

<종 설>

## 야생조류에 대한 조류인플루엔자 예찰의 중요성과 연구 동향

이동훈 · 송창선\*

건국대학교 수의과대학

(접수: 2013년 9월 11일, 수정: 2013년 10월 29일, 게재승인: 2013년 11월 5일)

### Surveillance of wild birds for avian influenza virus in Korea

Dong-Hun Lee, Chang-Seon Song\*

College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

(Received: September 11, 2013; Revised: October 29, 2013; Accepted: November 5, 2013)

**Abstract :** Avian influenza viruses (AIV) have been isolated from a wide range of domestic and wild birds. Wild birds, predominantly ducks, geese and gulls form the reservoir of AIV in nature. The viruses in wild bird populations are a potential source of widespread infections in poultry. Active surveillance for AIV infection provides information regarding AIV distribution, and global AIV surveillance can play a key role in the early recognition of highly pathogenic avian influenza (HPAI). Since 2003 in Korea, there have been four H5N1 HPAI outbreaks caused by clade 2.5, 2.2 and 2.3.2. Therefore, improvement of AIV surveillance strategy is required to detect HPAI viruses effectively. This article deals with the major events establishing the role of wild birds in the natural history of influenza in Korea. We highlighted the need for continuous surveillance in wild birds and characterization of these viruses to understand AIV epidemiology and host ecology in Korea.

**Keywords :** avian influenza, epidemiology, poultry, surveillance, wild bird

### 조류인플루엔자 바이러스

인플루엔자 바이러스는 다양한 포유류 및 조류에서 지속적으로 분리 보고되고 있으며, 그 중 기러기목(*Anseriformes*) 및 도요목(*Charadriiformes*)과 같은 야생 물새류가 자연숙주로 알려져 있다. 조류인플루엔자 바이러스는 *Orthomyxoviridae* 그룹에 속하는 RNA 바이러스로서 A, B, C 세가지 혈청형 중 A형에 속한다. 유전자는 음성가닥 형태의 8개 RNA 분절로 이루어져있으며 두 개의 표면단백질인 haemagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA) 및 내부단백질인 nucleocapsid(NP)와 polymerase basic(PB)2, PB1 and polymerase acidic(PA), matrix(M)1 and M2, non-structural(NS)1 and NS2 등 polymerase 단백질들을 발현한다 [48]. 바이러스 입자는 직경 80~120 nm의 크기로 0.8~1.0% RNA, 5~8% 탄수화물, 20% 지방과 70% 단백질로 구성되어 있으며, 표면은 HA와 NA 당단백질로 둘러 쌓여 있다. 유전자는 총 13,588개의 뉴클레오타이드로 구성되어 있으며, 유전자 별로는 각각 PB1 및 PB2 2341개, PA 2,233개, HA 1,778개, NP 1,565개, NA 1,413개, M 1,027개, NS

890개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 조류인플루엔자 바이러스는 표면단백질의 종류에 따라 바이러스의 아형(subtype)을 표현하게 되는데, 전 세계적으로 야생조류에 대한 인플루엔자 감염 실태 조사를 실시한 결과 H형 16종 및 N형 9종의 모든 종류의 조류인플루엔자 바이러스가 야생조류에서 감염되고 있음이 확인되었으며, 그 중 청둥오리와 같은 야생 오리류에서 가장 다양한 혈청형의 바이러스가 분리 보고되고 있다 [39].

조류인플루엔자는 조류의 급성 전염병으로 가금류에 감염시 피해가 심하게 나타나며, 바이러스의 병원성에 따라 저병원성 조류인플루엔자와 고병원성 조류인플루엔자로 구분된다. 현재까지 보고된 고병원성 조류인플루엔자 바이러스는 모두 H5 또는 H7형 바이러스로 알려져 있으며, 감염 시 순계류의 경우 100%에 가까운 폐사율을 나타내지만 자연 보유 숙주인 오리의 경우에는 순계류에 비하여 임상증상이 쉽게 발현되지 않는 것으로 알려져 있다 [2]. 야생조류의 경우 다양한 아형의 바이러스가 분포되어 있는 것으로 알려져 있으며, 감염 시에 증상을 보이지 않지만 바이러스를 장기간 배출하는 특징을 보이므로 조류인플루엔자의 역학에서 매우

\*Corresponding author

Tel: +82-2-450-3712, Fax: +82-2-3437-1941

E-mail: songcs@konkuk.ac.kr

중요한 존재로 생각되고 있다 [2, 39]. 그러나, 2005년 중국의 칭하이 호수에서 고병원성 조류인플루엔자 H5N1형 감염에 의하여 많은 수의 야생조류 폐사가 보고되었으며, 그 이후 현재까지 야생조류 폐사체 등에서 고병원성 조류인플루엔자 바이러스가 분리 보고되고 있으므로 일부 H5N1형 바이러스는 진화에 의해 자연 숙주에서의 감수성 증가가 이루어진 것으로 보여진다 [7, 34, 39].

### 야생조류에서의 조류인플루엔자 바이러스 역학

조류인플루엔자 바이러스는 오리, 거위, 갈매기, 도요새 등을 포함한 26개과 105종 이상의 조류에서 발견되고 있으며, 자연숙주인 기러기목 및 도요목 같은 야생 물새류뿐만 아니라 다양한 야생 조류 중에서 분리되고 있다. 특히 기러기목 조류 중 청둥오리의 경우 다른 야생조류 중 보다 감염 사례가 많이 보고 되고 있다 [39].

겨울철새의 경우 북반구의 번식지로부터 남쪽의 월동지까지 계절에 따라 왕복 이동하게 되는데, 매년 약 26,000 km의 거리를 이동하는 것으로 알려져 있다. 겨울철새의 이동은 몇 주 이상의 장시간 비행이 필요하므로 철새 이동경로 중간에 있는 기착지에서 휴식을 취하며 다음 비행을 준비하게 된다 [1, 52]. 조류인플루엔자 바이러스는 조류에 감염 시 장내 상피세포에 친화성이 높아 바이러스가 분변으로 다량 배출되므로, 중간 기착지의 분변에 오염된 호수가 바이러스의 전파 및 상호교환의 원인이 되는 것으로 알려져 있다 [17, 48].

또한, 야생조류는 조류인플루엔자 바이러스의 대륙간 및 국가간 전파의 주요 전염원으로 주목 받고 있다 [40]. 특히, 2000년대 중반 유라시아 대륙에 유행한 고병원성 조류인플루엔자 H5N1형 clade 2.2 바이러스는 아시아 지역에서 발생한 후, 야생조류의 이동에 의하여 유럽 및 아프리카로 전염된 것으로 조사되어 야생조류에 의한 고병원성 조류인플루엔자 바이러스의 전파 가능성이 확인되었다 [12, 14, 17]. 또한, 고병원성 조류인플루엔자 바이러스의 발생은 철새의 이동 시기와 연관성이 있는 것으로 보고되었다 [45].

야생조류가 고병원성 조류인플루엔자 H5N1형 바이러스의 전파 매개체로 밝혀지면서, 고병원성 조류인플루엔자 바이러스 감염 시 야생조류에서의 병원성, 바이러스 배출량, 배출 기간에 관한 연구가 이루어지고 있다 [3-6, 24, 25, 42]. 특히, 실험적 고병원성 조류인플루엔자 H5N1형 감염 시 자연숙주로 알려진 큰고니, 원앙 등 일부 기러기목 조류는 높은 감수성을 보이며 다량의 바이러스를 배설하는 것으로 보고 되어 특정 종에 대한 집중적 예찰의 필요성이 강조되었다 [4, 42].

조류인플루엔자 바이러스는 유전적 특성을 기반으로 지역에 따라 유라시아형 바이러스와 북미형 바이러스로 크게 나눌 수 있다. 각 대륙의 조류인플루엔자 바이러스 예찰 조사 결과, 대부분의 바이러스가 지리적으로 분리되어 있는 특성을 나타내지만 일부 바이러스의 경우 북미형과 유라시아형의 재조합된 바이러스가 존재하는 것으로 보고되고 있다 [15,

29]. 이러한 북미형-유라시아형 재조합 바이러스는 고팡오리와 같은 대륙간 이동을 하는 철새 중에서 주로 분리가 되고 있으며, 지역적으로는 북미대륙과 유라시아대륙의 야생조류 이동경로가 겹치는 알래스카 지역에서 다수의 바이러스가 분리되는 특성을 보이므로 북미형-유라시아형 재조합 바이러스의 생성과 전파는 야생조류의 생태 및 이동경로와 밀접한 관계가 있는 것으로 사료된다 [35, 47, 51].

### 한국에서의 HPAI 발생

국내의 경우 2003년, 2006년, 2008년, 2010년에 전국적으로 고병원성 조류인플루엔자가 발생하여 가금 농가 및 국가 경제에 큰 손실을 초래하였다. 현재까지 국내에 발생한 4회의 고병원성 조류인플루엔자 바이러스는 모두 H5N1형이며 2003년도에는 clade 2.5, 2006년에는 clade 2.2, 2008년과 2010년에는 clade 2.3.2에 속한다 [8, 20, 32, 49]. 전 세계적으로 조류인플루엔자 발생시기는 철새의 이동시기와 일치하고 있으며, 철새로부터 고병원성 조류인플루엔자 바이러스를 포함한 모든 아형의 조류인플루엔자 바이러스가 분리되고 있는 상황이므로 조류인플루엔자 바이러스의 전파에 철새는 주요 전염원으로 의심받고 있다 [34, 39]. 우리나라도 2003년 및 2006년 고병원성 조류인플루엔자 발생시기는 겨울철새가 중국, 몽골 및 시베리아 지역에서 5월~9월경 번식 후 9월~11월 남쪽으로 이동하여 국내 주요 철새도래지에서 월동을 하는 시기와 일치하며, 몽골 등 인접한 고병원성 조류인플루엔자 발생지역에서 철새류에 인공위성수신장치(GPS)를 부착하고 이동경로를 추적한 결과, 국내 발생지역을 경유하는 것으로 밝혀져 철새류 이동에 따른 고병원성 조류인플루엔자의 국내 유입이 매우 의심된다 [38, 44]. 특히, 2010~11년에 발생한 고병원성 조류인플루엔자 바이러스는 H5N1형 clade 2.3.2.1에 속하는 바이러스로 기존 바이러스보다 세계적으로 야생조류에서 많은 발생이 보고되고 있으므로 철새의 이동 시 국가 간 바이러스가 확산 전파될 위험성이 높은 것으로 평가되고 있다. 국내에서도 청둥오리 및 원앙 등의 야생조류로부터 바이러스가 직접 분리 동정되었고 유전자 염기서열 분석 결과, 국내 양계 농장 발생 바이러스와 일치하였다 [18, 30].

2008년도 이후에 발생한 조류인플루엔자의 경우에는 육용오리에서 다수 발생하였으며 기존의 2003년, 2006년 조류인플루엔자 바이러스의 특성과 달리 오리에서 50%이상의 높은 폐사율을 나타내어 국내 오리에서도 병원성을 나타내는 새로운 변이 바이러스가 유입된 것으로 확인되었다 [8]. 사육오리는 조류인플루엔자 바이러스 확산 및 정착에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [21]. 현재 국내 오리사육 농가 수와 사육수수가 증대되고 있으므로, 국내 사육오리에 동물 또는 인체에 병원성이 높은 조류인플루엔자 바이러스 유입 시 사육오리를 통한 바이러스의 급격한 확산 및 바이러스의 토착화가 우려되므로 적극적인 능동적 예찰 조사가 필요할 것으로 판단된다.

국내 고병원성 조류인플루엔자 발생원인 및 질병전파는 야생조류에 의해 바이러스가 국내로 유입된 후 철새 분변에 오염된 사람이나 차량에 의해 바이러스가 발생농장으로 유입되고 다시 오염된 차량, 사람, 동물 등에 의해 인근지역으로 전파되는 것으로 추정하고 있다 [19]. 그러므로 조류인플루엔자의 주요 유입 경로인 야생조류의 적극적인 능동적 예찰을 통하여 고병원성 바이러스의 조기 검출이 필요하며, 분리된 바이러스의 분자생물학적 분석을 통하여 조류인플루엔자 바이러스의 변이와 진화에 관한 실시간 조사연구가 필요하다.

## 조류인플루엔자 예찰

조류인플루엔자의 분포 연구 및 고병원성 조류인플루엔자 바이러스의 유입을 조기 검색하기 위하여 많은 국가에서 능동적 예찰 및 수동적 예찰 연구를 수행하고 있다 [37]. 수동적 예찰은 감염이 의심되는 개체, 집단 또는 폐사체로부터 바이러스를 진단하므로 능동적 예찰에 비하여 바이러스 검출 빈도가 높은 경향을 나타낸다. 능동적 예찰은 수동적 예찰에 비하여 야생조류, 가금농장, 생가금 유통시장 등 조사를 광범위하게 포함할 수 있는 장점이 있으므로, 국가적 예찰 사업에는 능동적 예찰과 수동적 예찰을 모두 포함하는 것이 효율적인 방법으로 추천된다. 조류인플루엔자 예찰을 통해 분리된 바이러스들의 유전자 염기서열정보를 분석하여 바이러스의 진화 및 유래 추적 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 또한 분리된 다양한 바이러스를 이용하여 표준진단액 및 항원 생산이 가능하다 [23].

조류인플루엔자 예찰시 바이러스를 진단하기 위하여 다양한 유래의 시료 및 진단법이 이용된다 [43]. 시료의 경우 면봉을 이용하여 조류의 구강인두 또는 총 배설강의 시료를 채취하거나 조류의 분변을 주로 사용하고 있으며, 바이러스의 진단을 위하여 종란 접종을 통한 바이러스 증폭 또는 polymerase chain reaction(PCR)법 등의 분자생물학적 기법을 주로 이용하고 있다. 종란 접종법의 경우 시료에 포함되어 있는 바이러스가 종란에서 증식되는 특성을 보유한 경우에만 바이러스가 검출되므로 결과의 해석에 주의해야 한다. 분자생물학적 기법을 통한 바이러스 진단 시 시료에 PCR 저해물질이 포함된 경우 위음성의 결과를 초래할 수 있다 [36, 41, 50]. 특히, 분변 시료를 이용할 경우 분변 내에 다양한 PCR 저해물질이 포함되어 있으므로 효율적으로 PCR 저해물질을 제거하는 방법이 요구되며 [10], 또한 내부 정도 관리 물질을 이용하여 PCR 반응 저해 여부 확인이 필요하다 [11]. 최근에는 면봉의 재질에 따라 PCR 저해물질을 포함할 수 있다는 가설이 제시되어 나무 면봉이 아닌 플라스틱 면봉을 사용할 것이 추천되고 있으나, 실제로 유전자 검출 결과에는 큰 영향을 나타내지 않는 것으로 보고되고 있다 [13].

국내의 경우 2003년에 최초로 고병원성 조류인플루엔자가 발생한 이후, 생가금 유통시장과 야생조류 서식지를 중심으로 본격적인 조류인플루엔자 예찰 조사가 시작되어 현재까

지 이루어지고 있으며, 다양한 조류인플루엔자 바이러스가 검출되어 다양한 연구가 이루어지고 있다 [9, 16]. 예를 들면, 저병원성 조류인플루엔자 바이러스의 경우 예찰 조사에서 다수의 저병원성 H5 및 H7형 바이러스가 야생조류로부터 분리되어 유전자 분석 및 닭에서의 병원성 조사 등의 연구가 이루어지고 있으며 [26], 다년간 생가금 유통시장으로부터 분리된 H9N2형 바이러스의 생물학적 및 분자생물학적 분석을 통하여 국내 H9N2형 바이러스의 진화를 연구하거나 신규 분리 바이러스와 백신주와의 교차면역원성에 관한 연구가 수행되고 있다 [31, 33]. 최근에는 국내 야생조류 도래지 및 생가금 유통시장 예찰 조사에서 북미형 조류인플루엔자 유전자가 검출되어 보고되었다 [29]. 또한 2013년에는 중국 동부지역에서 조류 유래 H7N9형 저병원성 조류인플루엔자 바이러스가 인체 감염을 일으키고 주변지역으로 확산되고 있으므로 [46], 한국을 포함한 인접국으로의 H7N9형 바이러스 전파를 조기 검색하기 위해서는 중국 동부지역으로부터 유래된 야생조류에 대한 예찰을 강화해야 할 필요가 있다.

야생조류의 조류인플루엔자 예찰 조사는 야생조류 포획 후 면봉을 이용하여 구강 인두 및 총 배설강에서 시료를 채취하는 방법과 야생조류 도래지에서 분변 시료를 수거하는 방법이 대표적이다. 야생조류 포획을 통한 조류인플루엔자 예찰 방법의 경우 혈청 확보가 용이하며 숙주의 상태를 관찰할 수 있다는 장점이 있으나 포획 및 시료 채취과정에서 야생조류에게 상해를 입힐 가능성이 있으며 국한된 지역에서 특정 종에 대한 조사가 이루어지기 쉬운 단점이 있다. 분변 시료를 이용한 야생조류 도래지 예찰 조사 방법은 광범위한 지역에서 다량의 시료를 쉽게 수집하여 바이러스 검출 시험을 수행할 수 있지만, 바이러스 검출 시 숙주의 종을 알 수 없는 단점이 있다. 분변 수거 방법에서 감염 종을 확인할 수 없었던 문제점을 개선하기 위하여 분변 시료로부터 미토콘드리아 유전자를 추출한 후 cytochrome oxidase I 유전자를 증폭하고 유전자 염기서열을 분석하여 조류 종을 확인할 수 있는 DNA바코딩법이 제시되었다 [27, 28]. 특히, 국내에서 조류 분변 채집법을 이용한 조류인플루엔자 예찰 조사에 DNA바코딩법을 적용하여 다양한 조류인플루엔자 바이러스 감염 철새 종이 규명되었다 [22, 30]. 효과적인 조류인플루엔자 예찰을 위하여 야생조류 포획을 통한 조사 및 분변 채집을 통한 조사가 모두 필요한 것으로 생각되며, 분변 채집을 통한 조사 시에는 양성 시료에 대하여 DNA바코딩법을 통한 감염 조류 종 감별이 필요하다고 판단된다.

## 감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 연구지원사업(PJ006469012013)에 의해서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## References

1. Alerstam T. Detours in bird migration. *J Theor Biol* 2001,

- 209, 319-331.
2. **Alexander DJ.** An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine* 2007, **25**, 5637-5644.
  3. **Brown JD, Stallknecht DE, Beck JR, Suarez DL, Swayne DE.** Susceptibility of North American ducks and gulls to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 2006, **12**, 1663-1670.
  4. **Brown JD, Stallknecht DE, Swayne DE.** Experimental infection of swans and geese with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) of Asian lineage. *Emerg Infect Dis* 2008, **14**, 136-142.
  5. **Brown JD, Stallknecht DE, Swayne DE.** Experimental infections of herring gulls (*Larus argentatus*) with H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses by intranasal inoculation of virus and ingestion of virus-infected chicken meat. *Avian Pathol* 2008, **37**, 393-397.
  6. **Brown JD, Stallknecht DE, Valeika S, Swayne DE.** Susceptibility of wood ducks to H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. *J Wildl Dis* 2007, **43**, 660-667.
  7. **Chen H, Smith GJD, Zhang SY, Qin K, Wang J, Li KS, Webster RG, Peiris JSM, Guan Y.** Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005, **436**, 191-192.
  8. **Choi JG, Kang HM, Jeon WJ, Choi KS, Kim KI, Song BM, Lee HS, Kim JH, Lee YJ.** Characterization of clade 2.3.2.1 H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from wild birds (Mandarin duck and Eurasian eagle owl) in 2010 in Korea. *Viruses* 2013, **5**, 1153-1174.
  9. **Choi YK, Seo SH, Kim JA, Webby RJ, Webster RG.** Avian influenza viruses in Korean live poultry markets and their pathogenic potential. *Virology* 2005, **332**, 529-537.
  10. **Das A, Spackman E, Pantin-Jackwood MJ, Suarez DL.** Removal of real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) inhibitors associated with cloacal swab samples and tissues for improved diagnosis of Avian influenza virus by RT-PCR. *J Vet Diagn Invest* 2009, **21**, 771-778.
  11. **Das A, Spackman E, Senne D, Pedersen J, Suarez DL.** Development of an internal positive control for rapid diagnosis of avian influenza virus infections by real-time reverse transcription-PCR with lyophilized reagents. *J Clin Microbiol* 2006, **44**, 3065-3073.
  12. **Ducatez MF, Olinger CM, Owoade AA, De Landtsheer S, Ammerlaan W, Niesters HGM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Muller CP.** Avian flu: multiple introductions of H5N1 in Nigeria. *Nature* 2006, **442**, 37.
  13. **Ferguson-Noel N, Laibinis VA, Farrar M.** Influence of swab material on the detection of *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* by real-time PCR. *Avian Dis* 2012, **56**, 310-314.
  14. **Gaidet N, Newman SH, Hagemeyer W, Dodman T, Cappelle J, Hammoumi S, De Simone L, Takekawa JY.** Duck migration and past influenza A (H5N1) outbreak areas. *Emerg Infect Dis* 2008, **14**, 1164-1166.
  15. **Ip HS, Flint PL, Franson JC, Dusek RJ, Derksen DV, Gill RE Jr, Ely CR, Pearce JM, Lanctot RB, Matsuoka SM, Irons DB, Fischer JB, Oates RM, Petersen MR, Fondell TF, Rocque DA, Pedersen JC, Rothe TC.** Prevalence of Influenza A viruses in wild migratory birds in Alaska: patterns of variation in detection at a crossroads of intercontinental flyways. *Virology* 2008, **5**, 71.
  16. **Kang HM, Jeong OM, Kim MC, Kwon JS, Paek MR, Choi JG, Lee EK, Kim YJ, Kwon JH, Lee YJ.** Surveillance of avian influenza virus in wild bird fecal samples from South Korea, 2003-2008. *J Wildl Dis* 2010, **46**, 878-888.
  17. **Keawcharoen J, van Riel D, van Amerongen G, Bestebroer T, Beyer WE, van Lavieren R, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Kuiken T.** Wild ducks as long-distance vectors of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2008, **14**, 600-607.
  18. **Kim HR, Kim BS, Bae YC, Moon OK, Oem JK, Kang HM, Choi JG, Lee OS, Lee YJ.** H5N1 subtype highly pathogenic avian influenza virus isolated from healthy mallard captured in South Korea. *Vet Microbiol* 2011, **151**, 386-389.
  19. **Kim HR, Lee YJ, Park CK, Oem JK, Lee OS, Kang HM, Choi JG, Bae YC.** Highly pathogenic avian influenza (H5N1) outbreaks in wild birds and poultry, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2012, **18**, 480-483.
  20. **Kim HR, Park CK, Lee YJ, Woo GH, Lee KK, Oem JK, Kim SH, Jean YH, Bae YC, Yoon SS, Roh IS, Jeong OM, Kim HY, Choi JS, Byun JW, Song YK, Kwon JH, Joo YS.** An outbreak of highly pathogenic H5N1 avian influenza in Korea, 2008. *Vet Microbiol* 2010, **141**, 362-366.
  21. **Kim JK, Negovetich NJ, Forrest HL, Webster RG.** Ducks: the "Trojan horses" of H5N1 influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2009, **3**, 121-128.
  22. **Kim MC, Jeong OM, Kang HM, Paek MR, Kwon JS, Song CS, Kwon YK, Lee JG, Kwon JH, Lee YJ.** Pathogenicity and transmission studies of H7N7 avian influenza virus isolated from feces of magpie origin in chickens and magpie. *Vet Microbiol* 2010, **141**, 268-274.
  23. **Krauss S, Webster RG.** Avian influenza virus surveillance and wild birds: past and present. *Avian Dis* 2010, **54**, 394-398.
  24. **Kwon YK, Joh SJ, Kim MC, Kang MS, Lee YJ, Kwon JH, Kim JH.** The susceptibility of magpies to a highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1. *Poult Sci* 2010, **89**, 1156-1161.
  25. **Kwon YK, Thomas C, Swayne DE.** Variability in pathobiology of South Korean H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus infection for 5 species of migratory waterfowl. *Vet Pathol* 2010, **47**, 495-506.
  26. **Lee DH, Kwon JH, Park JK, Lee YN, Yuk SS, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS.** Characterization of low-pathogenicity H5 and H7 Korean avian influenza viruses in chickens. *Poult Sci* 2012, **91**, 3086-3090.
  27. **Lee DH, Lee HJ, Lee YJ, Kang HM, Jeong OM, Kim MC, Kwon JS, Kwon JH, Kim CB, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS.** DNA barcoding techniques for avian influenza virus surveillance in migratory bird habitats. *J Wildl Dis* 2010, **46**, 649-654.
  28. **Lee DH, Lee HJ, Lee YN, Lee YJ, Jeong OM, Kang HM, Kim MC, Kwon JS, Kwon JH, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS.** Application of DNA barcoding technique in avian influenza virus surveillance of wild bird habitats in Korea and Mongolia. *Avian Dis* 2010, **54**, 677-681.
  29. **Lee DH, Lee HJ, Lee YN, Park JK, Lim TH, Kim MS, Youn HN, Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS.** Evidence of intercontinental transfer of North American lineage avian influenza virus into Korea. *Infect Genet Evol* 2011, **11**, 232-236.
  30. **Lee DH, Park JK, Youn HN, Lee YN, Lim TH, Kim MS,**

- Lee JB, Park SY, Choi IS, Song CS. Surveillance and isolation of HPAI H5N1 from wild Mandarin ducks (*Aix galericulata*). J Wildl Dis 2011, **47**, 994-998.
31. Lee DH, Song CS. H9N2 avian influenza virus in Korea: evolution and vaccination. Clin Exp Vaccine Res 2013, **2**, 26-33.
  32. Lee YJ, Choi YK, Kim YJ, Song MS, Jeong OM, Lee EK, Jeon WJ, Jeong W, Joh SJ, Choi K, Her M, Kim MC, Kim A, Kim MJ, Ho Lee E, Oh TG, Moon HJ, Yoo DW, Kim JH, Sung MH, Poo H, Kwon JH, Kim CJ. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in domestic poultry and relationship with migratory birds, South Korea. Emerg Infect Dis 2008, **14**, 487-490.
  33. Lee YJ, Shin JY, Song MS, Lee YM, Choi JG, Lee EK, Jeong OM, Sung HW, Kim JH, Kwon YK, Kwon JH, Kim CJ, Webby RJ, Webster RG, Choi YK. Continuing evolution of H9 influenza viruses in Korean poultry. Virology 2007, **359**, 313-323.
  34. Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang X, Zhang X, Zhao D, Wang G, Feng Y, Ma J, Liu W, Wang J, Gao GF. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. Science 2005, **309**, 1206.
  35. Makarova NV, Kaverin NV, Krauss S, Senne D, Webster RG. Transmission of Eurasian avian H2 influenza virus to shorebirds in North America. J Gen Virol 1999, **80**, 3167-3171.
  36. Monteiro L, Bonnemaïson D, Vekris A, Petry KG, Bonnet J, Vidal R, Cabrita J, Mégraud F. Complex polysaccharides as PCR inhibitors in feces: *Helicobacter pylori* model. J Clin Microbiol 1997, **35**, 995-998.
  37. Munster VJ, Veen J, Olsen B, Vogel R, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Towards improved influenza A virus surveillance in migrating birds. Vaccine 2006, **24**, 6729-6733.
  38. Newman SH, Iverson SA, Takekawa JY, Gilbert M, Prosser DJ, Batbayar N, Natsagdorj T, Douglas DC. Migration of whooper swans and outbreaks of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in Eastern Asia. PLoS One 2009, **4**, e5729.
  39. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenström J, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Global patterns of influenza A virus in wild birds. Science 2006, **312**, 384-388.
  40. Ramey AM, Pearce JM, Flint PL, Ip HS, Derksen DV, Franson JC, Petrula MJ, Scotton BD, Sowl KM, Wege ML, Trust KA. Intercontinental reassortment and genomic variation of low pathogenic avian influenza viruses isolated from northern pintails (*Anas acuta*) in Alaska: examining the evidence through space and time. Virology 2010, **401**, 179-189.
  41. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. J Appl Microbiol 2012, **113**, 1014-1026.
  42. Soda K, Usui T, Uno Y, Yoneda K, Yamaguchi T, Ito T. Pathogenicity of an H5N1 highly pathogenic avian influenza virus isolated in the 2010-2011 winter in Japan to Mandarin ducks. J Vet Med Sci 2013, **75**, 619-624.
  43. Suarez DL, Das A, Ellis E. Review of rapid molecular diagnostic tools for avian influenza virus. Avian Dis 2007, **51** (Suppl 1), 201-208.
  44. Takekawa JY, Newman SH, Xiao X, Prosser DJ, Spragens KA, Palm EC, Yan B, Li T, Lei F, Zhao D, Douglas DC, Muzaffar SB, Ji W. Migration of waterfowl in the East Asian flyway and spatial relationship to HPAI H5N1 outbreaks. Avian Dis 2010, **54** (Suppl 1), 466-476.
  45. Takekawa JY, Prosser DJ, Collins BM, Douglas DC, Perry WM, Yan B, Ze L, Hou Y, Lei F, Li T, Li Y, Newman SH. Movements of wild ruddy shelducks in the Central Asian flyway and their spatial relationship to outbreaks of highly pathogenic avian influenza H5N1. Viruses 2013, **5**, 2129-2152.
  46. Van Ranst M, Lemey P. Genesis of avian-origin H7N9 influenza A viruses. Lancet 2013, **381**, 1883-1885.
  47. Wallensten A, Munster VJ, Elmberg J, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Olsen B. Multiple gene segment reassortment between Eurasian and American lineages of influenza A virus (H6N2) in Guillemot (*Uria aalge*). Arch Virol 2005, **150**, 1685-1692.
  48. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992, **56**, 152-179.
  49. Wee SH, Park CK, Nam HM, Kim CH, Yoon H, Kim SJ, Lee ES, Lee BY, Kim JH, Lee JH, Kim CS. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the Republic of Korea in 2003/04. Vet Rec 2006, **158**, 341-344.
  50. Wilson IG. Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. Appl Environ Microbiol 1997, **63**, 3741-3751.
  51. Winker K, McCracken KG, Gibson DD, Pruett CL, Meier R, Huettmann F, Wege M, Kulikova IV, Zhuravlev YN, Perdue ML, Spackman E, Suarez DL, Swayne DE. Movements of birds and avian influenza from Asia into Alaska. Emerg Infect Dis 2007, **13**, 547-552.
  52. Yamaguchi N, Hiraoka E, Fujita M, Hijikata N, Ueta M, Takagi K, Konno S, Okuyama M, Watanabe Y, Osa Y, Morishita E, Tokita K, Umada K, Fujita G, Higuchi H. Spring migration routes of mallards (*Anas platyrhynchos*) that winter in Japan, determined from satellite telemetry. Zoolog Sci 2008, **25**, 875-881.