

*Original article***Results of the Minamiminowa Next-Generation Aid: Maternity Support Project**

Masatoshi Ukezono^{1,3)}, Hidefumi Fujishiro²⁾, Keiji Saika^{3,4)}, Naoki Nishiyama³⁾, Masahiro Aruga²⁾, Tatsuya Suzuki²⁾, Tomomi Ikegami²⁾, Anhar M. M. AlRayes⁵⁾, Masayuki Yagi⁵⁾, Yoshikazu Yonei³⁻⁵⁾

- 1) Department of Environmental Information, Faculty of Human Environment,
University of Human Environments, Matsuyama, Ehime, Japan
2) Minamiminowa Village, Nagano, Japan
3) (Public Interest Incorporated Foundation) Isyoku-Dogen Research Foundation, Tokyo, Japan
4) Tokyo University of Agriculture, Tokyo, Japan
5) Anti-Aging Research Center / Glycative Stress Research Center, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2025; 12 (3): 101-113
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

南箕輪村マタニティ応援プロジェクト結果：南箕輪次世代エイド

請園正敏^{1,3)}、藤城栄文²⁾、雑賀慶二^{3,4)}、西山直希³⁾、有賀正浩²⁾、鈴木達也²⁾、池上友美²⁾、AlRayes M. M. Anhar⁵⁾、八木雅之⁵⁾、米井嘉一^{3,5)}

- 1) 人間環境大学 総合環境学部環境情報学科
2) 長野県南箕輪村
3) (公益財団法人) 医食同源生薬研究財団
4) 東京農業大学
5) 同志社大学生命医科学部アンチエイジングリサーチセンター / 糖化ストレス研究センター

要約

【目的】 本研究は長野県南箕輪村と包括連携協定を締結した上で、加工玄米の摂取が妊産婦に及ぼす、母子への影響に焦点を当て検討した。特に新生児の体重に着目した。

【方法】 本調査は参加申請時と出産後の計2回自己覚症状アンケート(エジンバラ産後うつ病質問票、抗加齢QOL共通問診票)に回答させる方法をとった。妊娠中の加工玄米提供方法は、参加者自身に申請させ、加工玄米が途切れず摂取可能なようにした。解析対象者数は22例で、南箕輪村の平均出産数の約6分の1の参加率であった。

連絡先：請園 正敏
人間環境大学 総合環境学部環境情報学科
〒790-0825 愛媛県松山市道後橋又 9-12
TEL: 089-926-7007 e-mail: m-ukezono@uhe.ac.jp
共著者：藤城栄文 eibumi@minamiminowa.org; 雑賀慶二 somu@toyo-rice.jp;
西山直希 nishiyama@toyo-rice.jp; 有賀正浩 nousei-c@vill.minamiminowa.lg;
鈴木達也 nousei-c@vill.minamiminowa.lg; 池上友美 boshi-c@vill.minamiminowa.lg;
AlRayes MMA ctuk5102@mail4.doshisha.ac.jp; 八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp;
米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2025; 12 (3): 101-113
本論文を引用する際はこちを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

【結果】妊産婦においては、自覚症状として、肌の不調や胃が張るといった身体的不快の改善がみられたが、それ以上に特に何か恐怖を感じる、いらいらする、怒りっぽい、幸せと感ぜない、生きがいが無い、不安になるなどの精神面における改善効果が多く見られた。さらに、多く摂取した妊産婦ほど、新生児の出生体重が増加傾向であることがわかった。体重が2,500 g未満の低出生体重数を皆無にはできなかったが、2,000 g未満の超低出生体重数は0例であった。

【結論】加工玄米の摂取は、妊産婦へ特に精神面へ好影響を及ぼし、多く摂取した人ほど、新生児の体重が増加傾向であったことから、加工玄米の摂取は母子へ良い影響を及ぼす可能性が示唆された。初年度事業への参加率は限定的であったが、次年度は参加率を高めてゆきたい。

KEY WORDS: 亜糊粉層残存米 (SARFR)、低出生体重児、妊産婦、新生児、南箕輪村

はじめに

近年、我が国において低体重の新生児が1990年から増加傾向であることが示されており(厚生労働省:乳幼児身体発育調査報告書)、特に体重が2,500 g未満の新生児を低出生体重児と呼ぶ。低出生体重児の割合は1980年から増加傾向にあり、2005年以降、継続して約9.5 %が低出生体重児である¹⁾。低出生体重児は出生後に医療的ケアが必要であることが多く、発育に遅延が生じたり、成人後も健康に関わるリスクが大きいことが指摘されている²⁾。特に、我が国における低出生体重児では、慢性肝臓病のリスクが高まることが報告されている³⁾。低出生体重児となる原因については妊産婦の体重低下⁴⁾、ストレスの増加⁴⁾、晩婚化⁴⁾、飲酒^{5,6)}と喫煙^{7,8)}が指摘されている。

そのため、新生児の体重が理想的になるにはどのようにしたら良いかの検討が進み、10万組を対象にしたエコチル調査によって、妊娠期の体重増加量が少ないと低出生体重児または巨大児が生まれる割合が増えることが国内で報告された⁹⁾。逆に、妊娠期の体重増加が著しい場合、出産後に妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などが生じるリスクが高まることが報告されている(厚生労働省:妊娠期の体重増加チャート)¹⁰⁾。さらに、妊娠期に体重増加量が7 kg以下であると、低出生体重児が出産されるリスクが高まることも報告された¹¹⁾。しかしながら、低出生体重児のリスクは、妊産婦の食事の質が高いことによって減少することが報告された¹²⁾。したがって、妊娠期には、適切量でしっかりとした栄養を摂取することが、新生児にも妊産婦にも重要であると考えられる。すでに、しっかりとした栄養が含まれている加工玄米の摂取によって、1ヶ月検診時の新生児の体重が例年と比べて有意に増加したこと、妊産婦の健康状態がより良くなっていることが示されている¹³⁾。

長野県では、出生数および出生率が全国平均よりやや低下傾向にあり、令和3年度(2021年度)の出生数は12,514人、出生率は6.3 %と報告されている¹⁴⁾。また、合計特殊出生率も近年は低下傾向にある。合計特殊出生率とは、15歳から49歳の女性の年齢別出生率を合計したもので、1人の女性が一生の間に生む子どもの数を推定した値である。人口動態の出生の傾向を把握する主要な指標として用いられている。長野県の合計特殊出生率の推移をみると、平成14年度(2002年度)から平成20年度(2008年度)まで1.43～1.59の間の値を保ち、全国平均よりも高い値を保っている(Fig. 1)¹⁵⁾。しかし令和元年度(2019年度)から令和3年度(2021年度)にかけて低下傾向が見られており、出生に関するさまざまな課題を抱えている。低出生体重児に関しては、令和3年度の県全体の割合は9.4 %と全国平均と同程度であるが、地域によっては顕著に高い割合が見られる¹⁶⁾。特に南箕輪村では、平成26年度(2014年度)の時点で低出生体重児の割合が13.4 %と、県内他市町村と比較して突出して高い値を示していた(Fig. 2)¹⁷⁾。

このような状況を受けて、南箕輪村では平成23年度に第1次食育推進計画を策定し、以降10年間にわたり、第2次計画を経て、地域全体で「食を通して育む人づくり」を基本理念とした食育活動を推進してきた。そして現在は、令和3年度から令和7年度(2025年度)までを計画期間とする第3次食育推進計画が進行中である。こうした背景のもと、母子の健康と新生児の健やかな成長を目指し、村民・関係機関・ボランティアが一体となって支援を行う「南箕輪村次世代エイド」マタニティ支援プロジェクトが立ち上げられたのである。本プロジェクトでは、マタニティ支援プロジェクトの一環として、加工玄米が及ぼす妊産婦への影響および新生児の体重に焦点を当て、初年度成績の検討を実施した。

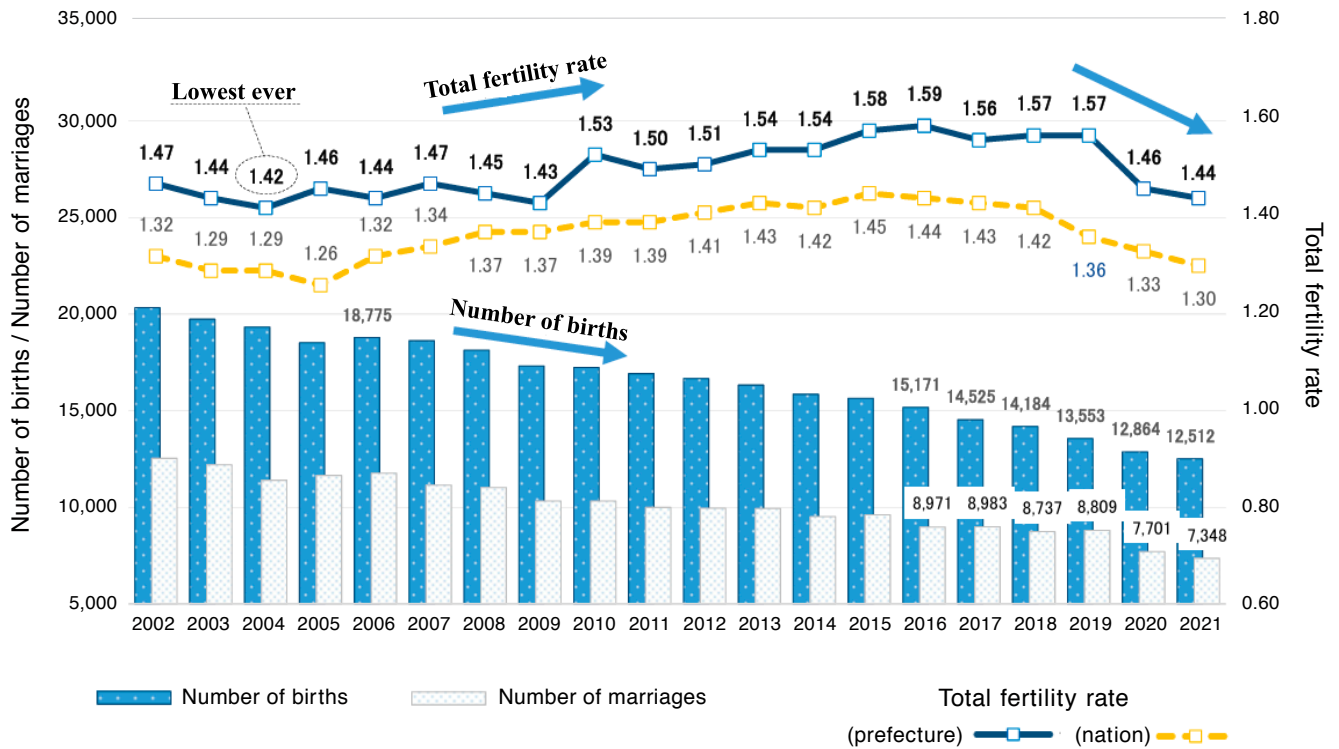


Fig. 1. Trends in the number of births, number of marriages, and total fertility rate in Nagano Prefecture (Fiscal Years 2002–2021).

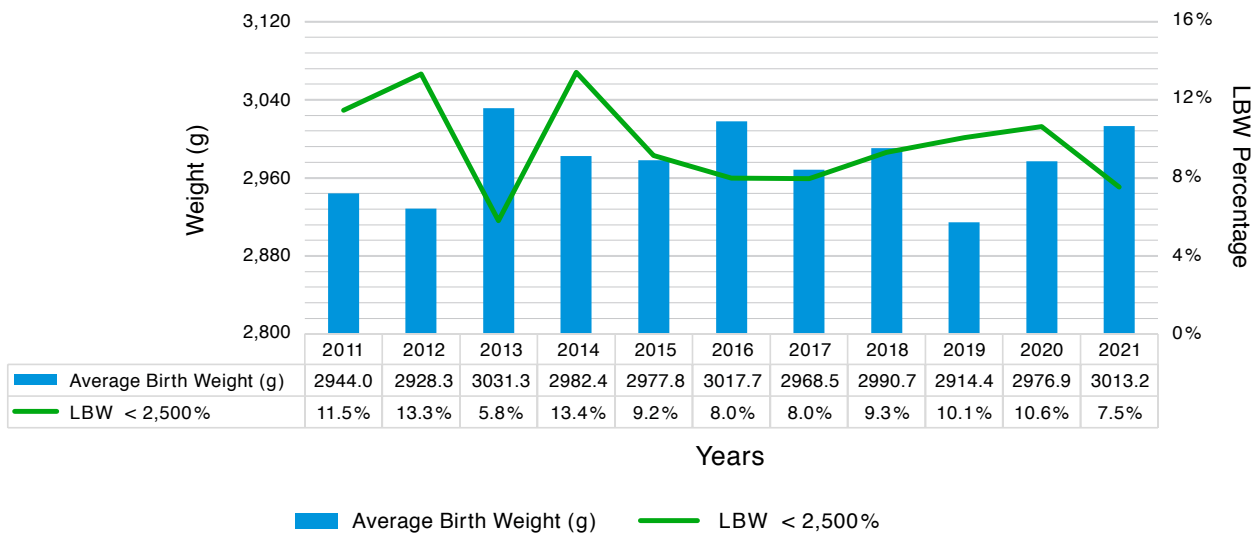


Fig. 2. Trends in birth weights and the proportion of LBW infants in Minamiminowa Village (Fiscal Years 2011–2021). LBW, low birth weight.

方法

協定

研究を始めるにあたり、公益財団法人 医食同源生薬研究財団と長野県南箕輪村の間で包括連携協定を締結した。

南箕輪村と公益財団法人医食同源生薬研究財団との包括連携に関する協定書

(目的)

第1条 南箕輪村(以下「甲」という。)と公益財団法人医食同源生薬研究財団(以下「乙」という。)は、医食同源の観点を尊重した相互の連携推進により、甲の地域における健康課題の分析及び解析並びに乙の研究推進等を実施することとする。また、新たな社会価値を創造し、村民の健康増進を図ることで、地域における医療費の削減に向けた未病予防対策及び地域社会の発展に結びつけることを目的とする。

(連携取組事項)

第2条 甲乙協議の上、前条の目的を達成するため、次の事項について連携し、協力する。

- (1) 村民の健康増進に関すること
 - (2) 甲の地域における健康課題の分析及び解析に関すること
 - (3) 甲のフィールドを活用した乙の研究推進等に関すること
 - (4) その他、本協定の目的を実現するために必要なこと
- 2 具体的な実施事項については、甲乙協議の上決定する。

(協定の見直し及び解除)

第3条 甲又は乙のいずれかから、協定内容の変更又は解除の申出があったときは、その都度協議の上、必要な変更又は解除を行うものとする。

(期間)

第4条 本協定の有効期間は、協定締結日から令和7年3月31日までとする。ただし、期間満了1か月前までに甲又は乙から相手方に対して書面により協定終了の申出を行わない限り、本協定は更に1年間更新し、以降も同様とする。

(守秘義務)

第5条 甲及び乙は、第2条に掲げる事項の実施において、知り得た秘密情報を第三者に開示、提供又は漏洩せず、また本協定に基づく取組以外の目的に使用してはならない。ただし、相手方の事前に書面による承諾を得た場合は、この限りではない。

2 前項に定める義務は、本協定の終了後も存続するものとする。

(疑義の決定)

第6条 この協定に定めのない事項又はこの協定に定める事項に関し疑義等が生じたときは、甲乙誠意をもって協議し、これを取り決めるものとする。

以上、この協定の締結を証するため、本書2通を作成し、甲乙それぞれ記名押印の上、各自1通を保有する。

令和5年8月26日

甲 長野県上伊那郡南箕輪村4825番地1
南箕輪村
村長 藤城 栄文

乙 東京都中央区銀座5丁目10番13号
公益財団法人 医食同源生薬研究財団
代表理事 米井 嘉一

南箕輪村

長野県南箕輪村は長野県南部に位置する上伊那郡にあり、天竜川の上流に位置する(緯度経度:E137°58' N35°52')面積40.99 km²の自然豊かな地域です。1875年2月18日に村として誕生して以来、一度も合併や分離をすることなく、2025年には村政150周年を迎える。人口は約16,000人(2025年3月現在)で、子育て支援の充実や宅地の価格の安さ、交通の利便性などが評価され増加しており、2022年4月1日時点の高齢化率は23.7%と、長野県下の市町村で最も低い水準を保っている。移住希望者からの関心も高く、村に住む人の7割が村外出身者である。豊かな自然環境と住みよい気候風土のもと、農・商・工・住宅地が調和しながら発展を続けており、教育面では、保育園から高等学校、短期大学校、国立大学まで揃う、教育環境にも恵まれた村である。

データ取得方法

本解析対象者は2023年11月1日から2024年10月31日までで申請された25人であった。参加申請完了後に、本調査は参加申請時にアンケートに回答させ、出産後にもう一度アンケートに回答させる方法をとった。アンケート調査には、既報と同様に¹³⁾、エジンバラ産後うつ病質問票(Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS)^{18,19)}と抗加齢QOL共通問診票(AAQOL)^{20,21)}を用いた。アンケート調査は全てスマートフォンにてWeb上で実施していた。アンケートのURLは、参加申請時に案内されるチラシにQRコードが記載されており、参加者自身に操作させ、アンケートに回答させた。アンケート内容は添付書類の通りである。妊娠中の加工玄米提供方法は、妊娠届を提出する際に「JA直売施設あじ〜な」で受け取れる加工玄米5 kgの引換券を配布した。以降、毎月の加工玄米は希望した日時に毎月最大15 kgをJAが宅配して、加工玄米が途切れず摂取可能なようにした。

村の協力体制

本プロジェクトは、南箕輪村藤城栄文村長が、医食同源の観点から連携を進め、地域の健康課題の分析や研究を通

じて、村民の健康増進と医療費削減、地域の発展を目指すことを目的として包括連携を推進した。事業全体のマネジメントは産業課が先導し、現場のマネジメント（調査および加工玄米配布のスキーム検討、調査データ入力および整理を含む）を産業課農政係が施行した。妊婦の皆様への本プロジェクト案内は、こども課 母子保健係が実践した。

加工玄米に関する食品情報

本プロジェクトで提供した加工玄米は南箕輪村産コシヒカリ「金芽米～風の村米だより」で、玄米を元に特殊精米機を用いて玄米の表面から、少しずつ糠（ヌカ）を取り除いていくことにより、米粒の表面に均等に「亜糊粉層（あこふんそう）」を残した加工玄米「亜糊粉層残存米（sub-aleurone layer residual rinse-free rice: SARFR）」（流通品名称：金芽米）とした（Fig. 3）²²⁻²⁴。亜糊粉層にはビタミン、ミネラル、食物繊維に加え、米糠油成分（ γ オリザノール）²⁵⁻²⁸、リポ多糖類（LPS）、フェルラ酸²⁹、フィチン酸³⁰が含まれており、様々な効能が報告されている^{22-24, 31}。さらに、加工玄米の摂取は成人期の健康増進に関連し、その結果として医療費抑制に波及する可能性が考えられている³²。また、幼児に対しても感染症の発生リスク軽減が報告されており³³、幼児から成人まで健康に寄与する可能性が示されている。

糖化ストレスの観点から見ると、玄米栄養成分は食後高血糖の改善³⁴、終末糖化産物（advanced glycation endproducts: AGEs）生成抑制作用²⁹、動物性脂肪依存症の緩和作用²⁵⁻²⁹がある。糖化ストレスの誘因であるアルデヒドは糖質からも脂質（脂肪酸）からも生じるため、米糠油成分は高脂肪食の是正に貢献している。玄米栄養成分による腸内細菌叢のデイスバイオシス緩和^{27, 35}により短鎖脂肪酸産生菌を増やし、特異的受容体（GPR41/42）を介して基礎代謝を高める³⁶⁻³⁸。これらの総合的な結果として糖化ストレスの改善に貢献する。



Fig. 3. Sub-aleurone layer residual rice (Kinmemai) produced in Minamiminowa Village, provided to pregnant women.

倫理基準

本研究は「南箕輪村と公益財団法人医食同源生薬研究財団との包括連携に関する協定書」に基づいて遂行された。

結果

・参加者属性と本プロジェクトへの満足度

参加者の年代の割合をFig. 4に、参加者の年齢、身長、体重の平均および標準偏差をTable 1に示した。30代の参加者が最も多く、40代の参加者は1名であった。身長および体重ともに、大きな違いはなく、全体として同程度であった。Table 2は、プロジェクト終了時に本プロジェクトについて聞いたアンケート結果である。全て満足以上の回答であり、多くはとても満足との回答を得た。さらに、本プロジェクトを他の妊婦さんにもおすすめするか否かについて、全員がおすすめしてもよい以上であり、多くはおすすめしたいという回答であった。本プロジェクトに不満またはとても不満と答えたのは誰もいないが、体調の変化はあまり変わらなかったとの回答が多かった。そのうちの1人は、橋本病の持病があり、参加時は不眠を感じていたが、介入後では安眠できると回答していた。体調の変化にてあまり変わらなかったと回答した16人に対して、申請時から終了時の得点でt検定による比較をしたところ、だるい、胃痛、めまいに改善が見られていた（Table 3）。そのため、主観評定としては体調の変化を感じられていなかったようだが、そのような回答者においても、ある程度の体調改善効果が生じていた可能性が示唆された。

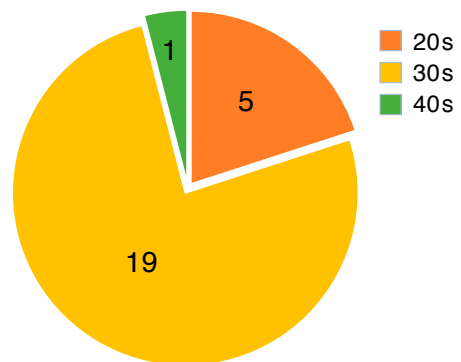


Fig. 4. Number of subjects (pregnant women) by age group.

Table 1. Participant information.

n = 25	Mean	SD
Age	33.36	4.17
Height	157.32	6.5
Weight	53.4	9.15

SD, standard deviation.

Table 2. Thoughts on the project.

How satisfied are you with participating in the project?	Very satisfied	22
	Satisfied	3
	Neutral	0
	Unsatisfied	0
	Very unsatisfied	0
Would you recommend this project to other pregnant women?	Would recommend	22
	May recommend	3
	Neutral	0
	Not really recommended	0
	Wouldn't recommend	0
Quantity of Kinme-rice	There was quite a lot	0
	There was a little too much	1
	Just right	19
	A little insufficient	4
	There wasn't enough	1
Changes in physical condition after eating Kinme-rice	Much better	6
	Improved	3
	Not much different	16
	Worsened	0
	Very badly	0

Table 3. Changes in physical condition among 16 people who answered that their physical condition had not changed much: Items that improved significantly.

Items where significant differences (tendencies) were observed in the before-and-after comparison	p value/effect size
Lasy	0.04/0.43
Epigastralgia	0.05/0.42
Dizziness	0.06/0.40

考察

・介入による効果

申請時とプロジェクト終了時の各アンケート結果の変化量を、申請時から終了時の得点を引き算することで算出した。この変化量とプロジェクトへの満足度との関係について、相関分析を行った (Table 4)。マイナスの値が大きいほど変化量が大きく、満足度が高い傾向を示している。さらに、アンケート結果における申請時と終了時について、差分が大きい項目を検討する目的で t 検定を実施したところ、Table 4 の項目で、有意に症状が改善していることが示された。さらに、効果量を算出し、差が検出された各項目間の中でも、特に効果が高かった項目がわかるように

した。効果量は、高いほどその項目の効果が高かったことを示している。

加工玄米を摂取することで、多くの項目で妊産婦の体調へ効果がみられていることが、t 検定の結果から示された (Table 4: 右側)。今回の参加者は、40 代が 1 名 (43 歳)、30 代が 3 名 (いずれも 38 歳) であったため、年代別解析は 20 代と 30・40 代として解析した。いくつかの項目では、20 代のみ、30 代・40 代での違いがみられていることが示された (Table 4: 右側)。

さらに、介入によって最も大きな影響を受けた項目を特定するために、効果量を計算した。効果量が大きいほど、それぞれの項目に対する効果が強いことを示す。

これら 2 つの年齢層間でいくつかの違いが観察された。効果量から、「何か恐怖を感じる」が最も効果がみられており、ついで、20 代のみでの肌の不調軽減であった。30・40 代でみられている胃が張ることなどは、出産後に良くなることが多いため、加工玄米の効果であるのか、それとも終了時におけるアンケート取得時期が出産後であるからなのかについては本調査から言及するのが困難である。本研究結果では、特に、「いらいらする」「怒りっぽい」「幸せと感ぜない」「生きがいがいい」「不安になる」「恐怖を感じる」などの精神面への効果が多く見られている。ただし、こちらも妊娠中におけるホルモンバランスの変化から、出産後に正常化したため、改善しているのか、加工玄米の効果であるのかについては、不明瞭である。しかしながら、これまで玄米による抑うつ症状軽減効果は報告されていることから³⁹⁾、関係性が皆無ともいえない。これらの結果から、加工玄米の効果であると断定することは困難であるが、少なくとも、加工玄米摂取の前後で、各項目間が好転したことは本結果が示しており、実証的な検討としては十分な結果であると思われる。さらに、満足度が高い人ほど、「心窩部痛」「関節痛」「冷え性」の症状が改善していることが分かった (Table 4: 左側)。これらの項目は改善がみられた場合、参加者自身認識しやすい項目であることから、満足度の上昇に寄与していたと考えられる。

妊娠期の抑うつ症状は、その後の母子のボンディング形成、愛着形成、産後うつに影響を及ぼすことが知られている⁴⁰⁾。t 検定による差がみられた項目で精神面への効果がみられているため、加工玄米摂取前後で改善が生じ、さらに痛みなどの自身が感じやすい不調の改善が満足度と高い関連性を示すということは、身体的症状の緩和の効果があつたとも考えられる。このことから、加工玄米摂取による効果は、精神面にも身体的にも効果があつたことが示唆された。もちろん、本プロジェクトのような妊産婦向けの施策を実施している自治体であるという、安心感などによってみられている可能性もあるし (参加者の感想参照)、身体的症状の緩和を通じて精神面への効果がみられた可能性もあるが、どちらにせよ、多くの人がプロジェクトにも満足しており、身体的および精神的にも良い効果がみられていることが解析結果から示唆される。

Table 4. Items with significant relationships and differences between the time of application and the end of the project.

Items that showed a significant relationship with satisfaction	Correlation coefficient	Items that showed a significant difference (tendency) in the before-and-after comparison	p value/effect size
Epigastralgia	-0.27	Feel tired	0.04 / 0.42
Arthralgia	-0.34	Skin problems (only in 20s)	0.04 / 0.45
Sensitivity to cold	-0.22	Early satiety (only in 30s & 40s)	0.02 / 0.27
		Epigastralgia	0.06 / 0.40
		Frequent urination	0.07 / 0.38
		Mentally irritated (only in 30s & 40s)	0.05 / 0.41
		Short-tempered (only in 20s)	0.09 / 0.35
		Unhappiness	0.07 / 0.38
		Not livable	0.07 / 0.38
		Anxious without reasons	0.05 / 0.42
		Scared	0.03 / 0.40

・出産後の母子の健康状態への効果

追加解析として、妊産婦検診、出生時検診の追跡データを得た。追跡に参加した方は総勢22人であった。22人の新生児の体重が取得され、そのうち19人のEPDSへの回答が得られた。EPDSは得点が高いほど、産後うつ病の可能性が高いと判断する指標である。出生時の体重などとEPDSの結果はTable 5のとおりである。EPDSは10点を越えると産後うつ病の疑いがあるが、本調査参加者において、その基準に達した参加者はみられなかった。観察された心理的利点が加工玄米の摂取によるものなのか、それとも他の要因の結果なのかを明確に判断することはできないが、研究参加者の間で産後うつ病が疑われる症例が観察されなかったことは注目に値する。

新生児の体重増加と関係がある項目を探索する目的で、申請時とプロジェクト終了時の各アンケート結果の変化量ととの間の相関分析を実施した(Table 6)。特に、「筋肉痛とこり」「咳や痰」「睡眠の質の向上」が新生児の体重増加と関連があることが示唆された。また、「緊張感」の悪化が新生児の体重低下と関連があることも示唆された。Table 4の結果と合わせて、「だるい」などの症状は改善されていることから、身体症状が良好になることで、新生児の体重増加に寄与した可能性が考えられる。さらに、身体的健康状態の改善により睡眠の質が向上し、新生児の健康な発育に貢献する可能性がある。

2011年から2021年までの南箕輪村における新生児の数、出生時の体重、体重の内訳データを得た(Table 7, Fig. 5)。2,500 g未満の低出生体重児の割合の平均が9.7 %であり、割合が低下傾向とも言い切れない値であった。

解析した22例（1年間の登録者は25名）の体重は平均2,886.5 g、標準偏差348.3 gであった。特に注目すべき

結果は、2,000 g未満の低出生体重児の割合が減少していることである。日本人では2,000 g未満の低出生体重児では注意欠如・多動性障害（ADHD: attention-deficit hyperactivity disorder）の発症リスクが高まる可能性が指摘されている⁴¹⁾。

一方、2,500 g未満の低出生体重児の割合については、これまでよりも高い割合であった。低出生体重児の主な要因として、早産、母親の低身長、妊産婦のダイエットや体重低下⁴⁾、ストレスの増加⁴⁾、晩婚化⁴⁾、妊婦の飲酒^{5,6)}と喫煙^{7,8)}が指摘されている。本調査参加者で飲酒と喫煙はみられなかったことから、他の因子が関与している可能性があるが、今回の調査では特定できなかった。特に、南箕輪村の特有の社会構造として、全住民の約7割が村外出身者であり、移住者が多いという点が挙げられる。これにより、妊娠中の生活習慣や食事内容に個人差が生じやすかった可能性がある。先行研究と比較すると¹³⁾、先行研究では平均体重が59.49 kgであったが、本研究における妊産婦の平均体重は53.40 kgと多少体重に違いがあったことも影響した可能性が考えられる。出生時体重が2,500 g未満の新生児がすべて疾病を抱えているわけではない。該当する5名の体重は平均2,372 ± 81 g（最小2,244 g、最大2,490 g、4名が2,350 g以上）であり、その後の発育も順調であった。今回の被験児童については3歳児健診を行う予定である。その時にはさらなる情報が得られるであろう。

低出生体重児の減少を目的とする本プロジェクトとしては一つの成功とみて良い成績である。但し、南箕輪村における出生数は年間130～180人（2000年から2023年）であることから、初年度事業では解析数がその一部（約6分の1の例数）であったことを考慮する必要がある。

Table 5. Neonatal height, weight, chest circumference, head circumference and results of EPDS.

ID	Sex	Gestational week	Body weight (g) (at birth)	Body weight (g) (at one month)	Height (cm)	Chest circumference (cm)	Head circumference (cm)	EPDS
1	F	39	2,490	3,540	51.6	34.2	34.5	4
2	F	39	3,132	4,244	55.7	36	38	1
3	F	38	3,092	3,906	50.3	34.4	36.8	0
4	M	38	2,944	4,556	53.1	38.7	37.5	1
5	F	34	2,356	2,966	48	30	34.3	6
6	M	39	3,224	4,192	53.6	35.5	35.5	3
7	F	37	2,352	3,830	49.4	35.5	36.8	1
8	M	38	2,802	4,518	54.7	37.9	38.1	1
9	M	39.4	3,242	4,392	54.5	37.5	38	0
10	F	38.6	3,418	4,398	55.1	34.5	36.8	3
11	M	40	3,054	4,188	52.4	36.6	38.8	0
12	F	38	2,502	3,614	49.9	35.3	36.3	5
13	M	38.1	2,418	3,470	48.8	34.6	36.5	0
14	M	40	3,042	3,042	DN	DN	DN	DN
15	M	37	3,200	4,064	52.9	35.5	38	0
16	M	41	2,244	3,382	50.8	34.4	35.6	7
17	F	40	2,776	3,840	51.1	35	35	
18	M	38	3,180	4,026	53.2	34	36.6	6
19	M	38	2,994	4,688	56.1	37.5	37.5	4
20	M	38	3,396	4,198	51.9	34	37.1	1
21	M	37	2,844	3,996	53.1	34.2	36	3
22	M	38	2,802	3,368	49.1	34.8	35	

EPDS, Edinburgh Postnatal Depression Scale; DN, data not available.

Table 6. The relationship between monthly weight gain in newborns and maternal symptoms and symptoms.

Items	Correlation coefficient
Filmed eyes	-0.34
Muscle pain and strain	-0.38+
Overweight	-0.36
Thirsty	-0.31
Have a weak chest	-0.3
Cough and sputum	-0.42+
Sweat	-0.32
Sleep quality	-0.32+
I want to know the amount of processed brown rice.	0.22
Cannot resolve the problem	0.32
Anxious before sleeping	0.35
Strained	0.44+
Anxious without reasons	0.34

Table 7. Trends in newborn weight in Minamiminowa Village and results of this intervention.

Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	after intervention (2024)
Average Birth Weight (g)	2944	2928.3	3031.3	2982.4	2977.8	3017.7	2968.5	2990.7	2914.4	2976.9	3013.2	2886.5
Subjects (number)	157	150	155	179	153	175	138	129	149	160	133	22
Normal Weight 2500 < 4000 g	139	130	145	155	138	161	126	116	133	143	123	17
percentage %	88.5%	86.7%	93.5%	86.6%	90.2%	92.0%	91.3%	89.9%	89.3%	89.4%	92.5%	77.3%
LBW <2500 g	18	20	9	24	14	14	11	12	15	17	10	5
LBW <2500 g %	11.5%	13.3%	5.8%	13.4%	9.2%	8.0%	8.0%	9.3%	10.1%	10.6%	7.5%	22.7%
LBW <2000 g	1	5	2	3	3	2	3	2	2	1	0	0
LBW <2000 g %	0.6%	3.3%	1.3%	1.7%	2.0%	1.1%	2.2%	1.6%	1.3%	0.6%	0.0%	0.0%
Average Birth Weight (g)	2944	2928.3	3031.3	2982.4	2977.8	3017.7	2968.5	2990.7	2914.4	2976.9	3013.2	2886.5

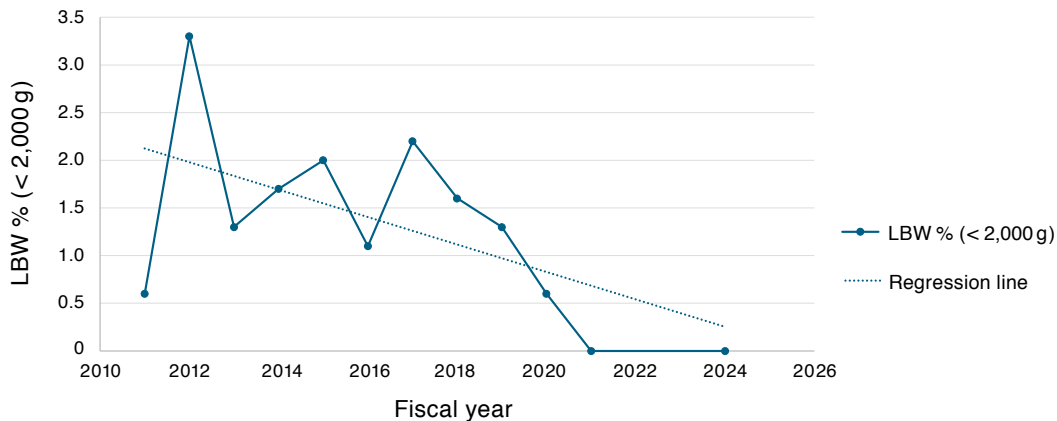


Fig. 5. Trends in the Proportion of LBW Infants (<2000 g) in Minamiminowa Village (2010–2024).
LBW, low birth weight.

登録者が少なかった原因の一つとして、親戚や知り合いが米農家である場合に、縁故米をいただくことがあったことが挙げられると考えられる。同様の取組は2023年度「泉大津次世代エイド」において観察され、母子手帳交付時に登録者の割合は約70%であった¹³⁾。さらに、妊婦に対して本プロジェクトの意義をしっかりと伝えることも不可欠である。本プロジェクトは、妊婦および胎児の健康を守り、より健やかな妊娠期間をサポートすることを目的としている。その成果は、適正に解析して、ニュース媒体、学術団体における発表や論文発表を通じて広報してゆくことが大切である。妊婦がプロジェクトの目的や取り組みの背景を十分に理解することで、安心感を持って参加できるだけでなく、プロジェクト全体への信頼感も高まるであろう。このようなコミュニケーションを通じて、妊婦自身が健康的な選択を意識し、積極的に取り組む姿勢を醸成することが期待される。次年度の事業では参加者比率を是非とも高めたい。

・胎生期の児童（胎児）に生じている糖化ストレス

私たちは外因性アルデヒドの影響を受けるだけでなく、内因性因子として代謝の過程でホルムアルデヒドが生じるため、生理的条件下では低濃度（血中0.01～0.08 mmol/L）ホルムアルデヒドが検出される⁴²⁾。

外因性因子としては喫煙、シックハウス症候群、有機水銀含有魚介の摂取が挙げられ、血中ホルムアルデヒド増加の原因になる。葉タバコの比べ電子タバコでは、煙中のニコチンやタールの含有量が減少したが、有害物質に占めるホルムアルデヒドなどのアルデヒドの割合は著明に増加した。そのため副流煙の臭いは刺激の強いアルデヒド臭になり、分子量の小さいアルデヒド分子はより遠方にまで広がるようになった⁴³⁻⁴⁵⁾。シックハウス症候群は合板由来のホルムアルデヒドの吸引が原因である⁴⁶⁾。有機メチル化水銀は、肝臓で代謝される際に脱メチル化されてメチル基が遊離、遊離メチル基によってホルムアルデヒドが生成

する⁴⁷⁻⁴⁹。また食事に含まれるセリン、グリシン、メチオニン、コリンなどは代謝過程でホルムアルデヒドが生成される。しかし上記成分は栄養学的に重要であること、さらに代謝経路には種々の副側路があり、ホルムアルデヒド生成はそのごく一部に過ぎないことから、摂取制限は必要ないと思われる。

内因性ホルムアルデヒド生成において最も重要な要因は、細胞分裂、増殖、分化の過程に伴う脱メチル化である。DNAメチル化や脱メチル化は、エピジェネティックな修飾の一つであり、遺伝子発現制御に関与する。脱メチル化には、細胞分裂に依存する受動的脱メチル化と、依存しない能動的脱メチル化が存在する。特にTET (ten-eleven translocation) 酵素によるDNA脱メチル化は、DNA配列に変化を与えることなく遺伝子発現を調節し、DNA修復機構にも寄与することが知られている⁵⁰⁻⁵²。胎児期においては細胞分裂と分化が極めて活発であり、DNAのメチル化・脱メチル化が繰り返されることで、臓器や器官ごとに特異的なメチル化パターンが形成される。

胎生期あるいは着床段階からすでに強いエピジェネティック制御を受けており、異常なシトシンメチル化の遺伝を防ぐために脱メチル化が活発化する^{53, 54}。胎児期においては、父性および母性ゲノムに対して集中的な脱メチル化が生じるが、父性ゲノムの脱メチル化は、母性よりもはるかに速やかである⁵⁵。分裂・増殖の盛んな幹細胞や前駆細胞ではDNAコピーエラーが頻発するが、DNA修復酵素によってメチル化されたDNAを切除し非メチル化DNAと置換することで、修復が行われる⁵⁶。

すなわち子宮内の胎児たちは脱メチル化に伴う糖化ストレスと闘いながら成長しているのである。妊婦の喫煙と飲酒は胎児にさらなる糖化ストレス負荷を与え、発育に重篤な影響を及ぼす。それに対抗するために幹細胞や前駆細胞ではアルデヒド分解酵素としてアルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase: ALDH)⁵⁷⁻⁵⁹、グリセルアルデヒド3リン酸脱水素酵素 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: GAPDH)⁶⁰、グリオキサラゼ (glyoxalase: GLO)⁶¹などのアルデヒド分解酵素群が高発現していることが報告されている。

一つの例として、低出生体重児の問題がある。低出生体重児のリスク因子として喫煙と飲酒が挙げられており、胎児に強いアルデヒド負荷 (糖化ストレス負荷) が加わった結果である。従って、胎生期からの糖化ストレス対策 (GSケア) は理にかなっている。

Table 8. Participant information in Izumiotsu Project.

n = 101	Mean	SD
Number of people per household	2.85	0.79
Age	30.9	3.81
Height	159.32	4.92
Weight	59.49	7.87

SD, standard deviation. Quoted from Reference 13.

・妊婦を対象として介入する際の留意すべき事項

介入研究を行うにあたり最も留意すべき事項は供与する試験品の安全性である。妊娠中は母子共に有害物質に対する感受性が高く、特に胎児に対する有害事象は絶対に避けなくてはならない。その点では長い食経験から安全性が担保されている玄米栄養成分は問題ないと判断した。玄米をそのまま提供すると調理の煩雑さ、難消化性があり、不十分な咀嚼によって腸内異常発酵に伴う消化器症状のリスクがあることから、栄養成分が豊富で消化吸収しやすい加工玄米 (亜糊粉層残存米)¹⁸⁻²⁰を提供した。

玄米含有栄養成分は次の作用が期待される。①腸内細菌叢の善玉菌を増やす作用³⁵。アンケートで確認されたように「便通の改善をもたらす」。善玉菌が産生する短鎖脂肪酸 (酪酸、酢酸) や乳酸は終末糖化産物 (AGEs) の生成を抑制する³⁶⁻³⁸。②糖代謝の改善作用。「食後高血糖」を低下させる⁶²⁻⁶⁵ことで、続発する糖質由来アルデヒドを減らすことができる。③動物性脂肪依存症からの脱却を助ける作用²⁵⁻²⁸。「脂肪嗜好」「運動嫌い」といった悪しき生活習慣の是正をたすけ、脂質由来アルデヒドを減らすことができる。国際的な研究チームによるプロジェクト Global Burden of Disease (GBD)による疫学調査結果によれば、玄米などの全粒穀物の摂取不足によって「循環器疾患」「糖尿病」「がん」関連死の過剰死亡率が高まることが指摘されている⁶⁶。逆に言えば、全粒穀物を1日140～160 g摂取することでこれらの関連死が予防できることになる。この量は金芽米約1合に相当する。糖化ストレスが強い疾患の代表である糖尿病の関連死が過剰死亡率は4.6%もあり、全粒穀物含有成分が糖化ストレスを緩和する可能性を示している。

もう一つ強調したい事柄は低出生体重児を減らすことの意義である。近年、平均寿命よりも健康寿命の重要性に重きを置く風潮があるが、これはあくまでも中高年期・壮年期・老年期の現代人を対象である、その成果は今後の介入にかかっている。平均寿命の定義が「0歳児の平均余命」であることを考えると、現代の子供たちが平均寿命を全うできる保証はないのである。今回のプロジェクトは胎生期の児童 (胎児) の健康増進を目指している。その意義は極めて大きいと確信している。

結論

本調査結果より、多くの項目において加工玄米摂取の効果がみられた。さらに、本プロジェクト参加の満足度も高く、参加者全員に対して有意義な調査であったことが強く示された。本調査結果は参加人数が多くないため、解析結果の妥当性は高くないかもしれないが、少なくとも加工玄米摂取による効果が皆無であることは考えられない。今後、各地域における成果の積み上げと経年観察を行うこと、それらの複数の結果を統計的に統合し、より信頼性の高い結論を導き出すことで、加工玄米摂取による母子への健康への影響を実証する必要がある。

利益相反申告

本研究に関する利益相反事項はない。

研究助成

本研究を遂行するにあたり南箕輪村、長野県ならびに公益財団法人 医食同源生薬研究財団より研究助成を受けた。競争的資金の獲得はない。

謝辞

本研究を遂行するにあたり多大なる協力と支援を頂いた南箕輪村職員の皆様に謝意を表する。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 活力ある持続可能な社会の実現を目指す観点から、優先して取り組むべき栄養課題について. 資料3. 第2回「自然に健康になれる持続可能な食環境づくりの推進に向けた検討会」. 2021年3月29日
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000761522.pdf>
- 2) 山本依志子(研究代表). 低出生体重による成人期生活習慣病を含めた疾病負担に関する研究. 厚生労働省平成30年度子ども・子育て支援推進調査研究事業. 2019年3月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11900000/000592934.pdf>
- 3) Hirano K, Kubota A, Nakayama M, et al. Parenteral nutrition-associated liver disease in extremely low-birthweight infants with intestinal disease. *Pediatr Int*. 2015; 57: 677-681.
- 4) みずほ情報総研株式会社. 低出生体重児:保健指導マニュアル. 厚生労働省「平成30年度子ども・子育て支援推進調査研究事業」. 2019年3月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11900000/000592914.pdf>
- 5) Tamura N, Hanaoka T, Ito K, et al. Different risk factors for very low birth weight, term-small-for-gestational-age, or preterm birth in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15: 369.
- 6) Cho K, Kobayashi S, Araki A, et al; Japan Environment and Children's Study Group. Prenatal alcohol exposure and adverse fetal growth restriction: Findings from the Japan Environment and Children's Study. *Pediatr Res*. 2022; 92: 291-298. doi: 10.1038/s41390-021-01595-3.
- 7) Hawkins SS, Baum CF. Associations between local cigarette and e-cigarette prices and smoke-free legislation with prenatal smoking and birth outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2025; 274: 112777.
- 8) Romero Vilella PN, Kelly KM, Balbona JV, et al. Maternal smoking during pregnancy interacts with genetic factors to increase risk for low birth weight but not harmful offspring smoking behaviors in Europeans. *Nicotine Tob Res*. 2024: ntae310.
- 9) Uchinuma H, Tsuchiya K, Sekine T, et al. Gestational body weight gain and risk of low birth weight or macrosomia in women of Japan: A nationwide cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45: 2666-2674.
- 10) 厚生労働省. 「妊娠期の至適体重増加チャート」について. 記者発表2006年2月.
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3a4.pdf>
- 11) Nishiyama K, Sanefuji M, Kurokawa M, et al. Maternal chronic disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring: A Japanese cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2022; 80: 619-628.e1.
- 12) Okubo H, Nakayama SF; Japan Environment and Children's Study Group. Periconceptional maternal diet quality influences blood heavy metal concentrations and their effect on low birth weight: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Int*. 2023; 173: 107808.
- 13) Ukezono M, Minamide K, Saika K, et al. Report from Izumiotsu Maternity Support Project: Next Generation Aid. *Glycative Stress Res*. 2024; 11: 204-211.
- 14) 長野県. 第3表-1人口動態総覧: 都道府県(特別区-指定都市再掲)別. 長野県広報2022年9月15日
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/06_h3-1.pdf
- 15) 長野県. 令和4年度しあわせ信州創造プラン2.0 政策評価報告書: III. 重点目標を単位とした評価結果. 重点目標⑤「合計特殊出生率」. 長野県広報. 2022年9月.
https://www.pref.nagano.lg.jp/seisaku-hyoka/hyouka/documents/r04_08goukeitokusyu.pdf
- 16) 長野県. I母子保健水準に関する統計. 2出生. (2) 低出生体重児数等の推移(長野県). 長野県令和4年統計資料. 2022年.
<https://www.pref.nagano.lg.jp/shippei-kansen/boshishika/documents/r4shiryoi.pdf>
- 17) 南箕輪村. 南箕輪村保健計画(第5次)2025年度～2030年度. 9母子保健. (1) 妊娠期から出産期(前計画評価). (2) 低出生体重児(2,500g未満)の状況. pp.42, 南箕輪村広報2025年3月.
https://www.vill.minamiminowa.lg.jp/uploaded/life/27000_71541_misc.pdf

- 18) Eberhard-Gran M, Eskild A, Tambs K, et al. Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 104: 243-249.
- 19) Salehi A, Zhang M, Kithulegoda N, et al. Validation of the culturally adapted Edinburgh postpartum depression scale among east Asian, southeast Asian and south Asian populations: A scoping review. *Int J Ment Health Nurs*. 2023; 32: 1616-1635.
- 20) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res*. 2016; 3: 177-185.
- 21) Sekimoto I, Ogura M, Yagi M, et al. Walking-based health promotion intervention and anti-aging medical checkups: A long-term observational study *Glycative Stress Res*. 2024; 11: 121-137.
- 22) 許 鳳浩, 鈴木信孝, 榎本俊樹, 他. 特殊精米技術を用いたお米の生活習慣病関連因子への影響. *日本補完代替医療学会誌*. 2018; 15: 103-108.
- 23) Wickramasinghe PU, Uenaka S, Tian Z, et al. Effects on skin by sub-aleurone layer residual rinse-free rice (Kinmemai rice): An open label test. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 248-257.
- 24) Yonei Y, Uenaka S, Yagi M, et al. Effects on skin by dewaxed brown rice: An open label test. *Glycative Stress Res*. 2021; 8: 29-38.
- 25) Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, et al. Impact of brown rice-specific gamma-oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum in high-fat-diet-induced obesity in mice. *Diabetologia*. 2017; 60: 1502-1511.
- 26) Masuzaki H, Kozuka C, Yonamine M, et al. Brown rice-specific γ -oryzanol-based novel approach toward lifestyle-related dysfunction of brain and impaired glucose metabolism. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 58-66.
- 27) Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, et al. Brown rice-specific γ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig*. 2019; 10: 18-25.
- 28) Masuzaki H, Fukuda K, Ogata M, et al. Safety and efficacy of nanoparticulated brown rice germ extract on reduction of body fat mass and improvement of fuel metabolism in both pre-obese and mild obese subjects without excess of visceral fat accumulation. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 1-12.
- 29) Yagi M, Sakiyama C, Kitaba T, et al. Antiglycative effect of ferulic acid. *Glycative Stress Res*. 2022; 9: 186-193.
- 30) Sumppunn P, Deh-Ae N, Panpipat W, et al. Nutritional profiles of Yoom Noon rice from Royal Initiative of Southern Thailand: A comparison of white rice, brown rice, and germinated brown rice. *Foods*. 2023; 12: 2952.
- 31) Ogura M, Yagi M, Nishiyama N, et al. A study of the health actions of consuming a mature extract of brown rice, consisting of the sub-aleurone layer, germ blastula, and crushed cells. *Glycative Stress Res*. 2022; 9: 15-23.
- 32) Keiji S, Yonei Y. Reduction of medical expenses by ingesting processed brown rice (sub-aleurone layer residual rinse-free rice, dewaxed brown rice). *Glycative Stress Res*. 2021; 8: 115-122.
- 33) Ukezono M, Nishiyama N, Maruyama H, et al. The influence of the type of rice served at school lunches on COVID-19 infection in kindergartens and nursery schools. *Glycative Stress Res*. 2023; 10: 64-69.
- 34) Seki T, Nagase R, Torimitsu M, et al. Insoluble fiber is a major constituent responsible for lowering the post-prandial blood glucose concentration in the pre-germinated brown rice. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28: 1539-1541.
- 35) Xiao J, Zhang R, Wu Y, et al. Rice bran phenolic extract protects against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, barrier dysfunction, and liver inflammation mediated by the endotoxin-TLR4-NF- κ B pathway. *J Agric Food Chem*. 2020; 68: 1237-1247.
- 36) Li X, Watanabe K, Kimura I. Gut microbiota dysbiosis drives and implies novel therapeutic strategies for diabetes mellitus and related metabolic diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 1882.
- 37) Shimizu H, Ohue-Kitano R, Kimura I. Regulation of host energy metabolism by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Glycative Stress Res*. 2019; 6: 181-191.
- 38) Ikeda T, Nishida A, Yamano M, et al. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases. *Pharmacol Ther*. 2022; 239: 108273.
- 39) Patil SB, Khan MK. Germinated brown rice as a value added rice product: A review. *Journal of Food Science and Technology*. 2011; 48: 661-667. doi: 10.1007/s13197-011-0232-4
- 40) Tichelman E, Warmink-Perdijk W, Henrichs J, et al. Intrapartum synthetic oxytocin, behavioral and emotional problems in children, and the role of postnatal depressive symptoms, postnatal anxiety and mother-to-infant bonding: A Dutch prospective cohort study. *Midwifery*. 2021; 100: 103045.
- 41) Rahman MS, Takahashi N, Iwabuchi T, et al. Elevated risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children with higher genetic susceptibility to ADHD with a birth weight under 2000g. *BMC Med*. 2021; 19: 229.
- 42) He R, Lu J, Miao J. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*. 2010; 53: 1399-1404. <https://doi.org/10.1007/s11427-010-4112-3>
- 43) 鈴木幸男. わが国における電子タバコの現状と問題点. *日本臨床環境医学会会誌*. 2017; 26: 24-30.
- 44) Horinouchi T, Mazaki Y, Miwa S. Possible involvement of alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds in ferroptosis induced by the cigarette smoke extract of heated tobacco products in vascular smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci*. 2025; 158: 8-12.
- 45) Nishimoto-Kusunose S, Sawa M, Inaba Y, et al. Exposure to aerosol extract from heated tobacco products causes a drastic decrease of glutathione and protein carbonylation in human lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022; 589: 92-99.
- 46) Taguchi S, Hagiwara M, Shibata A, et al. Investigation and modeling of diurnal variation in suburban ambient formaldehyde concentration. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28: 13425-13438.
- 47) Tada Y, Marumoto K, Iwamoto Y, et al. Distribution and phylogeny of mercury methylation, demethylation, and reduction genes in the Seto Inland Sea of Japan. *Mar Pollut Bull*. 2023; 186: 114381.
- 48) Marumoto M, Sakamoto M, Nakamura M, et al. Organ-specific accumulation of selenium and mercury in Indo-Pacific bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*). *Acta Vet Scand*. 2022; 64: 1.

- 49) David J, Muniroh M, Nandakumar A, et al. Inorganic mercury-induced MIP-2 expression is suppressed by N-acetyl-L-cysteine in RAW264.7 macrophages. *Biomed Rep.* 2020; 12: 39-45.
- 50) Zhang Y, Peng Z, Guo M, et al. TET3-facilitated differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into oligodendrocyte precursor cells for spinal cord injury recovery. *J Transl Med.* 2024; 22: 1118.
- 51) Kristensen DG, Nielsen JE, Jørgensen A, et al. Evidence that active demethylation mechanisms maintain the genome of carcinoma in situ cells hypomethylated in the adult testis. *Br J Cancer.* 2014; 110: 668-678.
- 52) de Andrés MC, Kingham E, Imagawa K, et al. Epigenetic regulation during fetal femur development: DNA methylation matters. *PLoS One.* 2013; 8: e54957.
- 53) Rosado IV, Langevin F, Crossan GP, et al. Formaldehyde catabolism is essential in cells deficient for the Fanconi anemia DNA-repair pathway. *Nature Struct Mol Biol.* 2011; 18: 1432-1434.
- 54) Gkoutela S, Zhang KX, Shafiq TA, et al. DNA demethylation dynamics in the human prenatal germline. *Cell.* 2015; 161: 1425-1436.
- 55) Guo H, Zhu P, Yan L, et al. The DNA methylation landscape of human early embryos. *Nature.* 2014; 511: 606-610.
- 56) Nadalutti CA, Wilson SH. Using human primary foreskin fibroblasts to study cellular damage and mitochondrial dysfunction. *Curr Protoc Toxicol.* 2020; 86: e99.
- 57) Ueda H, Ishiguro T, Mori Y, et al. Glycolysis-mTORC1 crosstalk drives proliferation of patient-derived endometrial cancer spheroid cells with ALDH activity. *Cell Death Discov.* 2024; 10: 435.
- 58) Foucault A, Héroult O. ALDH enzymes and hematological diseases: A scoping review of literature. *Discov Med.* 2024; 36: 2313-2324.
- 59) Langevin F, Crossan GP, Rosado IV, et al. FancD2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature.* 2011; 475: 53-58.
- 60) Seidler NW. Basic biology of GAPDH. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 985: 1-36.
- 61) Kim JY, Jung JH, Lee SJ, et al. Glyoxalase 1 as a therapeutic target in cancer and cancer stem cells. *Mol Cells.* 2022; 45: 869-876.
- 62) Gruneck L, Marriott LK, Gentekaki E, et al. A non-randomized trial investigating the impact of brown rice consumption on gut microbiota, attention, and short-term working memory in Thai school-aged children. *Nutrients.* 2022; 14: 5176.
- 63) Nakayama T, Nagai Y, Yasunaka Y, et al. Effect of eating glutinous brown rice twice a day for 6 weeks on serum 1,5-anhydroglucitol in Japanese subjects without diabetes. *J Nutr Metab.* 2020; 2020: 8847781.
- 64) Misawa K, Jokura H, Shimotoyodome A. Rice bran triterpenoids improve postprandial hyperglycemia in healthy male adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Food Nutr Res.* 2018; 62.
- 65) Karupiah T, Aik CK, Heen TC, et al. A transgressive brown rice mediates favourable glycaemic and insulin responses. *J Sci Food Agric.* 2011; 91: 1951-1956.
- 66) 津金昌一郎. 健康維持に資する食事とは：現状のエビデンス. *食品と科学.* 2022; 64: 14-18.