



# The Longevity Stack

Creatine · cold exposure · fasting · aerobic training · resistance training · melatonin

Mechanisms, human evidence, and hypotheses about what they do together

Research brief · 12 October 2026

Evidence is graded; speculation is labeled as speculation.

## At a glance

Six interventions, one question: what does each actually do, how good is the evidence in humans, and what might they do *together*? The short version is that the stack is not six equal pillars. Two of the six carry almost all of the hard-outcome evidence; the other four are better understood as modulators, each with a specific job and a specific way to go wrong.

### Five things worth knowing

- 1. Aerobic fitness and resistance training are the foundation.** Cardiorespiratory fitness has the steepest, most consistent mortality gradient in preventive medicine with no observed ceiling<sup>[1,2]</sup>; any resistance training is associated with roughly 15% lower all-cause mortality, with most of the benefit at only 30–60 minutes a week<sup>[3,4]</sup>.
- 2. Creatine is the best-evidenced supplement here, mostly for muscle.** The brain effects are real at the level of phosphocreatine, but the cognitive benefits in healthy adults are modest and mixed; the clearest signal is under energetic stress such as sleep loss<sup>[5--9]</sup>.
- 3. Cold and fasting are mostly metabolic and subjective stories.** Cold produces a large, brief nora-drenaline surge and small metabolic adaptations<sup>[10,13,14]</sup>. Time-restricted eating matches ordinary calorie restriction when calories are equated<sup>[19--21]</sup>, with a mechanistic case for more.
- 4. Melatonin is a clock signal, not a vitamin.** It has a clear job (timing), a plausible secondary job (mitochondrial antioxidant at higher doses), and an unresolved long-term safety signal in observational data<sup>[22]</sup>.
- 5. The interactions matter as much as the effects.** Post-lifting cold blunts hypertrophy<sup>[12]</sup>; antioxidant-dose melatonin near training may blunt training signals; and intensity, not fasting, drives the BDNF response<sup>[18]</sup>. Sequencing is a bigger lever than adding a seventh intervention.

|                     | Hard outcomes<br>(mortality)  | Cardiometabolic       | Muscle &<br>function   | Cognition<br>& mood     | Sleep &<br>circadian |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Aerobic training    | Strong cohorts                | RCTs + cohorts        | Modest                 | Moderate                | Moderate             |
| Resistance training | Cohorts ~15%                  | Good                  | Strong                 | Modest                  | Modest               |
| Creatine            | No data                       | Limited               | Strong                 | Small / mixed           | Stress / preclinical |
| Fasting / TRE       | Mostly mechanistic            | ≈ calorie restriction | Lean-mass risk         | Limited                 | Limited              |
| Cold exposure       | No data                       | Small; acclimation    | Blunts hypertrophy*    | Acute mood, short-lived | Anecdotal            |
| Melatonin           | Safety signal (observational) | Limited               | Next-day perf. (small) | Limited                 | Timing / onset       |

none / unknown

good (RCTs or large cohorts)

mechanistic or sparse human data

strong, consistent

modest / mixed

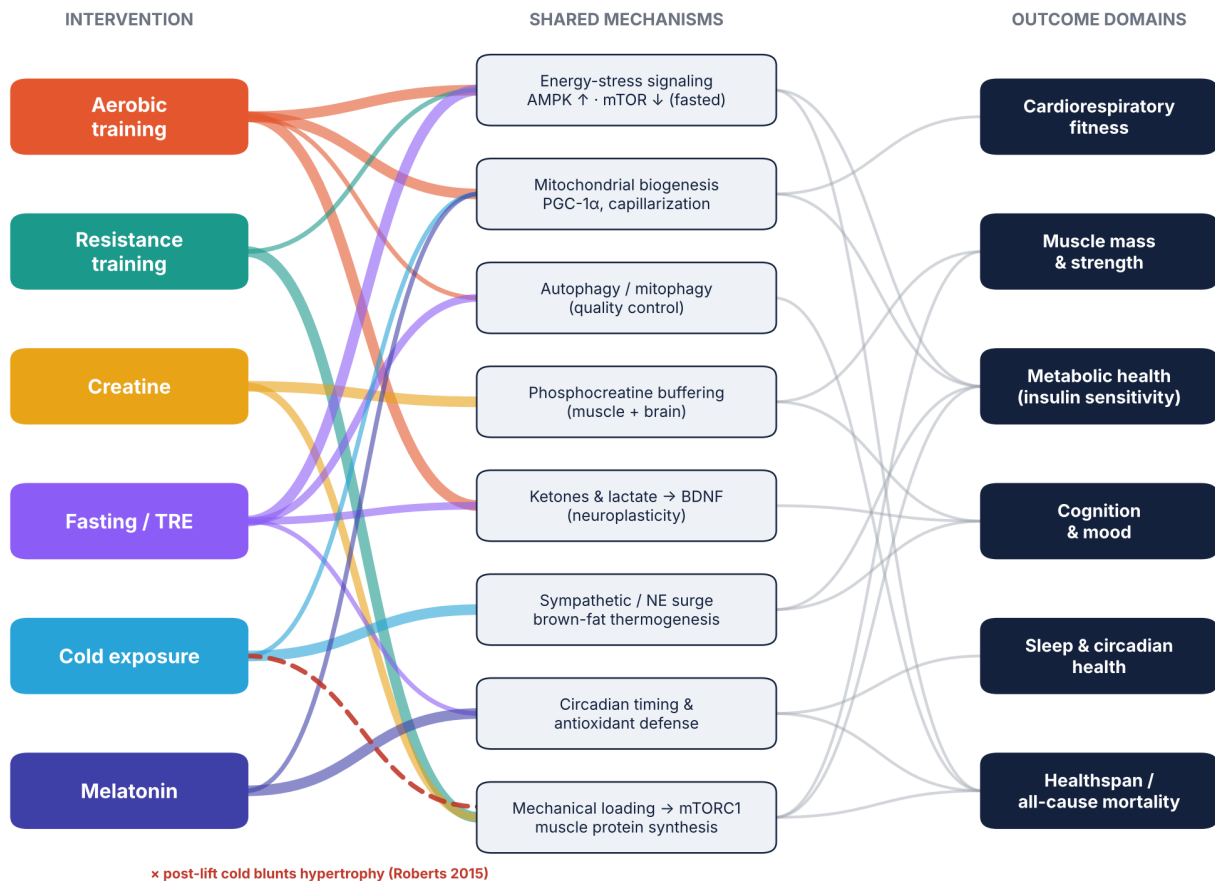
antagonism or safety signal

**Figure 1.** Evidence scorecard by outcome domain. Scores are my qualitative judgment of *human* evidence quality from the sources reviewed here, not a formal grading. \*Cold blunts hypertrophy specifically when applied after lifting.

**How to read this report.** Chapters 2--7 summarize each intervention and cite sources in square brackets (numbered in the reference list at the end; items marked † are cited second hand: I did not re-read the primary paper while writing this). Chapter 9 is deliberately speculative; each hypothesis carries two ratings: *mechanistic plausibility* and *human evidence for the combination*. The second is almost always low, because almost nobody has tested these combinations.

# 1 The shared mechanism map

The interventions look unrelated, but they converge on a small number of cellular and neural switches. Energy stress activates AMPK and, downstream, PGC-1 $\alpha$ , which drives mitochondrial biogenesis. Mechanical loading activates mTORC1 for muscle protein synthesis. Exercise and fasting both produce metabolites (lactate,  $\beta$ -hydroxybutyrate) that signal to the brain. Cold recruits the noradrenergic system, and melatonin sets the timing of the whole sequence. Figure 2 traces these paths.



Line thickness = strength of the mechanistic/human support (my qualitative judgment). Dashed red = antagonistic interaction.

**Figure 2.** From interventions to shared mechanisms to outcomes. Where several colored lines land on the same mechanism box, the interventions share that pathway, which is where synergy (and redundancy) is most likely to arise.

Two readings of this map are useful. First, **convergence cuts both ways**: inputs to a saturating node (AMPK/PGC-1 $\alpha$  is the obvious candidate) are likely to be sub-additive, so stacking several energy-stress signals will probably not multiply benefit. Second, the **one dashed line** (cold applied after lifting) is a reminder that some pairings are antagonistic at the level of a single pathway.

## 2 Aerobic training

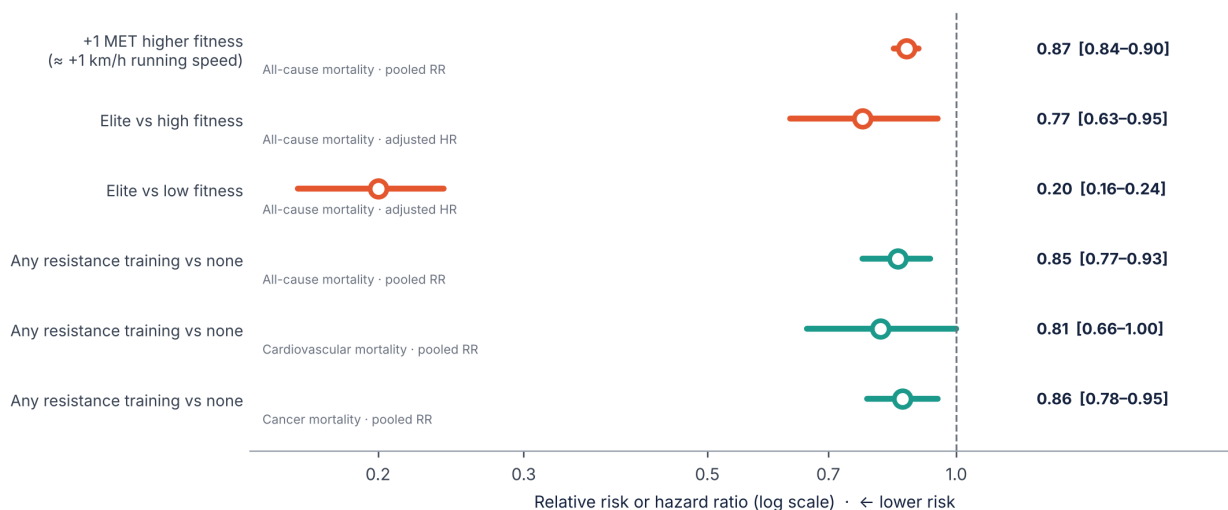
### Aerobic training

Builds the engine: stroke volume, capillaries, mitochondria. The strongest hard-outcome evidence in the stack.

**Mechanism.** Muscle contraction raises the AMP:ATP ratio and calcium flux, activating AMPK, p38 MAPK and CaMK. These converge on PGC-1 $\alpha$ , the master regulator of mitochondrial biogenesis, and promote capillarization. Centrally, repeated high cardiac output remodels the heart (stroke volume), the component of VO<sub>2</sub>max that declines most with age. In the brain, high-intensity exercise raises lactate, which signals through MCT transporters and SIRT1 to PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 and hippocampal *Bdnf* (rodent)<sup>[31]</sup>; prolonged exercise also raises  $\beta$ -hydroxybutyrate, which inhibits HDAC2/3 at the *Bdnf* promoter<sup>[17]</sup>.

#### Human evidence.

- In 122,007 patients undergoing treadmill testing, all-cause mortality fell stepwise with fitness, with **no upper limit of benefit**: elite versus low fitness adjusted HR 0.20 (0.16–0.24), elite versus high 0.77 (0.63–0.95). The risk of being in the lowest fitness group was comparable to or greater than smoking (aHR 1.41), coronary disease (1.29) and diabetes (1.40)<sup>[1]</sup>.
- A meta-analysis of 33 studies (102,980 participants) found each +1 MET of fitness (about +1 km/h running speed) was associated with 13% lower all-cause mortality and 15% lower CHD/CVD events; the low-fitness group (below about 7.9 METs) had a 70% higher risk of death than the high-fitness group<sup>[2]</sup>.
- Fitness is modifiable: a longitudinal cohort found that a 1 mL/kg/min higher change in VO<sub>2</sub>max over 11 years was associated with 9% lower mortality<sup>[34]</sup>.



**Figure 3.** Mortality associations for aerobic fitness (orange) and resistance training (green). These are observational associations from different comparisons (per-unit, extreme-vs-reference, any-vs-none), so rows are not directly comparable. Confounding (healthier people are fitter) is the standing caveat.

**Intensity versus volume.** Matched for total work, PGC-1 $\alpha$  induction was greater with higher intensity (Egan 2010<sup>[28]</sup>), and single-leg interval training beat continuous training for mitochondrial adaptation in the same subjects (MacInnis 2017<sup>[29]</sup>). But the dose-response is an inverted U: at the highest weekly volume of HIIT, healthy volunteers showed impaired mitochondrial function and glucose tolerance that partly recovered with tapering (Flockhart 2021<sup>[30]</sup>). Intensity is the more potent signal per minute, and the one that damages if overdosed; low-intensity volume is the way to add stimulus without paying that cost. This is the physiological logic of the polarized, roughly 80/20 pattern: most sessions at conversational pace (zone 2), one or two high-intensity sessions a week.

### Practical parameters from the literature (synthesis)

3–4 zone-2 sessions of 45–90 min below the first lactate threshold; 1 session of VO<sub>2</sub>max intervals (for example 4×4 min at 90–95% HRmax); hard cap of about 2 high-intensity sessions per week. Intervals are better done fed, because session quality is the point of them.

## 3 Resistance training

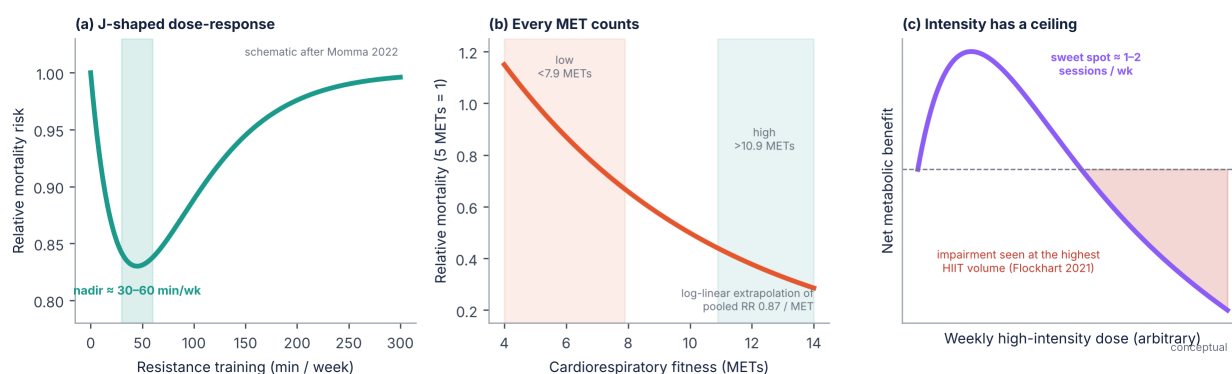
### Resistance training

Protects the organ that actually fails with age: skeletal muscle. Small dose, large return.

**Mechanism.** Mechanical tension and stretch activate mTORC1 (through PI3K/Akt and mechanosensors), satellite cells and ribosome biogenesis; the result is muscle protein synthesis that, repeated, becomes hypertrophy. High-force work is the only stimulus that reliably recruits type II fibres, which are preferentially lost with ageing. Muscle is also the largest insulin-stimulated glucose sink, so preserving it protects insulin sensitivity<sup>[4]</sup>.

#### Human evidence.

- A systematic review of 10 studies found any resistance training was associated with 15% lower all-cause mortality (RR 0.85, 0.77–0.93), 19% lower cardiovascular mortality (0.81, 0.66–1.00) and 14% lower cancer mortality (0.86, 0.78–0.95)<sup>[3]</sup>.
- A dose-response meta-analysis of 16 cohort studies found 10–17% lower risk of all-cause mortality, CVD, total cancer, diabetes and lung cancer, *independent of aerobic activity*. The relationship was J-shaped, with the largest reduction at about 30–60 minutes a week; the effect of much higher volumes was unclear<sup>[4]</sup>.
- Combined muscle-strengthening and aerobic activity was associated with a lower risk of all-cause, CVD and cancer mortality than either alone<sup>[4]</sup>.



**Figure 4.** Dose-response shapes. (a) and (c) are schematic illustrations of published findings (Momma 2022; Flockhart 2021), not data plots. (b) extrapolates the pooled risk ratio per MET log-linearly; the true curve is uncertain at the extremes.

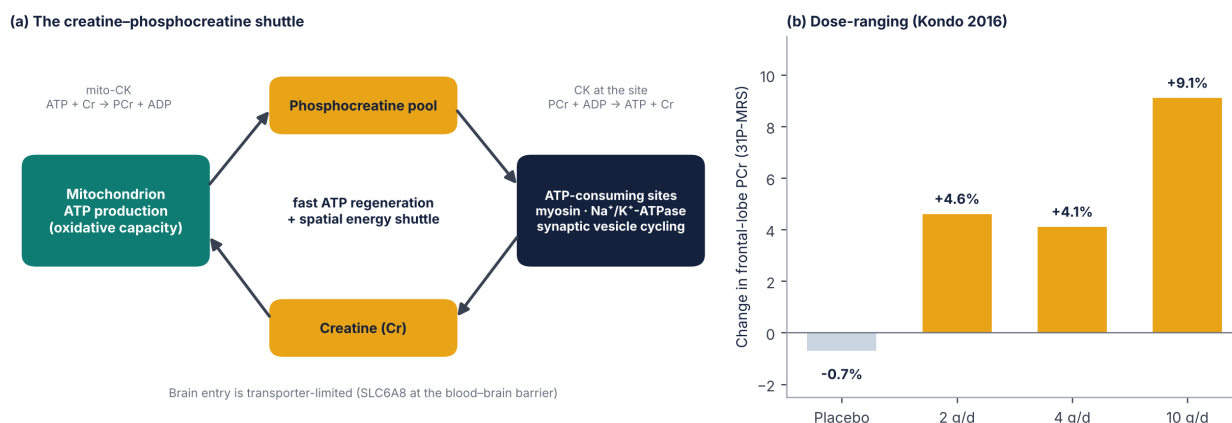
**Caveats.** All of this is observational; people who lift are different from people who do not, and the J-shape rests on few studies. Nevertheless, the dose is small enough, and the biological rationale strong enough, that the asymmetry favors doing it: two sessions a week covering all major muscle groups is the standard guideline.

## 4 Creatine

### Creatine

An energy buffer for muscle and brain. Strong for strength and lean mass; modest, context-dependent for cognition.

**Mechanism.** Phosphocreatine (PCr) regenerates ATP from ADP in milliseconds via creatine kinase and acts as a spatial shuttle between mitochondria and ATP-consuming sites (Figure 5). The brain uses the same system and synthesizes its own creatine, but uptake across the blood–brain barrier is transporter-limited (SLC6A8), which caps how far oral supplementation can raise brain levels.



**Figure 5.** (a) The creatine–PCr shuttle. (b) Change in frontal-lobe PCr by 31P-MRS across doses in the only randomized dose-ranging study (Kondo 2016†, adolescent females with treatment-resistant depression; small sample).<sup>[9]</sup>

### Human evidence.

- **Muscle and function.** A 2025 narrative review concluded that creatine monohydrate, primarily combined with exercise training, is safe and improves lean mass, regional muscle size, strength, bone area and thickness, and functional ability in older adults; it also reports effects on glucose kinetics, cognition and memory<sup>[5]</sup>.
- **Cognition, aging.** A systematic review of older adults found 5 of 6 studies reported a positive association with cognition, especially memory and attention, though the samples were small and mostly healthy<sup>[6]</sup>.
- **Cognition, mixed.** A Frontiers in Nutrition meta-analysis found benefit for memory, attention time and processing speed, with effects significant at ages 18–60 but not above 60<sup>[7]</sup>. Later commentary has flagged double-counting in some of the pooled meta-analyses, and the European Food Safety Authority rejected a cognitive claim in 2024 (second hand†); treat the healthy-adult cognition literature as small effects of uncertain size.
- **Under stress.** The most consistent signal is energetic stress. A single high dose (0.35 g/kg) during a night of sleep deprivation protected brain PCr/Pi and pH and improved processing speed (Gordji-Nejad 2024)<sup>[8]</sup>.
- **Brain dose.** Oral monohydrate raises brain total creatine roughly 5–10%; at 10 g/day, frontal PCr rose 9.1% versus a 0.7% fall on placebo<sup>[9]</sup>. Most protocols use 3–5 g/day for muscle; the brain studies above used 10–20 g/day.

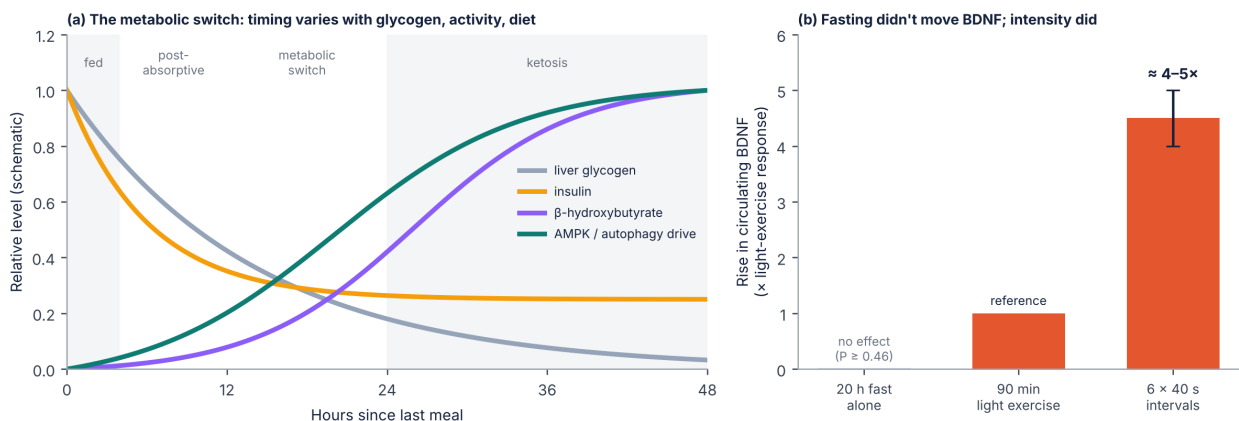
**Caveats and open questions.** Serum creatinine rises with supplementation without implying kidney injury (cystatin C is the cleaner marker if renal function matters). A 2026 mouse study reported that creatine promoted metastasis through a megakaryocyte–CKB–STAT5B pathway†<sup>[33]</sup>; this is preclinical and unreplicated in humans but is worth tracking. In rodents, creatine reduced sleep need and homeostatic sleep pressure (Dworak 2017†<sup>[32]</sup>); whether this matters in humans is unknown.

## 5 Fasting and time-restricted eating

### Fasting and time-restricted eating

Metabolic switching: lower insulin, higher ketones, an AMPK-leaning state. The mechanism is richer than the human outcome data.

**Mechanism.** As feeding stops, insulin falls, liver glycogen is drawn down, and ketone production rises (Figure 6a). Reduced glucose and amino acids lower mTOR activity and raise the AMP:ATP ratio, activating AMPK and autophagy.  $\beta$ -Hydroxybutyrate is both a neuronal fuel and a signaling molecule that induces *Bdnf*. The review that framed this as “intermittent metabolic switching” proposed BDNF, SIRT3 and PGC-1 $\alpha$  as key genes for neuroplasticity and stress resistance<sup>[16]</sup>.



**Figure 6.** (a) Schematic of the fasting transition; timing varies by person. (b) In 12 volunteers, 20 h of fasting raised ketones (about 9-fold more ketone delivery to the brain) but did not change circulating BDNF; six 40-second intervals raised it 4–5-fold more than light exercise did<sup>[18]</sup>.

### Human evidence.

- In a trial of 8-hour eating windows (early, late, or self-selected), all time-restricted groups lost more weight than habitual eaters at 12 weeks, and early and late groups maintained greater weight loss at 12 months, though only about 26% reported still practicing TRE at follow-up<sup>[19]</sup>.
- When calories were equated, time-restricted eating was no more effective than calorie restriction alone for weight loss in a randomized trial<sup>[20]</sup>, and a review of intermittent fasting versus calorie restriction concluded that both give similar cardiometabolic benefit<sup>[21]</sup>. The metabolic gain appears to track overall energy reduction more than timing.
- Neuroprotection and longevity claims rest mainly on animal studies and short human trials; reviews are explicit that animal mechanisms are not assumed to translate<sup>[16]</sup>.

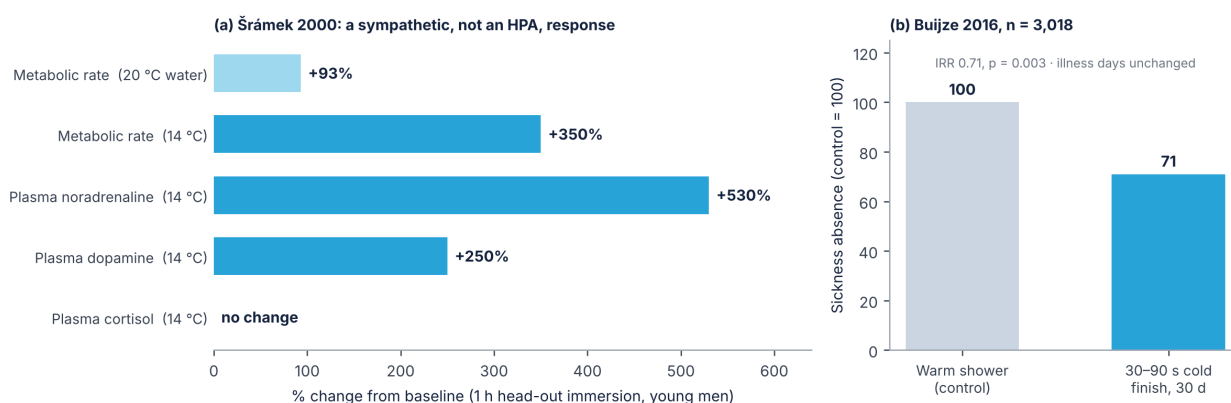
**Caveats.** Lean-mass preservation requires adequate protein inside the feeding window and resistance training. Fasting is inappropriate with a history of disordered eating, and needs medical input with insulin or sulfonylurea use, pregnancy, or low body weight.

## 6 Cold exposure

### Cold exposure

A sympathetic jolt and a small thermogenic adaptation. Good for alertness; antagonistic to lifting adaptations when mistimed.

**Mechanism.** Skin cold receptors drive sympathetic activation: noradrenaline rises sharply, vessels constrict, and shivering and non-shivering (brown-fat, UCP1-mediated) thermogenesis increase. Immersion at 14 °C for an hour raised metabolic rate 350%, plasma noradrenaline 530% and dopamine 250% without raising cortisol<sup>[10]</sup> (Figure 7a). The same group's earlier work found no significant dopamine rise, and these are peripheral plasma values, not brain dopamine, so brain-level claims go beyond the data.



**Figure 7.** (a) Acute physiological response to 1 h head-out immersion<sup>[10]</sup>. (b) The only large randomized trial of cold showering: 30, 60 or 90 s of cold at the end of a daily shower for 30 days reduced sickness absence 29%; there was no dose-response and illness days did not change<sup>[11]</sup>.

### Human evidence.

- **Illness and energy.** Participants in the shower trial felt ill just as often but missed less work, which the authors attributed to the invigorating effect; a small quality-of-life gain at 30 days faded by 90<sup>[11]</sup>.
- **Mood and stress.** A 2025 meta-analysis of 11 RCTs (n = 3,177) found stress was reduced only at 12 h after immersion, null at other timepoints, and inflammatory markers were acutely higher<sup>[15]</sup>.
- **Metabolism.** In people with active brown fat, 5–8 h of cold raised energy expenditure, glucose disposal and insulin sensitivity<sup>[13]</sup>; a 10-day mild-cold acclimation improved postprandial insulin sensitivity<sup>[14]</sup>. The brown-fat contribution is small, probably 1–5% of basal metabolic rate even after acclimation<sup>[34]</sup>, so cold is not a weight-loss tool.
- **Habituation.** After about 4–8 immersions the heart-rate and breathing response to the initial shock falls sharply<sup>[35]</sup>, which is the main safety adaptation.

**The recovery–adaptation paradox.** In a 12-week trial, 21 men who sat in 10 °C water after each lifting session gained less muscle mass and strength than those who did active recovery, with reduced p70S6K phosphorylation and satellite-cell activity<sup>[12]</sup>. Hot-water immersion did not show this penalty in the review literature. Cold is therefore best used away from lifting, or when speed of recovery matters more than growth.

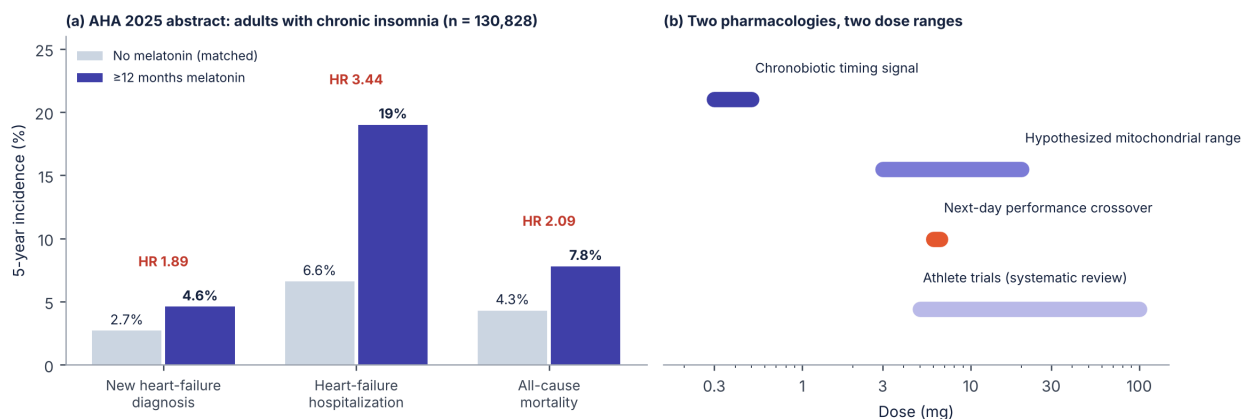
**Risks.** The cold-shock response (gasp, hyperventilation, arrhythmia) is most dangerous in the first minutes and in cold open water; people with cardiovascular disease should be cautious. Showers carry far less risk than immersion.

## 7 Melatonin

### Melatonin

A timing signal first, an antioxidant second, and a long-term safety question mark.

**Mechanism.** At low doses (about 0.3–0.5 mg) melatonin acts as a chronobiotic through MT1 and MT2 receptors, shifting the phase of the circadian clock according to when it is taken; it is a timing cue rather than a sedative. At higher doses it accumulates in mitochondria, scavenges reactive oxygen and nitrogen species, and is reported to support electron-transport function<sup>[26]</sup>. The two ranges are different pharmacologies (Figure 8b).



**Figure 8.** (a) Observational data from the AHA 2025 abstract (TriNetX electronic records, 65,414 users matched to 65,414 non-users)<sup>[22]</sup>. (b) Dose ranges used in different literatures; the hypothesized mitochondrial range is a second-hand figure†.

### Human evidence.

- **Exercise performance.** A meta-analysis of 19 RCTs (266 participants) found evening melatonin, with a gap of more than 6 hours before exercise, improved endurance and explosive power and reduced muscle damage markers<sup>[23]</sup>. In one crossover study, 6 mg at night improved next-day high-intensity performance and perceived recovery for up to 72 h<sup>[24]</sup>. A separate systematic review of highly trained athletes (doses 5–100 mg) found no improvement in strength, power or speed<sup>[25]</sup>.
- **Circadian effects of exercise.** One hour of evening exercise advanced circadian phase by about 30 minutes versus a delay of 25 minutes without exercise, so training time and melatonin time interact<sup>[27]</sup>.
- **Safety signal.** In adults with insomnia taking melatonin for 12 months or longer, 5-year incidence of heart failure was 4.6% versus 2.7% (HR 1.89), heart-failure hospitalization 19% versus 6.6% (HR 3.44), and all-cause mortality 7.8% versus 4.3% (HR 2.09)<sup>[22]</sup>. The authors stressed the study cannot show causation; likely confounders include insomnia severity and over-the-counter use of melatonin among controls, which electronic records cannot capture. An industry group's response noted decades of experience with low-dose, short-term use. This is a signal to track, not a verdict.

**Practical implication.** Low-dose, well-timed use matches the mechanism and the benign short-term record. Indefinite high-dose use in the evening is the pattern with the least supporting evidence and the one the new observational signal concerns.

## 8 Pairwise interactions

Fifteen pairs, color-coded. Only two earn the label “synergy” on current evidence (aerobic with resistance, resistance with creatine); one is a clear conflict (cold after lifting). Most of the remainder are timing problems, which are solvable.

|                     | Aerobic training                   | Resistance training               | Creatine                        | Fasting / TRE                   | Cold exposure                     | Melatonin                          |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Aerobic training    |                                    | Concurrent training<br>+          | Interval / sprint support<br>~  | Fasted Z2: more turnover<br>~   | Cold after endurance: mixed<br>!  | Evening exercise shifts clock<br>~ |
| Resistance training | Concurrent training<br>+           |                                   | Best-evidenced pairing<br>+     | Protein timing, lean mass<br>!  | Post-lift cold blunts growth<br>× | Antioxidant timing<br>!            |
| Creatine            | Interval / sprint support<br>~     | Best-evidenced pairing<br>+       |                                 | Dose inside feeding window<br>~ | No data<br>?                      | Sleep effects unknown<br>?         |
| Fasting / TRE       | Fasted Z2: more turnover<br>~      | Protein timing, lean mass<br>!    | Dose inside feeding window<br>~ |                                 | Hypoglycemia / shivering<br>!     | Keep away from meals<br>!          |
| Cold exposure       | Cold after endurance: mixed<br>!   | Post-lift cold blunts growth<br>× | No data<br>?                    | Hypoglycemia / shivering<br>!   |                                   | Late cold = arousal<br>!           |
| Melatonin           | Evening exercise shifts clock<br>~ | Antioxidant timing<br>!           | Sleep effects unknown<br>?      | Keep away from meals<br>!       | Late cold = arousal<br>!          |                                    |

+ synergy    
 ~ complementary / neutral    
 ! timing or safety caution    
 × conflict    
 ? no data

Figure 9. Interaction matrix (my synthesis). Symbols repeat the colors for black-and-white printing.

|                               |                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resistance + creatine</b>  | Best-evidenced pairing: lean mass and strength gains exceed training alone, especially in older adults <sup>[5]</sup> .                               |
| <b>Aerobic + resistance</b>   | Concurrent training is associated with lower mortality than either alone <sup>[4]</sup> ; interference is real but modest, and sequencing manages it. |
| <b>Resistance + cold</b>      | Post-lift cold blunts hypertrophy and anabolic signaling <sup>[12]</sup> . Separate by several hours or skip.                                         |
| <b>Resistance + melatonin</b> | Antioxidant doses near training may blunt the oxidative signals that drive adaptation (theoretical); keep melatonin away from training.               |
| <b>Fasting + melatonin</b>    | Circadian-phase effects on glucose handling are proposed <sup>[22]</sup> ; avoid taking melatonin close to meals.                                     |
| <b>Fasting + cold</b>         | Plausibly additive metabolic stress, with hypoglycemia, dizziness and shivering risks; untested.                                                      |
| <b>Creatine + fasting</b>     | Calorie-free, so timing is flexible; taking it with the first meal is a convenient default.                                                           |

## 9 Hypotheses: what might they do together?

### A caution before the speculation

Hazard ratios do not multiply. The fitness, strength, fasting and cold effects above come from different populations, outcomes and study types; stacking them arithmetically ( $“0.85 \times 0.87 \times …”$ ) would double-count shared pathways and confounding. Treat every hypothesis below as a testable guess, not a forecast. Ratings: left dots = mechanistic plausibility, right dots = human evidence for the *combination*.

### H1. Foundation plus modulators

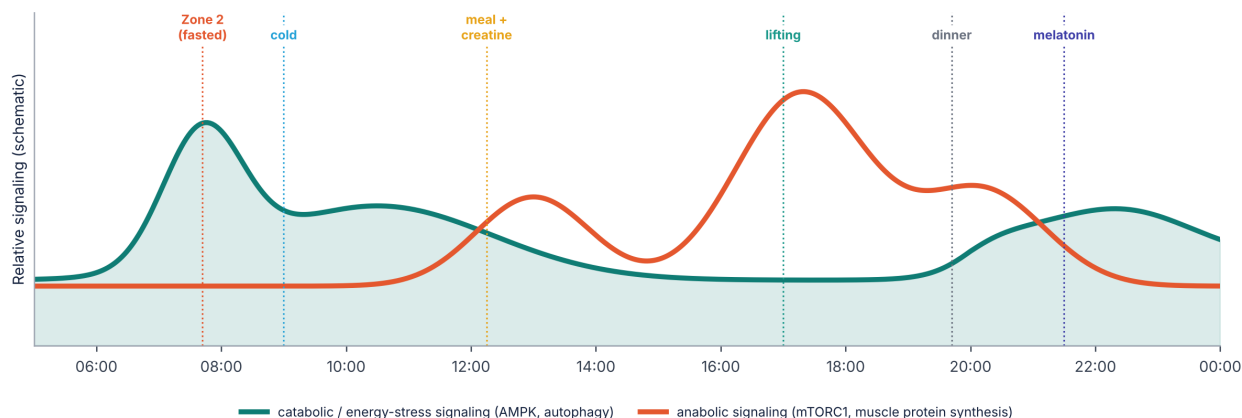
PLAUSIBILITY ●●●●● COMBINATION EVIDENCE ●●●○○

Aerobic fitness and muscle set the *ceilings* (VO<sub>2</sub>max, lean mass, strength) that dominate mortality data. Creatine, fasting, cold and melatonin act on the *approach to the ceiling*: training volume and recovery, metabolic flexibility, arousal, timing. **Prediction:** a person who adds all four modulators but under-trains the foundation will do worse than one who trains well and adds none. This is the hypothesis best supported by the effect-size comparison in this report.

### H2. Pulsatile signaling: alternate catabolic and anabolic states

PLAUSIBILITY ●●●●○ COMBINATION EVIDENCE ●●○○○

Fasting and zone-2 work push the cell toward AMPK, autophagy and mitochondrial turnover; feeding plus lifting (with creatine supporting training capacity) pushes toward mTORC1 and tissue building. Cycling the two within a day may give more of both than a constant fed state gives of either (Figure 10). **Prediction:** on a time-restricted schedule with adequate protein and lifting, lean mass is preserved while insulin sensitivity and markers of mitochondrial quality improve. **Against:** time-restricted eating alone does not beat calorie restriction when calories are matched<sup>[20]</sup>.



**Figure 10.** Conceptual signaling profile across a day (not measured data). Fasted low-intensity work lengthens the catabolic phase; the feeding window and lifting create the anabolic pulse.

### H3. Brain plasticity convergence

PLAUSIBILITY ●●●○○ COMBINATION EVIDENCE ●○○○○

Four inputs reach the same neural machinery by different routes: exercise intensity (lactate → BDNF), prolonged exercise or fasting ( $\beta$ -hydroxybutyrate → HDAC inhibition at *Bdnf*)<sup>[17,31]</sup>, noradrenergic arousal from cold, and a larger energetic reserve from creatine under stress<sup>[8]</sup>, with melatonin-protected sleep to consolidate. **Prediction:** learning scheduled shortly after intense exercise and followed by good sleep improves more than learning alone. **Against:** 20 h of fasting alone did not change circulating BDNF<sup>[18]</sup>; creatine effects in healthy adults are small<sup>[7]</sup>; cold's attention effects are mixed. Serum BDNF is also a poor proxy for brain BDNF. The convergence may mostly mean redundancy rather than addition.

#### H4. Thermo-metabolic additivity

PLAUSIBILITY ●●●●○ COMBINATION EVIDENCE ●○○○○

Cold acclimation recruits brown fat and improves insulin sensitivity modestly<sup>[13,14]</sup>; time-restricted eating improves glycemic control; aerobic training raises mitochondrial capacity. **Prediction:** the combination improves glucose disposal more than any one alone, with cold contributing the smallest share given brown fat's small energetic footprint<sup>[34]</sup>. **Test:** OGTT or clamp after 8–12 weeks.

#### H5. A circadian scaffold

PLAUSIBILITY ●●●●○ COMBINATION EVIDENCE ●●○○○

Three of the interventions are zeitgebers: timed exercise shifts the clock<sup>[27]</sup>, restricted feeding anchors peripheral clocks, and low-dose melatonin shifts phase by its timing. Aligned, they may reinforce each other; scattered, they may fight (late hard exercise delays; late cold arouses; late meals plus melatonin impair glucose handling). **The missing zeitgeber is morning light**, which is the strongest of all and is not on the list. **Prediction:** a consistent daily sequence beats the same interventions at random times.

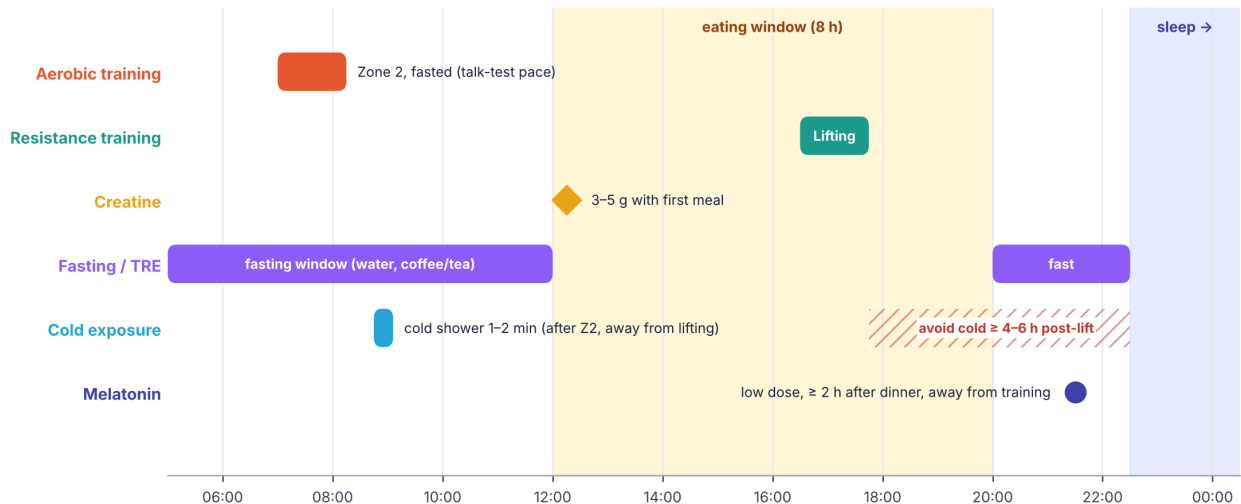
#### H6. The hormesis budget

PLAUSIBILITY ●●●●○ COMBINATION EVIDENCE ●●○○○

Cold, fasting, hard intervals and antioxidant dosing are all stressors that are beneficial in a window and harmful beyond it. The inverted U seen for HIIT volume<sup>[30]</sup> may apply to the *total* stress load. **Prediction:** resting heart rate, heart-rate variability and sleep quality drift before performance does, so they work as early warnings. **Rule of thumb:** place different stressors on different days or hours rather than stacking them.

## 10 A worked example: one possible day

The chart applies the interaction rules from Chapters 8–9. It is a template to adapt, not a prescription. Resistance and aerobic sessions are placed on separate occasions; cold is kept away from lifting; creatine rides with the first meal; melatonin is taken low-dose, well after the last meal and training.



**Figure 11.** Hypothetical lift-day template (16:8 eating window). On interval days the zone-2 slot would move to the afternoon, fed.

### Measuring whether it works

Each hypothesis predicts something measurable. A small dashboard turns the stack into an experiment:

| Domain           | Measure                                             | Why                                            |
|------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Aerobic capacity | VO <sub>2</sub> max or 12-min test; resting HR      | Strongest mortality gradient; every MET counts |
| Muscle           | Grip strength; DEXA lean mass; a fixed lift         | Function, not appearance, predicts outcomes    |
| Metabolic        | Fasting glucose, insulin, HbA1c; ApoB               | Tests H2 and H4                                |
| Recovery / load  | HRV, sleep duration and regularity                  | Early warning for H6; tests H5                 |
| Brain            | A repeatable cognitive test at a fixed time         | Tests H3 (noisy; use trends)                   |
| Safety           | Blood pressure, cystatin C if on creatine, symptoms | Catches the failure modes above                |

## 11 Limits of this report

- **Observational dominance.** Most hard-outcome data (fitness, resistance training, melatonin) are cohort studies; healthy-user bias and reverse causation apply in both directions.
- **Rodent dominance in the mechanisms.** Brain BDNF routes, creatine's signaling effects, and melatonin's mitochondrial actions are mostly animal or in vitro findings.
- **Combinations are untested.** Chapter 9 is reasoning, not evidence. The correct summary of the combined benefit is: plausible, probably partly redundant, probably more sensitive to timing than to inclusion.
- **Scores and diagrams are qualitative.** Scorecard grades, line thicknesses and schematic curves are my judgment, and several secondary sources were used where primary papers were paywalled.
- **Medical context.** Individual risks (cardiovascular disease, medications, history of eating disorders, mood

disorders, kidney disease) change the calculus; a clinician who knows the patient should have the final say.

## References

- [1] Mandsager K et al. Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw Open* 2018. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2707428
- [2] Kodama S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024--35. doi:10.1001/jama.2009.681
- [3] Resistance training and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2022. research.usq.edu.au/item/z02v2
- [4] Momma H et al. Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Sports Med* 2022.
- [5] Candow DG et al. Creatine monohydrate supplementation for older adults and clinical populations. *J Int Soc Sports Nutr* 2025. doi:10.1080/15502783.2025.25341
- [6] Creatine and cognition in aging: a systematic review of evidence in older adults. *Nutr Rev* 2025. PMID 40971619.
- [7] The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2024.
- [8] Gordji-Nejad A et al. Single dose creatine improves cognitive performance and induces changes in cerebral high energy phosphates during sleep deprivation. *Sci Rep* 2024.
- [9] Kondo DG et al. Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus MRS study of adolescent females with SSRI-resistant depression. *Amino Acids* 2016.\*
- [10] Šrámek P, Šimečková M, Janský L et al. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur J Appl Physiol* 2000. doi:10.1007/s004210050065
- [11] Buijze GA et al. The effect of cold showering on health and work: a randomized controlled trial. *PLOS ONE* 2016;11:e0161749. doi:10.1371/journal.pone.0161749
- [12] Roberts LA et al. Post-exercise cold water immersion attenuates acute anabolic signalling and long-term adaptations in muscle to strength training. *J Physiol* 2015;593:4285--301.
- [13] Chondronikola M et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014;63:4089--99.
- [14] Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014. PMC4207391.
- [15] Cain et al. Cold-water immersion and stress, mood and inflammation: meta-analysis of 11 RCTs. *PLOS ONE* 2025.\*
- [16] Mattson MP et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:63--80. PMC5913738
- [17] Sleiman SF et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *eLife* 2016. elifesciences.org/articles/15092
- [18] Fasting for 20 h does not affect exercise-induced increases in circulating BDNF in humans. *J Physiol*. pure.cardiffmet.ac.uk
- [19] Time-restricted eating (early, late, self-selected) with 12-month follow-up. *Clin Nutr*. theeducatedpatient.com
- [20] Liu D et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N Engl J Med* 2022.
- [21] Review of intermittent fasting versus calorie restriction on ageing-related outcomes. *Nutrients*. menshealth.com.au/intermittent-fasting-diets-longevity
- [22] Nnadi E et al. Long-term melatonin use for insomnia and heart failure risk. AHA Scientific Sessions 2025, abstract MP2306 (HealthDay coverage, 6 Nov 2025).
- [23] Timing-dependent effects of melatonin supplementation on exercise performance and exercise-induced muscle damage: systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2026. doi:10.3389/fnut.2026.1742464
- [24] Melatonin supplementation enhances next-day high-intensity exercise performance and recovery in trained males. *J Funct Morphol Kinesiol* 2025;13(6):190. mdpi.com/2075-4663/13/6/190
- [25] Impact of melatonin supplementation on sports performance and circulating biomarkers in highly trained athletes. *Nutrients* 2024;16:1011. PMC11013451
- [26] Kruk J et al. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci* 2021;71:27.
- [27] Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol*. pure.psu.edu
- [28] Egan B et al. Exercise intensity-dependent regulation of PGC-1 $\alpha$  mRNA abundance. *J Physiol* 2010.\*
- [29] MacInnis MJ et al. Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *J Physiol* 2017.\*
- [30] Flockhart M et al. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab* 2021.\*
- [31] El Hayek L et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal BDNF. *J Neurosci* 2019.\*
- [32] Dworak M et al. Creatine supplementation reduces sleep need and homeostatic sleep pressure in rats. *J Sleep Res* 2017.\*
- [33] Xie et al. Creatine promotes metastasis via megakaryocyte CKB--STAT5B signaling in mice. *Nat Commun* 2026.\*
- [34] Long-term change in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: a population-based study (VO<sub>2</sub>max measured by gas exchange). *Mayo Clin Proc* 2016. PMID 27444976. Also: Human brown adipose tissue: a decade later. PMC8360096.
- [35] Barwood MJ et al. Habituation to cold-water immersion: meta-analysis. 2024.\*

\* Cited second hand: I did not re-read the primary paper. Several secondary sources (news summaries, trade press) were used where primary articles were paywalled; verify exact figures against the primary papers before citing.



# 長寿スタック

クレアチン ・ 寒冷曝露 ・ 断食 ・ 有酸素運動 ・ 筋力トレーニング ・ メラトニン

作用機序、ヒトでの証拠、そしてそれらを併せたときに何が起こるかについての仮説

研究ノート ・ 2026年10月12日

証拠には等級をつけ、推測は推測と明記した。

## 要点

六つの介入について、一つの問いを立てる。それぞれは実際に何をするのか、ヒトでの証拠はどの程度確かか、そして併せたときに何が起こりうるのか。先に結論を述べると、このスタックは六本の等しい柱ではない。ハードアウトカムの証拠のほとんどは二つが担い、残る四つは調整役として理解するのがよい。それぞれに固有の役割があり、固有の失敗のしかたがある。

### 知っておくべき五つのこと

1. 有酸素の体力と筋力トレーニングが土台である。心肺体力は予防医学で最も急峻で一貫した死亡率の勾配を示し、効果の上限は観察されていない<sup>[1,2]</sup>。筋力トレーニングは何であれ全死亡の約15%低下と関連し、効果の大半は週30~60分で得られる<sup>[3,4]</sup>。
2. クレアチンはこの中で最も根拠の厚いサプリメントだが、効くのは主に筋である。脳ではホスホクレアチンの水準では効果が確かだが、健康な成人での認知への効果は小さく一貫しない。最も明確なシグナルは睡眠不足のようなエネルギー的ストレス下で見られる<sup>[5-9]</sup>。
3. 寒冷と断食は、主に代謝と主観の話である。寒冷は短時間の大きなノルアドレナリンの急増と、小さな代謝適応をもたらす<sup>[10,13,14]</sup>。時間制限食は、カロリーを揃えれば通常のカロリー制限と同等であり<sup>[19-21]</sup>、それ以上を期待する機序上の理由はある。
4. メラトニンはビタミンではなく、時計への信号である。明確な役割(タイミング)、もっともらしい二次的役割(高用量でのミトコンドリア抗酸化)、そして観察データにおける未解決の長期安全性シグナルがある<sup>[22]</sup>。
5. 相互作用は効果と同じくらい重要である。筋トレ後の寒冷は肥大を鈍らせる<sup>[12]</sup>。抗酸化用量のメラトニンを運動の近くで使うと、トレーニングの信号を鈍らせるかもしれない。BDNFの反応を動かすのは断食ではなく強度である<sup>[18]</sup>。七つ目の介入を足すより、順序のほうが大きくなる。

|          | ハードアウトカム<br>(死亡率) | 心血管・代謝       | 筋と機能           | 認知と気分        | 睡眠・<br>概日リズム  |
|----------|-------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| 有酸素運動    | 強い<br>コホート        | RCT+<br>コホート | 中程度            | 中程度          | 中程度           |
| 筋力トレーニング | コホート<br>-15%      | 良好           | 強い             | 中程度          | 中程度           |
| クレアチン    | データなし             | 限定的          | 強い             | 小さい/<br>一貫せず | ストレス下/<br>前臨床 |
| 断食・TRE   | 主に<br>機序          | ≈ カロリー<br>制限 | 除脂肪量<br>のリスク   | 限定的          | 限定的           |
| 寒冷曝露     | データなし             | 小さい;<br>順化   | 肥大を<br>鈍らせる*   | 急性の気分、<br>短期 | 体験談のみ         |
| メラトニン    | 安全性シグナル<br>(観察研究) | 限定的          | 翌日の成績<br>(小さい) | 限定的          | タイミング/<br>入眠  |

なし・不明

機序、またはヒトのデータが乏しい

中程度・一貫せず

良好(RCTまたは大規模コホート)

強く一貫

拮抗または安全性シグナル

図 1. アウトカム領域別の証拠スコアカード。スコアは、ここで検討した資料に基づくヒトでの証拠の質についての私の定性的な判断であり、正式な等級づけではない。\*寒冷が肥大を鈍らせるのは、筋トレの後に行った場合に限る。

**読み方。** 第2~7章は各介入を要約し、出典を角括弧で示す(番号は巻末の参考文献に対応する。†を付けたものは二次情報で引いており、執筆中に一次論文を読み直していない)。第9章は意図的に推測的な章であり、各仮説に二つの評価をつける。機序としての妥当性と、併用そのものに対するヒトでの証拠である。後者はほとんど常に低い。これらの組合せをまともに検証した例はほとんどないからである。

## 1 共通の機序の地図

これらの介入は無関係に見えるが、少数の細胞・神経のスイッチに収束する。エネルギーストレスはAMPKを活性化し、その下流でPGC-1 $\alpha$ を介してミトコンドリア新生を促す。力学的負荷は筋タンパク質合成のためにmTORC1を活性化する。運動と断食はどちらも、脳に信号を送る代謝物(乳酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)を生む。寒冷はノルアドレナリン系を動員し、メラトニンは一連の流れ全体のタイミングを決める。図2はこれらの経路をたどる。

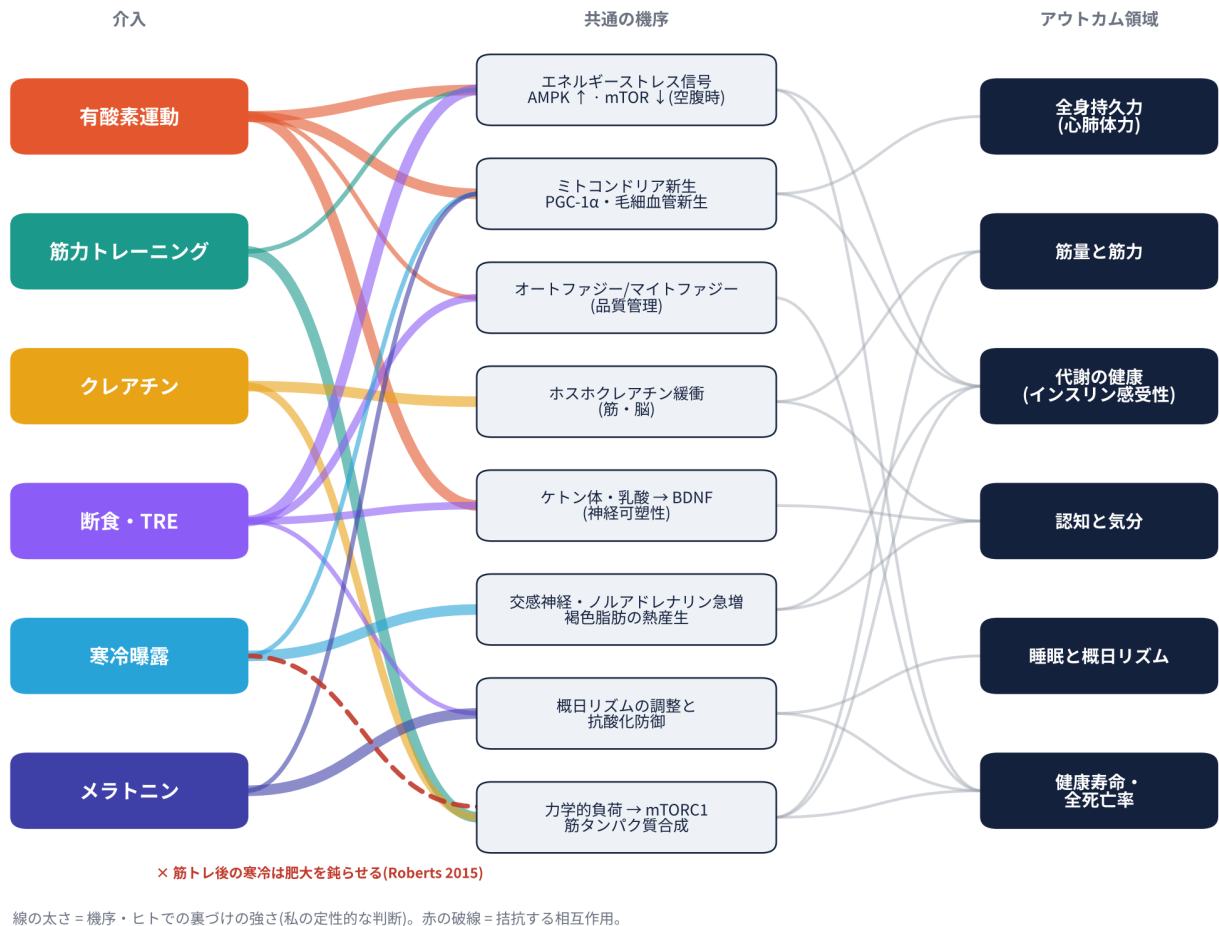


図 2. 介入から共通の機序、そしてアウトカムへ。複数の色の線が同じ機序の箱に着地するところでは、それらの介入が経路を共有しており、相乗(と重複)が最も起こりやすい。

この地図の読み方は二つ有用である。第一に、**収束は両刃である**。飽和する節点(AMPK/PGC-1 $\alpha$ が典型)への入力、おそらく加算を下回るため、エネルギーストレス信号を何本重ねても利益は掛け算にはならないだろう。第二に、**一本の破線(筋トレ後の寒冷)**は、組合せによっては単一の経路の水準で拮抗することを思い出させる。

## 2 有酸素トレーニング

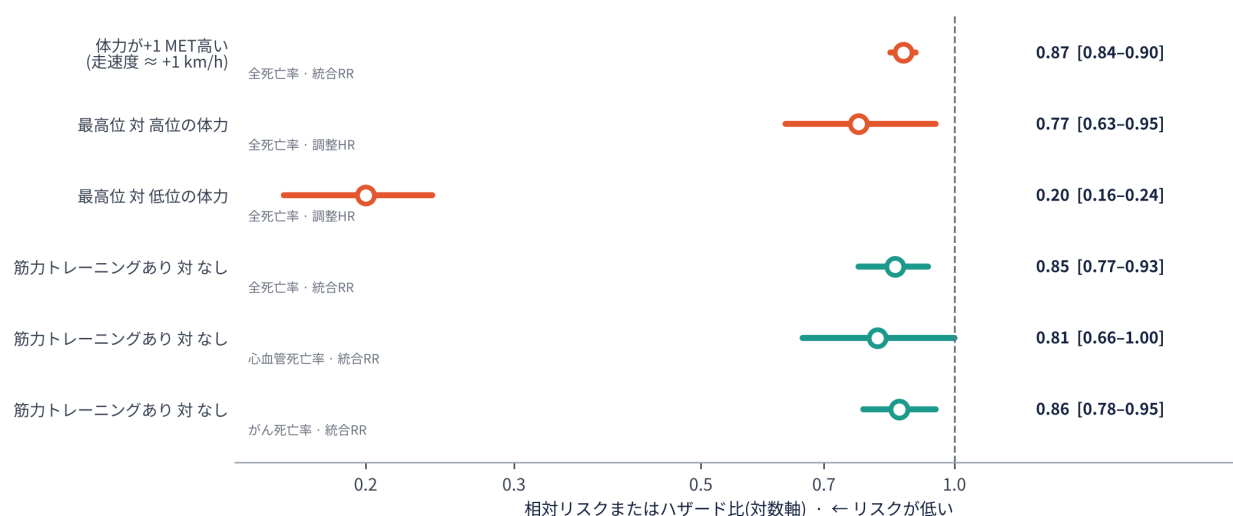
### 有酸素トレーニング

エンジンをつくる: 一回拍出量、毛細血管、ミトコンドリア。このスタックで最も強いハードアウトカムの証拠。

**機序。** 筋収縮はAMP:ATP比とカルシウム流入を高め、AMPK、p38 MAPK、CaMKを活性化する。これらはミトコンドリア新生の司令塔であるPGC-1 $\alpha$ に収束し、毛細血管新生を促す。中枢では、高い心拍出量の反復が心臓を作り変え(一回拍出量)、これは加齢で最も低下するVO<sub>2</sub>maxの成分である。脳では、高強度運動が乳酸を高め、乳酸はMCT輸送体とSIRT1を介してPGC-1 $\alpha$ /FNDC5と海馬のBdnf(げっ歯類)に信号を送る<sup>[31]</sup>。長時間の運動は $\beta$ -ヒドロキシ酪酸も高め、これはBdnfプロモーターでHDAC2/3を阻害する<sup>[17]</sup>。

**ヒトでの証拠。**

- ・トレッドミル検査を受けた122,007人で、全死亡は体力に応じて段階的に低下し、**効果に上限はなかった**。最高位と低位の体力の比較で調整HR 0.20(0.16–0.24)、最高位と高位の比較で0.77(0.63–0.95)。最低位の体力群に在ることのリスクは、喫煙(aHR 1.41)、冠動脈疾患(1.29)、糖尿病(1.40)と同等かそれ以上だった<sup>[1]</sup>。
- ・33研究(102,980人)のメタ解析では、体力が+1 MET(走速度で約+1 km/h)高いごとに全死亡が13%、CHD/CVDイベントが15%低く、低体力群(約7.9 MET未満)の死亡リスクは高体力群より70%高かった<sup>[2]</sup>。
- ・体力は変えられる。縦断コホートでは、11年間でVO<sub>2</sub>maxが1 mL/kg/min高く変化することは、死亡の9%低下と関連した<sup>[34]</sup>。



**図 3.** 有酸素の体力(橙)と筋力トレーニング(緑)の死亡率との関連。これらは比較の種類が異なる(単位あたり、両端の比較、あり対なし)観察上の関連であり、行同士は直接比較できない。交絡(健康な人ほど体力が高い)が常につきまとう注意点である。

**強度と量。** 総仕事量を揃えた場合、PGC-1 $\alpha$ の誘導は強度が高いほど大きく(Egan 2010†<sup>[28]</sup>)、同じ被験者で片足のインターバルトレーニングは持続的トレーニングよりミトコンドリア適応で優れていた(MacInnis 2017†<sup>[29]</sup>)。ただし用量反応は逆U字である。HIITの週あたりの量が最大のとき、健康なボランティアにミトコンドリア機能と耐糖能の低下が見られ、練習量を減らすと一部回復した(Flockhart 2021†<sup>[30]</sup>)。強度は一分あたりでは最も強力な信号であり、過量にすれば害をなす信号でもある。低強度の量は、その代償を払わずに刺激を増やす方法である。これが、おおむね80/20の二極化パターンの生理学的な論理である。大半のセッションは会話できるペース(ゾーン2)で、高強度は週に1、2回にとどめ

る。

#### 文献から導いた実践上のパラメータ(統合)

ゾーン2のセッションを週3~4回、各45~90分、第一乳酸閾値より下で。VO<sub>2</sub>maxのインターバルを週1回(例: 最大心拍数の90~95%で4分×4本)。高強度は週2回程度を上限とする。インターバルは、質こそが目的なので、食後に行うほうがよい。

### 3 筋力トレーニング

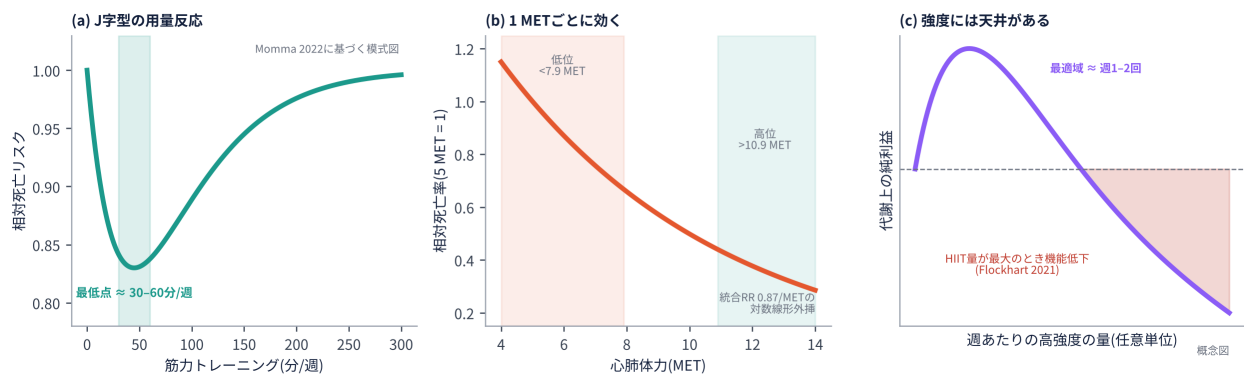
#### 筋力トレーニング

加齢で実際に壊れる臓器、骨格筋を守る。少ない用量で大きな見返り。

**機序。** 力学的張力と伸張が、mTORC1(PI3K/Aktと力学センサーを介して)、衛星細胞、リボソーム新生を活性化する。その結果が筋タンパク質合成であり、反復すれば肥大になる。高い力を要する運動は、加齢で選択的に失われるII型線維を確実に動員できる唯一の刺激である。筋はまたインスリンで刺激される最大のブドウ糖の吸収先でもあり、筋を保てばインスリン感受性が守られる<sup>[4]</sup>。

**ヒトでの証拠。**

- 10研究の系統的レビューでは、筋力トレーニングは何であれ、全死亡の15%低下(RR 0.85、0.77–0.93)、心血管死亡の19%低下(0.81、0.66–1.00)、がん死亡の14%低下(0.86、0.78–0.95)と関連した<sup>[3]</sup>。
- 16のコホート研究の用量反応メタ解析では、全死亡、CVD、がん全体、糖尿病、肺がんのリスクが10~17%低く、これは**有酸素運動とは独立**だった。関係はJ字型で、最大の低下は週およそ30~60分で見られ、はるかに多い量での効果は不明だった<sup>[4]</sup>。
- 筋力強化と有酸素の活動を併せると、どちらか一方よりも、全死亡、CVD、がん死亡のリスクが低かった<sup>[4]</sup>。



**図 4.** 用量反応の形。(a)と(c)は発表された知見(Momma 2022; Flockhart 2021)の模式図であり、データのプロットではない。(b)はMETあたりの統合リスク比を対数線形に外挿したもので、両端の真の曲線は不確かである。

**注意点。** すべて観察研究である。筋トレをする人はしない人と違うし、J字型は少数の研究に依っている。それでも、必要な量は十分に小さく、生物学的な根拠も十分に強いので、非対称性は「やる」側に傾く。主要な筋群すべてを対象に週2回、というのが標準的な指針である。

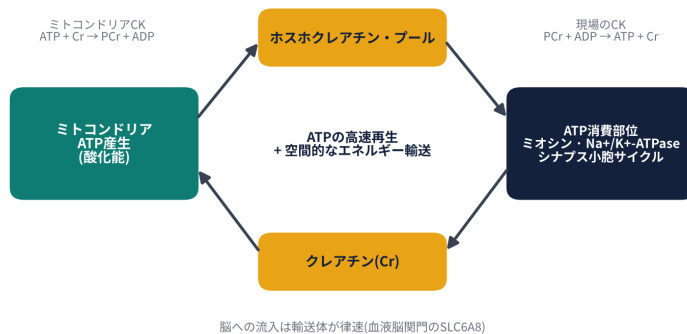
## 4 クレアチン

### クレアチン

筋と脳のエネルギー緩衝材。筋力と除脂肪量には強く、認知には控えめで文脈依存。

**機序。** ホスホクレアチン(PCr)は、クレアチンキナーゼによりミリ秒でADPからATPを再生し、ミトコンドリアとATP消費部位のあいだの空間的なシャトルとして働く(図5)。脳も同じ系を使い、自らクレアチンを合成するが、血液脳関門の通過は輸送体(SLC6A8)に律速され、経口摂取で脳内水準をどこまで上げられるかに上限がある。

(a) クレアチン-ホスホクレアチン・シャトル



(b) 用量設定(Kondo 2016)

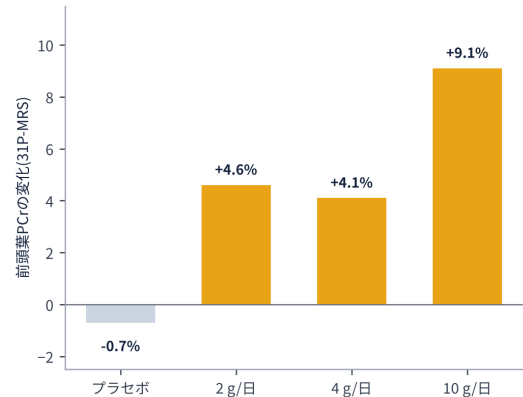


図 5. (a) クレアチン-PCrシャトル。(b) 用量設定を無作為化で調べた唯一の研究における、31P-MRSによる前頭葉PCrの変化(Kondo 2016†、治療抵抗性うつ病の青年女性、少数例)<sup>[9]</sup>。

### ヒトでの証拠。

- ・ **筋と機能。** 2025年のナラティブレビューは、クレアチン-水和物は、主に運動トレーニングと併用すると、高齢者で安全であり、除脂肪量、局所の筋サイズ、筋力、骨面積と骨厚、機能的能力を改善すると結論した。グルコース動態、認知、記憶への効果も報告している<sup>[5]</sup>。
- ・ **認知(加齢)。** 高齢者の系統的レビューでは、6研究中5研究が認知、特に記憶と注意との正の関連を報告したが、標本は小さく、大半が健康な人だった<sup>[6]</sup>。
- ・ **認知(まちまち)。** Frontiers in Nutritionのメタ解析は、記憶、注意時間、処理速度に利益を見だし、効果は18~60歳では有意で、60歳超では有意でなかった<sup>[7]</sup>。その後の論評は、統合メタ解析の一部で二重計上があると指摘し、欧州食品安全機関は2024年に認知に関する表示を認めなかった(二次情報†)。健康な成人の認知に関する文献は、大きさの不確かな小さな効果として扱うのがよい。
- ・ **ストレス下。** 最も一貫したシグナルはエネルギー的ストレス下にある。一晩の断眠中に高用量を1回(0.35 g/kg)与えると、脳のPCr/PiとpHが保たれ、処理速度が改善した(Gordji-Nejad 2024)<sup>[8]</sup>。
- ・ **脳への用量。** 経口-水和物は脳の総クレアチンをおよそ5~10%高める。10 g/日では前頭葉のPCrが9.1%上がり、プラセボでは0.7%下がった<sup>[9]</sup>。筋のための多くのプロトコルは3~5 g/日で、上記の脳の研究は10~20 g/日を用いた。

**注意点と未解決の問い。** 補給で血清クレアチニン上がるが、腎障害を意味しない(腎機能が問題になるときはシスタチンCのほうがきれいな指標である)。2026年のマウス研究は、クレアチンが巨核球-CKB-STAT5B経路を介して転移を促進したと報告した†<sup>[33]</sup>。前臨床であり、ヒトでは再現されていないが、追う価値はある。げっ歯類では、クレアチンが睡眠欲求とホメオスタシス性の睡眠圧を下げた(Dworak 2017†<sup>[32]</sup>)。ヒトで意味があるかは不明である。

## 5 断食と時間制限食

### 断食と時間制限食

代謝スイッチ: インスリン低下、ケトン上昇、AMPK寄りの状態。機序はヒトのアウトカムのデータより豊かである。

機序。摂食が止まるとインスリンが下がり、肝グリコーゲンが減り、ケトン産生が増える(図6a)。グルコースとアミノ酸が減るとmTOR活性が下がり、AMP:ATP比が上がって、AMPKとオートファジーが活性化する。 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は神経の燃料であると同時にBdnfを誘導する信号分子でもある。これを「間欠的な代謝スイッチ」と梓づけたレビューは、BDNF、SIRT3、PGC-1 $\alpha$ を神経可塑性とストレス抵抗性の鍵となる遺伝子として提案した<sup>[16]</sup>。

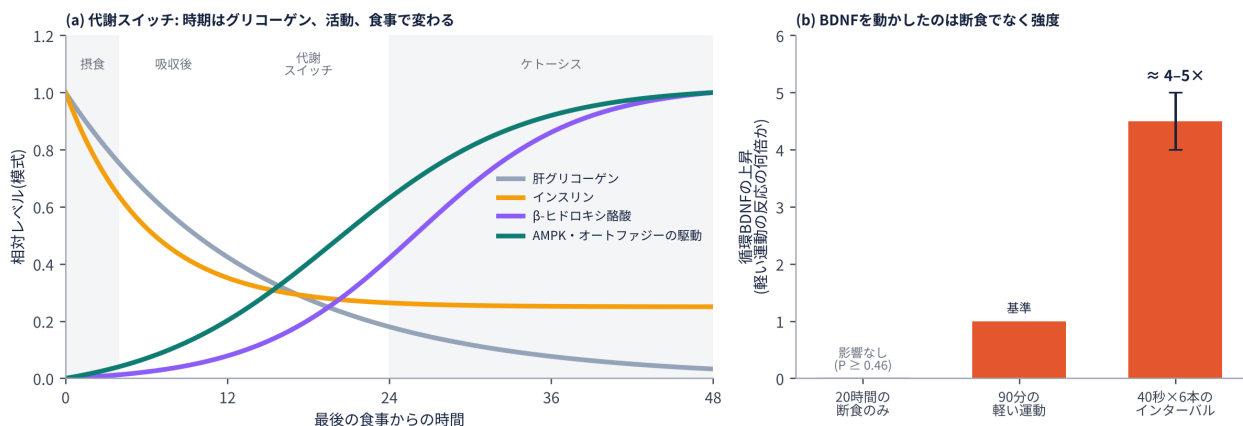


図 6. (a) 断食への移行の模式図。時期は人により異なる。(b) 12人のボランティアで、20時間の断食はケトンを上げた(脳へのケトン供給はおよそ9倍)が、循環BDNFは変えなかった。40秒のインターバルを6本行くと、軽い運動の4〜5倍上昇した<sup>[18]</sup>。

### ヒトでの証拠。

- ・ 8時間の摂食時間(早め、遅め、自己選択)の試験では、時間制限群はすべて12週で習慣的に食べる群より多く体重を減らし、早めと遅めの群は12か月でもより大きな減量を維持したが、追跡時点でTREを続けていたと答えたのは約26%にとどまった<sup>[19]</sup>。
- ・ カロリーを揃えると、時間制限食は無作為化試験でカロリー制限のみより減量効果が高くなく<sup>[20]</sup>、間欠的断食とカロリー制限を比較したレビューは、どちらも同程度の心血管代謝上の利益を与えると結論した<sup>[21]</sup>。代謝上の利得は、タイミングよりも総エネルギーの削減に沿うように見える。
- ・ 神経保護と寿命に関する主張は、主に動物研究と短期のヒト試験に基づいており、レビューは動物での機序がヒトにそのまま当てはまるとは想定しないと明言している<sup>[16]</sup>。

注意点。除脂肪量を保つには、摂食時間内の十分なタンパク質と筋力トレーニングが必要である。摂食障害の既往があるときは不適切で、インスリンやスルホニル尿素薬の使用、妊娠、低体重では医療者の関与が要る。

## 6 寒冷曝露

### 寒冷曝露

交感神経への一撃と、小さな熱産生適応。覚醒には良いが、時機を誤ると筋トレの適応に拮抗する。

**機序。**皮膚の冷受容器は交感神経を活性化する。ノルアドレナリンが急上昇し、血管が収縮し、震えと非震え(褐色脂肪、UCP1を介する)熱産生が増える。14℃での1時間の浸水は、コルチゾールを上げずに、代謝率を350%、血漿ノルアドレナリンを530%、ドーパミンを250%高めた<sup>[10]</sup>(図7a)。同じ研究グループの先行研究ではドーパミンの有意な上昇は見られず、これらは末梢の血漿値であって脳のドーパミンではないため、脳レベルの主張はデータを超えている。

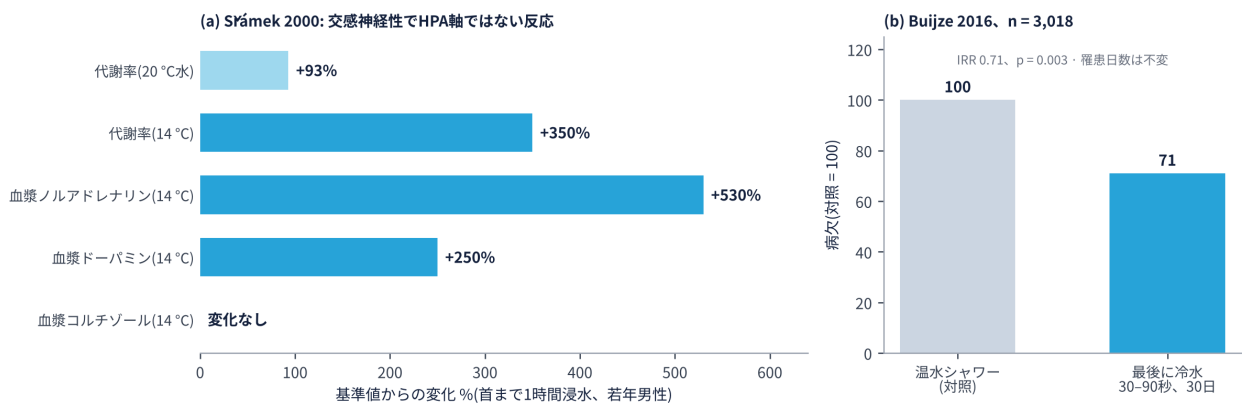


図 7. (a) 首までの1時間浸水に対する急性の生理反応<sup>[10]</sup>。(b) 冷水シャワーを調べた唯一の大規模無作為化試験: 毎日のシャワーの最後に30、60、90秒の冷水を30日間浴びると、病欠が29%減った。用量反応はなく、罹患日数は変わらなかった<sup>[11]</sup>。

### ヒトでの証拠。

- ・ **病気とエネルギー。** シャワー試験の参加者は、病気になる頻度は同じだったが仕事を休む回数は少なく、著者らはこれを活気づける効果によるとした。30日時点での小さな生活の質の改善は、90日までに消えた<sup>[11]</sup>。
- ・ **気分とストレス。** 2025年の11件のRCT(n = 3,177)のメタ解析では、ストレスが減ったのは浸水の12時間後のみで、他の時点では差がなく、炎症マーカーは急性には高かった<sup>[15]</sup>。
- ・ **代謝。** 褐色脂肪が活発な人では、5〜8時間の寒冷でエネルギー消費、グルコース処理、インスリン感受性が上がった<sup>[13]</sup>。10日間の軽い寒冷順化は食後のインスリン感受性を改善した<sup>[14]</sup>。褐色脂肪の寄与は、順化後でも基礎代謝のおそらく1〜5%と小さく<sup>[34]</sup>、寒冷は減量の道具ではない。
- ・ **慣れ。** およそ4〜8回の浸水の後、最初の衝撃に対する心拍と呼吸の反応は大きく下がり<sup>[35]</sup>、これが主要な安全面の適応である。

**回復と適応のパラドックス。** 12週間の試験で、筋トレのたびに10℃の水に浸かった男性21人は、積極的回復をした人より筋量と筋力の増加が小さく、p70S6Kのリン酸化と衛星細胞の活性も低下した<sup>[12]</sup>。温水浸水にはレビュー文献でこの不利は見られなかった。したがって寒冷は、筋トレから離して使うか、成長より回復の速さが重要なときに使うのが最善である。

**リスク。** 寒冷ショック反応(あえぎ、過換気、不整脈)は最初の数分と寒冷な屋外の水で最も危険であり、心血管疾患のある人は慎重であるべきだ。シャワーは浸水よりリスクがはるかに小さい。

## 7 メラトニン

### メラトニン

まず時計への信号、次に抗酸化物質、そして長期安全性の疑問符。

機序。低用量(約0.3~0.5 mg)では、メラトニンはMT1・MT2受容体を介する概日リズム調整因子として働き、服用時刻に応じて概日時計の位相をずらす。鎮静薬ではなく、タイミングの合図である。高用量ではミトコンドリアに蓄積し、活性酸素・窒素種を消去し、電子伝達の機能を支えると報告されている<sup>[26]</sup>。二つの範囲は別の薬理である(図8b)。

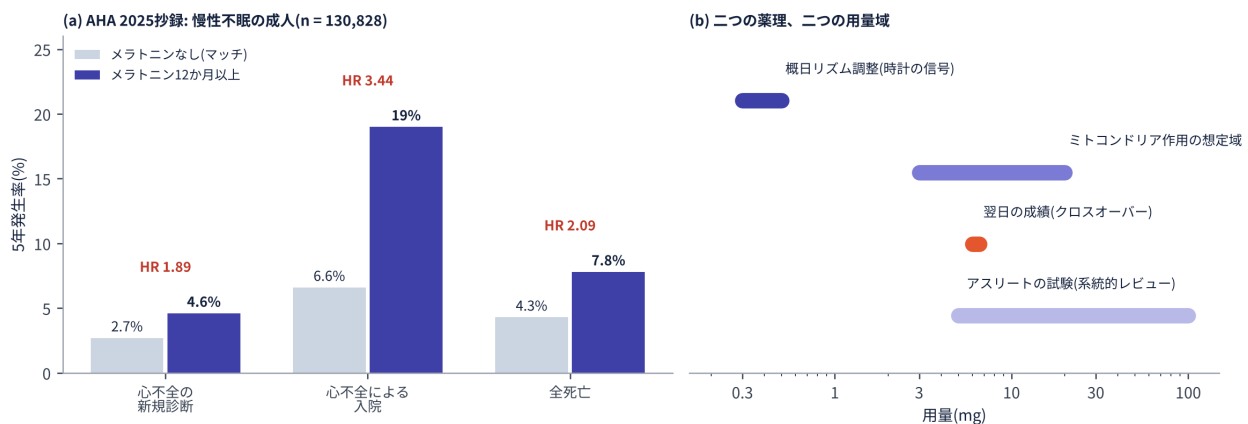


図 8. (a) AHA 2025抄録の観察データ(TriNetXの電子カルテ、65,414人の使用者を65,414人の非使用者とマッチ)<sup>[22]</sup>。(b) 各文献で使われた用量域。ミトコンドリア作用の想定域は二次情報の数値である。

### ヒトでの証拠。

- ・ **運動パフォーマンス。** 19件のRCT(266人)のメタ解析では、運動の6時間以上前に飲む夜のメラトニンが、持久力と瞬発力を改善し、筋損傷マーカーを減らした<sup>[23]</sup>。あるクロスオーバー研究では、夜の6 mgが翌日の高強度パフォーマンスと主観的回復を最長72時間改善した<sup>[24]</sup>。高度に鍛えたアスリート(用量5~100 mg)の別の系統的レビューでは、筋力、パワー、速度の改善は見られなかった<sup>[25]</sup>。
- ・ **運動の概日リズムへの影響。** 夕方の1時間の運動は、概日位相を約30分前進させた(運動なしでは25分後退)ので、トレーニングの時刻とメラトニンの時刻は互いに作用する<sup>[27]</sup>。
- ・ **安全性シグナル。** メラトニンを12か月以上使った不眠の成人では、5年間の心不全の発生率は4.6%対2.7%(HR 1.89)、心不全による入院は19%対6.6%(HR 3.44)、全死亡は7.8%対4.3%(HR 2.09)だった<sup>[22]</sup>。著者らは、この研究から因果関係は示せないと強調した。考えられる交絡には不眠の重症度と、対照群での市販のメラトニン使用があり、電子カルテでは捉えられない。業界団体は、低用量・短期使用の数十年の経験を挙げて反論した。これは追うべきシグナルであって、判決ではない。

実践上の含意。低用量を適切な時刻に使うことは、機序と、良好な短期の実績に合う。夜に高用量を無期限に使うのが最も裏づけが乏しいパターンであり、新しい観察上のシグナルが問題にしているのもそれである。

## 8 二つずつの相互作用

15の組合せを色分けした。現時点の証拠で「相乗」と呼べるのは二つだけ(有酸素と筋力、筋力とクレアチン)で、明確な拮抗が一つ(筋トレ後の寒冷)ある。残りの大半はタイミングの問題であり、解決できる。

|          | 有酸素運動                   | 筋力トレーニング                 | クレアチン                   | 断食・TRE               | 寒冷曝露                     | メラトニン               |
|----------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|
| 有酸素運動    |                         | 同時トレーニング<br>+            | インターバル/<br>スプリント支援<br>~ | 空腹Z2:<br>代謝回転増<br>~  | 持久運動後の寒冷:<br>一貫せず<br>!   | 夜の運動で<br>時計が動く<br>~ |
| 筋力トレーニング | 同時トレーニング<br>+           |                          | 最も根拠の<br>強い組合せ<br>+     | タンパク質の<br>タイミング<br>! | 筋トレ後の寒冷は<br>成長を鈍らせる<br>× | 抗酸化の<br>タイミング<br>!  |
| クレアチン    | インターバル/<br>スプリント支援<br>~ | 最も根拠の<br>強い組合せ<br>+      |                         | 摂食時間内に<br>服用<br>~    | データなし<br>?               | 睡眠への影響<br>不明<br>?   |
| 断食・TRE   | 空腹Z2:<br>代謝回転増<br>~     | タンパク質の<br>タイミング<br>!     | 摂食時間内に<br>服用<br>~       |                      | 低血糖・<br>震え<br>!          | 食事から<br>離す<br>!     |
| 寒冷曝露     | 持久運動後の寒冷:<br>一貫せず<br>!  | 筋トレ後の寒冷は<br>成長を鈍らせる<br>× | データなし<br>?              | 低血糖・<br>震え<br>!      |                          | 夜の寒冷=<br>覚醒<br>!    |
| メラトニン    | 夜の運動で<br>時計が動く<br>~     | 抗酸化の<br>タイミング<br>!       | 睡眠への影響<br>不明<br>?       | 食事から<br>離す<br>!      | 夜の寒冷=<br>覚醒<br>!         |                     |

+ 相乗    
 ~ 補完・中立    
 ! タイミング・安全性の注意    
 × 拮抗    
 ? データなし

図 9. 相互作用の行列(私の統合)。白黒印刷のため、色を記号でも繰り返している。

|          |                                                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------|
| 筋力+クレアチン | 最も根拠の強い組合せ。トレーニング単独より除脂肪量と筋力の伸びが大きく、特に高齢者で顕著 <sup>[5]</sup> 。         |
| 有酸素+筋力   | 併用するトレーニングは、どちらか一方より死亡率が低いと関連する <sup>[4]</sup> 。干渉は実在するが小さく、順序で管理できる。 |
| 筋力+寒冷    | 筋トレ後の寒冷は肥大と同化シグナルを鈍らせる <sup>[12]</sup> 。数時間あけるか、やめる。                  |
| 筋力+メラトニン | 抗酸化用量を運動の近くで使うと、適応を促す酸化シグナルを鈍らせるかもしれない(理論上)。メラトニンは運動から離す。             |
| 断食+メラトニン | 糖処理に対する概日位相の効果が提案されている <sup>[22]</sup> 。食事の近くでメラトニンを飲まない。             |
| 断食+寒冷    | 代謝ストレスが加算的になりうるが、低血糖、めまい、震えのリスクがあり、未検証。                               |
| クレアチン+断食 | カロリーがないのでタイミングは自由。最初の食事と一緒に飲むのが便利な既定。                                 |

## 9 仮説: 併せると何が起こるか

### 推測に入る前の注意

ハザード比は掛け算できない。上で述べた体力、筋力、断食、寒冷の効果は、異なる集団、アウトカム、研究デザインから来ている。それらを算術的に積み上げる(「 $0.85 \times 0.87 \times \dots$ 」)と、共有された経路と交絡を二重に数えることになる。以下の仮説はすべて、予測ではなく検証可能な推測として扱うこと。評価の見方: 左の点は機序としての妥当性、右の点は併用に対するヒトでの証拠。

### H1. 土台と調整役

妥当性 ●●●●● 併用の証拠 ●●●○○

有酸素の体力と筋は、死亡率データを支配する天井( $VO_2\max$ 、除脂肪量、筋力)を決める。クレアチン、断食、寒冷、メラトニンは天井への近づき方に作用する。トレーニングの量と回復、代謝の柔軟性、覚醒、タイミングである。予測: 四つの調整役をすべて加えても土台のトレーニングが足りない人は、よく鍛えて何も加えない人より成績が悪い。これは、本稿の効果量の比較が最もよく支持する仮説である。

### H2. 脈動する信号: 異化と同化の状態を交互に

妥当性 ●●●●○ 併用の証拠 ●●○○○

断食とゾーン2の運動は細胞をAMPK、オートファジー、ミトコンドリアの入れ替えへ傾け、摂食と筋トレ(クレアチンがトレーニング能力を支える)はmTORC1と組織の構築へ傾ける。一日の中でこの二つを循環させると、常に食後の状態にいるより、どちらについても多くを得られるかもしれない(図10)。予測: タンパク質が十分で筋トレをする時間制限食のもとでは、除脂肪量が保たれ、インスリン感受性とミトコンドリアの質の指標が改善する。反証: 時間制限食だけでは、カロリーを揃えるとカロリー制限に勝てない[20]。

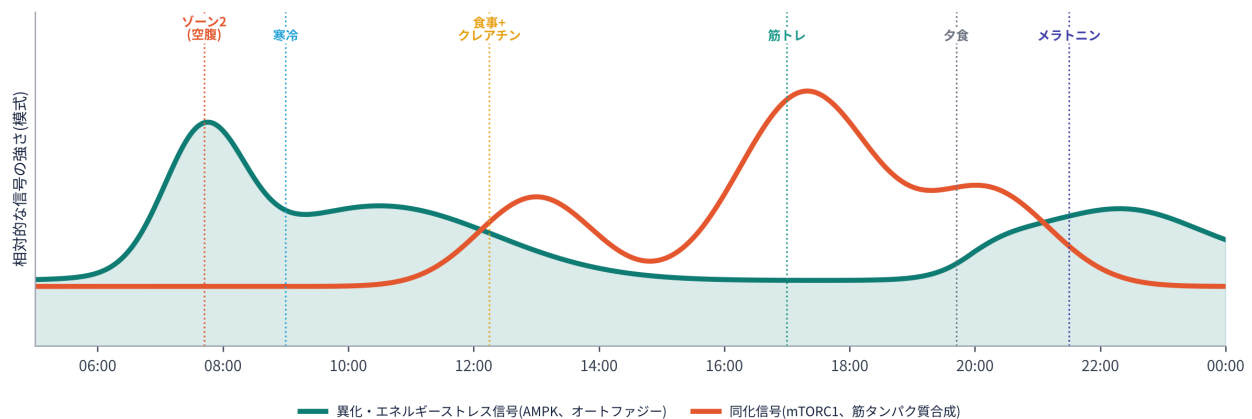


図 10. 一日を通した信号の概念的なプロファイル(測定データではない)。空腹時の低強度運動は異化期を延ばし、摂食時間と筋トレが同化の脈動をつくる。

### H3. 脳の可塑性の収束

妥当性 ●●●○○ 併用の証拠 ●○○○○

四つの入力、別々の経路で同じ神経機構に達する。運動強度(乳酸 → BDNF)、長時間の運動や断食( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸 → BdnfでのHDAC阻害)[17,31]、寒冷によるノルアドレナリン性の覚醒、ストレス下でクレアチンがもたらす大きなエネルギーの余力[8]、そしてそれらを定着させるメラトニンに守られた睡眠である。予測: 強い運動の直後に学習を行い、その後によく眠れば、学習だけの場合より成績が上がる。反証: 20時間の断食だけでは循環BDNFは変わらなかった[18]。健康な成人でのクレアチンの効果は小さい[7]。寒冷の注意への効果は一貫しない。また、血清BDNFは脳のBDNFの代用指標としては貧弱である。収束は、加算というより重複を意味するのかもしれない。

#### H4. 熱・代謝の加算性

妥当性 ●●●●○ 併用の証拠 ●○○○○

寒冷順化は褐色脂肪を動員してインスリン感受性をわずかに改善し<sup>[13,14]</sup>、時間制限食は血糖コントロールを改善し、有酸素トレーニングはミトコンドリア能力を高める。**予測:** 組合せは、どれか一つよりグルコース処理を改善するが、褐色脂肪のエネルギー的な小ささから<sup>[34]</sup>、寒冷の寄与は最も小さい。**検証:** 8~12週後のOGTTまたはクランプ。

#### H5. 概日リズムの足場

妥当性 ●●●●○ 併用の証拠 ●●○○○

介入のうち三つは同調因子(zeitgeber)である。タイミングを選んだ運動は時計をずらし<sup>[27]</sup>、制限された摂食は末梢時計を固定し、低用量のメラトニンは服用時刻で位相をずらす。揃えれば互いを強め、ばらければ互いに争うかもしれない(遅い時間の激しい運動は後退させ、遅い寒冷は覚醒させ、遅い食事とメラトニンの組合せは糖処理を損なう)。欠けている同調因子は朝の光であり、すべての中で最強なのにリストにない。**予測:** 毎日一定の順序で行うほうが、同じ介入をばらばらの時刻に行うより優れる。

#### H6. ホルメシスの予算

妥当性 ●●●●○ 併用の証拠 ●●○○○

寒冷、断食、激しいインターバル、抗酸化用量は、いずれもある範囲では有益で、それを超えると有害なストレスである。HIITの量で見られた逆U字<sup>[30]</sup>は、総ストレス負荷にも当てはまるかもしれない。**予測:** 安静時心拍数、心拍変動、睡眠の質は、パフォーマンスより先にずれるので、早期警報として働く。**経験則:** 異なるストレスは、重ねずに別の日や別の時間に置く。

## 10 具体例: ある一日

この図は、第8～9章の相互作用の規則を当てはめたものである。調整して使う雛形であり、処方ではない。筋力と有酸素のセッションは別の機会に置き、寒冷は筋トレから離し、クレアチンは最初の食事と一緒にし、メラトニンは最後の食事とトレーニングの十分後に低用量で飲む。

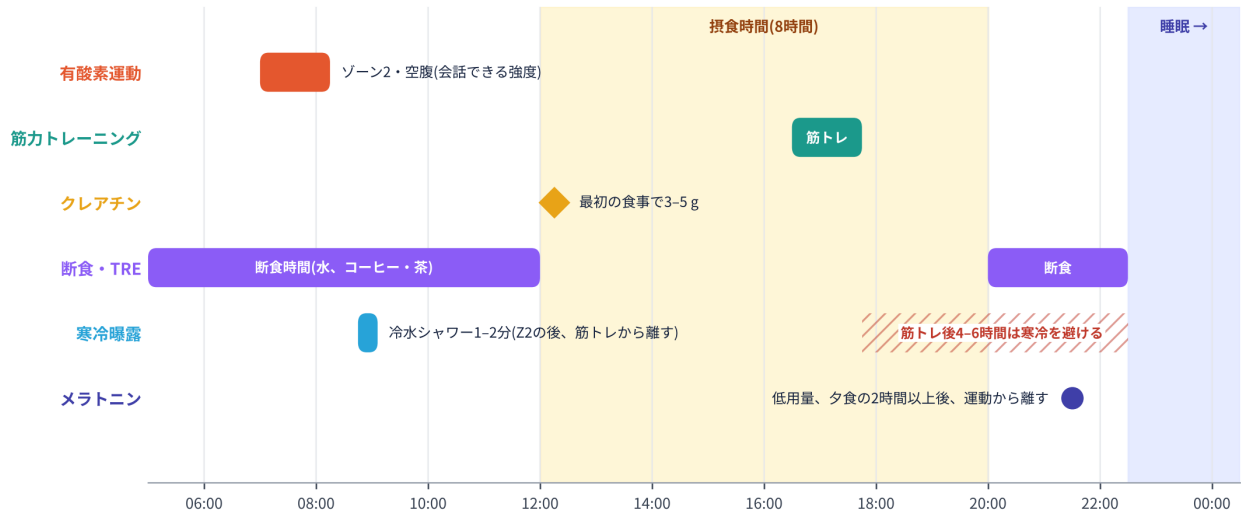


図 11. 筋トレの日の仮想的な雛形(16:8の摂食時間)。インターバルの日は、ゾーン2の枠を午後の食後に移す。

### 効いているかを測る

それぞれの仮説は、測れる何かを予測する。小さなダッシュボードがスタックを実験に変える。

| 領域    | 指標                                   | 理由                     |
|-------|--------------------------------------|------------------------|
| 有酸素能力 | VO <sub>2</sub> maxまたは12分間走テスト、安静時心拍 | 死亡率の勾配が最も強い。1 METごとに効く |
| 筋     | 握力、DEXAの除脂肪量、固定した種目                  | 見た目ではなく機能がアウトカムを予測する   |
| 代謝    | 空腹時血糖、インスリン、HbA1c、ApoB               | H2とH4の検証               |
| 回復・負荷 | HRV、睡眠時間と規則性                         | H6の早期警報、H5の検証          |
| 脳     | 決まった時刻に行える再現性のある認知テスト                | H3の検証(ノイズが大きいので傾向を見る)  |
| 安全性   | 血圧、クレアチン使用中はシスタチンC、症状                | 上述の失敗のしかたを拾う           |

## 11 本稿の限界

- ・ 観察研究が優勢である。ハードアウトカムのデータの大半(体力、筋力トレーニング、メラトニン)はコホート研究であり、健康な人ほど選ばれやすい偏りと逆因果は、どちらの向きにも働く。
- ・ 機序はげっ歯類が優勢である。脳のBDNF経路、クレアチンのシグナル作用、メラトニンのミトコンドリア作用は、多くが動物またはin vitroの知見である。
- ・ 組合せは未検証である。第9章は推論であり、証拠ではない。併用の利益についての正しい要約は、もっともらしい、おそらく一部は重複している、そして含めるかどうかよりタイミングにおそらく敏感、である。
- ・ スコアと図は定性的である。スコアカードの等級、線の太さ、模式的な曲線は私の判断であり、一次論文が有料で読めなかったところでは二次資料をいくつか使った。

- ・ **医学的な文脈。** 個人のリスク(心血管疾患、服薬、摂食障害の既往、気分障害、腎疾患)は計算を変える。最終的な判断は、その人を知る臨床医に委ねるべきである。

## 参考文献

- [1] Mandsager K et al. Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw Open* 2018. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2707428
- [2] Kodama S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024--35. doi:10.1001/jama.2009.681
- [3] Resistance training and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2022. research.usq.edu.au/item/z02v2
- [4] Momma H et al. Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Sports Med* 2022.
- [5] Candow DG et al. Creatine monohydrate supplementation for older adults and clinical populations. *J Int Soc Sports Nutr* 2025. doi:10.1080/15502783.2025.2534130
- [6] Creatine and cognition in aging: a systematic review of evidence in older adults. *Nutr Rev* 2025. PMID 40971619.
- [7] The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2024.
- [8] Gordji-Nejad A et al. Single dose creatine improves cognitive performance and induces changes in cerebral high energy phosphates during sleep deprivation. *Sci Rep* 2024.
- [9] Kondo DG et al. Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus MRS study of adolescent females with SSRI-resistant depression. *Amino Acids* 2016. †
- [10] Šrámek P, Šimečková M, Janský L et al. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur J Appl Physiol* 2000. doi:10.1007/s004210050065
- [11] Buijze GA et al. The effect of cold showering on health and work: a randomized controlled trial. *PLOS ONE* 2016;11:e0161749. doi:10.1371/journal.pone.0161749
- [12] Roberts LA et al. Post-exercise cold water immersion attenuates acute anabolic signalling and long-term adaptations in muscle to strength training. *J Physiol* 2015;593:4285--301.
- [13] Chondronikola M et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014;63:4089-99.
- [14] Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014. PMC4207391.
- [15] Cain et al. Cold-water immersion and stress, mood and inflammation: meta-analysis of 11 RCTs. *PLOS ONE* 2025. †
- [16] Mattson MP et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:63--80. PMC5913738
- [17] Sleiman SF et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *eLife* 2016. elifesciences.org/articles/15092
- [18] Fasting for 20 h does not affect exercise-induced increases in circulating BDNF in humans. *J Physiol.* pure.cardiffmet.ac.uk
- [19] Time-restricted eating (early, late, self-selected) with 12-month follow-up. *Clin Nutr.* theeducatedpatient.com
- [20] Liu D et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N Engl J Med* 2022.
- [21] Review of intermittent fasting versus calorie restriction on ageing-related outcomes. *Nutrients.* menshealth.com.au/intermittent-fasting-diets-longevity
- [22] Nnadi E et al. Long-term melatonin use for insomnia and heart failure risk. AHA Scientific Sessions 2025, abstract MP2306 (HealthDay coverage, 6 Nov 2025).
- [23] Timing-dependent effects of melatonin supplementation on exercise performance and exercise-induced muscle damage: systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2026. doi:10.3389/fnut.2026.1742464
- [24] Melatonin supplementation enhances next-day high-intensity exercise performance and recovery in trained males. *J Funct Morphol Kinesiol* 2025;13(6):190. mdpi.com/2075-4663/13/6/190
- [25] Impact of melatonin supplementation on sports performance and circulating biomarkers in highly trained athletes. *Nutrients* 2024;16:1011. PMC11013451
- [26] Kruk J et al. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci* 2021;71:27.
- [27] Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol.* pure.psu.edu
- [28] Egan B et al. Exercise intensity-dependent regulation of PGC-1 $\alpha$  mRNA abundance. *J Physiol* 2010. †
- [29] MacInnis MJ et al. Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *J Physiol* 2017. †
- [30] Flockhart M et al. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab* 2021. †
- [31] El Hayek L et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal BDNF. *J Neurosci* 2019. †
- [32] Dworak M et al. Creatine supplementation reduces sleep need and homeostatic sleep pressure in rats. *J Sleep Res* 2017. †
- [33] Xie et al. Creatine promotes metastasis via megakaryocyte CKB--STAT5B signaling in mice. *Nat Commun* 2026. †
- [34] Long-term change in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: a population-based study (VO<sub>2</sub>max measured by gas exchange). *Mayo Clin Proc* 2016. PMID 27444976. Also: Human brown adipose tissue: a decade later. PMC8360096.
- [35] Barwood MJ et al. Habituation to cold-water immersion: meta-analysis. 2024. †

† 二次情報で引用しており、一次論文は読み直していない。一次論文が有料だった箇所では二次資料(ニュースの要約、業界誌)をいくつか使った。引用する前に、正確な数値を一次論文で確認してほしい。