

## 「側頭骨・中頭蓋底疾患の病態と治療」

九州大学 耳鼻咽喉科 中川尚志

### Key Takeaways (重要ポイント)

- ✓ 耳かきは外耳がんの発がんの原因となる
- ✓ 外耳がんの次世代シーケンサーとスーパーコンピューターを用いたマルチオミックス解析で、がん遺伝子の蓄積で段階的にがんが進行するのではなく、YAP1 などの転写因子が発がん、高い悪性度である浸潤性の特性の獲得に関わっていることを解明した
- ✓ 微小解剖の知識を身につけ、ナビゲーションシステムを併用することで、外側頭蓋底外科手術を安全かつ確実に行うことが可能となる

側頭骨を中心とした中頭蓋底骨部の病変を扱う手術を外側頭蓋底外科と呼ぶ。外側頭蓋底外科を安全かつ正確に行うためには、微小外科解剖の知識が必要である。特に頸静脈孔周囲の処理には頸静脈突起と鞘状突起が大切である。頸静脈孔へアプローチする2つのkeyとなる手術手技は、頸静脈孔外側から上方のアクセスできる迷路下法と頸静脈孔後下方からアクセスできる頸静脈突起の削除である。頸静脈突起は後頭乳突縫合を超えて含気、また、S状静脈洞が憩室様構造をとり頸静脈突起内を走行していることがあるので、術前CTで構造を確認することが大切である。内視鏡下鼻・副鼻腔手術の術野を後方に展開していく内視鏡下外側頭蓋底手術を病変の部位と周囲の位置関係を考慮し、選択できる。磁気式ナビゲーションでは基準点のマーカを手術側で75%、対側で25%取得してレジストレーションを行うことで、側頭骨手術野での誤差をより少なくできた。微小外科解剖の知識に加え、ナビゲーションを併用することで安全かつ正確な手術が可能となる。

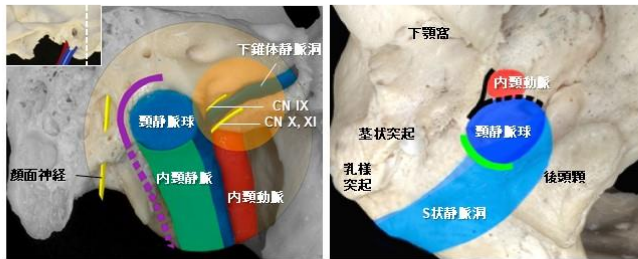
側頭骨扁平上皮癌の治療成績は手術時に断端が陰性だと生存率が改善した。一方、治療抵抗性の症例が一定数、存在し、浸潤性が強い予後不良症例が課題となる。

側頭骨扁平上皮癌の全ゲノム解析を行った。他の部位の扁平上皮癌と同様に癌抑制遺伝子の機能喪失変異が主体で、変異の割合は頭頸部扁平上皮癌に近かった。遺伝子変異の機序は炎症反応によって活性化されるAPOBECシグネチャーが主体だった。このことは側頭骨扁平上皮癌の発がん因子と考えられている炎症や耳かきが遺伝子変異の原因であることを支持した。環境ストレスセンサーとして働く転写調節因子であるYAP1による組織再生プログラムの恒常的活性化で、側頭骨扁平上皮癌という治らない傷ができると推測された。側頭骨扁平上皮癌では、EMT、炎症、免疫反応、細胞外マトリックスリモデリング関連遺伝子の発現が増加していた。p-EMT遺伝子15個のうち8個の発現が亢進していた。側頭骨扁平上皮癌でYAP1が結合しているsuper enhancer領域はPITX2という転写因子の結合配列に富んでおり、PITX2の高発現が側頭骨扁平上皮癌の予後を不良にすることを確認した。YAP1/PITX2が結合するsuper enhancerの転写標的として低酸素環境で誘導されるがん遺伝子HIF1Aが同定され、実際に側頭骨扁平上皮癌でHIF1Aは発現が亢進し

ていた。側頭扁平上皮癌のマルチオミックス解析により、YAP/PITX2 結合 super enhancer が、がん HIF1A を標的として転写を亢進し、p-EMT 関連蛋白を高発現させ、浸潤能を亢進、予後不良となる強い浸潤性を促進していることが推測された。側頭骨扁平上皮癌細胞株を樹立した。細胞株とモデル動物を用いて、薬物探索を行い、側頭骨扁平上皮癌治療の課題である治療抵抗性症例への治療戦略を構築していく。

## 耳科医が頸静脈孔にアプローチする際に2つのkeyになる手術手技

Komune et al. *Head and Neck* 2016



頸静脈孔腫瘍の部位  
(Keye et al. *J Neurosurg* 1984)

選択するアプローチ法		A 頭蓋内	B 孔内	C 頭蓋外
1	外側後頭下法 (Lateral suboccipital approach) Type 1			
2	迷路下法 (Infralabyrinthine mastoidectomy) Type 2			
3	上頸部切開 (Cervical exposure) Type 3			
4	外側後頭下法 + 迷路下法 Type 1 + Type 2 + 頸静脈突起削除 + 頸静脈突起削除			
5	上頸部切開 + 迷路下法 Type 3 + Type 2 + 頸静脈突起削除 + 頸静脈突起削除			
6	外側後頭下法 + 迷路下法 + 上頸部切開 Type 1 + Type 2 + Type 3 + 頸静脈突起削除 + 頸静脈突起削除			

- 迷路下法 (infralabyrinthine mastoidectomy)
  - 頸静脈孔外側から上方へのアクセスを可能にする
- 頸静脈突起の削除
  - 頸静脈孔後下方からのアクセスを可能にする

## 側頭骨扁平上皮癌 発がん・悪性度亢進のメカニズム

