

## 中文題目：免疫蛋白酶體抑制調控微膠細胞極化以促進腦內出血後之抗發炎反應與血腫清除

Wei-Fen Hu (胡瑋芬, 慈濟大學藥毒所), Chien-Hui Lee (李建輝, 花蓮慈濟醫院神經外科部), Hsin-Yi Huang (黃欣儀, 花蓮慈濟醫院研究部), Cheng-Yoong Pang (馮清榮, 花蓮慈濟醫院研究部/細胞治療與發展中心), Yi-Feng Wu (吳懿峰, 花蓮慈濟醫院血液腫瘤科), Tsung-Jen Lin (林琮仁, 台灣大學醫學院附設醫院腫瘤科), Peter Bor-Chian Lin (美國華盛頓大學神經學系), Sheng-Tzung Tsai (蔡昇宗, 花蓮慈濟醫院神經外科部), Chia-Ho Lin (林家禾, 慈濟大學藥毒所)\* and Hock-Kean Liew (廖學健, 花蓮慈濟醫院研究部)\*

### 摘要

腦內出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 除了出血當下造成腦組織受壓與破壞外, 後續血腫與紅血球崩解所引發的發炎反應、氧化壓力與細胞功能失衡, 才是造成次發性腦傷的重要原因。其中, 腦中的免疫細胞「微膠細胞 (microglia)」負責清除血塊與受損細胞, 同時調控腦部發炎反應, 因此其功能好壞會直接影響腦部修復與病人預後。然而, 目前仍不清楚哪些分子機制會導致微膠細胞功能失衡。

本研究主要探討「免疫蛋白酶體 (immunoproteasome)」在腦內出血後對微膠細胞的影響。我們建立三種大鼠腦出血模型, 包括一般型腦出血 (IC)、重度腦出血 (IS), 以及重度腦出血合併血腫抽吸 (IS-HA), 藉此比較不同出血嚴重程度及血腫移除後的變化。研究發現, 在重度腦出血後, 免疫蛋白酶體的重要次單元 LMP2 與 LMP7 會明顯增加, 而且主要出現在微膠細胞中, 其表現量與血腫大小呈正相關, 代表出血越嚴重, 免疫蛋白酶體活化越明顯。

進一步分析顯示, LMP2/LMP7 增加時, 會伴隨內質網壓力 (ER stress) 與 NF- $\kappa$ B 等發炎訊號上升, 同時促使微膠細胞偏向促發炎的 M1 型態。相反地, 與修復及吞噬功能有關的 M2 型標記與吞噬受體, 例如 Arg1、CD163 與 CD36 則會下降, 表示微膠細胞逐漸失去清除血塊與受損細胞的能力。研究推測, ICH 後的血腫與溶血產物會持續刺激免疫蛋白酶體活化, 形成慢性發炎與清除功能障礙的惡性循環。

值得注意的是, 當進行血腫抽吸後, LMP2/LMP7 與發炎反應都明顯下降, 而與修復及吞噬功能有關的標記則重新回升, 顯示降低血腫負荷有助於恢復微膠細胞功能。此外, 在體外實驗中, 使用免疫蛋白酶體抑制劑 ONX-0914, 也能提升微膠細胞吞噬紅血球的能力, 並促進其轉變為較具修復功能的 M2 型態。

整體而言, 本研究證實免疫蛋白酶體是連結腦內出血嚴重度、神經發炎與微膠細胞功能失衡的重要關鍵。未來若能結合血腫移除與免疫蛋白酶體抑制治療, 可能有機會改善重度腦內出血後的神經損傷與預後。

## 未來影響及應用

本研究發現免疫蛋白酶體（immunoproteasome）在腦內出血（ICH）後神經發炎與血腫清除障礙中的關鍵角色，並證實抑制 LMP2/LMP7 可促進微膠細胞由促發炎型態轉向具修復與吞噬功能的 M2-like phenotype。此發現不僅深化我們對 ICH 次發性腦傷機制的理解，也提供新的治療方向。未來若能結合血腫抽吸手術與免疫蛋白酶體抑制策略，可能進一步降低神經發炎、提升血腫清除效率並改善神經功能恢復。此外，免疫蛋白酶體調控亦可能應用於其他與微膠細胞失衡相關的神經疾病，如缺血性中風、阿茲海默症及創傷性腦損傷。整體而言，本研究建立了「血腫負荷—免疫蛋白酶體—微膠細胞功能失衡」的新概念架構，對未來神經保護與轉譯醫學發展具有重要潛力。

### Immunoproteasome Drives Maladaptive Microglial Responses and Impairs Hematoma Clearance After Intracerebral Hemorrhage

*Inhibition or reduction of immunoproteasome shifts microglia toward a reparative, phagocytic phenotype*

