

体内時計と運動・身体活動

高橋 将記^{1*}, 青山 晋也²

Circadian rhythms and exercise/physical activity

Masaki Takahashi^{1*} and Shinya Aoyama²

¹東京工業大学リベラルアーツ研究教育院, 〒152-8550 東京都目黒区大岡山2-12-1 (*Institute for Liberal Arts, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8550, Japan*)

²長崎大学医歯薬学総合研究科神経機能学, 〒852-8523 長崎県長崎市坂本1丁目12-4 (*Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki, Nagasaki 852-8523, Japan*)

Received: April 17, 2020 / Accepted: May 14, 2020

Abstract Circadian rhythms have been shown to regulate several physiological functions including body temperature, sleep/wake cycle, physical activity, and cognition. These functions are controlled by circadian clock genes, and the circadian clock system in the body is classified into two clocks which are the central clock in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus and peripheral clocks in peripheral tissues such as the liver and skeletal muscle. Therefore, many researchers are conducting basic and applied research on the relationship between circadian rhythm in peripheral tissues and physiological functions including sports performance and effects of acute exercise and exercise training. On the other hand, it has been shown that abnormal circadian rhythms and disturbance of circadian rhythms can lead to the development of several diseases such as diabetes, cancer, sarcopenia, depression, and dementia. Thus, it is also important to regulate individual circadian rhythm by considering for timing of exercise and daily physical activity. Exercise and physical activity are found to have an influence on circadian rhythms regulation (Chrono-exercise) and accumulate evidences between timing of exercise and health outcomes. This review aims to introduce evidence for chrono-exercise and suggests the importance for considering the timing of exercise and physical activity.

Jpn J Phys Fitness Sports Med, 69(4): 351-358 (2020)

Keywords: clock gene, skeletal muscle, sports performance, lifestyle diseases, daily physical activity

はじめに

体内時計は生体内に周期をもたらし仕組みであり、1997年に哺乳動物における時計遺伝子 (*Clock*) が発見されてから急速に研究が進んでいる¹⁾。これまでに、*Clock*, *Period1* 遺伝子を含む20個以上の時計遺伝子が見いだされ、様々な生理・生物学的機能との関連が明らかにされている²⁾。特に約24時間周期の概日時計はヒトの日常生活における生理機能とも密接に関連しており、多くの知見が蓄積されてきた。また体内時計は、脳の視交叉上核 (Suprachiasmatic nucleus: SCN) にある中枢時計と肝臓、小腸、筋肉など体内のあらゆる組織に存在する末梢時計に区分され、運動・身体活動との関連が強い肝臓、筋肉、骨などにも末梢時計が存在することが明らかとなっている。中枢時計の役割は、網膜から受容し

た光情報から体内の周期を24時間に同調し、末梢時計を制御することにより様々な生理機能を調節している。特に運動・スポーツパフォーマンスは、深部体温の日内変動のパターンと密接に関連しており、日中に高く、夜間に低下することが明らかになっている。一方で、運動時における肝臓や骨間筋をはじめとする末梢組織から分泌される内分泌系ホルモンや神経活動も体内時計の制御下にあり、深部体温リズムと相互に影響を及ぼすことから、スポーツパフォーマンスやトレーニング効果にも中枢時計と末梢時計の両側面を考慮する必要がある。

体内時計の乱れや異常は、肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病、加齢に伴うサルコペニア、抑うつ、認知症などのリスク増大との関連が明らかになっている。よって、体内時計の乱れを予防するとともに運動・身体活動により体内時計を調節することが注目されている。最近では、体内時計と栄養・食生活との相互作用を考える「時間栄養学」に加え、体内時計と運動・スポーツと

*Correspondence: takahashi.m.bp@m.titech.ac.jp

の相互作用を考える「時間運動学」に関する知見が報告されている (Fig. 1)³⁻⁵⁾。時間運動学は、体内時計に作用する運動・身体活動を考える側面と個々の体内時計に合わせて運動や身体活動のタイミングを考える2つの側面に大別される。また、加速度計を用いた歩数・身体活動量のデータ、センサー技術を用いた心拍変動、隔離実験室等における代謝測定装置などにより得られたデータを日内リズムとして捉え、各種パフォーマンスや疾患リスクとの関連を検討することも可能である。本稿では、マウスおよびヒトの体内時計と運動・身体活動に関する知見を概説し、運動・スポーツパフォーマンス向上あるいは生活習慣病予防のための個々人の体内時計を考慮することの重要性について言及する。

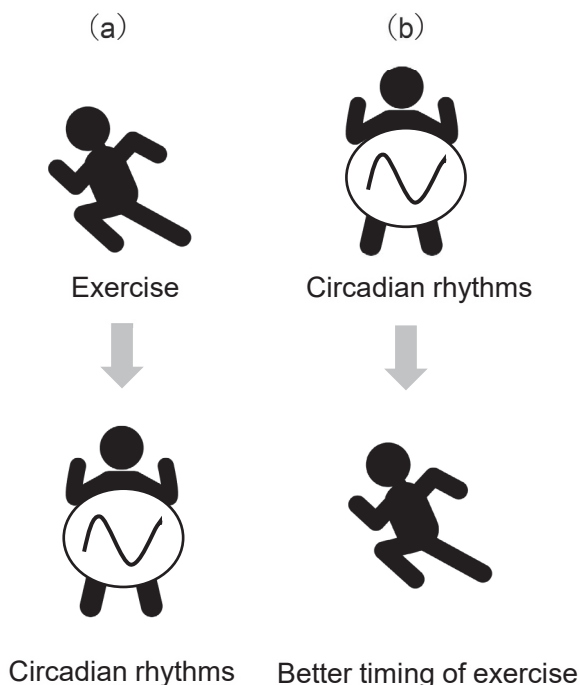


Fig. 1 Concept for chrono-exercise
There are two aspects for chrono-exercise.
(a) The effect of exercise on circadian rhythms
(b) Considering for exercise timing and contents according to individual circadian rhythms

骨格筋の概日リズムと筋肥大・筋萎縮

骨格筋は、運動時の代謝機能やパフォーマンスに主要な役割を担うだけでなく、加齢に伴うフレイルやサルコペニア予防の観点からも重要な組織である。多くの先行研究において、筋力トレーニングやタンパク質摂取が骨格筋肥大や骨格筋萎縮に及ぼす影響について報告されている^{6,7)}。近年ではこれらの効果を最大限に高めるため、筋力トレーニングの実施タイミングあるいはタンパク質

の摂取タイミングが筋肥大や筋萎縮に及ぼす影響が検討されている。

骨格筋量は、筋タンパク質量の合成と分解のバランスにより調節されているが、この合成や分解にも概日リズムが存在し、時計遺伝子により制御されていることが明らかにされている⁸⁾。実際に、Yamanakaらは、運動が骨格筋の時計遺伝子発現リズムの同調に関与することを最初に報告している⁹⁾。また骨格筋におけるタンパク質合成はマウスにおける活動期に高く、タンパク質分解にかかわる *Atrogin-1* と *MuRF-1* の遺伝子発現は活動期後期から非活動期初期にかけて高まることが明らかにされている。我々は後肢懸垂による筋萎縮モデルマウスを用いた検討により、萎縮誘導時においても *Atrogin-1* が活動期後期にピークをもつ日内変動を示すことを明らかにしている¹⁰⁾。興味深いことに、これらの筋萎縮に対するリハビリテーション効果は、活動期の前半で実施することが効果的であることを明らかにしている。よって、筋萎縮に対するリハビリテーション効果なども実施タイミングを考慮することにより異なる可能性が考えられる。

ヒトの筋生検を用いた検討では、1日5時間おき（午前8時から午前4時まで）に時計遺伝子 *BMAL1* の発現量を評価した結果、夕方6時から午後11時にかけて高まることが報告されている¹¹⁾。これらの結果は、運動パフォーマンスが夕方に高いこと、また代謝が午後にかけて高まることなどに関与している可能性がある。またZambonらは、等張性筋収縮後におけるヒト骨格筋の時計遺伝子発現量を検討し、運動時の骨格筋制御に時計遺伝子が関与することを明らかにしている¹²⁾。さらに朝と夕方のどちらの筋力トレーニングが筋肥大に効果的かを検討した結果では、夕方の筋力トレーニングが効果的であると報告されている¹³⁾。これらの検討では、極端な朝型や夜型を除いたいわゆる中間型の若年男性を対象としていることから、中高年者などの異なるライフステージの対象者において同様の結果が得られるかは明らかではない。

高齢者では筋力が低下し、サルコペニアの発症リスクが増加する。サルコペニアの予防には定期的な運動・身体活動に加え、栄養面から特にタンパク質の摂取が重要である。近年では、マウスの非活動期（ヒトでは夜間）の食餌は骨格筋のIGF-1の低発現により筋分解を促進させ筋萎縮を誘導すること、また筋合成を抑制することで筋肥大の効果を弱めることも明らかにされている^{14,15)}。また時間栄養学的側面に着目すると、タンパク質の摂取タイミングだけではなく朝食、昼食、夕食におけるタンパク質摂取割合も骨格筋機能に影響を及ぼす可能性がある。実際に国民健康栄養調査やアメリカの疫学的調査からタンパク質の摂取量は1日の中で偏りが大きく、特に朝食でのタンパク質摂取割合が低いことが明らかになっ

ている^{16,17)}。またフレイルに該当するヒトは、該当しないヒトと比較して朝食のタンパク質摂取が少ないことが明らかにされている。一方で、朝食、昼食、夕食で均等にタンパク質を摂取した場合では、夕食に多くタンパク質を摂取した場合と比較して筋合成が高いことが明らかになっている¹⁷⁾。よって、1日のタンパク質摂取のバランスおよび朝のタンパク質摂取不足を補うことがサルコペニアやフレイルの発症および重症化予防の観点から重要と考えられる。

体内時計と運動・スポーツパフォーマンス

ヒトの運動・スポーツパフォーマンスは朝に低く、夕方に高いという日内変動を示しており、深部体温の日内変動と類似している^{18,19)}。また暑熱環境などの条件が運動パフォーマンスの日内変動に影響を及ぼすことから、体温と運動・スポーツパフォーマンスの日内変動には関連があるだろう。また運動時の酸素摂取量や心拍数も夕方に低く、主観的運動強度 (Rate of perceived exertion: RPE) も低いことが報告されている²⁰⁾。これらの生理学的機能が時計遺伝子の制御を受けていることも近年明らかにされており、*Rev-erb α* や *Cry 1/2* の時計遺伝子欠損マウスでは、持久力が低下していることが示されている^{21,22)}。また Ezagouri らは、*PER 1/2* が運動パフォーマンスの日内変動に重要な役割を担っており、さらにトランスクリプトームおよびメタボローム解析から adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) の活性化に関与する 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (ZMP) も関わっていることも発見している²⁰⁾。

Souissi らの研究では、ヒトにおける朝あるいは夕方の

トレーニングが運動パフォーマンスの日内変動に及ぼす影響を検討しており、朝にトレーニングを行った群では朝のパフォーマンスの改善がみられ、夕方にトレーニングを行った群では夕方におけるパフォーマンスの改善がみられた (Fig. 2)²³⁾。これらの結果は、日々のトレーニング時刻によって、運動パフォーマンスの日内変動に異なる影響を及ぼすことを示しており、例えば試合日程や競技時刻に合わせたトレーニングプログラムの重要性を示唆している。Facer-Childs らの報告では、個々人の朝型・夜型といったクロノタイプにより1日の運動パフォーマンスが異なることを示している²⁴⁾。朝型、中間型、夜型の被験者を対象に、7, 10, 13, 16, 19, 22時にパフォーマンステスト (BLEEP test) を行い、日内変動を観察したところ、朝型・中間型と比較して夜型の被験者では1日の中でパフォーマンスレベルが26%異なることを報告している²⁴⁾。特に夜型の被験者では、朝のパフォーマンスレベルが低く、夜に高いパフォーマンスレベルを有していた。また水泳競技においても、クロノタイプ特異的なパフォーマンスの日内変動がみられることが示されている²⁵⁾。よって、個々人のクロノタイプを考慮することや試合時刻に合わせて体内時計を調節することにより、パフォーマンスレベルを改善できる可能性を示している。

運動・身体活動と体内時計

運動や身体活動が体内時計を調節する因子であることが明らかになってきており、活動したタイミングや運動強度により体内時計に及ぼす作用が異なることが明らかになっている。例えば、マウスは通常は活動期 (暗期) によく活動し、非活動期 (明期) にはあまり活動しない。し

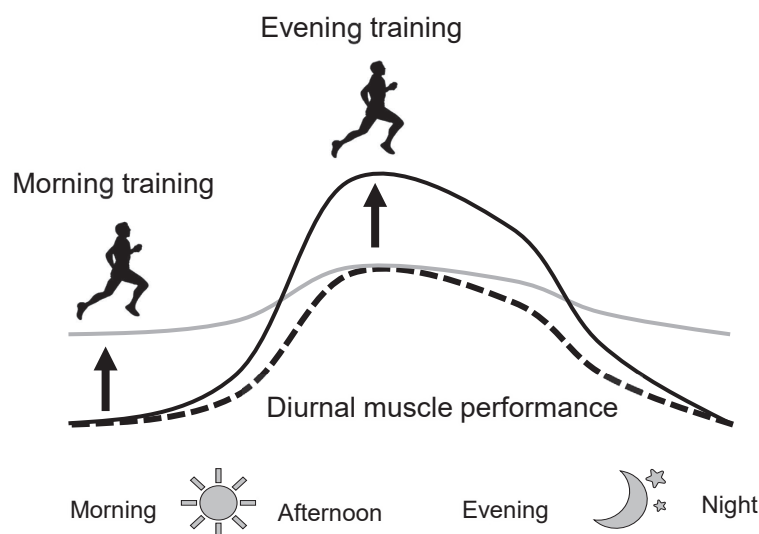


Fig. 2 The relationship between timing of exercise training and sports performance in human
【文献番号3, 23】

かし、実験的に明期に活動を行わせることにより、骨格筋、肝臓などの末梢組織において特異的に変化し^{26,27)}、また興味深いことに中枢時計のSCNには有意な影響を及ぼしていない。このことは、運動が末梢時計に特異的に作用することを示唆している。一方で明暗サイクルが存在しない環境下では、運動によりSCNが制御するリズムを同調、位相変化させることも報告されている^{28,29)}。したがって、中枢時計は光刺激を主要な同調因子としており、明暗サイクル環境下では運動による中枢時計への影響は表出しにくい。中枢時計の概日リズム信号は末梢時計を同調させるが、明暗サイクル下での運動による同調作用は中枢時計ではなく末梢時計で観察されることから、明暗サイクル下では運動による末梢時計の同調作用は中枢時計による末梢時計の同調作用よりも強いと考えられる。運動による骨格筋の体内時計の調節メカニズムについては解明されていないが、副腎皮質ホルモンの分泌増加や交感神経の活性化が関与することが示唆されており、副腎摘出や交感神経の阻害剤の併用で運動時における末梢時計の同調作用が低下することも明らかにされている。また、座骨神経を切除した不活動モデルによる検討において、萎縮筋での時計遺伝子発現が変動することが明らかになっており運動実施の有無に加えて身体不活動も体内時計に影響を及ぼすであろう³⁰⁾。さらに自発的な運動（輪回し運動）と強制的な運動（トレッドミル運動）条件を比較した研究では、両条件において体内時計を前進させたが、その作用は強制的な運動条件で高かった²⁷⁾。これらの作用は、強制的な運動条件下で引き起こされるコルチコステロンの上昇ならびに自律神経系の活性化が重要な役割を担っていると考えられている。

ヒトを対象とした中枢時計と運動に関する報告では、中枢時計に制御されるメラトニンリズムの位相変化に対する運動の影響は弱いこと、アスリートと運動習慣のない人、あるいは運動強度により変化しないことなどが示されている^{28,31-32)}。一方でTanakaらは、一過性の中等度強度の持久性運動が末梢血の時計遺伝子発現に及ぼす影響が検討されている³³⁾。この研究では、午前7時と16時の一過性運動時における時計遺伝子発現に及ぼす影響を比較しており、朝の運動は時計遺伝子発現のピーク時刻を前進させる傾向にあり、夕方運動は時計遺伝子発現を後退させる傾向にあった。また一過性のレジスタンス運動後にヒトの骨格筋の時計遺伝子発現量を増加させることが報告されている¹²⁾。これらの時計遺伝子発現の変化が、運動時の生理学的変化やスポーツパフォーマンスに及ぼす影響については明らかではないが、ヒトにおいても比較的高強度の運動が末梢時計に作用すると考えられる。さらに、我々は高齢者を対象として日常生活下における身体活動量および体力（最高酸素摂取量）が高いヒトは、時計遺伝子発現リズムの振幅（発現の上限と下限の差）

が高いことと関連することを明らかにしている³⁴⁾。これらの結果から、日常的な体力水準を高めておくことが体内時計や生体リズムを良好に保つうえでも重要であり、今後はヒトにおける運動・身体活動と体内時計の因果関係を明らかにする研究が必要であろう。

運動・身体活動のタイミングと健康増進効果

世界保健機構（World Health Organization; WHO）ならびにアメリカスポーツ医学会（The American College of Sports Medicine; ACSM）の身体活動ガイドラインでは、運動量、運動様式、運動頻度などの言及はあるものの、運動の実施タイミング「いつ」に関する言及はなされていない³⁵⁾。その要因の一つに、運動や身体活動の実施タイミングが健康増進効果に及ぼす影響についてのエビデンス不足が考えられる。なお、本稿では運動前後あるいは食事前後といった実施タイミングではなく、1日24時間の中における実施タイミング（例：朝、昼、夜など）と健康増進効果についての知見を紹介する。

習慣的な運動や身体活動が、健康の維持・増進やトレーニング効果として有効であることは周知の事実であるが、運動時の生理的応答を制御する肝臓や筋肉などの末梢組織が体内時計の制御を受けていることから、運動時の代謝応答も運動の実施タイミングにより異なる可能性が指摘されている。Satoらは、マウスにおける活動期（ヒトの午前中）と非活動期の始め（ヒトの就寝前後）の運動が骨格筋の代謝動態に及ぼす影響を網羅的に検証し、活動期の運動が脂質やアミノ酸代謝を亢進させることを明らかにしている³⁶⁾。一方で糖代謝やエネルギー消費量は非活動期の始めの運動で高かったとしている。

ではヒトの運動実施タイミングと代謝の関係はどうか。Iwayamaらの報告によると、性別あるいはトレーニングレベルに関係なく、朝食前の運動条件では午前中、午後、夕食後の運動条件と比較して1日の脂質酸化量が高いことを明らかにしている^{37,38)}。これは24時間のエネルギーバランスは同等であるが、1日の運動タイミングにより運動時のエネルギー基質が異なることを示唆している。一方で、我々は朝と夕方の一過性運動時における代謝およびホルモン応答について比較した結果、夕方の一過性運動後においてアドレナリンやノルアドレナリンといった脂質代謝ホルモンが上昇し、遊離脂肪酸濃度が高値を示していた³⁹⁾。我々の結果では脂質酸化量に有意な違いは認められなかったものの、脂質代謝という観点からIwayama et al.とは異なる結果を示していた。この要因の一つとして、我々の研究は両試行とも規定食を運動3時間前に摂取しており、運動前の食事の有無や絶食時間の長さが肝臓や筋グリコーゲンからの脂質動員に作用し、朝と夕方における脂質代謝に異なる影響を及ぼした可能性が考えられる。定期的な運動実施の知見は

多くはないものの、Lianらは、心血管疾患患者330名を対象に、12週間の運動介入を比較した報告があり、朝と比較して夕方の運動介入でLDLコレステロールが低下することを示している⁴⁰⁾。さらに血糖値をアウトカムとした検討では、Savikiらが、2型糖尿病患者を対象に朝または夕方の2週間（3回/週）の運動介入が24時間の血糖値変動に及ぼす影響を検討している⁴¹⁾。これまでの先行研究では、安静時の糖代謝は朝に高く、夕方に低下することが報告されており、特に夕方の糖代謝機能の低下は肥満や糖尿病のリスク因子となることが挙げられている^{42,43)}。このメカニズムとしては、インスリン分泌が朝に高く、夜に低下することや糖の取り込みに関与するグルコーストランスポーターが午後から夕方にかけて高まることなどが挙げられる。これらの糖代謝の日内変動に加え、運動実施タイミングの糖代謝に及ぼす効果は、朝と比較して夕方の運動介入において有意な血糖値の低下が認められている。一方で、1型糖尿病患者では夜間における遅発性低血糖のリスクがあることから、夕方の運動より朝の運動が翌日以降の血糖値調節を考慮しても有効である可能性がある⁴⁴⁾。よって、運動時における糖・脂質代謝の日内変動を捉え、対象者ごとに活用方法を検討することも重要となる（Fig. 3）。

最後に身体活動のタイミングあるいは日内パターンと健康関連指標との検討について紹介する。身体活動量は、通常1日の総量あるいは1週間あたりの合計量を算出し、様々な健康指標との関連あるいは因果関係を検討することが多い。また睡眠や食事の摂取タイミングやパターンと比較して、1日における活動時間帯やピーク時刻に着目した研究は多くない。実際は、歩数計、加速度計あるいはスマートフォンデバイスを活用した身体活動

量のデータは、1日を通したデータを採取していることが多く、また客観的なデータとして身体活動のパターンやピーク時刻を算出することが可能である。最近、黒澤らは成人における座位行動および身体活動のパターンに関するシステマティックレビューを報告している⁴⁵⁾。この中で、欧米や豪州を中心とした研究において座位行動や身体活動量を1時間ごとの身体活動量あるいは1日を3-4区分に分類して身体活動パターンを明らかにしている。また多くの先行研究では、1日の遅い時間帯で座位行動が多くなり、身体活動量が低下することが明らかにされており^{46,47)}、高齢者や慢性疾患のリスク因子を有するものでは正午以降の座位行動が長いなどの特徴も明らかになりつつある⁴⁶⁻⁴⁹⁾。一方で、座位行動あるいは身体活動パターンと健康アウトカムとの関連はほとんどみられない。Chomistekらは、高齢女性における1日の朝の活動量が低いものほど肥満リスクが高いことを明らかにしているが⁵⁰⁾、今後、朝に身体活動量を増やす介入や夕方以降に増加する座位行動を減らす介入を促し肥満や生活習慣病リスクにどのような影響を及ぼすかなどについて明らかにする必要があるだろう。

終わりに

本稿では、体内時計と運動・身体活動についての知見を紹介した。体内時計研究の発展に伴い、基礎研究のみならずヒトを対象とした実験研究や介入研究も多くなってきた。一方で、これらの知見を現場のトレーニングに取り入れて、競技に及ぼす影響を報告した研究や個々人の体内時計を考慮したうえで日々のトレーニングを実施しているヒトは少ないと考えられる。また健康の維持・増進の観点から、運動が体内時計に及ぼす影響あるいは

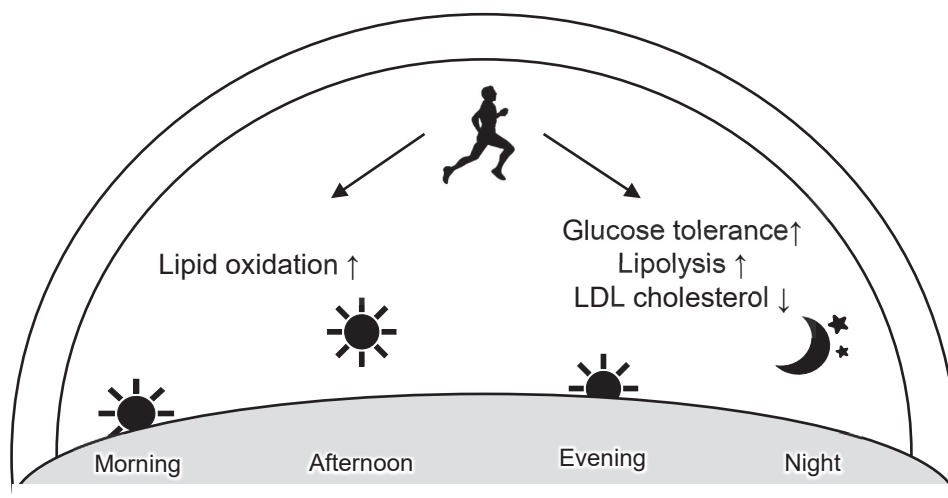


Fig. 3 Effects of exercise on the health parameters partially depend on the timing of exercise in human. Exercise in the morning increases lipid oxidation in the afternoon. On the other hand, exercise in the evening increases glucose tolerance and lipolysis and decreases LDL cholesterol levels. ↑: up-regulated, ↓: down-regulated 【文献番号32-37】

運動のタイミングが代謝や内分泌に及ぼす効果については明らかにされつつある。今後は、より中・長期的な運動介入の効果や生活習慣病あるいは加齢性疾患の予備軍などを対象とした研究が実施され、疾病予防から重症化予防に至るまで体内時計を活用した体力科学の発展が望まれる。

謝 辞

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究補助金(19H01089:研究代表者:柴田重信, 研究分担者:高橋将記)で実施されました。

利益相反自己申告: 申告すべきものはなし

著者の資格と著者貢献

高橋, 青山は、本原稿執筆にあたり執筆, 双方に確認, 修正を行い, 最終原稿を熟読した上で投稿を承認した。

引用文献

- 1) King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW, Takahashi JS. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 89: 641-653, 1997. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80245-7.
- 2) Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 330: 1349-1354, 2010. doi: 10.1126/science.1195027.
- 3) Aoyama S, Shibata S. Time-of-Day-Dependent Physiological Responses to Meal and Exercise. *Front Nutr* 7: 18, 2020. doi: 10.3389/fnut.2020.00018.
- 4) Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci* 67: 1-10, 2017. doi: 10.1007/s12576-016-0450-7.
- 5) Aoyama S, Shibata S. The Role of Circadian Rhythms in Muscular and Osseous Physiology and Their Regulation by Nutrition and Exercise. *Front Neurosci* 11: 63, 2017. doi: 10.3389/fnins.2017.00063.
- 6) Stokes T, Hector AJ, Morton RW, McGlory C, Phillips SM. Recent Perspectives Regarding the Role of Dietary Protein for the Promotion of Muscle Hypertrophy with Resistance Exercise Training. *Nutrients* 10: 2, 2018. doi: 10.3390/nut10020180.
- 7) Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, Aragon AA, Devries MC, Banfield L, Krieger JW, Phillips SM. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med* 52: 376-384, 2018. doi: 10.1136/bjsports-2017-097608.
- 8) Dyar KA, Hubert MJ, Mir AA, Ciciliot S, Lutter D, Greulich F, Quagliarini F, Kleinert M, Fischer K, Eichmann TO, Wright LE, Peña Paz MI, Casarin A, Pertegato V, Romanello V, Albiero M, Mazzucco S, Rizzuto R, Salvati L, Biolo G, Blaauw B, Schiaffino S, Uhlenhaut NH. Transcriptional programming of lipid and amino acid metabolism by the skeletal muscle circadian clock. *PLoS Biol* 16: e2005886, 2018. doi: 10.1371/journal.pbio.2005886.
- 9) Yamanaka Y, Honma S, Honma K. Scheduled exposures to a novel environment with a running-wheel differentially accelerate re-entrainment of mice peripheral clocks to new light-dark cycles. *Genes Cells* 13: 497-507, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01183.x.
- 10) Aoyama S, Kojima S, Sasaki K, Ishikawa R, Tanaka M, Shimoda T, Hattori Y, Aoki N, Takahashi K, Hirooka R, Takizawa M, Haraguchi A, Shibata S. Day-Night Oscillation of Atrogin1 and Timing-Dependent Preventive Effect of Weight-Bearing on Muscle Atrophy. *EBioMedicine* 37: 499-508, 2018. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.057.
- 11) van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FAJL, Jørgensen JA, Hoeks J, Schrauwen-Hinderling VB, Duez H, Lefebvre P, Schaper NC, Hesselink MKC, Staels B, Schrauwen P. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab* 5: 635-645, 2016. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012.
- 12) Zambon AC, McDearmon EL, Salomonis N, Vranizan KM, Johansen KL, Adey D, Takahashi JS, Schambelan M, Conklin BR. Time- and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle. *Genome Biol* 4: R61, 2003. doi: 10.1186/gb-2003-4-10-r61.
- 13) Kūusmaa M, Schumann M, Sedliak M, Kraemer WJ, Newton RU, Malinen JP, Nyman K, Häkkinen A, Häkkinen K. Effects of morning versus evening combined strength and endurance training on physical performance, muscle hypertrophy, and serum hormone concentrations. *Appl Physiol Nutr Metab* 41: 1285-1294, 2016. doi: 10.1139/apnm-2016-0271.
- 14) Abe T, Kazama R, Okauchi H, Oishi K. Food deprivation during active phase induces skeletal muscle atrophy via IGF-1 reduction in mice. *Arch Biochem Biophys* 677: 108160, 2019. doi: 10.1016/j.abb.2019.108160.
- 15) Aoyama S, Kojima S, Sasaki K, Shimoda T, Takahashi K, Hirooka R, Tahara Y, Shibata S. Effects of day-time feeding on murine skeletal muscle growth and synthesis. *J Nutr Intermed Metab* 17: 100099, 2019. doi: 10.1016/j.jnim.2019.100099.
- 16) Ishikawa-Takata K, Takimoto H. Current protein and amino acid intakes among Japanese people: Analysis of the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Geriatr Gerontol Int* 18: 723-731, 2018. doi: 10.1111/ggi.13239.
- 17) Mamerow MM, Mettler JA, English KL, Casperson SL, Arentson-Lantz E, Sheffield-Moore M, Layman DK, Paddon-Jones D. Dietary protein distribution

- positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *J Nutr* 144: 876–880, 2014. doi: 10.3945/jn.113.185280.
- 18) Chtourou H, Souissi N. The effect of training at a specific time of day: a review. *J Strength Cond Res* 26: 1984–2005, 2012. doi: 10.1519/JSC.0b013e31825770a7.
 - 19) Machado FS, Rodvalho GV, Coimbra CC. The time of day differently influences fatigue and locomotor activity: is body temperature a key factor? *Physiol Behav* 140: 8–14, 2015. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.11.069.
 - 20) Ezagouri S, Zwighaft Z, Sobel J, Baillieux S, Dautreleau S, Ladeux B, Golik M, Verges S, Asher G. Physiological and Molecular Dissection of Daily Variance in Exercise Capacity. *Cell Metab* 30: 78–91, 2019. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.012.
 - 21) Jordan SD, Kriebs A, Vaughan M, Duglan D, Fan W, Henriksson E, Huber AL, Papp SJ, Nguyen M, Afetian M, Downes M, Yu RT, Kralli A, Evans RM, Lamia KA. CRY1/2 Selectively Repress PPARdelta and Limit Exercise Capacity. *Cell Metab* 26: 243–255, 2017. doi: 10.1016/j.cmet.2017.06.002.
 - 22) Woldt E, Sebti Y, Solt LA, Duhem C, Lancel S, Eeckhoutte J, Hesselink MK, Paquet C, Delhay S, Shin Y, Kamenecka TM, Schaart G, Lefebvre P, Nevière R, Burris TP, Schrauwen P, Staels B, Duez H. Rev-erb-alpha modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* 19: 1039–1046, 2013. doi: 10.1038/nm.3213.
 - 23) Souissi N, Gauthier A, Sesboue B, Larue J, Davenne D. Effects of regular training at the same time of day on diurnal fluctuations in muscular performance. *J Sports Sci* 20: 929–937, 2002. doi: 10.1080/026404102320761813.
 - 24) Facer-Childs E, Brandstaetter R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Curr Biol* 25: 518–522, 2015. doi: 10.1016/j.cub.2014.12.036.
 - 25) Rae DE, Stephenson KJ, Roden LC. Factors to consider when assessing diurnal variation in sports performance: the influence of chronotype and habitual training time-of-day. *Eur J Appl Physiol* 115: 1339–1349, 2015. doi: 10.1007/s00421-015-3109-9.
 - 26) Wolff G, Esser KA. Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 44: 1663–1670, 2012. doi: 10.1249/MSS.0b013e318255cf4c.
 - 27) Sasaki H, Hattori Y, Ikeda Y, Kamagata M, Iwami S, Yasuda S, Tahara Y, Shibata S. Forced rather than voluntary exercise entrains peripheral clocks via a corticosterone/noradrenaline increase in PER2::LUC mice. *Sci Rep* 6: 27607, 2016. doi: 10.1038/srep27607.
 - 28) Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide SY, Honma S, Honma K. Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep–wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R681–691, 2010. doi: 10.1152/ajpregu.00345.2009.
 - 29) Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide SY, Honma S, Honma K. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep–wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307: R546–557, 2014. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2014.
 - 30) Nakao R, Yamamoto S, Horikawa K, Yasumoto Y, Nikawa T, Mukai C, Oishi K. Atypical expression of circadian clock genes in denervated mouse skeletal muscle. *Chronobiol Int* 32: 486–496, 2015. doi: 10.3109/07420528.2014.1003350.
 - 31) Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA. Circadian phase-delaying effects of bright light alone and combined with exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R259–266, 2002. doi: 10.1152/ajpregu.00473.2001.
 - 32) Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW, Van Cauter E. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol* 273: E536–542, 1997. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.3.E536.
 - 33) Tanaka Y, Ogata H, Kayaba M, Ando A, Park I, Yajima K, Araki A, Suzuki C, Osumi H, Zhang S, Ishihara A, Takahashi K, Shoda J, Nabekura Y, Satoh M, Tokuyama K. Effect of a single bout of exercise on clock gene expression in human leukocyte. *J Appl Physiol* 128: 847–854, 2020. doi: 10.1152/japphysiol.00891.2019.
 - 34) Takahashi M, Haraguchi A, Tahara Y, Aoki N, Fukazawa M, Tanisawa K, Ito T, Nakaoka T, Higuchi M, Shibata S. Positive association between physical activity and PER3 expression in older adults. *Sci Rep* 7: 39771, 2017. doi: 10.1038/srep39771.
 - 35) Haskell W, Lee IM, Pate R, Powell K, Blair S, Franklin B, Macera C, Heath G, Thompson P, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1423–1434, 2007. doi: 10.1249/mss.0b013e3180616b27.
 - 36) Sato S, Basse AL, Schöнке M, Chen S, Samad M, Altıntaş A, Laker RC, Dalbram E, Barrès R, Baldi P, Trebak JT, Zierath JR, Sassone-Corsi P. Time of Exercise Specifies the Impact on Muscle Metabolic Pathways and Systemic Energy Homeostasis. *Cell Metab* 30: 92–110, 2019. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.013.
 - 37) Iwayama K, Kawabuchi R, Nabekura Y, Kurihara R, Park I, Kobayashi M, Ogata H, Kayaba M, Omi N, Satoh M, Tokuyama K. Exercise before breakfast increases 24-h fat oxidation in female subjects. *PLoS One* 12: e0180472, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0180472.
 - 38) Iwayama K, Kurihara R, Nabekura Y, Kawabuchi R, Park I, Kobayashi M, Ogata H, Kayaba M, Satoh M, Tokuyama K. Exercise Increases 24-h Fat Oxidation Only When It Is Performed Before Breakfast. *EBioMedicine* 2: 2003–2009, 2015. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.10.029.

- 39) Kim HK, Konishi M, Takahashi M, Tabata H, Endo N, Numao S, Lee SK, Kim YH, Suzuki K, Sakamoto S. Effects of Acute Endurance Exercise Performed in the Morning and Evening on Inflammatory Cytokine and Metabolic Hormone Responses. *PLoS One* 10: e0137567, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0137567.
- 40) Lian XQ, Zhao D, Zhu M, Wang ZM, Gao W, Zhao H, Zhang DG, Yang ZJ, Wang LS. The influence of regular walking at different times of day on blood lipids and inflammatory markers in sedentary patients with coronary artery disease. *Prev Med* 58: 64-69, 2014. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.10.020.
- 41) Savikj M, Gabriel BM, Alm PS, Smith J, Caidahl K, Björnholm M, Fritz T, Krook A, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Afternoon exercise is more efficacious than morning exercise at improving blood glucose levels in individuals with type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 62: 233-237, 2019. doi: 10.1007/s00125-018-4767-z.
- 42) Takahashi M, Ozaki M, Kang MI, Sasaki H, Fukazawa M, Iwakami T, Lim PJ, Kim HK, Aoyama S, Shibata S. Effects of Meal Timing on Postprandial Glucose Metabolism and Blood Metabolites in Healthy Adults. *Nutrients* 10: 1763, 2018. doi: 10.3390/nul0111763.
- 43) Morris CJ, Yang JN, Garcia JL, Myers S, Bozzi I, Wang W, Buxton OM, Shea SA, Scheer FA. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: E2225-2234, 2015. doi: 10.1073/pnas.1418955112.
- 44) Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, Vallejo S. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol* 9: 619-624, 2015. doi: 10.1177/1932296814566233.
- 45) 黒澤 彩, 柴田 愛, 石井香織, 澤田 亨, 樋口 満, 岡 浩一朗: 成人における座位行動および身体活動の日内パターン - システムティックレビュー -, 運動疫学研究, 21: 5-19, 2019. doi: 10.24804/ree.21.5.
- 46) Davis MG, Fox KR, Hillsdon M, Sharp DJ, Coulson JC, Thompson JL. Objectively measured physical activity in a diverse sample of older urban UK adults. *Med Sci Sports Exerc* 43: 647-654, 2011. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181f36196.
- 47) Yerrakalva D, Cooper AJ, Westgate K, Khaw KT, Wareham NJ, Brage S, Griffin SJ, Wijndaele K. The descriptive epidemiology of the diurnal profile of bouts and breaks in sedentary time in older English adults. *Int J Epidemiol* 46: 1871-1881, 2017. doi: 10.1093/ije/dyx123.
- 48) Baruth M, Sharpe PA, Hutto B, Wilcox S, Warren TY. Patterns of sedentary behavior in overweight and obese women. *Ethn Dis* 23: 336-342, 2013.
- 49) Lynch BM, Boyle T, Winkler E, Occleston J, Courneya KS, Vallance JK. Patterns and correlates of accelerometer-assessed physical activity and sedentary time among colon cancer survivors. *Cancer Causes Control* 27: 59-68, 2016. doi: 10.1007/s10552-015-0683-4.
- 50) Chomistek AK, Shiroma EJ, Lee IM. The Relationship Between Time of Day of Physical Activity and Obesity in Older Women. *J Phys Act Health* 13: 416-418, 2016. doi: 10.1123/jpah.2015-0152.