

## 鶏卵のみでマウスは生まれ育つか？

### With egg-only diet, are mice born or do mice grow normally?

磯部 健一<sup>\*1\*3</sup>, 西尾 尚美<sup>\*2\*3</sup>, 加藤 花奈<sup>\*3\*4</sup>, 鈴木 伶奈<sup>\*3</sup>,  
藤田 遥<sup>\*3</sup>, 葛谷 亜美<sup>\*3</sup>, 河村 真凜, 佐藤なつみ<sup>\*3</sup>

#### 要 旨

鶏卵はすべての栄養素を含み、ヒヨコは母親から独立して鶏卵で発育し生まれてくる。鶏卵の特徴はビタミン、ミネラルをはじめ、人に必要な栄養素をほぼ完全に含むが、ほとんど糖質を含まなく、エネルギー換算で60%もの大量の脂質や多くのコレステロールを含む。また、コリン（レシチン）とメチオニン豊富を含む。マウスでは脂肪肝は鶏卵と同じ60%高脂肪食で発症する。哺乳類であるマウスをゆでた鶏卵のみを給餌するとマウスは健康に育つか、あるいは鶏卵のみ摂取する妊娠マウス内で胎児は発育するのかという疑問に対する実験を行った。すると、鶏卵のみ摂取した成獣のマウスは半年以上、ほとんど健康に生存した。特に病理学的生化学的に肝臓は正常であった。血中コレステロール、脂肪酸、ケトン体は高値を示したが、グルコースは正常値であった。また、鶏卵のみ摂取したマウスは妊娠し、正常な仔マウスを出産した。コリン、メチオニン欠損高脂肪食やフルクトース、砂糖で短期間に誘導した脂肪肝を鶏卵摂取により回復させることができた。

Chicken eggs (egg) contain high amounts of important proteins and fats with a very low amount of carbohydrates, and also contain all vitamins and minerals needed for the chick to develop. Adult mice fed only with eggs grow healthy with high ketone bodies and normal glucose level. Also mice are born healthy with egg only diet. Egg-only diets suppressed diet-induced fatty liver.

キーワード：鶏卵，マウス，高脂肪食，低糖質，コリン

2021年10月22日受付，2021年11月17日受理

#### 緒言

欧米を中心に肥満人口の増加から生活習慣病が疾病の多くを占めるようになってきた。日本においても、成人の健康診断の目的ががんの早期発見のみでなく生活習慣病の予防に重点がおかれるようになった。今日、生活習慣病としては肥満が誘因となる動脈硬化、その結果として

の心筋梗塞、脳梗塞、さらに肥満からくる2次性糖尿病、その合併症としての腎不全の予防、脂肪肝から肝硬変などの予防が健康診断の主たる目的となっている<sup>1)</sup>。

生活習慣病の予防のためには食事療法が重要になってきているが、その方法に関しては様々な意見が存在する。食事療法として脂質の多い食事、コレステロールの多い食事を避けることが一般的な食事療法として指導されている<sup>2)</sup>。動脈硬化は酸化LDLコレステロールが血管壁でマクロファージに取り込まれ、一連の免疫反

\*1 修文大学医療科学部

\*2 埼玉大学教育学部

\*3 名古屋女子大学家政学部食物栄養学科

\*4 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院栄養課

応でプラーク形成へと進行することが明らかになっていることから、LDLコレステロールの低下は必要と思われる。一方で、中性脂肪は肝臓でグルコース、フルクトースから生合成されること、コレステロールもアセチルCoAから生合成されることから、食事による糖質摂取こそが脂肪肝、動脈硬化、糖尿病さらに肥満の主たる原因であり、食事療法の主たる手段として糖質制限を考えるべきだという主張が広く行き渡りつつある<sup>3)</sup>。

鶏卵に含まれるエネルギーは60%が脂質に由来する(脂質60%エネルギー)。また鶏卵はコレステロールも豊富である。一方で糖質はほとんど含まない。ヒヨコは母体から切り離され、鶏卵内の栄養のみで発生してくる。すなわち、鶏卵はヒヨコにとって完全栄養素である。ヒトの必要栄養素はほとんど網羅されている<sup>4,5)</sup>。ヒヨコにとっては完全栄養であり、母体と独立にヒヨコは鶏卵内の栄養素のみで発生する。哺乳類であるヒトにとっては鶏卵は健康に適しているであろうか? この疑問を解く手がかりとして、ヒトと同じ哺乳類のマウスを使用して、鶏卵のみを摂取させる実験を行った。病態解析は生活習慣病として近年世界中で増加している脂肪肝を取り上げた<sup>6,7)</sup>。実験は3種類実施した。

- 1) 鶏卵のみを成獣のマウスに投与した場合、健康に生育するのか? 脂肪肝が発生するか?
- 2) 鶏卵のみで交配させた後、鶏卵のみで飼育したマウスから仔マウスは生まれるか?
- 3) 脂肪肝を誘発させたマウスに鶏卵を投与すると脂肪肝は改善するのか?

#### 実験 1, 鶏卵のみで育てた成獣マウスは健康であり、正常肝であった。

5週齢のメスマウスを購入し、通常餌CE-2(100g中50g糖質, 4.6g脂質, 24.8gタンパク質; 糖質60%エネルギー, 脂質12%エネルギー, たんぱく質28%エネルギー)のグループとゆで卵のみ(100g中2.1g糖質, 10.4g脂質, 12.5gたん

ぱく質; 糖質5%エネルギー, 脂質61.5%エネルギー, たんぱく質33%エネルギー)投与グループに分けて飼育した。最初の実験ではこれらのマウスを8ヶ月齢まで飼育し、その途中で体重測定, AST, ALT, 血糖測定, ケトン体測定, コレステロール測定, 脂肪酸測定を行った。また、解剖して、肝臓を中心に臓器の重量測定, 組織切片を染色して調べた<sup>8)</sup>。その結果8週齢までの飼育でCE-2グループと鶏卵のみ摂取したグループで体重に有意差は認められなく、両者ともに健康であった。肝臓の肉眼的形態, 病理学的組織学的所見もなく正常肝で、AST, ALTも正常範囲であった。当然ながら、コレステロールや脂質の多い、鶏卵摂取グループでは血中コレステロールや血中脂肪酸が増加していた。鶏卵はほとんど糖質を含まないにもかかわらず、鶏卵のみ摂取マウスの血糖値はCE-2摂取マウスとほとんど変わらなかった。このことは鶏卵のみ摂取マウスでは糖新生が盛んに行われていることを意味する。鶏卵の組成はケトン食の組成に類似しており、ケトン体である total ketone bodies (T-KB) と 3-hydroxybutyrate (3-HB) を測定したところ、鶏卵のみ摂取マウスはCE-2摂取マウスに比べて約3倍上昇していた<sup>8)</sup>。

#### 実験 2, 鶏卵のみで飼育したマウスから仔マウスが生まれた。

鶏卵はヒヨコの発育に必要な蛋白, 脂質, ビタミン, ミネラルを含む<sup>9)</sup>。哺乳類であるマウスは鶏卵のみで飼育して掛け合わせた場合、正常に妊娠して、子を出産するであろうか? この素朴な質問に答えるため、8週齢のオス, メスマウスを鶏卵のみで飼育し、その後掛け合わせ、また、鶏卵のみで飼育した。すると、鶏卵のみで飼育されたマウスも妊娠することが確認された。妊娠20日後、鶏卵のみで飼育したマウスからも子が生まれた。鶏卵のみで飼育された親マウスから生まれた新生児マウスの体重はCE-2飼育マウスから生まれた新生児マウスとほとんど変化なかった。ヒヨコは母体から切り

離され、からの中にある栄養素のみで発育する。胎児は最初は肝臓を持たないため、おそらく糖新生は行われられないと思われる。周囲のわずかな糖質からグルコースを得て、解糖系でエネルギーを得て、ペントースリン酸回路と周辺のアミノ酸で核酸を合成し、分裂を繰り返していくものと思われる。その後、血管が新生し、卵黄から豊富な脂質、たんぱく質を得て、肝臓で糖新生が行われ、身体中にグルコースが行き渡り、様々な組織細胞の分裂、成長が担われる。一方、哺乳類であるマウスは胎盤を通して胎児に栄養供給ができる。糖質のみ摂取した妊娠マウスの肝臓では糖新生が行われ、胎児に血糖が供給されたと思われる。妊娠中のマウスの血糖値は鶏卵のみで飼育したマウスも、CE-2で飼育したマウスも変わらなかった<sup>10,11)</sup>。

### 実験 3, 脂肪肝誘導餌で発生した脂肪肝は鶏卵投与で抑制された。

マウスの脂肪肝誘導実験の多くは高脂肪食摂取実験で行われてきた。この場合、餌の脂質は約60%であり、鶏卵の60%と変わらない<sup>12)</sup>。高脂肪食実験では脂肪肝誘導まで1ヶ月かかるが、確実に脂肪肝になる<sup>13)</sup>。ところが同じ60%脂肪を持つ鶏卵のみ投与したマウスでは半年以上飼育しても脂肪肝にならないことは実験1で示した。高脂肪食と鶏卵では何が違うのであろうか？ 中性脂肪はどちらも多く含む。しかし、鶏卵の特徴はコリンを多く含むことである。もう一つの特徴は糖質をほとんど含まないことである。

脂肪肝誘導のマウス実験ではメチオニン、コリン欠乏食 (methionine and choline deficient ; MCD) によるものが知られている<sup>13)</sup>。MCDの場合、マウスは体重減少をきたし、脂肪肝を誘導する。その後、ヒトの脂肪肝に類似したモデルとしてメチオニン、コリン欠乏に60%の脂肪を加えた誘導食 (A modified methionine and choline deficient (MCD) diet containing 60% energy from fat ; CDAHFD) が開発された<sup>14)</sup>。CDAHFDは2週間でマウスに脂肪肝を

誘発する。私たちもC57BL/6 オスマウスに2週間CDAHFDを投与し、肝臓の組織を観察した結果、半分以上の肝臓細胞内に中性脂肪でできた脂肪滴がみられ、AST, ALTも著明に増加していた。しかし、同じ60%脂肪を含むがコリン、メチオニンを豊富に含む鶏卵のみを2週間投与したマウスは実験1に示したように肝臓組織は正常で、ALT, ASTも正常であった。興味深いことに2週間CDAHFDを投与し、その後鶏卵のみ投与したマウスの肝臓は組織もAST, ALTも正常に復帰していた<sup>15)</sup>。この実験で、鶏卵が60%脂質を含むのにもかかわらず、脂肪肝を誘導しないのはコリン、メチオニンを豊富にもつことが示唆された。他の可能性として糖質がほとんどないことも考えられる。フルクトースや砂糖が脂肪肝を誘導する最も危険な食事成分だという研究が多く見られた<sup>16)</sup>。そこで、フルクトース、グルコース、あるいはショ糖のみマウスに投与した結果、1週間で脂肪肝が誘導された。その後、鶏卵に変えると脂肪肝は抑制された<sup>17)</sup>。

## 考察

### 1. マウスは鶏卵のみ摂取によって健康に育つ。鶏卵摂取はコレステロールを上昇させて、死亡率をあげないか？

私たちは鶏卵のみ摂取のマウスが8ヶ月齢まで目立った疾患を発症せずに健康に育つことを見出した<sup>8)</sup>。鶏卵は高脂質 (60%エネルギー)、低糖質 (5%エネルギー) でケトン食と類似している。実際、鶏卵のみ摂取マウスは血中ケトン体が著しく増加していた。しかし、ケトン食モデルマウスが体重減少を示すのに比べ<sup>18)</sup>、鶏卵のみ摂取マウスはCE-2摂取マウスと体重はほとんど変わらなかった<sup>8)</sup>。また、鶏卵のみ摂取マウス血糖値がCE-2マウスのそれとほとんど変わらないことは糖新生が盛んに行われていることを意味する。

コレステロール、特にLDLは酸化され、血管内マクロファージに貪食され、炎症反応を惹起

し、動脈硬化を引き起こすことはよく知られている。動脈硬化は心筋梗塞、脳梗塞の原因であるため、血中コレステロールの抑制の重要性が指摘されている。血中コレステロールは糖質が肝臓でグルコース代謝によってアセチルCoAを經由して生合成されたり、中性脂肪が肝臓で脂肪酸 $\beta$ 酸化を受けアセチルCoAを經由して生合成される*in vivo*合成と、食事摂取によるコレステロールがある。血中コレステロールは生合成によるものが7-8割とされるが、食事性のもも避けることが、心臓病を抑制するとする疫学研究が知られ<sup>19,20)</sup>、食事によるコレステロール摂取は1日300mg以下とされてきたが<sup>21)</sup>現在はアメリカでも日本でも食事性コレステロール摂取量に関しては明記されていない<sup>22)</sup>。鶏卵の大きいものは1つに186mgものコレステロールが含まれている。しかし、鶏卵と虚血性心疾患には相関が見られないという臨床報告、また鶏卵に含まれる他の有用な成分が心疾患の抑制に働くとする報告もあり<sup>23,24)</sup>、未だ論争に決着がつかない。マウスを使った私たちの研究では成獣マウスに鶏卵を与えて8ヶ月齢まで観察したところ、鶏卵のみのマウスでは血中のコレステロールは上昇していたが死亡率には大きな変化は見られなかった。動脈の病理組織標本の観察が今後必要になる。

## 2. マウスは鶏卵のみで飼育された親マウスでなぜ正常に生まれたか？

ヒヨコは発生の初期には糖質を主とした栄養素として使用する。それは臓器や細胞の発生には細胞分裂を伴い、核酸を解糖系の側鎖から得る必要があるためである<sup>25,26)</sup>。マウスの胎児も同様に考えると、糖質の少ない鶏卵のみ摂取している親マウスの体内ではどのようにして糖質を得ているのかという疑問が生じる。そこで、妊娠親マウスの血糖値を調べた結果、CE-2摂取マウスとほぼ同様な値であった。これは鶏卵を親マウスに与えた時も血糖値がCE-2と変わらないことから予想された。すなわち、母体に盛んに糖新生が行われていることを意味する。

ヒヨコは14日以降は栄養素の90%（エネルギー換算）を脂質から得ている<sup>27)</sup>。この時期では胎児の肝臓ができているため、糖新生が胎児内で行われていることから合理的に説明できる。鶏卵を摂取しているマウスでは母マウスで糖新生が行われているため、それが胎児に移行する。

この実験では鶏卵のみ摂取していたマウスから仔マウスが正常に生まれたが、その後、授乳には鶏卵のみではうまくいかず多くが生後1ヶ月で死亡した。これが、発生時にはわからない胎児期のなんらかの異常のためか、鶏卵摂取マウスからの母乳の異常のためかを検索する目的で、鶏卵摂取マウスから生まれた仔マウスを生後、すぐに普通食（CE-2）摂取マウスの母マウスに育てさせたところ正常に発育した。このことから鶏卵のみ摂取していたマウスから生まれた仔マウスが1ヶ月で死亡するのは母乳のためであることがわかった。詳しい解析は今後の課題である<sup>10,11)</sup>。

## 3. 鶏卵には脂肪が多量に含まれているが脂肪肝を引き起こさないのはなぜか？

脂肪肝は世界的に先進国で広がっている<sup>28,29)</sup>。脂肪肝はそれが元に戻れば治癒するが、NASH (nonalcoholic steatohepatitis) に移行する肝硬変、肝臓に進展して生命を脅かす<sup>30)</sup>。

マウスの実験で脂肪肝は高脂肪食で引き起こされることが明らかになっている<sup>31)</sup>。鶏卵は高脂肪食と同じ約60%エネルギーの脂質を含んでいる。これは高脂肪食、メチオニン、コリン欠乏高脂肪食 (CDAHFD) と同じ割合である。それにも関わらず脂肪肝が発生しなかった原因は鶏卵にはメチオニン、コリンが豊富に含まれていることと低糖質であることによると考えられる。コリンは体内で様々な働きをし、生合成ではまかないきれず、食事から摂取することが必要である<sup>32,33)</sup>。使用したゆでた鶏卵には225.7 mgのコリンを含む。これは1日に必要なコリンの約半量に相当する<sup>33)</sup>。少なくともメチオニン、コリンは脂肪肝抑制作用があることがこの実験で明らかになった。

## 本研究の限界と今後の課題

鶏卵のみ摂取していたマウスから仔マウスが正常に生まれたが、その後、授乳には鶏卵のみではうまくいかず多くが生後1ヶ月で死亡した。哺乳類の意味はまさしく哺乳にあり、この栄養に鶏卵以外のものが必要となると思われる。

CDAHFDや糖質によってマウスで2週間脂肪肝が発生し、その後2週間鶏卵のみ与えると脂肪肝は消失した。このことから卵に含まれるコリン、メチオニンの作用が示唆されたが、これらの栄養素は鶏卵特有ではない。実際後の実験でCDAHFD 2週間投与後、CE-2を2週間投与すると脂肪肝は戻った。これらのことからこの実験では鶏卵のみ摂取すると60%の高濃度の脂質を持つにも関わらず、脂肪肝が誘導されないことが重要だということになる。

鶏卵のみ摂取した母マウスから仔マウスが元気に生まれたが、哺乳の段階で問題が生じた。この原因は未だわからない。

## 謝辞

この研究は名古屋女子大学家政学部食物栄養科の学生の卒業研究としてほぼ4年間行った成果をまとめたものである。この研究には多数の学生が参加した。著者以外の学生も参加しているのでこれらの学生さんに感謝する。またこの実験は名古屋女子大学の実験動物指針にしたがって行われた。名古屋女子大学の研究費の補助を受けている。

## 利益相反

本研究における利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J : Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* : 23 (5) : 469-80, 2006.
- 2) G. V. Mann, G. Pearson, T. Gordon, et al. : Diet and cardiovascular disease in the Framingham study. I. Measurement of dietary intake. *Journal of Clinical Nutrition* : 11, 200-225, 1962.
- 3) Dehghan M, Mente A, Zhang X : Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE) : a prospective cohort study : *Lancet*. 390 (10107) : 2050-2062, 2017.
- 4) Miranda JM, Anton X, Redondo-Valbuena C, et al., : Egg and egg-derived foods : effects on human health and use as functional foods : *Nutrients*, 7 (1) : 706-729, 2015.
- 5) 文部科学省食品成分データベース
- 6) Haas JT, Francque S, Staels B : Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease : *Annu Rev Physiol*, 78 : 181-205, 2016.
- 7) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. : American Gastroenterological Association., American Association for the Study of Liver Diseases., American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease : practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology : *Gastroenterology*, 142 (7) : 1592-1609, 2012.
- 8) Nishio N, Isobe K, Nishi H, et al. : Do mice grow normally with an egg-only diet? *Peer J preprint* 6 : e27000v1 <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.27000v12018>.
- 9) Hamburgar V, Hamilton HL : A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol*, Jan ; 88 (1) : 49-92, 1951.
- 10) Isobe K, Sato N, Karin Ono, et al. : Are mice born normally with an egg-only diet? *bioRxiv*, 05.12.091660, doi : <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.09166011>, 2020.
- 11) Isobe K, Nishio N. : Are Mice Born Normally

- With an Egg-only Diet?. *Biomed Res Rev.* 2020.
- 12) Aydos LR, Amaral LA, Souza RS, et al. : Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by High-Fat Diet in C57bl/6 Models. *Nutrients* : 11 (12) : 3067, 2019.
  - 13) Rangnekar AS, Lammert F, Igoznikov A, et al. : Quantitative trait loci analysis of mice administered the methionine-choline deficient dietary model of experimental steatohepatitis. *Liver Int.* 26 : 1000-1005, 2006.
  - 14) Matsumoto M, Hada N, Sakamaki Y, et al. : An improved mouse model that rapidly develops fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Exp Pathol.* 94 (2) : 93-103, 2013.
  - 15) Isobe K, Nishio N, Kuzuya A, et al. : A high fat containing chicken egg-only diet suppresses fatty liver induced by a lipid-rich methionine and choline deficient diet *bioRxiv* 2020.06.14.151316 ; doi : <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.151316>
  - 16) Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. : Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 68 (5) : 1063-1075, 2018.
  - 17) Isobe K, Suzuki R, Kato K, et al.: Hen-egg suppresses fatty liver induced by sugar, glucose or fructose. *J. Lipid Res.* 30 (1) : 43-59, 2021.
  - 18) Douris N, Desai BN, Fisher FM, et al. :Beta-adrenergic receptors are critical for weight loss but not for other metabolic adaptations to the consumption of a ketogenic diet in male mice. *Mol Metab.* 6 (8) : 854-62, 2017.
  - 19) Dawber TR, Moore FE, Mann GV: "II. Coronary heart disease in the Framingham study," *International Journal of Epidemiology*, 44 (6) : 1767-1780, 2015.
  - 20) Shekelle R, Stamler J : Dietary cholesterol and ischaemic heart disease, *The Lancet*, 333 (8648) : 1177-1179, 1989.
  - 21) American Heart Association, *The National Diet-Heart Study*, American Heart Association, 1968.
  - 22) 日本人の食事摂取基準 2020年 厚生労働省
  - 23) F. B. Hu, M. J. Stampfer, E. B. Rimm et al., "A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women," *Journal of the American Medical Association*, vol. 281, no. 15, pp.1387-1394, 1999.
  - 24) J. M. Miranda, X. Anton, C. Redondo-Valbuena et al., "Egg and egg-derived foods: effects on human health and use as functional foods," *Nutrients*, vol. 7, no. 1, pp.706-729, 2015.
  - 25) Romanoff A. L. : *Biochemistry of the Avian Embryo*, Macmillan, New York, NY., 1967.
  - 26) B. K. Speake BK, Murray AM, Noble RC. : *Noble Development of the Avian Embryo*, Chapman and Hall, London, UK., 1974.
  - 27) Speake BK, Murray AM, : Transport and transformations of yolk lipids during development of the avian embryo. *Prog Lipid Res.* 37 (1) : 1-32, 1998.
  - 28) Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. : The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 64 (5) : 1577-1586, 2016.
  - 29) Parry SA, Hodson L. : Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med.* 65 (8) : 1102-1115, 201.
  - 30) Haas JT, Francque S, Staels B. : Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol.* 78 : 181-205, 2016.
  - 31) Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by High-Fat Diet in C57bl/6 Models. LR Aydos, LA Amaral, RS. : *Nutrients.* 11 (12) : 3067, 2019.
  - 32) Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, et al. : Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J.* 5 (7) : 2093-2098, 1991.
  - 33) Patterson YK, Bhagwat AS, Williams RJ, et al. : USDA Database for The Choline Content of Common Foods, Release 2. *Nutrient Data Laboratory Agricultural Research Service U.S.*

鶏卵のみでマウスは生まれ育つか？

*Department of Agriculture. 2008.*