

鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品 の食品健康影響評価について（案）

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条 3 項の規定に基づき、農林水産大臣から、「鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の安全性」について、厚生労働大臣から「鳥インフルエンザ不活化ワクチンの使用に係る肉、卵その他の食品の安全性」について、意見を求められた。(平成 16 年 3 月 1 日、関係書類を接受)

昨年末よりアジアにおいて高病原性鳥インフルエンザが大流行し、我が国においても、平成 16 年 1 月 11 日に実に 79 年ぶりに発生を見た。高病原性鳥インフルエンザについては、家畜伝染病予防法の対象疾病であり、「高病原性鳥インフルエンザ防疫マニュアル」により摘発・とう汰を基本とする防疫措置が定められている。しかしながら、アジアにおける流行が収束を見込めず、発生地域がさらに拡大する様相を見せていることから、我が国においても高病原性鳥インフルエンザが流行を見せるというような緊急事態に備え、国として農林水産省において鳥インフルエンザ不活化ワクチンを備蓄することが決定された。

今回の意見聴取は、この備蓄された鳥インフルエンザ不活化ワクチンを緊急的に使用した場合の、ワクチンを接種された鳥類に由来する食品について食品健康影響評価を求められたものである。

2. インフルエンザウイルスについて

○一般的性質について

インフルエンザウイルスはオルトミクソウイルス(Orthomyxoviridae)科に属し、蛋白質とリン脂質からなるエンベロープ(膜)を有し、遺伝子として RNA を有する、粒子径 80~120nm のウイルスである。核タンパク質(NP)及びマトリックス蛋白質(M1)の抗原性により、A、B 及び C 型に分類される。ヒトインフルエンザウイルスでは、A、B、C 全ての型の存在が知られているが、ほとんどの脊椎動物では A 型のみが知られている。A 型のウイルスはさらに、エンベロープから突出している生物学的に重要な 2 つの蛋白質、血球凝集素(ヘムアグルチニン(Haemagglutinin); H) とノイラミニダーゼ(Neuraminidase; N)、のアミノ酸配列もしくは抗原性の違いにより亜型に分類されている。15 種の H、9 種の N が確認されており、この中のいくつかは種々の組み合わせで検出されている。特に鳥類では 15 種の H、9 種の N 全ての亜型が検出されている^(1,2,3,4,5,6)。

インフルエンザウイルスは、pH6 以下で不安定となり、pH3 以下では失活するとされている。また、加熱によっても失活するとされており、60℃なら 30 分の加熱で失活するとされている。一般的に加熱温度が高くなると失活に必要な時間はさらに短くなる。WHO では食品の内部温度が 70℃になるよう加熱することを推奨している。一方低温では比較的安定であり、4℃で数週間、-20℃で数ヶ月間、-40℃で数年間程度安定であるとされる^(2,3,5,7,8,9)。pH や温度に対する安定性は株によって若干異なっている。pH に対する安定性は H 亜型と関連があり、H5、H7 は他の H 亜型と比較して低 pH に対し不安定である一方、加熱に対する安定性は亜型とは無関係であるとする報告がある⁽¹⁰⁾。

このことは、輸送や保管の過程ではウイルスは失活しにくい、摂食に際しての加熱調

理や胃酸による消化によりウイルスの失活が期待できることを示している。

○鳥インフルエンザについて

鳥類のインフルエンザは「鳥インフルエンザ(Avian Influenza)」と呼ばれ、A型インフルエンザウイルスの感染によって起こる伝染性の疾病である。多くの場合、鶏がインフルエンザウイルスに感染しても死亡等の重篤な症状は示さないが、H5, H7 亜型の中には、ウイルスの感染を受けた鶏が高率に死亡するような特に強い病原性を示すものがあり、「高病原性鳥インフルエンザ(Highly Pathogenic Avian Influenza ; HPAI)」と呼ばれている。本病の症状は多様であり、鶏、七面鳥、うずら等が感染すると、主要な症状として、突然の死亡、呼吸器症状、顔面、肉冠もしくは脚部の浮腫、出血斑もしくはチアノーゼ、産卵率の低下もしくは産卵の停止、神経症状、下痢又は飼料もしくは飲水の摂取量低下などが現れる^(1,2,9)。鳥インフルエンザに感染した鶏の筋肉及び卵からはウイルスが検出されたという報告がある^(11,12)。

一方、カモ等の水鳥は鶏に HPAI を引き起こす亜型の鳥インフルエンザウイルスに感染しても症状を示さず、これらのウイルスのキャリアーとなることが知られている。鳥の種類又は分離されたウイルス株により症状やウイルスの排出量は異なる^(1,3,4,5,8,9,13)。

○インフルエンザウイルスの宿主特異性について

HPAI は鶏間では感染性が強く、適切に処置されない場合、短期間にまん延し多大な被害を与える。しかしながら、ヒトがこのウイルスに感染した事例は限定されており、鶏の感染数と比較して著しく少ない。このことは、インフルエンザウイルスの感染には宿主特異性、いわゆる種の壁があると考えられる。宿主特異性を決定する要因はいくつか推定されている。

例えば、インフルエンザウイルスが動物に感染するためには細胞表面に吸着する必要があるが、この吸着の特異性がヒトとトリのインフルエンザウイルスでは異なっていることが知られている。インフルエンザウイルスは、動物細胞表面のシアル酸を含む糖鎖構造を受容体として認識するが、トリから分離されたウイルスはシアル酸 $\alpha 2.3$ ガラクトースの結合様式に選択的に結合するのに対し、ヒトから分離されたウイルスはシアル酸 $\alpha 2.6$ ガラクトースに対して選択的に結合する。また、ヒトへインフルエンザウイルスが感染するとされる気管上皮細胞では $\alpha 2.6$ が主要な受容体であり、アヒルでインフルエンザウイルスがよく増殖する腸管上皮細胞では $\alpha 2.3$ が主要な受容体であることから、これが宿主間での感染性の違いに寄与しているのではないかとする報告がある⁽²⁾。なお、ヒトにおいては、 $\alpha 2.6$ 受容体は至る所に存在しているが、ヒトへのインフルエンザウイルスの感染は通常、気管上皮細胞を通じて起こる。これには気道に存在する蛋白質分解酵素が関与しているのではないかと考えられている⁽¹⁵⁾。一方、ブタの呼吸器上皮には $\alpha 2.3$ 及び $\alpha 2.6$ 受容体がともに存在していることが知られており、新種のウイルスがブタを通じて生まれるのではないかという説の根拠の一つとなっている⁽²⁾。

ただし、1997年の香港における流行では、鳥インフルエンザウイルスに感染したヒト及びトリから分離されたウイルスは、ともにトリ型の $\alpha 2.3$ 受容体に選択的に結合したと報告されており、受容体結合性の違いのみで宿主特異性を説明することはできていない⁽³⁶⁾。

また、鳥インフルエンザウイルスの増殖至適温度は鳥の体温に近い 41°C であるが、ヒトの体温は $36-37^{\circ}\text{C}$ 程度であり、このことも発症を抑制する一因ではないかとする報告も存在している⁽¹⁴⁾。

このように、宿主特異性のメカニズムは完全には解明されていないものの、いくつかの生物化学的な性質の違いから、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は容易には起こら

ないと考えられている。しかしながら、鳥インフルエンザウイルスにヒトが感染した事例は存在しており、呼吸器系を通じた感染には注意が必要である。

3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて

鳥インフルエンザ不活化ワクチンには、問題となっている株と同一の亜型をもとに製造された Homologous vaccine と、H の型は同一であるが N の型が異なる株を用いて製造された Heterologous vaccine がある。現在我が国で発生が認められているのは H5N1 亜型であるが、農林水産省が緊急備蓄を行った鳥インフルエンザ H5 亜型不活化ワクチン(以下、ノビリスインフルエンザ H5)は H5N2 亜型である。当ワクチンが H5N1 亜型による鳥インフルエンザのまん延防止に使用された場合、Heterologous vaccine ということになる。Heterologous vaccine の利点は N に対する抗体の検査により、ワクチン接種による抗体価の上昇と感染による抗体価の上昇を区別でき、感染の有無を確認することができることにあるとされている^(4,16)。

○ノビリスインフルエンザ H5 について

ノビリスインフルエンザ H5 は、鳥インフルエンザウイルス A 型 H5N2 亜型の培養ウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、主剤とグリシンを含む水相とアジュバントを含む油相を所定の乳化剤(ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート 80)で乳化した w/o 型エマルジョンタイプのワクチンである。推奨ワクチンプログラムでは、8~10 日齢の鶏の頸背部後方の皮下に所定の用量を注射して使用し、採卵鶏及び種鶏には、6~10 週後に再注射すること、その際は緊急の場合を除き産卵開始前 4 週以降に行ってはならないとされている。当ワクチンの同等品は、既にメキシコ、香港で承認され市販されている^(16,17)。

アジュバントとしては軽質流動パラフィンが使用されている⁽¹⁶⁾。軽質流動パラフィンは動物用不活化ワクチンのアジュバントとして一般的であるが、過去に動物用医薬品専門調査会においても、ヒト用医薬品における使用実績、食品添加物としての使用実績、国際機関における毒性評価結果(JECFA ; ADI : 0.01mg/kg-体重/日に相当)、ワクチン中の含有量、休薬期間中の消長等を踏まえ、摂取による健康影響は無視できる範囲であると評価を行っている^(17,18,19,20,21,22)。本ワクチンについての、アジュバント消長確認試験は提出されていない。

また、本生物学的製剤には保存剤は添加されていないが、種ウイルス液中の残留物としてゲンタマイシンが、抗原不活化の残留物としてホルムアルデヒドが存在するかもしれないとされている⁽¹⁷⁾。

ゲンタマイシンはウイルス培養のために使用される種ウイルス液に微量含まれるのみであり、培養等の操作によってさらに希釈される。ワクチン 1 接種あたりの含有量は、ワクチンの力価により変動するが、最大限見積もっても JECFA 及び厚生労働省が示している ADI(20 μ g/kg-体重/日)^(23,24,25)と比較して少なくとも数千分の一以下と推定される。また、ホルムアルデヒドについては、ワクチン 1 接種あたりの含有量は WHO が示している TDI(150 μ g/kg-体重/日)⁽²⁶⁾と比較して少なくとも千分の一以下と推定される。ホルムアルデヒドについてはまた、動物体に摂取された場合速やかに代謝されるとする報告がある⁽²⁷⁾。

乳化剤に使用されているソルビタンモノオレエート、ポリソルベート 80 については、国際的にヒト用医薬品、食品添加物としての使用実績があり、JECFA において ADI: 25mg/kg-体重/日が設定されている^(28,29)。

ワクチンが動物に接種されることを考えると、これらは実質的に無視できるレベルであると考えられる。

4. ノビリスインフルエンザ H5 の安全性に関する知見等について

○ヒトに対する安全性について

ノビリスインフルエンザ H5 について、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は実施されていない。

鳥インフルエンザウイルスについては、本ワクチンの製造に使用されている A 型 H5 亜型を含め、いくつかの型でヒトへの感染に関する事例が WHO 等で報告されている。ただし、先にも述べたとおり、鳥インフルエンザウイルスのヒトに対する感染能力は通常低く、これらの感染報告はウイルスに罹患した家きん等に濃厚に接触した場合であると考えられている。鶏肉、鶏卵を摂取したことによりヒトがウイルスに感染したという事例は現在まで報告されていない⁽⁸⁾。

なお、本ワクチンは不活化されており、鶏やヒトに対する感染力を有しているものではない。

○鶏に対する安全性試験

鶏における安全性試験として、3 種類の試験が実施された。

①ノビリスインフルエンザ H5 の単回投与及び攻撃試験⁽³⁰⁾

ノビリスインフルエンザ H5 を 10 日齢の SPF 鶏に常用量及び 3 倍用量を単回接種した。3 倍用量群にはワクチン接種を行っていない群を同居させた(非注射同居対照群)。

3 倍用量群では、ワクチン注射後の 28 日間で臨床症状、局所又は全身性反応は認められなかった。この群では 21 日後までに全ての鶏で H に対する抗体が産生されていた。この群と同居させた、非注射同居対照群では同様に臨床症状は認められず、H に対する抗体の産生も認められなかったことから、同居感染性もないことが示されている。

常用量群について、試験開始後 28 日目に H5N2 亜型の鳥インフルエンザウイルスによる攻撃試験が実施された。常用量群は攻撃後も全ての個体が生存したが、同時に攻撃試験が実施された非注射攻撃対照群では全ての個体が死亡した。

②ノビリスインフルエンザ H5 の 6 ロットの安全性試験⁽³¹⁾

ノビリスインフルエンザ H5 の 1000 ドーズ及び 2000 ドーズ製品各 3 ロットの計 6 ロットを、それぞれ 10 日齢の SPF 鶏に 2 倍用量を接種した。

いずれの試験群においても、接種後の 14 日間で臨床症状、局所又は全身性反応は認められなかった。また、観察後行った剖検では、ワクチン接種に起因する局所又は全身性の副反応は肉眼的に認められなかった。

③動物用医薬品検査所における試験⁽³²⁾

ノビリスインフルエンザ H5 について、農林水産省動物用医薬品検査所において不活化確認試験及び安全試験が実施された。

ノビリスインフルエンザ H5 を 4 週齢の SPF 鶏雌雄各 5 羽に 2 倍用量を単回接種した。同週齢のワクチン接種を行っていない SPF 鶏を同居させた。これらの鶏は 2 週間の飼育観察後、剖検を行った。試験開始後 3 日及び 5 日後にワクチン接種鶏の 3 羽及び非接種同居鶏の 2 羽から気管スワブ及び cloaca スワブを採取し、発育鶏卵の尿膜腔内に接種し、1 代継代培養した後、尿膜腔液を用いて赤血球凝集反応試験を行った。

飼育期間中ワクチン接種群及び同居群とも呼吸器症状、下痢等の臨床症状を認めなかった。また、体重にも異常は認められなかった。注射部位の剖検ではチーズ様物が認められたが、気管、腺胃、腎臓、脾臓、ファブリキウス嚢等に出血、腫大等の肉眼的異常は認められなかった。

また、気管スワブ、cloaca スワブを接種あるいは継代接種した発育鶏卵に異常は認めら

れず、そこから採取した尿膜腔液は赤血球凝集反応を示さなかった。

○ワクチン接種鶏に対する攻撃試験

ワクチン接種鶏に対して鳥インフルエンザウイルスの攻撃試験が実施された。

①ノビリスインフルエンザ H5 を用いた試験⁽³³⁾

10日齢のレグホン鶏に1000及び2000ドーズ製品の常用量を接種した。これらの接種群は4群に分けられ、それぞれ接種後14, 28, 63及び91日目にワクチン製造株とは別の高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N2 亜型により攻撃試験を行った。これらの各群には、攻撃2日後に3-6羽のワクチン非接種鶏(おとり鶏)を同居させた。

1000ドーズ投与群では、ワクチン接種群の死亡率は攻撃日の早い順に20, 13, 20, 13%であった。この時同居させられたワクチン非接種・非攻撃のおとり鳥の死亡率は80, 67, 80, 20%であった。同時に実施したワクチン非接種対照群に対する攻撃試験の死亡率は100, 90, 100, 90%であった。

2000ドーズ投与群では、ワクチン接種群の死亡率は攻撃日の早い順に33, 0, 0, 0%であった。この時同居させられたワクチン非接種・非攻撃のおとり鳥の死亡率は40, 67, 20, 60%であった。同時に実施したワクチン非接種対照群に対する攻撃試験の死亡率は100, 90, 100, 90%であった。

②他の H5N2 不活化ワクチンを用いた試験⁽³⁴⁾

1日齢または3週齢のSPF鶏にH5N2不活化ワクチンを接種し、4週後にH5N1で点鼻攻撃を行った。

攻撃後2日目に鶏からウイルスを回収したところ、ワクチン非接種群では全ての鶏で咽喉頭及びcloacaからウイルスが回収されたが、ワクチン接種群では咽喉頭から1日齢で80%、3週齢で40%が回収され、cloacaからは回収されなかった。また、感染価を測定したところ、ワクチン接種群ではワクチン非接種の対照群と比べて低下していた。

③ノビリスインフルエンザ H7 を用いた試験⁽³⁴⁾

12週齢のローマンブラウン鶏にノビリスインフルエンザ H7 の常用量を接種し、5週後にH7N1で攻撃試験を行った。

これらの鶏の咽喉もしくはcloacaのウイルスの回収を試みたところ、対照群では攻撃2, 3日後では100%から回収された。この対照群は6日目には全て死亡した。ワクチン接種群では、2, 3日後に1羽から、8日後に2羽からウイルスが回収された。この間鶏は死亡しなかった。また、鶏の各器官から回収されるウイルス感染価は低下していた。

①、②、③の試験の結果から、ノビリスインフルエンザ H5 をはじめ、鳥インフルエンザワクチンは、ワクチン接種鶏の発症を防止し、環境中へのウイルス排出量を減少させるが、感染そのものを防ぐことはできないことが示唆された。

○アジュバンドの消長確認について

ノビリスインフルエンザ H5 については、アジュバンド消失確認についての情報は入手できていない。しかしながら、国内で同様の組成のワクチンが既に承認されており、出荷前36週間は注射しないこととされている(ノビリス TRT inac, Reo inac, EDS, IBmulti+ND, IBmulti+ND+EDS, IBmulti+G+ND, TRT+IBmulti+G+ND)。このことから、ノビリスインフルエンザ H5 についてもアジュバンドの消長は同程度になるものと推測される。今般のノビリスインフルエンザ H5 については現在特に注意事項は設定されていない。

○その他⁽³⁵⁾

なお、製造工程における品質管理としてウイルスの不活化の確認試験、他の細菌等の混

入を否定するための無菌試験等が、規格として設定されており、今回備蓄されているロットについても試験が実施されており、ワクチンの不活化、無菌性は確認されている。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、ノビリスインフルエンザ H5 の主剤は鳥インフルエンザウイルス H5N2 亜型をホルムアルデヒドで不活化させたものである。このため主剤は感染力を有するウイルスを含んでいない。また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、いずれも国内もしくは国外において医薬品や食品添加物としての使用実績があり、国際的な毒性評価も存在している。ワクチンの接種量を考慮すると、同様の組成を持つ既承認のワクチンと同様の管理が行われれば、含有成分の摂取による健康影響は実質的に無視できると考えられる。

これらのことから、ノビリスインフルエンザ H5 については、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は実質的に無視できると考えられる。

ただし、以下の点については留意すべきであろう。

- ・ノビリスインフルエンザ H5 には、休薬期間が設定されていないことから、局所に残留したアジュバントが摂取されることのないよう、適切な処置がとられる必要があること。
- ・ワクチンの接種は、感染そのものを防ぐことはできないほか、ワクチンによって鳥インフルエンザに抵抗力を獲得した鶏は、臨床症状を示さずウイルスを保有する可能性があることから、早期摘発が困難になるという家畜防疫上及び公衆衛生上の問題がある。したがって、鳥インフルエンザの防疫措置は早期の摘発及び淘汰を行うことが基本であり、ワクチンの使用は、早期摘発及び淘汰により根絶を図ることが困難となった場合に限定するとともに、その場合にも、国の家畜衛生当局の指導の下に、モニタリングの実施など十分な管理措置を講じた上で行うべきである。

参考資料

- 1) ANIMAL HEALTH SPECIAL REPORT Avian Influenza – Disease Card ; Agriculture Department /FAO
- 2) Avian Influenza (ACM/663) ; ACMSF 50th Meeting Agenda 4 December 2003
- 3) B. C. Easterday, Virginia S. Hinshaw, and David A. Halvorson
Influenza. In: Calnek BW (ed) Disease of Poultry. Tenth Edition. ; P.583-605 Iowa State University Press.
- 4) THE USE OF VACCINATION AS OPTION AS AN OPTION FOR THE CONTROL OF AVIAN INFLUENZA ; OIE
- 5) Import risk analysis: chicken meat and chicken meat products; Bernard Matthews Foods Ltd turkey meat preparations from the United Kingdom. ; Ministry of Agriculture and Forestry (New Zealand)
- 6) 登録申請書 Nobilis Influenza H5: 0 説明
- 7) 鳥インフルエンザに感染した鶏肉の喫食によりヒトが曝されるリスクの評価ファイル(2003) ; フランス食品衛生安全局(AFSSA)
- 8) Avian influenza A(H5N1) in humans and in poultry in Asia: food safety considerations ; WHO
- 9) Highly pathogenic avian influenza ; OIE
- 10) Ch. Scholtissek
Stability of Infectious Influenza A Viruses to Treatment at Low pH and Heating ;
Arch. Virol. (1985) 85 : 1-11
- 11) I. P. Mo, M. Brugh, O. J. Fletcher, G. N. Rowland and D.E. Swayne
Comparative Pathology of Chickens Experimentally Inoculated with Avian Influenza Viruses of Low and High Pathogenicity; AVIAN DISEASES (1997) 41 : 125-136
- 12) D. T. Cappucci, Jr., D.C. Johnson, M. Brugh, T. M. Smith, C. F. Jackson, J. E. Pearson, and D. A. Senne
Isolation of Avian Influenza Virus(Subtype H5N2) from Chicken Eggs during a Natural Outbreak ; AVIAN DISEASES (1985)vol.29 no.4 : 1195-1200
- 13) Basic Information About Avian Influenza (Bird Flu) ; CDC
- 14) A. S. Beare and R. G. Webster
Replication of avian influenza viruses in humans; Arch Virol (1991) 119:37-42
- 15) 田代真人 ; インフルエンザウイルス HA 蛋白質の開裂活性化と病原性のメカニズム
日本臨床(1997) 10 : 2633-2639
- 16) 登録申請書 Nobilis Influenza H5: I . 製品性状の概要
- 17) 登録申請書 Nobilis Influenza H5: II . 分析資料
- 18) 流動パラフィン (食品衛生法 : 添加物の規格基準)
- 19) 軽質流動パラフィン ; 日本薬局方
- 20) White mineral oil ; 21CFR§172.878
- 21) MINERAL OILS (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY) AND PARAFFIN WAXES ;
WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.50

- 22) 牛用マンヘミア：ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について；平成16年2月26日 府食229号
- 23) GENTAMICIN；WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.34
- 24) GENTAMICIN；WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.41
- 25) 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会報告について；平成13年5月10日 薬食審第111号
- 26) WHO 飲料水水質基準ガイドライン(第2版)
- 27) HEXAMETHYLENETETRAMINE；WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.5
- 28) POLYOXYETHYLENE (20) SORBITAN MONOESTERS OF LAURIC, OLEIC, PALMITIC AND STEARIC ACID AND TRIESTER OF STEARIC ACID；WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.5
- 29) SORBITAN MONOESTERS OF LAURIC, OLEIC, PALMITIC AND STEARIC ACID AND TRIESTER OF STEARIC ACID；WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.17
- 30) 登録申請書 Nobilis Influenza H5: III B.1 「Nobilis Influenza H5」の安全性及び有効性の評価
- 31) 登録申請書 Nobilis Influenza H5: III B.2 「Nobilis Influenza H5」6ロットの安全性データ
- 32) 鳥インフルエンザ H5 亜型不活化ワクチンの安全性に関する検査成績；
農林水産省動物医薬品検査所
- 33) 登録申請書 Nobilis Influenza H5:
IV.B.1 単味又は2価の鳥インフルエンザワクチンの有効性の評価
- 34) J. H. Breytenbach
Vaccination as Part of an Avian Influenza Control Strategy; Intervet International b.v.
- 35) 登録申請書 Nobilis Influenza H5: II .E 最終製品の管理試験
- 36) M. Matrosovich, N. Zhou, Y. Kawaoka, R. Webster
The Surface Glycoproteins of H5 Influenza Viruses Isolated from Humans, Chickens, and Wild Aquatic Birds Have Distinguishable Properties ; J. Virol (1999) Vol.73 No.2 :1146-1155