

7. บรรณานุกรม

1. Sriplung H, Wiangnon S, Sontipong S, Sumitsawan Y, Martin N. Cancer incidence trends in Thailand, 1989-2000. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006;7:239-44.
2. IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
3. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist*. 2004;9:43-57.
4. Patel T, Singh P. Cholangiocarcinoma: emerging approaches to a challenging cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:317-23.
5. Jaiswal AK. Characterization and partial purification of microsomal NAD(P)H:quinone oxidoreductases. *Arch Biochem Biophys*. 2000;375:62-8.
6. Siegel D, Bolton EM, Burr JA, Liebler DC, Ross D. The reduction of alpha-tocopherolquinone by human NAD(P)H: quinone oxidoreductase: the role of alpha-tocopherolhydroquinone as a cellular antioxidant. *Mol Pharmacol*. 1997;52:300-5.
7. Asher G, Lotem J, Kama R, Sachs L, Shaul Y. NQO1 stabilizes p53 through a distinct pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:3099-104.
8. Asher G, Tsvetkov P, Kahana C, Shaul Y. A mechanism of ubiquitin-independent proteasomal degradation of the tumor suppressors p53 and p73. *Genes Dev*. 2005;19:316-21.
9. Zhang J, Schulz WA, Li Y, Wang R, Zotz R, Wen D, et al. Association of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. *Carcinogenesis*. 2003;24:905-9.
10. Hori H, Ohmori O, Matsumoto C, Shinkai T, Nakamura J. NAD(P)H: quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2003;118:235-9.
11. Choi JY, Lee KM, Cho SH, Kim SW, Choi HY, Lee SY, et al. CYP2E1 and NQO1 genotypes, smoking and bladder cancer. *Pharmacogenetics*. 2003;13:349-55.
12. Mitrou PN, Watson MA, Loktionov AS, Cardwell C, Gunter MJ, Atkin WS, et al. Role of NQO1C609T and EPHX1 gene polymorphisms in the association of smoking and alcohol with sporadic distal colorectal adenomas: results from the UKFSS Study. *Carcinogenesis*. 2007;28:875-82.
13. Park SJ, Zhao H, Spitz MR, Grossman HB, Wu X. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutat Res*. 2003;536:131-7.
14. Nioi P, Hayes JD. Contribution of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 to protection against carcinogenesis, and regulation of its gene by the Nrf2 basic-region leucine zipper and the arylhydrocarbon receptor basic helix-loop-helix transcription factors. *Mutat Res*. 2004;555:149-71.
15. Chen H, Lum A, Seifried A, Wilkens LR, Le Marchand L. Association of the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 609C-->T polymorphism with a decreased lung cancer risk. *Cancer Res*. 1999;59:3045-8.
16. Lin P, Wang HJ, Lee H, Lee HS, Wang SL, Hsueh YM, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase polymorphism and lung cancer in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 1999;58:187-97.
17. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:89-116.
18. Hu R, Xu C, Shen G, Jain MR, Khor TO, Gopalkrishnan A, et al. Identification of Nrf2-regulated genes induced by chemopreventive isothiocyanate PEITC by oligonucleotide microarray. *Life Sci*. 2006;79:1944-55.

19. Siegel D, Anwar A, Winski SL, Kepa JK, Zolman KL, Ross D. Rapid polyubiquitination and proteasomal degradation of a mutant form of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Mol Pharmacol*. 2001;59:263-8.
20. Saldivar SJ, Wang Y, Zhao H, Shao L, Lin J, Spitz MR, et al. An association between a NQO1 genetic polymorphism and risk of lung cancer. *Mutat Res*. 2005;582:71-8.
21. Moore LE, Wiencke JK, Bates MN, Zheng S, Rey OA, Smith AH. Investigation of genetic polymorphisms and smoking in a bladder cancer case-control study in Argentina. *Cancer Lett*. 2004;211:199-207.
22. Sachse C, Smith G, Wilkie MJ, Barrett JH, Waxman R, Sullivan F, et al. A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23:1839-49.
23. Malkinson AM, Siegel D, Forrest GL, Gazdar AF, Oie HK, Chan DC, et al. Elevated DT-diaphorase activity and messenger RNA content in human non-small cell lung carcinoma: relationship to the response of lung tumor xenografts to mitomycin Cl. *Cancer Res*. 1992;52:4752-7.
24. Koudstaal J, Makkink B, Overdiep SH. Enzyme histochemical pattern in human tumours. II. Oxidoreductases in carcinoma of the colon and the breast. *Eur J Cancer*. 1975;11:111-15.
25. Belinsky M, Jaiswal AK. NAD(P)H:quinone oxidoreductase1 (DT-diaphorase) expression in normal and tumor tissues. *Cancer Metastasis Rev*. 1993;12:103-17.
26. Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chem Biol Interact*. 2000;129:77-97.
27. Lyn-Cook BD, Yan-Sanders Y, Moore S, Taylor S, Word B, Hammons GJ. Increased levels of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in pancreatic tissues from smokers and pancreatic adenocarcinomas: A potential biomarker of early damage in the pancreas. *Cell Biol Toxicol*. 2006;22:73-80.
28. Ahn KS, Sethi G, Jain AK, Jaiswal AK, Aggarwal BB. Genetic deletion of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 abrogates activation of nuclear factor-kappaB, IkappaBalpha kinase, c-Jun N-terminal kinase, Akt, p38, and p44/42 mitogen-activated protein kinases and potentiates apoptosis. *J Biol Chem*. 2006;281:19798-808.
29. Watanabe J, Nishiyama H, Matsui Y, Ito M, Kawanishi H, Kamoto T, et al. Dicoumarol potentiates cisplatin-induced apoptosis mediated by c-Jun N-terminal kinase in p53 wild-type urogenital cancer cell lines. *Oncogene*. 2006;25:2500-8.
30. Jing YW, Yi J, Chen YY, Hu QS, Shi GY, Li H, et al. Dicoumarol alters cellular redox state and inhibits nuclear factor kappa B to enhance arsenic trioxide-induced apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2004;36:235-42.
31. Seedhouse C, Bainton R, Lewis M, Harding A, Russell N, Das-Gupta E. The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:3761-6.
32. Siegel D, McGuinness SM, Winski SL, Ross D. Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics*. 1999;9:113-21.
33. Siegel D, Gustafson DL, Dehn DL, Han JY, Boonchoong P, Berliner LJ, et al. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role as a superoxide scavenger. *Mol Pharmacol*. 2004;65:1238-47.
34. Dinkova-Kostova AT, Talalay P. NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector. *Arch Biochem Biophys*. 2010;501:116-23.
35. Kiffmeyer WR, Langer E, Davies SM, Envall J, Robison LL, Ross JA. Genetic polymorphisms in the Hmong population: implications for cancer etiology and survival. *Cancer*. 2004;100:411-7.
36. Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate*. 2009;69:662-88.

37. Niwa Y, Hirose K, Nakanishi T, Nawa A, Kuzuya K, Tajima K, et al. Association of the NAD(P)H: quinone oxidoreductase C609T polymorphism and the risk of cervical cancer in Japanese subjects. *Gynecol Oncol.* 2005;96:423-9.
38. Wang G, Zhang L, Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341:310-3.
39. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med.* 2007;4:e201.
40. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res.* 1994;305:253-64.
41. Long DJ, 2nd, Waikel RL, Wang XJ, Roop DR, Jaiswal AK. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 deficiency and increased susceptibility to 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene-induced carcinogenesis in mouse skin. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1166-70.
42. Stiborova M, Dracinska H, Mizerovska J, Frei E, Schmeiser HH, Hudecek J, et al. The environmental pollutant and carcinogen 3-nitrobenzanthrone induces cytochrome P450 1A1 and NAD(P)H:quinone oxidoreductase in rat lung and kidney, thereby enhancing its own genotoxicity. *Toxicology.* 2008;247:11-22.
43. Mitacek EJ, Brunnemann KD, Suttajit M, Martin N, Limsila T, Ohshima H, et al. Exposure to N-nitroso compounds in a population of high liver cancer regions in Thailand: volatile nitrosamine (VNA) levels in Thai food. *Food Chem Toxicol.* 1999;37:297-305.
44. Prawan A, Buranrat B, Kukongviriyapan U, Sripa B, Kukongviriyapan V. Inflammatory cytokines suppress NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1 and induce oxidative stress in cholangiocarcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:515-22.
45. Prawan A, Kukongviriyapan V, Tassaneeyakul W, Pairojkul C, Bhudhisawasdi V. Association between genetic polymorphisms of CYP1A2, arylamine N-acetyltransferase 1 and 2 and susceptibility to cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2005;14:245-50.
46. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010;101:579-85.
47. Srivatanakul P, Ohshima H, Khlat M, Parkin M, Sukaryodhin S, Brouet I, et al. *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamines as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. *Int J Cancer.* 1991;48:821-5.
48. Sasaki S, Sata F, Katoh S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, et al. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the N-Nitrosamine-metabolizing enzyme genes NQO1 and CYP2E1. *Am J Epidemiol.* 2008;167:719-26.

ส่วนประกอบตอนท้ายสำหรับผู้บริหาร

1. ข้อมูลทุน

โครงการนี้เป็นโครงการย่อยในชุดโครงการ ..การค้นหาลำดับยีนและแนวทางการรักษาแบบมุ่งเป้าระดับโมเลกุลเพื่อป้องกัน ควบคุมและรักษามะเร็งท่อน้ำดี Investigation for susceptible factors and guidance for molecular targeting for prevention, control and treatment of cholangiocarcinoma เป็นโครงการต่อเนื่อง 3 ปี เริ่มตั้งแต่ปี 2553 รายงานนี้เป็นรายงานในปีที่ 1 ที่ได้รับทุนสนับสนุนวิจัยจากมหาวิทยาลัยพระเทพคุณนันทวารี ประจำปีงบประมาณ 2553

2. รายชื่อผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการ

รศ.ดร.วิมล คุ้มกิจวิวัฒน์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

ผู้ร่วมโครงการ

ดร.เอี่ยมเดือน ประวาท ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

นส.พรศิลป์ ชีกพุดชา ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

รศ.ดร.ยุพา คุ้มกิจวิวัฒน์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

รศ.นพ. วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

3. บทสรุปของงานวิจัย

ยีนเอ็นไชม์ NQO1 มีหน้าที่กำจัดสารอันตรายต่อต้านออกซิเดชันและทำลายอนุมูลอิสระจัดเป็นเอ็นไชม์เปลี่ยนแปลงและต้านออกซิเดชันที่สำคัญชนิดหนึ่งในร่างกาย ประชากรไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความชุกของแอลลีล *NQO1* บกพร่องจำนวนมาก (41%, 95%CI: 36-46%) เมื่อเปรียบเทียบกับคนผิวขาวและคนผิวดำแต่ใกล้เคียงกับประชากรเอเชียทั่วไป เนื่องจาก NQO1 มีบทบาทในอีกด้านหนึ่งที่สามารถเปลี่ยนแปลงและปลุกฤทธิ์สารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อมให้มีฤทธิ์ขึ้น เนื่องจากสารก่อมะเร็งในภูมิภาคนี้ยังไม่ได้มีการพิสูจน์ที่ชัดเจนว่ามีสารใดบ้าง การมีลักษณะทางพันธุกรรมของแอลลีลที่ทำงานมากตามปกติจึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดี ในด้านตรงข้ามการมีแอลลีลบกพร่องมีผลป้องกันมะเร็ง การศึกษาพบว่าการมีลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 ที่ทำงานมากเป็นความเสี่ยงต่อมะเร็งสำหรับประชากรในภูมิภาคนี้ ดังนั้นความแปรปรวนทางพันธุกรรมนี้อาจเป็นปัจจัยเสริมที่เพิ่มความไวต่อสารก่อมะเร็งอื่นที่สำคัญ เช่น การได้รับสารก่อมะเร็งในรูป เช่น พยาธิใบไม้ดิบหรือสารอื่นจากอาหารและสิ่งแวดล้อม

4. ผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ หรือบทความที่นำไปเผยแพร่ในที่ประชุม

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Pornsir Zeekpudsa, Auemduan Prawan, Veerapol Kukongviriyapan and Vajarabhongsa Bhudhisawasdi. NAD(P)H-Quinone Oxidoreductase-1 (NQO1) C609T Genotypes in the Thai population. Thai J Pharmacol 2009;31:57-60.

2. นำเสนอที่ประชุมระดับนานาชาติในรูปแบบโปสเตอร์ ปี 2010

Zeekpudsa P, Prawan A, Kukongviriyapan V, Senggunprai L. Inhibition of NAD(P)H-quinone oxidoreductase-1 enhances anticancer drug-induced cytotoxicity in cholangiocarcinoma cells. The 2nd Asian Conference on Environmental Mutagens, December 15-18, 2010, Pattaya, Thailand.



