汁および涙液の排出、呼吸数の増加、および大きな呼吸音が含まれる。臨床的徴候の重症度は細菌性肺炎の開始とともに悪化する。合併症のないPI-3の肺炎の死亡は稀である。病巣には、頭蓋下方側の肺の硬化、細気管支炎、顕著なうっ血および出血を伴う肺肺炎が含まれる。封入体を識別することができる。もっとも致死的な症例はまた細菌性気管支肺炎の併発を有するであろう。

20

【0020】

ウシ呼吸器合胞体ウイルス（BRSV）は、パラミクソウイルスファミリーの中でニューモウイルスとして分類されるRNAウイルスである。ウシの他に、ヒツジおよびヤギもまた呼吸器合胞体ウイルスに感染し得る。このウイルスは、その特徴的な細胞障害作用（合胞体細胞形成）のために命名された。BRSVは世界中に分布し、このウイルスはウシの集団にもともと存在するものである。呼吸器疾患を伴うBRSV感染はもっぱら若い肉牛および乳牛で発生する。受動的に誘導される免疫はBRSV感染を予防しないようであるが、疾患の重症度を緩和するであろう。ウイルスへの初回暴露は重篤な呼吸器疾患を伴い、その後の暴露は軽度から準臨床的の症状をもたらす。BRSVは、その発生頻度、下部気道への嗜好性および気道に細菌の二次感染を発生し易くするその能力のためにウシの呼吸器疾患合併症で重要なウイルスであるように思われる。流行時には、罹病率は高くなる傾向があり、さらに症例死亡率は0 - 20%であり得る。徴候には、直腸温度の上昇（40 - 42℃）、抑うつ、飼料摂取の低下、呼吸数の増加、咳、鼻汁および涙液排出が含まれる。一般的には呼吸器徴候が優位を占める。呼吸困難は疾患の後期に重症になることがある。皮下気腫が時々報告される。二次性細菌性肺炎は頻繁に発生する。二相性症状パターンが記載されているが、一貫しているわけではない。肉眼病巣には、間質性水腫とともに胸膜下および間質性気腫を有するびまん性間質性肺炎が含まれる。これらの病巣は、間質性肺炎の他の原因と類似し、したがってそれらと識別する必要がある。組織学試験によって細気管支上皮および肺実質内の合胞体細胞、細胞質内封入体、細気管支上皮の増殖および/または変性、肺胞の上皮形成、水腫、およびヒアリン膜形成が明らかになる。

30

40

【0021】

ウシヘルペスウイルス（BHV-1）はウシで以下のいくつかの疾患および症状に付随する：伝染性ウシ鼻気管炎（IBR）、伝染性膿疱性外陰腺炎（IPV）、亀頭包皮炎、結膜炎、流産、脳脊髄炎、および乳房炎。BHV-1のただ1つの血清型が認識されているが、BHV-1の3つのサブタイプがウイルスDNAのエンドヌクレアーゼ切断を基準に記載されている。これらのタイプは、BHV-1.1（呼吸器サブタイプ）、BHV-1.2（生殖器サブタイプ）およびBHV-1.3（脳炎サブタイプ）と称される。最近、BHV-1.3が、BHV-5と称される別個のヘルペスウイルスとして再分類された。BHV-1感染はウシの集団で広範囲に広がっている。フィードロットのウシでは、呼吸器型がもっとも一般的である。このウイルス感染だけでは生命を脅かすものではないが、二次性細菌性肺炎（死に至る可能性がある）に罹りやすくなる

50

。繁殖中のウシでは、流産または生殖器感染がより一般的である。生殖器感染は、感染動物との交配または緊密な接触から1 - 3日以内に雄牛（伝染性膿疱性亀頭包皮灸）および雌牛（IPV）で発生し得る。伝播は、目に見える病巣の非存在下において、および準臨床的感染の雄牛の精液による人工授精で発生し得る。潜伏期のBHV-1感染を有するウシは、ウイルスが再活性化したとき一般的には臨床的徴候を示さないが、それらは他の感受性動物に対する感染源として機能し、したがってこの疾患を永続させる。呼吸器型および生殖器型のインキュベーション期間は2 - 6日である。呼吸器型では、臨床的徴候は軽度から重度に及び、二次性細菌性肺炎の存在に左右される。臨床的徴候には、発熱、食欲不振、咳、過剰な流涎、漿液性から粘液膿性に進行する鼻汁排出、涙液排出を伴う結膜炎、炎症を發した外鼻孔（したがって一般名称は“赤鼻”である）、および呼吸困難（喉頭が膿性物質で塞がれた場合）が含まれる。膿疱が鼻粘膜上に発生し、後にはジフテリア斑を形成する。角膜混濁を伴う結膜炎がBHV-1感染の唯一の症状発現として発生することがある。細菌性肺炎の非存在下では、回復は、一般的には臨床的徴候の開始後4 - 5日後に生じる。流産は呼吸器の疾患と同時に発生し得るが、前記はまた感染後100日まで発生し得る。流産は母獣の疾患の重症度に関係なく生じることがある。流産は一般的には妊娠の後半に発生するが、初期の胚の死亡もまた発生し得る。乳牛の生殖器感染の最初の徴候は頻繁な排尿、尾頭の持ち上げ、および軽度の膣分泌である。外陰は腫脹し、続いて粘膜表面に小さな丘疹、糜爛および潰瘍が存在する。二次性細菌性感染が発生しなければ、動物は10 - 14日で回復する。細菌性感染が生じた場合、子宮の炎症および一過性の不妊が数週間の化膿性の膣分泌物とともに生じ得る。雄牛では、同様な病巣が陰茎および包皮上に生じる。BHV-1感染は幼獣で重症となり、全身性疾患を引き起こし得る。発熱、涙液および鼻汁の排出、呼吸困難、下痢、協調運動不能、並びに最終的に痙攣および死亡が、全身的ウイルス感染の後で短期間に発生し得る。細菌性肺炎が合併しなければ、IBRはウシでは死亡は稀である。合併症のないIBR感染では、大半の病巣は上気道および気管に限定される。鼻腔および副鼻腔の粘膜に点状出血から斑状出血を認めることができる。壊死病巣域が鼻、咽頭、喉頭および気管で発生する。この病巣は融合して斑を形成し得る。副鼻腔は、しばしば漿液性から漿液線維素性浸出物で満たされる。疾患が進行するにつれ、咽頭は漿液線維素性浸出物で覆われ、薄く血の色が混じった液体を気管に見出すことができる。咽頭および肺リンパ節には急性腫脹および出血が存在し得る。気管炎は気管支および細気管支に広がることもあり、前記状態が発生するとき上皮は気道に剥がれ落ちる。ウイルス病巣はしばしば二次性細菌感染によって隠ぺいされる。全身性BHV-1感染を有する幼弱動物では、残屑で覆われた糜爛および潰瘍が鼻、食道および噴門洞で見出され得る。さらにまた、白色病巣が肝臓、腎臓、脾臓およびリンパ節で見出され得る。流産胎児は、全組織に蒼白の巣状壊死病巣を有するが、それらは特に肝臓で認められる。

【 0 0 2 2 】

多数の他のウシ呼吸器ウイルスがBRDに関係すると認定された。ウシヘルペスウイルス-4はいくつかの疾患（BRDを含む）に関係している。ウシアデノウイルスは広域疾患と関係し、ウシアデノウイルス3型はBRDにもっともしばしば付随する血清型である。ウシライノウイルスの2つの血清型はウシで気道感染を引き起こすことが認識されている。BRDに付随すると報告された他のウイルスにはウシレオウイルス、エンテロウイルスおよびコロナウイルスが含まれる。これらのウイルスは、他のストレス因子と組み合わせられて、細菌性肺炎のイニシエーターとして機能し得るという点で以前に考察された他のウイルスと類似の役割を有する。ウシコロナウイルスはまたウシの下痢に通例的に付随する。前記は上気道の上皮細胞および腸のエンテロサイトで複製し、ここで前記ウイルスはロタウイルスと類似の病巣を生じるが、大腸の上皮にもまた感染し結腸隆線のアトロフィーを生じる。これらのウイルス性呼吸器疾患の予防にワクチンは利用可能ではない。

【 0 0 2 3 】

ウシロタウイルスは仔ウシの下痢のもっとも一般的な原因ウイルスである。AおよびBグループのロタウイルスが含まれるが、Aグループがもっとも優勢で、臨床的に重要であり種々の毒性を有するいくつかの血清タイプを含む。ロタウイルスは、小腸絨毛上の吸収性

で酵素産生性の成熟エンテロサイトで複製し、隣接細胞に感染するウイルスの放出とともにエンテロサイトの破壊および剥脱をもたらす。ロタウイルスは陰窩の未成熟細胞には感染しない。ロタウイルスの強毒株では、エンテロサイトの消失は腸陰窩がそれらを置き換える能力を超えており、したがって絨毛の高さが減少し、その結果腸の吸収性表面積および腸の消化酵素活性が減少する。

【0024】

他のウイルス（ブレダウイルス、腎杯様ウイルス、アデノウイルス、アストロウイルスおよびパルボウイルスを含む）が下痢の仔牛の糞便中で提示され、実験的に仔牛で下痢を発生させることができる。しかしながら、これらの因子はまた健常な仔牛の糞便でも提示されることがある。新生児の下痢におけるこれら因子の重要性は未だ明らかではない。マンハイミア・ヘモリチカ（*Mannheimia haemolytica*）（以前はパスツレラ・ヘモリチカ）バイオタイプA、血清型1は、BRDのウシの肺からもっとも頻繁に単離される細菌である。M.ヘモリチカよりも培養される頻度は低い、パスツレラ・マルトシダ（*Pasteurella multocida*）もまた細菌性肺炎の重要な原因である。肺膿瘍が形成されるとき（一般的には慢性肺炎に付随する）、アクチノミセス（*Actinomyces*）（アルカノバクテリウム（*Arcanobacterium*））・ピオゲネス（*pyogenes*）がしばしば単離される。通常の条件下では、M.ヘモリチカは上気道（特に扁桃陰窩）に閉じ込められたままであり、健常な仔牛から培養することは困難である。ストレスまたはウイルス感染後に、上気道のM.ヘモリチカの複製速度は、この細菌の培養の可能性のように急速に増加する。肺の細菌増殖速度およびコロニー形成の増加は、環境的ストレス因子またはウイルス感染に関係する宿主の防御メカニズムの抑圧に起因し得る。毒性因子（例えばリューコトキシンと称される外毒素）がM.ヘモリチカによって産出されるのはこの増殖対数期である。細菌の毒性因子と宿主の防御との間の相互作用は組織の破壊および肺炎の発生をもたらす。気道のウイルス感染の徴候がしばしば細菌性肺炎の臨床的徴候に先行する。細菌性肺炎の開始とともに臨床的徴候の重症度は高まり、抑うつおよび毒血症を特徴とする。発熱（40 - 41℃）；漿液性から粘液膿性鼻汁排出；湿性咳；および速く浅い呼吸数が存在するであろう。頭蓋下方側の肺野の聴診によって、気管支音、パチパチという音およびぜいぜいという音の増加が明瞭である。重症例では胸膜炎が発生することがあり、前記は不規則呼吸パターンおよび呼気時のブーブーという音を特徴とする。肺炎が慢性になった場合（通常は肺膿瘍の形成を伴う）、動物は外見的に元気がなくなるであろう。M.ヘモリチカは重篤で急性の線維索性肺炎または線維素壊死性肺炎を引き起こす。この肺炎は気管支肺炎パターンを示す。肉眼的には、小葉間中隔のゼラチン状に肥厚した、頭蓋下方側の広範囲の赤味がかった黒から灰色がかった褐色の硬化領域および線維索性胸膜炎が存在する。広範囲の血栓症、肺壊死病巣並びに気管支炎および細気管支炎の限定的徴候が存在する。P.マルトシダは、より急襲性が低い線維索性から線維素膿性気管支肺炎に付随する。M.ヘモリチカとは対照的に、P.マルトシダは、少量の線維素浸出物、いくらかの血栓症、限定的肺壊死並びに化膿性気管支炎および細気管支炎にのみ付随する。

【0025】

ヘモフィルス・ソムヌス（*Haemophilus somnus*）（最近ではヒストフィルス・ソムニ（*Histophilus somni*）と再分類されている）は、BRDの重要な病原体として認識が高まりつつある。これらの細菌はウシの鼻咽頭の常在細菌である。肺のH.ソムヌス感染は、敗血症および多数の微生物感染を伴い得る化膿性気管支肺炎を生じる。時にH.ソムヌスは重度の胸膜炎に付随する。H.ソムヌスは、神経系、筋肉骨格系および呼吸器系を巻き込み得る（単独または組合わされる）急性の（通常は致死性）敗血症性疾患を引き起こすことができる。生殖系がしばしば影響を受けるが、通常他の系は臨床的には関与しない。この疾患は、発熱、重篤な抑うつ、運動失調、虚弱、失明、昏睡および数時間から数日以内の死亡を特徴とし得る。前記は個々の肉牛および乳牛に散発的に発生し、ほぼ世界的に見出される。H.ソムヌスは、培養に栄養豊富な培地および微好気性雰囲気を要求する、グラム陰性、非自動性、芽胞非形成性で多形性の球杆菌である。前記は、ヒストフィルス・オビス（*Histophilus ovis*）およびヘモフィルス・アグニ（*Haemophilus agni*）（ヒツジの敗血症、

10

20

30

40

50

乳房炎および精巢上体炎の病因因子)と同一のようであるが、ヒツジとウシとの間のH.ソムヌスの伝播はこれまで示されていない。病原性および非病原性株は、種々の供給源に由来する微生物を幼若なウシのクモ膜下槽内に接種することによって区別されている。H.ソムヌスの病原性および非病原性株は、雄のウシの鞘および包皮、雌のウシの膣、および両性別の鼻道に運ばれる。この微生物は気道に(おそらく吸入後に)コロニーを形成し、さらにしばしば尿中で見出される。ウシにおけるこの微生物の普遍性はおそらく高い。なぜならば、高い割合の被検牛で高力価の特異抗体が見出されたからである。H.ソムヌスによって引き起こされるいくつかの症状が認識され、それらには血栓性髄膜脳炎、線維素膿性気管支肺炎、線維索性胸膜炎および多発性関節炎が含まれる。心筋および骨格筋の壊死が発生する。繁殖後の実験的および自然感染乳牛の化膿性膣炎、子宮頸管炎および子宮内膜炎が記載され、前記微生物は突発性流産の原因である。疾患を引き起こすH.ソムヌス株は血管内皮に付着し、収縮、コラーゲンの露出、血小板粘着および血栓症をもたらす。これが感受性牛の血流中への微生物の侵入後に脳および関連膜で発生するとき、TMEが発生する。菌株は、胸膜、心筋、滑膜または多様な他の組織の血管内皮に付着し、それらの部位(例えば喉頭および中耳の感染が報告されている)で炎症を起こすことができる。個々の動物の感受性、および種々の組織に対する微生物株の嗜好における多様性は疾患の型の発生で重要であり得ようが、必要なメカニズムは完全には理解されていない。細菌血症が必ずしも繁殖上の問題に先行するわけではないが、その病理発生はほとんど明らかにされていない。42 もの発熱が疾患の最初の徴候であるが、これは数時間以内に正常または準正常に下降する。他の所見は関係する系によって決まり、以下が含まれ得る: 急迫呼吸、強張り、けづめ突起のナックリング、重篤な抑うつ、運動失調、麻痺および弓なり緊張、続いて昏睡および数時間以内の死亡。罹患動物は失明し、さらに網膜壊死の灰色の病巣を有する網膜出血が時に認められる。徴候、例えば、過敏、痙攣、興奮、眼振、および円運動が不定に発生し、発症過程で影響を受けたCNS領域に関係があり得る。時に、動物は死亡しているのが発見され、急激な致死過程が示唆される。全WBC数および弁別的WBC数の顕著な変化が一般的であり、白血球減少症および好中球減少症が重篤な(通常は急性で致死的な)疾患で発生し、一方、好中球増加症は重症度が低い疾患に存在し得る。TMEでは、CSFの全細胞数は顕著に増加し、好中球が支配的である。敗血症時に、微生物は血液、滑液、CSF、脳、腎臓、尿および多様な他の器官から回収できる。病巣は、血栓症および周囲組織の梗塞形成を特徴とする。脳および脊髄、網膜、骨格筋、心筋層、腎臓、腸並びに脾臓の表面および切断切片上に出血を有する、ランダムに分布する赤色から褐色の壊死病巣を特徴とする。濁ったCSFを有する線維素膿性髄膜炎が脳および脊髄の表面で時々認められ、さらに多発性漿膜炎、特に関節および胸膜の多発性漿膜炎が発生することがある。組織の壊死を有する急性線維索性気管支肺炎が空気感染後に発生し得る。

M. ポピスを除いて、BRDにおけるマイコプラズマおよびウレアプラズマの厳密な役割はより詳細な定義を必要とする。マイコプラズマは肺炎でない仔牛の気道から回収できるが、単離頻度は気道疾患を有するもので高い。肺炎の仔牛の肺から通常的に回収されるマイコプラズマにはマイコプラズマ・ジスパー(*Mycoplasma dispar*)、ウレアプラズマspp(*Ureaplasma* spp)が含まれる。実験的感染では通常は認知不能から軽度の呼吸器疾患の徴候を生じる。このことは、ウイルスおよび細菌と連係するマイコプラズマの相助的役割を排除しない。記載された病巣には、気管支周囲および細気管支周囲のカフス状類リンパ球集合および肺胞炎が含まれる。これらの微生物の培養は特殊な培地および条件を要求し、微生物の増殖に1週間を要することがある。

【0026】

クラミジア科は仔牛の地方病的肺炎の原因として世界の多様な地域で同定されてきた。原因因子はクラミジア・プシッタシ(*Chlamydia psittaci*)である。仔牛のいくつかの呼吸器単離株は免疫型1および6の特性を有し、ウシおよびヒツジの腸感染並びに流産から回収された株と類似する。免疫型6は仔牛およびヒツジの肺炎の肺から回収された。したがって、GI管は、クラミジア感染の病理発生の重要な部位、並びに微生物の天然の貯蔵庫および供給源と考えねばならない。クラミジア肺炎は、全範囲の条件下(酪農場を含む)の

仔牛を冒してきた。クラミジアとP.ヘモリチカとの相助作用は実験的に示された。クラミジア肺炎に罹患した仔牛は通常発熱し無気力で呼吸困難であり、漿液性で後に粘液膿性となる鼻汁排出物および短く激しい空咳を有する。離乳直後の仔牛がもっとも頻繁に冒されるが、より齢の進んだウシもまた感染の徴候を示し得る。急性肺炎病巣は気管支間質性肺炎である。肺臓の前下方表面部分が冒されるが、重症例では全葉が含まれる。空咳は気管炎のためである。肺における顕微鏡的变化には化膿性気管支炎および肺肺炎が含まれ、前記はII型肺胞細胞過形成および間質肥厚に進行する。

【0027】

ウシ生殖器カンピロバクター症は、主として初期胚の死亡、不妊、出産時期の長期化、および場合によって流産を特徴とするウシの性交伝染性疾患である。分布はおそらく世界的である。原因は、自動性でグラム陰性の湾曲またはらせん状で先端に鞭毛を有する細菌、カンピロバクター・フィータス・ベネリアリス (*Campylobacter fetus venerealis*) またはカンピロバクター・フィータス・フィータス (*Campylobacter fetus fetus*) である。何年間も、*C.フィータス・フィータス* (以前は*C.フィータス・インテスチナリス* (*C. fetus intestinalis*)) は一般的に腸内生物であり、まれにウシで流産を引き起こし、不妊の原因ではないと考えられていた。しかしながら、*C.フィータス・フィータス* はまた、通常カンピロバクター・フィータス・ベネリアリスに帰される古典的不妊症候群の重要な原因でもあり得ることが示された。*C.フィータス・フィータス* のいくつかの株が存在し、ある株が不妊の原因であるか否かを決定する唯一の方法は、未経産雌牛群でその可能性を試験することである。カンピロバクター spp は非常に不安定で、加熱、乾燥および大気への暴露によって迅速に破壊される。動物から採集した後迅速に培養し、さらに微好気性または嫌気性条件下で増殖させなければ、カンピロバクターは増殖しないであろう。カンピロバクター・フィータスは性交により、および汚染器具、寝わらによって、または汚染精液を用いた人工授精によって伝播される。雄牛は感染に対しその感受性が個々に変動する。なぜならば、あるものは永続的キャリアになるが、他のものは感染に耐性を有するように思われるからである。雄牛はまた感染乳牛と交尾後数時間の間物理的に感染を伝播することができる。乳牛ではまたキャリア状態の期間は変動し、ある動物は感染を迅速に一掃するが、他の動物は*C.フィータス* を2年以上保持し得る。IgA抗体は、感染後数ヶ月間ほぼ50%の乳牛で子宮頸管粘液に有意な量で排出され、診断として有用である。乳牛が最終的に妊娠したとき生殖管の大半は感染を排除し得るが、膣は妊娠中ずっと慢性的に感染したままのことがある。乳牛は全身的には正常であるが、初期の胚の死亡、黄体期の長期化、不規則な発情周期、反復繁殖および前記の結果として出産期間の長期化を引き起こす、さまざまな程度の粘液膿性子宮内膜炎が存在する。流産が観察されることは一般的ではない。十分に管理されていない群れでは、疾患は、妊娠試験によって低いまたは極めて低い妊娠率が明らかにされたときにのみ、より重要なことには、特に疾患が最近群れに導入された場合に妊娠期間の大きな変動が明らかにされたときにのみ認識され得る。その後の数年間は、不妊は補充された群れおよび数頭の感受性乳牛に限定される。雄牛は無症状で、正常な精液を生産する。

【0028】

レプトスピラ症はヒトを含む動物の接触伝染病であり、種々の免疫学的に別個のレプトスピラ血液型亜型 (それらの大半はレプトスピラ・インターロガンズ (*Leptospira interrogans*) のサブグループとみなされる) によって引き起こされる。感染は無症状であるか、または多様な徴候 (発熱、黄疸、ヘモグロビン尿症、腎不全、不妊、流産および死亡を含む) を引き起こし得る。急性感染後、レプトスピラはしばしば腎臓または生殖器官に局在し、尿中に時には何カ月または何年間も放出される。この微生物は長期間にわたって表面水で生存するので、疾患はしばしば水によって媒介される。

米国では、この疾患は主として以下に起因する: レプトスピラ・ハルジョー (*Leptospira hardjo*)、レプトスピラ・インターロガンズ血液型亜型ハルジョー (ハルジョー・ブラジットノ (*hardjo Prajitno*))、*L.ボルグペーターセニー*血液型亜型ハルジョー (*L. borgpetersenii* serovar *hardjo*) (ハルジョー・ボビス (*hardjo Bovis*))、レプトス

10

20

30

40

50

ピラ・ポモナ (*Leptospira Pomona*) およびレプトスピラ・グリッポチフォサ (*Leptospira grippotyphosa*)。しかしながら、レプトスピラ・カニコラ (*Leptospira canicola*) およびレプトスピラ・イクテロヘモラジエ血液型亜型もまた単離された。仔牛は、発熱、食欲不振、呼吸困難を有し、レプトスピラ・ポモナ感染では、黄疸、ヘモグロビン尿症および貧血を有することがある。体温は突然40.5 - 41 に上昇する。ヘモグロビン尿症は稀に48 - 72時間より長く続く。黄疸は迅速に消失し、その後に貧血が続く。RBCの数が4 - 5日までに増加し、7 - 10日後に正常に戻る。しかしながら、レプトスピラ・ハルジョー感染は通常溶血性貧血を引き起こさず、これは診断をいっそう困難にする。罹患率および死亡率は成獣より仔牛で高い。より齢の進んだウシでは、徴候は大きく変動し、診断はいっそう困難である。動物の地方病的レプトスピラ・ハルジョー感染（通常異常な牛乳を生じる）は肉牛よりも乳牛で明白である。徴候は、牛乳および仔牛の生産低下に限られ、溶血性クリーゼは発生しない。牛乳は濃厚で黄色、薄く血の色が混じり、凝塊を含むこともあるが、乳房の炎症の形跡はほとんどない。牛乳の産生は治療をしなくても10 - 14日で正常に復帰する。流産および死産（レプトスピラ・ポモナ感染では一般的で、レプトスピラ・ハルジョー感染では散発的である）は、一般的には最初の感染から3 - 10週後に発生する。流産は最後のトリメスター期がより一般的である。繁殖の群れにおける流産急発は、しばしばレプトスピラ症が存在するという最初の指標である。なぜならば、軽度の開始徴候はしばしば見逃されるからである。地方病的に感染した群れでは、流産はほとんどより若い動物で発生し、流産急発として出現するよりはむしろ散発性である。以前に感染した乳牛によって育てられた仔牛は、初乳抗体によって6カ月まで防御される。仔牛は、一般的にそれらの母獣の抗体力価と類似する抗体力価を有する。急性型では、貧血、黄疸、ヘモグロビン尿症および粘膜下出血が目立つ。腎臓は腫脹し、時間とともに蒼白になる点状出血および斑状出血の多発巣を伴う。肝臓は腫脹し壊死巣の微細領域を伴う。他の器官の点状出血は急襲性の症例で観察される。しかしながら、より広く行き渡ったレプトスピラ・ハルジョー感染では、病巣は主として腎臓に限定される。

【 0 0 2 9 】

ブルセラ症は、ブルセラ (*Brucella*) 属の細菌によって引き起こされ、流産、停留胎盤並びに頻度は低いが精巣炎および雄の副性線の感染を特徴とする。ウシ、水牛およびバイソンにおける疾患は、ほぼ例外なくブルセラ・アボルトス (*Brucella abortus*) によって引き起こされるが、しかしながら時にはブルセラ・スイス (*Brucella suis*) またはブルセラ・メリテンシス (*Brucella melitensis*) がウシのいくつかの群れで関係する。ブルセラ・スイスは乳牛から乳牛への接触伝染性ではないようである。ブルセラ・アボルトス感染は迅速に広がり、ワクチン非接種群に多くの流産を引き起こす。典型的には、疾患がその地方に固有である群れでは、感染牛は暴露後1回だけ流産し、その後の妊娠および乳分泌は正常のようである。暴露後、多くのウシが短期間細菌血症になって凝集素および他の抗体を生じ、他のウシは感染に耐性を示し、さらに感染乳牛の低パーセンテージは回復する。血清凝集試験陽性が通常は流産または正常出産に先行するが、ほぼ15%の動物で遅れることがある。インキュベーション期間は変動し、暴露時の妊娠期と関係する。微生物は牛乳および子宮分泌物中に排出され、乳牛は一時的に不妊となることがある。細菌は、妊娠時の子宮、子宮復古時の子宮で、および稀に非妊娠子宮で長期間にわたって見出され得る。子宮の細菌排出は分娩後の液体減少に伴い大部分が消失する。以前に流産したいくつかの感染乳牛はその後の正常分娩で子宮からブルセラを排出する。微生物は種々の期間にわたって（大半の乳牛では一生）牛乳中に排出される。自然での伝播は微生物の摂取によって生じる（多数の流産胎児、胎児膜および子宮排出物に存在する）。ウシは汚染飼料および水を摂取するか、または他の動物の汚染性器を舐めることがある。感染雄牛による感受性雌牛への性交伝播は稀なようである。伝播は、ブルセラ汚染精液が子宮に接種されたとき人工授精によって生じ得るが、報告によれば子宮頸管中央に接種されたときには伝播は生じない。ブルセラは、粘膜、結膜、創傷からまたは無傷の皮膚からも体内に侵入し得る。物理的媒介物（例えば他の動物（ヒトを含む））が感染を広げることがある。ブルセラは、胎児からおよび低温環境で2カ月以上保持された肥料から回収される。直射光へ

10

20

30

40

50

の暴露は数時間以内に微生物を殺す。流産はもっとも明白な症状の発現である。感染はまた、死産もしくは虚弱仔牛、停留胎盤、および乳量減少を引き起こし得る。通常は、合併症のない流産では全身的健康は損なわれない。雄牛では精囊、精管膨大部、精巢および精巢上体が感染することがあり、したがって微生物は精液に存在する。凝集素は感染雄牛の精液漿で示され得る。精巢膿瘍が発生することがある。長期持続感染はいくらかのウシの関節で生じ得る。

【 0 0 3 0 】

クロストリジウムは比較的大きな嫌気性芽胞形成性杆状微生物である。芽胞は卵形ときに球形であり、位置は中心性、準末端性または末端性である。感染動物の組織液中のクロストリジウムの栄養形は、単独で、対で、または稀に鎖状で生じる。種々の病原性を有する種および関連種の弁別は、培養の特徴、芽胞の形状および位置、生化学反応、並びに毒素および表面抗原の抗原特異性を基準にする。この微生物の自然界での生息環境は土壌および動物（ヒトを含む）の腸管である。病原株は、創傷汚染または摂取により感受性動物によって取得される。このようにして発生する疾患は、世界の多くの地域の良好な家畜生産にとって常に脅威である。

クロストリジウム・ヘモリチクム (*Clostridium haemolyticum*) は、ウシのGI管で自然に見出すことができる土壌媒介微生物である。前記は、汚染土壌で、または感染した動物の死骸の骨で長期間生存することができる。摂取後、休止状態の芽胞は最終的に肝臓にとどまる。インキュベーション期間は大きく変動し、肝臓の嫌気生活場所が存在するか否かに左右される。そのような発芽のための巣は、もっとも頻繁には偶然の感染によって、より頻度は少ないが高窒素含有食餌、偶発的肝臓穿刺、肝臓生検または局所壊死を起こす他の任意の原因によってもたらされる。嫌気生活の条件が整ったとき、芽胞は発芽し、生じた栄養細胞は増殖して毒素（ホスホリパーゼC）を産生する。前記毒素は血管内溶血およびその後遺症（溶血性貧血およびヘモグロビン尿症を含む）を引き起こす。ウシは予告の徴候無しに死亡し得る。通常は、重症の抑うつ、発熱、腹部痛、呼吸困難、赤痢およびヘモグロビン尿症が突然開始する。貧血および黄疸が様々な程度で存在する。胸前の浮腫が発生することがある。HgbおよびRBCレベルは極めて低い。臨床的徴候の期間は、妊娠乳牛のほぼ12時間から他のウシのほぼ3 - 4日まで変動がある。未治療動物の死亡率はほぼ95%である。いくつかのウシはこの疾患の準臨床的攻撃を受け、したがって免疫キャリアとして機能する。脱水、貧血およびときに皮下浮腫が存在する。腹腔および胸腔に血液様液体が存在する。肺臓は肉眼的に影響を受け、気管は血液様の泡を含み粘膜には出血を有する。小腸および稀に大腸は出血し、それらの内容物は遊離した血液または凝固血を含む。肝臓の貧血性梗塞は実質的に特有症候である。前記梗塞はわずかに盛り上がり、色は周囲組織より淡く、青みがかった赤色のうっ血帯によって輪郭が示される。腎臓は黒っぽくてもろく、通常は点状出血がちりばめられている。膀胱は紫がかった赤色尿を含む。死亡後、死体硬直は通常より迅速に開始する。

【 0 0 3 1 】

クロストリジウム・ショーベイ (*Clostridium chauvoei*) は自然には動物の腸管に存在する。前記は何年も土壌で生存し得るが、そこでは活発に増殖しない。汚染牧草は微生物の供給源のようである。黒脚症の流行が最近根切りを実施した農場のウシで発生し、このことは土壌の掘り起こしは潜伏芽胞を活性化させ得ることを示唆している。前記微生物はおそらく摂取されてGI管の壁を通過し、血流に接近した後で筋肉および他の組織に沈積する。ウシでは、悪性浮腫とは対照的に、黒脚症感染は内因性である。病巣は創傷歴が全くない状態で発生するが、ただし打撲や過剰な運動がいくつかの症例を突然生じさせることがある。一般的には、黒脚症に罹患する動物は肉牛種で、健康状態が良く体重も増加し、通常はそれらの群で最良の動物である。毎日数頭の新規症例が数日間見出される流行が発生する。ほとんどの場合は6カ月齢から2歳のウシで発生するが、6週齢の幼若で元気な仔牛および10 - 12歳のウシも罹患し得る。疾患は通常夏および秋に発生し冬期は一般的ではない。ヒツジでは、この疾患は若いヒツジに限定されず、ほとんどの症例は何らかの形態の損傷（例えば毛刈りの切り傷、断尾、または去勢）に続く。通常、発症は突然であり、

10

20

30

40

50

いくつかのウシは予告徴候がなく死んでいるのが発見されることがある。急激な跛行および顕著な抑うつが一般的である。最初、発熱があるが、臨床的徴候が明白になるときまでに体温は正常または準正常であり得る。特徴的な浮腫性捻髪音を有する腫脹が、股関節部、肩、胸部、背部、首または他の場所に発生する。最初、腫脹は小さく熱をもち、痛みがある。疾患が急速に進行するにつれ、腫脹は拡大し、触診で捻髪音が存在する。皮膚は、当該領域への血液供給が低下するにつれ、冷たくなり感覚が低下する。一般的徴候には虚脱および振せんが含まれる。死亡は12 - 48時間で起こる。いくつかのウシでは、病巣は心筋層および横隔膜に限られ、死亡前の確かな局在病巣の証拠はない。

【0032】

クロストリジウム・ノヴィ (*Clostridium novyi*) は、高レベルの穀物食を与えられ、さらに既存の肝臓病巣が検出できないウシおよびブタの突然死の原因として疑われているが、まだ確認はされていない。致死的で壊死を起こす毒素（主として毒素）は肝実質に損傷をもたらし、それによって細菌が増殖し致死量の毒素を産生することを可能にする。通常は、はっきりと限定された徴候がなく死は突然起こる。罹患動物は群れの後ろでぐずぐずする傾向があり、胸骨横臥して数時間以内に死亡する。ほとんどの症例は夏および初秋に発生し、この時期に肝臓の吸虫類感染は最高に達する。この疾患は1歳から4歳のヒツジでもっとも頻繁で、肝吸虫感染動物に限られる。急性肝蛭症との区別は困難なことがあるが、剖検時に典型的な病巣を示す動物の超急性死亡には伝染性壊死性肝炎の疑いを持つべきである。もっとも特徴的な病巣は肝臓内の灰色がかった黄色壊死巣であり、これはしばしば若い吸虫類の移動路に続く。他の一般的な所見は、淡黄色の液体で満たされた拡張心嚢、並びに腹腔および胸腔の過剰な液体である。通常は、皮下組織の毛細血管の過剰な断裂が存在し、これは隣接する皮膚を黒くする（したがって、一般名称は黒色病である）。

【0033】

クロストリジウム・セプチクム (*Clostridium septicum*) は、世界中の土壌および動物（ヒトを含む）の腸内容物で見出される。感染は、通常は失活組織を含む創傷の汚染、土壌、または何らかの他の組織消耗物質を介して生じる。事故、去勢、断尾、不衛生なワクチン接種および分娩によって引き起こされる創傷が感染を起こし得る。局所病巣と同様に全身的徴候（例えば食欲不振、中毒および高熱）は、素因となる損傷の後で数時間から数日以内に発生する。局所病巣は軟らかい腫脹で、前記は罹患領域の皮下および筋肉内結合組織に浸潤した大量の浸出物のために押すと窪み、急速に広がる。そのような領域の筋肉は黒褐色から黒色である。ガスの貯留は一般的ではない。雄羊の頭部の重篤な浮腫は、戦いによって負った創傷の感染後に発する。分娩後の外陰部の裂傷に伴う悪性の浮腫は、外陰部の顕著な浮腫、毒血症、および24 - 48時間の死亡を特徴とする。黒脚との類似性は顕著であり、剖検による区別は信頼性に乏しく、検査室での確認が唯一の方法である。ウマおよびブタは悪性浮腫に感受性を有するが、黒脚には感受性でない。

クロストリジウム・ソルデリー (*Clostridium sordellii*) によって引き起こされる感染症はまたウシの悪性浮腫として発現され、さらにまた若い雄羊の頭部、顔面および首の非ガス性、非出血性、浮腫性腫脹を特徴とする。この感染は、互いに連続して打ち合うことによって若い雄羊で始まる。打撲および強打された皮膚組織は、病原性クロストリジウムの増殖に適切な条件を提供し、皮膚の裂け目はしばしばそれらの侵入の機会を提供する。

【0034】

C. パーフリングス (*C. perfringens*) A、BおよびC型感染は、若い仔牛で重篤な腸炎、赤痢、毒血症および高い死亡率をもたらす。BおよびC型は両型とも、重篤な腸の損傷の原因となる強い壊死性および致死性の毒素を産生する。この毒素はタンパク分解酵素に感受性を有し、疾患は腸内のタンパク質分解の阻害と密接に関係する。雌豚の初乳（トリプシン阻害物質を含む）は、若い仔豚の感受性の要因と示唆されている。仔牛では、急性の下痢、赤痢、腹痛、痙攣、弓なり緊張が存在する。死亡は数時間で発生することがあるが、より重症でない症例では数日生存し、数日間を越えての回復が可能である。粘膜の潰

瘍を有する出血性腸炎は全ての種の主要な病巣である。肉眼的には、腸の罹患部分は濃青紫色であり、腸間膜の捻転に付随する梗塞であることは一目瞭然である。腸内容物の塗抹物を多数のグラム陽性杆状細菌について試験し、さらに毒素の検出およびその後の特異的抗血清を用いた中和による同定のためにろ液を作製することができる。

C. パーフリングেনSD型によって引き起こされるこの古典的内毒素血症は稀にウシで発生する。前記は世界中に分布し、いずれの年齢の動物でも発生し得る。この疾患は、高滋養肉牛仔牛を育てる新鮮な牧草を食べる高生産性乳牛で、さらにフィードロットのウシの突然死症候群で疑われているが、しかしながら後者における検査室の支持証拠はない。死亡しなかった急性罹患仔牛は、躁状態、痙攣、失明および数時間での死亡を示す。亜急性罹患仔牛は数日間知覚が麻痺し、さらに回復することがある。

10

破傷風毒血症は、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*) によって壊死組織で産生される特異的神経毒によって引き起こされる。破傷風は世界中に分布するが、この微生物が土壌で稀にしか発見されず、破傷風がほとんど知られていないいくつかの地域 (例えば米国の北部ロッキー山脈) が存在する。一般的には、土壌のC.テタニの存在とヒトおよびウマの破傷風の発生率は、種々の大陸のより暖かい地域で高い。クロストリジウム・テタニ (末端性球状芽胞をもつ嫌気性菌) は、土壌および腸管で見出される。ほとんどの事例で、前記は創傷 (特に深い穿刺創傷、前記は適切な嫌気性環境を提供する) を介して組織に導入される。

【0035】

サルモネラspp (*Salmonella* spp) による感染は、全年齢の動物 (特にストレスを受けているか、密に収容されているか、またはひどく汚染された飼料または給水を受けている動物) で下痢を引き起こし得る。サルモネラ症はサルモネラの多くの種によって引き起こされ、臨床的には3つの主要な症状 (敗血症、急性腸炎および慢性腸炎) の1つ以上を特徴とする。発生率は家畜生産の増強とともに増加する。若い仔牛は通常敗血症型を発する。成獣のウシは急性腸炎を発症する。慢性腸炎はウシで稀に発生することがある。妊娠動物は流産することがある。年齢の進んだ動物では、疾患は赤痢および毒血症によって発現され、死亡率は顕著であり得る。多くの他のサルモネラsppが疾患を引き起こし得るが、ウシでより関係が深いものはS.チヒムリウム (*S. typhimurium*)、S.ダブリン (*S. dublin*) およびS.ニューポート (*S. Newport*) である。それらがもたらす臨床パターンはそれぞれ全く異なるというわけではないが、サルモネラの種が異なればそれらの疫学も異なる傾向がある。プラスミドプロファイルおよび薬剤耐性パターンは、ときに疫学研究のための有用なマーカーである。感染動物の糞便は、飼料および水、牛乳、畜殺場の未処理および処理肉、肥料または飼料として用いられる植物および動物生成物、牧草地および放牧場、並びに多くの自動力のない物質を汚染し得る。この微生物は、湿った暖かい場所、例えばブタの飼育場または貯水槽で数ヶ月間生存できるが、ウシのたい肥中では1週間も生存できない。げっ歯類および野鳥もまた感染源である。感染の横行は種および国で異なり、臨床にかかわる疾患の発生よりもはるかに高い (疾患の発生は、一般にストレスの多い状況 (例えば飼料の急激な枯渇、日照り、高密度の収容、分娩および何らかの薬剤の投与) によって促進される)。

20

30

【0036】

さらに別の関連する胃腸管病原体は、大腸菌 (*Escherichia coli*)、クリプトスポリジウム・パルブム (*Cryptosporidium parvum*) およびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシス (*Mycobacterium avium paratuberculosis*) である。大腸菌感染は、新生児下痢、離乳後下痢、浮腫、および/または敗血症を特徴とする (感染を起こす株に存在する毒性因子に左右される)、重篤な腸疾患を若い動物で引き起こす。病原性大腸菌に感染した仔牛は、致死的脱水を引き起こす重篤な下痢または致死的敗血症性感染を引き起こし得る。パラ結核症は慢性接触性腸炎で、持続的および進行性下痢、体重減少、衰弱および最終的には死亡を特徴とする。ウシ、ヒツジ、ヤギ、ラマ、ラクダ、飼育シカ、並びに他の家畜系、外来性および野生反芻獣が前記に罹患する。前記は野性ウサギでも認められ、ウマおよびブタは実験的に感染し得る。分布は世界的である。

40

50

パラ結核症の動物は潜在的な人獣共通伝染病リスクとみなすべきである。原因微生物は、マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシス（以前にはM.パラツベルクローシスまたはM.ジョーネイ（*johne*i）として知られていた）である。稀に、他のM.アビウム亜種も複数の症例から単離される。この微生物は強い抵抗性を有し、放牧場で1年以上生存することができるが、太陽光、アルカリ性土壌および乾燥はその生存率を低下させる。微生物は、感染動物の糞便中に大量に放出され、感染は汚染飼料および水の摂取によって達成される。清浄な群れへのこの疾患の導入は通常準臨床的に感染したキャリアによる。感染は出生初期に達成されるが、臨床的徴候は2歳未満のウシで稀に出現する。年齢とともに抵抗性が増し、成獣として初めて暴露されたウシが感染することはあまりない。大半の仔牛は、感染動物の糞便で汚染された授乳乳房によって、または汚染された囲いの中に収容されることによって出生後まもなく感染する。微生物はまた、初乳および感染乳牛の牛乳に存在し得る。子宮内感染もまた記載されている。摂取後、細菌は小腸下部の粘膜および付随リンパ節内のマクロファージに感染する。大半の動物が、マクロファージの殺菌活性を援護する初期細胞媒介免疫応答によって感染を排除するであろう。感受性動物では、この微生物は増殖し、臨床的疾患に至る慢性腸炎を惹起する。これは発症に数カ月から数年を要し、通常は細胞媒介免疫の低下と有効でない血清抗体の上昇と平行している。しかしながら、糞便への排出は、臨床的徴候が明白になる前に開始する。マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスは、糞便、腸間膜リンパ節および回盲リンパ節、肥厚腸壁、並びに頻度は低下する乳房および両性の生殖管から単離できる。

【0037】

クリプトスポリジウム症は、コクシジウム寄生虫クリプトスポリジウム・パルブムによって引き起こされる普遍的に分布する腸炎である。前記は宿主特異的ではなく幼若反芻獣、特に仔牛で一般的である。前記はまたヒトおよびブタでも見出され、イヌ、ネコおよびウマでは稀である。他のクリプトスポリジウムは爬虫類および鳥類で疾患を引き起こす。仔牛の疾患（体重減少および水様性下痢を特徴とする）は、仔牛の下痢の多くの他の原因と臨床的には区別することができない。クリプトスポリジウム・パルブムは、糞便-口ルートによって伝播される微小な原生動物である。接合子嚢は、糞便中に排出されたとき胞子を形成し（4つのスポロゾイト）、したがって直ちに感染性となる。平均インキュベーション期間はおよそ4日である。1-3週齢の仔牛はもっとも感受性が高いようである。症状（例えば食欲不振、体重減少、下痢およびしぶり）は、他のいくつかの腸管病原体によって引き起こされるものと類似するが、しかしながら症状を示さない感染も起こり得る。合併症を伴わないクリプトスポリジウム症はめったに致死性ではない。疾患は免疫低下個体で重症になり得る。仔牛で重症例が認められる場合、他の疾病因子または同時感染が排除されるべきである。C.パルブムは実質的に全腸管に感染できるが、遠位小腸が通常はもっとも激しく冒される。ウマでの感染は小腸に限定される。肉眼病巣は、充血性腸粘膜および黄色がかった腸内容物から成る。顕微鏡的には、ブラシ縁内の球状微生物を有する軽度から重度の絨毛アτροφイーが明白である。アイメリアspp（*Eimeria* spp）およびイソスポラspp（*Isospora* spp）（これらは細胞内寄生虫である）と異なり、C.パルブムはイントラメンブレン性であり、腸上皮細胞のブラシ縁内に存在する。

【0038】

乳腺の炎症（乳房炎）は、ほぼ常に細菌性または真菌性病原体による感染の影響によるものである。乳房炎は、ストレプトコッカス・ウベリス（*Streptococcus uberis*）、ストレプトコッカス・ジスガラクチド（*Streptococcus dysgalactiae*）、ストレプトコッカス・アガラクチアエ（*Streptococcus agalactiae*）、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、大腸菌、クレブシーラspp（*Klebsiella* spp）、プシュードモナス・アエルギノーザ（*Pseudomonas aeruginosa*）、アクチノミセス・ピオゲネス（*Actinomyces pyogenes*）、マイコプラズマspp、ノカルジア・アステロイデス（*Nocardia asteroides*）、セラチア（*Serratia*）、マイコバクテリウムspp、クロストリジウム・パーフリンゲンス、パストレラspp、酵母、およびプロトテカspp（*Prototheca* spp）を含む多くの他の微生物による感染に付随し得る。

動物の皮膚真菌症（皮膚糸状菌症）は皮膚および関連組織の人畜共通疾患である。臨床的症狀は、罹患領域の脱毛、充血、スケーリング、アスベスト様痂皮を特徴とする。炎症はしばしば化膿を伴う。皮膚真菌症はまたしばしば皮膚の局在感染を特徴とする。動物の皮膚真菌症は社会経済的な影響をもたらす。罹患動物は長期的治療を必要とし、動物およびヒトの両方に感染を広げる。皮膚糸状菌症は、トリコフィトンspp (*Trichophyton* spp) またはマイクロスポルムspp (*Microsporum* spp) の真菌症感染によって引き起こされる。ウシのもっとも関係の深い原因はトリコフィトン・ヴェルコスム (*Trichophyton verrucosum*)、トリコフィトン・メンタグロフィテス (*Trichophyton mentagrophytes*) またはトリコフィトン・サルキソヴィー (*Trichophyton sarkisovii*) である。

【0039】

下部気道の感染（通常気管支炎または肺炎をもたらす）は、いくつかの寄生性線虫（ウシのジクチオカウルス・ビビパルス (*Dictyocaulus viviparus*) を含む）のいずれかによって引き起こされ得る。この肺虫は、トリコストロンギロイデア (*Trichostrongyloidea*) スーパーファミリーに属し、直接的ライフサイクルを有する。ウシ肺虫は北西ヨーロッパでは一般的で、若い放牧牛の“しゃがれ声 (husk)” または“フース (hoose)” の激しい流行の原因である。ウシのD.ビビパルス感染は経済的にもっとも重要であるので、前記は徹底して研究され、D.ビビパルスの観察の多くは他の種にも適用可能である。臨床的疾患は、十分な感染性幼虫の最初に暴露されたときに生じる。ウシでは、前記は牧草地で彼らが最初のシーズンを迎えるときに起きる。しかしながら、より齢の進んだ感染牛の数の増加が報告されている。肺虫感染の徴候は、わずかに呼吸数が増加する中等度の咳から重症の持続的な咳および呼吸困難さらに呼吸不全まで範囲が広い。体重増加の低下、乳量減少および体重減少がウシの多くの感染に付随する。全ての種で明白な準臨床的感染が生じ得る。ウシのもっとも不変的徴候は頻呼吸および咳である。

【0040】

トリコモナス症は、主として早期胎児死亡および不妊を特徴とするウシの性交起因性原生動物疾患であり、出産間隔の長期化をもたらす。分布はおそらく世界的である。原因となる原生動物、トリコモナス (トリトリコモナス) ・フィータス (*Trichomonas (Tritrichomonas) foetus*) は梨状で、通常 $10 - 15 \times 5 - 10 \mu\text{m}$ であるが、顕著な多形性が存在する。人工培地で培養されるときは球状になることがある。その前端には寄生虫体とほぼ同じ長さの3本の鞭毛が存在する。波動膜が虫体の全長まで伸び、後部鞭毛として前記膜を越えて続く辺縁フィラメントによって縁取られる。T.フィータスは精液凍結に用いられる過程で生存できるが、乾燥または高温で死ぬ。トリコモナス・フィータスはウシの生殖道で見出される。乳牛を感染雄牛と自然に交配させるとき30 - 90%が感染し、株間相違が存在することが示唆される。トリコモナス症に対する品種感受性における変動もまた存在し得る。全年齢の雄牛が永久的に感染を持続させ得るが、若い雄牛ほど蓋然性は減少する。対照的に、ほとんどの乳牛が交配後3カ月以内に感染状態でなくなる。しかしながら、免疫は長くは続かず、再感染が起きる。伝播はまた、感染雄牛の精液が人工授精に用いられたときに発生し得る。もっとも一般的な徴候は胚の死亡によってもたらされる不妊である。これは反復交配および出産シーズンの長期化をもたらす。胎児の死亡および流産もまた発生し得るが、妊娠初期の死亡ほど普遍的ではない。トリコモナス・フィータスは、妊娠8カ

【0041】

ネオスポラ・カニナム (*Neospora caninum*) は、以前にはトキソプラズマ・ゴンディー (*Toxoplasma gondii*) と混同された、真正細胞内原生動物寄生体である。無性生殖期のみが知られ、それらはT.ゴンディーに類似する。N.カニナムの完全な生活環は不明であるが、イヌ、ウシ、ヤギ、ヒツジおよびネコでは胎盤を通して伝播され、後に続く子孫が罹患し得る。タキゾイトは $5 - 7 \times 1 - 5 \mu\text{m}$ で分裂期に左右される。それらはエンドジオゲニーによって分裂する。タキゾイトは筋細胞、神経細胞、皮膚細胞、マクロファージおよび他の細胞内で見出される。直径が $100 \mu\text{m}$ までの組織嚢胞が神経細胞内に見出され、嚢胞壁

は無構造で、厚さは4 μ mまでである。嚢胞は隔壁をもたず、細長い7 \times 1.5 μ mのプラズミドを内包する。酪農牛では、N.カニナムは多くの国、特に米国で流産の主要な原因である。仔牛は流産、死産となるか、生まれても低体重、虚弱または麻痺を有するか、または生後4週間以内に麻痺を発することがある。非化膿性脳炎が流産胎児組織における主要病巣である。流産は妊娠期全体を通して発生し、いくらかの乳牛は再度流産することがあり、これら仔牛の母獣は臨床的には正常である。

【0042】

バベシア症は、バベシア (*Babesia*) 属の赤血球内原生動物寄生体によって引き起こされる。広範囲の家畜および野生動物および稀にヒトがこの疾患に罹患し、ダニによって伝播され世界中に分布する。ウシでは2つの重要な種、バベシア・ビゲミナ (*Babesia bigemina*) およびバベシア・ボビス (*Babesia bovis*) が熱帯および亜熱帯領域に広く分布し、この考察の焦点である。疾患が土着する地域では、2つの特色が臨床的疾患のリスクの決定で重要である：1) 仔牛は、ほぼ6カ月持続するある程度の免疫を有する (初乳由来抗体および齢の両方に関連する免疫)、および2) バベシア感染から回復した動物は生涯免疫を有する。したがってダニの伝播が高レベルのとき、全ての新生仔牛は6カ月齢迄にバベシアに感染し、何らかの臨床的徴候があるとしてもわずかしき示さず、続いて免疫を有する。このような状態の地域固有疾患の安定性は、この重要な初期期間に全頭の感染を担保するためにはダニによる仔牛へのバベシア伝播が不十分なレベルにまでダニの数が自然に (例えば気候による) または人工的に (例えば殺ダニ処理による) 減少することによってかく乱され得る。臨床的大流行をもたらし得る他の事情には、感受性牛の疾患土着地域への導入および以前にダニが存在しなかった地域へのバベシア感染ダニの侵入が含まれる。免疫では株の多様性が示されたが、野外ではおそらく重大ではないであろう。急性疾患は一般にはほぼ1週間の経過をたどる。最初の徴候は発熱 (しばしば41 またはそれより高い) で (これは最初から最後まで持続する)、その後食欲不振、呼吸数の増加、筋肉の震え、貧血、黄疸、さらに最終段階ではヘモグロビン血症およびヘモグロビン尿症を伴う体重減少が続く。脳毛細血管内の寄生赤血球がスラッジを形成することによってCNSが巻き込まれることはB.ボビスの感染では頻繁に発生する。便秘または下痢が存在し得る。妊娠乳牛はしばしば流産する。B.ボビスの強毒株では、全身性非特異的炎症、凝固障害および毛細血管の赤血球性うっ血と合併した低血圧ショック症候群は病理発生の一因となる。大半のB.ビゲミナ株では、その病原性作用は赤血球の破壊とより直接的に関係する。急性症状から回復した動物は、B.ボビスでは何年間もB.ビゲミナの場合には数ヶ月間感染が持続する。このキャリア状態の間徴候は明白ではない。病巣には以下が含まれる：拡張してもろくなった脾臓；濃厚な顆粒状胆汁を含む拡張胆のうを有する腫脹した肝臓；うっ血した暗色の腎臓；および全身性貧血および黄疸。尿はしばしば (ただし常にというわけではない) 赤色である。他の器官 (脳および心臓を含む) はうっ血または点状出血を示すことがある。バベシア感染に対するウシの品種の感受性は変動する。例えばブラーマン牛は英国系品種よりもB.ボビス感染に対してより抵抗性である。

【0043】

上記に記載したように、本発明はまた、微生物学的感染感染に対してウシを治療および/または予防するためコンビネーションワクチンおよび/または免疫原性組成物の組合せ使用に関し、この場合感染症はM.ボビスおよび少なくとも1つのさらに別の関連するウシ病原体によって引き起こされる。本明細書に記載のコンビネーションワクチンは、少なくとも1つのM.ボビス抗原 (好ましくは本明細書により提供される弱毒化非病原性M.ボビス) および、1つまたは2つ以上のさらに別の関連するウシ病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性な成分を含む。ウシを冒す病原体の2つまたは3つ以上の抗原の組合せ使用または前記の同時投与の方法は、M.ボビス抗原 (好ましくは本明細書により提供される弱毒化非病原性M.ボビス)、およびさらに別の関連するウシ病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む第一の免疫原性組成物を投与する工程を含む。

M.ボビス以外の関連するウシ病原体には、上記の背景技術の項に列挙した以下のようなものが含まれる（ただしこれらに限定されない）：i）ウイルス起源の病原体、例えばウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1型（BVDV-1）および2型（BVDV-2）、パラインフルエンザ-3ウイルス（PI-3）、伝染性ウシ鼻気管炎ウイルス（IBR）、ウシ呼吸器合胞体ウイルス（BRSV）、ウシヘルペスウイルス（BHV）、ウシロタウイルス（BRV）、ウシエンテロウイルス（BEV）、ウシコロナウイルス（BCV）、ウシ狂犬病（BR）、ウシパルボウイルス（BPV）、並びにアデノウイルスおよびアストロウイルス；ii）細菌起源の病原体、例えばマンヘイミア・ヘモリチカ（以前はパスツレラ・ヘモリチカ）、パスツレラ・ムルトシダ、ヘモフィルス・ソムヌス（ヒストフィルス・オビスおよびヘモフィルス・アグニ）、アクチノミセス（コリネバクテリウム）、アクチノミセス・ピオゲネス、クラミジア・プシッタシ、カンピロバクター・フィータス・ベネレアルリスおよびカンピロバクター・フィータス・フィータス（以前にはC.フィータス・インテスチナリス）、レプトスピラ・インターロガンズ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・ポモナ、およびレプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、ブルセラ・アボルタス、ブルセラ・スイスおよびブルセラ・メリテンシス、大腸菌、リステリア・モノサイトゲネス、クラミジア・プシッタシ、クロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ヘモリチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンス、クロストリジウム・テタニ、モラキセラ・ボビス、クレブシーラspp、クレブシーラ・ピニューモニアエ、サルモネラ・チフィリウム、サルモネラ・ニューポート、マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシス、スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ジスガラクチアエ、マイコプラズマ・ジスパー、およびウレアプラズマspp、並びにストレプトコッカス・ウベリス；iii）他の起源の病原体、例えばトリトリコモナス・フィータス、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・サルキソヴィー、ネオスポラ・カニナム（以前はトキシプラズマ・ゴンディー）、クリプトスポリジウム・パルブム、クリプトスポリジウム・ホミニス、バベシア・ピゲミナおよびバベシア・ボビス、並びにジクチオカウルス・ビビパロウス（*Dictyocaulus viviparus*）（肺虫症）、または背景技術の項に列挙もしくはウシで病原性を有することが判明している任意の他の病原体。

【0044】

本発明は微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンおよび／または免疫原性組成物の組合せ使用に関し、前記感染はM.ボビスおよびさらに別の少なくとも1つの関連するウシ病原体によって引き起こされ、前記ワクチンまたは組み合わせ使用は、M.ボビス抗原（好ましくは本明細書に記載の非毒性、弱毒化M.ボビス）および下記の病原体によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含むかまたは利用する：ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1型（BVDV-1）および2型（BVDV-2）、パラインフルエンザ-3ウイルス（PI-3）、伝染性ウシ鼻気管炎ウイルス（IBR）、ウシ呼吸器合胞体ウイルス（BRSV）、ウシヘルペスウイルス（BHV）、ウシロタウイルス（BRV）、ウシエンテロウイルス（BEV）、ウシコロナウイルス（BCV）、ウシ狂犬病（BR）、ウシパルボウイルス（BPV）、アデノウイルス、アストロウイルス、マンヘイミア・ヘモリチカ（以前はパスツレラ・ヘモリチカ）、パスツレラ・マルトシダ、ヘモフィルス・ソムヌス（ヒストフィルス・オビスおよびヘモフィルス・アグニ）、アクチノミセス（コリネバクテリウム）、アクチノミセス・ピオゲネス、クラミジア・プシッタシ、カンピロバクター・フィータス・ベネレアルリスおよびカンピロバクター・フィータス・フィータス（以前はC.フィータス・インテスチナリス）、レプトスピラ・インターロガンズ、レプトスピラ・ポモナ、およびレプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、ブルセラ・アボルタス、ブルセラ・スイスおよびブルセラ・メリテンシス

、大腸菌、リステリア・モノサイトゲネス、クラミジア・プシッタシ、クロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチウム、クロストリジウム・ヘモリチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンス、クロストリジウム・テタニ、モラキセラ・ボビス、クレブシーラspp、クレブシーラ・ピニューモニアエ、サルモネラ・チフィウム、サルモネラ・ニューポート、マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシス、クリプトスポリジウム・パルブム、クリプトスポリジウム・ホミニス、スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ジスガラクチアエ、ストレプトコッカス・ウベリス、マイコプラズマspp、マイコプラズマ・ジスパー、およびウレアプラズマspp、トリトリコモナス・フィータス、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・サルキソヴィー、ネオスポラ・カニナム（以前はトキシプラズマ・ゴンディー）、バベシア・ビゲミナおよびバベシア・ボビス、並びにジクチオカウルス・ビビパロウス（肺虫症）、および／またはウシで病原性を有することが知られている任意の他の病原体（背景技術の項で考察された病原体を含む）。

【 0 0 4 5 】

ウシを冒す病原体の2つまたは3つ以上の抗原の組み合わせ使用または同時投与の方法は、M.ボビス抗原（好ましくは本明細書により提供される弱毒化、非病原性M.ボビス）を含む第一の免疫原性組成物、およびウシのさらに別の病原体によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性な成分を含む少なくとも1つのさらに別の免疫原性組成物を投与する工程を含み、前記さらに別のウシの病原体は以下から成る群から選択される：ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1型（BVDV-1）および2型（BVDV-2）、パラインフルエンザ-3ウイルス（PI-3）、伝染性ウシ鼻気管炎ウイルス（IBR）、ウシ呼吸器合胞体ウイルス（BRSV）、ウシヘルペスウイルス（BHV）、ウシロタウイルス（BRV）、ウシエンテロウイルス（BEV）、ウシコロナウイルス（BCV）、ウシ狂犬病（BR）、ウシパルボウイルス（PPV）、アデノウイルス、アストロウイルス、マンハイミア・ヘモリチカ（以前はパスツレラ・ヘモリチカ）、パスツレラ・マルトシダ、ヘモフィルス・ソムヌス（ヒストフィルス・オビスおよびヘモフィルス・アグニ）、アクチノミセス（コリネバクテリウム）、アクチノミセス・ピオゲネス、クラミジア・プシッタシ、カンピロバクター・フィータス・ベネリアリスおよびカンピロバクター・フィータス・フィータス（以前はC.フィータス・インテスチナリス）、レプトスピラ・インターロガンズ、レプトスピラ・ボモナ、およびレプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、ブルセラ・アボルタス、ブルセラ・スイスおよびブルセラ・メリテンシス、大腸菌、リステリア・モノサイトゲネス、クラミジア・プシッタシ、クロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチウム、クロストリジウム・ヘモリチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンス、クロストリジウム・テタニ、モラキセラ・ボビス、クレブシーラspp、クレブシーラ・ピニューモニアエ、サルモネラ・チフィウム、サルモネラ・ニューポート、マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシス、クリプトスポリジウム・パルブム、クリプトスポリジウム・ホミニス、スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ジスガラクチアエ、ストレプトコッカス・ウベリス、マイコプラズマspp、マイコプラズマ・ジスパー、マイコプラズマ・ボビス、およびウレアプラズマspp、トリトリコモナス・フィータス、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・サルキソヴィー、ネオスポラ・カニナム（以前はトキシプラズマ・ゴンディー）、バベシア・ビゲミナおよびバベシア・ボビス、並びにジクチオカウルス・ビビパロウス（肺虫症）、および／または背景技術の項に列挙されているか、もしくはウシで病原性を有することが知られている任意の他の病原体。好ましくは、さらに別の免疫原性組成物は、上記に列挙されたウシの関連する病原体のいずれかの1つまたは2つ以上の抗原を含む。

【 0 0 4 6 】

10

20

30

40

50

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および/または生殖器系の感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンおよび/または免疫原性組成物の組合せ使用に関し、前記コンビネーションワクチンまたは組み合わせ使用は、M. ポピス抗原（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびIBRによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo001]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびIBRの少なくとも1つ抗原を含む [combo002]。好ましい実施態様にしたがえば、IBR抗原は生改变ウイルスである [combo003]。さらに別の実施態様にしたがえば、弱毒化M. ポピスおよびIBRのコンビネーションワクチンは、抗生物質（例えばネオマイシン）を保存のために含む [combo004]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス抗原（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびPI-3によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo005]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびPI-3の少なくとも1つ抗原を含む [combo006]。

【 0 0 4 7 】

20

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびBVDV（1型および/または2型）によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））を含む [combo007]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびBVDV（1型および/または2型）の少なくとも1つの抗原、好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型）を含む [combo008]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびBHVによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo009]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびBHVの少なくとも1つの抗原を含む [combo010]。

30

【 0 0 4 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBRおよびPI-3によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo011]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBRおよびPI-3の各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo012]。

40

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBRおよびBVDV（1型および/または2型）によって引き起こ

50

される感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo013]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBRおよびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo014]。

【 0 0 4 9 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBRおよびBHVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo015]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBRおよびBHVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo016]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにPI-3およびBVDV（1型および／または2型）によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo017]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにPI-3およびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo018]。

【 0 0 5 0 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにPI-3およびBHVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo019]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにPI-3およびBHVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo020]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、PI-3およびBVDV（1型および／または2型）によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo021]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、PI-3およびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo022]。好ましくは、全てのウイルス抗原は改変生ウイルスである[combo023]。

【 0 0 5 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにBRSVおよびBVDV（1型および／または2型）によって引き起こ

される感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo024]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにBRVおよびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo025]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、BVDV（1型および／または2型）およびBHVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo026]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、BHVおよびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo027]。

【 0 0 5 2 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにPI-3およびBVDV（1型および／または2型）およびBHVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo028]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非毒性M. ポピス）並びにPI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））およびBHVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo029]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、PI-3およびBHVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo030]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、BHVおよびPI-3の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo031]。

【 0 0 5 3 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）およびBHVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo032]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）並びにIBR、BHV、PI-3およびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo033]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の細菌感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポピス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポピス）およびH. ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予

防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo034]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびH.ソムヌスの少なくとも1つの抗原を含む [combo035]。

【 0 0 5 4 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルスおよび細菌感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBRおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo036]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにH.ソムヌスおよびIBRの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo037]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルスおよび細菌感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo038]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3およびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo039]。

【 0 0 5 5 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および/または2型）およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））を含む [combo040]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3およびBVDV（1型および/または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））の各々の少なくとも1つの抗原、並びにH.ソムヌスの1つの抗原を含む [combo041]。前記コンビネーションワクチンのさらに別の実施態様にしたがえば、IBR、PI-3抗原は死滅ウイルスである [combo042]。さらに別の実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンのいずれか、好ましくは死滅IBRおよび死滅PI-3抗原を含むコンビネーションワクチンは、保存料としてネオマイシンおよびチメロサルを含む [combo043]。

【 0 0 5 6 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系のウイルス感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および/または2型）、BHVおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））を含む [combo044]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、BHV、PI-3およびBVDV（1型および/または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））の各々の少なくとも1つの抗原、並びにH.ソムヌスの1つの抗原を含む [combo045]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原

性M.ボビス)、およびレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンスおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される[combo046]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)およびレプトスピラの少なくとも1つまたは2つ以上の病原性種の1つまたは2つ以上の抗原を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンスおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される[combo047]。

【 0 0 5 7 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBRおよびレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンスおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される[combo048]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBRおよびレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の少なくとも1つの抗原を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンスおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される[combo049]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)並びにIBRおよびレプトスピラ・ポモナによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo050]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBRの少なくとも1つの抗原(好ましくは生改変ウイルス)および少なくとも1つのレプトスピラ・ポモナバクテリンを含む[combo051]。

【 0 0 5 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3およびレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種によ

10

20

30

40

50

って引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ボモナから成る群から選択される [combo052]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBRおよびPI-3の各々の少なくとも1つの抗原、並びにレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ボモナから成る群から選択される [combo053]。

【 0 0 5 9 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエおよびレプトスピラ・ボモナによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo054]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエおよびレプトスピラ・ボモナの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo055]。

【 0 0 6 0 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）およびレプトスピラの病原性種の1つまたは2つ以上によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ボモナから成る群から選択される [combo056]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原、並びに1つまたは2つ以上のレプトスピラの病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ボモナから成る群から選択される [combo057]。

【 0 0 6 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエおよびレプトスピラ・ポモナによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo058]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原、並びにレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエおよびレプトスピラ・ポモナの各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む[combo059]。好ましい実施態様にしたがえば、ウイルス抗原は死滅ウイルスであり、細菌抗原はバクテリンである[combo060]。好ましくは、このパラグラフに記載した前記コンビネーションワクチンは、保存料としてネオマイシンおよびチメロサルをさらに含む[combo061]。

10

20

さらに別の実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）；IBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）の生改変ウイルス（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））；およびレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエおよびレプトスピラ・ポモナのバクテリンを含む[combo062]。さらに好ましい実施態様にしたがえば、このパラグラフに記載したコンビネーションワクチンは、保存料としてネオマイシンを含む[combo063]。

【 0 0 6 2 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、BHVおよびレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される[combo064]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、BHV、PI-3およびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原、並びにレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含み、前記レプトスピラの病原性種は、好ましくはレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される[combo065]。

30

40

50

【 0 0 6 3 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びに上記に記載したレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種並びにH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo066]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の少なくとも1つの抗原並びにH.ソムヌスの少なくとも1つの抗原を含む [combo067]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBRおよび上記に記載したレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種並びにH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo068]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBRの少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の少なくとも1つの抗原およびH.ソムヌスの少なくとも1つの抗原を含む [combo069]。

20

【 0 0 6 4 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3および上記に記載したレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo070]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3の各々の少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の少なくとも1つの抗原およびH.ソムヌスの少なくとも1つの抗原を含む [combo071]。

30

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo072]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo073]。

40

【 0 0 6 5 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）および上記に記載したレプトスピラの1つ

50

または2つ以上の病原性種およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo074]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原およびH.ソムヌスの少なくとも1つの抗原を含む[combo075]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナ、およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo076]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエおよびレプトスピラ・ポモナおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo077]。

【 0 0 6 6 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、BHV、上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo078]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））、BHVの各々の少なくとも1つの抗原、および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上に抗原、およびH.ソムヌスの少なくとも1つの抗原を含む[combo079]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo080]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の少なくとも1つまたは2つ以上の抗原およびカンピロバクター・フィータスの少なくとも1つの抗原を含む[combo081]。

【 0 0 6 7 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにレブ

トスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボモナおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo082]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）、並びにレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボモナおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo083]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記細菌抗原は、化学的不活化、水酸化アルミニウム吸着の細菌全培養である [combo084]。さらに好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは保存料としてゲンタマイシン（gentamicin）およびアンホテリシンBを含む [combo085]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）、並びにIBRおよび上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo086]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）、並びにIBRの少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原およびカンピロバクター・フィータスの少なくとも1つの抗原を含む [combo087]。

20

【 0 0 6 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）、並びにIBR、PI-3および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo088]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）、並びにIBR、PI-3の少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原およびカンピロバクター・フィータスの少なくとも1つの抗原を含む [combo089]。

30

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む [combo090]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原およびカンピロバクター・フィータスの少なくとも1つの抗原を含む [combo091]。

40

【 0 0 6 9 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーション

50

ワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、BHVおよび上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種およびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo092]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））、BHVの各々の少なくとも1つの抗原および上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原およびカンピロバクター・フィータスの少なくとも1つの抗原を含む[combo093]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo094]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原、並びにH.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo095]。

20

【 0 0 7 0 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo096]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原、並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む[combo097]。

30

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3、上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo098]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原、並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む[combo099]。

40

【 0 0 7 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナ、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo100]。さらに別の実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明

50

細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナ、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo101]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)、上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))を含む[combo102]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原、並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む[combo100]。

【 0 0 7 2 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナ、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))を含む[combo103]。さらに別の実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー(レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス)、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ポモナ、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo104]。

【 0 0 7 3 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)、BHV、上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))を含む[combo105]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))、BHV、H.ソムヌスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原、並びに上記に記載のレプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む[combo106]。

【 0 0 7 4 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの呼吸器系および生殖器系の感染に

10

20

30

40

50

対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにBHV、BVDV（1型および／または2型）、PI-3、IBR、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンスおよびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む [combo107]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにBHV、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））、IBR、PI-3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョーブラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・ブラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンスおよびカンピロバクター・フィータスの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo108]。

【 0 0 7 5 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにパスツレラ・ヘモリチカおよびパスツレラ・マルトシダによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo109]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにパスツレラ・ヘモリチカバクテリンおよびパスツレラ・マルトシダバクテリンの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo110]。さらに好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは保存料としてネオマイシンおよびチメロサルを含む [combo111]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、パスツレラ・ヘモリチカおよびパスツレラ・マルトシダによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo112]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR（好ましくは、生改変ウイルスとして）、パスツレラ・ヘモリチカバクテリンおよびパスツレラ・マルトシダバクテリンの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo113]。さらに好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは保存料としてネオマイシンおよびチメロサルを含む [combo114]。

【 0 0 7 6 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、パスツレラ・ヘモリチカおよびパスツレラ・マルトシダによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo115]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3（好ましくは、生改変ウイルスとして）、パスツレラ・ヘモリチカバクテリンおよびパスツレラ・マルトシダバクテリンの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo116]。さらに好ましい

実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは保存料としてネオマイシンおよびチメロサルを含む [combo117]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、パストツレラ・ヘモリチカおよびパストツレラ・マルトシダによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む [combo118]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）並びにIBR、PI-3（好ましくは、生改変ウイルスとして）、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））、パストツレラ・ヘモリチカバクテリンおよびパストツレラ・マルトシダバクテリンの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo119]。さらに好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは保存料としてネオマイシンおよびチメロサルを含む [combo120]。

【 0 0 7 7 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）、BHV、パストツレラ・ヘモリチカおよびパストツレラ・マルトシダによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む [combo121]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））、BHV（好ましくは、生改変ウイルスとして）、パストツレラ・ヘモリチカバクテリンおよびパストツレラ・マルトシダバクテリンの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo122]。さらに好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは保存料としてネオマイシンおよびチメロサルを含む [combo123]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）、およびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo124]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）およびBRSVの少なくとも1つの抗原を含む [combo125]。

【 0 0 7 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）、並びにIBRおよびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo126]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）並びにIBR（好ましくは生改変ウイルスとして）およびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む [combo127]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ポビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ポビス）、並びにIBR、PI-3およびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo128]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コ

ンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3（好ましくは生改変ウイルスとして）およびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo129]。

【 0 0 7 9 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BRSVおよびBVDV（1型および／または2型）によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo130]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR、PI-3、BRSV（好ましくは、生改変ウイルスとして）、およびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo131]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BRSV、BHVおよびBVDV（1型および／または2型）によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））を含む[combo132]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BRSV、BHV（好ましくは、生改変ウイルスとして）、およびBVDV（1型および／または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および／または2型））の各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo133]。

20

【 0 0 8 0 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにパストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo134]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにパストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo135]。

30

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo136]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）並びにIBR（好ましくは、生改変ウイルスとして）、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo137]。

40

【 0 0 8 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo138]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3（

50

好ましくは、生改変ウイルスとして)、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo139]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))を含む[combo140]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)(好ましくは生改変ウイルスとして)、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo141]。

【 0 0 8 2 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)、BHV、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))を含む[combo140]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、BVDV(1型および/または2型)(好ましくは弱毒化BVDV(1型および/または2型))、BHV(好ましくは生改変ウイルスとして)、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびBRSVの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo141]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにパストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo142]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにパストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo143]。

【 0 0 8 3 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo144]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR(好ましくは生改変ウイルスとして)、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo145]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにIBR、PI-3、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo146]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、

M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3（好ましくは生改変ウイルスとして）、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo147]。

【0084】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および/または2型）、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））を含む[combo148]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および/または2型）（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo149]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および/または2型）、BHV、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分（好ましくは弱毒化BVDV（1型および/または2型））を含む[combo150]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにIBR、PI-3、BVDV（1型および/または2型）、BHV（好ましくは生改変ウイルスとして）、パストツレラ・ヘモリチカ、パストツレラ・マルトシダおよびH.ソムヌスの各々の少なくとも1つの抗原を含む[combo151]。

20

【0085】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150および151]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、レプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種（好ましくは、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ボモナから成る群から選択される）によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む[combo152]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150および151]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、レプトスピラの1つまたは2つ以上の種（好ましくは、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ボモナから成る群から選択される）の各々の1つまたは2つ以上の抗原をさらに含む[combo153]。

30

40

【0086】

50

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150および151] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、カンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo154]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150および151] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、カンピロバクター・フィータスの抗原をさらに含む [combo155]。

10

【 0 0 8 7 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150および151] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、レプトスピラの1つまたは2つ以上の病原性種（好ましくは、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される）およびカンピロバクター・フィータスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo156]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150および151] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、カンピロバクター・フィータスおよびレプトスピラの1つまたは2つ以上の種（好ましくは、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ボルグペーターセニー、レプトスピラ・ハルジョー（レプトスピラ・ハルジョープラジトノおよびレプトスピラ・ハルジョー-ボビス）、レプトスピラ・プラジトノ、レプトスピラ・イクテロヘモラージアエ、レプトスピラ・ボビス、レプトスピラ・インターロガンズおよびレプトスピラ・ポモナから成る群から選択される）の各々の1つまたは2つ以上の抗原をさらに含む [combo157]。

20

30

【 0 0 8 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・パーフリングENS、好ましくはA、Cおよび/またはD型によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo158]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・パーフリングENS CおよびD型の毒素を含む [combo254]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記ワクチンは、抗原、好ましくはクロストリジウム・パーフリングENS、好ましくはA、B、Cおよび/またはD型の毒素を含む [combo159]。

40

【 0 0 8 9 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022

50

、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリンゲンス、好ましくはA、Cおよび/またはD型によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む[combo160]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリンゲンス、好ましくはA、Cおよび/またはD型の抗原をさらに含む[combo161]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリンゲンスB、Cおよび/またはD型の抗原をさらに含む[combo162]。

【0090】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにクロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび/またはD型およびクロストリジウム・テタニによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo163]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス)、並びにクロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび/またはD型およびクロストリジウム・テタニの毒素を含む[combo164]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記ワクチンは、抗原、好ましくはクロストリジウム・パーフリンゲンスA、B、Cおよび/またはD型およびクロストリジウム・テタニの毒素を含む[combo165]。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび/またはD型およびクロストリジウム・テタニによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo166]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび/またはD型およびクロストリジウム・テタニの抗原をさらに含む [combo167]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、B、Cおよび/またはD型およびクロストリジウム・テタニの1つまたは2つ以上の抗原をさらに含む [combo168]。

【 0 0 9 2 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチクム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリーおよびクロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび/またはD型によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo169]。好ましい実施態様にしたがえば、

10

20

30

40

50

前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチクム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリーおよびクロストリジウム・パーフリングェンスA、Cおよび/またはD型の各々の1つまたは2つ以上の抗原、好ましくは毒素を含む [combo170]。

【 0 0 9 3 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチクム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリーおよびクロストリジウム・パーフリングェンスA、Cおよび/またはD型によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo171]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチクム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリーおよびクロストリジウム・パーフリングェンスA、Cおよび/またはD型の各々の1つ以上の抗原をさらに含む [combo172]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156および157] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クロストリジウム・パーフリングェンスA、B、Cおよび/またはD型、クロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セプチクム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリーおよびクロストリジウム・テタニの各々の1つまたは2つ以上の抗原をさら

10

20

30

40

50

に含む [combo173]。

【 0 0 9 4 】

より好ましい実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび／またはD型およびBRSVによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo174]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび／またはD型およびマイコプラズマ・ボビスの各々の1つまたは2つ以上の抗原、好ましくは毒素を含む [combo175]。

10

より好ましい実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび／またはD型およびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo176]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンスCおよびD型およびH.ソムヌスの各々の1つまたは2つ以上の抗原、好ましくは毒素を含む [combo177]。

20

【 0 0 9 5 】

より好ましい実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび／またはD型、BRSVおよびH.ソムヌスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo178]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクロストリジウム・ショーベイ、クロストリジウム・セブチウム、クロストリジウム・ノヴィ、クロストリジウム・ソルデリー、クロストリジウム・パーフリンゲンスA、Cおよび／またはD型、マイコプラズマ・ボビスおよびH.ソムヌスの各々の1つまたは2つ以上の抗原、好ましくは毒素を含む [combo179]。

30

40

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにサルモネラ、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・ニューポートおよびサルモネラ・チフィウムによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo180]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにサルモネラ、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・ニューポートおよびサルモネラ・チフィウムの1つまたは2つ以上の毒素を含む [combo181]。

50

【 0 0 9 6 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178および179] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、サルモネラ、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・ニューポートおよびサルモネラ・チフィムリウムによって引き起こされる感染の治療および / または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo182]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178および179] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、サルモネラ、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・ニューポートおよび / またはサルモネラ・チフィムリウムの各々の1つまたは2つ以上の抗原、好ましくは毒素をさらに含む [combo183]。

【 0 0 9 7 】

好ましい実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および / または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス (好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス)、並びにパストレラ・ヘモリチカ、パストレラ・マルトシダ、サルモネラ、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・ニューポートおよびサルモネラ・チフィムリウムによって引き起こされる感染の治療および / または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo184]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス (好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス)、並びにパストレラ・ヘモリチカ、パストレラ・マルトシダ、サルモネラ、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・ニューポートおよびサルモネラ・チフィムリウムのバクテリン-トキシノイドを含む [combo185]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、パストレラ・ヘモリチカA1型の多数の単離体および付随するトキシノイド分画、並びにP. マルトシダ、S. ダブリンおよびS. チフィムリウムの単一の単離体を含む [combo186]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および / または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M. ボビス (好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M. ボビス)、

並びにモラキセラ・ボビスおよび／またはクレブシーラ spp、好ましくはクレブシーラ・プニューモニアエによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo187]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにモラキセラ・ボビスおよび／またはクレブシーラ spp、好ましくはクレブシーラ・プニューモニアエの各々の1つまたは2つ以上の毒素を含む [combo188]。

【 0 0 9 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185および186] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、モラキセラ・ボビスおよび／またはクレブシーラ spp、好ましくはクレブシーラ・プニューモニアエによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo189]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185および186] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、モラキセラ・ボビスおよび／またはクレブシーラ spp、好ましくはクレブシーラ・プニューモニアエの各々の1つまたは2つ以上の抗原、好ましくは毒素をさらに含む [combo190]。

【 0 0 9 9 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、および大腸菌によって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo191]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）および大腸菌の1つまたは2つ以上の毒素を含む [combo192]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038

、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054
、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070
、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086
、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102
、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118
、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134
、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150
、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165
、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181
、182、183、184、185、186、187、188、189および190]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、大腸菌によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo193]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005
、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021
、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037
、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053
、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069
、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085
、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101
、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117
、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133
、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149
、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164
、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180
、181、182、183、184、185、186、187、188、189および190]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、大腸菌の抗原、好ましくは毒素をさらに含む [combo194]。

【 0 1 0 0 】

好ましい実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにパストレラ・ヘモリチカ、パストレラ・マルトシダ、サルモネラ・ダブリン、サルモネラ・チフィムリウムおよび大腸菌によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo195]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにパストレラ・ヘモリチカ、パストレラ・マルトシダ、サルモネラ・ダブリン、サルモネラ・チフィムリウムおよび大腸菌のバクテリン-トキシソイドの各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む [combo196]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、パストレラ・ヘモリチカA1型の多数の単離体および付随するトキシソイド分画、並びにP.マルトシダ、S.ダブリンおよびS.チフィムリウムの単一の単離体を含む [combo197]。

【 0 1 0 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、およびウシロタウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo198]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびウシロタウイルスの抗原を含む [combo199]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006

10

20

30

40

50

、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022
 、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038
 、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054
 、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070
 、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086
 、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102
 、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118
 、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134
 、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150
 、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165 10
 、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181
 、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196およ
 び197]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーション
 ワクチンは、ウシロタウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に
 有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む[combo200]。さらに別の実施態様にしたがえ
 ば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012
 、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028
 、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044
 、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060
 、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076 20
 、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092
 、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108
 、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124
 、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140
 、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156
 、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171
 、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187
 、188、189、190、191、192、193、194、195、196および197]のいずれか1つに記載のコ
 ンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ウシロタウイルスの
 抗原をさらに含む[combo201]。 30

【0102】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治
 療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーション
 ワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、
 およびウシコロナウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効
 な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo202]。好ましい実施
 態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に
 記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびウシコロナウイルスの抗原を含む[combo2
 03]。 40

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006
 、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022
 、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038
 、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054
 、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070
 、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086
 、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102
 、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118
 、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134
 、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150
 、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165 50

、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196および197]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ウシコロナウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む[combo204]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196および197]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ウシコロナウイルスの抗原をさらに含む[combo205]。

10

20

【0103】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにウシコロナウイルスおよびウシロタウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo206]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非毒性M.ボビス）並びにウシコロナウイルスおよびウシロタウイルスの各々の1つまたは以上の抗原を含む[combo207]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196および197]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ウシコロナウイルスおよびウシロタウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む[combo208]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071

30

40

50

、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196および197]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ウシコロナウイルスおよびウシロタウイルスの各々の1つまたは以上の抗原をさらに含む [combo209]。

10

【 0 1 0 4 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびクリプトスポリジウム・パルブムによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo210]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびクリプトスポリジウム・パルブムの抗原を含む [combo211]。

20

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208および209]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クリプトスポリジウム・パルブムによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo212]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204

30

40

50

、205、206、207、208および209]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クリプトスポリジウム・パルブムの抗原をさらに含む [combo213]。

【 0 1 0 5 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、およびクリプトスポリジウム・ホミニスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo214]。

好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびクリプトスポリジウム・ホミニスの抗原を含む [combo215]。

10

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208および209]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クリプトスポリジウム・ホミニスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo216]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208および209]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クリプトスポリジウム・ホミニスの抗原をさらに含む [combo217]。

20

30

40

【 0 1 0 6 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクリプトスポリジウム・パルブムおよびクリプトスポリジウム・ホミニスによって

50

引き起こされる感染の治療および／または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo218]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクリプトスポリジウム・パルブムおよびクリプトスポリジウム・ホミニスの各々の1つまたは以上の抗原を含む [combo219]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208および209] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クリプトスポリジウム・パルブムおよびクリプトスポリジウム・ホミニスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo220]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208および209] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、クリプトスポリジウム・パルブムおよびクリプトスポリジウム・ホミニスの各々の1つまたは以上の抗原をさらに含む [combo221]。

【 0 1 0 7 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、およびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo222]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスの抗原を含む [combo223]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022

10

20

30

40

50

、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038
 、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054
 、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070
 、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086
 、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102
 、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118
 、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134
 、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150
 、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165
 、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181
 、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197
 、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213
 、214、215、216、217、218、219、220および221]のいずれか1つに記載のコンビネーシ
 ョンワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、マイコバクテリウム・アビウム
 ・パラツベルクローシスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な
 免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo224]。さらに別の実施態様にしたがえば、本
 発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013
 、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029
 、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045
 、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061
 、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077
 、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093
 、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109
 、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125
 、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141
 、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157
 、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172
 、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188
 、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204
 、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220
 および221]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーシ
 ョンワクチンは、マイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスの抗原をさらに
 含む [combo225]。

【 0 1 0 8 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治
 療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーション
 ワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、
 およびアデノウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少
 なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo226]。好ましい実施態様
 にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載
 の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびアデノウイルスの抗原を含む [combo227]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006
 、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022
 、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038
 、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054
 、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070
 、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086
 、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102
 、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118
 、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134

、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224および225]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、アデノウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む[combo228]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224および225]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンはアデノウイルスの抗原をさらに含む[combo229]。

【0109】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、およびアストロウイルスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo230]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびアストロウイルスの抗原を含む[combo231]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228および229]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーション

10

20

30

40

50

ワクチンは、アストロウイルスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo232]。さらに別の実施態様にしたがいば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228および229] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンはアストロウイルスの抗原をさらに含む [combo233]。

10

【 0 1 1 0 】

20

さらに別の実施態様にしたがいば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および／または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、およびウシパルボウイルスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な少なくとも1つのさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo234]。好ましい実施態様にしたがいば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）およびウシパルボウイルスの抗原を含む [combo235]。

さらに別の実施態様にしたがいば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232および233] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ウシパルボウイルスによって引き起こされる感染の治療および／または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo236]。さらに別の実施態様にしたがいば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、0

30

40

50

56、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232および233]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンはウシパルボウイルスの抗原をさらに含む [combo237]。

10

【 0 1 1 1 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクリプトスポリジウム・パルブム、アデノウイルス、アストロウイルス、ウシパルボウイルスおよびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo238]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにクリプトスポリジウム・パルブム、アデノウイルス、アストロウイルス、ウシパルボウイルスおよびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスの各々の1つまたは以上の抗原を含む [combo239]。

20

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びに大腸菌、サルモネラ spp、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・チフィウムリウムおよびサルモネラ・ニューポート、ウシロタウイルスおよびウシコロナウイルス、クリプトスポリジウム・パルブム、アデノウイルス、アストロウイルス、ウシパルボウイルスおよびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo240]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びに大腸菌、サルモネラ spp、好ましくはサルモネラ・ダブリン、サルモネラ・チフィウムリウムおよびサルモネラ・ニューポート、ウシロタウイルスおよびウシコロナウイルス、クリプトスポリジウム・パルブム、アデノウイルス、アストロウイルス、ウシパルボウイルスおよびマイコバクテリウム・アビウム・パラツベルクローシスの各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む [combo241]。

30

40

【 0 1 1 2 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカス spp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび/またはストレプトコッカス・ジスガラクチアエによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo242]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカス spp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび/またはストレプトコッカス・ジスガラクチアエの各々

50

の抗原を含む [combo243]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカス spp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび / またはストレプトコッカス・ジスガラクチアエの各々の1つまたは2つの抗原を含む [combo244]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および / または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカス spp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび / またはストレプトコッカス・ジスガラクチアエおよび / またはスタフィロコッカス・アウレウスによって引き起こされる感染の治療および / または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む [combo245]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカス spp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび / またはストレプトコッカス・ジスガラクチアエおよび / またはスタフィロコッカス・アウレウスの各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む [combo246]。

【 0 1 1 3 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240および241] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ストレプトコッカス spp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび / またはストレプトコッカス・ジスガラクチアエおよび / またはスタフィロコッカス・アウレウスによって引き起こされる感染の治療および / または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo247]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195

10

20

30

40

50

、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240および241]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ストレプトコッカスspp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび/またはストレプトコッカス・ジスガラクタエおよび/またはスタフィロコッカス・アウレウスの各々の1つ以上の抗原をさらに含む[combo248]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、[combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240および241]のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、ストレプトコッカスsppのいくつかの血清型、好ましくはストレプトコッカス・ウベリスおよび/またはストレプトコッカス・ジスガラクタエおよび/またはスタフィロコッカス・アウレウスの各々のいくつかの血清型の1つまたは2つ以上の抗原をさらに含む[combo249]。

【0114】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカスspp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・ジスガラクタエおよび/またはスタフィロコッカス・アウレウス、クレブシエラsppおよびマイコプラズマsppによって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分を含む[combo250]。より好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにストレプトコッカスspp、好ましくはストレプトコッカス・ウベリス、ストレプトコッカス・ジスガラクタエおよび/またはスタフィロコッカス・アウレウス、クレブシエラsppおよびマイコプラズマsppの各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む[combo252]。

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、ウシの微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のためのコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにトリコフィトンおよびマイクロスポルム（好ましくは、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・エキヌム（*Trichophyton equinum*）、トリコフィトン・サルキソヴィー、マイクロスポルム・カニス（*Microsporum canis*）、マイクロスポルム・カニスvarオベスム（*Microsporum canis* var. *obesum*）、マイクロスポルム・カニスvarジストーツム（*Microsporum canis* var. *distortum*）およびマイクロスポルム・ジブセウム（*Microsporum gypseum*）から成る群から選択される）によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的

10

20

30

40

50

に活性な成分を含む [combo253]。好ましい実施態様にしたがえば、前記コンビネーションワクチンは、M.ボビス（好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性M.ボビス）、並びにトリコフィトンおよびマイクロスポルム（好ましくは、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・エキヌム、トリコフィトン・サルキソヴィー、マイクロスポルム・カニス、マイクロスポルム・カニスvarオベスム、マイクロスポルム・カニスvarジストーツムおよびマイクロスポルム・ジブセウムから成る群から選択される）の各々の1つまたは2つ以上の抗原を含む [combo254]。

【 0 1 1 5 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、245、246、247、248、249、250および251] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンは、トリコフィトンおよびマイクロスポルム（好ましくは、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・エキヌム、トリコフィトン・サルキソヴィー、マイクロスポルム・カニス、マイクロスポルム・カニスvarオベスム、マイクロスポルム・カニスvarジストーツムおよびマイクロスポルム・ジブセウムから成る群から選択される）によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分をさらに含む [combo255]。さらに別の実施態様にしたがえば、本発明は、 [combo 001、002、003、004、005、006、007、008、009、010、011、012、013、014、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、027、028、029、030、031、032、033、034、035、036、037、038、039、040、041、042、043、044、045、046、047、048、049、050、051、052、053、054、055、056、057、058、059、060、061、062、063、064、065、066、067、068、069、070、071、072、073、074、075、076、077、078、079、080、081、082、083、084、085、086、087、088、089、090、091、092、093、094、095、096、097、098、099、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、254、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、245、246、247、248、249、250および251] のいずれか1つに記載のコンビネーションワクチンに関し、前記コンビネーションワクチンはトリコフィトンおよびマイクロスポルム（好ましくは、トリコフィトン・ヴェルコスム、トリコフィトン・メンタグロフィテス、トリコフィトン・エキ

ヌム、トリコフィトン・サルキソヴィー、マイクロスポルム・カニス、マイクロスポルム・カニスvarオベスム、マイクロスポルム・カニスvarジストーツムおよびマイクロスポルム・ジブセウムから成る群から選択される)の各々の1つまたは2つ以上の抗原をさらに含む [combo256]。

【 0 1 1 6 】

さらに別の実施態様にしたがえば、本発明はまた、コンビネーションワクチン [combo1 から256] で提供される抗原のいずれかの組合せ使用または同時投与に関する。好ましくは、M. ポビス抗原は第一の免疫原性組成物で提供され、任意の他の1つの抗原 / 複数の抗原は、投与されるべき1つまたは2つ以上のさらに別の免疫原性組成物で提供される。

さらに別の実施態様にしたがえば、1つまたは2つ以上の関連するウシの病原体によって引き起こされる感染の治療および / または予防に有効な、本明細書で提供されるコンビネーションワクチンの供給源としての免疫学的に活性な成分は、以下から成る群から選択されるワクチンに含まれるいずれかの成分であり：Alpha 7TM、ALPHA-7/MBTM、ALPHA-CDTM M、BAR-VAC(商標)7、BAR-VAC(商標)7/SOMNUS、BAR-VAC(商標)8、BAR-VAC(商標)CD、BAR-VAC(商標)C/DT、BREED-BACKTM FP10、BREED-BACKTM FP10 HS、BREED-BACKTM FP5、BREED-BACKTM FP5 HS、BREED-BACK-10TM、CALIBER(商標)3、CALIBER(商標)7、ELITE 4TM、ELITE 9TM、ELITE 9-HSTM、EXPRESS(商標)10、EXPRESS(商標)10-HS、EXPRESS(商標)3、EXPRESS(商標)3/Lp、EXPRESS 4(商標)、EXPRESS(商標)5、EXPRESS(商標)5-HS、EXPRESS(商標)5-PH M、EXPRESS(商標)I、EXPRESS(商標)I/LP、OCU-GUARD(商標)MB、PULMO-GUARDTM MpB、PULMO-GUARDTM PH-M、PULMO-GUARDTM PH-M/SDT、PULMO-GUARDTM PHM-1、TETGUARDTM、VIBRIO-LEPTO-5TM (いずれもBoehringer Ingelheim, St. Joseph, MO) ; CobaltTM 7、I-SiteTM、Lepto 5、Master Guard(商標)Preg 5、Master Guard(商標)10、Master Guard(商標)10+Vibrio、Master Guard(商標)J5、P.H.M. Bac(商標)1、Pre-vent 6TM、Respromune(商標)4、Respromune(商標)4+Somnumune(商標) (IM、SC)、Respromune(商標)5 I-B-P+BRSV、Respromune(商標)5+L5、Respromune(商標)5+L5 Somnus、Respromune(商標)5+Somnumune、Respromune(商標)5+VL5、Respromune(商標)8、Respromune(商標)9、Respromune(商標)10、Scour VacTM 4、Scour VacTM 9、Scour VacTM E coli+C、Somnumune(商標)、TitaniumTM 3、TitaniumTM 4、TitaniumTM 4 L5、TitaniumTM 5、TitaniumTM 5 L5、Titanium(商標)5+P.H.M. Bac(商標)-1、TitaniumTM BRSV 3、TitaniumTM IBR、TitaniumTM IBR-LP (いずれもAgri Laboratories Inc., St. Joseph, MO) ; Herd-Vac(商標)3、Herd-Vac(商標)3S、Herd-Vac(商標)8、Herd-Vac(商標)9、SurroundTM 4、SurroundTM 4+HS、SurroundTM 8、SurroundTM 9、SurroundTM 9+HS、SurroundTM HS、SurroundTM L5、SurroundTM V-L5 (いずれもBioCor, Omaha, NE (Pfizer)) ; Mycomune(商標) (Biomune Co., Lenexa, KS) ; ブルータングワクチン、ウシウイルスゲリワクチン、カンピロバクター・フィータスバクテリン (ウシ)、Essential 1、Essential 2、Essential 2+P、Essential 3、Essential 3+T、Essential 4、Lepto-5、マンヘイミア・ヘモリチカ・パスツレラ・マルトシダバクテリン、Pre-breed 6、Pre-breed 8、Respira-1、Respira-3、Wart Vaccine (いずれもColorado Serum Company, Denver, CO) ; Pyramid(商標)3、Pyramid(商標)4、Pyramid(商標)4+P response(商標)SQ、Pyramid(商標)5、Pyramid(商標)8、Pyramid(商標)9、Pyramid(商標)I BR、Pyramid(商標)IBR+Lepto、Triangle(商標)1+Type II BVD、Triangle(商標)3+VL5、Triangle(商標)4+HS、Triangle(商標)4+PH/HS、Triangle(商標)4 +PH-K、Triangle(商標)4+Type II BVD、Triangle(商標)9+HS、Triangle(商標)9+PH-K、Triangle(商標)+Type II BVD、Trichguard(商標)、Trichguard(商標)+V5L、TriVib 5L(商標) (いずれもFort Dodge Animal Health, Overland Park, KS (Wyeth)) ; J-5 大腸菌バクテリン、セルペンス (Serpens) 種バクテリン ; スタフィロコッカス・アウレウスバクテリン-トキシソイソ (いずれもHygieia Biological Laboratories, Woodland, CA) ; Endovac-Bovi(商標) with Immunoplus(商標) (Immvac, Inc., Columbia, MO) ; 20/20 Vision(商標) with Spur(商標)、L 5 SQ、NeoguardTM、MasterGuard(商標)Preg 5、Once PMH(商標)Once PMH(商標)SQ、VibroloneTM-L5、Vision(商標)7Somnus with Spur(商標)、Vision(商標)7 with Spur(商標)、Vision(商標)8 Somnus with Spur(商標)、Vision(商標)8 with Spur(商標)、Vision(商標)

10

20

30

40

50

CD-T with Spur(商標)、Vision(商標)CD with Spur(商標)、VistaTM IBR SQ、VistaTM 3 SQ、VistaTM 5 SQ、VistaTM 5 L5 SQ、VistaTM Once SQ、VL5 SQ、Volar(商標)(いずれも Intervet Inc., Millsboro, DE) ; Vac(商標)、Reliant(商標)3、Reliant(商標)4、Reliant(商標)IBR、Reliant(商標)IBR/BVD、Reliant(商標)IBR/Lepto、Reliant(商標)Plus BVD-K (Dual IBRTM)、Reliant(商標)Plus (Dual IBRTM)、RespishieldTM 4、RespishieldTM 4 L5、RespishieldTM HM (いずれも Merial LTD, Duluth, GA) ; Arsenal(商標)4.1、Arsenal(商標)IBR、Arsenal(商標)IBR BVD、ウシPili ShieldTM、ウシPili ShieldTM+C、Clostri Shield(商標)7、Clostri Shield(商標)BCD、Fusogard(商標)、Lepto ShieldTM 5、Pinkeye ShieldTM XT4、Salmo Shield(商標)T、Salmo Shield(商標)TD、Scour BosTM 4、Scour BosTM 9、Somnu ShieldTM、Trep ShieldTM HW、Vib Shield(商標)L5、Vib Shield(商標)Plus、Vib Shield(商標)Plus L5、Vira Shield(商標)2、Vira Shield(商標)2+BRSV、Vira Shield(商標)3、Vira Shield(商標)3+VL5、Vira Shield(商標)4、Vira Shield(商標)4+L5、Vira Shield(商標)5、Vira Shield(商標)5+L5、Vira Shield(商標)5+L5 Somnus、Vira Shield(商標)5+Somnus、Vira Shield(商標)5+VL5、Vira Shield(商標)5+VL5 Somnus、Vira Shield(商標)6、Vira Shield(商標)6+Somnus、Wart ShieldTM (いずれも Novartis Animal Health, Basel, Switzerland) ; Bovi-K(商標)4、Bovi-ShieldTM 3、Bovi-ShieldTM 4、Bovi-ShieldTM BRSV、Bovi-Shield(商標)FPTM 4+L5、Bovi-Shield(商標)GOLD3、Bovi-Shield(商標)GOLD5、Bovi-Shield(商標)GOLD FPTM 5 L5、Bovi-Shield(商標)GOLD FPTM 5 VL5、Bovi-Shield(商標)Gold IBR-BVD、Bovi-Shield(商標)Gold IBR-BVD-BRSV-LP、Bovi-ShieldTM IBR、Bovi-ShieldTM IBR-BRSV-LP、Bovi-ShieldTM IBR-BVD、Bovi-ShieldTM IBR-BVD-BRSV-LP、Bovi-ShieldTM IBR-PI3-BRSV、Calf-Guard(商標)、CattleMaster(商標)4、CattleMaster(商標)4+L5、CattleMaster(商標)4+VL5、CattleMaster(商標)BVD-K、CattleMaster(商標)Gold FPTM 5、CattleMaster(商標)Gold FPTM 5 L5、Defensor(商標)3、Fortress(商標)7、Fortress(商標)8、Fortress(商標)CD、Leptoform(商標)-5、One Shot(商標)、One Shot UltraTM 7、One Shot UltraTM 8、PregGuardTM FP9、PregGuard(商標)Gold FPTM 10、Resvac(商標)BRSV/Somubac(商標)、Resvac(商標)4/Somubac(商標)、ScourGuard3(商標)(K)、ScourGuard3(商標)(K)/C、Somubac(商標)、Spirovac(商標)、Spirovac(商標)L5、Spirovac(商標)VL5、StayBredTM VL5、TSV-2TM、Ultrabac(商標)7、Ultrabac(商標)7/Somubac(商標)、Ultrabac(商標)8、Ultrabac(商標)CD、UltraChoiceTM 7、UltraChoiceTM 8、UltraChoiceTM CD、Upjohn J-5 BacterinTM、Vibrin(商標)(いずれも Pfizer Inc., New York, NY) ; Covexin(商標)8 Vaccine、Electroid(商標)7 Vaccine、Electroid(商標)D、GuardianTM、Jencine(商標)2、Jencine(商標)3、Jencine(商標)4、Nasalgen(商標)、IP Vaccine、Piliguard(商標)、Pinkeye-1 Trivalent、Piliguard(商標)Pinkeye+7、Piliguard(商標)Pinkeye Triview(商標)、Siteguard(商標)G、Siteguard(商標)MLG Vaccine (いずれも Schering-Plough Animal Health Corporation, Kenilworth, NJ) ; Myco-BacTM B、Poly-Bac B(商標)3、Poly-Bac B(商標)Somnus、Super Poly-Bac B(商標)Somnus (いずれも Texas Vet Lab, Inc., San Angelo, TX)、VirabosTM-3 with Immunostim(商標)、VirabosTM-4+H. ソムヌス with Immunostim(商標)およびVirabosTM-4 with Immunostim(商標)(いずれも Bioniche Animal Health, Athens, GA)、前記成分に M. ポピス 抗原(好ましくは本明細書に記載の弱毒化および非病原性 M. ポピス)が添加される。或いは、M. ポピス 抗原が上記ワクチンのいずれかに存在する場合は、本明細書に記載の弱毒化非病原性 M. ポピスが添加されるか、または上記ワクチンのいずれかに存在する M. ポピス 抗原は、本明細書に記載の弱毒化非病原性 M. ポピスによって置き換えられる。

【0117】

用量および投与

本発明にしたがえば、ウシに投与されるコンビネーションワクチンの有効量は、M. ポピスおよび上記に記載の少なくとも1つのさらに別の病原体によって引き起こされる微生物学的感染に対して有効な免疫を提供する。ウシの微生物学的疾患の治療および予防のための好ましい抗原の組み合わせは上記に列挙されている。

コンビネーションワクチンの用量体積(別々に同時投与する場合の各免疫原性組成物の

用量体積も同様に)は、5mLを超えず、より好ましくは3mLを超えず、より好ましくは2mLを超えない。もっとも好ましい実施態様では、用量は2mLで好ましくは鼻内に投与され、1mLが各外鼻孔に投与される。前記は、より好ましくは筋肉内に投与され、さらに好ましくは皮下に投与され、もっとも好ましくは鼻内および皮下の両方に単回用量として1回で投与される。いくつかの好ましい形態では、免疫原性組成物の第二のまたは引き続いての投与は、第一の投与の後で実施されよう。そのような引き続いての投与は、好ましくは最初の投与の少なくとも10日後に、より好ましくは少なくとも10 - 32日の間に、より好ましくは少なくとも12 - 30日の間に、さらに好ましくは少なくとも14日、もっとも好ましくは少なくとも14 - 28日の間に実施されよう。もっとも好ましい形態では、ワクチンは、単回用量として、好ましくは0日目に、または別の形態ではその後14 - 28日に、好ましくは0日目とその後14 - 28日に投与され、M.ボビスの病原性型への暴露は免疫スケジュールが完全に終了するまで発生しない。もっとも好ましい形態では、ブースターは不要で、ワクチンはただ1回投与される。ワクチンは1日齢から成獣期の動物に、好ましくは1日齢から2歳齢の若齢ウシに、より好ましくは1日齢から16週齢の仔牛に、もっとも好ましくは6週から12週齢の仔牛に投与される。そのような投与は、下記に記載するようにM.ボビス感染の徴候を緩和または軽減した。好ましくは、上記に記載したようにワクチンを接種した群におけるM.ボビス感染の徴候は、ワクチン非接種群と比較したとき、少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、さらに好ましくは少なくとも70%、さらに好ましくは少なくとも75%軽減された。肺の病理判定(特にM.ボビスに起因する病巣とされる硬化(多様な種について通常的に採点される)のパーセンテージ)は剖検後に実施された。好ましくは、肺病巣は、非ワクチン接種群と比較したとき、少なくとも33%、より好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、もっとも好ましくは少なくとも95%減少した。

【0118】

有効であるコンビネーションワクチンの量は、ワクチンの成分および投与スケジュールに左右される。典型的には、コンビネーションワクチンまたは組み合わせ使用で細菌抗原が用いられるときは、ワクチンまたは免疫原性組成物は、1用量当たり約 10^3 から約 10^{10} コロニー形成単位(CFU)の細菌抗原、好ましくは1用量当たり約 10^4 から約 10^9 CFUの細菌抗原、より好ましくは1用量当たり約 10^5 から約 10^6 CFUの細菌抗原の量を含む。例えば、弱毒化、非病原性M.ボビスが、好ましくは1用量当たり約 10^2 から約 10^{10} CFU、好ましくは1用量当たり約 10^3 から約 10^9 CFU、より好ましくは1用量当たり約 10^8 から約 10^{10} CFU、もっとも好ましくは1用量当たり約 2.1×10^9 CFUの量で用いられる。

典型的には、コンビネーションワクチンまたは組み合わせ使用で不活化ウイルスまたは改変ウイルスが用いられるときは、ワクチンまたは免疫原性組成物は、1用量当たり約 10^2 から約 10^9 TCID₅₀のウイルス抗原、好ましくは1用量当たり約 10^3 から約 10^8 TCID₅₀のウイルス抗原、より好ましくは1用量当たり約 10^4 から約 10^8 TCID₅₀のウイルス抗原を含む。例えば、1用量当たり約 10^5 から約 10^8 TCID₅₀の弱毒化BVDV(1型および2型)が、約3から4週間の間に2回動物に投与されるときに有効である。一般的には、不活化抗原は通常生改変ウイルスよりも多い量で用いられる。

【0119】

コンビネーションワクチンが生改変IBRを含む場合には、IBR抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 10^5 から約 $10^{7.5}$ TCID₅₀の範囲である。コンビネーションワクチンが生改変PI3を含む場合には、PI3抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 10^7 から約 10^9 TCID₅₀の範囲である。コンビネーションワクチンが生改変BRSVを含む場合には、BRSV抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 $10^{4.5}$ から約 $10^{6.5}$ TCID₅₀の範囲である。コンビネーションワクチンが死滅抗原を含む場合には、TCID₅₀またはCFUは、不活化前の生培養における1用量当たりの抗原量を指し、IBRについては、IBR抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 $10^{7.0}$ から約 $10^{9.0}$ TCID₅₀の範囲である。コンビネーションワクチンが死滅PI-3を含む場合には、PI3抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 $10^{7.2}$ から約 $10^{9.2}$ TCID₅₀の範囲である。コンビネーションワクチンが死滅BRSVを含む場合には、BRSB抗原の量は、好ましくは1用量

当たり約 $10^{5.0}$ から約 $10^{7.5}$ TCID₅₀の範囲である。コンビネーションワクチンが死滅レプトスピラ sppを含む場合には、各レプトスピラ spp抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 $10^{7.0}$ から約 10^{10} (CFU)の範囲である。コンビネーションワクチンが死滅H.ソムヌスおよび/または死滅パスツレラ・マルトシダおよび/または死滅マンハイミア・ヘモリチカを含む場合には、H.ソムヌス抗原および/または死滅パスツレラ・マルトシダ抗原および/または死滅マンハイミア・ヘモリチカ抗原の量は、好ましくは1用量当たり約 $10^{6.0}$ から約 10^{10} コロニー形成単位 (CFU)の範囲である。

【0120】

組み合わせ使用/治療の方法

本発明のさらに別の特徴は、微生物学的感染に対するウシの治療および/または予防のための免疫原性組成物の組合せ使用に関し、前記感染はM.ボビスおよび少なくとも1つのさらに別のウシの関連する病原体によって引き起こされる。

本発明のさらに別の重要な実施態様は、M.ボビスおよびさらに別のウシの病原性微生物によって引き起こされる疾患の予防または治療方法であり、この場合、M.ボビス抗原（好ましくは本明細書に記載の弱毒化、非病原性M.ボビス）および、好ましくは本明細書に記載された、前記さらに別のウシの病原性微生物によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効なさらに別の免疫学的に活性な成分は、当業者に公知のように、その必要がある動物に適切な用量で投与される。

ウシを冒す病原体の2つ以上の抗原の組み合わせ使用または同時投与の方法は、M.ボビス抗原（好ましくは本明細書で提供される弱毒化、非病原性M.ボビス）を含む第一の免疫原性組成物、およびさらに別のウシの病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な免疫学的に活性な成分を含む少なくとも1つのさらに別の免疫原性組成物を投与する工程を含む。好ましくは、さらに別の病原体は本明細書に列挙した病原体の1つである。好ましくは、第一の免疫原性組成物およびさらに別の免疫原性組成物は別々に投与される。好ましくは、さらに別の免疫原性組成物は、M.ボビス以外のウシの病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な1つまたは2つ以上の免疫学的に活性な成分を含む。より好ましくは、第一の免疫原性組成物およびさらに別の免疫原性組成物は、例えば投与前に混合する手段によって、および/または第一の免疫原性組成物およびさらに別の免疫原性組成物を単一容器で処方することによって一緒に投与される。

免疫原性組成物の各々の同時投与は同時に発生する。前記は、少なくとも48時間以内、好ましくは24時間以内、より好ましくは12時間以内、より好ましくは6時間以内、より好ましくは3時間以内、より好ましくは2時間以内、より好ましくは1時間以内を意味する。前記免疫原性組成物の各々の投与ルートは作用態様に左右され、同じであってもよいが、また異なることもあり得る。

さらに別の実施態様にしたがえば、本明細書により提供されるM.ボビス抗原およびM.ボビス以外のさらに別の関連するウシの病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性な成分は医薬として用いることができる。好ましくは、前記医薬はワクチンであり、M.ボビス感染の徴候の緩和または軽減のために用いることができる。もっとも好ましくは、前記医薬またはワクチンは、M.ボビス感染の徴候およびさらに別の関連するウシの病原体の感染に付随するかまたは感染によって引き起こされる徴候の緩和または軽減のために用いることができる。

【0121】

処方物

本発明のさらに別の特徴はコンビネーションワクチンの製造である。当業者は、本発明の組成物に存在する追加の成分を決定することができる（以下もまた参照されたい：Remington's Pharmaceutical Sciences, (1990) 18th ed. Mack Publ., Easton）。公知の注射可能な生理学的に許容できる無菌的水溶液を用いることができる。非経口注射用または輸液用の即席溶液を調製するために、等張な水溶液、例えば食塩水または対応する血漿タンパク質溶液を容易に入手できる。本発明の医薬組成物は凍結乾燥物または乾燥調製物（

無菌条件下で使用直前に公知の注射可能な溶液で再構成することができる)として、例えばパーツで構成されたキットとして存在することができる。

さらにまた、本発明の免疫原性およびワクチン組成物は、獣医学的に許容できる1つまたは2つ以上の担体を含むことができる。本明細書で用いられる、“獣医学的に許容できる担体”には、任意の全ての溶媒、分散媒体、コーティング、アジュバント、安定化剤、希釈剤、保存料、抗菌および抗カビ剤、等張剤、吸収遅延剤などが含まれる。

希釈剤には水、食塩水、デキストロース、エタノール、グリセロールなどが含まれ得る。等張剤には、とりわけ塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトールおよびラクトースが含まれ得る。安定化剤にはとりわけアルブミンおよびエチレンジアミン四酢酸のアルカリ塩が含まれる。

【0122】

アジュバントには、とりわけRIBIアジュバント系(Ribi Inc.)、ミョウバン、水酸化アルミニウムゲル、コレステロール、水中油エマルジョン、油中水エマルジョン(例えばフロイントの完全および不完全アジュバント)、ブロックコポリマー(CytRx, Atlanta GA)、SAF-M(Chiron, Emeryville CA)、CARBOPOL(商標)、AMPHIGENアジュバント、サポニン、Quil A、QS-21(Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA)、GPI-0100(Galencia Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL)または他のサポニン分画、モノホスホリル脂質A、アブリジン脂質-アミンアジュバント、大腸菌の易熱性エンテロトキシン(組み換え体または他のもの)、コレラ毒素、またはムラミルジペプチドが含まれるが、ただしこれらに限定されない。

免疫原性組成物は、さらに1つまたは2つ以上の他の免疫調節剤、例えばインターロイキン、インターフェロンまたは他のサイトカインが含まれ得る。免疫原性組成物はまたゲンタマイシンおよびマーチオレートを含むことができる。本発明で有用なアジュバントおよび添加剤の量および濃度は当業者が容易に決定できるが、好ましくは、組成物は、ワクチン組成物の1mL用量当たり、約50 µgから約2000 µgのアジュバント、好ましくは約250 µgを含む。別の好ましい実施態様では、抗生物質は約1 µg/mLから約60 µg/mLの量で、好ましくは約30 µg/mL未満で存在する。

さらに別の実施態様にしたがえば、コンビネーションワクチン(または免疫原性組成物)はまず初めに脱水される。組成物が他の方法によってまず初めに凍結乾燥または脱水される場合、ワクチン接種前に、前記組成物は、水性(例えば食塩水、PBS(リン酸緩衝食塩水))または非水性溶液(例えばオイルエマルジョン(鉱物油または植物/代謝性油系/単一または二重エマルジョン系)、アルミニウム系、カルボマー系アジュバント)で再水和される。

【0123】

さらに別の実施態様にしたがえば、本明細書により提供される免疫原性組成物またはコンビネーションワクチンは、用量固定コンビネーションワクチンとして処方される(前記免疫原性組成物またはコンビネーションワクチンは、少なくとも1つのM.ボビス抗原、およびM.ボビス以外のさらに別の関連するウシの病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な1つまたは2つ以上のさらに別の免疫学的に活性な成分を含む)。好ましくは、本明細書により提供される免疫原性組成物またはコンビネーションワクチン(特に用量固定コンビネーションワクチン)は、単回用量またはマルチ用量ワクチンとして使用するために処方されるが、単回用量ワクチンとして使用される処方をもっとも好ましい。換言すれば、免疫原性組成物またはワクチン(好ましくは本明細書により提供される用量固定コンビネーションワクチン)は、マルチ用量または単回用量として投与するために処方されるが、単回用量として投与される処方をもっとも好ましい。実施例の部分で示すように、そのようなM.ボビス抗原の単回用量投与は、M.ボビス感染の徴候の緩和または軽減に有効である。したがって、さらに別の実施態様にしたがえば、本明細書により提供される免疫原性組成物(特に用量固定コンビネーションワクチン)は、単回用量ワクチンとして使用するために処方されるが、そのような単回用量の投与はM.ボビス感染の徴候の緩和または軽減に有効である。

【0124】

投与態様および用量決定

本発明の組成物は任意の通常的な態様で投与することができる。投与方法の例には、免疫系の細胞による免疫原性組成物への接近を可能にするいずれのものも含まれ、前記には、経口、経皮、皮内、静脈内、皮下、筋肉内、眼内、腹腔内、直腸内、腔内、鼻内、胃内、気管内、肺内投与、または前記の組合せが含まれるが、ただしこれらに限定されない。好ましい投与態様は筋肉内、皮下および鼻内で、皮下および鼻内が特に好ましい。所望の場合または必要な場合、ブースター免疫を1回または数回種々の間隔で実施できる。しかしながら、ワクチン接種が単回用量として実施されることが好ましい本発明の実施態様である。そのようなワクチンの投与後、免疫応答が動物で誘引され、M.ボビスの病原型によるチャレンジ後に野生型の細菌または単離体に曝露された動物と比較して、M.ボビス感染の徴候は、死亡率の低下と同様に発生率および/または重症性において軽減される。

好ましい形態では、ワクチンの用量体積は、5mLを超えず、より好ましくは3mLを超えず、より好ましくは2mLを超えない。もっとも好ましい実施態様では、用量は2mLで好ましくは鼻内に投与され（1mLが各外鼻孔に）、より好ましくは皮下に投与され、もっとも好ましくは鼻内および皮下の両方に単回用量として1回で投与される。いくつかの好ましい形態では、免疫原性組成物の第二または引き続いての投与は第一の投与後に実施されよう。

【0125】

そのような引き続いての投与は、好ましくは最初の投与後少なくとも10日に、より好ましくは少なくとも10 - 32日の間に、より好ましくは少なくとも12 - 30日の間に、さらに好ましくは少なくとも14日に、もっとも好ましくは少なくとも14 - 28日の間に実施されよう。もっとも好ましい形態では、ワクチンは、単回用量として投与されるか、または、また別の形態では、好ましくは0日目およびその後14 - 28日に投与され、M.ボビスの病原性型への暴露は免疫スケジュールが完全に終了するまで発生しない。もっとも好ましい形態では、ブースターは不要で、ワクチンはただ1回投与される。ワクチンは1日齢から成獣期の動物に、好ましくは1日齢の仔牛から2歳齢の若齢ウシに、より好ましくは1日齢から16週齢の仔牛に、もっとも好ましくは6週から12週齢の仔牛に投与される。そのような投与は、下記に記載するようにM.ボビス感染の徴候を軽減した。実際、本明細書の実験は、上記に記載したようにワクチンを接種した群におけるM.ボビス感染の徴候は、ワクチン非接種群と比較したとき、少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、さらに好ましくは少なくとも70%、さらに好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも83%、もっとも好ましくは少なくとも90%軽減されたことを示している。

好ましい実施態様では、本発明の免疫原性組成物は、単回用量の投与後14日以内の免疫の開始に有効である。さらに別の好ましい実施態様では、本発明の免疫原性組成物は、免疫原性組成物の単回用量の投与後少なくとも42日の免疫の刺激持続に有効である。

【0126】

別の好ましい実施態様では、本発明の免疫原性組成物は動物（好ましくはウシ）に同時投与できる。具体的には、本発明のM.ボビス抗原およびM.ボビス以外のさらに別のウシの関連する病原体（以下でさらに詳細に考察する）によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な少なくとも1つの他の免疫学的に活性な成分を含む2つまたは3つ以上の抗原を、動物に同時投与できる。本発明のM.ボビス抗原および前記免疫学的に活性な成分は、同時投与してもまたは別々に投与してもよい。別々の同時投与の例は、M.ボビス抗原および免疫学的に活性な成分の2日以内の投与を含む。また別には、M.ボビス抗原および1つまたは2つ以上の免疫学的に活性な成分は固定用量のコンビネーションワクチンとして処方できる。別の好ましい実施態様は、M.ボビス抗原およびM.ボビス以外のさらに別のウシの関連する病原体によって引き起こされる感染の治療および/または予防に有効な1つまたは2つ以上の免疫学的に活性な成分を含む、2つまたは3つ以上の抗原をただ1つの用量で投与することであろう。また別には、2、3または4用量を同時投与または別々に投与してもよい。

【 0 1 2 7 】

好ましい実施態様では、本発明の免疫原性組成物はアジュバントを含む。アジュバントは、水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウム、サポニン、例えばQuil A、QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA)、GPI-0100 (Galencia Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL)、油中水エマルジョン、水中油エマルジョン、水中油中水エマルジョンが含まれ得る。エマルジョンは、特に、軽い流動パラフィン油 (欧州薬局方タイプ) ; イソプレノイド油、例えばスクワランまたはスクワレン ; アルケン (特にイソブテンまたはデセン) のオリゴマー化から生じる油 ; 鎖式アルキル基を含む酸またはアルコールのエステル、より具体的には植物油、オレイン酸エチル、プロピレングリコールジ-(カプリレート/カプレート)、グリセロールトリ-(カプリレート/カプレート)、またはプロピレングリコールジオレート ; 分枝脂肪酸またはアルコールのエステル、具体的にはイソステアリン酸エステルを基剤とすることができる。油を乳化剤と一緒に用いてエマルジョンを形成する。乳化剤は、好ましくは非イオン性界面活性剤 (特にソルビタン、マンニド (例えばオレイン酸アンヒドロマンニトール)、グリコール、ポリグリセロン、プロピレングリコール、オレイン酸、イソステアリン酸、リシノール酸およびヒドロキシステアリン酸のエステルであって、前記は場合によってエトキシ化される)、およびポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンコポリマーブロック、具体的にはプルロニックの製品 (特にL 121) である。例えば以下を参照されたい : Hunter et al. The Theory and Practical Applications of Adjuvants (Ed. Stewart-Tull, D. E. S.) John Wiley and Sons, NY, pp51-94 (1995) および Todd et al. Vaccine, 1997, 15:564-570 (前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる)。例えば、以下の文献 (“Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach” Ed., M. Powell and M. Newman, Plenum Press, 1995) の147ページに記載されたSPTエマルジョン、および同書の83ページに記載されているエマルジョンMF59を用いることが可能である。

【 0 1 2 8 】

アジュバントのさらに別の例は、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマー並びに無水マレイン酸およびアルケニル誘導体のコポリマーから選択される化合物である。有利なアジュバント化合物は、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーで、特に糖またはポリアルコールのポリアルケニルエーテルで架橋されたものである。これらの化合物はカルボマーの名称で知られている (Pharmeuropa Vol.8 No.2, June 1996 ; 前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる)。当業者はまた、米国特許2,909,462 (前記文献は参照によりその全体が本明細書に含まれる) を参照できる。前記文献は、少なくとも3つのヒドロキシル基 (好ましくは8つを超えない) を有し、少なくとも3つのヒドロキシル基の水素原子が不飽和鎖式ラジカル (少なくとも2つの炭素原子を有する) で置換されているポリヒドロキシル化合物で架橋されたアクリル酸ポリマーについて記載している。好ましいラジカルは2つから4つの炭素原子を含むもの、例えばビニル、アリルおよび他のエチレン系不飽和基である。前記不飽和ラジカルは、それら自身他の置換基、例えばメチルを含むことができる。カルボポール (Carbopol) (BF Goodrich, Ohio, USA) の名称で販売されている製品が特に適切である。それらは、アリルシュクロースまたはアリルペンタエリトリールで架橋される。それらの中では、Carbopol 974P、934Pおよび971Pを挙げることができる。もっとも好ましいものはCarbopol 971Pの使用である。無水マレイン酸およびアルケニル誘導体のコポリマーでは特にEMAコポリマー (Monsanto) である (前記は、無水マレイン酸およびエチレンのコポリマーである)。これらのポリマーの水での溶解は酸溶液を生じ、前記酸溶液は、好ましくは生理学的pHに中和されてアジュバント溶液が生成され、その中に免疫原性、免疫学的またはワクチン組成物それ自体が取り込まれるであろう。

さらに適切なアジュバントには、多くのものの中でとりわけ、RIBIアジュバント系 (Ribi Inc.)、ブロックコポリマー (CytRx, Atlanta GA)、SAF-M (Chiron, Emeryville CA)、モノホスホリル脂質A、アブリジン脂質-アミンアジュバント、大腸菌の易熱性エンテロトキシン (組み換え体または他のもの)、コレラ毒素、IMS 1314またはムラミルジベプチ

ド、または、天然に存在するかもしれないもしくは組換え体のサイトカインもしくはそのアナログ、または内因性サイトカイン放出の刺激物質が含まれるが、ただしこれらに限定されない。

好ましくは、アジュバントは約100 μ gから約1g/用量の量で添加される。より好ましくは、アジュバントは約100 μ gから約500mg/用量の量で添加される。より好ましくは、アジュバントは約500 μ gから約250mg/用量の量で添加される。より好ましくは、アジュバントは約750 μ gから約100mg/用量の量で添加される。より好ましくは、アジュバントは約1mgから約10mg/用量の量で添加される。もっとも好ましくは、アジュバントは約1mgから約10mg/用量の量で添加される。もっとも好ましくは、アジュバントは約1mg/用量の量で添加される。

10

【0129】

担体

さらにまた、本発明の免疫原性およびワクチン組成物は、獣医学的に許容できる1つまたは2つ以上の担体を含むことができる。したがって、本発明は、M.ボビス株（上記に記載したようにマルチ継代または連続弱毒化により弱毒化されている）の医薬、好ましくは動物用医薬としての使用に関する。上記のように弱毒化されたM.ボビス株を、M.ボビスによって引き起こされる感染の予防または治療のために本明細書に記載の医薬組成物の製造に用いることができる。上記に記載したように、それら医薬組成物/ワクチン組成物は、M.ボビスによる感染に感受性を有する動物の治療および/または予防のために用いることができる。

20

【0130】

治療または予防の方法

本発明の別の特徴では、ワクチン非接種または本発明以前に利用可能なワクチンでワクチン免疫された動物と比較して、本発明の免疫原性組成物を投与された、野生型M.ボビス感染動物に付随するM.ボビス感染の徴候の群れにおける発生率の減少、またはM.ボビス感染の徴候の重症度の緩和を含む治療または予防のための方法が提供される。さらにまた、本発明のワクチンの投与は、M.ボビスに感染する群れの動物の数を減少させる。そのような方法は、一般的には、上記に開示した方法で弱毒化したM.ボビス株の治療的に有効な量を、そのような処置の必要がある対象動物または対象動物の群れに投与することを含む。好ましくは、臨床症状は発生率または重症度において、ワクチン非接種であるかまたは本発明以前に利用可能であったM.ボビス免疫原性組成物でワクチン免疫されたがその後で野生型M.ボビスに感染した動物と比較して、少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも40%、さらに好ましくは少なくとも50%、さらに好ましくは少なくとも60%、さらに好ましくは少なくとも70%、さらに好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも90%、もっとも好ましくは少なくとも95%減少する。

30

実施例

以下の実施例は例示の目的のために提供され、本発明の範囲を制限しようとするものではない。

【実施例1】

40

【0131】

高継代M.ボビス単離体ワクチンの調製と試験

材料と方法

44頭の仔牛を飼育した。離乳後、前記仔牛をランダムに5グループの1つに割り当てた。仔牛は実験の開始時に6 \pm 2週齢で、グループの割り当てにしたがって1日目および14日目にワクチン接種した。ほぼ4週間後に（27日目）、グループの割り当てにしたがい仔牛を病原性M.ボビスまたは培養液でチャレンジした。チャレンジから16日後に（43日目）、仔牛を剖検した。グループの処置は表1にまとめられている。

【0132】

【表 1】

表1:グループの処置							
グループ	動物/ グループ	試験物質			チャレンジ		
		投与物	用量/ ルート	投与スケ ジュール	材料	用量/ルート	投与 スケジュール
1	8	M. ボビス、 MLV	2mLで約 10^9 CFU, SQ および 2mLで約 10^9 CFU, IN	0日目 および 14日目	M.ボビス (単一単離 体新鮮)	30mLチャレンジ 材料および 10mL PBS	27日目 (ワクチン接種 後約4週間)
2	9	M. ボビス、 MLV	2mLで 約 10^9 CFU, SQ	0日目	M.ボビス (単一単離 体、新鮮)	30mLチャレンジ 材料および 10mL PBS	27日目 (ワクチン接種 後約4週間)
3	9	M. ボビス、 MLV	2mLで 約 10^8 CFU, SQ	0日目	M.ボビス (単一単離 体、新鮮)	30mLチャレンジ 材料および 10mL PBS	27日目 (ワクチン接種 後約4週間)
4	9	M. ボビス、 MLV	2mLで 約 10^7 CFU, SQ	0日目	M.ボビス (単一単離 体、新鮮)	30mLチャレンジ 材料および 10mL PBS	27日目 (ワクチン接種 後約4週間)
5	9	培養液 のみ	2mL, SQ	0日目	M.ボビス (単一単離 体、新鮮)	30mLチャレンジ 材料および 10mL PBS	27日目 (ワクチン接種 後約4週間)

【 0 1 3 3 】

高継代生マイコプラズマ・ボビス株、ATCC PTA-9666 (ワクチン候補052823A131 M3+4、前記は未改変培養液で135回継代された)をワクチン免疫に用いた。この株は自然発生した疾患の大流行から入手し、続いて改変(すなわちCNS成分を除くために改変)したフリース (Friis) 培養液で連続的に継代して材料を調製した。より具体的には、単離体を10%酵母抽出物および20%ウマ血清を補充したフリース培養液で増殖させた。培養は、この実験の前に決定した適切な体積のシード培養を接種後37 で 24 ± 2 時間増殖させた。続いて材料を-60 未満で凍結した。ワクチン接種前に、前記材料を迅速に融解し、希釈剤としてフリース培養液を用いて3用量レベルを調製した。

1e9 CFU調製物(グループ1および2) :

皮下に2mL用量を投与し、さらに(グループ1のみ)鼻内(各鼻孔に1mL)に2mL用量を投与した。

SQ合計 : 8.4E8 CFU/動物

IN合計 : 8.4E8 CFU/動物

1e8 CFU調製物(グループ3) :

皮下に2mL用量を投与した。

SQ合計 : 9.4E7 CFU/動物

1e8 CFU調製物(グループ4) :

皮下に2mL用量を投与した。

SQ合計 : 1.0E7 CFU/動物

改変生ワクチンM. ボビスPTA-9666 (2回目ワクチン接種)

未改変培養液中の高継代生マイコプラズマ・ボビスPTA-9666

ワクチン接種に用いられた単離体は、自然発生した疾患の大流行から入手し、続いて改変したフリース培養液で連続的に継代した。材料はBIVIで調製した。単離体を10%酵母抽

出物および20%ウマ血清を補充したフリース培養液で増殖させた。培養は、この実験の前に決定した適切な体積のシード培養を接種した後37 で24±2時間増殖させた。材料は凍結した（-60 未満）。ワクチン接種前に、材料を迅速に融解し、希釈剤としてフリース培養液を用いて単回用量レベルを調製した。

1e9 CFU調製物（グループ1）：

皮下に2mL用量を投与し、鼻内（各鼻孔に1mL）に2mL用量を投与した。

SQ合計：7.2E8 CFU/動物

IN合計：7.2E8 CFU/動物

培養液のみ（1回目ワクチン接種） 10%酵母抽出物および20%ウマ血清補充フリース培養液、皮下に2mL用量を投与した。

SQ合計：0 CFU/動物

実験のタイムスケジュールの要旨は下記の表2に示されている。

【0134】

表2：実験のタイムスケジュール

【表2】

日	出来事	サンプル	試験
-42	動物の入手	- -	- -
-42-0	一般的観察（毎日）	- -	- -
-35	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
		耳切痕	BVDV（IHC）
-3--1	動物の移動	- -	- -
0-28	臨床判定	- -	- -
0	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
	第1回ワクチン接種（全てのグループ）	- -	- -
	注射部位の評価	- -	- -
14	注射部位の評価	- -	- -
	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
	第2回ワクチン接種（グループ1のみ）	- -	- -
27	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
	注射部位の評価	- -	- -
	チャレンジ	- -	- -
27-43	臨床観察（毎日）	- -	- -
34	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
43	サンプル収集（剖検前）	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
	剖検および肉眼病変（%肺病変）	- -	- -
	サンプル収集（剖検後）	扁桃スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		肺組織（保存処理）	M.ボビス（IHC）
		肺組織（新鮮）	M.ボビス（培養／PCR）

【0135】

サンプル採取

スワブ：

鼻スワブを全てのウシから-22、0、14、27、34および43日目（または以降の日）に収集した。剖検時、全てのウシから扁桃スワブを収集した。関節スワブは、臨床的異常を有する動物から採取した。さらにまた、領域関与を示す一定の動物では、サンプルは他の複数の場所からも採取した。全ての事例で、3本の無菌的スワブで可能な限り無菌的に数秒間当該領域周囲をこすってから取り出した。スワブを輸送容器に戻した。培養液を有する個々の輸送容器に2本のスワブを入れ、1本を培養液のない輸送容器に入れた。スワブを実験番号、ウシの識別番号および日付で適切に標識した。サンプルの収集をサンプル収集記録に記録した。スワブを氷中に保存し、同日にBIVI - St. Josephに輸送した。スワブの配送は標本配送用紙に記録した。

10

血清：

血液を全てのウシから-42、0、14、27、34および43日目（または以降の日）に収集した。血液は各ウシの頸静脈から1本の12.5mLの血清分離試験管（SST）に無菌的に収集した。サンプルの収集をサンプル収集記録に記録した。血液をBIVI - St. Josephに配送し、配送は標本配送用紙に記録した。続いて、血清を遠心により各試験管から採集し、無菌的な凍結バイアルに移した。サンプルを試験まで4 で保存し、その後-20 で長期間保存した。

組織：

全ての動物から実験担当研究員の判断で肺のサンプルを収集した。肉眼病巣が観察される領域をサンプル採取の標的にした。サンプルを回転氷嚢バッグ（whirl pack bag）に入れ、動物の番号を記入したラベルを付した。組織サンプルは氷上で保存し、同日にBIVI-St. Josephに輸送した。さらに別の肺組織セットを収集し、10%ホルマリン溶液に入れ、適切に標識した。固定組織サンプルはISU-獣医診断検査室に搬送した。各仔牛について選択したサンプル部位はサンプル収集記録に記入されている。

20

試験

微生物学：

スワブを輸送培養液に入れ、組織サンプルはM. ボビスの単離（サンプル郵送日のみ）のためにBIVIに搬送した。簡単に記せば、スワブを5mLのマイコプラズマ選別ブロス中でぐるぐると回転させた。小サンプル（約5mm）を肺組織から切り取り、5mLの完全フリース培養液中で均質化した。100 μ Lのホモジネートをマイコプラズマ選別ブロスに添加した。培養を37 / 5%CO₂でインキュベートした。4 - 14日後にブロスを増殖について調べ、さらに単離のためにプレートに植え継ぎ培養した。全ての陽性植え継ぎ培養サンプルを-70 で保存した。

30

PCR：

輸送培養液に入れなかった各仔牛のスワブをおよび組織サンプルをBIVIに搬送し、同所でDNAを抽出し、さらにBIVIで作製したM. ボビスのuvrC遺伝子に特異的なプライマーおよびプローブを用いてPCRによって試験した。PCR試験の結果は、M. ボビスのDNA検出について陽性または陰性として表した。

血清学：

血清サンプルは、市販のELISA（Biovet, Canada）を用いテストキットとともに提供されたプロトコルにより試験した。ELISAの結果は光学密度（OD）の読みとして表した。サンプルのODは、テストキットに含まれていた陽性コントロールによって確立された陽性レベル（平均OD_p × 0.3）と比較した。続いて陽性結果を以下の製造業者の分類スキームにしたがって解釈した：血清変換の無い0から非常に強い血清変換4（下記表3の血清変換を参照されたい）。

40

【 0 1 3 6 】

表3：血清変換

【表 3】

間隔	解釈
ODサンプル<陽性性レベル	陰性 (0)
陽性性レベル<ODサンプル<1.75*陽性性レベル	+1
1.75*陽性性レベル<ODサンプル<2.3*陽性性レベル	+2
2.3*陽性性レベル<ODサンプル<3*陽性性レベル	+3
3*陽性性レベル<ODサンプル	+4

組織学 / IHC試験：

10

ホルマリン固定サンプルをISU獣医診断検査室に搬送し、ヘマトキシリン / エオシン染色スライドによって、およびM. ボビス特異的モノクローナル抗体による免疫組織化学によって調べた。

臨床症状：

毎日一般観察を0日目から27日目まで実施し、続いて毎日臨床観察を28日目から安楽死および剖検まで実施した。標準から外れた臨床所見及び一般所見を注意深く観察し記載した。

剖検：

安楽死に続いて、各仔牛を剖検した。各仔牛について胸腔および気管を調べ、肉眼所見を剖検報告記録に記録した。各仔牛の肺および約15.2cm (約6インチ) の気管を更なる試験およびサンプル収集のために完全な状態で取り出した。

20

肺の病理学：

肺の各セットについて、各肺葉を視診および触診によって調べた。M. ボビスのために各肺葉に存在する病変の質および量 (パーセントとして) を決定した。続いて各肺葉パーセントを秤量し、合計して病変を有する全肺パーセンテージを決定した。

関節の病理学：

罹患関節を調べ、肉眼所見を記録した。

【 0 1 3 7 】

【表 4 - 1】

表4:各パラメーターについてのグループ間の解析の統計的方法

パラメーター	採点システム	各パラメーターの評価	グループ間の統計分析
全%肺病変	肉眼病変: 各動物の全肺に対する 小葉の割合を掛けた %肺葉病変の合計	グループ間の全%肺病変スコア	ウィルコクソン検定
チャレンジ 後の咳の 臨床徴候	(1日毎の)臨床観察 0=咳無し、1=咳あり	27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 咳スコアが0を超える動物の数/ グループ内全動物数	フィッシャー精密 検定
		27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 咳スコアが0を超える日数/ 全日数	フィッシャー精密 検定
チャレンジ後 の跛行の 臨床徴候	(1日毎の)臨床観察 跛行重症度スコア(1肢毎); 0=跛行無し、1=軽度、 2=中等度、3=重症; 注記:人道的理由により 早期に実験から除去した 場合はスコア5; 各動物の跛行スコアの合計	27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 全跛行スコアが0を超える動物の数 /グループ内全動物数	フィッシャー精密 検定
		27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 全跛行スコアが0を超える日数/ 全日数	フィッシャー精密 検定
		グループ間の全跛行スコア	ウィルコクソン検定

10

20

30

【 0 1 3 8 】

【表 4 - 2】

チャレンジ後の 関節腫脹の 臨床徴候	(1日毎の)臨床観察 各動物の関節腫脹スコア 0=腫脹無し、 1-12=腫脹関節の合計 注記:人道的理由により早期に 実験から除去した場合は 残りの実験のために 最後のスコアを付与	27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 全関節腫脹スコアが0を超える 動物の数/グループ内全動物数	フィッシャー精密 検定
		27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 全関節腫脹スコアが0を超える 日数/全日数	フィッシャー精密 検定
		グループ間の全関節腫脹スコア	ウィルコクソン検定
早期除去率 (死亡率または 間引き率)	(1日毎の)臨床観察 0=生存、1=死亡又は 人道的理由による早期除去	43日目 (DPC16) 前に実験から 除去された動物数/ グループ内全動物数	フィッシャー精密 検定
チャレンジ後の 関節炎臨床 徴候スコア	(1日毎の)臨床観察 全跛行および関節腫脹 スコアの合計	27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 関節炎スコアが0を超える動物の数 /グループ内全動物数	フィッシャー精密 検定
		27日目(DPC0) から 43日目(DPC16)までの 関節炎スコアが0を超える日数/ 全日数	フィッシャー精密 検定
		グループ間の全関節炎スコア	ウィルコクソン検定
		1日当たりのグループ間の 全関節炎スコア	ウィルコクソン検定

全てのパラメーターについてパーセント減少
パーセント減少[1-(ワクチン接種/チャレンジ)]を用いて比較したグループおよび各パラメーター
について統計的有意さ

【 0 1 3 9 】

【表 5 - 1】

表5: パーセント減少とチャレンジコントロールグループと比較した
全パラメーターについての有意さー要旨

グループ	全%肺病変	チャレンジ後の 咳の臨床徴候		チャレンジ後の跛行臨床徴候		
	全%肺病変 スコア	咳スコアが0 を超える 動物の数	咳スコアが0を 超える日数	全跛行スコア が0を超える 動物の数	全跛行スコア が0を超える 日数	全跛行スコア
1	68%	0%	-57%	33%	-8%	70%
2	30%	-19%	-129%	11%	-8%	31%
3	57%	-14%	-86%	5%	-8%	10%
4	71%	77%	85%	-11%	-17%	6%

【 0 1 4 0 】

【表 5 - 2】

表5の続き

グループ	チャレンジ後の関節腫脹の臨床徴候				チャレンジ後の関節炎臨床徴候スコア		
	全関節腫脹スコアが0を超える動物の数	全関節腫脹スコアが0を超える日数	全関節腫脹スコア	実験から早期に除去された動物数	関節炎スコアが0を超える動物数	関節炎スコアが0を超える日数	全関節炎スコア
1	33%	0%	63%	83%	17%	-8%	67%
2	26%	-8%	58%	55%	11%	-8%	39%
3	-33%	-8%	22%	43%	-33%	-8%	12%
4	-14%	-17%	32%	33%	-33%	-17%	10%

10

グループ1=2高用量(IN/SQ重複接種、0日目および14日目)
 グループ2=1高用量(SQ、0日目)
 グループ3=1中用量(SQ、0日目)
 グループ4=1低用量(SQ、0日目)
 グループ5=チャレンジのみコントロール(全ての値はチャレンジコントロールとの比較である)

【0141】

考察

20

本実験の目的は、異なる3通りの投薬レベル(1E9、1E8および1E7 CFU/用量)で皮下(SQ)に単回用量(0日目)を投与した高継代生M.ボビスワクチン候補の有効性を評価することであった。ワクチンコントロールグループもまた加え、高用量ワクチンレベルでSQおよび鼻内(IN)に2用量(0および14日目)を投与した。

本実験で用いたチャレンジおよびワクチン候補マイコプラズマ・ボビス単離体は、自然感染が発生した異なる農場に由来した。チャレンジ単離体は、実験的チャレンジで肺および関節症状の両方を引き起こすことが以前に示され、混合単離体チャレンジ実験でよく用いられた。この生ワクチン候補は、もともとは診断サンプルに由来する高継代単離体である。このワクチン候補の高継代は、ウマ血清および酵母抽出物を補充したフリース基礎培養液で連続限界希釈によって実施した。フリース完全培養液での増殖速度では明瞭な相違は認められなかったが、ワクチン候補PTA-9666は、高継代でいくつかのマイコプラズマ選別寒天処方物で限定的増殖を示し、一方、低継代親単離体は明白な増殖制限を示す。さらにまた、チャレンジおよびワクチン単離体の遺伝子型は、(挿入配列PCRフィンガープリントによって決定された)同じではない。

30

チャレンジ方法は30mLのチャレンジ単離体の全体積を用い、全ての動物で肺病変を示し、さらに8頭の動物のうち6頭で関節の関与を示すチャレンジコントロールグループを生じた。

【0142】

この実験中に多数のパラメータを調べワクチンの有用性にせまり、将来の研究のために可能な主要パラメータを特定した。これらのパラメータのうち、動物除去率および関節臨床徴候(跛行および関節腫脹)が関節防御の指標として提唱された。肺病変(パーセント肉眼肺病巣)および咳の臨床徴候が、肺防御の指標として提唱された。肺病巣スコアは図1に提供されている。全跛行スコアもまた入手し、図2に提示されている。

40

チャレンジ後、SQ/INの2高用量ワクチングループ(グループ1)は、チャレンジコントロールグループ(グループ5)と比較して、関節腫脹および除去率のより低い発生率を示した。さらにまた、グループ1は、図4に示すように関節炎の発生率低下の傾向を示した。SQ/IN単回高用量ワクチングループ(グループ2)では、図3に示すように関節腫脹のより低い発生率の傾向が観察された。他のグループは、関節臨床徴候の発生および除去率の低下を示している。

5頭の動物が0日目の前または0日目にM.ボビス抗体検査で陽性で、チャレンジコントロ

50

ールグループ内の9頭のうち5頭がチャレンジ前のワクチン接種期に検査で陽性であった（プロトコル偏差3および4参照）。暴露前の血清力価の理由には、ELISA試薬の交差反応、母親の移行抗体および/または以前の実験の残留物質が含まれ得る。

135回継代したこの単離体のデータを、106回継代したときのこの単離体のデータと比較した。具体的には、両方の継代の単離体を皮下および鼻内に2回投与した場合のデータを比較した。135継代実験では、8頭のうち1頭の動物のみが死亡および間引きのために実験から除去された。106継代実験では、9頭のうち4頭の動物が死亡および間引きのために実験から除去された。死亡および間引きは、135回継代された単離体で31.9%減少した。結果は表6に要約されている。

【 0 1 4 3 】

表6：死亡および間引きについて135継代と106継代の比較

【表 6】

	投与方法	死亡及び間引きにより 除去された動物数	パーセンテージ
135継代	皮下および鼻内に2回	1/8	12.5%
106継代 (生ワクI)	皮下および鼻内に2回	4/9	44.4%
差			31.9%

結論

2週間間隔にて2回、高用量レベル（1E9 CFU）で鼻内および皮下ルートにより同時投与されたマイコプラズマ・ボビスワクチン候補PTA-9666は、チャレンジしたとき、初乳枯渴仔牛で全関節腫脹スコアおよび早期除去率の減少を示した（関節の防御）。

【実施例 2】

【 0 1 4 4 】

種々の投与ルートを用いた生マイコプラズマ・ボビスワクチン（05-2823 P106）の有効性

材料と方法

マイコプラズマ・ボビスが陰性の42頭の乳離れした仔牛を飼育した。乳離れ後（6週間±2週間）に、仔牛をランダムに1から6のグループに割り当てた。仔牛を6日間調整させて、0日目にグループの割り当てにしたがってワクチン接種を実施した。ほぼ4週間後（28日目）に、グループの割り当てにしたがって全ての仔牛を病原性M. ボビスでチャレンジした。チャレンジ後14日（42日目）に、仔牛を剖検した。3つの生ワクチン候補を用いて仔牛を免疫した。それらは、M. ボビス生ワクチンI、M. ボビス生ワクチンII、およびM. ボビス生ワクチンIIIと称される。これら3つの代表的な株は以下を含む：ブダペスト条約の条項にしたがい2007年10月16日にATCC（Manassas, VA）に寄託された052823A106でPTA-8694（生ワクI）と称されるもの；さらにまたブダペスト条約の条項にしたがい2007年10月16日にATCC（Manassas, VA）に寄託された05249A102でPTA-8696（生ワクII）と称されるもの；および2007年10月16日にATCC（Manassas, VA）に寄託された0519021B106でPTA-8695（生ワクIII）と称されるもの。

グループ1、2および3は、生ワクチンIを0日目および14日目に投与された。グループ1には各投与で2mLを皮下に2mLを鼻内に投与した。グループIIには各投与で2mLを皮下に投与した。グループIIIみは各投与で2mLを鼻内投与した。グループIVはコントロールグループで、各投与で2mLの培養液を皮下に、2mLの培養液を鼻内に投与した。グループVには生ワクチンIIを0日目および14日目に投与し、各投与で2mLの用量を皮下に2mLの用量を鼻内に投与した。グループVIには生ワクチンIIIを0日目および14日目に投与し、各投与で2mLの用量を皮下に2mLの用量を鼻内に投与した。全てのグループを28日目に病原性M. ボビスでチャレンジした。実験設計の要旨は表7に示されている。

【 0 1 4 5 】

【表 7】

表7:グループの処置							
グループ	動物/ グループ	試験物質			チャレンジ		
		投与物	用量/ ルート	投与スケ ジュール	材料	用量/ルート	投与スケ ジュール
グループ 1	10	M.ボビス 生ワクI	2mL SQ および 2mL IN	0および 14日目	M.ボビス (24466- 192)	120mLチャレンジ 材料 および15mL PBS	28日目 (ワクチン接種 後約4週間)
グループ 2	10	M.ボビス 生ワクI	2mL SQ	0および 14日目	M.ボビス (24466- 192)	120mLチャレンジ 材料 および15mL PBS	28日目 (ワクチン接種 後約4週間)
グループ 3	9	M.ボビス 生ワクI	2mL IN	0および 14日目	M.ボビス (24466- 192)	120mLチャレンジ 材料 および15mL PBS	28日目 (ワクチン接種 後約4週間)
グループ 4	9	培養液 のみ	2mL SQ および 2mL IN	0および 14日目	M.ボビス (24466- 192)	120mLチャレンジ 材料 および15mL PBS	28日目 (ワクチン接種 後約4週間)
グループ 5	2	M.ボビス 生ワクII	2mL SQ および 2mL IN	0および 14日目	M.ボビス (24466- 192)	120mLチャレンジ 材料 および15mL PBS	28日目 (ワクチン接種 後約4週間)
グループ 6	2	M.ボビス 生ワクII	2mL SQ および 2mL IN	0および 14日目	M.ボビス (24466- 192)	120mLチャレンジ 材料 および15mL PBS	28日目 (ワクチン接種 後約4週間)

【 0 1 4 6 】

ワクチン接種に用いたM.ボビス生ワクチンI単離体は、自然発生した疾患の大流行から入手し、続いて改変フリース培養液で連続継代（106回）した。単離体を10%酵母抽出物および20%ウマ血清を補充したフリース培養液で増殖させた。培養は、実験前に決定した適切な体積のシード培養を接種した後、37℃で24±2時間増殖させた。この単離体を希釈せずに用いた。平均ワクチン接種前および接種後濃度は3.0E9 CFU/mLであることが分かった。

ワクチン接種に用いたM.ボビス生ワクチンII単離体は、自然発生した疾患の大流行から入手し、続いて改変フリース培養液で連続継代（102回）した。単離体を10%酵母抽出物および20%ウマ血清を補充したフリース培養液で増殖させた。培養は、実験前に決定した適切な体積のシード培養を接種した後、37℃で24±2時間増殖させた。この単離体を希釈せずに用いた。平均ワクチン接種前濃度は7.8E8 CFU/mLであることが分かった。

ワクチン接種に用いたM.ボビス生ワクチンIII単離体は、自然発生した疾患の大流行から入手し、続いて改変フリース培養液で連続継代（106回）した。単離体を10%酵母抽出物および20%ウマ血清を補充したフリース培養液で増殖させた。培養は、実験前に決定した適切な体積のシード培養を接種した後、37℃で24±2時間増殖させた。この単離体を希釈せずに用いた。平均ワクチン接種前および接種後濃度は1.7E8 CFU/mLであることが分かった。

チャレンジ材料、病原性M.ボビス単離体は自然発生した疾患の大流行から入手した。平

均チャレンジ前およびチャレンジ後濃度は 1.8×10^9 CFU/mLであることが分かった。

サンプル、例えば鼻スワブおよび血液を動物から採取した。サンプル採取スケジュールは表8に要約されている。

【0147】

表8：実験タイムコース

【表8】

日	出来事	サンプル	試験
約-42	動物の入手	- -	- -
-42-0	一般的観察（毎日）	- -	- -
約-35	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
		耳切痕	BVDV（IHC）
-6	動物の移動	- -	- -
0-28	臨床判定	- -	- -
0	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
	第1回ワクチン接種	- -	- -
14	注射部位の評価	- -	- -
	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
	第2回ワクチン接種	- -	- -
27	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
28	チャレンジ	- -	- -
29-42	臨床観察（毎日）	- -	- -
35	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
41	サンプル収集	鼻スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		血液（SST）	M.ボビス（ELISA）
42	剖検および肉眼病変	- -	- -
	サンプル収集 （剖検後）	扁桃スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）
		肺組織（保存処理）	M.ボビス（IHC）
		肺組織（新鮮）	M.ボビス（培養／PCR）
		関節スワブ（湿／乾）	M.ボビス（培養／PCR）

【0148】

サンプル採取

鼻スワブを全ての仔牛から0、14、27、35および41日目に収集した。剖検時、全ての仔牛から扁桃スワブを収集した。関節スワブは、臨床的異常を有する動物から採取した。さらにまた、領域関与を示す一定の動物では、サンプルは他の複数の場所からも採取した。全ての事例で、3本の無菌的スワブで可能な限り無菌的に数秒間当該領域周囲をこすってから取り出した。

組織：

全ての動物から、肺のサンプルを収集した。肉眼病巣が観察される領域をサンプル採取の標的にした。さらに別の肺組織セットを収集し、10%ホルマリン溶液に入れた。

血清：

血液を全ての仔牛から0、14、27、35および41日目に収集した。血液は各仔牛の頸静脈から1本の12.5mLの血清分離試験管（SST）に無菌的に収集した。

試験

微生物学：

簡単に記せば、スワブを5mLのマイコプラズマ選別ブロス中でぐるぐると回転させた。小サンプル（約5mm）を肺組織から切り取り、2mLの完全フリース培養液中で均質化した。100 μ Lのホモジネートをマイコプラズマ選別ブロスに添加した。培養を37 / 5%CO₂でインキュベートした。4 - 14日後にブロスを増殖について調べ、さらに単離のためにプレートに植え継ぎ培養した。全ての陽性植え継ぎ培養サンプルを-70 で保存した。

PCR：

DNAを抽出し、さらにM. ボビスのuvrC遺伝子に特異的なプライマーおよびプローブを用いてPCRによって試験した。PCR試験の結果は、M. ボビスのDNA検出について陽性または陰性として表した。

10

血清学：

血清サンプルは、市販のELISA（Biovet, Canada）を用いテストキットとともに提供されたプロトコルにより試験した。ELISAの結果は光学密度（OD）の読みとして表した。サンプルのODは、テストキットに含まれていた陽性コントロールによって確立した陽性レベル（平均OD_p × 0.3）と比較した。続いて、血清変換の無い0から非常に強い血清変換4により製造業者の分類スキームにしたがって陽性結果を解釈した。

【 0 1 4 9 】

組織学 / IHC：

ホルマリン固定組織をISU獣医診断検査室に送り、ヘマトキシリン/エオシン染色スライドおよびM. ボビス特異的モノクローナル抗体による免疫組織化学によって試験した。

20

臨床徴候：

0日目から28日目まで毎日一般観察を実施し、続いて29日目から安楽死および剖検まで毎日臨床観察を実施した。臨床観察および一般観察では基準から外れたものを注意深く観察し、これを記録した。

剖検：

安楽死の後、各動物を剖検した。各仔牛について胸腔および気管を調べ、肉眼観察を剖検報告記録に記録した。各仔牛から肺臓および約15.2cm（6インチ）の気管を更なる試験およびサンプル収集のために完全な状態で取り出した。

肺の各セットについては、肺臓の背側および腹側表面の写真撮影を、各被写体に適切な耳状タグを添えて実施した。

30

肺の病理学：

肺の各セットについて、各肺葉を視診および触診によって調べた。各肺葉にM. ボビスによりどれくらいの病変（パーセントとして）が存在するかを概算した。続いて各肺葉パーセントを秤量し、合計して病変を有する全肺パーセンテージを決定した。

関節の病理学：

罹患関節を調べ、さらに肉眼観察を記録した。

実験プロトコルの変更：

6頭の動物を解析から除いた。グループI、IIおよびIIIから1頭ずつ除いた。3頭の動物をグループIVから除いた。グループIIの1頭は、M. ボビスとは一致しない肺病変により死亡しているのが発見され、残りのものはM. ボビス陽性の試験のための解析から除かれた。22頭の動物が実験終了前（30 - 38日目）に人道的理由のために除去された。グループ5の1頭の動物は、飼料槽に挟まった後で窒息により死亡したので、実験終了前（40日目）に除去された。

40

【 0 1 5 0 】

結果と考察

チャレンジ後の臨床徴候

臨床観察は28日目から42日目まで実施した。咳、息切れ、抑うつ、関節腫脹、跛行、および耳垂れが本実験のこの期間に認められた臨床所見であった。臨床徴候は、マイコプラズマ・ボビス感染に典型的な3つのタイプに分けられた（呼吸器、関節および他の徴候）。呼吸器徴候には咳、急迫呼吸 / 息切れおよび鼻汁排出が含まれる。関節徴候には関節腫

50

脹および跛行が含まれる。

肺病変

剖検時に、肺を収集し、M.ボビスに付随する病巣について観察した。動物は病理学的特徴において多様性（例えば硬化および結節病巣形成）を示した。肺関与の結果は、マイコプラズマ・ボビス感染に付随する肉眼病変を有する全肺のパーセンテージを反映するスコアシステムを用いたパーセントとして表した。いくつかの事例では、肺のパーセント関与の決定は、病巣の癒着または病巣の非典型的な性状によって妨げられた。

関節病変

剖検時に、以前に臨床症状（関節腫脹および／または跛行）を示した動物の関節を肉眼病変について調べた。冒された領域は動物により異なり、手根骨、踵関節、後膝関節、球関節および／または肘を含むことがある。動物は、肉眼的腫脹、滑液増加、異常な液の外観、または手根骨関節の肥厚を提示した。より激しく冒された仔牛では、フィブリンが関節表面の糜爛の場合と同様に存在した。関節液および／または表面スワブのサンプルをマイコプラズマ・ボビスの存在について培養およびPCRによって調べた。

鼻、扁桃および肺のサンプルからM.ボビスのPCR検出

鼻道サンプルは0、14、27、35および41日目または剖検日にスワブによって各動物から採取した。さらにまた、死後に扁桃サンプルをスワブによって採取し、代表的な肺組織を回収した。普遍的M.ボビスマーカー（uvrC）を標的とするリアルタイムPCRを用いたときの検出頻度を解析した。さらにまた、M.ボビスチャレンジ単離体では見出されないが全てのワクチン候補で見出されるマーカーを標的とする、最近開発されたエンドポイントPCRアッセイを用いて、扁桃および肺組織を解析した。

M.ボビスの血清学

全サンプルをBiovet M.ボビスELISAで試験し、M.ボビスに対する血清学的応答を追跡した。血清変換については、陽性ODの等級別乗数にしたがってスコアを決定した。0、14、27、35および以降（以降とは、ある種の動物の早期除去のための37日から41日の実験日範囲を表す）に各グループで検出された平均血清学的スコアを解析した。図5は生ワクチン、II、IIIおよびコントロールの血清学の結果を示し、図6は種々の投与経路を用いた生ワクチンの血清学的変換を示す。

【0151】

考察

本実験の目的は、実験的生マイコプラズマ・ボビスワクチン（05-2823 P106）の有効性を、14日間離した種々の2mL投与ルート（SQ、IN、SQ+IN）および二重チャレンジモデルを用いて標的種で判定することであった。このチャレンジモデルは、IV投与の追加とともに肺の2箇所への高体積の投与を用いた。さらにまた、2つの他の生ワクチン候補（05-249 P102および05-1902-1 P106）をSQ+INルートのみを用いて有効性について判定した。

チャレンジおよびワクチン候補マイコプラズマ・ボビス単離体は種々の自然感染農場から得られた。チャレンジ単離体は、実験チャレンジ中に肺および関節症状の両方を引き起こすことが示され、混合単離体チャレンジ実験で強勢であった。生ワクチン候補は、もともと診断サンプルに由来する高継代単離体である。ワクチン候補の高継代は、ウマ血清および酵母抽出物を補充したフリース系培養液での連続限定希釈によって実施した。フリース完全培養液での増殖速度には顕著な相違は認められなかったが、高継代ではワクチン候補05-2823 P106はいくつかのマイコプラズマ選別寒天処方物で限定的増殖を示したが、一方、低継代親単離株は明瞭な増殖制限を示さなかった。さらにまた、チャレンジ単離体およびワクチン単離体の遺伝子型は、（挿入配列PCRフィンガープリンティングで決定したとき）類似していない。

各動物にチャレンジ単離体の全体積120mLを投与するチャレンジ方法は、チャレンジのみのグループにおいては全動物で肺病変および関節の関与を示す結果をもたらした。

本実験で多数のパラメータを精査しワクチンの利点にせまった。これらのパラメータのうち、動物の除去率および関節の臨床症状を関節防御の主要な指標として用いた。肺病変（パーセント肉眼肺病巣）を肺防御の主要な指標として用いた。他のデータ、例えば組織

10

20

30

40

50

の微生物検出、関節における分布および血清学は、構成のための追加のデータを提供した。

全てのグループが、ワクチン候補、マイコプラズマ・ボビス生ワクチンI (05-2823 P106) を投与された後、ルートおよびルートの組合せに関係なく、肺病巣、関節の臨床症状および動物の除去率の軽減によって示されるように、何らかの肺および関節防御性利点を示した。SQおよびINのルート組合せ(グループ1)は、単一ルートのみを用いたグループと比較して最大の肺病巣減少(86%)をもたらした。さらにまた、肺病巣、関節の臨床症状および除去率低下の結果は、2つの他のワクチン候補、生ワクチンII (05-249 P102) および生ワクチンIII (05-1902-1 P106) をSQおよびINルート組み合わせで投与することによる利点を示唆した。ELISAの結果は、全てのワクチン候補によるワクチン接種に対する強力な液性応答を提示した。

10

全てのワクチン候補の安全性が示された。ワクチンを接種されたいずれのグループの動物も、ワクチン免疫期間中に臨床症状を提示せず、生ワクチンIII (05-1902-1 P106) を接種されたただ1頭の動物だけが注射部位に反応性を示し。さらにまた、PCRの結果は、INルートでワクチン候補を接種されたグループでのみ扁桃組織から非チャレンジ型M.ボビスが検出されたこと、および生ワクチンI (05-2823 P106) をINおよびSQの両ルートによって接種されたただ1頭の動物の肺組織から非チャレンジ型が検出されたことを示した。生ワクチンI、II、IIIおよびワクチン非接種についての血清学の比較(ワクチンは皮下および筋肉内に投与された)は図5に提供されている。図5は、生ワクチンIIIは常に最高レベルの血清学応答を維持し、生ワクチンIIは生ワクチンIIIと27日目、35日目および剖検後では等価の血清学応答を有することを示している。全てのグループが、ワクチン非接種グループよりも高い血清学応答を示した。図6は、種々の投与ルートを用いた生ワクチンIについての血清学の比較を示す。皮下および筋肉内投与は、実験期間中常に最高の血清学応答を示し、筋肉内投与単独は二番目であった。全てのグループが、ワクチンを投与されなかった動物よりも高い血清学値を示した。

20

【0152】

結論

防御的利点(呼吸器および関節)が、初乳枯渇仔牛におけるM.ボビスワクチン候補、生ワクチンI (05-2823 P106)、生ワクチンII (05-249 P102) および生ワクチンIII (05-1902-1 P106) の鼻内および皮下同時ルートによる2週間間隔での2回投与で、肺/関節二重チャレンジを用いたとき観察された。

30

防御的利点(呼吸器および関節)が、初乳枯渇仔牛におけるM.ボビスワクチン候補、生ワクチンI (05-2823 P106) の鼻内または皮下のどちらかのルートによる2週間間隔での2回投与で、肺/関節二重チャレンジを用いたとき観察された。

【実施例3】

【0153】

DNAフィンガープリント

WO2008-030619に開示した方法およびプライマーを用い、DNAを単離、増幅および検出することによって、DNAフィンガープリント作成プロセスを利用してM.ボビス株を識別する。

40

材料と方法

マイコプラズマsp単離体を本実験で用いた。単離体は、本施設内の供給源から入手したもの、または感染動物から得た野外単離体であった。単離体は、マイコプラズマ選別寒天およびブロスの組合せを用い1-7日間増殖させた。DNAを単離するために、ブロス培養を遠心してペレットを得た。続いて前記ペレットからDNAを抽出した(Qiagen DNeasy Tissue Kitを用い、さらに分子グレード水に再懸濁させた)。Picogreen (Invitrogen) を用いてゲノムDNAを定量した。細菌ゲノム(マイコプラズマ・ボビス)に存在する公知の挿入配列(転移因子)を基にしてプライマーを設計した(前記はWO2008-030619に開示されている)。外側に面しているプライマーをエレメント末端(末端リピート領域を除く)から55-58のTmで人力により選別した。続いて多重PCRマスターミックス(Qiagen Multiple

50

x PCR Kit) を用いてPCR反応を実施した。前記反応は1xのマスターミックス、300mMの各プライマーおよび1ngの鋳型DNAを含んでいた。温度周期条件は、95 で15分; 94 で30秒、56.1 で90秒、72 で2分を35サイクル; 72 で4分の最終伸長および4 で保持であった。臭化エチジウムを含む4%アガロースゲル (Invitrogen E-gel) で室温にて50分泳動して増幅生成物を分離し、UV光下で画像化した。

結果および考察

結果は、本出願で用いた単離体の各々は固有のフィンガープリントを有することを示した。しかしながら、実施例2で示したように、各単離体はまた有効な弱毒化生培養ワクチンであり、ワクチン候補のいずれとも異なるフィンガープリントを有するチャレンジ単離体に対して交差防御を提供するために有効であった。3つの野外単離体、05-2823 P106 (PTA-8694)、05-249 P102 (PTA-8696) および05-1920-1-P106 (PTA-8695) を増殖させ、上記プロトコルにしたがいDNAを単離した。WO2008-030619で配列番号: 1 - 8と認定された4セットのISプライマー複合物を用い、上記プロトコルにしたがい各単離体のDNAの2 - 5ngを増幅させた。(製造業者にしたがって)臭化エチジウムを含むInvitrogen E-gelの4%アガロースゲルで増幅生成物を50分間分離し、UV光下で可視化した。全ての単離体は固有のパターンを生じた。前記パターンは、サンプルPCR反応条件下でそれぞれ別個のアリコットを用いて再現することができた。

【実施例4】

【0154】

106の低継代レベルのワクチンと比較した135継代のマイコプラズマ・ボビスの有効性の比較解析

実施例2の実験ではより低い106継代のマイコプラズマ・ボビスワクチンを用い、マイコプラズマ・ボビス症の3つの主要徴候(呼吸器疾患の臨床徴候、跛行および“早期除去”または安楽死)およびマイコプラズマ・ボビス症によって引き起こされる重篤な多数の臨床徴候に起因する死からワクチン接種仔牛を防御する有効性を測定した。後者の疾患の徴候が明らかにもっとも重要であり、したがってワクチン有効性のもっとも重要な特性と考えられる。このもっとも重要なパラメータを用いて、106継代ワクチンと135継代ワクチンとの間の一切の有効性の差を測定した。

106継代ワクチンを用いた実施例2の実験では、グループ1(生ワクI、SQ+IN)は、14日間隔で2回および各ワクチン接種において2つの投与ルートで(鼻内(IN)および皮下(SQ))ワクチンを投与された。別のグループの仔牛はまた106継代ワクチンによりワクチン接種された。もっとも関係のあるものはグループ2(生ワクI SQ)であり、これは、14日間隔で2回ワクチンを投与されたが、各ワクチン接種において1つの投与ルートで(皮下(SQ)のみ)投与された。

ワクチン接種後に、ワクチン接種したグループ1およびグループ2並びにワクチン非接種仔牛の別個の集団(グループ4)を、病原性マイコプラズマ・ボビスを各仔牛に直接デリバリーして意図的曝露を実施した。チャレンジ曝露により生じた症状を測定し、グループ間で比較し、特にワクチン接種グループ1およびグループ2とグループ4のワクチン非接種仔牛とでもっとも重要な症状“早期除去(死亡)”を比較し、106継代ワクチンの有効性を測定した。表8に提示したように、106継代ワクチン接種グループ2(14日間隔で2回ただし皮下の1投与ルートでワクチン投与)は、死亡/安楽死で顕著な56%減少を提供した。14日間隔で2回さらに各ワクチン接種で2つの投与ルート(鼻内(IN)および皮下(SQ))でワクチン投与されたグループ1(生ワクI SQ+IN)は、ワクチン接種仔牛の死亡/安楽死で同じ顕著な56%減少を提供した。

【0155】

表9

10

20

30

40

【表 9】

グループ		呼吸器			関節			早期除去		
		症状 有り	頻度	% 減少	症状 有り	頻度	% 減少	症状 有り	頻度	% 減少
1	生ワクI (SQ+IN)	3/9	33%	0%	6/9	67%	33%	4/9	44%	56%
2	生ワクI (SQ)	0/9	0%	100%	7/9	78%	22%	4/9	44%	56%
4	ワクチン 非接種	2/6	33%		6/6	100%		6/6	100%	

10

この実験では、高継代（135回）のマイコプラズマ・ボビスワクチンもまた、マイコプラズマ・ボビス症のもっとも重要な徴候 “ 早期除去率 ” または安楽死およびマイコプラズマ・ボビス症によって引き起こされる重篤な多数の臨床徴候に起因する死からワクチン接種仔牛を防御する有効性について評価された。実施例1に記載した実験では、グループ1はまた、実施例2に記載した106継代ワクチンを用いた実験で実施されたように、14日間隔で2回さらに各ワクチン接種において2つの投与ルートで（鼻内（IN）および皮下（SQ））ワクチンを投与された。しかしながら、これら2つの実験の各々のグループ1のワクチン間の重大な相違は継代レベルであった。実施例2の実験では、グループ1は106の継代レベルのワクチンを投与され、実施例1の第二の実験ではグループは135の高継代のワクチンを投与された。

20

実施例1に記載した実験では、別の仔牛のグループがまた135継代ワクチンを接種された。繰り返せばもっとも関係があるのはグループ2で、これはワクチンを1回だけ1つの投与ルート（皮下（SQ））で接種された。ワクチン接種の後で、ワクチン接種グループ1および2の両グループ並びにワクチン非接種仔牛の別の集団（グループ5）に、病原性マイコプラズマ・ボビスを各仔牛に直接デリバリーして意図的曝露を実施した。チャレンジ曝露により生じた症状を測定し、グループ間で比較した。具体的には、有効性は、ワクチン接種グループ1およびグループ2とグループ5のワクチン非接種仔牛とでもっとも重要な症状 “ 早期除去（死亡） ” を比較し、135継代ワクチンの有効性を測定することによって決定された。表10に提示したように、135継代ワクチンを14日間隔で2回、各ワクチン接種において2つの投与ルート（鼻内（IN）および皮下（SQ））でワクチン投与されたグループ1は、仔牛の早期除去率を83%減少させることによって、全く予期しなかった非常に高い有効性、または106継代ワクチンが達成したものよりもはるかに高い有効性を提供した（106継代ワクチンは顕著であるがより低い56%の早期除去率減少を提供した）。2つの実験の比較結果は表11に示されている。

30

さらにまた、予想されなかったことは実施例1のグループ2で達成された有効性であった。グループ2は、135継代ワクチンの単回用量を1つの投与ルート（皮下）により投与されただけであった。この135高継代ワクチンは仔牛の死亡／安楽死で55.6%（56%）減少を提供した。対照的に、106継代ワクチンは、実施例1の実験で135継代ワクチン投与仔牛に1用量（ブースターの必要はない）で付与された同等な有効性を達成するために、2用量のワクチン（実施例2の実験ではプライミング用量に続いて14日後にブースター）を必要とした。

40

【 0 1 5 6 】

【表 10 - 1】

表10: チャレンジコントロールと比較した全パラメーターのパーセント減少
および有意さ

	全%肺病巣	チャレンジ後の 咳の臨床徴候		チャレンジ後の跛行の臨床徴候		
グループ	全%肺病巣 スコア	咳スコアが0を 超える動物数	咳スコアが0を 超える日数	全跛行スコア が0を超える 動物数	全跛行スコア が0を超える 日数	全跛行スコア
1	68% *	0%	-57%	33%	-8%	70% *
2	30%	-19%	-129%	11%	-8%	31%

10

【 0 1 5 7 】

【表 10 - 2】

表10の続き

	チャレンジ後の関節腫脹の 臨床徴候			早期除去率	チャレンジ後の関節炎臨床徴候 スコア		
グループ	全関節腫脹 スコアが 0を超える 動物数	全関節腫脹 スコアが 0を超える 日数	全関節腫脹 スコア	実験から 早期に 除去された 動物数	関節炎 スコアが 0を超える 動物数	関節炎 スコアが 0を超える 日数	全関節炎 スコア
1	33%	0%	63% **	83% **	17%	-8%	67% *
2	26%	-8%	58% *	55%	11%	-8%	39%

20

グループ1=2高用量(0日目および14日目の重複IN/SQ) グループ2=1高用量(0日目のSQ)

【 0 1 5 8 】

表11: 135継代ワクチンと106継代ワクチンとの比較の結果

30

【表 1 1】

実験番号	グループ	ワクチン 継代	用量	ブースター	ワクチン 接種ルート	M. ボビスに起因 する死亡の減少
実施例2	1	106	2	Yes	IN & SQ	56%
実施例1	1	135	2	Yes	IN & SQ	83% ^a
実施例2	2	106	2	Yes	SQ	56%
実施例1	2	135	1 ^b	No	SQ	56%

(a) 135継代ワクチンは、106継代と比較してM. ボビスに起因する死亡で予想できなかった減少を提供する。

40

(b) 135継代ワクチンはブースターの必要のない単回用量で有効であるが、一方、106継代は、比肩し得るM. ボビス起因死亡の減少のためにブースターを必要とする。

【 0 1 5 9 】

したがって、135継代ワクチンは、より便利で安上がりの単回用量ワクチンを用いてマイコプラズマ・ボビス感染に起因する死亡を顕著に減少させることによって、予想に反する改善された高レベルの有効性を提供し、一方、106低継代ワクチンは、匹敵する有効性を提供するために2用量ワクチンを必要とした。さらにまた、実施例2の実験の低継代グループ1で用いたワクチン接種スケジュールと同一のスケジュールを用いたとき、死亡が83%減少するという実質的により良好な有効性が実施例1の実験の高継代グループ1で達成された(唯一の相違は実施例1の実験では135継代ワクチンで、実施例2の実験では106継代ワク

50

チンであるということである)。135継代ワクチンは、106継代ワクチンの56%という低い
が顕著な有効性と比較したとき、マイコプラズマ・ボビスに起因する死亡を83%減少させ
た。典型的には、当該微生物が細胞培養にさらに順応し、潜在的に免疫原性である病原性
タンパク質の発現を低下させるにつれ、ワクチンの有効性はin vitroでの継代の進行によ
り低下する。予期に反して、本発明の非病原性M.ボビスワクチンは、より高いin vitro継
代に应答して、具体的には継代106から135継代ワクチンに進んだとき有効性の回善を示し
た。

【実施例 5】

【0160】

最少免疫用量

材料と方法

M.ボビス（凍結乾燥状態の非病原性の生細菌培養で滅菌水希釈剤にて再水和されたもの）
を用い、2 x 2 mL用量で2から3週間の間隔で皮下注射により6週齢以上のウシに投与し
た。

本実験設計は、3つのワクチン処置グループおよび1つのプラセボ処置グループを用い、
各々は15から17頭の仔牛を含んでいた。試験動物はいずれも、3つの異なる抗原レベルで
処方された実験ワクチン、またはマイコプラズマ・ボビス培養を製造するために用いた培
養液で構成されたプラセボワクチンの2つの皮下用量を投与された。仔牛は、ワクチンま
たはプラセボの第一の用量の投与時には6週齢であった。仔牛を42日目にチャレンジし、
チャレンジ後観察は28日間実施した。全ての日の死亡率/間引き、並びに跛行および関節
腫脹の主要パラメータを観察し、ワクチンの有効性を判定した。表12はデータの解析から
得られた結論の要旨である。

【0161】

表12：最少免疫用量

【表 12】

変数	処置	仔牛数	予防割合	下95%CL	上95%CL	結論
死亡率/ 間引き	低用量= $10^{6.8}$ /用量	16	0.04	-0.859	0.5113	不完全 有効性
	中用量= $10^{7.9}$ /用量	15	0.1467	-0.631	0.6163	不完全 有効性
	高用量= $10^{8.9}$ /用量	17	0.6235	0.0855	0.9268	有効性 確立
	プラセボ	15				
跛行の 存在	低用量= $10^{6.8}$ /用量	16	0.2857	-0.1	0.5994	不完全 有効性
	中用量= $10^{7.9}$ /用量	15	0.0857	-0.324	0.4046	不完全 有効性
	高用量= $10^{8.9}$ /用量	17	0.6667	0.3653	0.8513	有効性 確立
	プラセボ	15				
腫脹の 存在	低用量= $10^{6.8}$ /用量	16	0.1818	-0.468	0.5908	不完全 有効性
	中用量= $10^{7.9}$ /用量	15	0.0303	-0.693	0.4606	不完全 有効性
	高用量= $10^{8.9}$ /用量	17	0.5722	0.0498	0.866	有効性 確立
	プラセボ	15				

結論

$10^{8.9}$ CCU₅₀の好ましい用量は判定のように有効であった。

【実施例 6】

【 0 1 6 2 】

安全性 - 伝播と伝染

材料と方法

M. ボビス（凍結乾燥状態の非病原性の生細菌培養で滅菌水希釈剤にて再水和されたもの）を用い、2 x 2 mL用量で2から3週間の間隔で皮下注射により6週齢以上のウシに投与した。

ワクチン株の伝播および伝染もまた初乳枯渇仔牛で評価した。本実験では、10 log < の低継代（マスターシード由来、MS+3）を10頭の仔牛に皮下ルートにより投与した。15の異なる組織およびスワブを含むサンプルを、投与後1週間間隔で5週間の間処置仔牛から収集した。ワクチンの伝染を判定するために、本実験を通して10頭の見張り番仔牛をワクチン接種仔牛に混ぜた。表13は本実験の結果を示す。

10

【 0 1 6 3 】

表13：実験設計および伝播と伝染の結果の要旨

【表 1 3】

処置	投与	仔牛数	用量	結果
マイコプラズマ・ボビス作業用シード（MS+3）	皮下注射	10	$10^{10.5}$ /用量	ワクチン接種後14日以降単離されたM. ボビス無し、病巣または臨床徴候無し
処置仔牛との混合	動物間接触	10	見張り番仔牛	M. ボビス検出無し、病巣または臨床徴候無し

20

結論

14日のサンプル採取は、M. ボビスワクチン（非病原性の生培養）の単なる回収であり、ワクチン接種グループのただ1頭の仔牛に由来する1つの扁桃組織サンプルの場合だけであった。投与された仔牛からワクチン接種後7日目から35日目までに収集された、残りの129サンプルはいずれもM. ボビスについて陰性であった。

本実験で、同数の見張り番仔牛をワクチン接種仔牛に混ぜた。この見張り番仔牛に由来するスワブサンプルまたは組織のいずれからでもM. ボビスは単離されなかった。

30

実施例5および6のデータは本発明のワクチンの安全性および有効性を示した。本発明のワクチンは、最少用量（ $10^{8.9}$ /用量）での2回皮下注射に続いてM. ボビスに起因する疾患の防御に高度に有効であった。若くて高度に感受性の初乳枯渇（CD）仔牛における安全性評価によって皮下に注射された20倍過剰用量の安全性が確認された。この安全性試験はまた、皮下に注射したときワクチンは安全であることを示した。

【実施例 7】

【 0 1 6 4 】

コンビネーションワクチンの製造

ワクチンA（M. ボビス、IBR並びにBVDV1型および2型）

1mLの細胞培養液当たり約 $10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀まで弱毒化生BVDV1型および2型株をMDBK細胞で増殖させる。前記弱毒化株は、糖タンパク質E^{rns}のコード配列に少なくとも1つの変異および/またはN^{p_{ro}}のコード配列に少なくとももう1つの変異を有し、前記糖タンパク質E^{rns}のコード配列内の変異は、E^{rns}に存在するRNase活性の不活化をもたらす、および/または前記N^{p_{ro}}のコード配列内の変異は前記N^{p_{ro}}の不活化をもたらす（WO2005/111201に記載のとおり）。IBRの生弱毒化株は、1mLの細胞培養液当たり約 $10^{5.0}$ から $10^{8.6}$ TCID₅₀までMDBK細胞で増殖させる。上記に記載のM. ボビスの生弱毒化株は、1mLの細胞培養液当たり約 $10^{1.0}$ のCFUまでMDBK細胞で増殖させる。各培養液を収集する。等量の抗原を混合し、標準的技術によって凍結乾燥する。再構成のために、水溶液を用いる。コンビネーションワクチンの1用量は2mLの再構成抗原を含む。最終1用量は、IBR（ $10^{5.0}$ から $10^{8.6}$ TCID₅₀）、BVDV-1（ $10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀）、BVDV-2（ $10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀）およびM

40

50

.ボビス (2.1×10^9 CFU) を含む。

【 0 1 6 5 】

ワクチンB (M.ボビス、IBR、BVDV1型および2型並びにPI3)

IBR、BVDV 1および2並びにM.ボビス抗原の調製はワクチンAについて述べたように増殖させる。さらにまた、PI3の生弱毒化株は、1mLの細胞培養液当たり約 $10^{4.2}$ から $10^{6.5}$ TCID₅₀までMDBK細胞で増殖させる。その後、PI3含有培養液を採集する。 $10^{4.2}$ から $10^{6.5}$ (TCID₅₀) の量のPI3抗原をIBR並びにBVDVの1型および2型と混合する。続いて、再構成したコンビネーションワクチンの1用量が、ワクチンAについて記載したように2mLを含むように前記混合物を標準的技術によって凍結乾燥させる。最終1用量は、IBR ($10^{5.0}$ から $10^{8.6}$ TCID₅₀)、BVDV-1 ($10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀)、BVDV-2 ($10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀)、M.ボビス (2.1×10^9 CFU) およびPI3 ($10^{4.2}$ から $10^{6.5}$ TCID₅₀) を含む。

10

【 0 1 6 6 】

ワクチンC (M.ボビス、BVDV1型および2型、PI3、マンハイミア (パスツレラ) ・ヘモリチカ)

BVDV 1および2、本発明のM.ボビス細菌並びにPI3ウイルスをワクチンAおよびBについて述べたように増殖させる。培養液を採集した後、抗原を凍結乾燥させる。マンハイミア (パスツレラ) ・ヘモリチカは、力価が培養液1mL当たり約 $10^{8.0}$ から 10^{11} 細胞に達するまで増殖させる。細菌を不活化し、さらに培養液を凍結乾燥 (またはフリーズドライ) させるか、またはBVD、M.ボビスおよびPI3の弱毒化培養を不活化しない液体として処方する。凍結乾燥 (またはフリーズドライ) または液体処方した細菌細胞の $10^{8.0}$ から 10^{11} の量を凍結乾燥させたBVDV1型および2型抗原 (各々 $10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀の量で)、PI3抗原 ($10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀) およびM.ボビス抗原 (2.1×10^9 CFU) と混合する。1用量当たりの最終抗原量は、BVDV-1 ($10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀)、BVDV-2 ($10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀)、PI3 ($10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀)、M.ボビス (2.1×10^9 CFU) およびマンハイミア (パスツレラ) ・ヘモリチカ ($10^{8.0}$ から 10^{11} 細胞) である。

20

【 0 1 6 7 】

ワクチンD (M.ボビス、BVDV1型および2型、IBR、PI3、レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・ポモナ、レプトスピラ・ボルグペーターセニーハルジョー-ボビス)

BVDV 1および2、M.ボビス、IBR並びにPI3をワクチンAおよびBについて述べたように増殖させる。培養液を採集した後、ウイルスおよびM.ボビスを凍結乾燥させる。レプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・ポモナ、レプトスピラ・ボルグペーターセニーハルジョー-ボビスを別々に、培養液1mL当たり約 $10^{8.0}$ から $10^{11.0}$ 細胞に達するまで培養する。レプトスピラ培養を不活化し、さらに培養液を凍結乾燥 (またはフリーズドライ) させるか、またはワクチンの生抗原に対して殺ウイルス性でない液体として処方する。凍結乾燥 (またはフリーズドライ) させた細菌細胞の各々 $10^{8.0}$ から $10^{11.0}$ を、凍結乾燥させた改変BVDV1型および2型 (各々 $10^{5.0}$ から $10^{7.0}$ TCID₅₀)、改変生PI3 ($10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀)、改変生M.ボビス (2.1×10^9 CFU) および改変生IBR ($10^{6.1}$ から $10^{7.7}$ TCID₅₀) とともに注射用無菌水で再構成するか、または凍結乾燥させた成分をレプトスピラ培養の非殺ウイルス性液体処方物を用いて再構成する。再構成懸濁物 (1用量当たり2mL) は、保存料として微量のネオマイシンを含む。1用量当たりの最終抗原量は、BVDV-1 ($10^{5.0}$ から $10^{7.0}$ TCID₅₀)、BVDV-2 ($10^{5.0}$ から $10^{7.0}$ TCID₅₀)、PI3 ($10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀)、M.ボビス (2.1×10^9 CFU)、PI3 ($10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀) 並びにレプトスピラ・カニコラ、レプトスピラ・グリッポチフォサ、レプトスピラ・ハルジョー、レプトスピラ・ポモナおよびレプトスピラ・ボルグペーターセニーハルジョー-ボビス (各々 $10^{8.0}$ から 10^{11} 細胞) である。

30

40

【 0 1 6 8 】

ワクチンE (M.ボビス、BVDV1型および2型、IBR、PI3並びにH.ソムヌス)

BVDV 1および2、M.ボビス、IBR並びにPI3をワクチンAおよびBについて述べたように増殖させる。培養液を採集した後、ウイルスおよびM.ボビスを凍結乾燥させる。H.ソムヌス

50

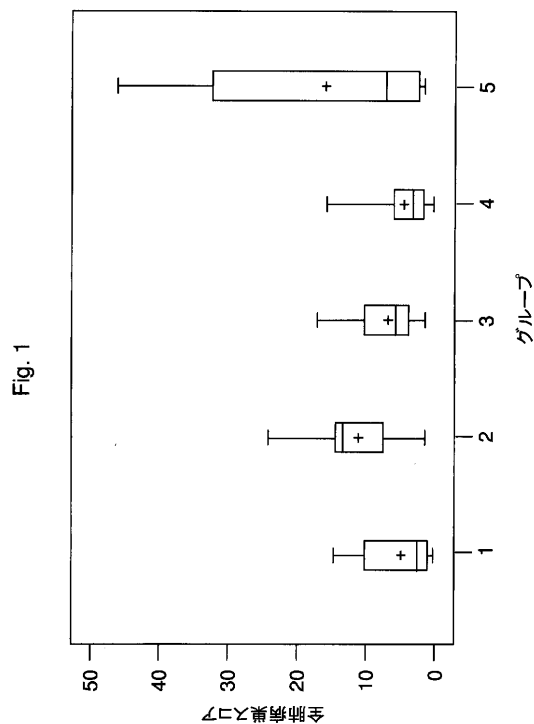
は培養液1mL当たり約 $10^{7.1}$ から $10^{9.2}$ 細胞に達するまで培養する。前記細菌培養を不活化し、さらに培養液を凍結乾燥（またはフリーズドライ）させるか、またはワクチンの生抗原に対して殺ウイルス性でない液体として処方する。凍結乾燥（またはフリーズドライ）させた細菌細胞の $10^{7.1}$ から $10^{9.2}$ を、凍結乾燥させた改変BVDV1型および2型（各々 $10^{5.0}$ から $10^{7.0}$ TCID₅₀）、改変生PI3（ $10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀）、改変生M.ボビス（ 2.1×10^9 CFU）および改変生IBR（ $10^{6.1}$ から $10^{7.7}$ TCID₅₀）とともに注射用無菌水で再構成するか、または凍結乾燥させた成分をH.ソムヌス細菌培養の非殺ウイルス性液体処方物を用いて再構成する。再構成懸濁物（1用量当たり2mL）は、保存料として微量のネオマイシンを含む。1用量当たりの最終抗原量は、BVDV-1（ $10^{5.0}$ から $10^{7.0}$ TCID₅₀）、BVDV-2（ $10^{5.0}$ から $10^{7.0}$ TCID₅₀）、PI3（ $10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀）、M.ボビス（ 2.1×10^9 CFU）、PI3（ $10^{7.3}$ から $10^{8.3}$ TCID₅₀）並びにH.ソムヌス（ $10^{7.1}$ から $10^{9.2}$ 細胞）である。

【0169】

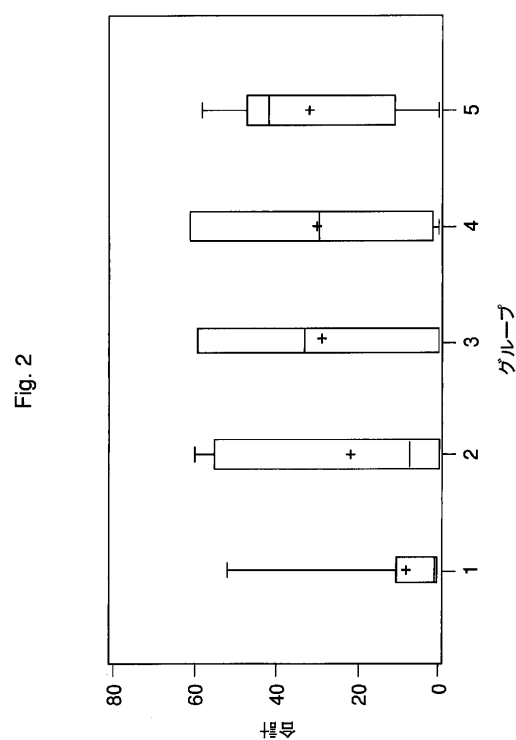
ワクチンF（M.ボビス、IBR、BVDV1型および2型、PI3並びにBRSV）

IBR、PI3、BVDV 1および2並びにM.ボビス抗原の調製はワクチンAおよびBについて述べたように増殖させる。さらにまた、BRSVの生弱毒化株は、1mLの細胞培養液当たり約 $10^{5.0}$ から $10^{7.2}$ TCID₅₀までMDBK細胞で増殖させる。その後、BRSV含有培養液を採集する。培養液を採集した後、抗原を混合してワクチンAおよびBについて記載したように凍結乾燥させる。 $10^{5.0}$ から $10^{7.2}$ の量のBRSV抗原をIBR、BVDVの1型および2型並びにM.ボビス抗原と混合する。続いて、前記混合物をワクチンAについて述べたように2mLの用量体積に再構成する。再構成のために水溶液を用いる。1用量のコンビネーションワクチンは2mLの再構成抗原を含む。最終1用量は、IBR（ $10^{5.0}$ から $10^{8.6}$ TCID₅₀）、BVDV-1（ $10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀）、BVDV-2（ $10^{5.0}$ から $10^{8.1}$ TCID₅₀）、M.ボビス（ 2.1×10^9 CFU）、PI3（ $10^{4.2}$ から $10^{6.5}$ TCID₅₀）およびBRSV（ $10^{5.0}$ から $10^{7.2}$ TCID₅₀）を含む。

【図1】

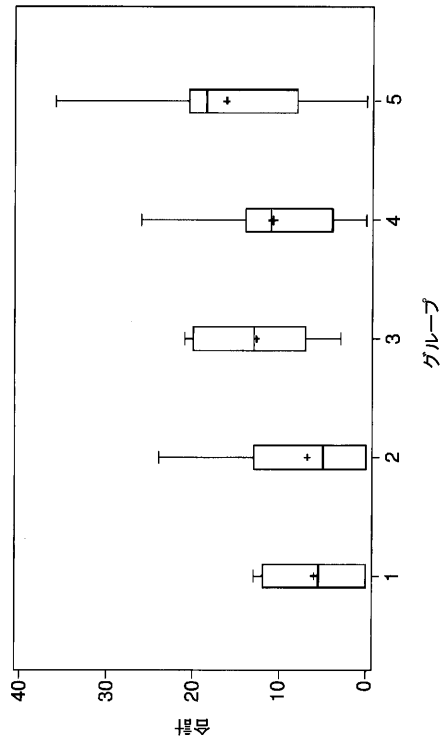


【図2】



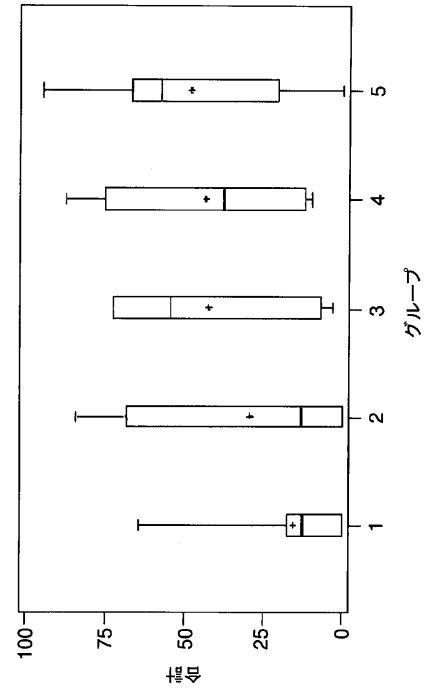
【図3】

Fig. 3/8



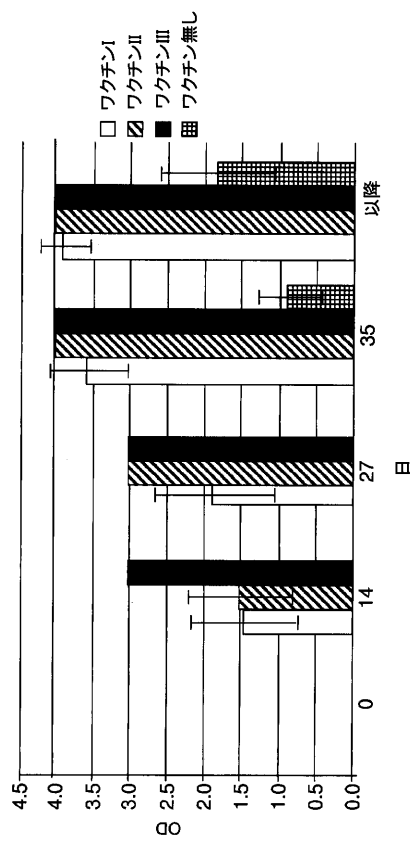
【図4】

Fig. 4/8



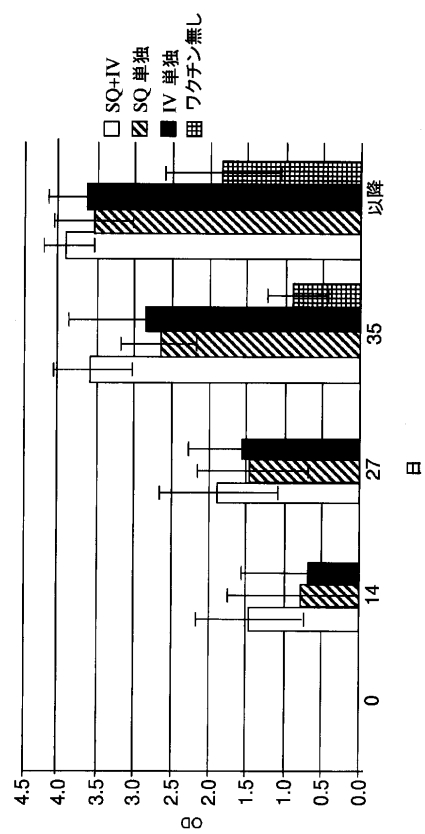
【図5】

Fig. 5



【図6】

Fig. 6



【図 7 - 1】

Fig. 7/8

リポエートタンパク質リガーゼ遺伝子およびタンパク質におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアライメントによって確認)

単離体1 (24/24読み取り) および2 (11/11読み取り) はこの位置にGを有する

BI-1 : 792
SEQ ID. NO. 9 cgcccggttagctattggtacacattaaactctctcgttcgagtggaaggcccaagaattga
SEQ ID. NO. 10 cgcccggttagctattggtacacattaaactctctcgttcgagtggaaggcccaagaattga
BI-3 : 792
SEQ ID. NO. 10 cgcccggttagctattggtacacattaaactctctcgttcgagtggaaggcccaagaattga

G↓

T↑

単離体3 (4/4読み取り) および4 (15/15読み取り) はこの位置にTを有する

b. アミノ酸置換 (翻訳により確認)

BI-1 および BI-2 ではアルギニン (R) コドン (AGA)

BI-3 および BI-4 ではインロイシン (I) コドン (ATA)

BI-1 : 241

SEQ ID. NO. 11 LVNTKYKNWDWNYGLSPRYEYNDARLAIGTINFSLAVESQRIEKIKISGDFFAKKDITE

SEQ ID. NO. 12 LVNTKYKNWDWNYGLSPRYEYNDARLAIGTINFSLAVESQRIEKIKISGDFFAKKDITE

BI-3 : 241

SEQ ID. NO. 13 LVNTKYKNWDWNYGLSPRYEYNDARLAIGTINFSLAVESQRIEKIKISGDFFAKKDITE

A

【図 7 - 2】

Fig. 7/8 (続き)

ErA (GTPase) 遺伝子およびタンパク質におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアライメントによって確認)

単離体1 (10/10読み取り) および2 (13/13読み取り) はこの位置にGを有する

BI-1 : 181
SEQ ID. NO. 14 attcataaacccattgaatttgcctagggagagtcatt
BI-3 : 35387
SEQ ID. NO. 15 attcataaacccattgaatttgcctagggagagtcatt

G↓

A↑

単離体3 (20/20読み取り) および4 (7/7読み取り) はこの位置にAを有する

b. アミノ酸置換 (翻訳により確認)

BI-1 および BI-2 ではロイシン (L) コドン (TTG)

BI-3 および BI-4 ではロイシン (L) コドン (TTA)

BI-1 : 61

SEQ ID. NO. 16 IHKFLNLLGESLNKEAFSSINDICILFLTPVNEEIKSGDKLILERTANSKNKIAVSKI

SEQ ID. NO. 17 IHKFLNLLGESLNKEAFSSINDICILFLTPVNEEIKSGDKLILERTANSKNKIAVSKI

BI-3 : 61

SEQ ID. NO. 18 IHKFLNLLGESLNKEAFSSINDICILFLTPVNEEIKSGDKLILERTANSKNKIAVSKI

A

【図 7 - 3】

Fig. 7/8 (続き)

P8リポタンパク質遺伝子およびタンパク質におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアライメントによって確認)

単離体1 (6/6読み取り) および2 (8/8読み取り) はこの位置にGを有する

失印は遺伝子のnt3を示す

BI-1 : 61
SEQ ID. NO. 19 cacataaaatatttaaggacacattatgagtagaagaaaaataaattgattgggcttcc
BI-3 : 61
SEQ ID. NO. 20 cacataaaatatttaaggacacattatgagtagaagaaaaataaattgattgggcttcc

G↓

T↑

単離体3 (14/14読み取り) および4 (24/25読み取り) はこの位置にTを有する

1つのBI-4の読み取りは“G”を指定したが、前記は質が劣る5nt領域内に存在していた

b. アミノ酸置換 (翻訳により確認)

BI-1 および BI-2 ではメチオニン開始コドン (M) コドン (ATG)

BI-3 および BI-4 ではインロイシン (I) コドン (ATT)

BI-1 : 1

SEQ ID. NO. 21 MSKKNKLMIGLSSTAIPLLAAVSAKCGGTVNYEDLGDKAKKISLGVGFSGQPQ

SEQ ID. NO. 22 +SKKNKLMIGLSSTAIPLLAAVSAKCGGTVNYEDLGDKAKKISLGVGFSGQPQ

BI-3 : 1

SEQ ID. NO. 23 ISKKNKLMIGLSSTAIPLLAAVSAKCGGTVNYEDLGDKAKKISLGVGFSGQPQ

A

【図 7 - 4】

Fig. 7/8 (続き)

膜タンパク質遺伝子および生成物におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアライメントによって確認)

単離体1 (4/4読み取り) および2 (4/4読み取り) はこの位置にAを有する

BI-1 : 961
SEQ ID. NO. 24 tttaacacagtaaacatctagaatattctagagacaacccgtgaaagaagagtggtcggctat
BI-3 : 961
SEQ ID. NO. 25 tttaacacagtaaacatctagaatattctagagacaacccgtgaaagaagagtggtcggctat

A↓

G↑

単離体3 (21/21読み取り) および4 (12/12読み取り) はこの位置にGを有する

b. アミノ酸置換 (翻訳により確認)

BI-1 および BI-2 ではアスパラギン (N) コドン (AAC)

BI-3 および BI-4 ではアスパラギン酸 (D) コドン (GAC)

BI-1 : 301

SEQ ID. NO. 26 AALINEDGTISSHGFPDQDNVTISRSRDNRRRVFGYDPSYGRSPDNV

SEQ ID. NO. 27 AALINEDGTISSHGFPDQDNVTISRSRDNRRRVFGYDPSYGRSPDNV

BI-3 : 301

SEQ ID. NO. 28 AALINEDGTISSHGFPDQDNVTISRSRDNRRRVFGYDPSYGRSPDNV

A

Fig. 7/8 (続き)

保存された仮説的タンパク質および遺伝子におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアラインメントによって確認)

単離体1(10/10読み取り)および2(28/28読み取り)はこの位置にGを有する

BI-1: 7561
SEQ ID. NO. 38 aatgaatttagtaagtcattatataatgaagcgcaaaagctctgccaagtgtgcata
BI-3: 39786
SEQ ID. NO. 39 aataaatttagtaagtcattatataatgaagcgcaaaagctctgccaagtgtgcata

単離体3(12/12読み取り)および4(18/18読み取り)はこの位置にAを有する

b. アミノ酸置換 (翻訳により確認)

BI-1およびBI-2ではグルタメート(E)コドン (GAA)

BI-3およびBI-4ではリジン(K)コドン (AAA)

BI-1: 2465
SEQ ID. NO. 40 SGYWAGLDGFDVSSLDNGTVEKMFDEIFGSPDKKGVLETOHGLTKNEIAKFLDSSANEFS
SEQ ID. NO. 41 SGYWAGLDGFDVSSLDNGTVEKMFDEIFGSPDKKGVLETOHGLTKNEIAKFLDSSAN+FS
BI-3: 2465
SEQ ID. NO. 42 SGYWAGLDGFDVSSLDNGTVEKMFDEIFGSPDKKGVLETOHGLTKNEIAKFLDSSANKFS

Fig. 8/8

#1. リボエートタンパク質リガーゼタンパク質: クエリー配列はBI-1、対象配列はBI-4
Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている
長さ=345

同一=344/345 (99%)、ポジティブ=344/345 (99%)、ギャップ=0/345 (0%)

Query 1 MLVEPIRNGKYKDGAYWLAIQIWMNHLRNEKIVFFGIAAPHIQLGXFQNPVEVNF 60
Sbjct 1 60
Query 61 KYLKEHNLEVRNRTGGGAIYIDNSVNCYLIPYDEKONILGNIDKYEFTIKMLKELG 120
Sbjct 61 120
Query 121 ARNVQSGKNDITIDGKKVSGAAMNLGNDVIYGGNSLLYKVDYDAMVDSLPNPKKIEAK 180
Sbjct 121 180
Query 181 GVKSIFQVAPLSNVFDEQYRNLDIFEKDLVIKKLFGVDDL SKVRYELTEQWAQYDE 240
Sbjct 181 240
Query 241 LVNTKYKNWDMVYGLSPRYEYNRDLAIGTINFSLAVEGORIEKISGDFPAKKDITE 300
Sbjct 241 300
Query 301 LEXALVGTGKMTFDDLVAFKQADIQSYFFNEISPEVSKILDEE 345
Sbjct 301 345

Fig. 7/8 (続き)

リボエートタンパク質RosB遺伝子および生成物におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアラインメントによって確認)

単離体1(19/19読み取り)および2(36/36読み取り)はこの位置にGを有する

BI-1: 781
SEQ ID. NO. 29 ggaagaagctaaatttgcttaccacgaagagatgacaaagtattatattgcctgaggttcaaaaca
BI-3: 781
SEQ ID. NO. 30 ggaagaagctaaatttgcttaccacgaagagatgacaaagtattatattgcctgaggttcaaaaca

単離体3(14/14読み取り)および4(14/14読み取り)はこの位置にAを有する

b. アミノ酸置換無し (翻訳により確認)

BI-1およびBI-2ではロイシン(L)コドン (TTG)

BI-3およびBI-4ではロイシン(L)コドン (TTA)

BI-1: 241
SEQ ID. NO. 31 AKSITLIMTILADAIAATARGGKAKFAYQGDDKVLPEFKTDRVQNPRFVNQRSSFEQTGA
SEQ ID. NO. 32 AKSITLIMTILADAIAATARGGKAKFAYQGDDKVLPEFKTDRVQNPRFVNQRSSFEQTGA
BI-3: 241
SEQ ID. NO. 33 AKSITLIMTILADAIAATARGGKAKFAYQGDDKVLPEFKTDRVQNPRFVNQRSSFEQTGA

Fig. 7/8 (続き)

保存された仮説的タンパク質および遺伝子におけるヌクレオチド置換

a. ヌクレオチド置換 (BLASTアラインメントによって確認)

単離体1(16/16読み取り)および2(9/9読み取り)はこの位置にGを有する

BI-1: 1
SEQ ID. NO. 33 atgattgcgcgatcagaataagtggaagagaatttccttcctctgttgaaggatctattata
BI-3: 1
SEQ ID. NO. 34 atgattgcgcgatcagaataagtggaagagaatttccttcctctgttgaaggatctattata

単離体3(22/22読み取り)および4(11/11読み取り)はこの位置にTを有する

b. アミノ酸置換 (翻訳により確認)

BI-1およびBI-2ではグルタメート(E)コドン (GAA)

BI-3およびBI-4では終止(*)コドン (TAA)

BI-1: 1
SEQ ID. NO. 35 MIADQNSGKRISFPVEGSIIDVOAYKYDGTILYROWNGVKVLRNTNKHVLLMYKTRVSEQ
SEQ ID. NO. 36 MIADQNSGKRISFPV GSIIDVOAYKYDGTILYROWNGVKVLRNTNKHVLLMYKTRVSEQ
BI-3: 1
SEQ ID. NO. 37 MIADQNSGKRISFPV*GSIIDVOAYKYDGTILYROWNGVKVLRNTNKHVLLMYKTRVSEQ

Fig. 8/8 (続き)

Blastpペアワイズアライメント

長さ=290

同一=290/290(100%)、ポジティブ=290/290(100%)、ギャップ=0/290(0%)

Query 1	MKVCIIISILGRPNVCKSSLNKIIKYLDAIVSNVPTTRDQIMGVYTENDYQRFVDTFG	60
Sbjct 1	MKVCIIISILGRPNVCKSSLNKIIKYLDAIVSNVPTTRDQIMGVYTENDYQRFVDTFG	60
Query 61	HKPEMLLGSINKEAFSSINDICILFLFPVNEEIKSGDKLIERANSKNKIIVISKI	120
Sbjct 61	HKPEMLLGSINKEAFSSINDICILFLFPVNEEIKSGDKLIERANSKNKIIVISKI	120
Query 121	DLAKSPDDISKIKSLEEFNFUKIISVNNKDKSIDSLIEILIKESYEAPFFYDEDYITD	180
Sbjct 121	DLAKSPDDISKIKSLEEFNFUKIISVNNKDKSIDSLIEILIKESYEAPFFYDEDYITD	180
Query 181	KSMRFWAKEXIRESAINLLTDELPHSIAVEVDQFIEEDRITINAVIYVKDKSQKILIG	240
Sbjct 181	KSMRFWAKEXIRESAINLLTDELPHSIAVEVDQFIEEDRITINAVIYVKDKSQKILIG	240
Query 241	KGASMIKKIGTNARKMKGHQFNFSKVTNLNKVKVSNKNWINDKSALKKFGYN	290
Sbjct 241	KGASMIKKIGTNARKMKGHQFNFSKVTNLNKVKVSNKNWINDKSALKKFGYN	290

注釈:単一同類ヌクレオチド置換。BI-1およびBI-2はTTGロインコドン有し、BI-3およびBI-4はTTAロインコドン有する。アミノ酸の変更はない。

Fig. 8/8 (続き)

長さ=345

同一=344/345(99%)、ポジティブ=344/345(99%)、ギャップ=0/345(0%)

Query 1	MILVEPIRNGKYKDGAYWLAIQIWANNHLRLNEKIVFPGIAAPHQLGYPQNEVEVNF	60
Sbjct 1	MILVEPIRNGKYKDGAYWLAIQIWANNHLRLNEKIVFPGIAAPHQLGYPQNEVEVNF	60
Query 61	KYLKEHNLSEVRNNGCGGAIYIDDNSVNCVCLIPYDEKDNILNGYDKFEETIKMKELG	120
Sbjct 61	KYLKEHNLSEVRNNGCGGAIYIDDNSVNCVCLIPYDEKDNILNGYDKFEETIKMKELG	120
Query 121	ANVVQSGKNDLITIDGKVSAGMNLNGVVIYGSNLLIKVDYDAMWDSLNPNRKKIEAK	180
Sbjct 121	ANVVQSGKNDLITIDGKVSAGMNLNGVVIYGSNLLIKVDYDAMWDSLNPNRKKIEAK	180
Query 181	GKVSIRQVAPLSNFDQVRNLIDFEFKD.VIKKLFGVDDLKSKRVKVELTEQDMAQVDE	240
Sbjct 181	GKVSIRQVAPLSNFDQVRNLIDFEFKD.VIKKLFGVDDLKSKRVKVELTEQDMAQVDE	240
Query 241	LVNTKYKNWDMNYGLSPRYEYNRDARLAIGTINFSIYAVFEGQRIEKIKISGDOFFAKKDDITE	300
Sbjct 241	LVNTKYKNWDMNYGLSPRYEYNRDARLAIGTINFSIYAVFEGQRIEKIKISGDOFFAKKDDITE	300
Query 301	LEKALVGTGKMTFDOLVKAFKDADIQSYFFNEISPEEVSKIILDEE	345
Sbjct 301	LEKALVGTGKMTFDOLVKAFKDADIQSYFFNEISPEEVSKIILDEE	345

注釈:1つの単一アミノ酸置換。BI-1およびBI-2はAGAアルギニン(R)コドン有し、BI-3およびBI-4はATAイソロイシン(I)コドン有する。

BI-3での遺伝子と対応する配列は2つの異なる枠組み内に含まれ、異なるヌクレオチドは存在しない。

Fig. 8/8 (続き)

Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている

長さ=873

同一=872/873(99%)、ギャップ=0/873(0%)

Query 1	ATGAGGTATGATATTAGTATTTTAGGGCGTCCTCAATGTTGGCAATCCTCATTTATA	60
Sbjct 1	60
Query 61	AACAAATTAATAATGATGCTGCTATGTAATGATGCTACGTTCCGCAACACATAGAGAT	120
Sbjct 61	120
Query 121	CAAAATATGGAGTGTFACACTGAATAATCATATACAGTTGTTTGTGTGACACGCGGGA	180
Sbjct 121	180
Query 181	ATTCATAAACCAATTGAATTTGCTAGGGAGTCATTAAACAAGAAGCATTTAGTCAATA	240
Sbjct 181A.....	240
Query 241	AACGACATTGATTCATTTATTTTAAACCCCGTAAATGAAGAGATTAAGTCAGGAGAT	300
Sbjct 241	300
Query 301	AAATTAATCTAGAAAGAAATGCTAATTCAAAAATAAAATGCTGTAATATCAAAAAT	360
Sbjct 301	360
Query 361	GATTAGCTAAATCAACGACGATATTTCTAGAAATTAAGAGCTTAGAAGATTCAT	420
Sbjct 361	420
Query 421	TTTCAAAAATTAATTTCTGTTCTAATAAATAATGACAAATCAATGACTACTAATGAA	480
Sbjct 421	480

Fig. 8/8 (続き)

#2. Era (GTPase) 遺伝子およびタンパク質; クエリー配列はBI-1、対象配列はBI-3

Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている

長さ=280

同一=290/290(100%)、ポジティブ=290/290(100%)、ギャップ=0/290(0%)

Query 1	MKVCIIISILGRNPKSKSLNKKIKYDLAIVSNVPTTRDQIMGVYTENDYQFVFDTPG	60
Sbjct 1	60
Query 61	IHKPLNLLGESINKEAFSSINDICILFLTPVNEEIKSGOKLIERANSKNKIIVISKI	120
Sbjct 61	120
Query 121	DLAKSPDDISKIKSLEEFNFQKIISVNNKDKSIDSLIEILKEYSEAPFFYDEDYITD	180
Sbjct 121	180
Query 181	KSMRFWAKEXIRESAINLLTDELPHSIAVEVDQFIEEDRITINAVIYVKDKSQKILIG	240
Sbjct 181	240
Query 241	KGASMIKKIGTNARKMKGHQFNFSKVTNLNKVKVSNKNWINDKSALKKFGYN	290
Sbjct 241	290

Fig. 8/8 (続き)

【図 8 - 8】

```
Query 361 GATTAGCTAATGACGACGATATTTCTAAGAAAATTAAGAGCTTAGAAGAAATCAAT 420
Sbjct 361 GATTAGCTAATGACGACGATATTTCTAAGAAAATTAAGAGCTTAGAAGAAATCAAT 420
Query 421 TTTCAAAAATTAATTTCTGTTTCTAATAAAAAATGACAAATCAATTTGACTCAATTTGAA 480
Sbjct 421 TTTCAAAAATTAATTTCTGTTTCTAATAAAAAATGACAAATCAATTTGACTCAATTTGAA 480
Query 481 ATATTAAAGGAGTATTCATAGCAAGCTCTCCATTTTACGACGAGACTATATTACAGAT 540
Sbjct 481 ATATTAAAGGAGTATTCATAGCAAGCTCTCCATTTTACGACGAGACTATATTACAGAT 540
Query 541 AAATCGATGAGATTTATGGCTAAAGAAATACATTCGTGAAAGCGCTATAATCTTTAAAG 600
Sbjct 541 AAATCGATGAGATTTATGGCTAAAGAAATACATTCGTGAAAGCGCTATAATCTTTAAAG 600
Query 601 GACGAATTTACCGCATTCATTTGCTGCGAAGTGCAGGATTTTATTGACGACGACGACG 660
Sbjct 601 GACGAATTTACCGCATTCATTTGCTGCGAAGTGCAGGATTTTATTGACGACGACGACG 660
Query 661 ATACCAATTAATGCGCTAATTTATGTTAATAAGATTCGCAAAAGAGATTTTAATTTGCG 720
Sbjct 661 ATACCAATTAATGCGCTAATTTATGTTAATAAGATTCGCAAAAGAGATTTTAATTTGCG 720
Query 721 AAAGGGCATCAATGATTAATAAAATTCGCGACGATGCTAGAAATGAAATGGCCATCAG 780
Sbjct 721 AAAGGGCATCAATGATTAATAAAATTCGCGACGATGCTAGAAATGAAATGGCCATCAG 780
```

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 9】

```
Query 781 TTCAATAGTAAAGTTACGCTTAATTTAAAGTAAAGTTTCTTAATAATGATCAATGAC 840
Sbjct 781 TTCAATAGTAAAGTTACGCTTAATTTAAAGTAAAGTTTCTTAATAATGATCAATGAC 840
Query 841 AAAAGTGCACCTAATAAAATTTGCGCTAATAATA 873
Sbjct 841 AAAAGTGCACCTAATAAAATTTGCGCTAATAATA 873
```

注釈 単一同類ヌクレオチド置換。BI-1およびBI-2はTTGロインシンドンを有し、BI-3およびBI-4はTTAロインシンドンを有する。アミノ酸の変更はない。

Fig. 8/8 (続き)

【図 8 - 6】

```
Query 481 ATATTAAAGGAGTATTCATAGCAAGCTCTCCATTTTACGACGAGACTATATTACAGAT 540
Sbjct 481 ..... 540
Query 541 AAATCGATGAGATTTATGGCTAAAGAAATACATTCGTGAAAGCGCTATAAATCTTTAAAG 600
Sbjct 541 ..... 600
Query 601 GACGAATTTACCGCATTCATTTGCTGCGAAGTGCAGGATTTTATGAAAGAAAGACAGA 660
Sbjct 601 ..... 660
Query 661 ATACCAATTAATGCGCTAATTTATGTTAATAAGATTCGCAAAAGAGATTTTAATTTGCG 720
Sbjct 661 ..... 720
Query 721 AAAGGGCATCAATGATTAATAAAATTTGCGACCAATGCTAGAAATGAAATGGCCATCAG 780
Sbjct 721 ..... 780
Query 781 TTCAATAGTAAAGTTACGCTTAATTTAAAGTAAAGTTTCTTAATAATGATCAATGAC 840
Sbjct 781 ..... 840
Query 841 AAAAGTGCACCTAATAAAATTTGCGCTAATAATA 873
Sbjct 841 ..... 873
```

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 7】

Blastnペアワイズアライメント

長さ=873

同一=872/873 (99%)、ギャップ=0/873 (0%)

```
Query 1 ATGAGGTATGATTTATTTATTTAGGGCTGCCAAATGTTGGCAATGCTCATTTATTA 60
Sbjct 1 ATGAGGTATGATTTATTTATTTAGGGCTGCCAAATGTTGGCAATGCTCATTTATTA 60
Query 61 AACAAATTTAATTAATGATGATCTGCTATTTAGTATGATCTGCGCAACAACTAGAGAT 120
Sbjct 61 AACAAATTTAATTAATGATGATCTGCTATTTAGTATGATCTGCGCAACAACTAGAGAT 120
Query 121 CAATTAATGGGAGTGTACACTGMAAATGATTATCAGTTTGTTGTTGACAGCCCGGA 180
Sbjct 121 CAATTAATGGGAGTGTACACTGMAAATGATTATCAGTTTGTTGTTGACAGCCCGGA 180
Query 181 ATTCTAATACCATTTGCAATTTTCTAGGGGAGTCATTAACAAAGAGCATTTAGCTCAATA 240
Sbjct 181 ATTCTAATACCATTTAATTTGCTAGGGGAGTCATTAACAAAGAGCATTTAGCTCAATA 240
Query 241 AACGACATTTGATTCATTTTATTTTAAACCCCGTAAATGAAGAGATTTAGTCAAGGGAT 300
Sbjct 241 AACGACATTTGATTCATTTTATTTTAAACCCCGTAAATGAAGAGATTTAGTCAAGGGAT 300
Query 301 AAATTAATCTCTAGAAAGATTCGCTAATTTCAAAATTAATGCTGCTAATATCAAAATTT 360
Sbjct 301 AAATTAATCTCTAGAAAGATTCGCTAATTTCAAAATTAATGCTGCTAATATCAAAATTT 360
```

【図 8 - 1 0】

FIG. 8/8 (続き)

#3. P81リボタンハク質;ケリー配列はBI-1、対象配列はBI-3

Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている

長さ=728
同一=727/728 (99%)、ポジティブ=728/728 (100%)、ギャップ=0/728 (0%)

Query 1	MSKNKLMIGLSSTAIPELLAAVSAKCGGTNYEDLGKDAKKSIGVSSFGSGPQWNTMAS	60
Sbjct 1	MSKNKLMIGLSSTAIPELLAAVSAKCGGTNYEDLGKDAKKSIGVSSFGSGPQWNTMAS	60
Query 61	LIKTYNEAHRNDKHFLVELKHLGSGYEGENTVITELKAKRNEVYNIAFNYGSIASRLA	120
Sbjct 61	LIKTYNEAHRNDKHFLVELKHLGSGYEGENTVITELKAKRNEVYNIAFNYGSIASRLA	120
Query 121	SSENRDLVKMDKVLNFEEDNDKDISVDLKNINEKAFARANSNTENLNNGTFTMIPMLKSIQV	180
Sbjct 121	SSENRDLVKMDKVLNFEEDNDKDISVDLKNINEKAFARANSNTENLNNGTFTMIPMLKSIQV	180
Query 181	MSANAPVLOQIFKTFENKGAKEFDSFKKSARYODIMTNKGDESEVOKLWGEFESSQDA	240
Sbjct 181	MSANAPVLOQIFKTFENKGAKEFDSFKKSARYODIMTNKGDESEVOKLWGEFESSQDA	240
Query 241	VKLTISSTFENLEELLNFANIAQKSPKSAKNSRLHILGVDDVSGLIQSIPYAMINA	300
Sbjct 241	VKLTISSTFENLEELLNFANIAQKSPKSAKNSRLHILGVDDVSGLIQSIPYAMINA	300
Query 301	DANDFFIQTGLVKNKTTVNYKKIKDKNNKSVKALSEIYNKPKESLAKSLTLLAGGEYTS	360
Sbjct 301	DANDFFIQTGLVKNKTTVNYKKIKDKNNKSVKALSEIYNKPKESLAKSLTLLAGGEYTS	360
Query 361	SYQTKHEVAFGISTAGYRHNFTSDTKTKVFTFLKGTVDVSGKDEKFNVIKTEKGVQD	420
Sbjct 361	SYQTKHEVAFGISTAGYRHNFTSDTKTKVFTFLKGTVDVSGKDEKFNVIKTEKGVQD	420
Query 421	LFVTFKENANKVYKSTVDTDKLDEEKDSLRYKSLDSATDSKMDIELKKITNTDPEAS	480
Sbjct 421	LFVTFKENANKVYKSTVDTDKLDEEKDSLRYKSLDSATDSKMDIELKKITNTDPEAS	480

【図 8 - 1 1】

FIG. 8/8 (続き)

Query 481	DNKQWLLFLREDNQSDIKTVKEKGAQEVGTVIETKISGASKYKIFFNDESLIVRKELSS	540
Sbjct 481	DNKQWLLFLREDNQSDIKTVKEKGAQEVGTVIETKISGASKYKIFFNDESLIVRKELSS	540
Query 541	KGTLOEKELIVFAVPGKWNKSNKRVYISQGPSLIGVSRGAKPDRAAKNFAKLTSLLEKI	600
Sbjct 541	KGTLOEKELIVFAVPGKWNKSNKRVYISQGPSLIGVSRGAKPDRAAKNFAKLTSLLEKI	600
Query 601	DITLSKYDKMKKTSRDKPYKQVTPAQFISDAASVYFPVKGEKDTSTKINKYIVHT	660
Sbjct 601	DITLSKYDKMKKTSRDKPYKQVTPAQFISDAASVYFPVKGEKDTSTKINKYIVHT	660
Query 661	YNELKEAVTNKNVVIIEEPAGFHSSSFRESLGSATKSAIYKAKNDQPLEDFKELIGSII	720
Sbjct 661	YNELKEAVTNKNVVIIEEPAGFHSSSFRESLGSATKSAIYKAKNDQPLEDFKELIGSII	720
Query 721	ASSSQILK 728	
Sbjct 721	ASSSQILK 728	

【図 8 - 1 2】

FIG. 8/8 (続き)

Blastpペアワイズアライメント

長さ=728

同一=727/728 (99%)、ポジティブ=728/728 (100%)、ギャップ=0/728 (0%)

Query 1	MSKNKLMIGLSSTAIPELLAAVSAKCGGTNYEDLGKDAKKSIGVSSFGSGPQWNTMAS	60
Sbjct 1	MSKNKLMIGLSSTAIPELLAAVSAKCGGTNYEDLGKDAKKSIGVSSFGSGPQWNTMAS	60
Query 61	LIKTYNEAHRNDKHFLVELKHLGSGYEGENTVITELKAKRNEVYNIAFNYGSIASRLA	120
Sbjct 61	LIKTYNEAHRNDKHFLVELKHLGSGYEGENTVITELKAKRNEVYNIAFNYGSIASRLA	120
Query 121	SSENRDLVKMDKVLNFEEDNDKDISVDLKNINEKAFARANSNTENLNNGTFTMIPMLKSIQV	180
Sbjct 121	SSENRDLVKMDKVLNFEEDNDKDISVDLKNINEKAFARANSNTENLNNGTFTMIPMLKSIQV	180
Query 181	MSANAPVLOQIFKTFENKGAKEFDSFKKSARYODIMTNKGDESEVOKLWGEFESSQDA	240
Sbjct 181	MSANAPVLOQIFKTFENKGAKEFDSFKKSARYODIMTNKGDESEVOKLWGEFESSQDA	240
Query 241	VKLTISSTFENLEELLNFANIAQKSPKSAKNSRLHILGVDDVSGLIQSIPYAMINA	300
Sbjct 241	VKLTISSTFENLEELLNFANIAQKSPKSAKNSRLHILGVDDVSGLIQSIPYAMINA	300
Query 301	DANDFFIQTGLVKNKTTVNYKKIKDKNNKSVKALSEIYNKPKESLAKSLTLLAGGEYTS	360
Sbjct 301	DANDFFIQTGLVKNKTTVNYKKIKDKNNKSVKALSEIYNKPKESLAKSLTLLAGGEYTS	360

【図 8 - 1 3】

FIG. 8/8 (続き)

Query 361	SYQTKHEVAFGISTAGYRHNFTSDTKTKVFTFLKGTVDVSGKDEKFNVIKTEKGVQD	420
Sbjct 361	SYQTKHEVAFGISTAGYRHNFTSDTKTKVFTFLKGTVDVSGKDEKFNVIKTEKGVQD	420
Query 421	LFVTFKENANKVYKSTVDTDKLDEEKDSLRYKSLDSATDSKMDIELKKITNTDPEAS	480
Sbjct 421	LFVTFKENANKVYKSTVDTDKLDEEKDSLRYKSLDSATDSKMDIELKKITNTDPEAS	480
Query 481	DNKQWLLFLREDNQSDIKTVKEKGAQEVGTVIETKISGASKYKIFFNDESLIVRKELSS	540
Sbjct 481	DNKQWLLFLREDNQSDIKTVKEKGAQEVGTVIETKISGASKYKIFFNDESLIVRKELSS	540
Query 541	KGTLOEKELIVFAVPGKWNKSNKRVYISQGPSLIGVSRGAKPDRAAKNFAKLTSLLEKI	600
Sbjct 541	KGTLOEKELIVFAVPGKWNKSNKRVYISQGPSLIGVSRGAKPDRAAKNFAKLTSLLEKI	600
Query 601	DITLSKYDKMKKTSRDKPYKQVTPAQFISDAASVYFPVKGEKDTSTKINKYIVHT	660
Sbjct 601	DITLSKYDKMKKTSRDKPYKQVTPAQFISDAASVYFPVKGEKDTSTKINKYIVHT	660
Query 661	YNELKEAVTNKNVVIIEEPAGFHSSSFRESLGSATKSAIYKAKNDQPLEDFKELIGSII	720
Sbjct 661	YNELKEAVTNKNVVIIEEPAGFHSSSFRESLGSATKSAIYKAKNDQPLEDFKELIGSII	720
Query 721	ASSSQILK 728	
Sbjct 721	ASSSQILK 728	

注釈:単一アミノ酸置換。BI-1およびBI-2はATGメチオニン(M)開始コドンを含、BI-3およびBI-4はATTイソロイシン(I)コドンを含、P81開始コドンを欠く。

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 1 6】

Blastpペアワイズアライメント

長さ=735

同一=734/735(99%)、ポジティブ=735/735(100%)、ギャップ=0/735(0%)

Query 1	MSIFKKKKRVIFATLAFGALLISTSGVLIYSSSDIDLRSVIFSSNSTSELANKNNIN	60
Sbjct 1	MSIFKKKKRVIFATLAFGALLISTSGVLIYSSSDIDLRSVIFSSNSTSELANKNNIN	60
Query 61	KALDAIKONNVENEKEFVVKPAEVKIKIPDAKETNPSEVNRNNSIREKTEPELIAP	120
Sbjct 61	KALDAIKONNVENEKEFVVKPAEVKIKIPDAKETNPSEVNRNNSIREKTEPELIAP	120
Query 121	NVVTKEIFIHGKVNATIEVTPDRVISDYDKDKRKISNNVPYQNIIVSKVLNVEVTOELRD	180
Sbjct 121	NVVTKEIFIHGKVNATIEVTPDRVISDYDKDKRKISNNVPYQNIIVSKVLNVEVTOELRD	180
Query 181	KSVRNALNGNDGTGLFAGTFFVFLNNITTSKDLKTAEDAVMNNPMIYRDNIIHRYERLIN	240
Sbjct 181	KSVRNALNGNDGTGLFAGTFFVFLNNITTSKDLKTAEDAVMNNPMIYRDNIIHRYERLIN	240
Query 241	NPNVNFLEKDAKKEYPNKNFDSIVQROIIMLHNLDOTKFTKLAKDAESFLSGGLVISPR	300
Sbjct 241	NPNVNFLEKDAKKEYPNKNFDSIVQROIIMLHNLDOTKFTKLAKDAESFLSGGLVISPR	300
Query 301	AAIINEDGTISSHGFPADDOFNVTTSRISRDNRERRRVFGYDSPYGRSPDNVWEGSYPGWK	360
Sbjct 301	AAIINEDGTISSHGFPADDOFNVTTSRISRDNRERRRVFGYDSPYGRSPDNVWEGSYPGWK	360

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 1 4】

#4. 膜タンパク質：クエリー配列はBI-1、対象配列はBI-3

Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている
長さ=735

同一=734/735(99%)、ポジティブ=735/735(100%)、ギャップ=0/735(0%)

Query 1	MSIFKKKKRVIFATLAFGALLISTSGVLIYSSSDIDLRSVIFSSNSTSELANKNNIN	60
Sbjct 1	MSIFKKKKRVIFATLAFGALLISTSGVLIYSSSDIDLRSVIFSSNSTSELANKNNIN	60
Query 61	KALDAIKONNVENEKEFVVKPAEVKIKIPDAKETNPSEVNRNNSIREKTEPELIAP	120
Sbjct 61	KALDAIKONNVENEKEFVVKPAEVKIKIPDAKETNPSEVNRNNSIREKTEPELIAP	120
Query 121	NVVTKEIFIHGKVNATIEVTPDRVISDYDKDKRKISNNVPYQNIIVSKVLNVEVTOELRD	180
Sbjct 121	NVVTKEIFIHGKVNATIEVTPDRVISDYDKDKRKISNNVPYQNIIVSKVLNVEVTOELRD	180
Query 181	KSVRNALNGNDGTGLFAGTFFVFLNNITTSKDLKTAEDAVMNNPMIYRDNIIHRYERLIN	240
Sbjct 181	KSVRNALNGNDGTGLFAGTFFVFLNNITTSKDLKTAEDAVMNNPMIYRDNIIHRYERLIN	240
Query 241	NPNVNFLEKDAKKEYPNKNFDSIVQROIIMLHNLDOTKFTKLAKDAESFLSGGLVISPR	300
Sbjct 241	NPNVNFLEKDAKKEYPNKNFDSIVQROIIMLHNLDOTKFTKLAKDAESFLSGGLVISPR	300
Query 301	AAIINEDGTISSHGFPADDOFNVTTSRISRDNRERRRVFGYDSPYGRSPDNVWEGSYPGWK	360
Sbjct 301	AAIINEDGTISSHGFPADDOFNVTTSRISRDNRERRRVFGYDSPYGRSPDNVWEGSYPGWK	360
Query 361	KEDVTSDFKQKYNVSSADGIGIKLTKLTREKPEKGGALNEGLIVEIDASNTSGYDKTLKL	420
Sbjct 361	KEDVTSDFKQKYNVSSADGIGIKLTKLTREKPEKGGALNEGLIVEIDASNTSGYDKTLKL	420
Query 421	INELKKDKQVTSYRIKNNMNDPSQKFRDIINALPDNIPQLELFFSAEATNTSSLIALE	480
Sbjct 421	INELKKDKQVTSYRIKNNMNDPSQKFRDIINALPDNIPQLELFFSAEATNTSSLIALE	480

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 1 7】

Query 361	KEDVTSDFKQKYNVSSADGIGIKLTKLTREKPEKGGALNEGLIVEIDASNTSGYDKTLKL	420
Sbjct 361	KEDVTSDFKQKYNVSSADGIGIKLTKLTREKPEKGGALNEGLIVEIDASNTSGYDKTLKL	420
Query 421	INELKKDKQVTSYRIKNNMNDPSQKFRDIINALPDNIPQLELFFSAEATNTSSLIALE	480
Sbjct 421	INELKKDKQVTSYRIKNNMNDPSQKFRDIINALPDNIPQLELFFSAEATNTSSLIALE	480
Query 481	NKRIKELSLYTLGNSLLHKWSFNPLAJNTEWINTVDYVNSRDFRNTSIPTRITFDTTA	540
Sbjct 481	NKRIKELSLYTLGNSLLHKWSFNPLAJNTEWINTVDYVNSRDFRNTSIPTRITFDTTA	540
Query 541	FDSDDPKKSFERINDGLRMVYFARNNEPFFOAGLPGGLNPDHNGNNSYPMGLDPSRVE	600
Sbjct 541	FDSDDPKKSFERINDGLRMVYFARNNEPFFOAGLPGGLNPDHNGNNSYPMGLDPSRVE	600
Query 601	GIKSLRLNVNDVVKSNNTPKIRLTLFNNSEAFELSSDELNSAFEFHFDATSDMDPSYK	660
Sbjct 601	GIKSLRLNVNDVVKSNNTPKIRLTLFNNSEAFELSSDELNSAFEFHFDATSDMDPSYK	660
Query 661	PKIMFNGDNTNVIKISDSNELDQKAVNLSKFFEYNEKLIKASKRINVPKDALIKEQLE	720
Sbjct 661	PKIMFNGDNTNVIKISDSNELDQKAVNLSKFFEYNEKLIKASKRINVPKDALIKEQLE	720

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 1 5】

Query 481	NKRIKELSLYTLGNSLLHKWSFNPLAJNTEWINTVDYVNSRDFRNTSIPTRITFDTTA	540
Sbjct 481	NKRIKELSLYTLGNSLLHKWSFNPLAJNTEWINTVDYVNSRDFRNTSIPTRITFDTTA	540
Query 541	FDSDDPKKSFERINDGLRMVYFARNNEPFFOAGLPGGLNPDHNGNNSYPMGLDPSRVE	600
Sbjct 541	FDSDDPKKSFERINDGLRMVYFARNNEPFFOAGLPGGLNPDHNGNNSYPMGLDPSRVE	600
Query 601	GIKSLRLNVNDVVKSNNTPKIRLTLFNNSEAFELSSDELNSAFEFHFDATSDMDPSYK	660
Sbjct 601	GIKSLRLNVNDVVKSNNTPKIRLTLFNNSEAFELSSDELNSAFEFHFDATSDMDPSYK	660
Query 661	PKIMFNGDNTNVIKISDSNELDQKAVNLSKFFEYNEKLIKASKRINVPKDALIKEQLE	720
Sbjct 661	PKIMFNGDNTNVIKISDSNELDQKAVNLSKFFEYNEKLIKASKRINVPKDALIKEQLE	720
Query 721	RLGKYVNDGNIY	735
Sbjct 721	RLGKYVNDGNIY	735

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 2 0】

Blastpベアワイズアライメント

長さ=317
同一=317/317(100%)、ポジティブ=317/317(100%)、ギャップ=0/317(0%)

Query 1	MENENIKVEQATTAENNIIEKADDSKASKEVPTIVSREKLLIEAGTYFGHKKSNNPFRMK	60
Sbjct 1	MENENIKVEQATTAENNIIEKADDSKASKEVPTIVSREKLLIEAGTYFGHKKSNNPFRMK	60
Query 61	EFLYPQSRGGMHINTNTVLQRLEFAYNINLNFVAKNPERTTFIFVGTCKQAKDTIKENAL	120
Sbjct 61	EFLYPQSRGGMHINTNTVLQRLEFAYNINLNFVAKNPERTTFIFVGTCKQAKDTIKENAL	120
Query 121	RTGSFYVSERWLGGTLTNASTIFKRVKVMEELEAQAARKFQGYTKKEGLIKQKELDLHK	180
Sbjct 121	RTGSFYVSERWLGGTLTNASTIFKRVKVMEELEAQAARKFQGYTKKEGLIKQKELDLHK	180
Query 181	NLDGIRKMQSLFSEFMIVADPNVDALAVKEARSKGVKIVIGILDSNSNPDAVDFGIPANDDS	240
Sbjct 181	NLDGIRKMQSLFSEFMIVADPNVDALAVKEARSKGVKIVIGILDSNSNPDAVDFGIPANDDS	240
Query 241	AKSITILIMTILADAIATARGGKAKFAYGGDKVILPEFKTDRVONPREVNORRSFEQTGA	300
Sbjct 241	AKSITILIMTILADAIATARGGKAKFAYGGDKVILPEFKTDRVONPREVNORRSFEQTGA	300
Query 301	QTVRNVEKTTTSAEYTE 317	
Sbjct 301	QTVRNVEKTTTSAEYTE 317	

注釈: 単一同類スクレオチド置換。BI-1およびBI-2はTTGロインコンドンを有し、BI-3およびBI-4はTTAロインコンドンを有する。アミノ酸の変更はない。

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 1 8】

Query 721	RLGIKRVNODGNIIY 735
Sbjct 721	RLGIKRVNODGNIIY 735

注釈: 単一アミノ酸置換。BI-1およびBI-2はAACアスパラギン(N)コドンを有し、BI-3およびBI-4はGACアスパラギン酸(D)コドンを有する。

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 2 1】

Blastnからの出カデータは、ドットが同一ヌクレオチドを表すようにフォーマットされている
長さ=954

同一=935/954(98%)、ギャップ=0/954(0%)

鎖=プラス、プラス

Query 1	ATCGAAACGAAACCTTAAGTTGAACAGCTACTACAGCTGAAATTAATAGTGAA	60
Sbjct 1	ATCGAAACGAAACCTTAAGTTGAACAGCTACTACAGCTGAAATTAATAGTGAA	60
Query 61	AAAGCTGATGATCTTAAGAGCTCAAAAGAGTAAACCTACTATGTTCTTAGAGAAA	120
Sbjct 61	AAAGCTGATGATCTTAAGAGCTCAAAAGAGTAAACCTACTATGTTCTTAGAGAAA	120
Query 121	TTATTAGAGCTGGACATATTTTGGTCATAAAAAAGTATGTGAATCCTTAAATGAAG	180
Sbjct 121	TTATTAGAGCTGGACATATTTTGGTCATAAAAAAGTATGTGAATCCTTAAATGAAG	180
Query 181	GAATTTATACCCACATCAAAAGCTGGATGATGATGATCAACACAAATGTTACATG	240
Sbjct 181	GAATTTATACCCACATCAAAAGCTGGATGATGATGATCAACACAAATGTTACATG	240
Query 241	CAAGCTTTAGAAATTTGCATACACATTTTGAACAAATTTGTTGCTTAAAAATCCTAGAAC	300
Sbjct 241	CAAGCTTTAGAAATTTGCATACACATTTTGAACAAATTTGTTGCTTAAAAATCCTAGAAC	300
Query 301	ACATTTATTTTGTGTGTTACTAAGAGCAAGCTAAGAGACATTAAGAAATGCGTTA	360
Sbjct 301	ACATTTATTTTGTGTGTTACTAAGAGCAAGCTAAGAGACATTAAGAAATGCGTTA	360
Query 361	AGAACTGGCAGTTTCTATGATCTGAAGAATGATTAGGTGAACATTAATGCTTCT	420
Sbjct 361	AGAACTGGCAGTTTCTATGATCTGAAGAATGATTAGGTGAACATTAATGCTTCT	420
Query 421	ACAATTTCAAAGAGTTAAAGTATGGAAGATTAGAGCTCAAGCTCCTAGAAATTC	480
Sbjct 421	ACAATTTCAAAGAGTTAAAGTATGGAAGATTAGAGCTCAAGCTCCTAGAAATTC	480

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 1 9】

#5. リボソームタンパク質RosBおよび遺伝子; クレリー配列はBI-1、対象配列はBI-3

Blastpからの出カデータは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている
長さ=317

同一=317/317(100%)、ポジティブ=317/317(100%)、ギャップ=0/317(0%)

Query 1	MENENIKVEQATTAENNIIEKADDSKASKEVPTIVSREKLLIEAGTYFGHKKSNNPFRMK	60
Sbjct 1	MENENIKVEQATTAENNIIEKADDSKASKEVPTIVSREKLLIEAGTYFGHKKSNNPFRMK	60
Query 61	EFLYPQSRGGMHINTNTVLQRLEFAYNINLNFVAKNPERTTFIFVGTCKQAKDTIKENAL	120
Sbjct 61	EFLYPQSRGGMHINTNTVLQRLEFAYNINLNFVAKNPERTTFIFVGTCKQAKDTIKENAL	120
Query 121	RTGSFYVSERWLGGTLTNASTIFKRVKVMEELEAQAARKFQGYTKKEGLIKQKELDLHK	180
Sbjct 121	RTGSFYVSERWLGGTLTNASTIFKRVKVMEELEAQAARKFQGYTKKEGLIKQKELDLHK	180
Query 181	NLDGIRKMQSLFSEFMIVADPNVDALAVKEARSKGVKIVIGILDSNSNPDAVDFGIPANDDS	240
Sbjct 181	NLDGIRKMQSLFSEFMIVADPNVDALAVKEARSKGVKIVIGILDSNSNPDAVDFGIPANDDS	240
Query 241	AKSITILIMTILADAIATARGGKAKFAYGGDKVILPEFKTDRVONPREVNORRSFEQTGA	300
Sbjct 241	AKSITILIMTILADAIATARGGKAKFAYGGDKVILPEFKTDRVONPREVNORRSFEQTGA	300
Query 301	QTVRNVEKTTTSAEYTE 317	
Sbjct 301	QTVRNVEKTTTSAEYTE 317	

FIG. 8/8 (続き)

【 図 8 - 2 4 】

```

Query 361 AGAAGTGCAGTTTCTATGTATCTGAAGAGATGATTAGTGGAAATTAACATAATGCTTCT 420
          |||||||
Sbjct 361 AGAAGTGCAGTTTCTATGTATCTGAAGAGATGATTAGTGGAAATTAACATAATGCTTCT 420

Query 421 ACAATTTTCRAAAGAGTTAAAGTAATGGAAGATTAGAGCTCAAGCTGCTGAAGAATTC 480
          |||||||
Sbjct 421 ACAATTTTCRAAAGAGTTAAAGTAATGGAAGATTAGAGCTCAAGCTGCTGAAGAATTC 480

Query 481 CACGATATACCAAAAAGAGGTCTATATCAACCAAAAAGAAATTAGACAAATTCACAAA 540
          |||||||
Sbjct 481 CACGATATACCAAAAAGAGGTCTATATCAACCAAAAAGAAATTAGACAAATTCACAAA 540

Query 541 AATCTTGATGTTATGAAGAATGCAAGGCTTCATCATTTATGATTTGTTGCTGACCT 600
          |||||||
Sbjct 541 AATCTTGATGTTATGAAGAATGCAAGGCTTCATCATTTATGATTTGTTGCTGACCT 600

Query 601 AACCTTGATGCTATAGCAGTTAAAGAGCAAGAGCGGTGCTAAAGTTATAGGTATC 660
          |||||||
Sbjct 601 AACCTTGATGCTATAGCAGTTAAAGAGCAAGAGCGGTGCTAAAGTTATAGGTATC 660

```

FIG. 8/8 (続き)

【 図 8 - 2 2 】

```

Query 481 CACGATATACCAAAAAGAGGTCTATATCAACCAAAAAGAAATTAGACAAATTCACAAA 540
          |||||||
Sbjct 481 CACGATATACCAAAAAGAGGTCTATATCAACCAAAAAGAAATTAGACAAATTCACAAA 540

Query 541 AATCTTGATGTTATGAAGAATGCAAGGCTTCATCATTTATGATTTGTTGCTGACCT 600
          |||||||
Sbjct 541 AATCTTGATGTTATGAAGAATGCAAGGCTTCATCATTTATGATTTGTTGCTGACCT 600

Query 601 AACCTTGATGCTATAGCAGTTAAAGAGCAAGAGCGGTGCTAAAGTTATAGGTATC 660
          |||||||
Sbjct 601 AACCTTGATGCTATAGCAGTTAAAGAGCAAGAGCGGTGCTAAAGTTATAGGTATC 660

Query 720 TTAGACTCAAACTCTAATCTCATGCTGTTGACTTTGCTATTTCTCTCAAAATGATGATTC 720
          |||||||
Sbjct 661 TTAGACTCAAACTCTAATCTCATGCTGTTGACTTTGCTATTTCTCTCAAAATGATGATTC 720

Query 780 GCTAAAGTATTACTTTAATATGACAAATTTAGCTGACGCAATGCTACTGCTGCTGCT 780
          |||||||
Sbjct 721 GCTAAAGTATTACTTTAATATGACAAATTTAGCTGACGCAATGCTACTGCTGCTGCT 780

Query 781 GGAAGCTTAATTTGCTTTACCAAGGAGATGACAAAGTTATATTGCTGAGTTCAAAACA 840
          |||||||
Sbjct 781 GGAAGCTTAATTTGCTTTACCAAGGAGATGACAAAGTTATATTGCTGAGTTCAAAACA 840

Query 841 GACAGGTTCAAAATCCAAAGATTGTTTAACCAAGAGAGGCTTTGACAAACTGCTGCC 900
          |||||||
Sbjct 841 GACAGGTTCAAAATCCAAAGATTGTTTAACCAAGAGAGGCTTTGACAAACTGCTGCC 900

Query 901 CAAACAGTTAGAAATGTAGAAAACTACAAACAGCGCTGAAGTTACAGATAA 954
          |||||||
Sbjct 901 CAAACAGTTAGAAATGTAGAAAACTACAAACAGCGCTGAAGTTACAGATAA 954

```

FIG. 8/8 (続き)

【 図 8 - 2 5 】

```

Query 661 TTAGACTCAAACTCTAATCTCATGCTGTTGACTTTGCTATTTCTGCAAAATGATGATTC 720
          |||||||
Sbjct 661 TTAGACTCAAACTCTAATCTCATGCTGTTGACTTTGCTATTTCTGCAAAATGATGATTC 720

Query 721 GCTAAAGTATTACTTTAATATGACAAATTTAGCTGACGCAATGCTACTGCTGCTGCT 780
          |||||||
Sbjct 721 GCTAAAGTATTACTTTAATATGACAAATTTAGCTGACGCAATGCTACTGCTGCTGCT 780

Query 781 GGAAGCTTAATTTGCTTTACCAAGGAGATGACAAAGTTATATTGCTGAGTTCAAAACA 840
          |||||||
Sbjct 781 GGAAGCTTAATTTGCTTTACCAAGGAGATGACAAAGTTATATTGCTGAGTTCAAAACA 840

Query 841 GACAGGTTCAAAATCCAAAGATTGTTTAACCAAGAGAGGCTTTGAAACAAACTGCTGCC 900
          |||||||
Sbjct 841 GACAGGTTCAAAATCCAAAGATTGTTTAACCAAGAGAGAGGCTTTGAAACAAACTGCTGCC 900

Query 901 CAAACAGTTAGAAATGTAGAAAACTACAAACAGCGCTGAAAGTTACAGATAA 954
          |||||||
Sbjct 901 CAAACAGTTAGAAATGTAGAAAACTACAAACAGCGCTGAAAGTTACAGATAA 954

```

注釈：単一同類ヌクレオチド置換。BI-1およびBI-2はTTGロインシンドンを有し、BI-3およびBI-4はTTAロインシンドンを有する。アミノ酸の変更はない。

FIG. 8/8 (続き)

【 図 8 - 2 3 】

Blastnベアワイズアライメント

長さ=954

同一=935/954 (99%)、ギャップ=0/954 (0%)

額=プラス/プラス

```

Query 1  ATGGAACACGAAAACTTAAAGTTGAACAAGCTACTACAGCTGAAAATAATATAGCTGAA 60
          |||||||
Sbjct 1  ATGGAACACGAAAACTTAAAGTTGAACAAGCTACTACAGCTGAAAATAATATAGCTGAA 60

Query 61  AAAGCTGATGATTTCTAAAGCTTCAAAAGAGTTAAAGCTTAAAGCTACTATTTGTTCTAGAGAAA 120
          |||||||
Sbjct 61  AAAGCTGATGATTTCTAAAGCTTCAAAAGAGTTAAAGCTTAAAGCTACTATTTGTTCTAGAGAAA 120

Query 121 TTATTAGAGCTGGAACATATTTGCTCATAAAAGATGATGGAATCTTAAATGAAG 180
          |||||||
Sbjct 121 TTATTAGAGCTGGAACATATTTGCTCATAAAAGATGATGGAATCTTAAATGAAG 180

Query 181 GAATTTCTATACCAACATCAAAACGCTGGATGATATGATCAACAAATGTTACATTG 240
          |||||||
Sbjct 181 GAATTTCTATACCAACATCAAAACGCTGGATGATATGATCAACAAATGTTACATTG 240

Query 241 CAACGTTTAGAATTTGCATACAAATTTTGAACAAATTTGTTGCTTAAATAATCCTAGAAC 300
          |||||||
Sbjct 241 CAACGTTTAGAATTTGCATACAAATTTTGAACAAATTTGTTGCTTAAATAATCCTAGAAC 300

Query 301 ACATTTATTTTGTGTTACTTAAGAGCAAGCTTAAGACACAATTAAGAAAGAAATGCGTTA 360
          |||||||
Sbjct 301 ACATTTATTTTGTGTTACTTAAGAGCAAGCTTAAGACACAATTAAGAAAGAAATGCGTTA 360

```

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 2 8】

#7. 膜タンパク質・クエリー配列はBI-1、対象配列はBI-4
Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている
長さ=2707

同一=2708/2707(99%)、ポジティブ=2707/2707(100%)、ギャップ=0/2707(0%)

Query 1	MWRLSKVFKLSKRWKIMVIGLSILIFTSVAVFTLLSSLASISVGFENYKRLSVKHDLS	60
Sbjct 1x.....	60
Query 61	VDNLNFGSAYNGGYFVNGVLCQNGVKEYKPKIKYLANETGCEYRSVENVYLQNTFF	120
Sbjct 61x.....	120
Query 121	IKLSNFTGIDGNNSNYIRRDLDILYSYSSNNKNSIVFEKLGNDENDANKASFKLK	180
Sbjct 121	180
Query 181	QADRTFNIYKKNDKFEIVDTKSLNSSEKYNFEKKDILSLDMLKKGTDSNPNIYYA	240
Sbjct 181	240
Query 241	EQVQPLFINVLDPKKTTFEYSGVGNWVAEKKGIIPANEMTEKFGKKGHDNDFVFTNEN	300
Sbjct 241	300
Query 301	NREILSKFLDPVEPNNSDLLDEKSVKSEWISDFYKGSTIEVKPAKTIITIKKTEITIN	360
Sbjct 301	360
Query 361	KNLIAKSRNVSFRWNYHTTVGDKNQWGAFTFVDELEKSKDDHNSDNYRKKWKLK	420
Sbjct 361	420
Query 421	EFSNWTNKTIVFEYDSSKFPKPEVKISTINELDVQKLYNSDDTNNNISERSNFFG	480
Sbjct 421	480

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 2 6】

#6. 保存された仮想的タンパク質・クエリー配列はBI-1、対象配列はBI-3
Blastpからの出力データは、ドットが同一アミノ酸残基を表すようにフォーマットされている
BI-3のXは終止コドンである

長さ=203
同一=202/203(99%)、ポジティブ=202/203(99%)、ギャップ=0/203(0%)

Query 1	MIADQNSGRKISFFVEGSIIDVQAKYDGTLYRQNGVKVLRNTNKHVYLLMYKTRVSEQ	60
Sbjct 1x.....	60
Query 61	NNHNWYRDYVILWFLPKHSMYNALILLKPSKQNSYINVASYPIYEDNTIKFTDLDDI	120
Sbjct 61	120
Query 121	KAYPSNTSVISDSEEFKENSKIYNYPDKLQKQWEGTQEVMOHYERQGYFFNEELIINYI	180
Sbjct 121	180
Query 181	DLGKKDCSIAKKFRASKYKKKK	203
Sbjct 181	203

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 2 9】

Query 481	GSAYKIGKSGANNIAEITFIDRKDPNIYERKLLDAINDKDLKNKNFNFKQEAIEVTKNI	540
Sbjct 481	540
Query 541	IIDKIAKEVGGKRNIGLRKTIITVDAIDETKKNQVPHFINTGDENGVDGIKLVCKLFG	600
Sbjct 541	600
Query 601	EQKNSALIPTRNRTDESIVRQQLPPYIASLIIQTIGKNLPDPKPYVEFIYFAEVTDMN	660
Sbjct 601	660
Query 661	PYTKAIRKNSKIYLLNKYLVNENRSIDONTLDSEYKKNLGGITFCGRKYLVTLVNSN	720
Sbjct 661	720
Query 721	NQIFWKRTVYSEGDIDQLGDFDKGLLTNNWEQNKVTIATPKTIKTDDGWWYKDDSIANTSYVP	780
Sbjct 721	780
Query 781	TOFLSPKAEILINDILATGKVDFLSNATJEKELDPSALVKEEFISQENVFLIANAKKVLANN	840
Sbjct 781	840
Query 841	NNFASFTSSKINRELLPKIGLDLIYELSHSDSGNIFKSVLNTIFPKVAKISEKGSLEN	900
Sbjct 841	900
Query 901	OKKYIDEVNNIYSLINGLAGIDISKYLSAGDIVNFSKEPKVVDAPQNIITSIDAKYFS	960
Sbjct 901	960
Query 961	QVANDTKNEWRQVDHKKQKVTNNRLSSGLLIINWLPKSVQDKTLTKTLINLIDFEKI	1020
Sbjct 961	1020
Query 1021	VNLDDKNSFLYKKNISVPSLDGINVLLKKISKDGKFDNIKEGLNKILQINDFNLISKY	1080
Sbjct 1021	1080

FIG. 8/8 (続き)

【図 8 - 2 7】

Blastpペアワイズアライメント、BI-3(対象配列)のXは終止コドンである
長さ=203
同一=202/203(99%)、ポジティブ=202/203(99%)、ギャップ=0/203(0%)

Query 1	MIADQNSGRKISFFVEGSIIDVQAKYDGTLYRQNGVKVLRNTNKHVYLLMYKTRVSEQ	60
Sbjct 1	MIADQNSGRKISFFV GSIIIDVQAKYDGTLYRQNGVKVLRNTNKHVYLLMYKTRVSEQ	60
Query 61	NNHNWYRDYVILWFLPKHSMYNALILLKPSKQNSYINVASYPIYEDNTIKFTDLDDI	120
Sbjct 61	NNHNWYRDYVILWFLPKHSMYNALILLKPSKQNSYINVASYPIYEDNTIKFTDLDDI	120
Query 121	KAYPSNTSVISDSEEFKENSKIYNYPDKLQKQWEGTQEVMOHYERQGYFFNEELIINYI	180
Sbjct 121	KAYPSNTSVISDSEEFKENSKIYNYPDKLQKQWEGTQEVMOHYERQGYFFNEELIINYI	180
Query 181	DLGKKDCSIAKKFRASKYKKKK	203
Sbjct 181	DLGKKDCSIAKKFRASKYKKKK	203

注釈: 単一非同種ヌクレオチド置換: BI-1およびBI-2はGAAグルタメート(E)コドン有し、BI-3およびBI-4はTAA終止(X)コドン有する。

【図 8 - 3 0】

FIG. 8/8 (続き)

Query	1081	LDHLEFNVEFKKSTFDYELNEKVKLEKVALKTRPKDQWMAIYLFKNPCTNREFK	1140
Sbjct	1081	1140
Query	1141	DNLIKMFNLSSKVNESVENGCTTIITPSPDPKLSFSDFIAPFIALLSADQSKAIFKNQ	1200
Sbjct	1141	1200
Query	1201	QIFNEIDKAKQHIISVLLHKRNSANIFDIDIKVVEFKARFNVTISNETIIINQOVIDKLINI	1260
Sbjct	1201	1260
Query	1261	ENFLQTTISINEKIKVDEKKNKTLADLIYDFNFSDDGATWETWKSILCAVCOASITNK	1320
Sbjct	1261	1320
Query	1321	FSLGAQFDLLLPINMLAFNKEANQKALKFINDFLKLSIDPDILDKINKLAEDENLPS	1380
Sbjct	1321	1380
Query	1381	SADNFKGLSIALHREPOVTLFNQNDKFNKAVEKLEASENPKRYLLSQRSLELLGL	1440
Sbjct	1381	1440
Query	1441	IGASQOISKVETKPEEGKIYAPGIYETIKKSVKYSTKEFWDIRDIALSITRSQIT	1500
Sbjct	1441	1500
Query	1501	NFPIELFDSRIIINPVLRSYFQLMFTSFVSTQKKNLGSINGMLAYIVLSIGNFEEIIR	1560
Sbjct	1501	1560
Query	1561	DFSKSELEAYFEQIMSNNDTSLVPLDYNEEITLSIDGARINKLFNNKNTTTFGIDFM	1620
Sbjct	1561	1620
Query	1621	NLAGKIVINGIVEPKELDIVENDINSYAKVNAYLAKNNKAIYNGTLPKNNVEMESLIN	1680
Sbjct	1621	1680

【図 8 - 3 1】

FIG. 8/8 (続き)

Query	1681	TIDDKYILDVNGIKFLIVGEDTITDIYIPVIDENHLQVNTQOALVYANNYGFVRVAAY	1740
Sbjct	1681	1740
Query	1741	QGNVTKKNLLVNGSKNSNEVAKRNIINIVDSSISDANKLKRVLFLYNELDPINPERALRI	1800
Sbjct	1741	1800
Query	1801	TTIERMIGVISSIIALMTLFIIMWSVAIIFIIRRYIANKAKVFGILLAGGYKFIETALS	1860
Sbjct	1801	1860
Query	1861	LLSFAAVTSLIGGLGYSIGFRTQILLQNVFSNWTLPKSAIPDFDFALEFNWFIPIFGM	1920
Sbjct	1861	1920
Query	1921	SILLIIVALISLRKSSIDLITGVDEAPKGLFTPMKKKFINKNKVKRFFTLAYSGFWK	1980
Sbjct	1921	1980
Query	1981	LASFGSVLLSIATMFGLANFKSPNKTINDTYKNEDYKFKVDLESTVEGGDYSIYNPK	2040
Sbjct	1981	2040
Query	2041	ELNNLYTPIGSLNEGNETRDFYFKPKSSIINPNNNONGMPSDKSPHILSQFSVNWVD	2100
Sbjct	2041	2100
Query	2101	AGVSADPFWLIAYMGFDSQAKIKDKIRDLVGHQLEWTSQDLDNGELITDPNKPFIKVDN	2160
Sbjct	2101	2160
Query	2161	GLMSYEDGTGKKYDFFKYKSPNDKQGSFLAHWDVNEKYVAKIINTGNSGGNREYRDF	2220
Sbjct	2161	2220
Query	2221	LVRYAKNDVIRKQHEKMIASGKSTINPISNWTKSNSSDFMIDKSDLNQWINDYFIG	2280
Sbjct	2221	2280

【図 8 - 3 2】

FIG. 8/8 (続き)

Query	2281	FGVLFDKSYDETYTILSGTYNNVSAKIYGRKPVDFKNKAKVKLIDKAGNNLYEVLDKYE	2340
Sbjct	2281	2340
Query	2341	VKNNYFLVNDVFAKHKHIGINDLIDFKWNRVDRYKQKIIKIVANDPVKQADLKNEY	2400
Sbjct	2341	2400
Query	2401	NKTKNAKFQIVGINPTYINDELIITTHKAANLIGMTDIDNGFNGVTONANPVQVETESAG	2460
Sbjct	2401	2460
Query	2461	LXSVSGWAGLDGDFVSSLDNCTVEKMFDEIFGSPDKGVLETQHLGKNEIAKLFSSA	2520
Sbjct	2461	2520
Query	2521	NGFSKSIYESAKSAKLHIDEFSKINNKLYIALSSSIDSKDIEGVFLQVSGTTEQIST	2580
Sbjct	2521	2580
Query	2581	FIIVINEVISIILINGSIIVSENNENAIWSILGYSQEKLMQFGFTIPLVSAIVI	2640
Sbjct	2581	2640
Query	2641	STPIVALISVFGFLSSSSITALLSLKWWHVLTJSGIMLTITAITISVWTINKMRP	2700
Sbjct	2641	2700
Query	2701	VDLLKGG	2707
Sbjct	2701	2707

【図 8 - 3 3】

FIG. 8/8 (続き)

Blastnペアワイズアラインメント

長さ=2707

同一=2706/2707 (99%)、ポジティブ=2707/2707 (100%)、ギャップ=0/2707 (0%)

Query	1	MWRLSKVEFKLSKNNKIWIGLSIILIFITSNAVFTLLSSRSISVSGFENYKLSYKHDL	60
Sbjct	1	MWRLSKVEFKLSKNNKIWIGLSIILIFITSNAVFTLLSSRSISVSGFENYKLSYKHDL	60
Query	61	VDNLPSQGSAYNQGIFVNGEVIGQNGVKEYKPKYLLANETGEYRSVENVLYLQNTF	120
Sbjct	61	VDNLPSQGSAYNQGIFVNGEVIGQNGVKEYKPKYLLANETGEYRSVENVLYLQNTF	120
Query	121	IKLSNFTGIDGNNNSNYIIRRODDLILYSYNNKNSIVEFKLGNENDANKASFILK	180
Sbjct	121	IKLSNFTGIDGNNNSNYIIRRODDLILYSYNNKNSIVEFKLGNENDANKASFILK	180
Query	181	QADRTNIYEKKNDKFEIVTDTKSLNGSEKVNFEKKDLTSLDMLKKGTDSSNPNIYVA	240
Sbjct	181	QADRTNIYEKKNDKFEIVTDTKSLNGSEKVNFEKKDLTSLDMLKKGTDSSNPNIYVA	240
Query	241	EOVQPLFINVLDKKITNEYSVGNWVAEKGIIIPANEWIEKSGKKGNDGFVINEGN	300
Sbjct	241	EOVQPLFINVLDKKITNEYSVGNWVAEKGIIIPANEWIEKSGKKGNDGFVINEGN	300
Query	301	NKELSKELDPVEPNNSDLLDEKSKVKEWTISDFYKSTIEVKFAKTIITIKKOTELIIN	360
Sbjct	301	NKELSKELDPVEPNNSDLLDEKSKVKEWTISDFYKSTIEVKFAKTIITIKKOTELIIN	360

【 図 8 - 3 4 】

FIG. 8/8 (続き)

Query	361	KNLIAKSSRNVSFERWNYHTTYVGKKQWGTGAFKTVFDELEKSKODHNSDNYRKWNLK	420
Sbjct	361	KNLIAKSSRNVSFERWNYHTTYVGKKQWGTGAFKTVFDELEKSKODHNSDNYRKWNLK	420
Query	421	EFSNWTKNIKTVPEPYDSSKFPKKEVKISTLIINELDVKQKLI NSDDTNNNISERSNFPFG	480
Sbjct	421	EFSNWTKNIKTVPEPYDSSKFPKKEVKISTLIINELDVKQKLI NSDDTNNNISERSNFPFG	480
Query	481	GSAYKGSKAKNIAEIEFIDKQDNPERKLLDAINDKDIANKNFPIKQAEYEVTKNI	540
Sbjct	481	GSAYKGSKAKNIAEIEFIDKQDNPERKLLDAINDKDIANKNFPIKQAEYEVTKNI	540
Query	541	IDIKIAKEVGRKNIGIKRTITVDAIDERTKQNVFHFINTGDNENGVGDIKINVKILFG	600
Sbjct	541	IDIKIAKEVGRKNIGIKRTITVDAIDERTKQNVFHFINTGDNENGVGDIKINVKILFG	600
Query	601	EQRKNSALIPNRFDESIVYQNLPPYIASLLIQTIGKNI FPDPKYVPEIYFEAEVTDNN	660
Sbjct	601	EQRKNSALIPNRFDESIVYQNLPPYIASLLIQTIGKNI FPDPKYVPEIYFEAEVTDNN	660
Query	661	PVTKAIRKNSKIVLLNKYLIVNENRISIDQNTLDSYKKINIGITFRGNRYKIVTLVNSN	720
Sbjct	661	PVTKAIRKNSKIVLLNKYLIVNENRISIDQNTLDSYKKINIGITFRGNRYKIVTLVNSN	720
Query	721	NQLFWKTVYSEGIDQLGFDKGLLTKNMEQNKVTLATKFIKTIDDEGWKKQDSLANSIYVP	780
Sbjct	721	NQLFWKTVYSEGIDQLGFDKGLLTKNMEQNKVTLATKFIKTIDDEGWKKQDSLANSIYVP	780
Query	781	TOFLSPKAEILINDILATQKVDYFLNSAIEKELLDSALVKEEFISOENVFLIANALKVLYNN	840
Sbjct	781	TOFLSPKAEILINDILATQKVDYFLNSAIEKELLDSALVKEEFISOENVFLIANALKVLYNN	840

【 図 8 - 3 5 】

FIG. 8/8 (続き)

Query	841	NNFASFTSKINRELLPKIGLDLIELSHSDSGNIFKSVLFNIFEKVKAKISEKGSLEN	900
Sbjct	841	NNFASFTSKINRELLPKIGLDLIELSHSDSGNIFKSVLFNIFEKVKAKISEKGSLEN	900
Query	901	QKRYVIDEVNNIYSLINGLAGIDISKYLSAEDIVNFSKEPKVIDAFONITSIDAYKFS	960
Sbjct	901	QKRYVIDEVNNIYSLINGLAGIDISKYLSAEDIVNFSKEPKVIDAFONITSIDAYKFS	960
Query	961	QYANDWYKNEWRKQVHNKOKYTNNELSSGLLIINWLFKSVDOKT LKTCGLKILINNLDPEKI	1020
Sbjct	961	QYANDWYKNEWRKQVHNKOKYTNNELSSGLLIINWLFKSVDOKT LKTCGLKILINNLDPEKI	1020
Query	1021	VNIIDKKNSELYKKLINSVPSLIDGTIVLLIKI SKDGKFDNIKEGINKILONIDFNVLISKY	1080
Sbjct	1021	VNIIDKKNSELYKKLINSVPSLIDGTIVLLIKI SKDGKFDNIKEGINKILONIDFNVLISKY	1080
Query	1081	LDHLENTVEYKKSFTFDEINKREKVKELKVALKTIRPKQGMAL IYGLFKNFGTNRFEK	1140
Sbjct	1081	LDHLENTVEYKKSFTFDEINKREKVKELKVALKTIRPKQGMAL IYGLFKNFGTNRFEK	1140
Query	1141	DNIIMKNLSSKVNESNVEGTGTIIITPDSDPDKLSFSDFAFFIALLSADQSKAIFKNQ	1200
Sbjct	1141	DNIIMKNLSSKVNESNVEGTGTIIITPDSDPDKLSFSDFAFFIALLSADQSKAIFKNQ	1200
Query	1201	QIFNEIDKAKQHIISVLLHKRNSAMIFDLDIKVVELTKRFNVI SNETIINQOVIDKLNTI	1260
Sbjct	1201	QIFNEIDKAKQHIISVLLHKRNSAMIFDLDIKVVELTKRFNVI SNETIINQOVIDKLNTI	1260
Query	1261	ENFLKQTTTISNEKIKVUDEKAKNTLADLIYDFNPFNSDGDATWRKWSLIGAYGQASITNK	1320
Sbjct	1261	ENFLKQTTTISNEKIKVUDEKAKNTLADLIYDFNPFNSDGDATWRKWSLIGAYGQASITNK	1320

【 図 8 - 3 6 】

FIG. 8/8 (続き)

Query	1321	FSLGAQAFDLLLLFWINMLAFNKEANQKALKFINDFLKLSIDPDILKIDINKLAEDENLPS	1380
Sbjct	1321	FSLGAQAFDLLLLFWINMLAFNKEANQKALKFINDFLKLSIDPDILKIDINKLAEDENLPS	1380
Query	1381	SADNKTGLSIALHRPEQVTLFNQNNDKFTNAKVEKLAENPKRKVLISOKRSILIELGL	1440
Sbjct	1381	SADNKTGLSIALHRPEQVTLFNQNNDKFTNAKVEKLAENPKRKVLISOKRSILIELGL	1440
Query	1441	IGASQOYSKVEKPTPEEGKIVAPYGIYVERIIKKSVDKYSFESKPEFMDIRDIALSITRSQOI	1500
Sbjct	1441	IGASQOYSKVEKPTPEEGKIVAPYGIYVERIIKKSVDKYSFESKPEFMDIRDIALSITRSQOI	1500
Query	1501	NPFIEFLDLSRIITINPULRSWKPOLMSTFSTOKNLSGSGINGALAIYVLSRGNFPEIIR	1560
Sbjct	1501	NPFIEFLDLSRIITINPULRSWKPOLMSTFSTOKNLSGSGINGALAIYVLSRGNFPEIIR	1560
Query	1561	DESKSELEAYFEQIWSNNDTSILVPIDYNEEITLSLGDARINKLFNENKKTIVFGIDPM	1620
Sbjct	1561	DESKSELEAYFEQIWSNNDTSILVPIDYNEEITLSLGDARINKLFNENKKTIVFGIDPM	1620
Query	1621	NIAGKVIINGIVPEPELKIDIVFNDINSYAKVNYAYLAKNKAIAIYNGTLPKNVMESELIN	1680
Sbjct	1621	NIAGKVIINGIVPEPELKIDIVFNDINSYAKVNYAYLAKNKAIAIYNGTLPKNVMESELIN	1680
Query	1681	TIDDKYILDVNGIKFLIVGEDTITDIYIPVI DENHLOVNTQNALVIYNNYGFGRVVAAY	1740
Sbjct	1681	TIDDKYILDVNGIKFLIVGEDTITDIYIPVI DENHLOVNTQNALVIYNNYGFGRVVAAY	1740
Query	1741	QGNVIRKKNLIVNGSKNSNEVAKRNIINIYDSSISDANKLRVFLYNELOPINPERALRI	1800
Sbjct	1741	QGNVIRKKNLIVNGSKNSNEVAKRNIINIYDSSISDANKLRVFLYNELOPINPERALRI	1800

【 図 8 - 3 7 】

FIG. 8/8 (続き)

Query	1801	TTIERMIGVTSSSIIA.LMTFLFIWMSVAIFIIRRYTANKARVFGILLAOGYKPIETAIS	1860
Sbjct	1801	TTIERMIGVTSSSIIA.LMTFLFIWMSVAIFIIRRYTANKARVFGILLAOGYKPIETAIS	1860
Query	1861	LLSFRANVTSLIGLIGYSTIGFTQILLONVFSNWTLPKSAIFDPFPALFNVAFIPTGCM	1920
Sbjct	1861	LLSFRANVTSLIGLIGYSTIGFTQILLONVFSNWTLPKSAIFDPFPALFNVAFIPTGCM	1920
Query	1921	SLLIIIVWALISURKSSIDLITGVDEAPKGLFTFMKKKETINGKNVRRFPTLAYSGFWK	1980
Sbjct	1921	SLLIIIVWALISURKSSIDLITGVDEAPKGLFTFMKKKETINGKNVRRFPTLAYSGFWK	1980
Query	1981	LASFSGSVLITSIAMFGLANFKSNFKTINDTYKNRDYRFKVDLESPTVEGGDXYLNPK	2040
Sbjct	1981	LASFSGSVLITSIAMFGLANFKSNFKTINDTYKNRDYRFKVDLESPTVEGGDXYLNPK	2040
Query	2041	EIANLIYPTPIGSLINEGNRETADYFRPGKSSIINPNNDNGMPDKSPHILSOFVSNVTVD	2100
Sbjct	2041	EIANLIYPTPIGSLINEGNRETADYFRPGKSSIINPNNDNGMPDKSPHILSOFVSNVTVD	2100
Query	2101	AGVSADPMLIAYNGMPDSQKAKIDIRDLVGHQLEWMTQSLDDNGELITDKNPILIKVDN	2160
Sbjct	2101	AGVSADPMLIAYNGMPDSQKAKIDIRDLVGHQLEWMTQSLDDNGELITDKNPILIKVDN	2160
Query	2161	GLMSVEDGTGKKYDFPKYKSPNDKQGSFRLAHDEWNEKIVMKLIITGNSGGRNEYRDF	2220
Sbjct	2161	GLMSVEDGTGKKYDFPKYKSPNDKQGSFRLAHDEWNEKIVMKLIITGNSGGRNEYRDF	2220

【 図 8 - 3 8 】

FIG. 8/8 (続き)

Query	2221	LVRAYKKNDVIRKQHEKMIASGKSTNPISNWTKSNNSSDFWLIDKSDLNQWVNDYFIG	2280
Sbjct	2221	LVRAYKKNDVIRKQHEKMIASGKSTNPISNWTKSNNSSDFWLIDKSDLNQWVNDYFIG	2280
Query	2281	FGGVLFDKSYDETYTTLISGTYNNVSAAKYGVRKVDKFNKAKVKLIDKAGNNLYEVLDKYE	2340
Sbjct	2281	FGGVLFDKSYDETYTTLISGTYNNVSAAKYGVRKVDKFNKAKVKLIDKAGNNLYEVLDKYE	2340
Query	2341	VKNVYPLVVDNVFAKHKHGLINDLIDFKVWNRVDRYKQKIIEKTYANDPVKQADLKNEY	2400
Sbjct	2341	VKNVYPLVVDNVFAKHKHGLINDLIDFKVWNRVDRYKQKIIEKTYANDPVKQADLKNEY	2400
Query	2401	NKKTNAKFOIVGINPTYNIDELITTHKAANLLIGMTDIDNGFNGVLTOQANFPQVITESAG	2460
Sbjct	2401	NKKTNAKFOIVGINPTYNIDELITTHKAANLLIGMTDIDNGFNGVLTOQANFPQVITESAG	2460
Query	2461	LISVSGTWAGLDGFDVSSLDNGTVEKMFDEIFGSPDKGVLETFQHGILTKNEIAKFLDSSA	2520
Sbjct	2461	LISVSGTWAGLDGFDVSSLDNGTVEKMFDEIFGSPDKGVLETFQHGILTKNEIAKFLDSSA	2520
Query	2521	NFEPSKLYESAKSAKLHIDFESKIYNNKLXIALSSSIDSKDIEVGVLOVGSTIEQIS	2580
Sbjct	2521	NFEPSKLYESAKSAKLHIDFESKIYNNKLXIALSSSIDSKDIEVGVLOVGSTIEQIS	2580
Query	2581	FIIVINEFVISLIIILIMSSIIVSENERNIAIWSILGYSQEKLMWFFGAFIPFLVSAIVI	2640
Sbjct	2581	FIIVINEFVISLIIILIMSSIIVSENERNIAIWSILGYSQEKLMWFFGAFIPFLVSAIVI	2640

【 配列表 】

0005793808000001.app

【 図 8 - 3 9 】

FIG. 8/8 (続き)

Query	2641	SIPIVIALISVFSGLSSSIALLSLRKWHVLTISGLMTIFAITSISVWITINKMP	2700
Sbjct	2641	SIPIVIALISVFSGLSSSIALLSLRKWHVLTISGLMTIFAITSISVWITINKMP	2700
Query	2701	VDLLKGG	2707
Sbjct	2701	VDLLKGG	2707

注釈: 単一非同類スクレオザド置換: BI-1およびBI-2はGAAグルタメート(E)コドン有し、BI-3およびBI-4はAAAリシン(K)コドン有する。

BI単離体ベア一間における上記の相違に加えて、2つの短いポリT鎖が存在し、これらの鎖は、BI-2ではBI-1、BI-3およびBI-4に存在するものと長さが異なる(BI-1、BI-3およびBI-4の鎖では同一である)。BI-3配列にはさらに別の2つの配列の相違があり、これらはBI-1、BI-2およびBI-4には見出されない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 1 2 R 1/35 (2006.01) C 1 2 N 1/20 Z N A A
 C 1 2 R 1:35

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 ベック マイケル

アメリカ合衆国 ミズーリ州 6 4 5 0 6 セント ジョセフ ノース ベルト ハイウェイ 2
 6 2 1 ベーリンガー インゲルハイム フェトメディカ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ニッテル ジェフリー

アメリカ合衆国 ミズーリ州 6 4 5 0 6 セント ジョセフ ノース ベルト ハイウェイ 2
 6 2 1 ベーリンガー インゲルハイム フェトメディカ インコーポレイテッド内

審査官 松原 寛子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0077260(US,A1)

米国特許出願公開第2009/0068231(US,A1)

特表2011-500093(JP,A)

THORNS,C.J. AND BOUGHTON,E., Effect of serial passages through liquid medium on the virulence of Mycoplasma bovis for the mouse mammary gland., Res. Vet. Sci., 1980年1月, Vol.29, No.3, pp.328-32

MOSTOWY,S. et al., The in vitro evolution of BCG vaccines., Vaccine, 2003年10月1日, Vol.21, No.27-30, pp.4270-4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 / 2 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)