

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

โรคมะเร็งถือเป็นโรคร้ายแรงและเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุข ทำให้ประชากรไทยและทั่วโลกต้องเสียชีวิตจำนวนมาก อีกทั้งอุบัติการณ์ของโรคและอัตราการตายของผู้ที่ป่วยด้วยโรคนี้อาจมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปี จากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ.2550 พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) มีอุบัติการณ์เป็นอันดับ 3 ทั้งในเพศชาย (14.2%) และเพศหญิง (6.2%) โดยในเพศชายอุบัติการณ์รองมาจากมะเร็งปอดและหลอดลม (17.1%) และมะเร็งตับ (14.8%) ส่วนในเพศหญิงอุบัติการณ์รองมาจากมะเร็งเต้านม (40.0%) และมะเร็งปากมดลูก (18.6%) โดยพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีอัตราสูงขึ้นเรื่อยๆ อาจเนื่องมาจากพฤติกรรมการบริโภคของคนไทยได้เปลี่ยนแปลงไปเป็นอาหารสำเร็จรูปมากขึ้น ภาวะความเครียดที่เกิดจากการทำงานและสถานการณ์ต่างๆ ที่เกิดขึ้นในประเทศ รวมทั้งโอกาสที่ได้รับตัวกระตุ้นสารก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากทั้งภายในและภายนอกมากขึ้น ทำให้รัฐบาลต้องจัดสรรงบประมาณด้านสาธารณสุขเป็นจำนวนมากในการบำบัดรักษาโรคมะเร็งดังกล่าว ดังนั้นหากสามารถยับยั้งหรือป้องกันกระบวนการก่อมะเร็งในลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ ทั้งยังช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ด้วยและลดงบประมาณด้านสาธารณสุขสำหรับใช้ในการบำบัดรักษาโรคได้อีกทางหนึ่ง

ข้าวถือเป็นพืชเศรษฐกิจและเป็นอาหารหลักของคนไทย ประเทศไทยและประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เป็นแหล่งใหญ่ในการผลิตข้าวส่งออกไปจำหน่ายยังประเทศต่างๆ ทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศไทยส่งออกข้าวประมาณปีละ 7 ล้านตัน คิดเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 30 ของการส่งออกข้าวทั้งหมดทั่วโลก และในประเทศไทยมีอัตราการบริโภคข้าวสารสูงถึงปีละกว่าหนึ่งล้านตัน (ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2555) ในอดีตคนไทยนิยมบริโภคข้าวที่ผ่านการสีด้วยวิธีโบราณ เช่น การตำด้วยครกไม้ ใช้ครกกระเดื่อง ทำให้ได้ข้าวสารสีตามธรรมชาติ มีจมูกข้าวที่ให้ธาตุอาหารและช่วยป้องกันรักษาโรคบางชนิด ปัจจุบันข้าวสารที่รับประทานจะได้จากการสีของโรงสีข้าวขนาดใหญ่ ซึ่งสีข้าวได้รวดเร็วและปริมาณมาก ข้าวสารที่ได้เป็นข้าวขาว แต่ในทางตรงกันข้าม สิ่งที่มีประโยชน์ต่อร่างกายได้หมดไป โดยเฉพาะโอโรซานอล ซึ่งเป็นสารที่มีคุณประโยชน์มากมาย เช่น ลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็ง ยับยั้งการเกิดเกล็ดเลือดเกาะตัวกัน (platelet aggregation) ลดโคเลสเตอรอล และต้านออกซิเดชัน เป็นต้น (Nakasaka *et al.*, 2007) โดยเฉพาะแกมมา-โอโรซานอล (gamma-

oryzanol) ซึ่งเป็นรูปแบบที่มีฤทธิ์ได้ดีที่สุด ได้มีการประเมินประสิทธิภาพของรำข้าวในการป้องกันมะเร็งลำไส้ในหนูทดลอง พบว่าหนูทดลองที่กินรำข้าวสามารถลดจำนวน intestinal adenoma ได้ถึง 51% เมื่อเปรียบเทียบกับหนูทดลองในกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (Verschoyle *et al.*, 2007) นอกจากนี้ยังพบสารกลุ่มแอนโทไซยานินในพันธุ์ข้าวที่ให้สีออกแดง แดงท่าหรือสีม่วงธรรมชาติ ซึ่งก็คือข้าวท่าหรือข้าวเหนียวดำ ซึ่งเป็นพันธุ์ข้าวพื้นเมืองของประเทศไทยที่พบโดยเฉพาะในเขตพื้นที่ภาคเหนือ ตัวอย่างเช่น ข้าวท่าพันธุ์ดอยสะเก็ด ข้าวท่าพันธุ์อมก๋อย นอกจากนี้ยังมีข้าวท่าสายพันธุ์พื้นเมืองที่มีการปลูกเฉพาะบนที่สูงอีกด้วย มีรายงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าข้าวท่าจะมีปริมาณแกมมา-โอไรซานอลสูงกว่าข้าวขาว จากรายงานทางวิชาการพบว่าภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) และการอักเสบ (inflammation) มีความสัมพันธ์กับการก่อมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มีการศึกษาวิจัยพบว่ายาที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ prostaglandin (PGs) จาก arachidonic acid ได้แก่ ยากลุ่มแอสไพริน และ Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) เป็นสารที่สามารถป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ (Chun & Surh, 2004) จากการศึกษาในหนูพบว่าระดับ COX-2 สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และพบว่าเมื่อให้ยา sulindac ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 สามารถลดการเกิด adenomatous polyps และเนื้องอกลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 90 และ 52 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าเมื่อให้ยา selective COX-2 inhibitor หรือหากมีการหายไปของกลไกการควบคุมของยีน COX-2 ทำให้ลดการสร้าง polyps และการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่นอน คาดว่าเป็นการทำงานร่วมกันของการเพิ่มการตายของเซลล์ (apoptosis) หรือการเกิดจากการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (anti-angiogenesis) การยับยั้ง COX-2 อาจทำได้โดยการยับยั้งที่เอนไซม์ COX-2 โดยตรง นอกจากนั้นการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 อาจสามารถทำได้โดยการยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่นำไปสู่การเพิ่มการแสดงออกของยีน COX-2 ในส่วนของ promoter ของยีน COX-2 มีตำแหน่งที่จับกับ transcription factor NF- κ B สัญญาณกระตุ้นจาก oncogene (growth factor) หรือการอักเสบ (cytokines) จะกระตุ้น COX-2 ผ่านวิถีสัญญาณสำคัญคือ protein kinase C (PKC) และ Ras-MAPK การยับยั้งการส่งสัญญาณ MAPK, PKC รวมทั้งการยับยั้ง transcription factor NF- κ B จะมีผลยับยั้งการกระตุ้น COX-2 ได้ (Sheehan *et al.*, 1999; Yamazaki *et al.*, 2002) นอกจากนี้ยังพบว่าไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ที่ถูกสร้างขึ้นจากเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) มีความสัมพันธ์กับการอักเสบ พบว่ามีการหลั่งไนตริกออกไซด์จาก macrophage ในการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ ไนตริกออกไซด์สามารถกระตุ้นเอนไซม์ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการผลิต prostaglandins ที่เป็นสารสื่อกลางที่สำคัญในกระบวนการอักเสบและยังสามารถกระตุ้นการผลิต interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งเป็น cytokines ที่มีบทบาทสำคัญในการอักเสบ และยังพบว่าไนตริกออกไซด์สามารถกระตุ้น transcription factor NF- κ B ได้อีกด้วย

(วีรพล, 2005) สำหรับการศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ฤทธิ์ป้องกันการทำลายดีเอ็นเอจากอนุมูลอิสระและฤทธิ์ป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากภาวะเครียดออกซิเดชันผ่านการศึกษากระตุ้นเอนไซม์ sulfotransferase (SULT) และ hemeoxygenase-1 (Chen & Kong, 2004) ฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น tumor necrosis factor- α (TNF- α) และฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นเอนไซม์ COX-2 ของสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวสาลีพันธุ์ไทยนั้นได้ทำการวิจัยเบื้องต้นมาแล้วจากโครงการวิจัย “การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณและกลไกการป้องกันการก่อมะเร็งของสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวไทย” (งบประมาณสนับสนุนการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ) โดยพบว่าสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวเก่าบึ่งและข้าวเก่าต้มมีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ดีเมื่อทดสอบกับเซลล์มะเร็งลำไส้และไส้ตรงซึ่งมีความสัมพันธ์กับศักยภาพในการป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ปัจจุบันมีความพยายามในการพัฒนาระบบนำส่งตัวยาไปยังเป้าหมายอย่างจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เพื่อให้ออกฤทธิ์อย่างจำเพาะเจาะจงและลดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งลดการสูญเสียและโดนทำลายจากสภาวะกรดในกระเพาะอาหารอีกด้วย คณะผู้วิจัยพบว่าสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวเก่าไทยทั้งในส่วนเมล็ดข้าวและรำข้าวมีศักยภาพในการพัฒนาเป็นสารป้องกันการก่อมะเร็ง (chemopreventive agent) คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาต่อยอด โดยจะคัดเลือกสายพันธุ์ข้าวเก่าจากโครงการวิจัย “การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณและกลไกการป้องกันการก่อมะเร็งของสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวไทย” ที่มีฤทธิ์ดีมาพัฒนาการเตรียมสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลด้วยเทคนิคการสกัดด้วยคาร์บอนไดออกไซด์วิกฤตยิ่งยวด จากนั้นจึงศึกษาฤทธิ์การยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์จากเซลล์ RAW264.7 ฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น transcriptional factor: NF- κ B ในเซลล์ colorectal adenocarcinoma HCT116 และเลือกสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่มีฤทธิ์ป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ดีที่สุดมาพัฒนาระบบนำส่งที่มีส่วนประกอบของแกมมา-โอไรซานอลให้ไปแตกตัวและออกฤทธิ์ในลำไส้ใหญ่ (colon specific γ -oryzanol delivery system) ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้จะทำให้ทราบกลไกและเป็นการสนับสนุนฤทธิ์ป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของสารสกัดแกมมา-โอไรซานอลที่สกัดจากข้าวสาลีพันธุ์ในประเทศไทย ทั้งยังเป็นการเพิ่มมูลค่าของข้าวสาลีพันธุ์ไทยและยังสามารถส่งเสริมการบริโภคเพื่อเป็นทางเลือกในป้องกันการอักเสบและก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้อีกทางหนึ่ง รวมทั้งช่วยลดงบประมาณรายจ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศได้ด้วย และยังสามารถพัฒนาเป็นรูปแบบที่สามารถแตกตัวและออกฤทธิ์ในลำไส้ได้อีกด้วย

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาศักยภาพในการป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงผ่านกลไกการยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์จากเซลล์ RAW264.7 การยับยั้งการกระตุ้นการผลิตเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) และการยับยั้งการกระตุ้น transcriptional factor: NF- κ B ในเซลล์ colon adenocarcinoma HCT116 ของสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลจากข้าวกำปิ้ง ข้าวกำต่อ และข้าวกำส้มผิว

2. เพื่อพัฒนาระบบนำส่งที่มีส่วนประกอบของสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลที่สกัดจากข้าวสายพันธุ์พื้นเมืองภาคเหนือที่มีฤทธิ์ป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงดีที่สุดจากข้อ 1 เป็นรูปแบบที่แตกตัวและออกฤทธิ์ในลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะเจาะจง