

大鼠急性腦溢血傷害中蛋白酶體過度活化所調控的神經發炎作用

Over-Activated Proteasome Mediates Neuroinflammation on Acute Intracerebral Hemorrhage in Rats

Hock-Kean Liew (廖學健，花蓮慈濟醫院研究部), Wei-Fen Hu (胡瑋芬，慈濟大學), Peter Bor-Chian Lin (林伯謙，美國印第安那大學), Po-Kai Wang (王柏凱，花蓮慈濟醫院麻醉部), Andy Po-Yi Tsai (蔡伯宜，美國印第安那大學), Cheng-Yoong Pang (馮清榮，花蓮慈濟醫院研究部)* and Tsung-Ying Chen (陳宗鷹，花蓮慈濟醫院麻醉部)*

【背景】神經發炎是腦溢血傷害的標誌，會導致神經細胞的死亡。內質網是細胞內調控鈣離子的平衡及負責蛋白質、脂質的製造與合成的主要胞器。當細胞受到損傷時會觸發內質網壓力反應來因應傷害。但是、太過激烈或持續長時間的損傷會造成內質網壓力反應失控，導致細胞凋亡和蛋白質恆定被破壞而引起神經發炎現象。蛋白質的恆定一旦被破壞會導致更多蛋白質的錯誤摺疊。這些錯誤的蛋白質會在細胞內堆疊，這時候身體會活化蛋白酶體將錯誤堆疊的蛋白質進行分解、清除，避免過多的錯誤蛋白質堆疊引發細胞毒性，造成細胞死亡。我們的研究首次發現，腦溢血數小時內蛋白酶體過度活化產生非專一性的蛋白質分解作用，錯把”好”的”壞”的蛋白質都一併分解。間接造成內質網壓力反應失控及產生神經發炎反應，惡化了腦溢血所造成的腦損傷。

【方法】以顱內注射膠原蛋白酶 VII-S 到大鼠腦部紋狀體中誘發腦溢血以模擬人類的腦溢血傷害。在腦溢血發生後的第 0、3、6、24 和 72 小時犧牲大鼠，分別測定體重變化，血腫塊大小和神經功能損傷程度。收集腦組織以組織切片染色及分子生物技術分析蛋白質分布、mRNA 變化與分子訊息傳遞路徑。

【結果】腦溢血會引起急性蛋白酶體過度活化導致”好”的蛋白如 GRP78 及 I κ B 的早期降解，惡化了內質網壓力反應及促發炎細胞因子的表達，加劇了腦溢血的神經損傷。提前投與蛋白酶體抑制劑 MG132 可顯著降低腦溢血引起的急性蛋白酶體過度活化，改善腦溢血誘發的內質網壓力、降低神經發炎反應及神經功能缺損。

【結論】腦溢血後所引起的急性蛋白酶體過度活化及內質網壓力反應失控可能是急性腦溢血惡化致病機轉中的關鍵角色。

【未來影響及應用】我們的研究結果為腦溢血及其他類似的神經發炎疾病提供新的藥物開發依據與方向。