

# 輕身解脂丸 (GGT1)이 형질전환 비만모델 hGHTg 수컷 쥐의 비만관련 유전자 발현에 미치는 영향

정양삼 · 윤미정<sup>1</sup> · 김경철<sup>2</sup> · 신순식\*

동의대학교 한의과대학 방제학교실 · 한의학연구소, 1: 목원대학교 생명과학부, 2: 동의대학교 한의과대학 진단학교실 · 한의학연구소

## Effects of GyeongshinhaeGihwan 1(GGT1) on the Expression of Obesity-related Genes in Obese Male hGHTg Rats

Yang Sam Jung, Michung Yoon<sup>1</sup>, Gyeong Cheol Kim<sup>2</sup>, Soon Shik Shin\*

*Department of Formulaomics, College of Oriental Medicine & Korea Institute of Oriental Medicine, Dongeui University,*

*1: Department of Life Sciences, Mokwon University,*

*2: Department of Diagnostics, College of Oriental Medicine & Korea Institute of Oriental Medicine, Dongeui University*

To investigate whether GyeongshinhaeGihwan 1(GGT1), an anti-obesity herbal medicine widely used in oriental medicine, regulates the expression of obesity-related genes, we measured the changes in mRNA levels of these genes by GGT1 in human growth hormone transgenic (hGHTg) obese male rats, and these effects by GGT1 were compared with those of reductil (RD), an anti-obesity drug approved by FDA. Rats received once daily oral administrations of autoclaved water, RD, or GGT1 for 8 weeks. At the end of study, rats were sacrificed and tissues were harvested. Total RNA from adipose tissue, liver and kidney was prepared and the mRNA levels for LPL (lipoprotein lipase), PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor-gamma), PPAR $\delta$  (peroxisome proliferator activated receptor-delta), leptin, TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), and internal standard G3PDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) were analyzed by RT-PCR. PPAR $\gamma$  mRNA levels of liver and kidney were decreased in drug-treated groups compared with control group and the decrease of PPAR $\gamma$  expression was more prominent in GGT1 group than in RD group, suggesting that GGT1 is effective in the inhibition of adipogenesis and lipid storage by decreasing the PPAR $\gamma$  expression. In contrast, PPAR $\delta$  mRNA levels of adipose tissue and kidney were increased by RD and GGT1, and the magnitudes of increase were higher in GGT1 group than in RD group, indicating that GGT1 stimulates fatty acid oxidation and energy metabolism by activating PPAR $\delta$  expression. Compared with control and RD groups, GGT1 group had higher concentrations of serum leptin, a well-known inhibitor of appetite. However, The mRNA levels of leptin, LPL, and TNF $\alpha$  were not changed by GGT1 and RD, compared with DW. These results demonstrate that GGT1 not only decreases PPAR $\gamma$  expression of liver and kidney, but also increases PPAR $\delta$  expression of adipose tissue and kidney, leading to the regulation of obesity and that these effects were more pronounced in GGT1 group compared with RD group. In addition, GGT1 seems to prevent obesity by increasing the serum leptin levels.

Key words : GyeongshinhaeGihwan 1(GGT1), leptin, male hGHTg, obesity-related gene, PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$ , reductil

### 서 론

輕身解脂丸 (GyeongshinhaeGihwan 1, GGT1)은 太陰人の 調理肺元湯<sup>1)</sup>加減方으로 임상에서 항비만제로 다수 활용되고 있

\* 교신저자 : 신순식, 부산시 부산진구 진리 1로 동의대학교 한의과대학

· E-mail : ssshin@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-7414

· 접수 : 2005/11/25 · 수정 : 2006/01/18 · 채택 : 2006/02/03

다. 그럼에도 불구하고 이 輕身解脂丸의 작용기전에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

비만은 에너지섭취와 에너지소비의 불균형으로 에너지섭취가 에너지소비보다 클때 일어난다. 여기에는 음식섭취, 물질대사, 열생성이 비만유발에 중요한 지표로서 관련되어 있고, 특히 이들을 조절하는데 관련된 유전자가 많은 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 항비만효과를 입증하는 방법 중의 하나는 비만유전

자 발현을 측정하여 알아내는 법이다<sup>3)</sup>.

본 연구에서는 형질전환 비만모델 hGHTg (human growth hormone transgenic) 수컷 쥐를 이용하여 GGT1의 항비만효과가 어느 비만유전자와 관련되어 있는지를 알아보고, 또한 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 억제하는 작용을 하여 항비만효과를 나타내는 약물로서 미국 FDA에서 승인된 reductil (리덕틸, RD)과는 어떤 차별된 효과가 있는지를 검증하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 시험물질

시험물질은 미국 FDA에서 승인된 양약제제인 RD와 한약제제인 GGT1을 사용하였고, 대조물질은 autoclaved water (멸균수)를 사용하였다. RD는 동의의료원에서 처방을 받아 일반약국에서 구입하였고, GGT1은 『東醫壽世保元』의 調理肺元湯<sup>1)</sup>을加减한 처방으로 화립제약(한국)에서 구입하고 동의대학교 한의과대학 방제학교실에서 정선한 뒤 분말하여 실험에 사용하였다. 투여량은 사람을 기준으로 RD (10mg/60kg 체중)와 GGT1 (3.2g/60kg 체중)을 경구투여하였다.

Table 1. The composition of GGT1

	Ingredient	%
麥門冬	Liriois Tuber	21.28
桔梗	Platycodi Radix	21.28
薏苡仁	Coicis Semen	21.28
黄芩	Scutellariae Radix	10.64
蘿蔔子	Raphani Semen	10.64
麻黄	Ephedrae Herba	8.50
大黃	Rhei Rhizoma	3.19
海藻	Sargassum	3.19
	Total amounts	100

### 2. 실험동물

공시동물로서는 사람성장호르몬 (human growth hormone, hGH)을 도입하여 생산된 형질전환 비만동물모델인 16주령의 수컷 쥐 (Wistar-imamichi rat strain) 12마리를 사용하였다. 각 그룹 당 4마리를 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 (group) 분리를 실시하여 실험에 사용하였다.

사육환경은 온도 21±2℃, 습도 55±5%, 환기 횟수 15~17회/hour, 조도 150~300 lux, 그리고 조명은 12시간 명암 (점등: 06:00, 소등: 18:00)으로 조정하여 실험 기간동안 일정하게 SPF (specific pathogen free) 상태로 유지하였다. 교형사료 (Harlan, U.S.A.)와 물은 자유 급이와 급수를 시켰으며, 부검 및 조직수집 전 12시간동안 절식시켰다.

### 3. 실험군 및 투여방법

군 (group)당 4마리 수컷 (male)을 공시하였으며, RD는 10mg/day/0.4ml/human 용량으로, GGT1은 3.2g/day/0.4ml/human의 용량으로 경구투여하였다 (Table 2). 대조군은 0.4ml의 멸균수를 경구투여하였으며, 실험군 (RD, GGT1)은 각 군별 체중에 상응하게 약물을 0.4ml에 희석하여 경구투여하였다.

Table 2. Experimental groups.

Group	Number of Head	Sex	Dose (mg/kg BW)
Control	4	Male	0
RD	4	Male	0.008
GGT1	4	Male	22

RD, reductil; GGT1, GyeongshirhaeGihwan

### 4. RT-PCR

GGT1이 비만과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 GGT1 투여에 따른 비만관련 유전자 발현의 변화를 관찰하였다. 대조군과 약물군 (RD, GGT1)의 각 조직 (adipose tissue, liver, kidney)으로부터 total RNA를 추출하였고 (Invitrogen, U.S.A.), reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 통하여 비만과 관련된 유전자, 즉 지방분해효소인 lipoprotein lipase (LPL), 지방저장에 관여하는 peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), 지방산분해의 촉진을 통해 에너지조절에 관여하는 것으로 알려진 peroxisome proliferator activated receptor  $\delta$  (PPAR $\delta$ ), 성숙한 지방세포의 표지유전자 (marker gene)로서 당대사에 관여하는 leptin과 tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )의 mRNA 수준을 측정하였다. 또한, 모든 조직으로부터 발현되는 house keeping gene인 G3PDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)를 internal standard로 사용하여 유전자의 발현 정도를 비교분석하였다. Complementary DNA를 합성하기 위하여 2 ug total RNA을 0.5 ug reverse primer와 혼합 후 70℃에서 5분간 반응시켰다. Ice에서 냉각시킨 후 200 units Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase (M-MLV RT), 25 units ribonuclease 억제제, 4종류의 10 mM dNTP, M-MLV reaction buffer를 총 volume 25 ul에서 혼합하였으며, 42℃에서 1시간 반응시켰다 (Promega, U.S.A.). 이후 RT 반응물 5 ul과 각각의 primer (Table 3)를 사용하여 PCR을 수행하였다.

Table 3. Sequences of primer used for RT-PCR

		sequence
LPL	forward	5'-CGCGCTCTAGTCCCTGACG-3'
	reverse	5'-TTCITCCTCCAGCCAGTTGA-3'
PPAR $\gamma$	forward	5'-CCACTCGCATTCCCTTGACA-3'
	reverse	5'-TCAGCTGGTCGATATCACTG-3'
PPAR $\delta$	forward	5'-CACAGACCTCTCCCAGAATT-3'
	reverse	5'-CGGGCCTTCTTTTGGTCAT-3'
Leptin	forward	5'-GAGGAAAATGTGCTGGAGAC-3'
	reverse	5'-CTGGTGGCCTTTGAACTTC-3'
TNF $\alpha$	forward	5'-CACGCTCTCTGTCTACTGA-3'
	reverse	5'-GCTGACITTCCTCGGTATG-3'
G3PDH	forward	5'-ATGTTCCAGTATGACTCCAC-3'
	reverse	5'-GCCAAAGTTGTCATGGATGA-3'

PCR을 위해 5 ul RT 반응물, 4종류의 10 mM dNTP, 0.5 ug reverse와 forward primer, 1 unit Taq polymerase (Solgent, Korea) 및 buffer를 혼합하였고, 최종 volume을 50 ul로 맞추어 TaKaRa PCR Thermal Cycler (Japan)에서 PCR를 수행하였다. 반응조건은 94℃에서 5분간 변성 (denaturation) 시킨 후, 94℃에서 1분 변성, 61℃에서 1분 혼성화 (annealing), 그리고 72℃에서 1분 30초 합성을 한 cycle로 하여 35 사이클을 반복하였고, 마지

막으로 72°C에서 10분 반응시켰다. 또한, 혼성화 과정은 LPL은 61°C, PPAR $\gamma$ 는 63°C, PPAR $\delta$ 는 63°C, leptin은 62°C, TNF $\alpha$ 는 62°C, G3PDH는 61°C에서 수행하였다. PCR 산물은 1% agarose gel에서 전기영동하고 EtBr로 염색한 후 사진촬영하였다.

본 실험은 식품의약품안전청이 발간한 『독성·약리·병리 시험 표준작업지침서』(II)의 「비만유전자 발현 측정법을 이용한 항비만물질 효력검색법」<sup>2)</sup>에 따라 실험을 진행하였다.

### 5. 혈중 leptin 농도의 측정

렙틴 농도의 측정은 상품화된 분석용 kit (Wako, Co., Ltd., Japan)를 이용하여 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 법에 의해 정해진 protocol에 따라 분석하였다.

## 결 과

### 1. 지방조직에서 비만관련 유전자의 발현양상

지방분해효소인 LPL mRNA는 대조군, RD군과 GGT1군에서 유의차 없이 발현되는 것으로 관찰되었다 (Fig. 1). 주로 white adipose tissue의 지방저장에 관여하는 수용체인 PPAR $\gamma$  mRNA 발현은 대조군에 비하여 GGT1군에서 약간 감소하는 경향을 나타냈고, RD군에서도 대조군에 비하여 적게 발현되는 것으로 관찰되었다. 또한 지방산분해를 촉진함으로써 에너지소비를 증가시키는 것으로 알려진 PPAR $\delta$  mRNA 발현은 대조군에 비해 RD군과 GGT1 투여군이 높게 발현되는 것으로 나타났으며, GGT1에 의해 좀 더 높게 발현되는 것을 알 수 있었다. 성숙한 지방세포의 표지유전자인 leptin과 TNF $\alpha$ 의 mRNA 발현은 대조군, RD군과 GGT1군에서 유의차 없이 발현되는 것으로 관찰되었다. 따라서 GGT1은 지방조직에서 PPAR $\gamma$  발현을 감소시키고 PPAR $\delta$  발현을 증가시킴으로써 비만조절에 관여할 수 있으리라 생각된다.

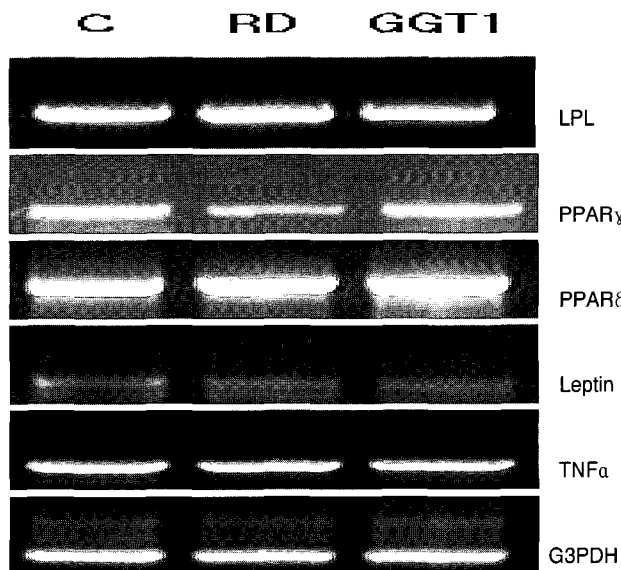


Fig. 1. Regulation of obesity-related gene expression by GGT1 in adipose tissue of hGHTg obese male rats. C, control; RD, Reductil; GGT1, GyeongshinnaeGihwan

### 2. 간장에서 비만관련 유전자의 발현양상

LPL mRNA 발현은 대조군, 그리고 약물 투여군 (GGT1, RD)에서 유의차 없이 발현되는 것으로 관찰되었다 (Fig. 2). PPAR $\gamma$  mRNA 발현은 대조군에 비하여 약물 투여군에서 크게 감소하는 것으로 관찰되었으나, 지방산분해를 증가시키는 PPAR $\delta$  mRNA 발현은 대조군과 약물군에서 큰 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과로 보아 간에서의 GGT1 작용은 지방조직과 비교해 볼 때 대단히 낮은 것으로 보이며, 적게나마 PPAR $\gamma$ 의 작용을 낮춤으로써 비만억제에 기여할 것으로 보인다.



Fig. 2. Regulation of obesity-related gene expression by GGT1 in the liver of hGHTg obese male rats. C, control; RD, Reductil; GGT1, GyeongshinnaeGihwan

### 3. 신장에서 비만관련 유전자의 발현양상

LPL mRNA 발현은 대조군에 비해 GGT1 투여군에서 높게 발현되는 경향을 보였다 (Fig. 3). 지방저장에 관여하는 수용체인 PPAR $\gamma$  mRNA 발현은 대조군과 비교하여 RD와 GGT1 투여에 의해 현저하게 감소하였으며, GGT1 처리에 의해 더욱 억제됨을 알 수 있었다. 지방산분해를 유도하여 비만을 억제하는데 관여하는 것으로 보이는 PPAR $\delta$  mRNA 발현은 대조군에 비하여 GGT1 투여군에서 크게 증가하였다. 반면 RD 처리에 의해 신장의 PPAR $\delta$  mRNA 수준은 증가하지 않았다. 이와 같은 결과로 보아 GGT1은 신장에서 PPAR $\delta$  유전자발현을 촉진하고, PPAR $\gamma$  유전자 발현을 억제함으로써 비만조절에 관여하는 것으로 생각된다.

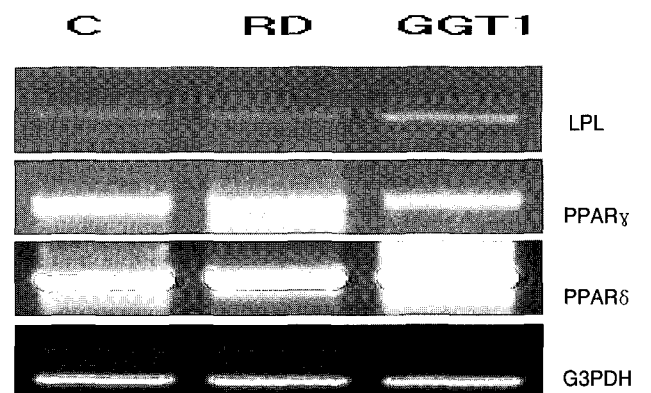


Fig. 3. Regulation of obesity-related gene expression by GGT1 in the kidney of hGHTg obese male rats. C, control; RD, Reductil; GGT1, GyeongshinnaeGihwan

### 4. 혈중 leptin 농도의 변화

혈중 leptin 농도는 대조군과 비교하여 약물투여군인 GGT1

군과 RD군에서 더 높았으며, GGT1군에서 더욱 현저하게 높았다.

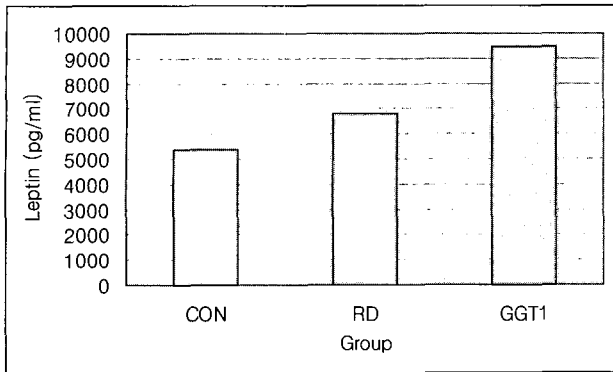


Fig. 4. Changes in serum leptin levels by GGT1 in hGHTg obese male rats. Con, control; RD, Reductil; GGT1, GyeongshinhaeGihwan

## 고찰

GGT1이 비만과 관련이 있는지를 알아보고, 현재 비만치료제로 사용되고 있는 RD와는 어떤 차별된 효과를 나타내는지 조사하기 위하여 hGHTg 수컷 비만 쥐를 사용하여 비만관련 유전자 발현의 변화를 관찰하였다. 대조군과 약물군 (GGT1, RD)의 각 조직 (adipose tissue, liver, kidney)으로부터 total RNA를 추출하고, RT-PCR (reverse transcription-PCR)을 통하여 비만과 관련된 유전자, 즉 지방분해효소인 LPL (lipoprotein lipase), 지방저장에 관여하는 PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ), 지방산산화를 촉진시키는 PPAR $\delta$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\delta$ ), 심숙한 지방세포의 marker인 leptin과 TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )의 mRNA 발현을 측정하였다. 그리고, G3PDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)를 internal standard로 사용하여 발현정도를 비교분석하였다. 또한 단백질 수준에서 GGT1에 의한 혈중 leptin 농도의 변화를 측정하였다.

지방분해효소인 LPL mRNA는 지방조직과 신장에서 대조군과 비교하여 RD군과 GGT1군에서 유의차 없이 발현됨으로써 GGT1은 LPL 발현에 영향을 주지 않았다.

PPAR $\gamma$ 는 일차적으로 지방조직에 풍부하고, 그 외에 면역계, 결장, 망막 등 다양한 조직에서 발현되며, target gene의 활성을 조절함으로써 기능을 나타낸다. 지방세포의 분화과정 중 초기단계에 그 발현이 증가되는 PPAR $\gamma$ 는 C/EBP $\alpha$ 와 함께 지방전구세포를 지방세포로 분화하는데 있어 가장 핵심적인 기능을 담당한다고 알려져 있다<sup>9)</sup>. 또한 지방저장, lipoprotein 대사, 그리고 인슐린 작용의 조절에서 중요한 역할을 하는데, 지방조직에 있는 대부분의 PPAR $\gamma$  target gene들은 직접적으로 지방생성경로에 관련되어 있다. 즉, PPAR $\gamma$ 의 발현이 감소하면 지방전구세포로부터 지방세포로의 분화가 억제됨을 시사하며, 이러한 현상에는 지방세포의 크기 감소와 지방세포내 지방축적의 억제가 동반된다. 본 실험에서 지방조직의 PPAR $\gamma$  mRNA 발현은 대조군, RD군과 GGT1군 모두에서 유의차가 나타나지 않았으나, 간장과 신장에서는 약물투여군이 대조군에 비하여 낮게 발현되었으며, 특히 RD군보다 GGT1군에서 더 낮게 발현됨을 알 수 있었다. 따

라서 약물투여군이 대조군에 비하여 지방축적이 감소되고, 본 연구실에서 제조한 GGT1군이 FDA에서 승인받은 비만치료제인 RD군보다 지방저장 억제에 더욱 효과적임을 시사한다.

PPAR $\delta$ 는 현재까지 거의 모든 조직에서 발현되는 것으로 보고되었으며 포화지방산과 불포화지방산 모두 PPAR $\delta$ 를 어느 정도 수준으로 활성화시킬 수 있는 리간드로 보고되었다<sup>4)</sup>. PPAR $\delta$ 의 합성 리간드인 GW501516은 reverse cholesterol의 이동을 유발하며 비만을 보이는 실험 원숭이에서 혈중 지단백과 중성지방 수치를 낮추는 역할을 한다<sup>5)</sup>. 특히 비만모델에서 PPAR $\delta$ 의 활성화에 의한 HDL-cholesterol 수치상승은 PPAR $\alpha$ 의 리간드로 알려진 fenofibrate에 의한 상승효과보다 훨씬 높게 나타났다. PPAR $\delta$ 에 관한 최근의 다수연구에서 PPAR $\delta$ 는 태반형성, 비만, 결장암, 당뇨 등과의 연관성이 보고되고 있다<sup>6)</sup>. 본 실험에서 지방조직과 신장의 PPAR $\delta$  mRNA 수준은 약물투여군이 대조군에 비하여 높게 발현되었으며, 특히 GGT1군이 RD군보다 더 높게 발현되었다. 그러나 간장에서는 대조군과 약물투여군 간에 유의차가 나타나지 않았다. 따라서 PPAR $\delta$ 의 발현이 높으면 이의 작용이 촉진되고 결국은 약물투여군에서 지방산분해와 에너지소비가 촉진됨을 의미하므로 RD군뿐만 아니라 GGT1군이 PPAR $\delta$ 의 발현을 증가시킴으로써 항비만효과를 나타낼 수 있음을 시사한다.

지방세포질 (fat cell mass)이 늘어나면 지방조직에서 분비하는 leptin과 insulin의 발현이 증가되고 이들이 시상하부에 작용하여 식욕을 촉진하는 neuropeptide Y (NPY)/agouti related protein (AgRP) neuron을 억제하고 식욕을 억제하는 proopiomelanocortin (POMC) neuron은 촉진하여 음식섭취를 줄인다. 반대로 지방세포질이 줄면 leptin과 insulin의 발현이 억제되어 식욕을 촉진하는 NPY/AgRP neuron이 활성화되고 식욕을 억제하는 POMC neuron은 억제되어 음식섭취를 증가시킨다.6~7) 따라서 leptin은 식욕을 조절하는 중요한 호르몬으로 알려져 있다. 본 실험에서 지방조직의 leptin mRNA 농도는 대조군, RD군과 GGT1군에서 유의차가 나타나지 않았으나, 혈중 leptin 농도는 대조군, RD군과 비교하여 GGT1군에서 더 높게 나타남으로써 GGT1이 렙틴의 농도 증가시켜 식욕억제에 관여할 수 있음을 보여준다.

TNF $\alpha$ 는 비만일때 그 발현이 증가되고<sup>8-10)</sup>, 심혈관질환의 위험도를 높여 항비만효과를 평가하는데 유용한 지표로 이용되고 있다. 본 실험에서 지방조직의 TNF $\alpha$  mRNA 수준은 대조군, RD군과 GGT1군에서 유의차가 나타나지 않아 GGT1군이 TNF $\alpha$  발현에 별다른 영향을 주지 않음을 알 수 있다.

## 결론

GGT1이 비만과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 GGT1에 의한 비만유전자 발현을 측정하였다. 대조군과 약물처리군 (GGT1, RD)의 지방조직, 간장, 신장으로부터 total RNA를 추출하고, RT-PCR을 통하여 비만과 관련된 몇가지 유전자의 mRNA 발현정도를 비교분석하였으며, 혈중 leptin 농도를 측정하였다.

PPAR $\gamma$ 는 간장과 신장에서 대조군에 비하여 약물투여군이 낮게 발현되었으며, 특히 GGT1군이 RD군보다 더 낮게 발현됨

으로써 GGT1이 지방세포 분화 및 지방저장 억제에 더욱 효과적임을 시사한다. PPAR $\delta$ 는 지방조직과 신장에서 RD군과 GGT1군이 대조군에 비하여 높게 발현되었으며, RD군보다 GGT1군에서 더 높게 발현되었다. 따라서 GGT1이 지방산분해를 촉진함으로써 에너지소비를 증가시키는 것으로 보인다. Leptin은 지방조직에서 대조군, RD군과 GGT1군에서 유의차가 나타나지 않았으나, 혈중 leptin 농도는 대조군 및 RD군과 비교하여 GGT1군에서 더 높게 나타남으로써 GGT1이 leptin의 혈중 농도를 증가시켜 식욕 조절에 관여하고 있음을 보여준다. LPL과 TNF $\alpha$ 는 대조군, RD군과 GGT1군의 각 조직에서 모두 유의차가 나타나지 않아 각 군에 별다른 영향을 주지 않음을 알 수 있다.

결론적으로 GGT1은 간장과 신장조직의 PPAR $\gamma$  mRNA 발현을 감소시키고 지방조직과 신장의 PPAR $\delta$  mRNA 발현을 증가시킴으로써 비만억제에 관여하는 것으로 보이며, 이러한 효과는 현재 비만치료제로 사용되는 RD보다 더 큰 것으로 나타났다. 또한 혈중 leptin 농도를 증가시켜 항비만효과를 나타내는 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. 李濟馬 著. 東醫壽世保元. 重版印刷. 서울, 행림출판, p 123, 1993.
2. 국립독성연구소. 독성·약리·병리 시험 표준작업지침서(II).

서울, 식품의약품안전청, pp 351-354, 1999.

3. Rosenm E.D. et al. PPAR is required for differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol. Cell* 4, 611-617, 1999.
4. Oliver et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96, 6102-6106, 1999.
5. Winegar, D.A.. Effects of fenofibrate on lipid parameters in obese rhesus monkeys. *J. Lipid. Res.* 42, 1543-1551, 2001.
6. Michael W. Schwartz, Stephen C. Woods, Daniel Porte Jr, Randy J. Seeley and Denis G. Baskin. Central nervous system control of food intake. *NATURE* 404, 661-671, 2000.
7. J. M. Friedman. Obesity in the new millennium. *NATURE* 404, 632-634, 2000.
8. Fahumiya Samad et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96, 6902-6907, 1999.
9. Enzo Nisoli et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  mediates apoptosis of brown adipocytes and defective brown adipocyte function in obesity. *PNAS* 97, 8033-8038, 2000.
10. Park, H.S., Park, J.Y., Yu, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 69(1):29-35, 2005.