

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18786

研究課題名(和文) 中耳真珠腫におけるエピジェネティクス制御機構の解明

研究課題名(英文) Epigenetic Regulation as a New Therapeutic Target for Middle Ear Cholesteatoma

研究代表者

高橋 昌寛 (Masahiro, Takahashi)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：50581691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：これまで報告されている、炎症や細菌感染で誘導されるサイトカインネットワークによる上皮細胞および線維芽細胞の過剰増殖に加え、新たに、エピジェネティクス変化とp63発現による部分的上皮-間葉転換による基底細胞乳頭状増殖が示唆された。近年の創薬研究において、エピジェネティクス制御に対する直接的な阻害薬の臨床開発が進みすでにいくつかの治療薬は市販されており、今後中耳真珠腫の根治療法に応用することを目標としている。しかし、中耳真珠腫を構成する全ての細胞動態および発現遺伝子の変化は明らかには出来ておらず、更なる展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

真珠腫に対する根治的治療は外科的切除のみであり、依然として再発率が高い。保存的治療および再発予防は重要な研究分野である。本研究ではエピジェネティックな変化に着目し、真珠腫に対する保存的治療の可能性を初めて報告した。

研究成果の概要(英文)：In addition to the previously reported excessive proliferation of epithelial cells and fibroblasts caused by cytokine networks induced by inflammation and bacterial infection, basal cell papillary proliferation due to epigenetic changes and partial epithelial-mesenchymal transition induced by p63 expression has been newly suggested. Recent drug discovery research has led to the clinical development of direct inhibitors of epigenetic regulation, and several therapeutic agents are already commercially available, with the goal of applying them to the curative treatment of middle ear pearl tumors in the future. However, the dynamics of all the cells that make up middle ear pearl tumors and the changes in gene expression have not yet been elucidated, and further development is expected.

研究分野：耳科手術

キーワード：真珠腫 鼓室形成術 エピジェネティック 部分的上皮-間葉転換

1. 研究開始当初の背景

中耳真珠腫は、骨破壊・脳膿瘍などの致命的な合併症を起こす難治性の慢性増殖性疾患で、増殖能が亢進した重層扁平上皮と厚い皮下組織を特徴とする。進展速度や再発などの疾患予後を予測する指標はなく、治療は外科的切除術が唯一の根治療法である。また長期的な再発率は20-30%と報告されている (Hashimoto-Ikehara et al, Int Adv Otol. 2011)。そのため患者にとって手術後の合併症・後遺症が大きな負担になっており、保存的治療法の確立が望まれる。また、中耳真珠腫は、その病因として鼓膜の陥凹、上皮増殖、真珠腫形成が報告されており (森山寛, 中耳真珠腫の病態と治療 2004)、その組織では増殖能が亢進した上皮組織と厚い皮下肉芽組織から構成される。中耳真珠腫の治療を目指す場合、発症に関わるキ
ー分子を同定し、その発現制御システムを構築する必要がある。

エピジェネティクスとは DNA の塩基配列の変化を伴わない情報記憶と遺伝子の発現調節であり、発生や分化など多様な生命現象に関わる。エピジェネティクス制御の破綻は癌をはじめ、統合失調症、生活習慣病、慢性炎症性疾患 (Shanmugam MK, Subcellular Biochem 2013) などの後天性疾患の原因になることが知られている。次世代シーケンサーを用いたエピゲノム解析は主に細胞株を用いて行われてきたが、近年の技術発展により臨床検体を用いた解析が可能となり、エピジェネティクス制御の破綻と疾患の関連についての報告が相次いでいる。

エピジェネティクスな変化には、DNA のメチル化、ヒストン蛋白の翻訳後修飾 (アセチル化、リン酸化、メチル化、ユビキチン化等)、クロマチン高次構造の変化などがあり、特にヒストン蛋白のアセチル化は転写活性化における重要性が指摘されている (図1, Sabnam P, J Histochem Cytochem, 2014 改変)。癌細胞の発生過程においては、無制限の細胞増殖や細胞分化の阻害やアポトーシスの阻害に関わり、悪性進展においては細胞接着の欠如や浸潤・転移や血管新生に関わっている (Sabnam P, J Histochem Cytochem, 2014)。また、ヒストン修飾を読み取る分子もまた癌において重要な役割を持つことが近年明らかとなっている。例えば BRD4 (bromodomain containing protein4) はヒストンアセチル化を認識し転写を促進し (Staservich TJ, Nature 2014)、c-myc をはじめとする癌遺伝子の転写活性化に強く関与する (Loven J, Cell 2013) と報告されている (図1)。膠芽腫臨床検体を用いた解析では H3K27 アセチル化と BRD4 の ChIP-seq 解析がされており、サブグループ毎の違いに関与すると報告された (Lin CY, Nature 2016)。その他、臨床検体におけるヒストン修飾状態の報告が相次いでいる。

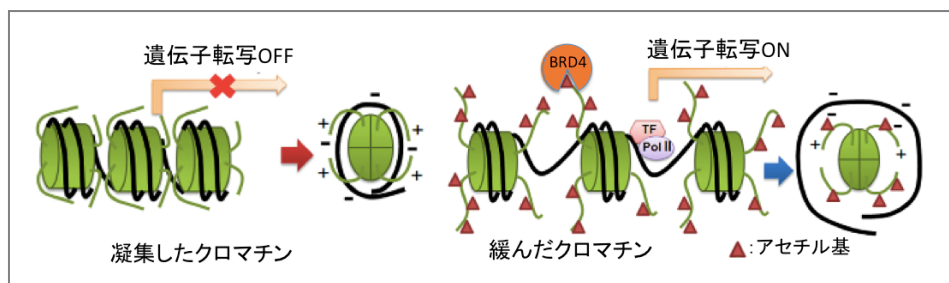


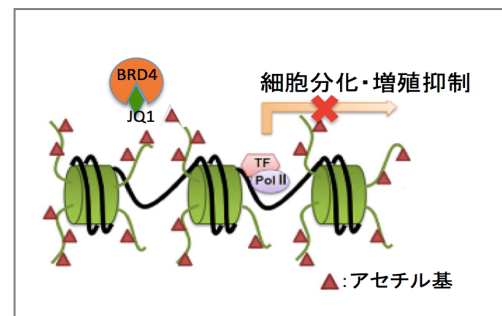
図1: アセチル基が結合するとリジン残基の塩基性が低下して酸性の DNA との親和性がなくなり DNA からヒストンが離れ、DNA が露出し遺伝子の転写が起こりやすくなる。BRD4 はアセチル化リジンを認識して結合しエンハンサープロモーターを活性化し、RNA 転写を促進する。

これまでエピジェネティクスの治療応用については腫瘍領域で報告され、欧米を中心に
治療薬の開発が急速に進み新たな選択肢

となりつつある (Brown 図2: JQ1 は BRD4 のプロモドメインとアセチル化ヒストンの結合 R, Nat Rev
を特異的に阻害することで細胞分化・増殖を抑制する。 Rev

Cancer 2014)。エピゲノム治療薬はこれまでの治療薬とは異なる機序で効果を示すことから、他の治療薬との併用が可能であるため、研究がさらに盛んになっていると思われる。現在までに、DNAメチル化酵素(DNMT)阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤が血液系腫瘍に臨床応用され(Treppendahl MB, J clin invest 2014, Oki Y, Cancer Treat res 2010)、癌細胞に対しても効果が期待されている(McCabe MT, Epigenomics 2014, Kondo Y, J of bio-chem 2014)。また、BRD4阻害薬となる小分子化合物JQ1はBRD4のプロモドメインとアセチル化ヒストンの結合を特異的に阻害することでMYCを始めとした癌関連遺伝子の発現を同時に抑制し抗腫瘍効果が期待できる(図2)。エピジェネティックな異常は遺伝子変異や欠損と異なり、可逆性であり、慢性炎症性疾患を含め治療応用の可能性は大きいと考えられる。

増殖性疾患である真珠腫においてもエピジェネティックな制御の破綻が細胞増殖能の活性化、分化異常、遊走能の活性化を誘導する可能性が考えられるが、ほとんど検討されていない。真珠腫モデルラットでの検討が申請者の所属講座の福田智美講師より報告され、ヒストン蛋白アセチル化修飾が中耳真珠腫病態の一端を担って



おり、特にヒストン H3K27 のアセチル化レベルの上昇が、KGFR の発現に相関することが示された(福田智美, BIO Clinica 2016)。臨床検体においても同様の変化が予想され、アセチル化レベルの上昇が認められた際にはBRD4発現との関連も予想される。

以上より、研究課題の核心をなす学術的「問い」は、『中耳真珠腫に認められるエピジェネティクス異常により発現が上昇し腫瘍発症に関与するキー分子は何か?』ということである。

2. 研究の目的

本研究では、中耳真珠腫の臨床検体を用いてエピジェネティックな変化が遺伝子レベルでどのように影響するかを解明することで、発症機序の解明をめざし、ヒストン蛋白質修飾やDNAのメチル化を制御する因子を抽出し、縮小手術を行う目的でTEESと保存的治療のコンバインド療法の開発を検討する。

本研究の学術的独自性と創造性

本研究は世界初の中耳真珠腫における臨床検体を用いたエピジェネティクス関与を証明するものである。これまで中耳真珠腫に対する予防治療・保存治療の研究はほとんどない。エピゲノム療法が確立した場合、手術が唯一であった中耳真珠腫に対する治療法が根本的に変化する可能性があり、その結果、手術による合併症、後遺症の減少が期待でき、医療経済効果も見込める。

また、近年生活習慣病や癌などの様々な疾患の基礎にある「慢性炎症」(治らない炎症)が注目されており、その病態へのエピゲノムの関与が指摘され始めていることから、本研究での成果は新治療法として他の慢性炎症性難治性疾患に応用できる可能性を秘めていることが予想される。

3. 研究の方法

1. 組織採取

対象症例：東京慈恵会医科大学附属病院および附属柏病院での真珠腫性中耳炎症例、非

真珠腫性慢性中耳炎症例である。手術療法を受けるもののうち、同意を得られた患者から手術中に組織を採取する。また同患者から正常コントロールとして皮膚切開部の皮膚を一部採取する（同意を得られた患者のみ）。

2. エピジェネティクス制御機構解析

以下の方法で、ヒストン蛋白の翻訳後修飾と DNA メチル化を確認する。

ヒストン蛋白の翻訳後修飾：転写活性と密接な関係が知られるヒストン H3 に注目し Lys9, Lys14, Lys18, Lys23, Lys27 のアセチル化及び Lys4, Lys27 のメチル化についてヒストン修飾部位特異的抗体を用いて酵素ならびに蛍光免疫組織化学的に染色し解析を行う。細胞からクロマチン断片を調整後、ヒストン修飾部位特異的抗体を用いて免疫沈降を行い、回収された DNA 断片の配列を次世代シーケンサーで決定後、ゲノム配列にマッピングすることで解析対象の細胞内で抗体の標的修飾の局在を明らかにする。

DNA メチル化：メチル化 DNA 免疫沈降（組織切片上でのメチル化シトシン (5mc) や、メチル化 DNA 結合ドメイン (MBD) タンパク質に対する抗体を用いて免疫沈降を行う）を用いメチル化の程度を明らかにする。

4. 研究成果

培養細胞と中耳真珠腫動物モデルを用い、エピジェネティクス制御化合物による阻害実験を行った結果、*in vitro* 実験では DNA 合成期の細胞数が減少する傾向を認め、*in vivo* 実験では中耳真珠腫幹/前駆細胞（p63 陽性上皮細胞）の減少と鼓膜組織の正常化を認めた。以上より転写活性化と関係のあるヒストン修飾の変化をヒト中耳真珠腫検体で明らかとなった。更に中耳真珠腫増殖起点について p-EMT の観点から解析を行なった。p-EMT は上皮細胞が細胞間接着を部分的に失い、遊走能を得るために変化するプロセスである。後天性真珠腫検体における EMT マーカー (N-cadherin)、細胞間接着マーカー (E-cadherin, claudin1, claudin4, occludin)、遊走能マーカー (Snail) の解析結果より、中耳真珠腫上皮細胞の増殖への p-EMT 関与が示唆された。

まとめ

中耳真珠腫発症後の病態増悪期ではこれまで報告されている、①炎症や細菌感染で誘導されるサイトカインネットワークによる上皮細胞および線維芽細胞の過剰増殖に加え、新たに、②エピジェネティクス変化、③p63 発現による部分的上皮-間葉転換 (partial Epithelial-Mesenchymal Transition: p-EMT)、による基底細胞乳頭状増殖が示唆された。近年の創薬研究において、エピジェネティクス制御に対する直接的な阻害薬の臨床開発が進みすでにいくつかの治療薬は市販されており、今後中耳真珠腫の根治療法に応用することを目標としている。しかし、中耳真珠腫を構成する全ての細胞動態および発現遺伝子の変化は明らかには出来ておらず、更なる展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Takahashi Masahiro, Motegi Masaomi, Yamamoto Kazuhisa, Yamamoto Yutaka, Kojima Hiromi	4. 巻 18
2. 論文標題 Quantitative Study of Bone Removal Region in Transcanal Endoscopic Approach to the Attic and Antrum Using a 70° Endoscope	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of International Advanced Otology	6. 最初と最後の頁 232 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/iao.2022.21418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Masahiro, Motegi Masaomi, Yamamoto Kazuhisa, Yamamoto Yutaka, Kojima Hiromi	4. 巻 279
2. 論文標題 The pre-chorda and post-chorda tympani approach in endoscopic stapes surgery based on the chorda tympani nerve classification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	6. 最初と最後の頁 5945 ~ 5949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-022-07547-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Masahiro, Motegi Masaomi, Yamamoto Kazuhisa, Yamamoto Yutaka, Kojima Hiromi	4. 巻 51
2. 論文標題 Endoscopic tympanoplasty type I using interlay technique	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40463-022-00597-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto-Fukuda Tomomi, Akiyama Naotaro, Hirabayashi Motoki, Shimmura Hajime, Kojima Hiromi	4. 巻 44
2. 論文標題 Epigenetic Regulation as a New Therapeutic Target for Middle Ear Cholesteatoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000003795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masahiro Takahashi, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Quantitative study of bone removal region intracanal endoscopic approach to the attic and antrum using a 70° endoscope	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of International Advanced Otology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masahiro Takahashi, Yutaka Yamamoto, Hiromi Kojima.	4. 巻 278
2. 論文標題 Transcanal endoscopic approach for pars flaccida cholesteatoma using a 70-degree angled endoscope.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European archives of oto-rhino-laryngology	6. 最初と最後の頁 1283-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00405-020-06594-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Yamamoto Y, Koizumi H, Motegi M, Komori M, Yamamoto K, Yaguchi Y, Kojima H.	4. 巻 140
2. 論文標題 The relationships among mastoid air cell development, tympanic sinus depth, and residual disease after surgery in children with congenital cholesteatoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol.	6. 最初と最後の頁 286-288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1712475.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Motegi M, Yamamoto Y, Ouchi K, Akutsu T, Tada T, Kurihara S, Takahashi M, Sampei S, Sano H, Morino T, Komori M, Yamamoto K, Sakurai Y, Kojima H.	4. 巻 47
2. 論文標題 The impact of middle ear aeration on surgical outcome after intact canal wall tympanoplasty for cholesteatoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 965-975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.06.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Baba A, Kurihara S, Ogihara A, Matsushima S, Yamauchi H, Ikeda K, Kurokawa R, Ota Y, Takahashi M, Sakurai Y, Motegi M, Komori M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H, Ojiri H.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Preoperative predictive criteria for mastoid extension in pars flaccida cholesteatoma in assessments using temporal bone high-resolution computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 (20)30315-1.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.11.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Baba A, Kurihara S, Fukuda T, Yamauchi H, Matsushima S, Ikeda K, Kurokawa R, Ota Y, Takahashi M, Sakurai Y, Motegi M, Komori M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Kojima H, Ojiri H.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Non-echoplanar diffusion weighed imaging and T1-weighted imaging for cholesteatoma mastoid extension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx .	6. 最初と最後の頁 (21)00029-8.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.01.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masahiro, Yamamoto Yutaka, Koizumi Hiromi, Motegi Masaomi, Komori Manabu, Yamamoto Kazuhisa, Yaguchi Yuichiro, Kojima Hiromi	4. 巻 139
2. 論文標題 A quantitative study of the suppression of the development of the mastoid air cells by the presence of congenital cholesteatoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 557 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2019.1606439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Motegi Masaomi, Yamamoto Yutaka, Tada Takeshi, Takahashi Masahiro, Sampei Sayaka, Sano Hiromi, Morino Tsunetaro, Komori Manabu, Miura Masahiro, Yamamoto Kazuhisa, Yaguchi Yuichiro, Sakurai Yuika, Kojima Hiromi	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical Characteristics of Pars Tensa Cholesteatoma: A Comparative Study of Area-Based Classification Systems Proposed by the Japanese Otological Society and the European Academy of Otology & Neuro-Otology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of International Advanced Otology	6. 最初と最後の頁 184 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/iao.2019.6349	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kasai Yoshiyuki, Morino Tsunetaro, Kikuchi Shun, Mitsuyoshi Ryoto, Takahashi Masahiro, Yamamoto Kazuhisa, Yaguchi Yuichiro, Yamato Masayuki, Kojima Hiromi	4. 巻 11
2. 論文標題 Analysis of human nasal mucosal cell sheets fabricated using transported tissue and blood specimens	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 88 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2019.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Masahiro, Yamamoto-Fukuda Tomomi, Akiyama Naotaro, Motegi Masaomi, Yamamoto Kazuhisa, Tanaka Yasuhiro, Yamamoto Yutaka, Kojima Hiromi	4. 巻 40
2. 論文標題 Partial Epithelial?Mesenchymal Transition Was Observed Under p63 Expression in Acquired Middle Ear Cholesteatoma and Congenital Cholesteatoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 e803 ~ e811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000002328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋 昌寛, 石垣 高志, 清野 洋一, 山本 裕	4. 巻 62
2. 論文標題 乳様突起炎に対し手術を施行した小児3症例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科展望	6. 最初と最後の頁 74-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋昌寛、小島博己	4. 巻 91
2. 論文標題 【進化する経外耳道的内視鏡下耳科手術(TEES)-エキスパートに学ぶスタンダードな手術手技】TEESのスタンダードな手術手技 耳硬化症などに対するアブミ骨手術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 955-959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋 昌寛, 山本 裕, 石垣 高志, 清野 洋一, 小島 博己	4. 巻 62
2. 論文標題 即発性麻痺を呈した外傷性顔面神経麻痺の2例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科展望	6. 最初と最後の頁 267-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masahiro Takahashi
2. 発表標題 Our Future Policies for Tympanic Membrane Regeneration
3. 学会等名 EES 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mashiro Takahashi
2. 発表標題 The pre-chorda and post-chorda tympani approach in endoscopic stapes surgery based on the chorda tympani nerve classification
3. 学会等名 EES 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋昌寛
2. 発表標題 若手公募セッション 内視鏡下耳科手術の展望 これからの若手は耳科手術をどう学び考えるのかー
3. 学会等名 日本耳科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋昌寛
2. 発表標題 TEES下に施行する慢性穿孔性中耳炎に対する鼓室形成術I型の検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋昌寛
2. 発表標題 内視鏡下耳科手術のウィークポイントはこれで克服-エキスパートはこうする!- 視野確保コツ、斜視鏡使用のポイント
3. 学会等名 日本耳科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋昌寛
2. 発表標題 内視鏡下アブミ骨手術における鼓索神経のバリエーションと斜視鏡を用いたPre/Post-chorda tympani approach
3. 学会等名 頭頸部外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋昌寛 栗原 渉 森野常太郎 茂木雅臣 山本和央 櫻井結華 山本 裕 小島博己
2. 発表標題 経外耳道的内視鏡下耳科手術における70度内視鏡使用—骨削開範囲の定量的検討
3. 学会等名 第30回日本耳科学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 高橋 昌寛, 福田 智美, 茂木 雅臣, 穠山 直太郎, 山本 和央, 田中 康広, 山本 裕, 小島 博己
2. 発表標題 中耳真珠腫におけるタイトジャンクション関連分子発現の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 M. Takahashi, M. Motegi, K. Yamamoto, Y. Yamamoto, H. Kojima
2. 発表標題 TEES technique for pars flaccida cholesteatoma
3. 学会等名 World Congress on Endoscopic Ear Surgery 3.0 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 高橋昌寛 栗原 涉 森野常太郎 茂木雅臣 小森 学 山本和央 櫻井結華 中条恭子 山本 裕 小島博己
2. 発表標題 内視鏡下耳科手術における70度斜視鏡の使用
3. 学会等名 第29回日本耳科学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 高橋昌寛 森野常太郎 茂木雅臣 小森 学 山本和央 山本 裕 小島博己
2. 発表標題 中耳真珠腫段階手術における経乳突部70度斜視鏡の使用
3. 学会等名 第30回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------