

## 脳からみた食欲の仕組みと運動との繋がり （食・動・脳連関）－運動のメリットと留意点

吉川貴仁<sup>1)</sup>, 石井聡<sup>1)</sup>.



### 緒言

我が国の平均寿命は急速に延伸し、いまや世界有数の長寿国となっているが、人口の急速な高齢化とともに、幼少期を含む生活習慣が関係すると思われる疾病（生活習慣病）や要介護状態になる高齢者の増加は深刻な社会問題となり、医療経済を圧迫している。その背景の一つに、機械化、省力化がもたらした運動不足があり、現代人の健康維持・増進には運動が欠かせない。運動は、治療、健康回復、自己実現等を目的として子どもから高齢者に至るまで幅広く実践されているが、エネルギー消費や代謝機能の改善、肥満の予防のほか<sup>1, 2)</sup>、認知、情動、意欲を含む脳機能の維持・向上など、健康面の幅広い恩恵が得られることが実証されている<sup>3-7)</sup>。看護師は、健康状態をアセスメントでき、様々な病態の理解ができるため、こういった運動の利点や必要性を強く意識し、すべての人々が、個々人に合った運動を積極的に実践できるように促すとともに、運動に伴うリスクを予防し、万が一の怪我や事故において適切に対応できるように努める必要がある。一方、健康の維持には、運動習慣とともに、定期的で適切な栄養摂取が必要であるが、その重要な要素のひとつとして食欲がある<sup>8, 9)</sup>。食欲は、エネルギー欠乏の有無に関係なく生じる『食べたい』という欲求である<sup>10)</sup>。一般的には、食欲があることは体調が良い証とされるが<sup>11)</sup>、現代社会には過剰で偏った食事を誘発する刺激が溢れているために<sup>12)</sup>、食欲はしばしば駆り立てられ、適切な食生活が乱される結果、種々の生活習慣病の発症に繋がる<sup>13)</sup>。

このように、運動と食生活の重要性は各々に確立しているが、一人の身体によって共に営まれていることを考えると、生理的に共通のメカニズムによって、これらの2つの活動が相互に連動している可能性がある。一般に、『運動するとお腹が空く』と信じられているが、運動で消費したエネルギーを食欲の代償的な増加で補

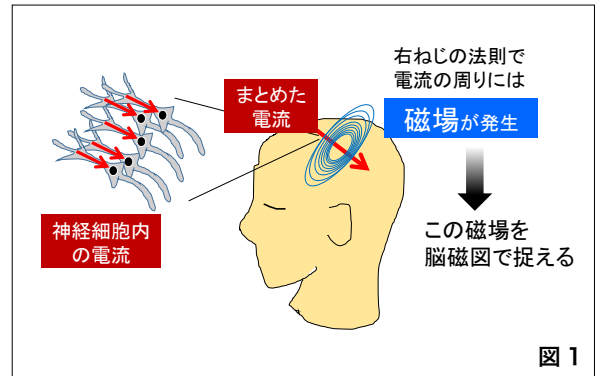


図 1

填するというような簡単な図式ではないことが分かっている。本稿では、食欲を制御するとされる消化管ホルモンの血中濃度の測定や、脳機能イメージング法である機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) や脳磁図法 (MEG) (図 1) を用いた研究成果を中心に、種々の運動が脳神経・内分泌機序を通して食欲・食行動一般に与える影響を調べた研究を紹介する。これらの知見を基に、生活習慣病を有する患者のほか高齢者や若年女性を含む現代人が抱える健康問題を解決するために、運動の実践を促す役目を担う健康運動看護師に知っておいてほしい、運動と食を繋げる脳科学（食・動・脳連関）からみた運動の利点や留意点について論ずる。

### 運動が食欲関連の消化管ホルモンに及ぼす影響

胃腸と脳視床下部の摂食・満腹中枢との間を結び、食欲を調節するさまざまなホルモンや自律神経系が知られている。ホルモンとしてはグレリン、ペプチド YY (PYY)、グルカゴン様ペプチド -1 (GLP-1) などの消化管ホルモンが含まれる<sup>14-18)</sup>。グレリンは、主に空腹時に反応して胃壁の内分泌細胞により合成される。グレリンには、食欲促進性のアシル型グレリン (AG) と食欲減退性の非アシル化グレリン (DG) の2種類が存

1) 大阪市立大学大学院医学研究科 運動生体医学

在し<sup>19, 20)</sup>、さまざまな運動が AG の血中濃度の有意な変化を引き起こすことが報告されている<sup>21)</sup>。例えば、血中 AG 濃度は空腹状態で行われる一過性のランニング運動で低下する<sup>22-25)</sup>。また、レジスタンス運動については、血中 AG 濃度が低下するという報告<sup>23)</sup>がある一方で、変化を示さないという報告<sup>25, 26)</sup>もあり、結果が一致していない。血中 AG 濃度の変化は、運動強度に依存するとも考えられており、上述のような結果の不一致は、運動の強度設定の違いが要因の一つであると推察されている<sup>27)</sup>。このほか、縄跳び運動<sup>28)</sup>、スイミング<sup>29)</sup>、水中ウォーキング<sup>30)</sup>によっても血中 AG 濃度は減少することが明らかとなっており、多種の運動刺激が血中 AG 濃度の低下を誘発するようである。

対照的に、その他の消化管ホルモンのほとんどは、一般に満腹感を誘導して摂食を抑制する。例えば、PYY や GLP-1 は、主に回腸や結腸などの下部消化管に位置する L 細胞から食後に循環血液中に分泌され、その後 dipeptidyl peptidase (DPP) -IV によって急速に代謝されて、活性型や不活性型に変換される。運動前や安静時と比較して、一過性の運動によりこれらの消化管ホルモンの血中濃度が増加することを多くの研究が示している<sup>21)</sup>。我々は、若年成人男性の肥満者や非肥満者を対象に、朝食後に最大酸素摂取量の 50% 相当（中等度強度）や 70% 相当（高強度）の自転車運動を 30 分から 1 時間実施してもらい、その前後の PYY、GLP-1 とグレリンの血中濃度と、運動に伴うエネルギー消費量と運動終了 1 時間後の昼食のエネルギー摂取量を測定し、運動しない日の測定結果と比べた<sup>31, 32)</sup>。その結果、肥満者も非肥満者ともに、運動により血漿中 PYY と GLP-1 濃度が有意に増加し、昼食の相対的エネルギー摂取量（摂取量-消費量）も運動しない日に比べて有意に減少した。興味深いことに、肥満者・非肥満者の各々の集団において、昼食の相対的エネルギー摂取の減少程度が満腹型ホルモンの血中濃度、とくに GLP-1 濃度の運動に伴う増加量と有意な相関を認めた。つまり、運動により GLP-1 の血中濃度がたくさん増加する人のほうが、昼食でのエネルギー摂取量（相対量）がより少なかったことになる。こういった PYY および GLP-1 の血中濃度の変化は運動量<sup>33)</sup> や体組成<sup>34, 35)</sup> に依存することが報告されてい

るが、これらのホルモンを変化させる原因となる真のメカニズムは未だ明らかになっていない。先行研究では、1) 血流再分布、2) 交感神経系の活動亢進、3) 胃腸運動、4) インターロイキン-6 (IL-6)<sup>36, 37)</sup>、5) 遊離脂肪酸、グルコースおよびインスリンの血中濃度、6) 乳酸産生、7) 体温などのメカニズムが想定されている<sup>33)</sup>。

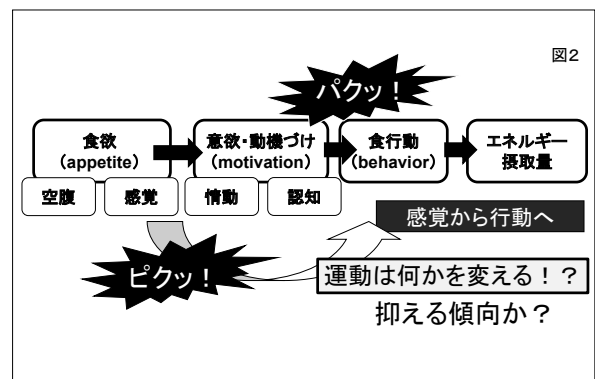
一方、単回の運動による一過性の効果のみならず、継続的な身体活動や運動トレーニングに伴う消化管ホルモンの血中濃度の変化を検討している研究がある。肥満者を対象に 12 週間の運動指導を伴うプログラム（参加者の最大心拍数の 75% で 1 セッションあたり 500kcal のエネルギー消費を目標に、1 週間に 5 日行う運動介入）を行った研究では、食前の空腹感および血中 AG 濃度が運動介入前よりも高まる一方、食後の血中 AG 濃度の低下ならびに血中 GLP-1 濃度の増加が運動介入後に強まった<sup>38)</sup>。この結果は、継続的な身体活動によって消化管ホルモンの変化を介して、食べる前はおなかが空いてしまうが、食べるとすぐに満腹になりやすくなる（食べ過ぎないようにする）可能性を示唆しており、肥満者に 12 週間の運動介入を実施した過去の研究とも一致する<sup>39)</sup>。また、中年女性（平均 BMI  $27.6 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$ ）を対象とした 12 週間の運動トレーニングを実施した研究では、一過性運動負荷に伴う血中 GLP-1 および PYY 濃度の増加反応は、トレーニング前に比べて、トレーニング後に増強された（トレーニングを継続していると、以前よりも満腹型ホルモンが単回の運動負荷により出やすくなった<sup>40)</sup>。さらに、過体重または肥満者を対象に 6 ヶ月間の高強度運動（70%  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ）を継続的に実施した研究では、空腹時や食後の血中 GLP-1 および PYY 濃度を変化させた<sup>41)</sup>。しかしながら、若年肥満者における 2 週間の高強度インターバルトレーニングや有酸素運動の介入では、血中 AG や GLP-1 濃度に影響を及ぼさないことも報告されており、運動の介入期間や対象者の特性を十分に考慮する必要がある<sup>42)</sup>。このような運動誘発性の消化管ホルモンの動態変化に男女差はないようだが、完全には解明されていない<sup>43)</sup>。また、一般健常者のみならず、各種疾患患者においても、一過性あるいは継続的な運動を行うことが、消化管ホルモンの血中濃度の変化を介して、空腹感や満腹感といった食欲を修飾する可能性を示唆する研究が報告されている<sup>44, 45)</sup>。

## 運動が高次脳中枢の食刺激応答に与える影響

運動は脳視床下部に作用する食欲関連ホルモンを変化させることで食欲や食事量に影響を与える可能性がある一方、食に関する感覚刺激に対して情動や認知的な情報処理を担う高位の脳中枢で構成される食欲調節機構も変化させることが、最近の脳機能イメージング研究で報告されている。単回の運動による効果としては、健常若年成人男女を対象に、予測最大心拍数の83%の強度で60分間の自転車による単回運動を行わせた研究において、fMRIを用いた分析により、安静時に比べて視覚的食刺激に対する（つまり食品を目で見た際の）神経応答がいくつかの脳部位で減弱しており、同時に自覚的な空腹感も低下していた。その部位には、島皮質を初め、報酬や動機づけ、注意、視覚情報処理を司る領域が含まれていた<sup>46)</sup>。一方、継続的な運動介入の効果を調べた研究もいくつか報告されている。例えば、肥満または肥満気味の中年男女（ $38.2 \pm 9.5$ 歳）を対象とした介入研究では、週5日×6ヶ月間の継続的な運動介入（毎週2,500kcalの消費増加を目標に運動強度と時間を漸増していく介入）を行い、その介入前後で視覚的食刺激に対する神経応答を比較した<sup>47)</sup>。この介入は、食欲や食行動に関する主観的尺度のいずれにも影響を及ぼさなかったが、注意と動機付けにとって重要であると考えられる脳領域においてfMRIにより調べられた視覚的食刺激に対する神経応答が運動介入後に有意に低下していた。特に、食刺激に対する島皮質の神経応答の減少程度は体脂肪の減少量と正相関していた。また、肥満者を含む若年の健常成人男女を対象に、視覚的食刺激に伴う自覚的食欲や脳神経応答と普段の定期的な身体活動時間との関係を調べた研究では、直近2か月間の中～高強度の身体活動（3METs相当）を普段行う時間が多い人ほど、感覚情報の収集や情動形成を担当するとされる左中心後回、中部島皮質、扁桃体などの食欲・食行動に関わる脳部位で、視覚的食刺激に対する神経応答が減弱しており、特に肥満者でその傾向が強かった<sup>48)</sup>。以上のように、単回または継続的な運動や日常の身体活動は、報酬系を含む高位脳中枢で構成される食欲調節機構の視覚的食刺激に対する応答を概して減弱させる方向に働くようである。

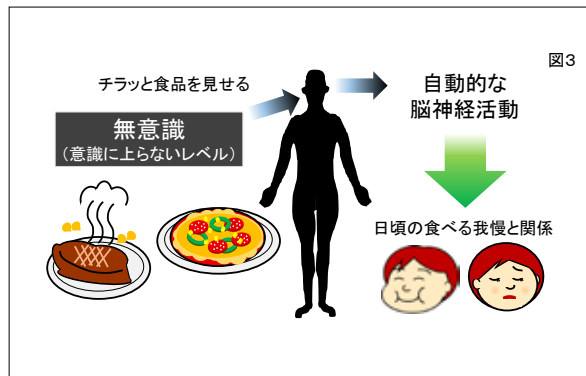
## 運動と食事の連鎖—食・動・脳連関

運動と食欲に関する研究では、古くから、一過性の高強度運動後の主観的な食欲の低下（Exercise-induced anorexia）という現象が広く知られているが<sup>49)</sup>、これまで述べてきたように、一過性あるいは継続的な種々の運動が食欲・食事量の変化（多くは低下）を生じさせる生理学的機序が近年明らかになってきた。一般に、ヒトの食欲・食行動は、エネルギーの過不足によって左右されるが、日常生活においては、感覚、情動、認知といった要因も複雑に絡み合って生じる（図2）<sup>50)</sup>。例えば、空腹感、満腹感のほか、食べ物に対する好み、



食事まつわる体験の記憶、うつやイライラなどの気分、心理的ストレス、疲労感、「運動したらおなかが空くはず」「残すともったいない」といった個人の先入観や信念などがある。また、これまでの研究により、食欲や食行動は、本人の明確な意識とは関係のないところでも操られている可能性が示唆されている。我々の研究グループでは、時間・空間分解能に優れたMEGを用いて脳活動を計測しているが、実験参加者が視覚的食刺激を受ける（食品を見る）際にそれらを「食べよう」と意欲を持って念じるように指示したところ、刺激提示後約0.3秒の瞬時に島皮質に神経応答が起こり、その応答の強さは日々の食の意欲の強さと正相関していた<sup>51, 52)</sup>。さらに、この脳活動は、『食べてはダメ』と念じた認知的抑制条件で観察される背外側前頭皮質の脳活動（0.6秒前後）よりも先に現われ、認知的な抑制機構よりも先に自動的な食意欲促進機構が働いていることを突き止めた<sup>51-53)</sup>。また、島皮質には、食品画像を見終わった後の閉眼時にも神経活動の余韻が残り、その強さは日常の食生活での食の楽しみ感とも関連するため<sup>54)</sup>、実際の食生活を考える上でも重要な部位である。また別の研究では、視覚的食刺激を意

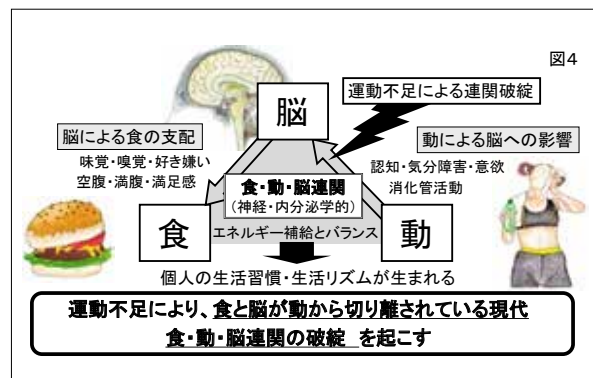
識に上らないように実験参加者に提示した MEG 実験においても、(つまり、本人は食品が見えたという自覚がないにもかかわらず) 島皮質の活動の変化が認められ、この神経活動の変化は日常生活での食への認知的な抑制(我慢)の程度と相関することが示された(図3)<sup>55)</sup>。さらに、この視覚刺激の提示に伴って交感神経活



動の増加(興奮)も認められた。これらの研究結果は、食欲・食行動に関わる生理学的機序に、島皮質を中心とした無意識レベルで働く神経メカニズムが関わることを示唆している。島皮質は人の行動を決定する際に情動に関わる神経回路の一部として重要な役割を果たしていること<sup>56, 57)</sup>に加えて、自律神経回路の構成要素でもあること<sup>58-60)</sup>が知られている。島皮質のこれらの機能を考えると、運動が高次脳中枢の食刺激応答に与える影響を調べた先述の研究<sup>46-48, 61)</sup>に示されているように、島皮質における視覚的食刺激に対する神経応答が一過性あるいは継続的な運動のあと減弱することは注目し値する。

さらに、運動すると一言で言っても、大切な試合の前のような心理的・身体的ストレス条件下<sup>62)</sup>や、日常のトレーニングや試合中の疲労感<sup>63)</sup>が食欲や食行動に影響を与える可能性があることを、我々は先と同様の MEG 研究で示してきた。このほか、身体の動きに伴い、血行動態および代謝、マイオカインの放出や筋肉の炎症なども含めた末梢組織での種々の変化が誘発される。例えば、種々の運動が血中消化管ホルモン濃度の変化をさせるメカニズムの一つとして体温の変化を先に述べたが、運動が体温上昇を生じさせることで満腹感を誘発するという理論は以前より知られている<sup>64, 65)</sup>。トレッドミル運動を行わせた動物を用いた最近の研究でも、脳の摂食中枢である視床下部の温度上昇が食事摂取量の減少と関係すると報告されている<sup>66)</sup>。ヒトにおいても運動に伴う深部体温上昇が何らかの理

由を介して脳内の温度にも影響する可能性があるならば、消化管ホルモンの血中濃度の変化とは独立したメカニズムの存在も考えられ、体温冷却による食欲抑制を回避できるという最近の研究結果とともに今後の研究が待たれる<sup>67)</sup>。さらに、体組成や性別、運動量や運動タイプ、食刺激の存在や食料の入手可能性などの環境要因も、食欲や食行動を調節する情動・認知的な脳神経回路に影響を与える可能性がある。運動に際しては、以上のような多岐にわたる情報が脳に入力されて統合処理された結果、食欲や食行動に影響を与える可能性が想定されるため、これらを総合的に評価することは、運動、食欲および食行動の間の関連性(食・動・脳連関)のより包括的な理解を得るために必要と考えられる(図4)。現代人は機械化、省力化がもたらした運動不足により、「動」から生じる「脳」



への種々の入力に変化し、「食」と「脳」が「動」から切り離されて活動しているように見える。

上記のような運動が食欲に与える影響に関する知見は、過食や偏食が問題となる肥満者、生活習慣病患者に限らず、運動と食と健康全般に関して現代人が抱える諸問題を解決するための材料になるかもしれない。例えば、多くの若い女性は、スリムであることを望み、なかには栄養摂取不良から成長障害や骨の健康障害などを引き起こす場合もある<sup>68)</sup>。口腔機能および認知機能の低下を伴う多くの高齢者は、しばしば摂食量が少なくなり、フレイルや慢性疾患に苦しむ<sup>69)</sup>。肥満者を含めこれらの人々は、食欲及び食行動を過度に誘導または阻害してしまう病態が脳神経回路に内在しているのかもしれない。それらを運動習慣はどのように修飾するのかを明らかにすることで、食と運動を別個のものとして扱うのではなく、生活習慣トータルの改善のために有用な介入を考案し実践することが可能になると考えられ、現代社会の健康問題に対する斬新で包括

的な解決策の開発につながる可能性がある。また、本知見は、日常生活におけるQOLを高める「健康志向運動」のみならず、アスリートなどが行う「競技志向運動」においても、よりよいスポーツ栄養の実践に応用できる可能性がある。例えば、スポーツの実践場面では、心筋梗塞を初めとする突然死を初め、熱中症や低血糖、鉄欠乏性貧血、女性アスリートの三徴（Female Athlete Triads, FAT）を含む相対的エネルギー不足（Relative Energy Deficiency in Sports, RED-S）など、運動、スポーツに伴うリスクに留意しておかなければならない。これらの留意点の多くは、栄養をいかにうまく摂るかが予防の鍵になる。本稿で述べた運動に伴う食欲や食行動の変化というものがどのように関わることかを知ることも、これらのリスクに対する予防法を考えるためには必要だと思われる。以上、様々な現場で、運動の実践を促す役目を担う健康運動看護師として、本稿で紹介した内容をぜひ頭の片隅に置いてもらいたい。

## References

- 1) Melzer K, Kayser B, Pichard C. Physical activity: the health benefits outweigh the risks. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 641-647.
- 2) Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A, Medicine ACoS, Association AH. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081-1093.
- 3) Lambourne K, Tomporowski P. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Res* 2010; 1341: 12-24.
- 4) McMorris T, Sproule J, Turner A, Hale BJ. Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. *Physiol Behav* 2011; 102: 421-428.
- 5) Roig M, Nordbrandt S, Geertsen SS, Nielsen JB. The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1645-1666.
- 6) Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. *Ann Behav Med* 2015; 49: 542-556.
- 7) Silveira H, Moraes H, Oliveira N, Coutinho ES, Laks J, Deslandes A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology* 2013; 67: 61-68.
- 8) Lowe MR, Levine AS. Eating motives and the controversy over dieting: eating less than needed versus less than wanted. *Obes Res* 2005; 13: 797-806.
- 9) Petrovich GD. Forebrain networks and the control of feeding by environmental learned cues. *Physiol Behav* 2013; 121: 10-18.
- 10) Whitney EN, Rolfes SR. Understanding Nutrition. Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company; 1999.
- 11) Frisoni GB, Franzoni S, Rozzini R, Ferrucci L, Boffelli S, Trabucchi M. Food intake and mortality in the frail elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M203-210.
- 12) Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003; 299: 853-855.
- 13) Cohen DA. Neurophysiological pathways to obesity: below awareness and beyond individual control. *Diabetes* 2008; 57: 1768-1773.
- 14) Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev* 2006; 7: 163-182.
- 15) Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav* 2007; 92: 256-262.
- 16) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of



- feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
- 17) Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, Reeve JR. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept* 1994; 51: 151-159.
- 18) Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Comparison of the inhibitory effects of PYY(3-36) and PYY(1-36) on gastric emptying in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1064-1070.
- 19) Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913.
- 20) Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, Meguid MM, Kasuga M. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005; 54: 18-24.
- 21) Schubert MM, Desbrow B, Sabapathy S, Leveritt M. Acute exercise and hormones related appetite regulation: comparison of meta-analytical methods. *Sports Med* 2014; 44: 1167-1168.
- 22) Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol (1985)* 2007; 102: 2165-2171.
- 23) Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R29-35.
- 24) Kojima C, Ishibashi A, Ebi K, Goto K. The Effect of a 20 km Run on Appetite Regulation in Long Distance Runners. *Nutrients* 2016; 8.
- 25) Balaguera-Cortes L, Wallman KE, Fairchild TJ, Guelfi KJ. Energy intake and appetite-related hormones following acute aerobic and resistance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 958-966.
- 26) Larsen PS, Donges CE, Guelfi KJ, Smith GC, Adams DR, Duffield R. Effects of Aerobic, Strength or Combined Exercise on Perceived Appetite and Appetite-Related Hormones in Inactive Middle-Aged Men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2017; 27: 389-398.
- 27) Broom DR, Miyashita M, Wasse LK, Pulsford R, King JA, Thackray AE, Stensel DJ. Acute effect of exercise intensity and duration on acylated ghrelin and hunger in men. *J Endocrinol* 2017; 232: 411-422.
- 28) Kawano H, Mineta M, Asaka M, Miyashita M, Numao S, Gando Y, Ando T, Sakamoto S, Higuchi M. Effects of different modes of exercise on appetite and appetite-regulating hormones. *Appetite* 2013; 66: 26-33.
- 29) King JA, Wasse LK, Stensel DJ. The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. *J Obes* 2011; 2011.
- 30) Ueda SY, Nakahara H, Kawai E, Usui T, Tsuji S, Miyamoto T. Effects of walking in water on gut hormone concentrations and appetite: comparison with walking on land. *Endocr Connect* 2018; 7: 97-106.
- 31) Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Fujimoto S. Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise. *J Endocrinol* 2009; 203: 357-364.
- 32) Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Nakao H, Fujimoto S. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocrinol* 2009; 201: 151-159.
- 33) Hazell TJ, Islam H, Townsend LK, Schmale

- 
- MS, Copeland JL. Effects of exercise intensity on plasma concentrations of appetite-regulating hormones: Potential mechanisms. *Appetite* 2016; 98: 80-88.
- 34) Sim AY, Wallman KE, Fairchild TJ, Guelfi KJ. High-intensity intermittent exercise attenuates ad-libitum energy intake. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 417-422.
- 35) Martins C, Stensvold D, Finlayson G, Holst J, Wisloff U, Kulseng B, Morgan L, King NA. Effect of moderate- and high-intensity acute exercise on appetite in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 40-48.
- 36) Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, Eppler E, Bouzakri K, Wueest S, Muller YD, Hansen AM, Reinecke M, Konrad D, Gassmann M, Reimann F, Halban PA, Gromada J, Drucker DJ, Gribble FM, Ehses JA, Donath MY. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med* 2011; 17: 1481-1489.
- 37) Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, Coslovsky M, Soederlund L, Lyngbaek MP, Wewer Albrechtsen NJ, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H, Frey WO, Karstoft K, Pedersen BK, Böni-Schnetzler M, Donath MY. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signaling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2020; 63: 362-373.
- 38) Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1609-1616.
- 39) King NA, Caudwell PP, Hopkins M, Stubbs JR, Naslund E, Blundell JE. Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 921-927.
- 40) Ueda SY, Miyamoto T, Nakahara H, Shishido T, Usui T, Katsura Y, Yoshikawa T, Fujimoto S. Effects of exercise training on gut hormone levels after a single bout of exercise in middle-aged Japanese women. *Springerplus* 2013; 2: 83.
- 41) Quist JS, Blond MB, Gram AS, Steenholt CB, Janus C, Holst JJ, Rehfeld JF, Sjödin A, Stallknecht B, Rosenkilde M. Effects of active commuting and leisure-time exercise on appetite in individuals with overweight and obesity. *J Appl Physiol (1985)* 2019; 126: 941-951.
- 42) Heiston EM, Eichner NZM, Gilbertson NM, Gaitán JM, Kranz S, Weltman A, Malin SK. Two Weeks of Exercise Training Intensity on Appetite Regulation in Obese Adults with Prediabetes. *J Appl Physiol (1985)* 2019.
- 43) Thackray AE, Deighton K, King JA, Stensel DJ. Exercise, Appetite and Weight Control: Are There Differences between Men and Women? *Nutrients* 2016; 8.
- 44) Knudsen SH, Karstoft K, Solomon TP. Impaired postprandial fullness in Type 2 diabetic subjects is rescued by acute exercise independently of total and acylated ghrelin. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 115: 618-625.
- 45) Kullman EL, Kelly KR, Haus JM, Fealy CE, Scelsi AR, Pagadala MR, Flask CA, McCullough AJ, Kirwan JP. Short-term aerobic exercise training improves gut peptide regulation in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol (1985)* 2016; 120: 1159-1164.
- 46) Evero N, Hackett LC, Clark RD, Phelan S, Hagobian TA. Aerobic exercise reduces neuronal responses in food reward brain regions. *J Appl Physiol (1985)* 2012; 112: 1612-1619.
- 47) Cornier MA, Melanson EL, Salzberg AK, Bechtell JL, Tregellas JR. The effects of exercise on the neuronal response to food

- cues. *Physiol Behav* 2012; 105: 1028-1034.
- 48) Luo S, O'Connor SG, Belcher BR, Page KA. Effects of Physical Activity and Sedentary Behavior on Brain Response to High-Calorie Food Cues in Young Adults. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 540-546.
- 49) King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 715-724.
- 50) De Castro JM. How can eating behavior be regulated in the complex environments of free-living humans? *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 119-131.
- 51) Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Immediate neural responses of appetitive motives and its relationship with hedonic appetite and body weight as revealed by magnetoencephalography. *Med Sci Monit* 2013; 19: 631-640.
- 52) Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y. Suppressive responses by visual food cues in postprandial activities of insular cortex as revealed by magnetoencephalography. *Brain Res* 2014; 1568: 31-41.
- 53) Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Fujimoto S, Watanabe Y. Neural regulatory mechanism of desire for food: revealed by magnetoencephalography. *Brain Res* 2014; 1543: 120-127.
- 54) Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Yamano Y, Watanabe Y. Visual food stimulus changes resting oscillatory brain activities related to appetitive motive. *Behav Brain Funct* 2016; 12: 26.
- 55) Takada K, Ishii A, Matsuo T, Nakamura C, Uji M, Yoshikawa T. Neural activity induced by visual food stimuli presented out of awareness: a preliminary magnetoencephalography study. *Sci Rep* 2018; 8: 3119.
- 56) Pessoa L, McMenamin B. Dynamic Networks in the Emotional Brain. *Neuroscientist* 2016.
- 57) Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med* 2005; 258: 301-327.
- 58) Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
- 59) Beissner F, Meissner K, Bär KJ, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci* 2013; 33: 10503-10511.
- 60) Hagemann D, Waldstein SR, Thayer JF. Central and autonomic nervous system integration in emotion. *Brain Cogn* 2003; 52: 79-87.
- 61) Killgore WD, Kipman M, Schwab ZJ, Tkachenko O, Preer L, Gogel H, Bark JS, Mundy EA, Olson EA, Weber M. Physical exercise and brain responses to images of high-calorie food. *Neuroreport* 2013; 24: 962-967.
- 62) Nakamura C, Ishii A, Matsuo T, Ishida R, Yamaguchi T, Takada K, Uji M, Yoshikawa T. Neural effects of acute stress on appetite: A magnetoencephalography study. *PLoS One* 2020; 15: e0228039.
- 63) Matsuo T, Ishii A, Nakamura C, Ishida R, Yamaguchi T, Takada K, Uji M, Yoshikawa T. Neural effects of hand-grip-activity induced fatigue sensation on appetite: a magnetoencephalography study. *Sci Rep* 2019; 9: 11044.
- 64) Skibicka KP, Grill HJ. Energetic responses are triggered by caudal brainstem melanocortin receptor stimulation and mediated by local sympathetic effector circuits. *Endocrinology* 2008; 149: 3605-3616.
- 65) Brobeck JR. Food intake as a mechanism of temperature regulation. 1948. *Obes Res* 1997; 5: 641-645.
- 66) Jeong JH, Lee DK, Liu SM, Chua SC,



- 
- Schwartz GJ, Jo YH. Activation of temperature-sensitive TRPV1-like receptors in ARC POMC neurons reduces food intake. *PLoS Biol* 2018; 16: e2004399.
- 67) Kojima C, Kasai N, Kondo C, Ebi K, Goto K. Post-Exercise Whole Body Cryotherapy (-140 °C ) Increases Energy Intake in Athletes. *Nutrients* 2018; 10.
- 68) Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 389-394.
- 69) Roberts SB. Effects of aging on energy requirements and the control of food intake in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50 Spec No: 101-106.