

血清蛋白奈米顆粒協助細胞核光動力治療有效應用於膀胱癌細胞消溶

金育誠¹, 王鈺棋¹及黃志嘉^{1*}

國立成功大學光電科學與工程學系

聯絡信箱: c2huang@mail.ncku.edu.tw; huang.chihchia@gmail.com



摘要

本研究發展血清蛋白奈米顆粒對細胞核的光動力治療，血清蛋白為天然生物有機物(牛血清蛋白 bovine serum albumen, BSA)，因此具有低生物毒性特點，當BSA與四氯金酸(HAuCl₄)製作而成Au NCs@BSA奈米材料後，Au NCs@BSA具有450 nm及660 nm 螢光放光特性，以此材料做為載體，填充入亞甲基藍光敏劑，此時Au NCs@BSA-MB 具有良好的生物相容性，並藉標靶分子CPBA的表面修飾形成Au NCs@BSA-MB-CPBA，新的奈米光敏材料可辨識膀胱癌細胞上的醣蛋白結構，進行類抗體抗原的特異性結合，可以增強癌細胞的螢光標定及材料的累積，有趣的是，細胞螢光影像指出Au NCs@BSA-MB-CPBA進入癌細胞體內後會累積到細胞核中，進行所謂的核損傷光動力治療，藉由螢光影像觀察到細胞核內DNA呈現強烈受損訊息。在小動物膀胱原位癌模型中，以660 nm 之紅雷射處理導入Au NCs@BSA-MB-CPBA的膀胱癌細胞後，經過一個月觀察腫瘤細胞完全消失，並且膀胱癌腫瘤沒有復發，驗證Au NCs@BSA-MB-CPBA可以選擇性的累積在膀胱癌細胞，並藉由累積在細胞核進行光動力治療，強烈的DNA受損螢光確認活性氧分子造成細胞核的受損，並在動物實驗中達到抑制及消除膀胱癌細胞的效果。

實驗步驟

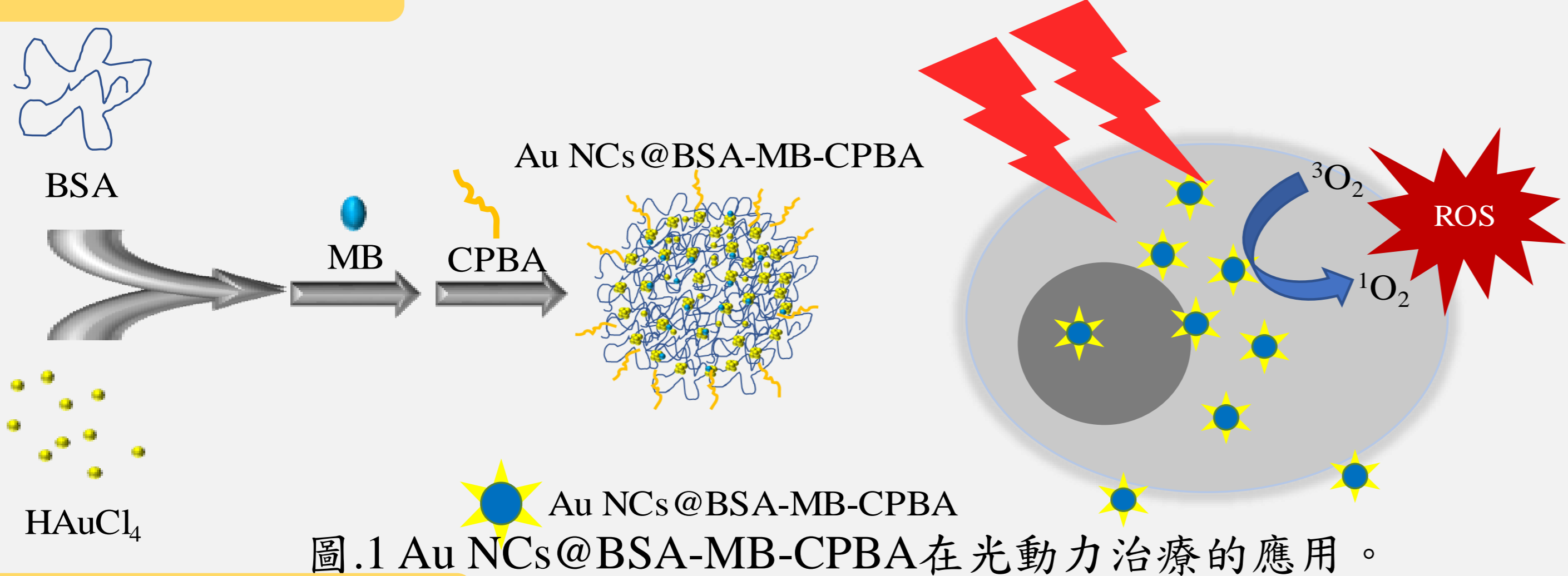


圖.1 Au NCs@BSA-MB-CPBA在光動力治療的應用。

Au NCs@BSA 特性

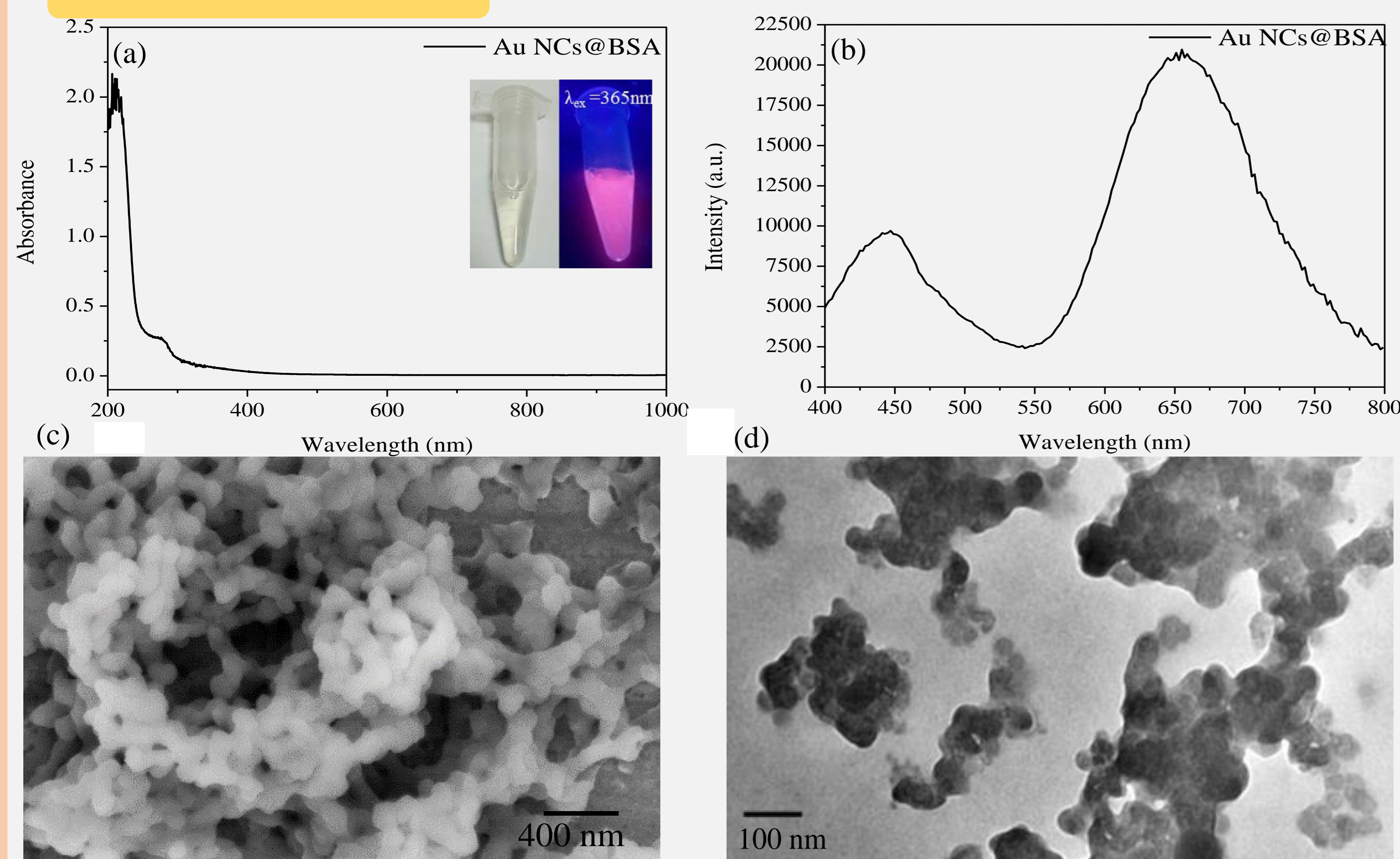


圖.2 (a) Bovine serum albumen 與HAuCl₄製備之 Au NCs@BSA吸收光譜。(b) 利用365 nm為激發波長之 Au NCs@BSA螢光光譜。(c)SEM影像 (d)TEM影像。

Au NCs@BSA 螢光影像

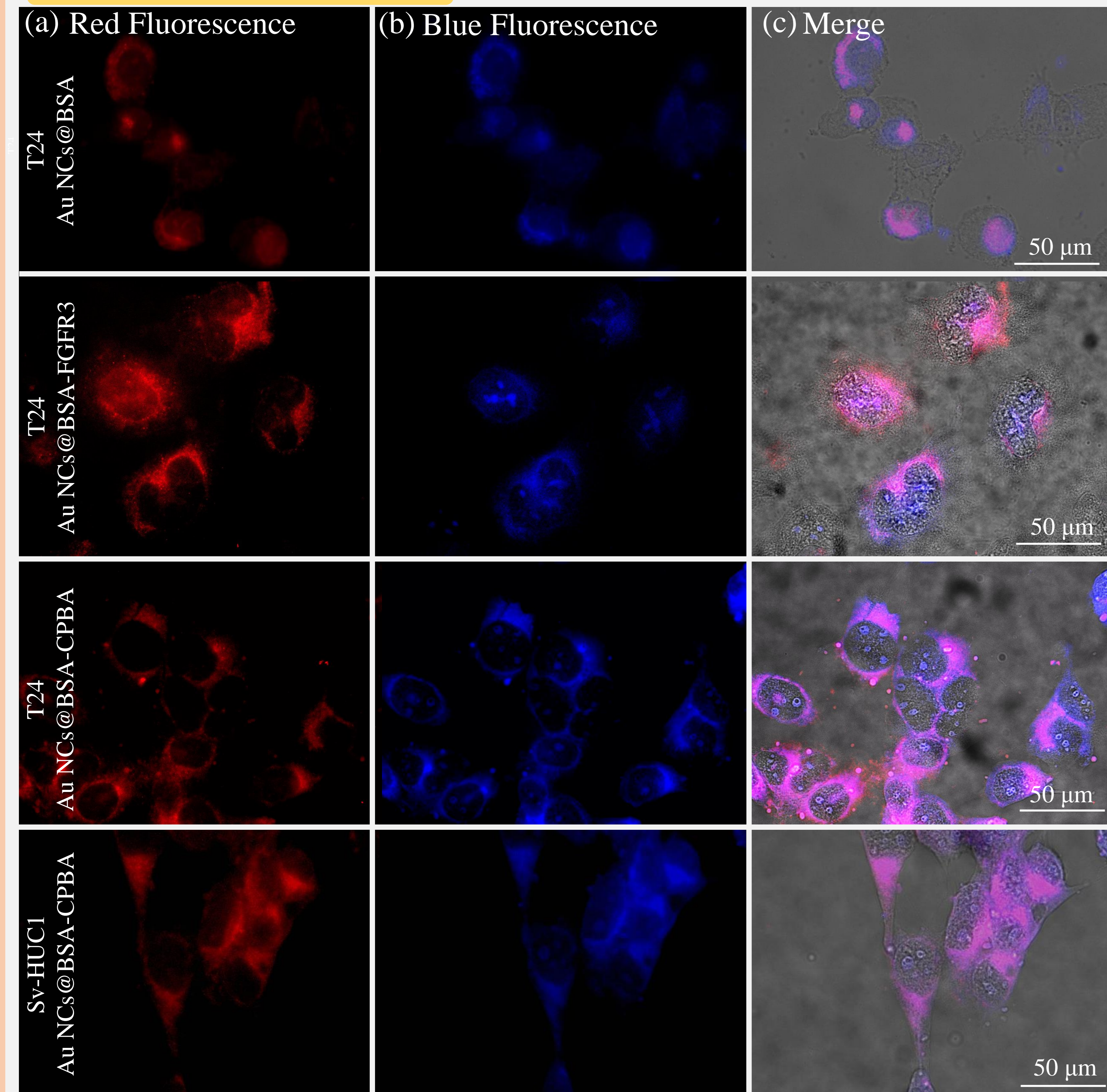


圖.3 Au NCs@BSA-CPBA之螢光影像 (a)受激發金奈米團簇釋放紅色螢光. (f)利用受激發BSA所產生之螢光. (g)螢光影像與白光影像結合觀察。

細胞核受損

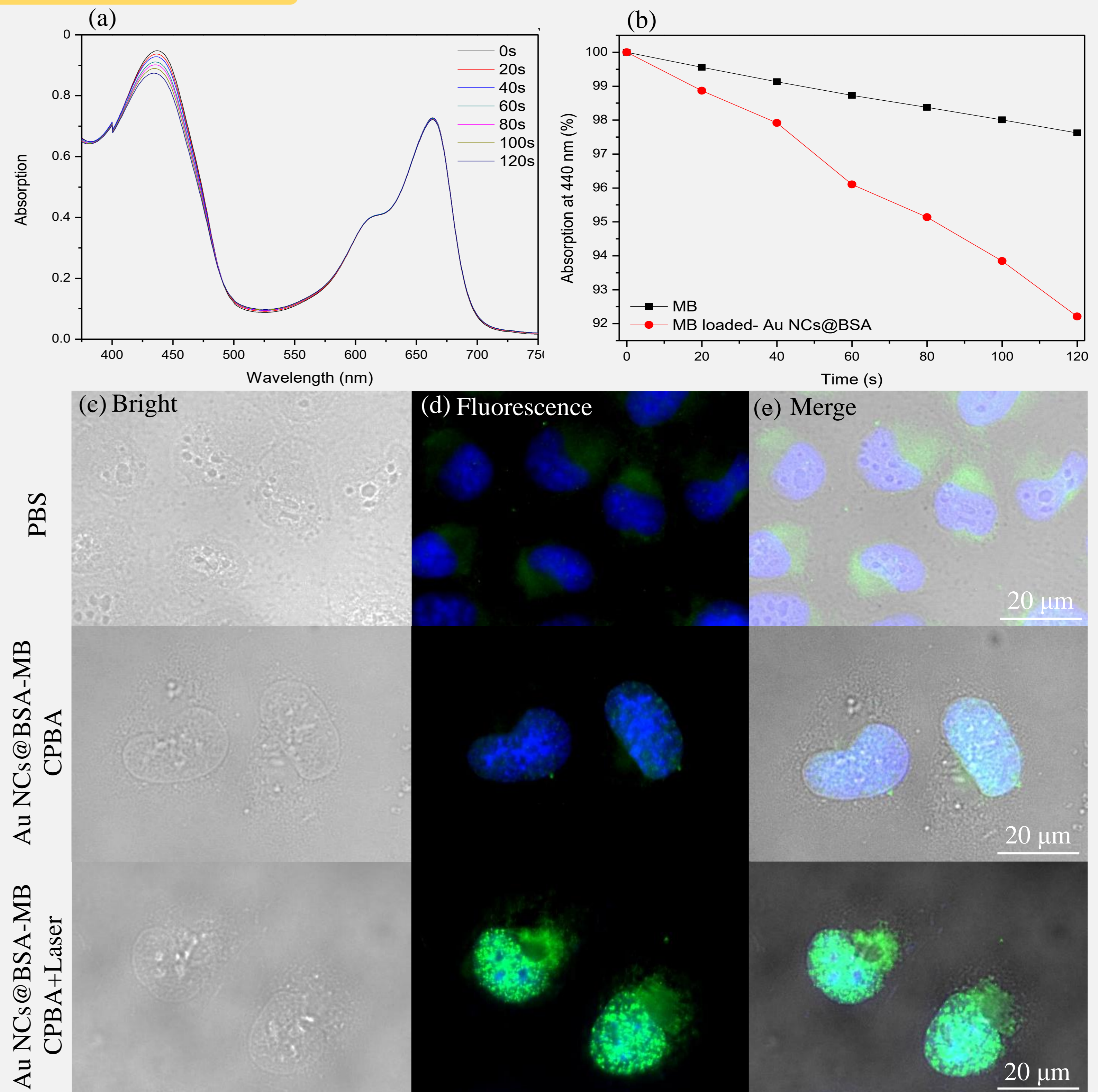


圖.4 (a)搭載MB的Au NCs@BSA以660 nm雷射激發，RNO單態氧指示劑捕捉單態氧後光譜變化。(b)RNO指示劑於波長440 nm吸收值變化百分比(%)。(c)-(d) Au NCs@BSA-MB及Au NCs@BSA-MB-CPBA 光動力治療後以 γ -H2AX抗體標定受損DNA螢光影像。

光動力治療

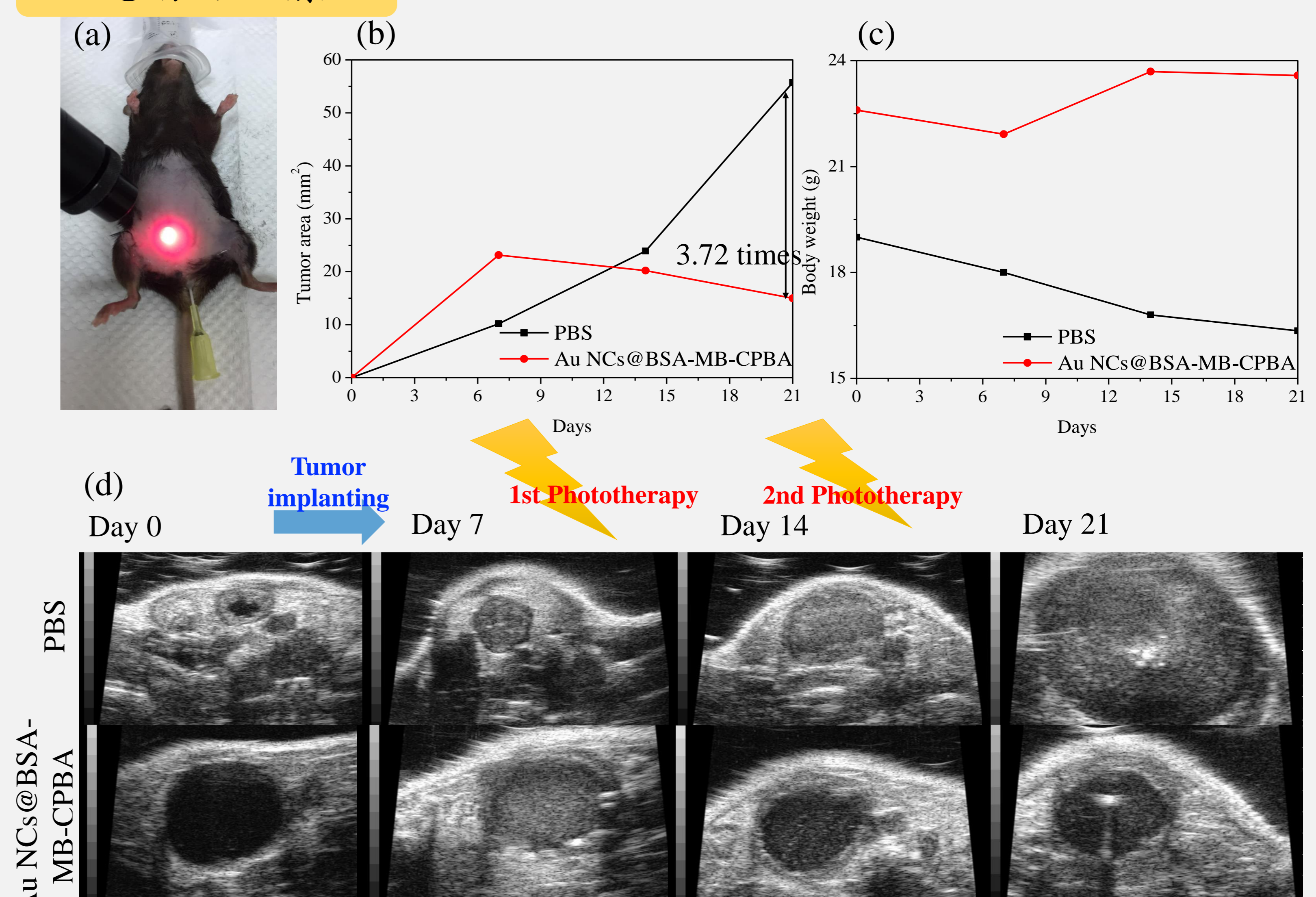


圖.5 Au NCs@BSA-MB-CPBA進行小鼠光治療. (a)小鼠光動力治療示意圖。分次光動力之治療之(b)腫瘤面積及(c)體重變化。(d)光動力治療小鼠膀胱之超音波圖。

結論

將Au NCs@BSA搭配上MB展現出優異的單態氧產生效果，在藥物定位中，Au NCs@BSA展現出NIR的螢光，當修飾CPBA後，藉由辨識膀胱癌細胞的醣蛋白，使Au NCs@BSA-CPBA更大的累積在細胞體內，為未修飾的1.5倍螢光強度；Au NCs@BSA-MB-CPBA以660 nm雷射進行光動力治療，產生大量的單態氧氧化細胞DNA，抑制癌細胞的過度增殖；小鼠膀胱癌模型經過660 nm雷射光治療後，有效的抑制癌細胞的過度增殖且使腫瘤面積減少，達到光動力治療的效果。本研究結合了化學合成與光電技術，展現出新興的化學光電研究，提供一個微創且快速的新興光動力治療方式。

致謝

本實驗由科技部計畫(計畫編號: 107-2622-M-006-002-CC2)所補助。