



Title	Improvement of metabolic syndrome by irbesartan via the PPAR $\gamma$ /HGF pathway in apolipoprotein E knockout mice
Author(s)	Chatterjee, Amarnath
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59738">https://hdl.handle.net/11094/59738</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	チャッタルジー アマルナット Chatterjee Amarnath
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25880 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	医学系研究科病態制御医学専攻
学位論文名	Improvement of metabolic syndrome by irbesartan via the PPAR $\gamma$ / HGF pathway in apolipoprotein E knockout mice (イルベサルタンのPPAR $\gamma$ /HGF経路を介したapolipoprotein E欠損マウスにおけるメタボリックシンドローム改善作用)
論文審査委員	(主査) 教授 森下 竜一 (副査) 教授 金田 安史 教授 玉井 克人

inflammation, such as macrophage infiltration, beyond its blood pressure-lowering effect. These favorable characteristics of irbesartan might be due to local HGF activation through its partial PPAR $\gamma$  agonistic action, in addition to Ang II blockade. Upregulation of local HGF by irbesartan might provide a novel advantage in a strategy for the prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVDs).

### 論文審査の結果の要旨

イルベサルタンは、アンジオテンシンII受容体拮抗薬に加えてPPAR $\gamma$ のアゴニストであることが報告されている。臨床研究において、イルベサルタンがアディポネクチンを上昇させ、脂肪肝を改善することが報告されている。一方、我々はPPAR $\gamma$ の下流に肝細胞増殖因子(HGF)が存在しており、PPAR $\gamma$ の抗線維化効果にHGFが関与していることを報告している。

今回、我々は動物モデルでイルベサルタンの脂肪肝への効果を検討し、その機序としてHGFが関与しているかどうかを検討した。ApoEKOマウスに高脂肪食を負荷したモデルにおいて、脂肪肝は誘発されたがイルベサルタンの投与によって血清アディポネクチンの上昇を伴い脂肪肝は改善した。また、その作用はPPAR $\gamma$ 阻害薬GW9662やHGF中和抗体ではほぼキャンセルされた。

今回の研究は今後のイルベサルタンの臨床への使用に大きな根拠を与える結果となったことから学位を与えるにふさわしい研究であると考えられた。

### 論文内容の要旨

#### [Backgrounds]

Irbesartan, a partial agonist of peroxisome proliferators activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), has been reported to improve insulin resistance and lipid profile in patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome (MS). However, the down effectors of PPAR $\gamma$  have yet to be elucidated. Thus, in this study, we focused on the role of the hepatocyte growth factor (HGF) in the anti-metabolic effects of irbesartan, using apolipoprotein E (ApoE) knockout (KO) mice.

#### [Methods and Results]

ApoE KO mice placed on a high-fat diet (HFD) for 12 weeks were divided into four groups: i) the control (HFD only), ii) the HFD + irbesartan (5 mg/kg/day), iii) the HFD + irbesartan + GW9662, a PPAR $\gamma$  antagonist (0.5 mg/kg/day) and iv) the HFD + irbesartan + anti-HGF neutralizing antibody (200  $\mu$ g/week). The liver and epididymal adipose tissues were evaluated histologically. Serum adiponectin and HGF levels were also measured by ELISA. Fatty liver (as detected by oil-red O staining) and macrophage infiltration were markedly reduced by irbesartan. Irbesartan treatment also reduced macrophage infiltration into epididymal adipose tissue and hypertrophy of adipocytes. However, these effects of irbesartan were attenuated by GW9662 as well as by anti-HGF neutralizing antibody. Serum and hepatic HGF levels were also markedly increased by irbesartan, whereas GW9662 decreased the HGF level.

#### [Conclusions]

In conclusion, irbesartan, an angiotensin (Ang) receptor blocker (ARB) and partial agonist of PPAR $\gamma$  (metabosartan), demonstrated a reduction in fatty liver and chronic