




## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3034 号	氏名	吉信 聡子
審査担当者	主 査	いり口 巧	(印) 
	副主査	鷹野 誠	(印) 
	副主査	溝口 充志	(印) 
<p>主論文題目 : Effects of Elobixibat, an Inhibitor of Ileal Bile Acid Transporter, on Glucose and Lipid Metabolism: A Single-Arm Pilot Study in Patients with T2DM          (2型糖尿病患者に対する胆汁酸トランスポーター阻害薬エロビキシバットの糖および脂質代謝への影響)</p>			

### 審査結果の要旨 (意見)

本論文は、慢性便秘症を合併する糖尿病患者 21 名を対象とし、胆汁酸トランスポーター阻害剤 elobixibat が糖尿病におよぼす影響を検討したものである。12 週間の elobixibat 投与により HbA1c 値が有意に低下することが示されており、その機序として吸収が阻害された胆汁酸が小腸 L 細胞 Takeda G protein Receptor 5 (TGR5) を活性化し、glucagon-like peptide 1 を介してインスリン分泌を促すことが考察されている。また、本研究では、elobixibat 投与により血清 LDL 値がスタチン製剤の服薬にかかわらず低下したことや、アラキドン酸値も低下したことが示されている。これらの機序として、排泄された胆汁酸を補うために胆汁酸の合成が促進されたことや、胆汁酸排泄促進にともなう腸内細菌叢の変化が寄与した可能性が論じられている。本論文は、糖尿病治療の開発に貢献しうるだけでなく、elobixibat の多彩な作用を世界で初めて報告したものであり、学位に値するものである。

### 論文要旨

胆汁酸が糖代謝や脂質代謝に影響を及ぼすことが報告されている。2016 年に胆汁酸トランスポーター阻害剤であるエロビキシバットが慢性便秘症の治療薬として承認された。エロビキシバットは、胆汁酸受容体である Takeda G protein receptor 5 (TGR5) を介して血漿中 GLP-1 濃度を上昇させることが報告されている。本研究は 2 型糖尿病患者に対するエロビキシバットによる糖および脂質代謝への影響を評価することを目的に行った。2 型糖尿病と慢性便秘症を有する 21 名の患者にエロビキシバット 10 mg を投与した。主要評価項目は 12 週目の HbA1c、副次的評価項目は便秘症状、LDL-C や脂肪酸分画などの血液検査所見とした。12 週以降、患者はエロビキシバット内服の継続または中止を選択し、さらに 12 週後 (内服開始 24 週目) に HbA1c と LDL-C の服用前からの変化量を評価した。12 週間のエロビキシバット 10mg 投与により HbA1c (-0.2%, p=0.016)、LDL-C (-21.4mg/dL, p<0.001)、アラキドン酸 (-16.1 μg/dL, p=0.029) は有意に低下した。24 週目における HbA1c のベースラインからの変化量は継続群 (-0.23%)、中止群 (+0.21%) と継続群で有意に良好な HbA1c を維持した (p=0.038)。エロビキシバットは慢性便秘症に加えて糖代謝および脂質代謝を改善し、アラキドン酸を低下させることにより、2 型糖尿病患者において有益となる可能性が示唆された。