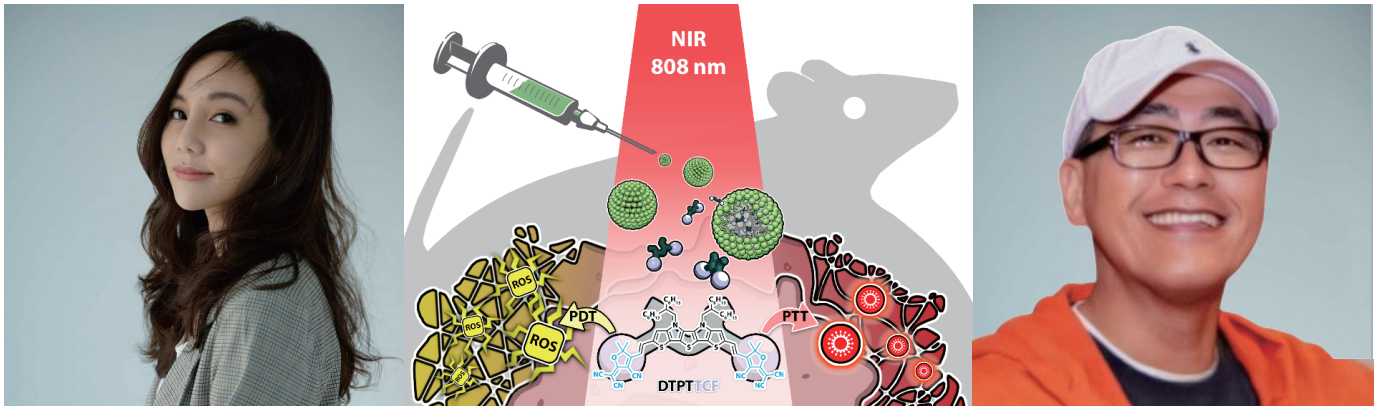


從同步輻射影像看見癌細胞的治療反應— 近紅外光敏奈米藥物與軟X光斷層掃描顯微術

游佳欣教授
臺灣大學化學工程系



臺灣大學化學工程系游佳欣教授（左）和化學系汪根樞教授（右）。

從微觀尺度探索抗癌策略的新方向

在人類與疾病對抗的歷程中，癌症始終是極具挑戰性的課題之一。長期以來，醫學界對抗這類因細胞失序所引發的疾病，主要依賴多種治療策略的逐步演進與組合應用。早期的治療方式以外科手術為核心，透過直接切除腫瘤組織以降低腫瘤負荷。然而，癌細胞具有高度異質性與潛在擴散能力，手術後所引發的局部發炎反應，在某些情況下可能影響殘存細胞的行為；對於已發生轉移的癌症而言，單純依賴手術往往難以達到理想療效。隨後發展出的化學治療與放射線治療，則提供了全身性或區域性的治療手段，但其作用機制缺乏足夠選擇性，常在抑制腫瘤生長的同時，對正常組織與免疫系統造成不同程度的影響。這類治療上的限制，促使研究者開始思考是否能發展更具精準性的治療策略，使藥物或能量可以在特定時間與空間條件下發揮作用，進而降低對正常組織的非必要傷害。光療法的應用可追溯至古代文明利用光線進行皮膚相關治療，雖非全新概念，但在現代生醫研究中，光療法已被賦予更明確的科學定義。此類技術主要結合光敏劑與特定波長的光源，依其作用機制可概分為光熱治療 (Photothermal Therapy, PTT) 與光動力治療 (Photodynamic Therapy, PDT) 兩大類。光熱治療透過奈米材料吸收光能並轉換為熱能，使腫瘤局部溫度上升。由於癌細胞對熱應激的耐受性相對較低，當局部溫度超過約 42 °C 時，細胞內蛋白質結構會受到破壞，進而影響細胞膜完整性與存活

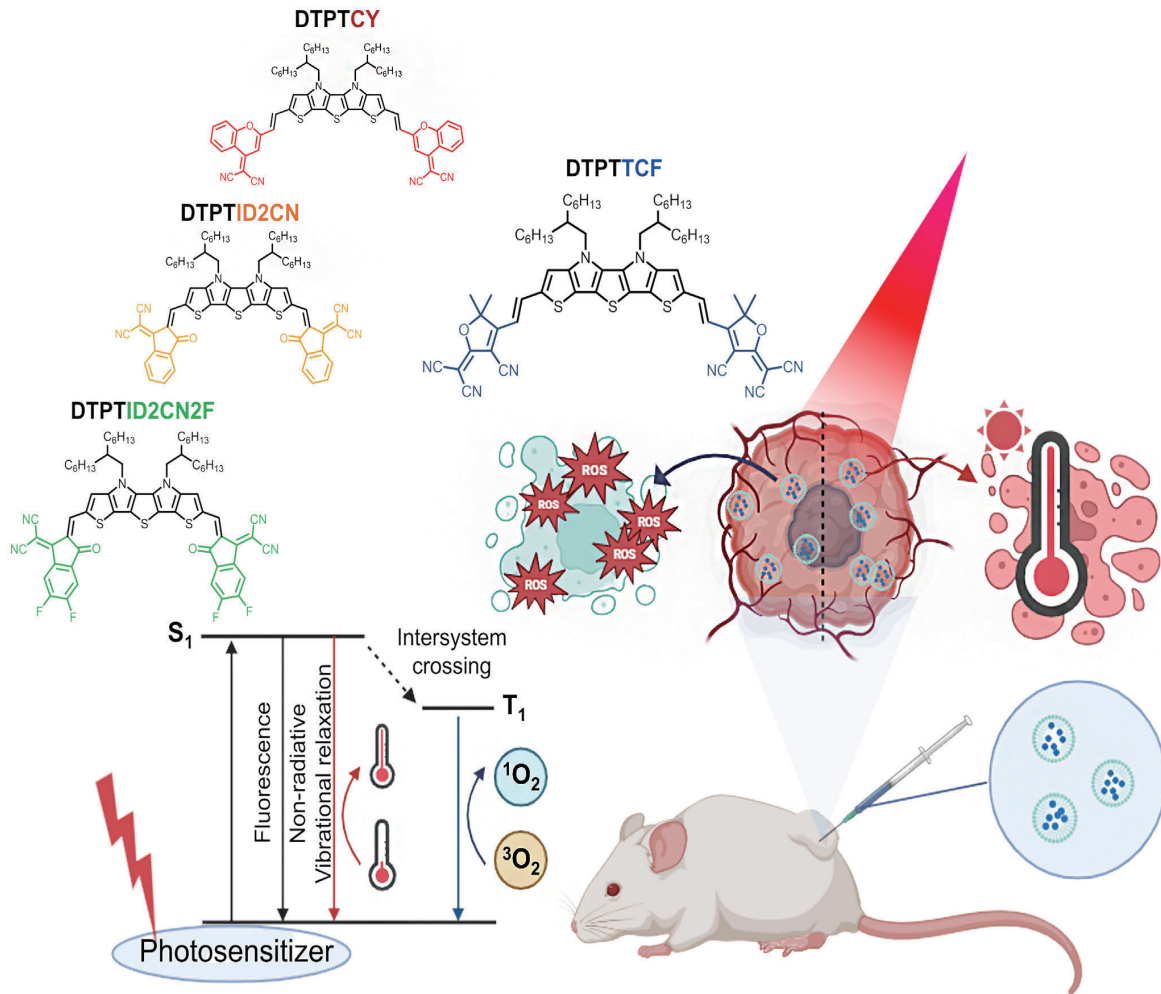
能力。相較之下，光動力治療則利用光敏劑在光照條件下產生活性氧物種，如單線態氧或自由基，這些分子可干擾癌細胞的 DNA 與重要細胞器功能，誘發細胞死亡 [1]。

儘管光療法展現出高度的治療潛力，但目前仍面臨若干關鍵挑戰。首先，多數傳統光敏劑需依賴紫外光或可見光激發，而此類光源在生物組織中的穿透深度有限，限制了其在深層腫瘤中的應用；其次，現有分析技術仍難以在維持細胞結構完整的情況下，即時解析藥物於細胞內所引發的精細結構變化。

為回應上述挑戰，臺灣大學化工系游佳欣教授與化學系汪根樞教授的研究團隊，將研究焦點轉向具備較高穿透能力的近紅外光，並結合可解析細胞超微結構的同步輻射影像技術。此研究不僅著眼於新型光功能材料的開發，也嘗試從更高解析度的角度，理解光刺激下細胞結構與功能變化的過程，為精準光療的發展提供新的觀察視角。

分子工藝打造「受體—供體—受體」結構的能量捕手

上一段介紹了光療於癌症治療中的整體發展脈絡，接下來則是聚焦在最關鍵的實踐基礎：如何從分子層級出發，理性設計一種能有效吸收近紅外光 (NIR)，並具備高能量轉換



圖一 針對多功能光療診斷技術，所量身打造的光敏劑奈米粒子 [3]。

效率的功能材料。這一過程並非仰賴經驗式的化學嘗試，而是建立在明確電子結構調控原則上的分子工程設計。

研究團隊開發一種有機小分子 DTPTTCF，其核心概念源自有機電子學中成熟且具前瞻性的「受體—供體—受體」(Acceptor-Donor-Acceptor, A-D-A) 分子架構。此類結構可在分子內部建立有效的電荷推拉效應，進而精準調控其電子能階分佈與光學性質。在 DTPTTCF 的分子中心，研究團隊選用富含電子的二噻吩并二吡咯 (DTPT) 作為供體單元，提供良好的電子給予能力；而在其兩端，則接上具有強吸電子特性的三甲基氨基咪喃 (TCF) 基團作為受體。此一供、受體間的協同作用，顯著促進分子內部的電荷轉移效應，並有效降低分子的能隙。由於能隙可視為電子由基態躍遷至激發態所需的能量門檻，其縮小使分子得以吸收波長較長、能量較低的近紅外光。藉由此精確的結構設計，DTPTTCF 能有效回應 808 nm 近紅外雷射照射，成為適用於深層組織光療的候選材料。當 DTPTTCF 吸收光能進入激發態後，其能量可經由多條路徑釋放，展現出多重治療機制的潛力 (如圖一所示)。其中一條主要途徑為非輻射衰變，激發能量轉化為分子振動並表現為熱能，使局部溫度快速上升。實驗結果顯示，其光熱轉換效率可達 45.1%，足以在短時間內於腫瘤

區域產生對癌細胞不利的熱應激環境。另一方面，部分激發能量亦可透過系間躍越轉移至氧分子，產生活性氧物種，如單線態氧，進而干擾癌細胞的 DNA 與細胞器功能，促使細胞死亡。圖二的光譜圖顯示研究團隊設計的系列分子對不同顏色光線的「偏好」。從圖中可以觀察到，經過結構優化後的分子，其吸收峰顯著向右移動 (紅移)，這代表它能更精準地捕捉近紅外光的能量，將其轉化為殺傷癌細胞的熱能與自由基。

儘管 DTPTTCF 在光學與能量轉換層面展現出優異表現，其作為有機小分子仍面臨一項重要的生理限制，即高度疏水性。此特性使其在水性生理環境中易發生聚集，影響體內分散性與有效傳遞。為克服此問題，研究團隊採用具兩親性特質的維生素 E 衍生物 TPGS 作為封裝材料。TPGS 是經 FDA 核准的醫用輔料，安全性高且能延長藥物在體內的循環時間。研究指出 TPGS 本身能抑制細胞膜上的 P-糖蛋白 (P-gp)，有助於減少癌細胞的抗藥性並增加藥物在細胞內的累積 [2]。TPGS 分子可於水中自組裝形成奈米級膠束，將疏水性的 DTPTTCF 包覆於核心，形成尺寸約為數十奈米的穩定奈米結構。圖三展示如何透過精密的化學工藝，將具備高效光熱能力的 DTPT 分子，像包裹精

細儀器一樣放入 TPGS 的保護殼中。這個過程稱為「膠束化」，它是讓原本不溶於水的有機分子，變身為能在血液中自由穿行、精準攻擊腫瘤細胞的奈米顆粒之關鍵。

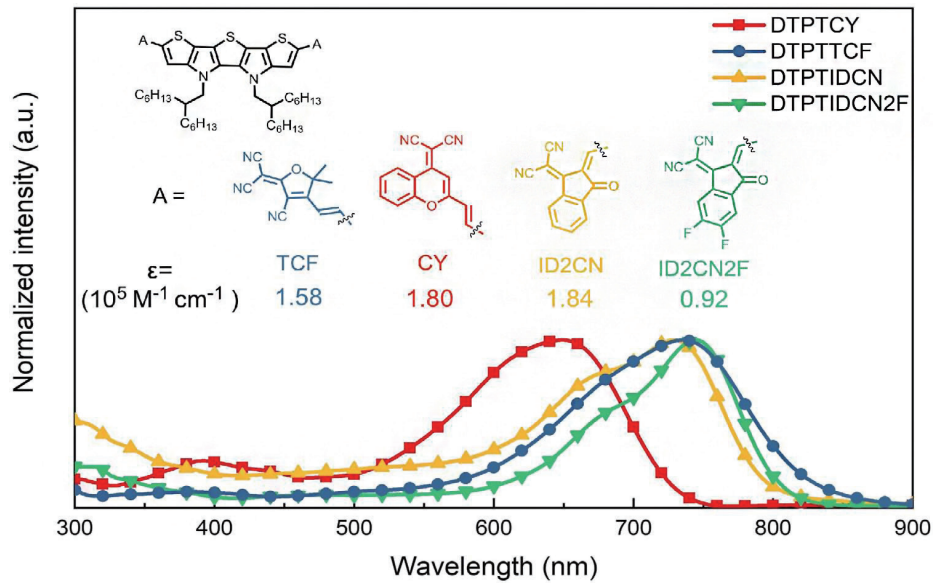
此一封裝策略不僅顯著改善材料的水溶性與生理穩定性，亦有助於其在體內透過增強滲透與滯留效應 (EPR effect) 於腫瘤組織中累積。透過分子設計與奈米工程的整合，研究團隊成功將原本受限於溶解性與生物相容性的有機光功能分子，轉化為可應用於體內光療的奈米系統，為後續的生物影像與治療評估奠定基礎 [3]。

同步輻射軟 X 光斷層掃描於奈米光療機制之結構解析

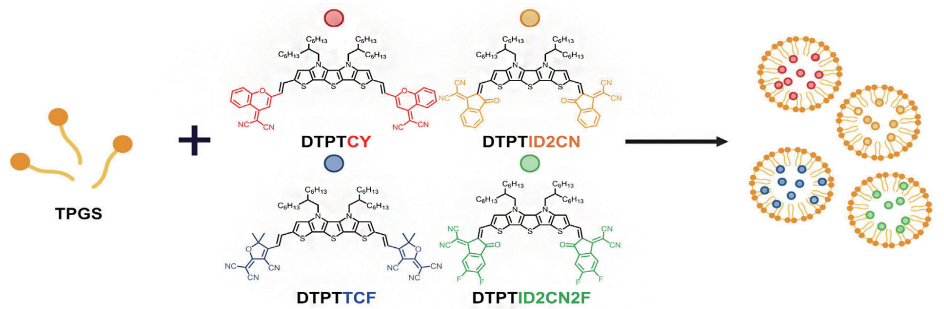
在成功將奈米光療系統導入癌細胞後，研究中隨即面臨一項關鍵問題：如何在維持細胞結構完整、且接近其生理狀態的前提下，直接觀察藥物於細胞內部所引發的結構性變化。過往對細胞內藥物反應的理解，多半仰賴間接指標。傳統光學顯微鏡受限於衍射極限，其解析度不足以解析奈米尺度的細胞內結構；而電子顯微鏡雖具備極高空間解析度，卻需經歷脫水、重金屬染色與切片等前處理流程，這些步驟可能改變細胞的原始結構，使其不適用於觀察光療誘發之真實結構反應。

為突破上述限制，本研究引入同步輻射軟 X 光斷層掃描分析技術 (Soft X-ray Tomography, SXT) 作為主要觀測工具。研究團隊於國家同步輻射研究中心進行實驗，利用 TPS 24A1 光束線所提供之高亮度與高穩定性 X 光源，對癌細胞進行三維斷層影像重建。SXT 的核心優勢在於其操作於所謂的「水窗」(water window) 能量區間，在此波段中，水分子對 X 光吸收極低，而富含碳與氮的生物大分子則呈現顯著吸收差異。

藉由此特性，SXT 得以在不進行化學染色或固定處理的情況下，於細



圖二 DTPT 系列分子之分子結構與吸收光譜圖 (溶於四氫呋喃 THF)：圖中展示了不同衍生物在 THF 溶劑中的吸光特性與對應之化學結構 [3]。



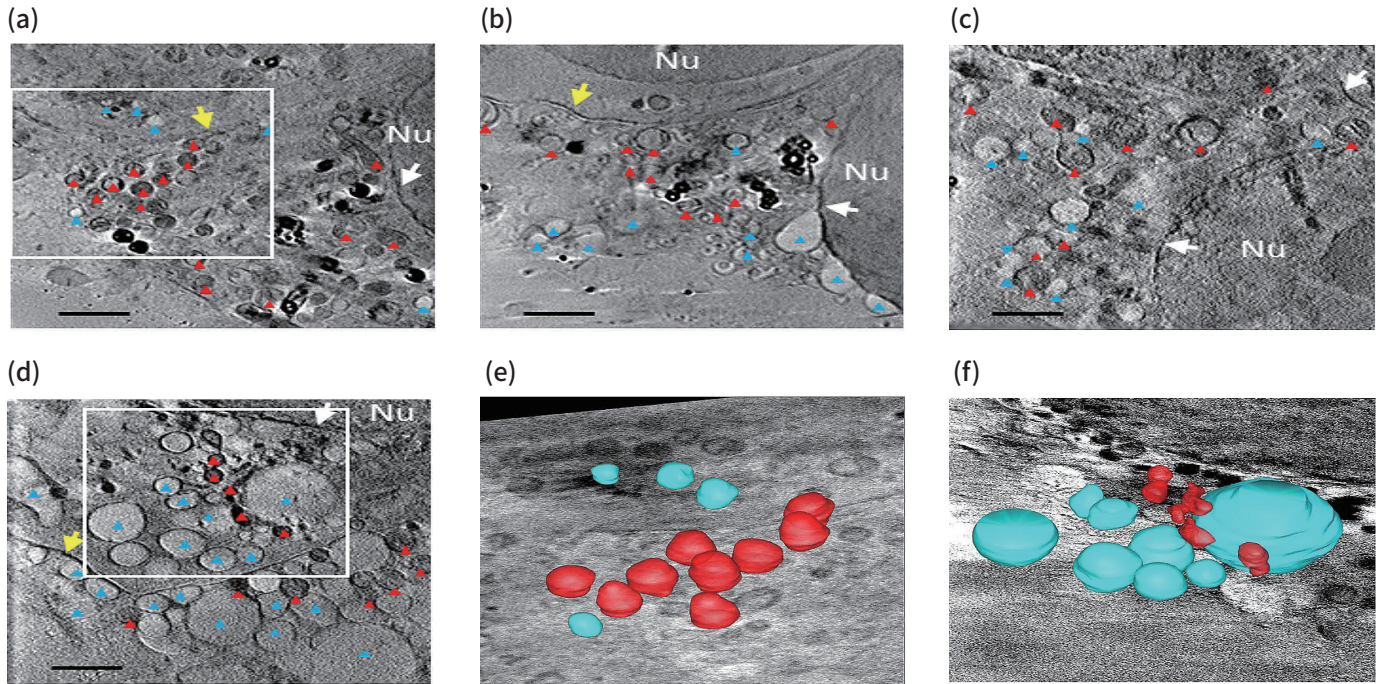
圖三 TPGS 包覆 DTPT 系列奈米粒子 (NPs) 合成過程之示意圖 [3]。

胞保有水合狀態時，直接解析其內部亞細胞結構，提供接近原位 (*in situ*) 的三維結構資訊。此一能力，使研究人員能在最小干擾條件下，觀察光刺激前後細胞結構的真實變化 [4]。

當 808 nm 近紅外雷射啟動後，透過 SXT 所重建之三維影像，可清楚觀察到癌細胞內部出現顯著的空泡化 (vacuolization) 現象。此一結構特徵反映細胞在光熱與光動力作用下，胞質與細胞器結構受到嚴重破壞。更進一步地，SXT 不僅提供高解析度影像，亦能透過線性吸收係數 (Linear Absorption Coefficient, LAC) 的計算，定量分析細胞核與各亞細胞結構中蛋白質密度的變化，為光療所引發的結

構損傷提供可量化的物理證據。圖四顯示利用軟 X 光斷層掃描技術所觀測到的癌細胞 3D 剖面圖。我們可以清楚看到：(a) 正常的細胞結構與 (f) 經過奈米粒子與雷射治療後的對比。在 (f) 圖中，藍色標示的囊泡大幅增加，顯示細胞內部發生劇烈的空泡化，這是癌細胞邁向凋亡的直接證據。

相較於傳統生物化學分析，SXT 所提供的是直接建立於細胞結構層級的觀測結果，使治療機制的判斷不再僅依賴間接訊號或分子標記。此結果進一步支持 A-D-A 分子設計於細胞層級的實際作用，並顯示該奈米光療系統可在結構層次上對癌細胞造成實質影響。



圖四 透過軟 X 光斷層掃描捕捉之不同處理條件下 4T1 細胞重建 Z-stack 影像之虛擬切片：(a) 對照組，(b) 單純雷射照射組，(c) 單純 DTPPTCF@TPGS 奈米粒子組，以及 (d) 奈米粒子合併雷射組。(e) 為對照組 (a) 中白色方框區域之放大區域，(f) 為奈米粒子合併雷射組 (d) 中白色方框區域之放大區域，3D 套色藉以突顯囊泡 (vesicles) 與線粒體 (mitochondria) 的變化差異。(Nu：細胞核；紅色：線粒體；藍色：囊泡；白色箭頭：核膜；黃色箭頭：細胞膜。比例尺：2 μm 。)[3]

結語

本研究結合有機分子設計、奈米膠束工程與同步輻射影像技術，展現跨領域整合於精準光療研究中的潛力。特別是借助同步輻射軟 X 光斷層掃描所揭示的原位結構變化，使研究人員得以在無化學干擾的條件下，直接觀察光療對細胞造成的結構性影響，並從物理層次驗證其治療機制。

然而，SXT 的應用亦伴隨高度技術挑戰。其中，光刺激後關鍵時間點的選取，對於捕捉代表性結構變化具有決定性影響。細胞由受光刺激至出現空泡化，乃至最終結構崩解，屬於快速且連續的動態過程，需透過嚴謹的實驗設計與重複驗證，方能確保影像具代表性。此外，在極小樣本尺度下維持細胞於低溫冷凍狀態的完整性，以及樣本製備與重建成功率，亦為目前技術上的限制。

儘管從基礎研究邁向臨床應用仍有距離，本研究所建立的影像分析策略，已清楚指引未來癌症治療研究的一個重要方向：結合光功能材料與高解析結構觀測，從結構與機制層級理解治療效應，進而提升療法的精準性與可預測性。

參考文獻：

1. S. Wang *et al.*, *Adv. Funct. Mater.* **30**, 2002546 (2020).
2. C. Yang *et al.*, *Theranostics* **8**(2), 464 (2018).
3. M.-H. Liu *et al.*, *Adv. Healthcare Mater.* **14**, 2404418 (2025).
4. M. Cao *et al.*, *Nat Protoc* **19**, 30 (2024).

會議/課程

- 第八屆先進光源科學暑期實習 (6月29日至7月28日)
- 第15屆X光暑期學校(8月18日至21日)
- 第三十二屆用戶年會暨研討會 (8月25日至27日)
- X光吸收光譜暑期訓練營(8月28日)
- 2026 Summer School of Crystallography 訓練課程(9月1日至2日)
- 2026 台灣創新技術博覽會(未來科技館) (9月17日至19日)

※ 上述資訊僅供參考，請以網頁正式公告為主。