



Title	後天性中耳真珠腫に対する診断および治療戦略とNotchシグナルに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	福田, 篤
Description	配架番号 : 1704
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7156号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/86139">https://hdl.handle.net/2115/86139</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	FUKUDA_Atsumi_review.pdf, 審査の要



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 福田 篤

審査担当者 主査 教授 矢 部 一 郎  
副査 教授 工 藤 興 亮  
副査 教授 田 中 伸 哉

### 学位論文題名

後天性中耳真珠腫に対する診断および治療戦略と Notch シグナルに関する研究  
(Studies on diagnostic and therapeutic strategies and Notch signaling  
in acquired middle ear cholesteatoma)

本研究ではまず、後天性中耳真珠腫の病期とアブミ骨病変の程度が重要な術後の聴覚予後因子であることを示し、有効な聴覚を温存するためには早期の手術加療の重要性を示した。MRI 診断においては non-EP DWI と T1WI の組み合わせは、non-EP DWI のみと比較して特異度と正診率の向上が期待できることを示した。また、後天性中耳真珠腫では Notch1-HES1 シグナル経路の発現低下が認められることを示し、このことが病態生理に関与している可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の田中伸哉教授より題目の妥当性に関する質問があり、診断に関しても題目に追加すべきであるという指摘があった。また、後天性中耳真珠腫に関して遺伝子変異の有無についての質問があった。申請者は、真珠腫ではその病態に関与する遺伝子変異が同定されたという報告はこれまでにないと回答した。また後天性中耳真珠腫の病理組織学的な特徴についての質問があった。申請者は、真珠腫の病理組織学的特徴は重層扁平上皮の肥厚と内部に多数の keratin debris を含む嚢胞性病変であると回答した。さらに、今回の研究結果を元にどのように日常診療に活用できるかという質問があった。申請者は、早期の手術治療が聴力予後に有効なことが示されたため、いたずらに経過観察を行うのではなく速やかに手術加療を行い、将来的な聴力温存に努めるべきである、また将来的な展望として Notch シグナルをターゲットとした保存的治療の開発を模索したいと回答した。最後に、手術検体の病理組織学的診断の際に抗 Notch1, 抗 HES1, 抗 p53 抗体の染色をすることで術後のフォローアップへ何か活用できるかという質問があった。申請者は、本研究において免疫組織化学染色で用いた抗体と疾患予後の関連性については検討できておらず、現時点で免疫組織化学染色結果の術後フォローアップにおける活用方法を提案することは困難である、今後の課題として特定のタンパク質の発現と術後再発率との関連について検討したいと回答した。

次いで、副査の工藤興亮教授よりアブミ骨上部構造が残存している症例に対して、聴力予後に有意な因子としてアブミ骨上部構造が残存していること自体と見受けられるが、矛盾はないかという質問があった。申請者は、アブミ骨上部構造が残存していること自体が有意な因子ではなく、アブミ骨上部構造の周囲に肉芽や真珠腫が進展している場合に対して、アブミ骨上部構造および周辺粘膜が正常であることが聴力予後に有意な因子であったと回答した。また、術前の CT でアブミ骨上部構造の状態について予測可能かという質問があった。アブミ骨は人体の中で最も小さい骨であり、厚さ 0.5mm のマルチスライス CT でもその状態を完全に把握することは困難なことがあると回答した。また、アブミ骨周囲の状態に応じて術式の変更などで聴力改善の成功率を高めることは可能かという質問があった。申請者

は、アブミ骨上部構造が残存している場合は、アブミ骨上にコルメラを立てる伝音再建法が最も聴力成績がよいという文献を引用し、現状では最良の術式であったと回答した。次いで、弛緩部型中耳真珠腫に対してはアブミ骨周囲の状態が聴力予後に影響するという結果であったが、緊張部型中耳真珠腫ではどのような結果になると予想されるかという質問があった。申請者は、緊張部型も同様の結果になると予想されると回答した。また、先行研究によるメタアナリシスでは中耳真珠腫診断に対する拡散強調像の特異度が非常に高いという結果であったが、本研究では拡散強調像のみでは特異度が比較的低いという結果であったのはどのような理由が考えられるかという質問があった。申請者は、先行研究によるメタアナリシスで採用されている研究の中には診断基準の中に T1 強調像も組み入れているものがあり、それがメタアナリシスでの高い特異度の一因になったと推測されると回答した。さらに、後天性中耳真珠腫の拡散強調像を用いた診断において ADC を診断に活用する可能性について質問があった。申請者は、後天性中耳真珠腫では非真珠腫に比較して ADC が有意に低かったという文献を引用し、ADC を用いることで診断精度の向上を図れる可能性はあると考えられる、本研究では ADC が撮像されていない症例も多く ADC については検討できなかったと回答した。最後に、後天性中耳真珠腫の早期診断には MRI より CT の方が有用ではないかという質問があった。申請者は、鼓膜所見から真珠腫と診断できる症例の診断には MRI は必須ではないが、MRI で同定できる真珠腫の最小径は 3mm であるという文献を引用し、鼓膜所見から診断が難しい症例に関して MRI は早期診断に十分有用な検査法であると回答した。

最後に、主査の矢部一郎教授より若年者と高齢者の後天性中耳真珠腫で病理組織学的な違いについての質問があった。申請者は、若年者と高齢者の真珠腫で明確な病理組織学的な違いは見出されていないが若年者の方が術後再発率が高いという特徴があると回答した。また、若年者と高齢者の間で後天性中耳真珠腫における Notch1 の発現率の差について質問があった。申請者は、若年者と高齢者の間で Notch1 の発現率に差はなかったと回答した。また、一般論として若年者と高齢者の後天性中耳真珠腫の病態の違いについて質問があった。申請者は、若年者の方が進行例で見つかる症例が割合として多く、それが術後再発率の差に関与しているとされると回答した。また、難聴者全体に占める中耳真珠腫患者の割合についての質問があった。申請者は、難聴者全体に占める真珠腫患者の割合についての知見はないが、文献上は後天性中耳真珠腫の年間発症率は約 25,000 人に 1 名とされていると回答した。さらに、Notch シグナル経路の中にはアルツハイマー型認知症の関連タンパクが多く含まれており、今回の Notch シグナル関連分子の検討対象症例で認知機能が低下している症例の割合についての質問があった。申請者は、検討対象症例は全例手術症例であるが、認知機能が低下している場合には手術適応が低くなるので、今回の検討対象症例については認知機能低下者はほとんど含まれていないと回答した。また、後天性中耳真珠腫と Notch シグナルについて研究しているグループは他に存在するかという質問があった。申請者は、後天性中耳真珠腫と Notch シグナルの関連について申請者のグループ以外からの報告は皆無であり、本研究が世界で初めての報告であると回答した。最後に、後天性中耳真珠腫における Notch シグナルの研究結果から、今後の治療にどのように活用していくかという質問があった。申請者は、Notch1 をターゲットにした保存的治療、例えば Notch シグナルを制御する点耳薬などの局所投与製剤が開発できれば、まったく新しい非外科的治療につながり、手術を回避できる可能性も生まれる、今後の研究課題としたいと回答した。

この論文は、後天性中耳真珠腫における早期診断、早期治療の重要性を示した点と、世界で初めてその病態生理に Notch シグナル伝達経路の関与の可能性を示した点において高く評価され、今後の臨床的、基礎的研究への活用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。