

The Changing Avian Influenza Gene Pool in East Asia
東アジアにおいて変化する鳥インフルエンザ遺伝子プール

K.F. Shortridge

*Emeritus Professor, The University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China
and Honorary Professor, Dept of Molecular Medicine and Pathology, The
University of Auckland, Auckland, New Zealand*

Tel. (64) 9 292 8837; E-mail kennedyfs@xtra.co.nz

『我々が自然と仲良くした場合にのみ、病気は徐々に消え去るだろう』¹

要約

この10年ほどで、中国南部における鳥インフルエンザの遺伝子プールの性質に大きな変化が見られた。インフルエンザウイルス感染の流れは水鳥から陸鳥に向かっているという見解は広く受け入れられているが、最近になってH5N1型とH9N2型のウイルスが水鳥に逆戻りし、水鳥において再組み換えを起こして、遺伝子型の幅が広がりとさらに明白な組み換え株が出現してきた。こうした転換の発端となった現象は、養鶏産業の集約化と相まって1997年の香港でのH5N1型の事例にまで遡る。このウイルスの場合には、2003年末/2004年初頭には東アジア一帯に蔓延したような能力でもつ、1種ないし2種の遺伝子型が出現した。H9N2型ウイルスの状況もよく似ているが、このウイルスの場合には「沈黙」の性状があり、検出されないままで拡散する潜在能力を持つことから、懸念がさらに大きい。こうした現象が東アジアの鳥インフルエンザ遺伝子プールにどのような長期的影響を及ぼすのかを調べるのが課題となる。鳥類、哺乳類、ヒトの健康が依然として一番の関心事である。準備が不可欠であり、そのためには長期間の体系的なウイルスの監視調査が鍵となる。

背景

ほんの 2 か月前、私はエンジンバラで開かれた「世界の水鳥」会議からニュージーランドに戻るためにサウスイーストアジア航空に乗ったが、機内食のメニューに載せてあるチキンは、「鳥インフルエンザ」のために出せないとされた。

このことは多くの疑問をはらんでいる。そのひとつが、2003 年末から 2004 年初頭にかけて、東南アジアを含む東アジアの広い範囲で、何がこの H5N1 インフルエンザウイルスの「突発的な」出現をもたらしたのだろうか？ その結果、鶏をはじめとしてアヒル、ガチョウなど 1 億羽を超える家禽が殺処分され、34 名のヒトが亡くなった^{2,3}。当然、渡り鳥が疑われたが、流行の時期と範囲は、渡り鳥について知られている行動範囲とは一致しない。渡り鳥がウイルスの保有動物となっているだろうことは大方認められているが、大部分の地域におけるウイルスの拡散は、衛生とバイオセキュリティが手ぬるかった日常活動によって促進された可能性がきわめて強い⁴。1982 年に提唱された、中国南東部がインフルエンザの世界的な流行の発生の中心地であるとする仮説では、家畜が注目されていた。⁵、1997 年に香港から始まった H5N1 の大流行の発生と⁶、そこから派生したその後の一連の現象を見ると、この地域における鳥インフルエンザの、特に H5N1 と H9N2 を含んだ遺伝子プールに変化があり、何らかの関連があることが想定される。

インフルエンザ流行の中心 中国南東部

インフルエンザウイルスは自然環境の中に組み込まれており、本来の保有動物である水禽類の腸管に住み着いているが、発病はしない⁷。紀元前 2500 年ごろに、おそらくは中国南東部においてアヒルが家畜化されたことで、アヒルがいわば「インフルエンザ農園」になった。西暦 1644 年に始まった清王朝のころから、アヒルは稲作を助ける農法として飼育されるようになり、そのために中国南東部の田園地域では鳥インフルエンザウイルスが一年を通じて豊富に存在するようになった⁸。このように、この地域では大人数の人口と家畜とが密接に同居していることから、鳥インフルエンザウイルスの鳥類

間の伝播が増大した。インフルエンザの世界的な流行と中国とのつながりは、歴史的にはこの一世紀の間は中国南東部に限局していたため、中国南東部がインフルエンザウイルスの世界的な流行の発生中心地だと見なされてきた⁵。

この仮説の鍵となったのが、鳥と動物に対する定期的なウイルス調査である。香港は、中国南東部を含む地域の監視地点になってきた。この香港における中国南東部の家禽のウイルス調査によって、家禽の主要3種である鶏、アヒル、ガチョウのうちアヒルが主なウイルス保有動物であることが明らかになった。鶏からウイルスが分離されることは稀であり、別の地域での経験からすると、ウイルスが分離されれば、特にそのヘマグルチニン(HA)亜型がH5またはH7であったならば、鶏における深刻な疾病流行の前兆である可能性があった。この種の監視調査が枠組みとなって、1988年に「インフルエンザの世界的な流行の始まり、ベースライン(baseline influenza pandemic preparedness)」が始まった(図1)^{8,9}。

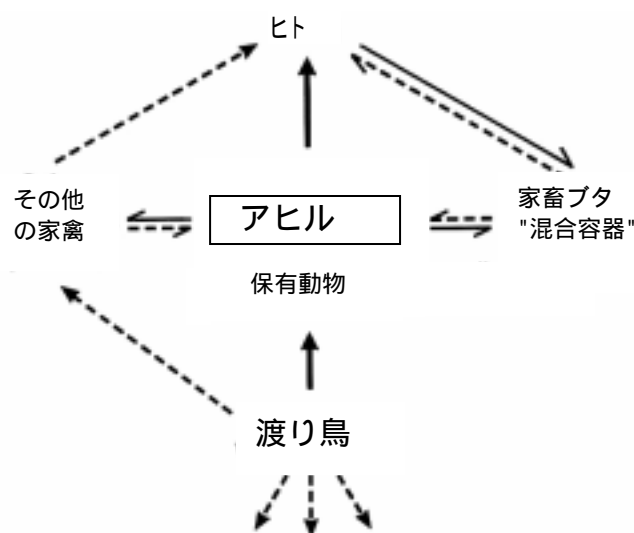


図1
中国南東部の鳥、ブタ、ヒトにおけるA型インフルエンザウイルス同士の生態学的関係を示した図。アヒルが中心的な保有動物になっている。実線は確実性の強い関係を示し、アヒル、ヒト、ブタについては遺伝子に基づいている。破線は確実性の低い関係を示している。^{8,9}

しかし、中国南東部の状況には大きな違いがひとつあった。他の地域での流行では多くの場合、流行に先立ってその地域への渡り鳥の移動があるのだが、中国南東部では、これらウイルス亜型が家畜アヒル集団の中に一年を通じて

症状を見せないで潜伏している。言い換えれば、この流行の根底には遺伝子変異を起こした H5 や H7 型(およびその他)のウイルスの恒久的な供給源が存在し、それが(1) 家禽に疾病の原因となっており、(2) ヒトにも疾病を引き起こす可能性を秘めたものになっていた、ということである。他の地域での経験によれば、ヒトは、家禽での大流行を引き起こすものも含めた H5 および H7 ウイルスに曝露しており、その結果は感染していないか結膜炎などの軽度の感染になることが明らかになっている。流行中心説では⁵、この地域で長期間確立してきた遺伝子プールの中に遺伝子/分子の微細な差異があって、それがヒトの世界的な流行の原因となるような性質を持っているかどうかという問題については、触れていない。そして興味深いことに、中国南東部の田園地域の住人を対象とした血清学的調査では、検査した HA 亜型(H1-H13)に対する抗体がすべて存在することが示されており、この地方においては鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は珍しくないと考えられる⁸。

鳥インフルエンザウイルスの供給源としては渡り鳥よりも家禽のほうが重要であるのは、東アジアでは家禽が人間のすぐ傍で飼育されているという事実があるからである。特に中国南東部では土地も農地も狭い中で飼育されているので、それら家禽がヒトへのウイルス供給源になっている可能性が高い。この状況は、この地域への鶏生産の集約化により過去 20 年間でさらに悪化している(これは世界の別の地域でも見られる)。そのために、種間伝播、ウイルスの増幅、疾病の機会が増加している。

1997 年の H5N1 事例

これが起きたのは、広東省から隣接した香港にかけて発生した H3N2 世界的な流行¹⁰の 29 年後に、新たな広範囲に流行したウイルスが登場した時である。それまでに認識されていた鳥インフルエンザウイルスの相互関係(図 1)に基づき流行中心が想定され、動物からヒトへの感染が予想されたことから¹¹、1997 年に香港は H5N1 型の広範囲な流行が始まりつつあるとの認識を持ち、それへの対策をとることになった¹²。この 1997 年の状況は、水鳥のインフルエンザウイルスとの関連の面で、1968 年の H3N2(香港かぜ)や 1957 年の

H2N2(アジアかぜ)の世界的な流行とは異なっており¹¹、(1) 鶏がヒトへのウイルス伝播源になり、さらに、(2) このウイルスは鶏に対して高度に致死性であった^{13,14}。言い換えれば、H5N1/97 ウイルスは、国際的な公衆衛生上の脅威であっただけでなく、国際的な家畜衛生と経済損失の脅威でもあり、そのようなものはこれまでには認識されることがなかった。広範囲な流行は、香港特別行政区における全家禽の殺処分によって回避された⁶。

H5N1/97 ウイルスの性質と由来が判明したことは、その後にとってきわめて重要な意味を持った。この高病原性 H5N1/97 ウイルスがまだ存在しているか、このウイルスの発生にはその他の鳥インフルエンザウイルスの関与があったのかを確かめるために、集中的なウイルス監視調査が行われた。この謎を解く手がかりは、H5N1/97 ウイルスは鶏に対しては高病原性だが、生鳥市場のすべての鶏が死亡したわけではなかったことだ。鶏を発病させることはまずない H9N2 という別のウイルスが一部の鶏から分離されており、それが、おそらくは抗原的に近縁な内部タンパク質を介することで、H5N1/97 ウイルスに対する交差防御力を鶏に獲得させたのではないかと想定された。ウイルス監視調査が 1998 年と 1999 年に行われ、遺伝子と抗原の性質が調べられた。その結果、H5N1/97 ウイルスは特殊なウイルスであることが判った。このウイルスは 3 種類のウイルスが組み換えされたもので、H5 型の HA 遺伝子はガチョウの H5N1 ウイルスから、もう一つの表面膜分子である N1 型ノイラミニダーゼの遺伝子はウズラ(この地域での小規模家禽のひとつ)の H6N1 ウイルスから、複製複合体の遺伝子はやはりウズラの H9N2 ウイルスから来たものである。おそらくウズラの中でウイルスの組み換えが起こり「鳥混合容器」として働いたと考えられる¹⁵⁻¹⁹。

ウズラからは、H5N1/97 ウイルスとその祖先の H5N1 ウイルスのどちらも検出されなかったが、祖先ウイルスの H9N2 と H6N1 の 2 種は継続して分離されていた^{17,19}。1996 年の広東省で、ガチョウに致死率 40%の疾病が流行したときに祖先ウイルスの H5N1 に似たウイルスが分離されていたことから^{15,20}、祖先ウイルスの H5N1 型は依然としてこの地域に存続していると考えられた。い

ずれにせよ、インフルエンザ監視地点である香港で行うウイルス監視調査はこの区域に限られたものであり、家禽のいる地区に偏っていた。今度は、監視すること自体が最重要課題として、インフルエンザの広範囲の流行への鳥類の段階からの監視になり、大規模家禽も小規模家禽もすべて含めたウイルスの監視、特に H5N1、H9N2、H6N1 ウイルスに対する監視が行われた。

1997 年以降の出来事

大きな脅威を持つ H5N1 型と、油断のならない脅威を持つ H9N2 型の 2 種が大部分を占めており、両者の動きによって、流行中心のインフルエンザウイルス遺伝子プールに変化がもたらされている。

H5N1 型ウイルス

1999 年にガチョウから H5N1 型ウイルスが分離されたことから、中国南東部にはこのウイルスが持続していることが疑われた。持続は、2000 年のアヒルにおける未知の鳥インフルエンザウイルスとの組み換えを介して増大した。この動きは監視調査警戒体制を強化する必要がある兆しとなり、2001 年初頭には市場の無症状感染鶏において複数の遺伝子型を持つウイルスとして登場した。この事実によって、起こりうる流行に備えた行政対策を準備する時間が与えられた。そのおよそ 1 か月後に、市場で鶏が死に始めたので、2 度目の家禽殺処分が実施された。

このウイルスは、2002 年に鶏に再度出現した。その時には未知の鳥インフルエンザとの組み換えがさらに起こっており、遺伝子型がもうひとつ増えていた。この遺伝子型「Z」が主体を占めていたことから、このウイルスはさらに進化しただけでなく、どうやら複製適合性をさらに増して、鶏に代表されるこの地域の陸上の家禽に拡散しやすくなっていることが示された。その年の後半には、香港の 2 か所の公園において「Z」遺伝子型とそれに非常に近縁

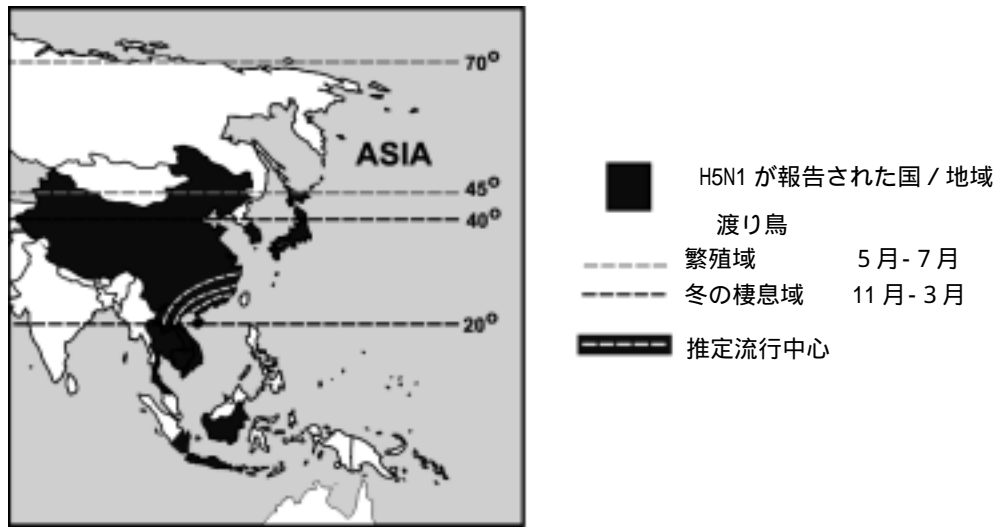
な「Z+」遺伝子型によって野生の渡り鳥と、アヒルなどの留鳥水禽類が死亡した。H5 型インフルエンザウイルスが野生の水鳥において致命的な感染の引き起こしたことが記録されたのは、40 年ぶりのことだった²⁸。2003 年初頭に、福建省を旅行したある家族の 2 名から「Z+」遺伝子型が分離され、そのうちの 1 名は死亡していることから、このウイルスが広東省外にまで拡散していることが示された。純粋な鳥ウイルスがヒトに致命的感染を引き起こす能力を持ったのだ。

鳥インフルエンザウイルスが水鳥から陸上の鳥に鳥類間伝播することは一般に広く受け入れられているが⁷、H5N1 型ウイルスは、陸上の鳥と渡り鳥も含めた広範囲の宿主の中で両方向の伝播が可能であることを示した^{26,27}。

「Z」遺伝子型と「Z+」遺伝子型の違いは、「Z」型が表面の N1 ノイラミニダーゼの軸の部分にアミノ酸を 20 個欠損していることである。これは、陸鳥に適応したことを示す指標である^{19,26}。おそらくは、最近における養鶏の集約化によって陸上への適応が促進されたのであり、その特徴を持ったままで水鳥のアヒルに戻っていったのである。「Z」遺伝子型は(そしておそらくは「Z+」遺伝子型も)、2001 年末 / 2002 年初頭以降、日常の活動に伴って中国南東部から拡散することができただけでなく(図 2)⁴、より広い地域における巨大な養鶏産業に助けられて拡散し、2003 年末 / 2004 年初頭には中国と東アジア 7 か国において深刻な H5N1 型の大流行を引き起こした^{2,3}。ヒトの死亡が報告されたタイとベトナムの状況は、1997 年に香港で起きた H5N1/97 型ウイルスの広範囲の流行の前兆にそっくりである⁶

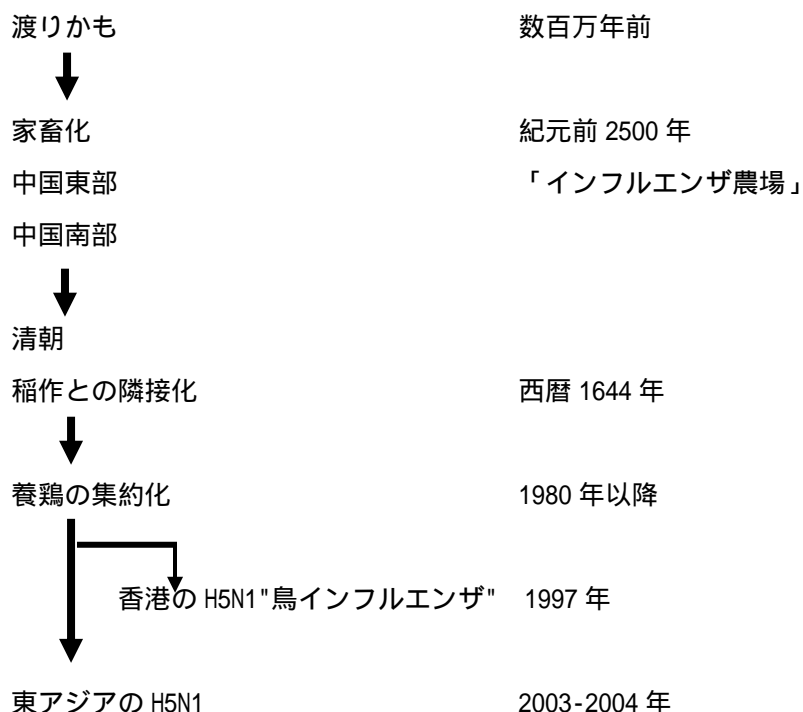
図 2

H5N1 型ウイルスの中国南東部から 2003 年末 / 2004 年初頭にウイルスが報告された国への推定放射拡散。背景は渡り水鳥の冬の主な生息地。



2003 年のヒト分離株も含めた 2002 年以降の「Z」および「Z+」遺伝子型についておそらく医学的にもっとも際だった特徴は、これらの型が、H5N1/97 ウイルスの場合と同じように²⁹、主にマクロファージにおいて前炎症性サイトカイン類の過剰産生を引き起こす性質を持つことである²⁶。さらに、H5N1/97 ウイルスは、インフルエンザウイルスに対する第 1 の防御線であるサイトカイン類による殺ウイルス作用に抵抗性を持っていることが研究で示されており³⁰、このことは、H5 型が鳥、哺乳類、ヒトの健康にとって深刻で長期にわたる脅威になることを意味している。これらの問題の核心は、H5N1 型の HA 受容体が宿主細胞に結合する能力にある。この能力によって感染が開始されるのだが、その受容体の分子の変化は、まるで拡大したインフルエンザ遺伝子プールの中でウイルスが「移動」したかのような結果をもたらす可能性がある、ということである。H5 型ウイルスの受容体に関する最近の研究の中には、その可能性の背景を示したものがある³¹⁻³³。

図3
東アジアの「インフルエンザ農場」からの H5N1 型ウイルスの出現



おそらく H5N1 型ウイルスは、鳥インフルエンザの遺伝子プールを元に戻らないほどに変化させ、長期にわたる脅威となる可能性を持つに至った。21 世紀初頭の東アジアに、新たな「インフルエンザ農園」が出現した(図 3)。残された疑問は次のものである。(1) H5N1/97 型ウイルスは、香港にかつて水禽と陸上の鳥を一緒に扱かう家禽市場で人工的に作られたものなのか？ (2) H5N1/97 型ウイルスはその地域に未検出のままで存続しているのか？ (3) H5N1/97 型様のウイルスが組み直しを経て再度出現することがあるのか？ (4) その他の H5N1 遺伝子型や H5NX 型のウイルス(X は N1 以外のノイラミニダーゼ遺伝子)がその地域に出現する可能性はあるのか？ 図 4 に示したように、この問題を調査するにはまず、東アジア、特に中国南東部の水鳥・陸鳥の家禽におけるこの新たな両方向性の H5「コア」遺伝子プールを調べ、続いて、渡り鳥について調べ、その地域の家禽との間でどのような相互作用をしているかを調べることになる。そこで重要になるのは、長期にわたるウイルス監視調査とそれを維持させる政策である^{12,34}

H5N1 の生態系 - 東アジア

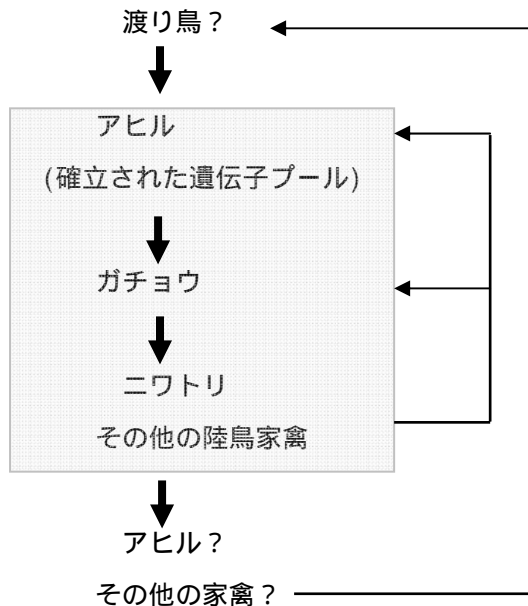


図 4

2003/2004 年の東アジアでの H5N1 の事例の背景にあると考えられる渡り鳥と家禽との間のつながりの探索。網掛けは、确实性の強い関係を示し、その外側は确实性の低い関係を示す。

H9N2 ウイルス

ウズラに由来する H9N2 型ウイルスの系統は、高病原性である H5N1/97 型ウイルスの複製複合体の遺伝子に関与していることはまず間違いないが²⁴、H9N2 型は H5N1 型とは異なり、1990 年代以降もしくはもっと早くから家禽(主に鶏)においてほぼ広範囲な流行的に拡散しており、その感染は、無症状からまれに起こる重度の流行までの幅がある³⁵。この拡散は日常な活動によるところが主な原因で、野生鳥類の関与は 2 次的であることは疑いない³⁵。このウイルスは、1999 年の香港でインフルエンザ様の小児の 2 症例からと³⁶、1998 年の中国南東部のブタから分離されている³⁷。これらには同じような血清学的所見が見られた³⁸。

中国における H9N2 型の状況は、H5N1 型の経緯の後を追う形になっている。印象では、1990 年代かもっと早くに陸上の鳥家禽に適応し、2000 年あたりにアヒルに戻って二重ないし三重の組み換えを起こして、よく解っているもしくは部分的に解っている遺伝子の集まりが生まれたのだろう。その HA のアミ

ノ酸は、ヒトへの感染の可能性を秘めていることを示している³⁹。一部のウイルスは、複製複合体の遺伝子が2001年流行時に分離されたH5N1型ウイルスのものに非常に近い。

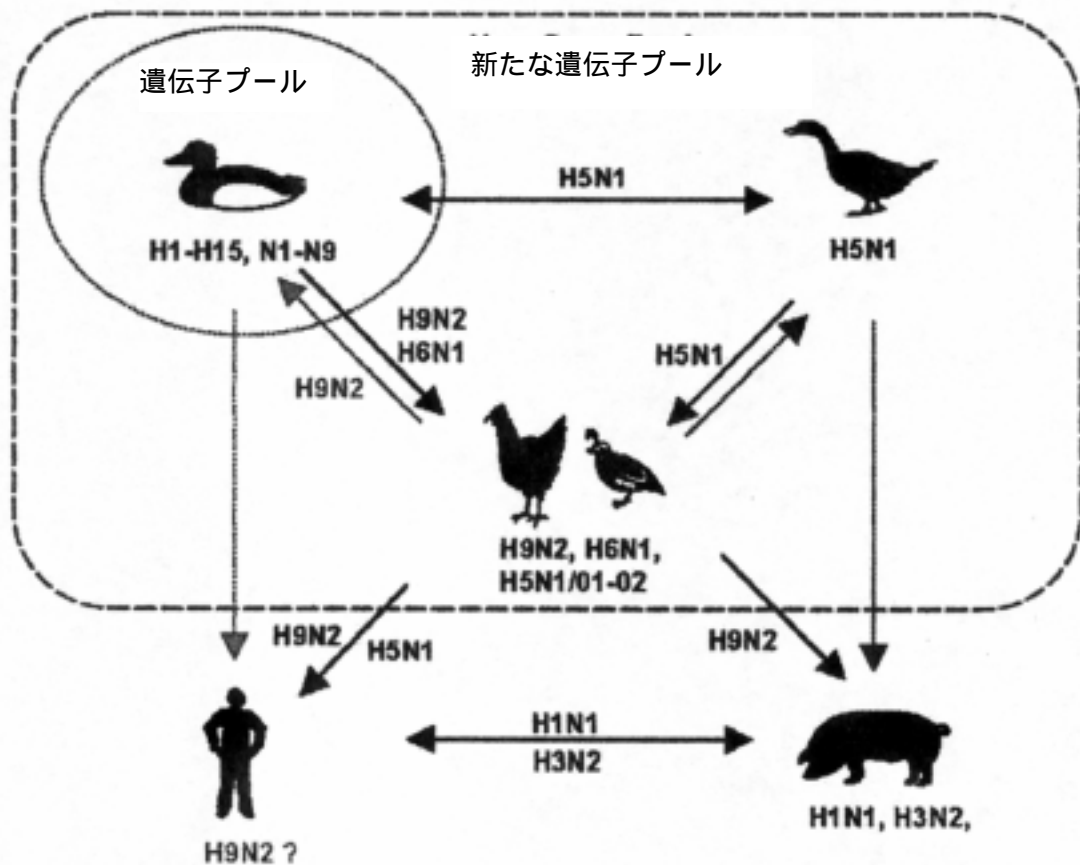


図5
新たな汎流行ウイルスになりうるH9N2型ウイルスの出現に関与している中国南東部の「インフルエンザ農場」の生態。新たな鳥インフルエンザ遺伝子プールにおけるH9N2型とH5N1型ウイルスの相互関係を示す。H9N2型ウイルスにおいては、ガチョウの役割はH5N1型ウイルスに比べておそらく小さい。From Li et al. (2003)³⁹

H5N1型ウイルスは、家禽における自らの存在を疾病や死亡によって明かしてしまうのが通常だが、H9N2型ウイルスは感染の徴候を、特にアヒルにおいては現しにくい。H9N2型ウイルスのアヒルへの両方向伝播によって、中国南東部での鳥インフルエンザ遺伝子プールが流動的になり、そのためにこれら「沈黙の」ウイルスが広範囲の水鳥と陸上の鳥だけでなく渡り鳥などその他の鳥にも拡散する機会が増えている。H5N1型同様にH9N2型ウイルスに対しても、広範囲な流行の脅威と家禽に付随する脅威として、恒常的な監視調査

が必要である。中国南東部において新たに登場しつつある鳥インフルエンザ遺伝子プールの中で、H9N2 型ウイルスと背景となる H5N1 型ウイルスとの相互作用の一部を³⁹、図 5 に示した。

その他のウイルス

その他にも懸念されるウイルスがいくつかある。例えば、H4N6 型は水鳥における蔓延に関してはもっとも多く見られるもので、ヒトへの感染の可能性がある⁴⁰。ここで問題になるのは、中国南東部の新たな遺伝子プールが、一般的な H 型である H4 や H10 と、あまり一般的でない H7 などとの遺伝子組み換えの発生に影響を与えるかどうかである。H6N1 型ウイルスはウズラに蔓延しており、H5N1/97 型ウイルスとは遺伝子 8 個のうち 7 個が共通していることで興味深い¹⁹。ウズラは H9N2 と H6N1 型ウイルスの宿主であるので、当然、ウズラを生鳥市場に入れることはしてはならず、その他の家禽に隣接して飼育することもしてはならない。

結び

この 7 年間に起きた出来事は、H5N1 型ウイルスの場合には、インフルエンザの世界的な流行への準備を鳥のベースライン（参照データ）に基づいて行うことが可能であることを示している。それでもなお、「予期せぬことが起きることを予期する」をモットーにしておかなければならない。解決の鍵となるのは、鳥類、哺乳類、ヒトの段階におけるインフルエンザウイルスの体系的な監視調査である。

参考文献

1. Shortridge KF. (2003) Severe acute respiratory syndrome and influenza . Virus incursions from southern China. *Am J Resp Crit Care Med* 168, 1416-1420.
2. FAO. Bird flu in Asia : control campaigns need to continue. <http://www.fao.org/newsroom/en/news/2004/37727/index/html>. (accessed March 14, 2004)
3. WHO. Confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2004_03_10/en/ (accessed March 14, 2004)
4. Melville DS, Shortridge KF. (2004) Influenza: time to come to grips with the avian dimension. *Lancet Inf Dis* 4, 261-262.
5. Shortridge KF, Stuart-Harris CH. (1982) An influenza epicentre? *Lancet* ii, 812-813.
6. Shortridge KF, Gao P, Guan Y et al (2000) Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 viruses and a Hong Kong SAR perspective. *Vet Microbiol* 74, 141-147.
7. Webster RG, Bean WJ, Gorman T et al. (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56, 152-179.
8. Shortridge KF. (1992) Pandemic influenza : a zoonosis? *Semin Respir Infect* 7, 11-25.
9. Shortridge KF. (1988) Pandemic influenza : a blueprint for control at source. *Chin J Clin Exp Virol* 2, 82-90.
10. Chang WK. (1969) National influenza experience in Hong Kong. *Bull Wld Hlth Org* 41, 349.
11. Webster RG, Laver WG. (1975) Antigenic variation of influenza viruses. In *The influenza viruses and influenza*. Kilbourne ED ed, New York, Academic Press. p269-314.
12. Shortridge KF, Peiris JS, Guan Y. (2003) The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong. *J Appl Microbiol* 94 (Suppl), 70-79.

13. Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y et al. (1998) Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 252, 331-342.
14. Claas ECJ, Osterhaus ADME, Vanbeck R et al. (1998) Human influenza A (H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351, 472-477.
15. Xu X, Subbarao K, Cox NJ et al. (1999) Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus : similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology* 261, 15-19.
16. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S et al. (1999) Molecular characterization of H9N2 viruses : were they the donors of the “internal “ genes of H5N1 in Hong Kong? *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 9363-9367.
17. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S et al. (2000) H9N2 influenza viruses possessing H5N1-like internal genes continue to circulate in poultry in southeastern China. *J Virol* 74, 9372-9380.
18. Hoffmann E, Stech J, Chin PS et al. (2000) Characterization of the influenza gene pool in avian species in southern China : was H6N1 a derivative or precursor of H5N1? *J Virol* 74, 6309-6315.
19. Chin PS, Hoffmann E, Webby R et al. (2002) Molecular evolution of H6 influenza viruses from poultry in southeastern China : prevalence of H6N1 viruses possessing seven A/HK/156/97 (H5N1)-like genes in poultry. *J Virol* 76, 507-516.
20. Tang X, Tian G, Zhao J et al. (1998) Isolation and characterization of prevalent strains of avian influenza viruses in China. *Chin J Anim Poult Infect Dis* 20, 1-5. (In Chinese)
21. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S et al. (2000) Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *J Virol* 74, 6592-6599.

22. Webster RG, Guan Y, Peiris M et al. (2002) Characterization of H5N1 influenza viruses that continue to circulate in geese in southeastern China. *J Virol* 76, 118-126.
23. Guan Y, Peiris JSM, Kong KF et al. (2002) H5N1 influenza viruses isolated from geese in southeastern China : evidence for genetic reassortment and interspecies transmission to ducks. *Virology* 292, 16-23.
24. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS et al. (2002) Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 8950-8955.
25. Secretary for Environment and Food. (2002) Report of the investigation team for the 2002 avian influenza incident, Hong Kong Government of the Hong Kong SAR, China.
26. Guan Y, Poon LLM, Cheung CY et al. (2004) H5N1 influenza : A protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 8156-8161.
27. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousefield B et al. (2004) Re-emerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 and highly pathogenic to ducks. *J Virol* 78, 4892-4901.
28. Becker WB. (1966) The isolation and classification of Tern virus : Influenza A/Tern/South Africa 1961. *J Hyg Camb.* 64, 309-320
29. Cheung CY, Poon LLM, Lau AS et al. (2002) Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 360, 1831-1837.
30. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. (2002) Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 8, 950-954.
31. Ilyushina NA, Rudneva IA, Gambaryan AS et al. (2004) Receptor specificity of H5 influenza virus escape mutants. *Virus Res* 100, 237-241.
32. Harvey R, Martin ACR, Zambon M et al. (2004) Restrictions to the adaptation of influenza A virus H5 hemagglutinin to the human host. *J Virol* 78, 502-507.

33. Iwatsuki-Horimoto K, Kanazawa R, Sugii S et al. (2004) The index influenza A virus subtype H5N1 isolated from a human in 1997 differs in its receptor-binding properties from a virulent avian influenza virus. *J Gen Virol* 85, 1001-1005.
34. Shortridge KF, Peiris M, Guan Y et al. (2001) H5N1 virus : beaten but is it vanquished? In *Emergence and control of zoonotic ortho- and paramyxovirus diseases*. Dodet B, Vicari M eds, Paris, John Libbey Eurotext. p91-97.
35. Alexander DJ. (2002) Ecology of avian influenza in domestic birds. In *Emergence and control of zoonotic ortho- paramyxovirus diseases*. Dodet B, Vicari M eds, Paris, John Libbey Eurotext. p25-33.
36. Peiris M. Yuen KY, Leung CW et al. (1999) Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 354, 916-917.
37. Peiris M. Guan Y, Markwell D et al. (2001) Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "human" H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol* 75, 9679-9686.
38. Ninomiya A, Takada A, Okazaki K et al. (2002) Seroepidemiological evidence of avian H4, H5 and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet Microbiol* 88, 107-114.
39. Li KS, Xu KM, Peiris JSM et al. (2003) Characterization of H9 subtype influenza viruses from the ducks of southern China : a candidate for the next influenza pandemic in humans? *J Virol* 77, 6988-6994.
40. Shortridge KF. (1982) Avian influenza viruses of southern China and Hong Kong : ecological aspects and implications for man. *Bull Wld Hlth Org* 60, 129-135.