

특집 : 비만 · 당뇨 조절과 건강기능식품

염증가설에 근거한 비만성 질환제어

유 리 나

울산대학교 식품영양학과

Modulation of Obesity-Related Pathologies Based on Inflammation Theory

Rina Yu

Dept. of Food Science and Nutrition, University of Ulsan, Ulsan 680-749, Korea

서 론

2001년 국민영양조사결과에 따르면 우리나라 성인의 비만(BMI>25 kg/m²) 인구는 30.6%로 증가되어 있고, 또한 성인의 36.2%는 복부비만 환자라고 한다(1). 비만의 급속한 확산에 따라 이에 수반되는 각종 비만관련 질환이 급증하여 국민건강을 위협하는 사회적인 문제로 대두되고 있다. 비만을 심각한 건강문제로 다루어야 하는 이유는, 비만이 다양한 질병의 원인으로 작용하기 때문이다. 즉, 비만은 특히, 제2형 당뇨병, 심혈관계 질환, 암을 비롯해 각종질병 발생의 직접적인 위험인자로 작용하며, 거의 모든 성인병의 근원이 되고 있다. 따라서, 비만제어는 이들 질병의 예방 및 치료를 위해 무엇보다도 중요하다고 할 수 있겠다.

비만과 염증

비만이 어떻게 다양한 질병 발생에 관여할 수 있는가? 그 배경을 설명할 수 있는 연결고리가 바로 '염증가설'이 되겠다. 염증이란, 면역계의 복합반응으로 진행되는, 기본적으로는 감염체를 제거하기 위한 일련의 반응을 말하며, 감염, 독소노출, 혹은 손상된 세포 부위로 백혈구의 이주와 활성화 과정을 포함한다. 염증은 감염을 조절하고 조직 재생을 증진시키는 보호적 기능을 수행하지만, 과도한 염증반응 또는 만성으로 진행되는 염증반응은 조직손상과 질병을 야기하게 된다. 지방조직은 TNF α 및 IL-6와 같은 염증성 사이토카인을 분비할 뿐만 아니라 보체 단백질을 분비하고 scavenger receptor를 발현하고 있다(2). 또한, 최근 연구에서는 진구지방세포가 대식세포로 전환이 가능한 것으로 나타나 있다(3). 이러한 결과들은 지방조직이 선천면역에서 중요한 역할을 하고 있음을 시사하고 있

다. 실제, 선천면역에 의한 전형적인 염증과 비만으로 유도된 염증의 구성요소에는 몇가지 유사한 점이 있다. 예를 들면, 대식세포가 관여한다는 점, TNF α 가 관여한다는 점, NF-kB 활성화를 유도하는 점 등을 들 수 있다. 즉, 비만에 의해 유도된 염증은 감염원 없이 진행되는 염증으로서, 감염원이 제거된 후에도 진행되는 만성 염증과 유사한 특성을 띠고 있다. 비만과 염증과의 관련성을 제안한 초기연구로는 비만시 지방조직에서의 TNF α mRNA 발현 증가가 인슐린 저항성을 유도할 수 있으며(4,5), 또한, 비만환자에게서 혈중 acute phase protein인 C-reactive protein(CRP)가 증가한다는 연구보고를 들 수 있다. 이러한 결과들을 근거로, 현재, 비만은 낮은 수준의 전신성 염증 상태(a low-grade systemic inflammatory state)로 간주되고 있다(6). 최근 4~5년 사이에 발표된 연구논문들도 한결 같이 비만도(특히 복부비만도)가 증가할수록 대표적인 염증성 단백질(CRP, TNF α , IL-6 등)의 혈중 수준이 증가하고 지방조직 내 염증성 신호전달체(NF-kB signaling)가 활성화 된다고 보고하고 있으며(7-9), 또한, 비만시 증가하는 이들 염증성 단백질들은 지방세포 및 근육세포의 인슐린 저항성을 유도하여 당노를 유발시키며, 혈관내벽에 대식세포의 축적을 유도하여 동맥경화 발생과정에도 깊이 관여하고 있는 것으로 나타나 있다(10). 본 연구진도 우리나라의 비만환자의 경우 복부비만이 심할수록 염증성 단백질인 CRP, TNF α , IL-6의 혈중 수준이 정상인에 비해 유의적으로 증가하며, 비만환자의 생체내 미세환경이 염증상태에 있음을 보고한 바 있다(11). 비만시에는 혈중 염증성 단백질수준이 증가할 뿐만 아니라, 지방조직에서 염증 관련 유전자 발현도 증가한다. 비만인 또는 비만 마우스 지방조직의 gene expression profile을 조사한 연구결과를 보면, 비만 관련 유전자의 약 50%이상이 대식세포/

큰포식세포(macrophage) 특이적인 염증성 유전자인 것으로 나타나 있다(12,13). 비만쥐에서, 지방조직의 비대 또는 지방세포의 크기가 증가함에 따라 지방조직 중 대식세포(macrophage)의 수가 비례적으로 증가하고, 체중감량은 지방조직에서의 대식세포 특이적인 염증 관련 유전자 발현을 감소시킨다고 보고되어 있다(13,14). 이러한 연구 결과들은, 비만이 복잡한 염증상태를 유도하며, 지방조직 비대에 따른 염증이, 비만성 질환, 특히 제2형 당뇨병, 동맥경화 병변 발생의 원인 또는 촉진자 역할을 한다고 강력히 제안하고 있다. 이러한 관점에서 볼 때, 염증제어는 이들 질병의 예방차원에서, 즉, 비만성 질환의 발생 및 진행을 지연시키기 위한 새로운 접근방법이라고 할 수 있다.

아디포사이토카인, 염증 그리고 비만

비만으로 유도된 염증이, 비만성 질환의 원인 또는 촉진자 역할을 함에 있어서, 그 주역을 담당하고 있는 것이 바로 아디포사이토카인이라 할 수 있다. 지방조직을 구성하고 있는 지방세포는 지방의 형태로 에너지를 축적하는 저장기관으로서 기능할 뿐만 아니라, 다양한 생리활성 물질을 분비하는 내분비 세포로 기능한다. 지방세포가 분비하는 저분자 생리활성물질을 일컬어 아디포사이토카인(adipocytokine) 또는 아디포카인(adipokine)라 부른다(15). 대표적인 아디포사이토카인으로는 TNF α , IL-6, angiotensinogen, adiponectin, plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1), leptin, resistin, chemokines 등을 들 수 있다. 이들 아디포사이토카인은 autocrine 또는 paracrine하게 작용하여 대사적 항상성 유지에 기여하지만, 지방세포비대에 따른 adipocytokine의 분비 이상은 비만성 대사 질환(제2형 당뇨병, 동맥경화, 고지혈증 등)을 유도하며, 또한, 비만시 관찰되는 만성 염증성 체내 환경 조성에 중심적인 역할을 하고 있다(15,16). 피하지방조직에 비해 내장지방조직에서 PAI-1 또는 IL-6의 발현 정도가 높는데(17,18), 이것은 복부비만(내장형 비만)이 특히 비만관련 질환의 발생과 관련이 깊음을 시사하고 있다. Adiponectin을 제외한 대부분의 아디포사이토카인은 염증성을 나타내는데, 비만시 혈중 염증성 아디포사이토카인 수준은 증가하는 것으로 나타나 있고, 따라서, 염증성 아디포사이토카인은 비만성 질환(즉, 제2형 당뇨병, 동맥경화) 발생 및 진행과정에 중심적인 역할을 하는 것으로 나타나 있다. 예를 들어, TNF α 과 IL-6는 인슐린 수용체와 인슐린 수용체 기질의 tyrosine 잔기의 인산화를 억제함으로써 insulin-sensitive glucose transporter 4의 세포막으로의 전위를 감소시켜 직접적으로 인슐린 신호전달을 저해한다(8,19). 비만 환자에게서 증가하는 케모카인

(IL-8, MCP-1)은 내피세포 부착성 증가 및 단핵구의 이주성 유도에 기여하며 혈관 내벽에 거품세포(foam cell)의 축적을 유도하여 동맥경화 병변과정을 촉진한다(20,21). 또한, angiotensinogen, PAI-1 등과 같이 특히 내장지방조직에서 많이 분비되는 아디포사이토카인은 혈압상승, 혈전생성, 지질대사이상 등 비만관련 질병과 깊이 연관되어 있다(17). 최근에 주목을 끌고 있는 아디포사이토카인인 adiponectin은 지방조직 특이 분비 단백질로, 비만환자의 혈중 adiponectin 수준은 비만도와는 역상관 관계를 나타낸다. Adiponectin은 항염증성, 항동맥경화, 항당뇨 효과가 있다고 알려져 있다(22). 예를 들어, adiponectin은 TNF α 에 의한 ICAM-1, VCAM-1, E-selectin의 발현을 억제하여 단핵구의 부착 억제작용을 나타내며 따라서 항동맥경화 효과가 있을뿐만 아니라, AMP-dependent protein kinase를 활성화하여 지방산 산화를 촉진시키며, 결과적으로 인슐린 저항성을 개선하는 효과를 나타낸다(22,23). 따라서, 비만에 따른 지방세포 비대는 지방세포기능 이상을 초래하여 아디포사이토카인 분비 이상을 초래하며, 아디포사이토카인의 분비 기능 이상은, 비만성 질환 특히, 제2형 당뇨병/동맥경화 병변 발생의 원인 또는 촉진자 역할을 하게 된다. 이러한 관점에서, 비만환자에게서의 아디포사이토카인의 분비 제어는 비만성 질환을 예방하거나, 또는 질병 발생 및 진행을 지연시키는 새로운 전략적 가치가 있다고 할 수 있다(Fig. 1).

아디포사이토카인으로서의 케모카인

최근에 새로이 추가된 아디포사이토카인인 케모카인(chemokine)은 비만성 염증제어의 새로운 타겟 분자가 될 수 있다. 케모카인은 구조적으로 유사한 세포유주활성을 나타내는 8~14 kD 정도의 저분자 사이토카인으로, 염증성 사이토카인이나 증식인자, 감염성 자극에 의해 유도되며, 특히, 염증부위의 백혈구의 이주 및 활성화를 유도하며, 따라서 특히 염증반응에서 중심적인 역할을 한다. 구조상의 특징으로서, 아미노 말단에 보존된 첫번째 두개의 cysteine 잔기의 배열 위치에 따라, 4종류의 클래스로

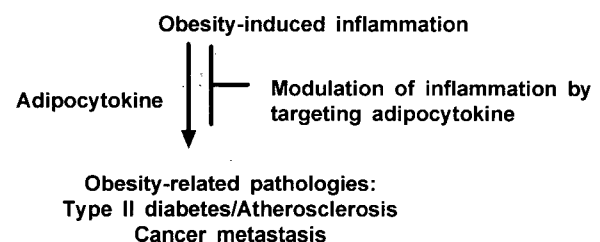


Fig. 1. 아디포사이토카인, 염증, 그리고 비만성 질환

구분되는데, CC, C, CXC, CX3C 케모카인으로 구분된다. 케모카인은 표적세포의 세포막에 발현하고 있는 G-protein-coupled receptor 계열인 케모카인 수용체에 결합하여 작용하며, 세포이주, 접착성 분자 유도, 혈관형성, 염증성 매개물의 분비등을 유도한다(24,25).

케모카인은 다양한 염증성 질환과 깊이 관련되어 있는데, 예를들어, 자가면역질환, 알러지, 관절염, 암, 동맥경화, 당뇨병 등을 들수 있다(Fig. 2). 많은 연구들이 케모카인 또는 그 수용체기능조절을 통해 이들 염증성 질환을 완화 또는 개선할 수 있음을 보고하고 있고(26,27), 이러한 결과들은, 케모카인과 그 수용체가 염증성 질환의 치료에 활용될수 있음을 시사하고 있다. 흥미롭게도, 케모카인이 관여하는 염증성 질환(특히, 제2형 당뇨병, 동맥경화 등)은 모두, 다름아닌 비만성 질환이기도 하다. 비만환자에게서는 몇몇 염증성 케모카인의 혈중수준이 증가하는 것으로 나타나 있다. 그러나, 비만으로 유도된 염증에서 케모카인이 구체적으로 어떤 역할을 하는지에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다. 케모카인은 주로 대식세포등의 면역세포가 만들어 내는 것으로 여겨져 왔으나, 지방조직에서 분리한 전구지방세포와 지방세포가 케모카인(IL-8, MCP-1, MIP-1 α)을 발현/분비하고, 케모카인 수용체(CCR1, CCR2, CCR5, CXCR1, CXCR-2)를 발현하고 있음이 발표된 이래(28), 지방세포에서의 케모카인의 역할, 나아가 비만과의 관련성 등이 관심을 끌고 있다. 지방세포가 케모카인을 분비하고, 케모카인 수용체를 발현하고 있다는 것은 지방세포 자체가 케모카인의 분비원으로 기능할 뿐만 아니라, 케모카인이 autocrine, paracrine적인 신호를 통해 지방조직에서의 염증반응 개시에 관여할 수 있음을 시사하고 있다. 케모카인의 새로운 역할규명과 관련하여, 필자는 새로이 발견된 케모카인인 macrophage inflammatory protein-related protein-2가 전구지방세포의 이주를 유도하고, 지

방세포의 분화 및 기능조절에 관여하고 있음을 보고하였고(29), 역시 새로운 케모카인인 leukotactin-1이 동맥경화 병변과정에 깊이 관여하고 있음을 보고한 바 있다(30).

MCP-1과 지방조직중의 대식세포

지방세포가 분비하는 케모카인 가운데 MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)은 특히 비대한 지방조직에서의 염증에서 중요한 역할을 한다. MCP-1은 특히 비만성 질환인 동맥경화분야에서 많이 연구되어 있는 케모카인이기도 하다. 예를들면, MCP-1은 단핵구의 혈관 내막으로의 이주를 유도하고, 동맥벽에 모인 대식세포의 거품세포화 과정을 촉진하며, 특히 동맥경화 병변 진행 초기과정에서 중요한 역할을 한다(31,32). MCP-1과 ApoE double knockout mice에서는 동맥경화 병변 발생이 크게 감소하며(32), 동맥경화 병변 진행 과정에서 MCP-1이 중요한 역할을 하고 있음을 보여주고 있다. 또한, MCP-1은 인슐린으로 자극한 글루코스의 지방세포내로의 유입을 저해하며, 즉 인슐린 저항성과도 관련되어 있는 것으로 나타나 있다(33). 필자의 최근 연구결과에서도, 비만환자의 혈중 MCP-1수준은 정상인에 비해 유의적으로 증가하였으며, MCP-1수준은 비만환자의 허리둘레와 상관성을 나타냈고, 인슐린 저항성과도 정의 상관관계를 확인할 수 있었다(11). 이들 결과들은, MCP-1이 동맥경화 및 제2형 당뇨와 같은 비만성 질환제어의 타겟분자가 될 수 있음을 시사하고 있다.

전술하였듯이, 비만시 지방조직에서는 대식세포의 축적이 일어나며, 비만쥐의 지방조직에서 대식세포가 증가하는 것이 확인되어 있고, 또한, 지방조직중 케모카인(MCP-1, MIP-1 α) 유전자 발현도 유전성 비만쥐와 식이성 비만쥐 모두에게서 증가한다(13,14). 이들 결과들은 지

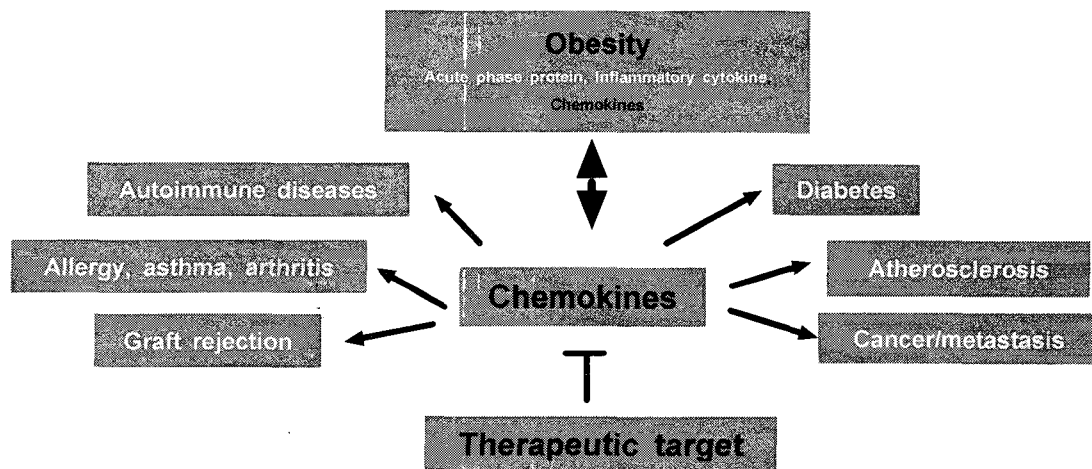


Fig. 2. 케모카인과 염증성 질환

방조직의 비대에 따른 케모카인의 발현 증가가 지방조직으로의 대식세포의 이주를 유도하고, 비대한 지방조직에서의 염증반응을 증폭시키는 역할을 할 가능성을 시사하고 있다. 이와 관련하여, 최근, 필자는 MCP-1이 지방조직으로의 대식세포의 이주 및 활성화를 유도함을 보고한 바 있다(34). 먼저, 비만쥐와 대조군을 대상으로 각기 다른 부위의 지방조직(장간막지방, 신장주변지방, 정소주변지방, 피하지방)에서의 MCP-1의 생성량의 차이를 조사한 결과, 모든 지방조직에서 MCP-1의 mRNA 발현량, 단백질 농도, 단백질 분비량은 비만쥐에게서 현저히 증가하는 것으로 나타났다. 특히 장간막 지방이 가장 많은 양의 MCP-1을 분비하고 있는 점으로 보아 MCP-1이 복부비만/내장형비만 관련 합병증과 관련이 깊을 것으로 사료된다. 또한, 비만쥐의 장간막 지방조직 배양액은 대식세포의 이주를 유도할 뿐만 아니라 산화질소 또는 TNF α 와 같은 염증성 분자의 생성을 현저히 증가시켰다. 나아가, 지방조직 배양액중의 MCP-1을 anti-MCP-1 항체로 중화한 경우 대식세포의 이주와 활성화를 저해하였다. 이들 결과들은, MCP-1은 비대한 지방조직내로의 대식세포의 침윤 및 활성화를 특이적으로 유도하며, MCP-1이 비만시 지방조직에서의 염증반응에서 중요한 역할을 수행하고 있음을 시사하고 있다. 따라서, MCP-1은 비만성 염증제어의 타겟 분자로 그 활용가치가 클 것으로 생각된다.

지방조직으로부터 MCP-1의 생성을 억제하거나, MCP-1의 작용을 저해하거나, 나아가, MCP-1신호전달계를 저해하는 물질 탐색은 비만성 염증제어에 유용할 것으로 사료된다. 필자는 항염증활성을 나타낸다고 알려져 있는 몇몇 phytochemical을 대상으로 지방조직의 염증억제 가능성을 *in vitro*에서 조사하였다. 필자의 이전 연구(35)에서 항염증활성이 확인되어 있는 캡사이신(capsaicin)은 장간막 지방조직 배양액으로 유도한 대식세포의 이주 농도 의존적으로 저해하였고, 또한, 대식세포의 활성화에 따른 TNF α 및 산화질소의 생성을 유의적으로 저해하였다. 또한, 항염증성 phytochemical 가운데, 마늘의 diallyl disulfide, 후추의 piperine, 생강의 zingerone은 모두가 장간막 지방조직배양액으로 유도된 대식세포의 이주활성을 유의적으로 저해하는 것으로 나타났다(36). 이들 결과는 항염증활성을 나타내는 phytochemical들이 비만한 지방조직에서 MCP-1에 의한 대식세포의 이주 및 활성화를 저해함으로써 지방조직에서의 염증반응을 억제할 가능성을 시사하는 것으로 사료된다.

요 약

비만은 제2형 당뇨병, 심혈관계질환, 그리고 암을 비롯

해 각종 질병의 위험인자로 작용한다. 비만은 낮은 수준의 전신성 염증상태로 간주되며, 비만시 증가하는 염증성 분자는 제2형 당뇨병 또는 동맥경화등의 비만성 질병 발생 과정에 깊이 관여한다. 따라서, 염증제어는 비만성 질환 제어를 위해 매우 중요하다. 지방세포 비대에 따른 지방세포 기능이상은 아디포사이토카인의 분비 이상을 초래하고, 비만성 질환의 발생 및 촉진자로 작용한다. 비만환자에게서의 MCP-1과 같은 염증성 아디포사이토카인의 분비 제어는 비만성 질환을 예방하거나, 또는 질병 발생 및 진행을 지연시키는 전략적 가치가 있을 것으로 사료된다. 지방세포가 분비하는 케모카인 가운데 MCP-1은 비대한 지방조직내로의 대식세포의 침윤 및 활성화를 유도하며, 특히 비대한 지방조직에서의 염증반응을 증폭시키는 역할을 한다. MCP-1은 내장지방조직에서 특히 그 분비량이 높았고, 따라서, 복부비만 관련 질환의 타겟분자로서 가치가 있을 것으로 생각된다. 또한, MCP-1작용을 저해하는 항염증성 phytochemical은 비만으로 인한 염증성 질환의 발생을 지연시키거나, 즉 예방적인 차원에서 유용할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 과학재단이 지원하는 특정기초연구비(KOSEF 2005-000-10408-0) 및 SRC/IRC 연구비로 진행되었으며, 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Kim DM, Ahn CW, Nam SY. 2005. Prevalence of obesity in Korea. *Obes Rev* 6: 117-121.
2. Sewter CP, Digby JE, Blows F, Prins J, O'Rahilly S. 1999. Regulation of tumour necrosis factor- α release from human adipose tissue *in vitro*. *J Endocrinol* 163: 33-38.
3. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. 2003. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 278: 9850-9855.
4. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. 1995. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95: 2409-2415.
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91.
6. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. 1999. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama* 282: 2131-2135.
7. Das UN. 2001. Is obesity an inflammatory condition?

- Nutrition* 17: 953-966.
8. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. 2004. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 25: 4-7.
 9. Hotamisligil GS. 2003. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 Suppl 3: S53-55.
 10. Berg AH, Scherer PE. 2005. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96: 939-949.
 11. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. 2005. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes Relat Metab Disord* (In press).
 12. Wellen KE, Hotamisligil GS. 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1785-1788.
 13. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112: 1821-1830.
 14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1796-1808.
 15. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T. 2003. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res* 60 Suppl 3: 56-59.
 16. Yu R. 2004. Adipocyte and chemokine. *Japanese Society of Obesity Research* 10: 84-88.
 17. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. 1997. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 46: 860-867.
 18. Lafontan M, Berlan M. 2003. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* 24: 276-283.
 19. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, Zalevsky J, Dahiyat BI, Chi NW, Olefsky JM. 2005. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 280: 35361-35371.
 20. Reape TJ, Groot PH. 1999. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 147: 213-225.
 21. Charo IF, Taubman MB. 2004. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 95: 858-866.
 22. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. 2005. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 11: 1096-1103.
 23. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. 2003. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 14: 561-566.
 24. Baggiolini M. 1998. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 392: 565-568.
 25. Mantovani A. 1999. Chemokines. Introduction and overview. *Chem Immunol* 72: 1-6.
 26. Gerard C, Rollins BJ. 2001. Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2: 108-115.
 27. Johnson Z, Power CA, Weiss C, Rintelen F, Ji H, Ruckle T, Camps M, Wells TN, Schwarz MK, Proudfoot AE, Rommel C. 2004. Chemokine inhibition-why, when, where, which and how? *Biochem Soc Trans* 32: 366-377.
 28. Gerhardt CC, Romero IA, Cancellio R, Camoin L, Strosberg AD. 2001. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 175: 81-92.
 29. Kim CS, Kawada T, Yoo H, Kwon BS, Yu R. 2003. Macrophage inflammatory protein-related protein-2, a novel CC chemokine, can regulate preadipocyte migration and adipocyte differentiation. *FEBS Lett* 548: 125-130.
 30. Yu R, Kim CS, Kawada T, Kwon TW, Lim TH, Kim YW, Kwon BS. 2004. Involvement of leukotactin-1, a novel CC chemokine, in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 174: 35-42.
 31. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, Rollins BJ, Charo IF. 1999. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 103: 773-778.
 32. Dawson TC, Kuziel WA, Osahar TA, Maeda N. 1999. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 143: 205-211.
 33. Sartipy P, Loskutoff DJ. 2003. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 7265-7270.
 34. Yu R, Kim CS, Kwon BS, Kawada T. 2005. Mesenteric adipose tissue-derived MCP-1 plays crucial role in adipose tissue macrophage infiltration and activation in obese mice: link between visceral fat and inflammation in obesity. *Obesity Research* (In submission, 2005).
 35. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, Yu R. 2003. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal* 15: 299-306.
 36. Kang JH, Woo HM, Kim CS, Han IS, Yu R. 2005. Naturally occurring phytochemicals inhibit the inflammatory response in adipose tissue. 6th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods. Anaheim, LA, USA. p 397.