

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K10543

研究課題名(和文) 肝切除術周術期における酸化ストレスの検討

研究課題名(英文) Reseach on oxidative stress in hepatectomy during the perioperative period

研究代表者

佐藤 正章 (Sato, Masaaki)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70382918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：結腸直腸手術後患者において、血清Ischemia Modified Albuminは癌それ自体の除去と外科的損傷からの回復の一部を示していることと術後経過を監視するためのマーカーとして有用性を示した。また結腸直腸癌の周術期管理において、術後合併症のない場合、血清High mobility group box 1 (HMGB 1)レベルが大幅に変動することと血清HMGB1は結腸直腸癌の周術期管理の潜在的なマーカーになる可能性を示した。肝臓手術の周術期の血清HMGB1は、他の従来のマーカーと異なる変動を示すことと肝癌患者における独特の周術期炎症状態を示している可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血清IMAおよび血清HMGB1の周術期の変動が明らかになった。仮説を含むが、血清IMAや血清HMGB1を用いることで、いままで検出できなかった癌自体や手術手技そのものから生じる直接的および間接的な炎症を検出することができることが示された。それらは今後の癌治療や臓器再生のモニタリングについて新しい知見になりうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In patients after colorectal surgery, serum IMA (Ischemia Modified Albumin) may be considered to represent part of the removal of the cancer itself and recovery from surgical injury. Serum IMA measurement may be useful as a marker to monitor the postoperative course. Serum HMGB1 (High mobility group box 1) levels significantly changed during the normal surgical period in patients with advanced colorectal cancer. Serum HMGB1 may be a potential marker for perioperative management of colorectal cancer.

There were significant changes in serum HMGB1 levels during the normal postoperative course in patients with liver cancer who underwent elective liver surgery without postoperative complications. Changes in HMGB1 were not similar to those of other conventional markers. HMGB1 may indicate a unique perioperative inflammatory state in patients with liver cancer. Serum HMGB1 may serve as a marker for monitoring surgical course in patients undergoing surgery for liver cancer.

研究分野：医学

キーワード：IMA HMGB1 酸化ストレス バイオマーカー 炎症 癌 周術期 再生

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症の検査は、白血球、血清アルブミン、C-Reactive Protein(CRP)などの直接的な急性期反応のバイオマーカーが一般的である(1)。術後患者管理には炎症が必ず関与する。申請者は外科的侵襲の結果引き起こされる炎症の評価として酸化ストレスに着目した。Ischemia Modified Albumin (IMA) と High mobility group box 1 (HMGB1)は当時新規の酸化ストレスに関わるバイオマーカーである。IMAは、アルブミンが虚血の暴露によりその N 末端が修飾を受け、アルブミン本来の機能を失ったことを示すバイオマーカーである(2)。ガン研究においても IMA が高くなることが示されている(3)。HMGB1 は単球/顆粒球および肝細胞が主となり産生されるバイオマーカーである(4)。HMGB1 は、非ヒストン型各タンパク質で広く臓器や組織に分布し、炎症(5)や癌(6)の病理組織学的役割が報告されている(7)。また術後合併症との関連も報告されている(6)。しかしながら、これら酸化ストレスのバイオマーカーの周術期の変動は明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、主に単球や肝臓を介する HMGB1と、虚血刺激を介する IMA の周術期の変動を明らかにすること、酸化ストレスという観点から手術患者の周術期管理に役立つ知見を得ることである

3. 研究の方法

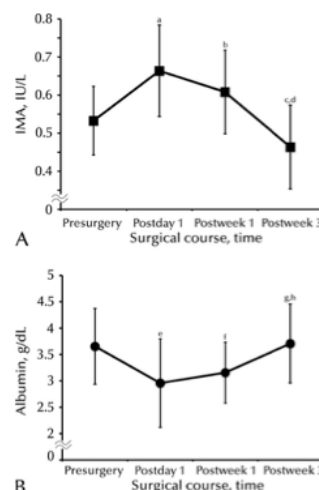
1) 血清 IMA の変動を確認した。対象は進行結腸直腸癌、ならびに癌による閉塞および腹膜炎に対して外科手術患者を前向きに登録した。全身麻酔は吸入麻酔薬セボフルランで行った。血液検査は、4つの連続したポイント(手術前、手術後1日目、手術後1週目、手術後3週目)で行った。血清アルブミンレベルは比濁法で測定した。血清 IMA レベルはコバルト 2+結合の還元を測定した(8)。

2) 血清 HMGB1の変動を確認した。対象は進行結腸直腸癌、ならびに癌による結腸閉塞および腹膜炎に対して外科手術患者を前向きに登録した。全身麻酔は吸入麻酔薬セボフルランで行った。血液検査は、4つの連続したポイント(手術前、手術後1日目、手術後1週目、手術後3週目)で行った。血液検査を実施できなかった患者は除外された。血清 HMGB1、血清 CRP および SAA は、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)法で測定した。対照被験者は、基本的健康な大腸手術患者とした。

3) 血清 HMGB1の変動を確認した。待機肝手術を受けていた肝癌患者を前向きに登録した。血液検査は、4つの連続したポイント(術前、1日、1週間、および術後4週間)で行った。麻酔は全身麻酔で行った。血清 HMGB1 は、ELISA 法で測定した。肝臓癌の組織学的分類および根底にある肝臓所見は、新犬山分類に基づいて評価した。従来の炎症マーカーと HMGB1 は、線維度(F0、F1-F3、F4)と炎症度(A0とA1-A3)に分類して評価した。

4. 研究成果

1) 図は術中の変化を示す。IMAとアルブミンは有意な変化(両方のパラメーターで $P < .001$)を示した。IMAレベルの最高値は術後1日目(図A)であり、術後3週目まで減少した。アルブミンレベルの最低値は術後1日目(図B)であり、術後3週目まで増加した。調査対象に糖尿病患者7名が含まれていた。糖尿病の存在を共変量因子として調整した結果、変動にまったく変化はなかった。これらのパイロットデータから注目すべきことは、IMAが結腸直腸手術患者の酸化ストレスを反映するモニタリングマーカーである可能性を示唆していることである。全身麻酔は、抗酸化因子と考えられる(9)。それにもかかわらず、アルブミンは大幅に酸化された。このことは組織の損傷や外科的侵襲(新しい血管が動員されるまでの組織虚血を伴う)などの外科的侵襲が、IMAの生成に影響したと推測している。IMAは、がんの除去と外科的損傷からの回復を部分的に説明している可能性がある。血清IMA測定は、結腸直腸手術後の患者の術後経過を監視するためのマーカーとして有用と考える



2) 患者平均年齢(n = 18;男性/女性 = 12/6)は66.0(±12.0)歳であった。表1は各パラメーターの周術期の変化である。WBCレベルの最高値は術後日(POD)1であり、その後は減少した。POD 1のWBCレベルは、手術前(P = 0.04)、1週目(P < 0.01)、および3週目(P < 0.01)よりも有意に高かった。術前のWBCレベルも、3週目のレベルよりも有意に高かった(P = 0.02)。WBCレベルとは異なり、CRPとSAAのピークレベルは第1週で発生し、その後3週目で低下した。全体的な変化はSAAで有意であったが、CRPでは有意ではなかった。術前(P = 0.04)、POD 1(P = 0.01)、および1週間目(P < 0.01)のCRPレベルは、3週目よりも有意に高かった。SAAレベルは、術前で有意に高かった、1週目(両方でP < 0.01)、

Table 1. Pre- and postoperative levels of markers in 21 patients undergoing colorectal surgery.

Marker	Preoperative	1 day postoperatively	1 week postoperatively	3 weeks postoperatively	Statistical significance ^a
WBC count, × 10 ³ /μl	6.1 (5.4-7.3)	10.3 (8.5-12.3)	5.3 (4.2-6.9)	5.1 (4.3-6.2)	P < 0.01
CRP, mg/dl	0.3 (0.1-1.3)	2.5 (0.5-7.6)	1.4 (0.7-2.3)	0.1 (0.1-0.3)	P = 0.03
SAA, μg/ml	24.3 (10.6-124.6)	159.9 (50.0-356.5)	49.1 (25.1-154.9)	10.0 (5.8-18.7)	P < 0.01
HMGB1, ng/ml	6.8 (4.9-11.0)	12.1 (7.3-16.3)	8.1 (5.4-13.0)	4.0 (2.8-7.6)	P < 0.01

Data presented as median (interquartile range).

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; SAA, serum amyloid A; HMGB1, high mobility group box 1.

^aUsing repeated measures analysis of variance.

および3週目よりもPOD 1 (P = 0.04)で。HMGB1の変化は有意であり、ピークレベルはPOD 1と1週目であった。HMGB1の術前、POD 1、および1週目の値(すべてP < 0.01)は、3週目のレベルよりも有意に高かった。

対照被験者 (n = 18、男性/女性 = 12/6、平均年齢66.0 [±9.2]歳)では、各パラメーターの中央値レベルはCRP、0.1 (IQR = 0.07-0.12) mg / dL、SAA、5.8 (3.7-

10.9) μg / mL; HMGB1、2.3 (1.5-3.6) μg / mL。CRP、SAA、およびHMGB1レベルは、手術前の対象患者よりも対照被験者の方が有意に低かった(すべてP < 0.01)。さらに、CRPとSAAのレベルは、3週目(両方のP < 0.01)の患者よりも対照被験者の方が有意に低値であった。対照被験者のHMGB1レベルは、第3週後の患者のレベルと有意差はなかった(P = 0.16)。これらの結果から、①対象患者の血清HMGB1レベルは、健常対照者と比較して、手術前でも高値であった。②血清HMGB1のピークレベルは、POD 1と1週間後に観察され、HMGB1レベルの変化は、WBC、CRP、SAAなどの従来のマーカーの変化とはやや異なった。③3週後の血清HMGB1レベルは対照と同じレベルに明らかに減少した。HMGB1分子は、炎症(5)および癌(6)の条件下で増加すると報告されている。またHMGB1レベルと急性虫垂炎の重症度との間に正の相関があることが報告されている(5)。それは炎症性マクロファージによって分泌され(10)、壊死組織および/または損傷組織で受動的に漏出することが示唆されている(7)。癌を含む結腸直腸疾患は局所性および全身性の炎症状態であると考えられていることから、我々の研究結果であるHMGB1レベルの増加は妥当である。興味深いのは、HMGB1のピークレベルがCRPおよびSAAよりも早く観測され、WBCよりも長く続く可能性があることである(第1週後)。手術後の侵襲性の減少の最終段階(3週目以降)でHMGB1が健康な対照と同じレベルに明らかに減少したことも注目値とする。この減少はSAAおよびCRPの変動と比較しても明らかであった。これらのバイオマーカーの変化は、バイオマーカーの半減期だけでなく、産生器官および組織によっても引き起こされる可能性がある(11)。結論として、血清HMGB1は、結腸直腸疾患の疾患マーカーとして、および結腸直腸手術後の患者の術後経過中のモニタリングマーカーとして有用である。

3) 対象は46名であった。しかし、術後合併症6名、良性疾患と診断された2名、NASHと診断された1名、B型およびC型肝炎の両方に感染した1名を除外した。結果36名について検証した。組織学的に、肝細胞癌(n = 16)、肝内胆管癌(n = 13)、および転移性肝腫瘍(n = 7)に分類した。表1、2、3はそれぞれ患者の特徴、術前検査データ、術中データである。

Table 1
Patient characteristics (n = 36 patients).

Characteristic	
Age (years)	66 (53-76)
Sex: Male/female (male %)	22/14 (61)
BMI (kg/m ²)	23 (19-25)
ASA-PS classification: I/II/III (n)	6/26/4
Comorbidity	
Hepatitis	13 (36.1)
Liver cirrhosis	6 (16.7)
Hypertension	15 (41.7)
Heart disease	3 (8.3)
Diabetes mellitus	10 (27.8)
Hyperlipidemia	5 (13.9)
Renal dysfunction	3 (8.3)
Obstructive pulmonary disease	1 (2.8)
Restrictive pulmonary disease	1 (2.8)

Values are shown as median (1st quartile-3rd quartile) or number (%).
ASA-PS, American Society of Anesthesiologists performance status;
BMI, body mass index.

Table 4
Perioperative levels of markers in 36 patients undergoing surgery for liver cancer.

Marker	Preoperatively	1 day postoperatively	1 week postoperatively	4 weeks postoperatively	p value ^a
WBC counts, × 10 ³ /μL	5.1 (4.2-5.7)	11.3 (8.2-14.1)	6.1 (4.9-7.4)	4.6 (3.7-6.0)	p < 0.0001
CRP, g/dL	0.08 (0.03-0.27)	4.10 (2.52-5.54)	2.50 (1.24-5.44)	0.18 (0.03-0.64)	p < 0.0001
Alb, g/dL	4.2 (3.8-4.5)	3.0 (2.8-3.3)	3.2 (2.7-3.5)	3.7 (3.4-4.2)	p < 0.0001
HMGB1, ng/mL	7.1 (3.8-15.4)	9.1 (5.2-16.5)	13.9 (9.1-21.8)	6.3 (2.9-9.1)	p < 0.0001

表4は、肝臓手術の周術期の白血球数、CRPレベル、およびアルブミンレベルを示す。それぞれに有意な変化が認められた。一般的な炎症マーカーとしての白血球数は、術前と比較して術後1日目で有意に増加した。術後1週間目で有意に減少した。術後4週目と術前とは同様であった。代表的な急性反応性タンパク質であるCRPの産生は肝機能が関与している。術後1日目のCRPレベルは、術前レベルと比較して有意に増加した。術後1週目は上昇したままで、術後4週目で減少した。術後4週目のレベルは、術前レベルと同様であった。アルブミンは肝臓で合成される物質であるため調査した。

Table 2. Correlations between changes in the levels of high mobility group box 1 (HMGB1) and those of other conventional markers before and after colorectal surgery.

	Change in HMGB1					
	Presurgery to 1 day postoperatively		1 day postoperatively to 1 week postoperatively		1 week postoperatively to 3 weeks postoperatively	
	Correlation coefficient	Statistical significance	Correlation coefficient	Statistical significance	Correlation coefficient	Statistical significance
Change in WBC count	0.33	NS	0.68	P < 0.01	0.18	NS
Change in CRP	0.33	NS	0.41	NS	-0.15	NS
Change in SAA	0.28	NS	0.51	P = 0.01	0.37	NS

HMGB1, high mobility group box 1; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; SAA, serum amyloid A. NS, not statistically significant using Pearson correlation test (P ≥ 0.05).

Table 3
Intraoperative data.

Parameter	Measured value
Surgical method: open/laparoscopic (open %)	26/10 (72)
Operation time (min)	287 (234-353)
Infusion volume (mL)	3100 (2700-4075)
Urine volume (mL)	230 (145-401)
Bleeding volume (mL)	720 (313-1175)
Blood product use: used/unused (used %)	10/26 (38)
RBC transfusion volume (n = 6) (mL)	840
FFP transfusion volume (n = 3) (mL)	480
5% albumin dosage (n = 7) (mL)	375

Values are shown as median (1st quartile-3rd quartile), number (%) or median.
FFP, Fresh frozen plasma; RBC, Red blood cell.

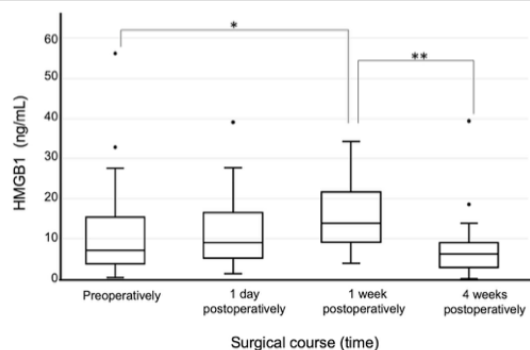


Fig. 1. Changes in HMGB1 levels during perioperative courses in patients undergoing surgery for liver cancer without postoperative complications.

術後1日目のアルブミンレベルは、術前レベルと比較して有意に減少した。術後1週目でも減少したままであり、術後4週目で有意に増加した。術後4週間のレベルは術前レベルより低かった。これらの所見は、各マーカーのピークが術後1日から1週間目であることを示している。周術期のHMGB1レベルは有意な変化を認めなかった(表4)。術後1日目のレベルは、術前レベルと同様であった(図1)。その後、術後1週目で有意に増加し、術後4週目でさらに減少した。術後4週目のレベルは、術前レベルと同様であった。このHMGB1レベルの変動は、がんの組織学的な違いや肝臓の病理学的な違いに関係なく類似していた(表5)。肝炎ウイルスに感染していない患者でも同様の挙動が観察された。しかし、肝炎ウイルス感染者では、HMGB1レベルは有意な変動を認めなかった(図2、表5)。

Table 5
The behavior of HMGB1 levels in 36 patients undergoing surgery for liver cancer.

	n	Preoperatively	1 day postoperatively	1 week postoperatively	4 weeks postoperatively	p value ^a	
Histological classification	HCC	16	8.2 (4.2-18.0)	8.2 (3.8-18.3)	12.6 (6.5-25.3)	5.5 (2.7-9.0)	p < 0.05
	ICC	13	7.6 (2.4-15.3)	8.6 (4.9-12.1)	13.9 (9.6-19.2)	5.4 (2.6-9.4)	p < 0.05
	MT	7	4.4 (3.7-15.6)	13.5 (6.6-19.3)	16.5 (11.2-20.9)	7.4 (6.1-10.2)	p < 0.05
Infection of virus	None	23	7.6 (3.8-15.0)	9.5 (5.9-16.0)	13.9 (11.2-20.9)	6.1 (2.7-9.3)	p < 0.0001
	Viral hepatitis type B	13	6.6 (3.6-19.6)	6.9 (3.5-18.3)	9.0 (5.4-24.9)	6.4 (3.2-9.0)	p = 0.2675
	type C	5	4.3 (3.3-32.5)	3.9 (2.6-12.2)	5.8 (5.4-16.5)	8.8 (3.0-12.5)	p = 0.6689
Degrees of inflammation	A0	8	7.5 (3.5-19.7)	15.9 (4.5-19.2)	18.7 (6.0-26.3)	6.2 (2.9-7.9)	p = 0.1286
	A1-3	14	8.2 (3.4-12.1)	10.1 (6.0-14.1)	14.2 (11.3-21.7)	5.5 (2.7-9.4)	p < 0.01
	A1-3	22	6.6 (4.1-16.6)	8.2 (3.9-18.2)	12.6 (7.9-23.2)	7.2 (3.8-9.1)	p < 0.05
Degrees of fibrosis	F0	16	8.2 (3.7-15.4)	11.5 (6.8-16.45)	13.9 (10.6-20.4)	5.8 (2.9-9.3)	p < 0.01
	F1-F4	20	6.6 (4.0-16.8)	6.8 (3.8-17.7)	14.0 (6.5-23.7)	6.7 (3.1-9.0)	p < 0.05
	F1-F3	15	6.5 (3.9-19.5)	9.4 (3.8-18.4)	16.5 (8.7-25.8)	6.4 (4.2-8.0)	p < 0.05
	F4	5	8.0 (3.3-32.5)	5.9 (3.1-12.2)	9 (5.4-18.7)	8.8 (2.3-12.5)	p = 0.71

HCC, hepatocellular carcinoma; ICC, intrahepatic cholangiocarcinoma; MT, metastatic tumor.

本研究から、肝癌患者の術前の HMGB1 レベルは、食道癌(6)および結腸癌(12)の患者で観察されたレベルよりも高いことがわかった。HMGB1 受容体の mRNA の発現は健康な肝臓では、肝炎または肝細胞癌患者の肝臓よりも低いことが報告されている(13)。表 5 は、術前の HMGB1 レベルが、転移性腫瘍および B 型肝炎感染患者では他の患者よりも低いことを示している。さらに、血清 HMGB1 を、腫瘍サイズおよび腫瘍の病期進行ならびに病理学的グレードにおける肝細胞癌の新犬山分類に基づいて病理所見を比較した。しかしながら、炎症または線維症の程度で比較した場合でも、術前の HMGB1 レベルに有意な変化はなかった(表 5)。肝臓癌患者では、HMGB1 の発現レベルが持続的に高い(29)。したがって、侵襲刺激に対する HMGB1 の反応性は、胃腸癌の患者よりも高い可能性がある。本研究では、HMGB1 レベルの変動は、原発性肝癌や転移性腫瘍、および炎症や線維症の違いによる差は認められなかった(表 5)。本研究では、術後 4 週目の HMGB1 の中央値は 6.3 ng / mL (2.9~9.1、第 1~3 四分位数、表 4)であったが、結腸直腸癌における術後 3 週目 HMGB1 の中央値は 4.0 ng / mL である(2.8~7.6、第 1 四分位~第 3 四分位、データは未提示)(12)。肝臓切除の場合、HMGB1 レベルは、術後 4 週目でも食道癌(6)や結腸直腸癌(12)の術後経過と比較して高い。HMGB1 は肝臓の再生に関与しているのかもしれない。本研究では、癌病変を病理学的にも摘出し術後合併症のない症例を対象にした。したがって、癌切除後の HMGB1 レベルへの主な影響は、外科的侵襲性、反応性、および肝臓再生に起因すると考える。そのため肝臓癌患者では、HMGB1 レベルの術後増加はより大きく、より長く続く可能性が考えられる。

周術期のアルブミンの最低値は、術後 1 日目から 1 週間の間であった。また術後 4 週目のアルブミンレベルは術前レベルより低かった。通常、アルブミンは手術中の外科的侵襲により減少し(14)、その回復には約 2 週間かかる(1)。肝機能値が平均 95%に回復するまでには、肝取り込み値に基づいて、肝切除後約 30 日かかる(15)。肝臓手術では、アルブミンを術後のモニタリングのための急性期バイオマーカーとして解釈する必要がある。CRP は、術後 1~7 日でピーク値が観察された。本研究では CRP レベルの変化を組織病理学的に確認した。CRP レベル自体の変動に変わりはない。がしかし、CRP のピーク値は、肝炎ウイルス感染のない患者よりも、ウイルス肝炎の患者の方が毎回大幅に低くなった(補足データ 2、未提示)。このことは肝炎ウイルス感染が CRP 産生に影響を与える可能性があること、肝臓手術後の CRP レベルを解釈するときは、肝炎ウイルス感染の有無を考慮する必要があることを示している。本研究の知見は、従来のバイオマーカーと比較して、HMGB1 が、手術による炎症だけでなく、併存症による病態生理学的炎症をモニタリングできる有用なバイオマーカーであることを示している。したがって、HMGB1 は周術期の炎症の全体的な指標として有用である。結論として、術後合併症のない待機肝臓手術において、周術期の血清 HMGB1 レベルは有意な変化を示した。特に、HMGB1 の変動は、他の従来のマーカーの変動は異なることがわかった。これらの結果は、HMGB1 を肝臓手術患者の周術期経過の評価として使用できると考える。

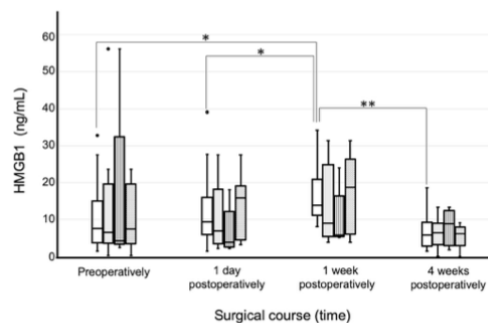


Fig. 2. Relationship between changes in HMGB1 levels and hepatitis virus infection perioperatively.

<引用文献>

- ① Gabay C, Kushner I. Acute-phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:448-454.
- ② Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ, Kwon Y. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2014;91:17–23.
- ③ Ellidag HY, Bulbullen N, Eren E, *et al.* Ischemia-Modified Albumin: Could it be a New Oxidative Stress Biomarker for Colorectal Carcinoma? *Gut Liver.* 2013;7(6):675-680.
- ④ Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *Journal of Internal Medicine* 2004;255:320–331.
- ⑤ Wu C, Sun H, Wang H, Chi J, Liu Q, Guo H, *et al.* Evaluation of high mobility group box 1 protein as a presurgical diagnostic marker reflecting the severity of acute appendicitis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20:61.
- ⑥ Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, Saikawa Y, Ueda M, Abraham E, *et al.* Serum concentrations of high-mobility group box chromosomal protein 1 before and after exposure to the surgical stress of thoracic esophagectomy: a predictor of clinical course after surgery? *Dis Esophagus* 2006;19:5–9.
- ⑦ Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immunearsenal. *Nat Rev Immunol* 2005;5:331–42.
- ⑧ Kotani K, Caccavello R, Sakane N, Miyamoto M, Gugliucci A. Influence of ezetimibe monotherapy on ischemia- modified albumin levels in hypercholesterolemic patients. *Pharmacol Rep.* 2011;63(5):1248-1251.
- ⑨ Ömür D, Hacivelioglu SÖ, Oguzalp H, *et al.* The effect of anaesthesia technique on maternal and cord blood ischaemia-modified albumin levels during caesarean section: A randomized controlled study. *J Int Med Res.* 2013;41(4):1111-1119.
- ⑩ Rendon-Mitchell B, Ochani M, Li J, Han J, Wang H, Yang H, *et al.* IFN-gamma induces high mobility group box 1 protein release partly through a TNF-dependent mechanism. *J Immunol* 2003;170:3890–7.
- ⑪ Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, *et al.* Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237–9.
- ⑫ Satoh M, Kotani K, Yamada S, Koinuma K, Horie H, Takeuchi M. Postoperative changes in high mobility group box 1 levels after colorectal cancer surgery, *J. Int. Med. Res.*45 (2017)1651–1657.
- ⑬ Chen R, Hou W, Zhang Q, Kang R, Fan XG, Tang D. Emerging role of high-mobility group box1 (HMGB1) in liver diseases, *Mol. Med.*19 (2013) 357–366.
- ⑭ Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Albumin kinetics in patients undergoing major abdominal surgery, *PLoS One*10 (2015) e0136371.
- ⑮ Yoshida M, Shiraishi S, Sakamoto F, Beppu T, Utsunomiya D, Okabe, H *et al.* Assessment of hepatic functional regeneration after hepatectomy using (99m)Tc-GSA SPECT/CT fused imaging, *Ann. Nucl. Med.* 28 (2014) 780–788.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tohru Shiratori, Kunihisa Hotta, Masaaki Satoh and et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Preanesthetic severe postural hypotension following 5-aminolevulinic acid pretreatment in patients for photodynamic diagnosis-assisted urological surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-019-0295-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Satoh M, Taira K, Hara T, Siba J, Takeuchi M.	4. 巻 S0960-7404
2. 論文標題 High mobility group box 1 can be used to monitor perioperative course in patients with liver cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 30160-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.suronc.2019.08.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tohru Shiratori, Kunihisa Hotta, Masaaki Satoh.	4. 巻 33
2. 論文標題 Spinal myoclonus following neuraxial anesthesia: a literature review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Anesth.	6. 最初と最後の頁 140-147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-018-02607-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tohru Shiratori, Kunihisa Hotta, Masaaki Satoh, Naoko Kondo, Junji Ikeda, Shinji Sasao.	4. 巻 4
2. 論文標題 A case of spinal myoclonus in a patient with elective cesarean section.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports.	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-018-0182-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiba Juntaro, Satoh Masaaki, Taira Koki, Niwa Yasunori, Inoue Soichiro, Mizuta Koichi, Takeuchi Mamoru	4. 巻 22
2. 論文標題 Near-infrared spectroscopy might be a useful tool for predicting the risk of vascular complications after pediatric liver transplants: Two case reports	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatr Transplant	6. 最初と最後の頁 e13089 ~ e13089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/petr.13089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara T, Satoh M, Takeuchi M.	4. 巻 11
2. 論文標題 A simple method to reduce pulse oximetry interference by surgical optical navigation systems.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Saudi J Anaesth	6. 最初と最後の頁 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/sja.SJA_622_16.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoh M, Kotani K, Yamada S, Koinuma K, Horie H, Takeuchi M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Postoperative changes in high mobility group box 1 levels after colorectal cancer surgery.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of International Medical Research	6. 最初と最後の頁 1651-1657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300060516665455	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoh M, Hara T, Tamai K, Shiba J, Hotta K, Takeuchi M, Watanabe E.	4. 巻 1
2. 論文標題 Optical surgical navigation system causes pulse oximeter malfunction.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-015-0007-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato M, Kotani K, Gugliucci A, Horie H, Caccavello R, Takeuchi M.	4. 巻 139
2. 論文標題 Changes of ischemia-modified albumin during the post-operative period in patients with colorectal surgery.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Arch Pathol Lab Med.	6. 最初と最後の頁 968-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5858/arpa.2014-0484-LE.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masaaki Sato, Nozomu Hiraoka
2. 発表標題 Does gender difference affect inflammatory reaction in patients with hepatectomy?
3. 学会等名 Euroanaesthesia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaaki Sato, Nozomu Hiraoka
2. 発表標題 Does gender difference affect inflammatory reaction in patients with hepatectomy?
3. 学会等名 Euroanaesthesia (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----