体内時計を考慮した時間栄養学と時間運動学による健康づくり

栄養と運動による健康増進を時間軸で捉える

青山晋也^{*1,2}, 柴田重信^{*2}

^{*1} 早稲田大学重点領域研究機構, ^{*2} 早稲田大学先進理工学研究科

はじめに

哺乳類の睡眠・覚醒サイクルなど多くの生理機能には日内変動が存在することが古くから知られている。このような日内変動は時計遺伝子群によって構成される体内時計によって駆動されている。1971年にショウジョウバエにおいて羽化リズムの異常を示す変異体が発見され、13年後の1984年に最初の時計遺伝子 *Period (Per)* がクローニングされた。哺乳類では1997年に時計遺伝子 *Circadian locomotor output cycles kaput (Clock)* がクローニングされ、数十種の時計遺伝子が同定されている。これにより、体内時計の分子機構のみならず、体内時計がさまざまな生理機能の恒常性維持や疾病発症にかかわっていることが明らかとなってきた。

本稿では、体内時計を考慮した健康づくりについて、食事と運動による体内時計の調節効果と体内時計が生み出す生体リズムを利用した食事や運動の効果的なタイミングについて最近の知見を含めて述べる。

哺乳類の体内時計

1. 中枢時計と末梢時計

哺乳類の体内時計には、臓器間で階層が存在し、視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) はMaster Clock (中枢時計) と呼ばれ、そのほかの脳部位や末梢臓器の

体内時計をPeripheral Clock (末梢時計) と呼ぶ。個々の細胞は時計遺伝子の制御により自律的に1周期が約24時間のリズムを刻むが、外界からの刺激により細胞間や臓器間での時刻合わせ (同調と呼ぶ) を行う必要がある。同調を行う刺激として光は最も重要であり、光情報は網膜からSCNへ伝達され、中枢時計の同調が行われる。SCNが哺乳類において中枢時計であることは、SCNが破壊されたラットでは体温やホルモン分泌、行動リズムなど多くの生理機能のリズムが消失することや、SCNへの電気刺激が行動リズムをコントロールすることから明らかとなっている。中枢時計は自律神経系や内分泌系を通して、末梢時計を同調させることで、全身の体内時計の統制を行う。一方、末梢臓器では中枢時計からの同調作用に加え、光以外の刺激によっても同調される。たとえば、肝臓の体内時計では食餌が強い同調因子として働く。また、ストレスや運動などの刺激も末梢組織の体内時計において強い同調因子であることが知られている。

2. 時計遺伝子

体内時計は *Per*, *Cryptochrome (Cry)*, *Bain and muscle ARNT-like 1 (Bmal1)*, *Clock* といったコア時計遺伝子群の転写、翻訳を介したネガティブフィードバックループによって構成されており、これが1周期約24時間といったリズムを作り出すシステムとなっている。詳細についてはさまざまな論文や書籍で紹介されているのでこ

連載開始にあたって：体内時計研究—基礎から社会応用に向けて—

体内時計はほとんどの生物に見られる現象であり、体内時計を司る時計遺伝子の発見により、約一日を支配する時計の分子機構が明らかになってきたと同時に、ヒトの健康科学や農業生産への応用が活発になってきた。このような状況下で2017年にノーベル賞に「体内時計」の分野が選出された。体内時計は一日を支配するサーカディアンリズム（概日リズム）のみならず、短日や長日など日長測定的光周性リズム機構が存在する。そこで、本シリーズでは概日リズムの視点で、青山先生と柴田により「体内時計研究のさらなる発展でわかってきたこと」というテーマで、解説する。特に、時間栄養学の視点で、動物やヒトの体内時計影響を及ぼす食事・植物由来物質の作用について述べる。また、機能性表示食品や食品成分のもたらすたとえばメタボリックシンドローム予防作用に昼夜や朝夕の差があるか否かについて、体内動態学的視点からも述べる。最近の研究で、銀杏の葉に含まれるフラボノイドの含量が日内変動することから、夜間の収穫より昼間の収穫の方がフラボノイドの含量が高かったという。ところで、シフトワークに類した人工的な体内時計の制御により家畜の脂肪蓄積を制御できるかもしれない。このように農産物生産においても体内時計の性質を上手く利用することも重要である

う。従来、養鶏や菊の栽培など、光周性を利用した農産物の生産がおこなわれてきた。これらの現象論的なあるいは経験的な記述の背景にある分子機構を解明する研究が精力的に行われてきた。

動物の季節性変動を吉村先生らは洗練された季節適応能力をもつウズラをモデルとして、鳥類が頭の中で直接光を感知して、繁殖活動を開始する仕組みについて解説される。動物の日長測定には体内時計が関与しているので、光環境のみならず低分子化合物で体内時計を調節し、動物の繁殖の向上に貢献することを紹介していただく。

植物において農作物の栽培化の過程では時計遺伝子の変異が重要な役割を果たしているが、花成以外の多くの生理応答にも影響を与える懸念から、分子育種や成長調整剤による制御の対象として見られていなかった。小川先生と遠藤先生らの研究により、花成には維管束の概日時計だけを考慮し、維管束の概日時計の制御は花成制御のための有望な標的と考えられるようになってきた。そこで、概日時計による光周性花成制御メカニズムの最新の知見とともに、光周性花成の人為制御に対するさまざまな取組について紹介していただく。

（早稲田大学先進理工学研究科 柴田重信）

ここでは、概要にとどめるが、BMAL1とCLOCKのヘテロダイマーが*Per*および*Cry*の上流領域に存在するE-box配列に結合し、転写を促進する。翻訳されたPERおよびCRYは、その後リン酸化やユビキチン化など修飾を受けてCLOCKおよびBMAL1による自身の転写を抑制する（図1）。この周期が約24時間である。このコアループを形成する時計遺伝子以外にも、BMAL1とCLOCKは*Reverb*や*Ror*, *Dbp*, *Dec*のE-box配列に結合し、これら時計遺伝子の転写を促進する。REVERBやRORは*Bmal1*や*Clock*のROREを介して、これらの転写をそれぞれ、抑制または促進し、概日リズムの形成に関与する（図1）。

食事（餌）による体内時計の調節

中枢時計にとって光が重要な調節因子である一方で、肝臓や脂肪組織などの末梢時計においては、中枢時計からの刺激以外に、食事（餌）が挙げられる。夜行性のげっ歯類は12時間ごとの明暗サイクル下で飼育すると、暗期に摂食し、明期にはほとんど摂食しないといった概日リズムが見られ、摂食リズム自体も体内時計によって制御される。一方で、摂食行動が見られない明期のみに

強制的に食餌時刻を制限すると、自由給餌条件下と比較して、肝臓などの末梢臓器の時計遺伝子発現パターンは逆位相を示し、食餌が重要な同調因子であると考えられている。このような同調作用は中枢時計ではほとんど見られず、食餌による同調効果は末梢時計に限定される。マウスに非活動期である明期に給餌を行わせた直後に肝臓の*Per2*の一過的な発現増加が見られるが、インスリン分泌不全モデルであるストレプトゾトシン投与マウスでは、この増加は抑制される⁽¹⁾。反対に、インスリンの投与は*Per2*の発現を増加させることから、食餌による体内時計の同調機構としてインスリンの関与が考えられている。また、近年、インスリンシグナルの一部であるAKTのリン酸化によるPI3Kの活性化が起こると、PI3KとBMAL1の複合体が形成され、核外に排出されることで、BMAL1による*Dbp*の転写活性が一時的に抑制されることが示されている⁽²⁾。このようにインスリンシグナルと時計遺伝子のクロストークについても明らかになりつつあり、末梢時計の同調因子としてインスリンシグナルの重要性が明らかになっている。

一方で、先ほど述べたインスリン分泌不全モデルであるストレプトゾトシン投与マウスでは給餌による*Per2*の発現増加が抑制される一方で、その作用は完全には消

◇◇◇ コラム ◇◇◇

睡眠覚醒サイクルやホルモン分泌など、さまざまな生理現象が概日リズムを刻み、その分子基盤となっているのが時計遺伝子です。概日リズムは古くから知られていた現象ですが、そのメカニズムは長く不明でした。1970年代ショウジョウバエにおける変異体の発見から、13年後に最初の時計遺伝子がクローニングされ、体内時計の分子機構が徐々に明らかとなってきました。哺乳類の時計遺伝子は1997年に米国のTakahashiらによって発見され、Clockと命名されました。哺乳類の時計遺伝子の発見により、体内時計の分子機構が解明されていくと同時に、生体の恒常性を保つうえで体内時計は重要な因子であることもわかってきました。このような研究成果をヒトの健康増進に応用するため、最初に時間治療学や時間薬理学といった研究が盛んになってきました。たとえば、時間薬理学の分野ではコレステロールの合成や代謝には明瞭な日内変動が見られますが、スタチン系のコレステロール低下薬は、その日内変動に合わせて摂取することで効果的であることがわかっています。

また、投与タイミングだけでなく、体内時計を制御する薬剤の開発なども行われています。このような時刻依存的な効果や体内時計への作用は薬剤だけでなく、食品成分や栄養素でも考えられます。たとえば、夜食は太るといわれているように、夜間の食事が肥満につながるということが報告されており、この科学的根拠として体内時計の関与が考えられています。体内時計への作用では、夜間のカフェイン摂取が体内時計を遅らせることが動物実験のみならずヒトにおいても明らかとされてきています。また、朝食欠食者の増加が問題となっていますが、朝食は体内時計の時刻合わせ（リセット）を行ううえで非常に重要であることもわかってきました。当研究室では、このような体内時計により駆動されるさまざまな生体リズムを考慮した食事や運動の実施タイミングの評価や、食事や運動により体内時計をコントロールすることで、より効果的に健康増進を実現できるのではないかと考え、培養細胞や実験動物、ヒトを対象に日々研究を行っています。本稿では、哺乳類の食事や運動による体内時計の制御から、生理機能に対するそれらの実施時刻の影響について紹介します。

失しないことから、ほかの因子の関与についても考えられている⁽³⁾。近年、Oxyntomodulinと呼ばれる消化管ホルモンが同定され、食後の肝臓の時計遺伝子の同調にかかわることが報告されている⁽⁴⁾。また、食餌による体内時計のリセット効果においては、インスリン分泌を促す炭水化物の関与だけではなく、食餌タンパク質による時計遺伝子のリセット効果についても明らかになっており、IGF-1とグルカゴンの関与が報告されている⁽⁵⁾。

栄養素以外の食品成分も同定されており、たとえばカフェイン、シークワーサーなどの柑橘類に含まれるノビレチン、緑茶に含まれるエピガロカテキンガレートが体内時計に作用することが報告されている。カフェインについては、ヒトにおける作用も報告されている⁽⁶⁾。また、ノビレチンについては体内時計に作用する候補化合物の大規模スクリーニングによって明らかとされており、時計遺伝子の一つであるRORに結合し作用することが明らかとなっている⁽⁷⁾。

運動による体内時計の調節

運動にも体内時計を調節する作用もあることが報告されている⁽⁸⁾。この運動による体内時計調節に関する研究は主にマウスやラットといったげっ歯類を用いた研究が多く、*Per2*とルシフェラーゼの融合遺伝子が導入された

マウス（PER2::LUCマウス）がよく用いられる。実際には、運動などの刺激後にさまざまな組織を*ex vivo*でPER2::LUCの発光リズムをリアルタイムにモニターする手法や⁽⁹⁾、*in vivo* imaging systemを用いて生きたままPER2::LUCの発光値を測定する手法が用いられる⁽¹⁰⁾（図2）。前述のとおり、マウスは夜行性で、12:12時間の明暗サイクルで飼育した場合、暗期に多く動く活動リズムが観察され、体内時計が活動リズムを支配していることはよく知られている。そこで、普段は動いていない明期の時刻に習慣的かつ強制的に運動を行わせ、肺や骨格筋などの末梢組織を*ex vivo*で観察すると、PER2::LUCの発光リズムの位相が変化する⁽¹¹⁾。また、*in vivo* monitoring systemを用いた条件下においてもトレッドミルを用いてマウスに運動を負荷した場合、肝臓のPER2::LUCのリズムは前進することが報告されている⁽¹²⁾。このような運動による同調作用には食餌のタイミングも重要であり⁽¹³⁾、体内時計を調節するうえで、食事（餌）と運動の組み合わせが重要であると考えられる。

わずかではあるがヒトを対象とした研究においても運動や身体活動と体内時計の関係について報告がある。ヒトの下肢骨格筋を左右交互に一日6回4時間おきに生検し、時計遺伝子の発現を調べた報告では、マウス同様ヒトの骨格筋においても時計遺伝子はリズムミックスに発現していることが示されている⁽¹⁴⁾。また、レジスタンス運動

図1 ■ 時計遺伝子のネガティブフィードバックループ

BMAL1とCLOCKのヘテロダイマーはE-boxを介して*Per*や*Cry*の転写を促進する。翻訳されたPERおよびCRYはBMAL1とCLOCKによる自身の転写を阻害する（コアループ）。*Bmal1*と*Clock*の転写はROREを介してRORによって促進、REVERBによって阻害される。一方で、BMAL1とCLOCKのヘテロダイマーは*Reverb*や*Ror*の転写を促進し、相互作用する。RORE: ROR-responsive element

を行った骨格筋を生検したところ、時計遺伝子の発現量が変化し、ヒトにおいても運動による体内時計の調節作用の可能性を示している⁽¹⁵⁾。われわれは顎鬚の毛包細胞からRNAを抽出し、時計遺伝子*PER3*の発現リズムを評価した場合、高齢者では*PER3*の振幅（メリハリ）と中等度以上の強度の身体活動量の間に正の相関があり、身体活動と時計遺伝子の発現パターンの間には関係があることをヒトにおいても報告している⁽¹⁶⁾。

生体リズムを考慮した栄養学

実験動物を用いたCircadian Transcriptomeにより時計遺伝子以外の遺伝子の多くが概日リズムを示すことが明らかとなり、またリズムを示す遺伝子には組織特異性があることが知られている⁽¹⁷⁾。これは各組織の機能に

図2 ■ PER2::LUCマウスを用いた体内時計の評価

*Per2*と*Luciferase*の融合遺伝子をノックインしたマウスを用いて生体の体内時計を評価する。*Ex vivo*ではスライスされた組織をルシフェリン添加培地で培養し、数日間リアルタイムで発光値をモニターし、波形を評価する（左側）。*In vivo*ではルシフェリンをマウスに投与し、*in vivo* imaging装置で撮影する。これを1日数回繰り返し、各時刻の発光値データをプロットし評価する（右側）。

日内変動をもたせ、それぞれ都合のいい時間帯に生理機能を発揮させていると考えられる。こういったリズムを示す遺伝子の中には、栄養素の消化、吸収、代謝機能にかかわるものも多く、たとえば糖吸収のトランスポーターである*Sgt11*, *Glut2*, *Glut5*は小腸において遺伝子およびタンパク質レベルにおいて明瞭なリズムを示すことがげっ歯類で報告されている^(18, 19)。また耐糖能はマウスでは活動期初期に、ヒトでは朝に高いことが知られており⁽²⁰⁾、遺伝子レベルだけでなく、機能にも日内変動が存在する。ペプチドトランスポーターである*Pept1*も同様にリズム的な発現パターンを示し、この発現機構には時計遺伝子DBPが直接的に*Pept1*の転写リズムを誘導し、実際にペプチドの吸収能が時刻依存的であることも示されている^(21, 22)。これら動物実験の知見では、このようなトランスポーターの発現はいずれも活動期の初期に位相のピークを迎えることから、活動期に見られる摂食活動に先立ち栄養素の吸収能を調節していると推測できる。ほかにも、コレステロール代謝や脂肪酸代謝に

関する遺伝子はリズムを示すものが多いことが知られており、体内時計との関連が解明されている⁽²³⁾。たとえば *Ppar* などのマスターレギュレーターが時計遺伝子の直接的な支配下で制御されていることなどが挙げられる。一方で *PPARα* は *Bmal1* の上流に存在する PPRE 配列を介して *Bmal1* の発現を制御することから、脂質代謝と体内時計は相互作用していることがわかっている。このような研究成果から体内時計は栄養素の消化、吸収、代謝に日内変動をもたせ、効率よく栄養素の利用を行うように働きかけていると考えられる。

栄養素の代謝プロセスが日内変動を示すことや肝臓などの組織特異的な時計遺伝子改変マウスが代謝異常を示すことから、代謝リズムを考慮して摂取タイミングを考えることは重要であると考えられる。摂取時刻と代謝機能については高脂肪食モデルマウスを用いた研究においてよく調べられている。マウスに高脂肪食を摂取させると、摂取しない非活動期（明期）にも摂取するようになる。このようなマウスに摂取時刻を活動期である暗期にのみ制限すると、摂取エネルギーや活動量には変化がなくても、高脂肪食による体重増加や耐糖能異常が改善されることが数多く報告されている⁽²⁴⁾。健常なマウスでは呼吸商のデータなどから、糖や脂質の利用には明瞭な日内変動が見られるが、高脂肪食を自由摂取した場合はその変動が小さくなる。代謝や摂食の日内リズムを生み出すうえで体内時計の役割が大きいことから、食餌時刻を整えて、体内時計の乱れを防ぐことは非常に重要である。上述したノビレチンには、*RORα* に作用して体内時計リズムの乱れを防ぎ、高脂肪食による体重増加や糖代謝異常をも予防する⁽⁷⁾。近年、ヒトでも同様に代謝改善効果が報告されており⁽²⁵⁾、一日のなかで食事時刻を制限し、絶食と摂食のサイクルを一定に保つことが、代謝機能の維持、向上を目指すうえで重要であると考えられている。これらの報告から、少なくとも一日のなかで1回は長い絶食時刻をもつことの重要性がわかる。一方で、ヒトは一日3食を摂るように、各食事（餌）のなかでの栄養素の摂取パターンと代謝機能について見ると、マウスを一日2回食（活動期の初期と後期の2回）の制限給餌下で飼育し、片方のみ高脂肪食を与えるような条件で飼育した場合、初期に高脂肪食を与えた方が、後期に与えたマウスに比べて、体重の低下が観察されている⁽²⁶⁾。ヒトではカロリー制限による肥満の改善効果を朝食と夕食で比較した研究がある。この研究では、カロリー制限による肥満改善効果は、朝食でも夕食でも見られるが、その効果は夕食のカロリー制限の方が大きいことを示している⁽²⁷⁾。このように一日のなかでの食事の

摂取タイミングやカロリーの摂取バランスを考慮することは、より効果的な代謝機能の向上を目指すうえで重要であると考えられる。

運動のタイミングの健康効果について

運動のタイミング効果を解説する前に、運動パフォーマンスの日内変動について紹介したいと思う。*Clock* 変異マウスや *Reverba* ノックアウトマウスなどの時計遺伝子改変マウスの多くは筋力や持久力の低下が報告されており^(28, 29)、体内時計が運動機能を制御している可能性が知られている。ヒトでも筋力や持久力などの身体機能には日内変動があり、持久力などは朝から夕方にかけて高くなる⁽³⁰⁾。体温も同様の日内変動を示すことや体温の上昇による血流や代謝などへの影響から、運動パフォーマンスの日内変動には体温がかかわっている可能性が多くの論文で考察されている。また、身体機能の日内変動はクロノタイプ（朝型や夜型など）によっても異なる⁽³¹⁾。朝型や中間型、夜型のヒトを集めてさまざまな時間に持久力のテストを行った場合、朝は低く、夕方にピークを迎えて、夜には低くなるような時刻依存性が見られる。これをさらにクロノタイプごとに調べた場合、持久力テストのピーク時刻は、朝型のヒトでは昼から夕方、中間型は夕方、夜型は夕方から夜といったように異なっている。さらに夜型は、朝型や中間型と比べて、一日のなかでの変化率が大きく、朝の身体能力の低下が見られている。このような身体能力の日内変動は日々のトレーニングによってコントロールできることも報告されている⁽³²⁾。さきほども述べたように通常、持久力は朝に低く、夕方にかけて高まるようなリズムをもっている。このようなリズムに対して、朝にトレーニングを行うと、朝方の持久力が増加し、一日のなかでの持久力の変動は小さくなる。一方で、夕方にトレーニングを行った場合は、もとも高い夕方の持久力がさらに増加し、一日のなかでの変動は大きくなることが報告されている。これは日々のトレーニングの時間の違いによって、その効果は異なることを示している良い例である。

日本や米国の調査によると平日の運動は夕から夜にかけて行っている人が多く、朝に運動を行っているヒトは比較的少ないことが明らかとなっている。日々の身体活動の維持や運動習慣が筋機能に及ぼす影響はこれまでに多く報告されており、骨格筋への負荷は筋機能の維持、増強を目指すうえで重要であることは明白な一方で、その実施時刻の影響については不明な点が多いのが現状である。運動トレーニングのタイミング効果については、

運動内容や期間に依存するようだが、ヒトではトレーニングによる骨格筋量（筋横断面積）の増加はトレーニングの時刻によって異なり、夕方のレジスタンス運動が効果的であることが示されており⁽³³⁾、骨格筋の合成反応は時刻によって異なることが示唆されている。近年、われわれは後肢懸垂による筋萎縮モデルマウスを用いた研究において、リハビリ（骨格筋への過重負荷）のタイミングの違いにより、筋萎縮の予防効果が異なることを見いだしている。特に骨格筋の分解にかかわる *Atrogin-1* の日内変動に着目し、活動期初期（朝方）のリハビリが後肢懸垂による *Atrogin-1* の発現上昇を効果的に抑えることを示しており、運動などの骨格筋への刺激は骨格筋の分解反応にも時刻依存的に影響することを示している。このように効果的に運動を行うには時刻にも配慮することが重要であることが考えられる。

さいごに

時計遺伝子が発見されて以降、これまで謎であったさまざまな日内リズムを示す生理現象の分子機構が明らかとされてきている。本稿で述べた生体リズムを考慮した時間栄養学や時間運動学といった新しい分野の応用研究においては、タイミングによる違いが発見され始めたところで、そのメカニズムについては不明な点が多く、特に時計遺伝子とのリンクについてはほとんど明らかになっていないのが現状である。今後、栄養学や食品科学、スポーツ科学分野において、時間を視点に入れた研究が増えることで、さらなる発展を期待したい。

文献

- Y. Tahara, M. Otsuka, Y. Fuse, A. Hirao & S. Shibata: *J. Biol. Rhythms*, **26**, 230 (2011).
- F. Dang, X. Sun, X. Ma, R. Wu, D. Zhang, Y. Chen, Q. Xu, Y. Wu & Y. Liu: *Nat. Commun.*, **7**, 12696 (2016).
- K. Oishi, M. Kasamatsu & N. Ishida: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **317**, 2 (2004).
- D. Landgraf, A. H. Tsang, A. Leliavski, C. E. Koch, J. L. Barclay, D. J. Drucker & H. Oster: *eLife*, **4**, e06253 (2015).
- Y. Ikeda, M. Kamagata, M. Hirao, S. Yasuda, S. Iwami, H. Sasaki, M. Tsubosaka, Y. Hattori, A. Todoh, K. Tamura *et al.*: *EBioMedicine*, **28**, 210 (2018).
- T. M. Burke, R. R. Markwald, A. W. McHill, E. D. Chinoy, J. A. Snider, S. C. Bessman, C. M. Jung, J. S. O'Neill & K. P. Wright Jr.: *Sci. Transl. Med.*, **7**, 305 (2015).
- B. He, K. Nohara, N. Park, Y. S. Park, B. Guillory, Z. Zhao, J. M. Garcia, N. Koike, C. C. Lee, J. S. Takahashi *et al.*: *Cell Metab.*, **23**, 4 (2016).
- E. A. Schroder & K. A. Esser: *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **41**, 4 (2013).
- S. H. Yoo, S. Yamazaki, P. L. Lowrey, K. Shimomura, C. H. Ko, E. D. Buhr, S. M. Siepk, H. K. Hong, W. J. Oh, O. J. Yoo *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 15 (2004).
- Y. Tahara, H. Kuroda, K. Saito, Y. Nakajima, Y. Kubo, N. Ohnishi, Y. Seo, M. Otsuka, Y. Fuse, Y. Ohura *et al.*: *Curr. Biol.*, **22**, 11 (2012).
- G. Wolff & K. A. Esser: *Med. Sci. Sports Exerc.*, **44**, 9 (2012).
- H. Sasaki, Y. Hattori, Y. Ikeda, M. Kamagata, S. Iwami, S. Yasuda, Y. Tahara & S. Shibata: *Sci. Rep.*, **6**, 27607 (2016).
- H. Sasaki, T. Ohtsu, Y. Ikeda, M. Tsubosaka & S. Shibata: *Chronobiol. Int.*, **31**, 9 (2014).
- D. van Moorsel, J. Hansen, B. Havekes, F. A. Scheer, J. A. Jorgensen, J. Hoeks, V. B. Schrauwen-Hinderling, H. Duez, P. Lefebvre, N. C. Schaper *et al.*: *Mol. Metab.*, **5**, 8 (2016).
- A. C. Zambon, E. L. McDearmon, N. Salomonis, K. M. Vranizan, K. L. Johansen, D. Adey, J. S. Takahashi, M. Schambelan & B. R. Conklin: *Genome Biol.*, **4**, 10 (2003).
- M. Takahashi, A. Haraguchi, Y. Tahara, N. Aoki, M. Fukazawa, K. Tanisawa, T. Ito, T. Nakaoka, M. Higuchi & S. Shibata: *Sci. Rep.*, **7**, 39771 (2017).
- R. Zhang, N. F. Lahens, H. I. Ballance, M. E. Hughes & J. B. Hogenesch: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 45 (2014).
- J. Fatima, C. W. Iqbal, S. G. Houghton, M. S. Kasparek, J. A. Duenes, Y. Zheng & M. G. Sarr: *J. Gastrointest. Surg.*, **13**, 4 (2009).
- A. Balakrishnan, A. T. Stearns, J. Rounds, J. Irani, M. Gifford, D. B. Rhoads, S. W. Ashley & A. Tavakkolizadeh: *Surgery*, **143**, 6 (2008).
- C. J. Morris, J. N. Yang, J. I. Garcia, S. Myers, I. Bozzi, W. Wang, O. M. Buxton, S. A. Shea & F. A. Scheer: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 17 (2015).
- A. Okamura, S. Koyanagi, A. Dilxiat, N. Kusunose, J. J. Chen, N. Matsunaga, S. Shibata & S. Ohdo: *J. Biol. Chem.*, **289**, 36 (2014).
- H. Saito, T. Terada, J. Shimakura, T. Katsura & K. Inui: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **295**, 2 (2008).
- S. Panda: *Science*, **354**, 6315 (2016).
- A. Chaix, A. Zarrinpar, P. Miu & S. Panda: *Cell Metab.*, **20**, 991 (2014).
- E. F. Sutton, R. Beyl, K. S. Early, W. T. Cefalu, E. Ravussin & C. M. Peterson: *Cell Metab.*, **27**, 6 (2018).
- M. S. Bray, J. Y. Tsai, C. Villegas-Montoya, B. B. Boland, Z. Blasier, O. Egbejimi, M. Kueht & M. E. Young: *Int. J. Obes.*, **34**, 11 (2010).
- D. Jakubowicz, M. Barnea, J. Wainstein & O. Froy: *Obesity* (Silver Spring), **21**, 12 (2013).
- J. L. Andrews, X. Zhang, J. J. McCarthy, E. L. McDearmon, T. A. Hornberger, B. Russell, K. S. Campbell, S. Argogast, M. B. Reid, J. R. Walker *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 44 (2010).
- E. Woldt, Y. Sebt, L. A. Solt, C. Duhem, S. Lancel, J. Eeckhoutte, M. K. Hesselink, C. Paquet, S. Delhay, Y. Shin *et al.*: *Nat. Med.*, **19**, 8 (2013).
- H. Chtourou & N. Souissi: *J. Strength Cond. Res.*, **26**, 7 (2012).
- E. Facer-Childs & R. Brandstaetter: *Curr. Biol.*, **25**, 4 (2015).
- N. Souissi, A. Gauthier, B. Sesboue, J. Larue & D. Davenne: *J. Sports Sci.*, **20**, 11 (2002).
- M. Kuusmaa, M. Schumann, M. Sedliak, W. J. Kraemer, R. U. Newton, J. P. Malinen, K. Nyman, A. Hakkinen & K. Hakkinen: *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, **41**, 12 (2016).

プロフィール

青山 晋也 (Shinya AOYAMA)

＜略歴＞2009年近畿大学農学部食品栄養学科管理栄養士養成課程卒業／2011年同大学大学院農学研究科博士前期課程修了／2014年東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了／同年米国ウィスコンシン大学McArdleがん研究所博士研究員／2015年早稲田大学重点領域研究機構次席研究員／2016年同大学次席研究員（研究院助教）／2018年同大学次席研究員（研究院講師），現在に至る＜研究テーマと抱負＞栄養摂取と健康長寿について，特に一日のなかでの栄養素や食品成分の摂取パターン（タイミング）に注目した研究を行っている＜趣味＞ゴルフ

柴田 重信 (Shigenobu SHIBATA)

＜略歴＞1976年九州大学薬学部卒業／1981年同大学薬学研究科博士課程修了／1982年日本学術振興会奨励研究員／1983年九州大学薬学部助手／1986年ニューヨーク州立大学リサーチフェロー／1988年九州大学薬学部助手／1995年同大学薬学部助教授／同年早稲田大学人間科学部助教授／1996年同大学人間科学部教授／2003年同大学理工学部教授，現在に至る＜研究テーマと抱負＞時間栄養学と時間運動学の研究成果を健康長寿につなげる研究．個人ベースの体内時計にやさしい生活習慣の確立＜趣味＞花や野菜を育てること．テニス＜所属研究室ホームページ＞<https://www.waseda-shibatasa.com/>

Copyright © 2019 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.57.43