

ส่วนประกอบเนื้อเรื่อง

รายงานฉบับสมบูรณ์ของการวิจัย

ชื่อแผนงานวิจัย (ภาษาไทย) การศึกษาฤทธิ์ของสารสำคัญจากมังคุด เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง
และการรักษาภาวะพังผืดในตับ และภาวะตับแข็งในสัตว์ทดลอง

(ภาษาอังกฤษ) Study activities of major constituents isolated from
mangosteen as chemotherapy for cancers and liver fibrosis
and liver cirrhosis (in vivo)

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปี 2556 จำนวนเงินงบประมาณที่ได้รับ 3,273,784 บาท

ได้รับงบประมาณ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2556 จำนวนเงิน 209,683 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี เริ่มทำการวิจัยเมื่อ วันที่ 1 เมษายน 2557 ถึง 1 เมษายน 2558

บทนำรวม

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา (ภาพรวมทั้งโครงการ)

เนื่องจากมังคุดเป็นตัวอย่างของผลไม้ไทย ที่มีการใช้ในภูมิปัญญาไทยในการรักษาโรคหลายชนิด จากรายงานการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ของกลุ่มต่างๆ และของคณะผู้วิจัยทำให้ทราบศักยภาพเบื้องต้นที่น่าสนใจอย่างยิ่งของมังคุดในการนำมาใช้ในการรักษาและป้องกันโรคต่างๆ และผู้วิจัยได้ศึกษาและทำการแยกสารบริสุทธิ์และสารกึ่งบริสุทธิ์จากมังคุดจากสารสกัดอัลกอฮอล์ได้ คือ α -mangostin, garcinone D และ partially purified flavonoids จากการศึกษาพบว่า สารสกัดอัลกอฮอล์ก่อนการแยกให้บริสุทธิ์มีคุณสมบัติที่มีศักยภาพสูง ในการนำมาประยุกต์ใช้ด้านด้านการแบ่งตัวของมะเร็งและฤทธิ์ antioxidant ที่มีประสิทธิภาพสูงมาก โดยพบว่าสาร α -mangostin ที่เป็นส่วนประกอบของสารสำคัญจากเปลือกที่พบเบื้องต้นว่ามีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งที่มีฤทธิ์แรงและสามารถเตรียมแยกสารบริสุทธิ์ได้ในปริมาณสูงจากเปลือกมังคุดไทย

งานวิจัยที่นำเสนอในปีที่ 1 ได้ทำการวิจัยเสร็จและเสนอรายงานฉบับสมบูรณ์แล้ว ได้นำความรู้และการวิจัยที่ได้จากการศึกษาต่อเนื่องมาในระยะหลายปีที่ผ่านมา นำเปลือกของผลมังคุดที่เป็นส่วนที่หาได้ง่ายเหลือทิ้งจากการรับประทาน เป็นขยะที่ไร้มูลค่า นำมาแยกสารสำคัญที่มีปริมาณมากในเปลือกคือ α -mangostin ได้สารบริสุทธิ์ปริมาณมากและเพียงพอ โดยไม่ต้องสั่งซื้อสารจากต่างประเทศที่มีราคาแพง นำมาศึกษาฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองโดยศึกษากับ cell lines

ชนิดต่างๆ เปรียบเทียบผลกันได้ โดยเปรียบเทียบร่วมกับยาควบคุมที่ใช้ในการรักษามะเร็งชนิดนั้นๆ ที่ใช้ในปัจจุบัน ศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระต่อเซลล์ ศึกษาผลต่อยีนที่เกี่ยวข้องด้าน tumor marker (cytokeratin) และ ยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิด apoptosis (Bax, Bcl) และศึกษาผลเสริมทางด้าน immunomodulation ต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ เพื่อนำข้อมูลมาศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งต่อในสัตว์ทดลองสำหรับการวิจัยในปีที่ 2 เมื่อได้ผลดีจะเป็นแนวทางการนำมาทำการศึกษาวิจัยต่อในสัตว์ทดลองและเพื่อการประยุกต์ใช้ในมนุษย์ต่อไป สำหรับการศึกษาอีกส่วนหนึ่งในแผนงานของปีที่ 1 คือผลการศึกษาการรักษาภาวะพังผืดในตับ และภาวะตับแข็ง ในสัตว์ทดลอง โดยศึกษาผลทางพยาธิวิทยา ผลทางชีวเคมี และผลของการศึกษาลงในระดับชีวโมเลกุล ได้ผลการศึกษาที่ดี และการศึกษาเพื่อใช้ในการป้องกันจะเป็นแนวทางที่ควรศึกษาต่อไป ได้สรุปไว้ในรายงานฉบับสมบูรณ์ในปีที่ 1 แล้ว แต่ในปีที่ 2 นี้ ยังไม่ได้นำเสนอเพื่อการศึกษาต่อ ดังนั้นการศึกษาต่อในปีที่ 2 จึงเสนอเฉพาะการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับด้านต้านมะเร็ง โดยนำสารบริสุทธิ์ α -mangostin มาศึกษาฤทธิ์ด้านการต้านมะเร็งในสัตว์ทดลอง ศึกษาผลต่อยีนที่เกี่ยวข้องด้าน tumor marker (cytokeratin) และ ยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิด apoptosis (Bax, Bcl) โดยจะแบ่งงานในปีที่ 2 ออกเป็น 3 โครงการ คือ

- ศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งในสัตว์ทดลองของสารบริสุทธิ์ α -mangostin จากเปลือกมังคุด
- ศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลองของสารบริสุทธิ์ α -mangostin จากเปลือกมังคุด
- พัฒนาอาหารเสริมที่ใส่สารสำคัญจากเปลือกมังคุดสำหรับรับประทานในรูปแบบต่างๆ สำหรับการต้านมะเร็ง

จึงหวังว่าผลจากการวิจัยจะเป็นส่วนหนึ่งในการนำประโยชน์ของผลไม้ซึ่งเป็นสมุนไพรไทย คือ มังคุด มาใช้ในการรักษาโรคเป็นยาใหม่ได้และจะมีผลต่อความน่าเชื่อถือของสมุนไพรไทยในระดับสากล

2. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย (ภาพรวมทั้งโครงการ)

• โครงการวิจัยที่ 1:

ศึกษาผลด้านการต้านมะเร็งลำไส้ (*in vivo* antitumor activity) ของสารบริสุทธิ์ (แอลฟาแมงโกสตินสาร; α -mangostin) ในสัตว์ทดลอง เปรียบเทียบกับยาปัจจุบันที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง

1. การศึกษานี้จะดูผลการต้านมะเร็งโดยการฉีดสาร α -mangostin ทางช่องท้อง
2. ดูผลการต้านมะเร็งเมื่อป้อนสาร α -mangostin ทางปากเพื่อการประยุกต์ใช้กับผลิตภัณฑ์อาหารที่ทำการพัฒนาขึ้นในโครงการ (ทำเพิ่มจากที่นำเสนอไว้)
3. ตรวจระดับ gene expression ของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกต่างๆของการต้านมะเร็งด้าน apoptosis (Bax และ Bcl ยีน) ที่สกัดแยก RNA จากชิ้นเนื้อของสัตว์ทดลองที่ได้รับสาร α -mangostin โดยใช้วิธี real time PCR

4. ตรวจ tumor marker; cytokeratin จากชิ้นเนื้อของสัตว์ทดลองที่ได้รับสาร α -mangostin โดยใช้วิธี real time PCR

5. ศึกษาขนาดพิษ (toxicity) ของสาร α -mangostin ที่ศึกษาในหนู BALB/c เพื่อเป็นข้อมูลในการทดลองการต้านมะเร็งในหนู ขนาดที่ใช้ฉีดและป้อน (ทำเพิ่มจากที่นำเสนอไว้)

● **โครงการวิจัยที่ 2 :**

1. การศึกษาความเป็นพิษโดยการฉีดเข้าช่องท้อง

1.1 ศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน ในหนูแรทและหนูเม้าส์ ทั้งตัวผู้และตัวเมีย ทำการศึกษาตาม OECD 423

1.2 ศึกษาความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลัน ในหนูแรททั้งตัวผู้และตัวเมีย (จำนวนอย่างน้อยเพศละ 10 ตัว) เนื่องจากสารมีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ และให้โดยการฉีดเข้าช่องท้อง จึงทำการศึกษาในระยะเวลาเพียง 1 เดือน

2. การศึกษาความเป็นพิษโดยการป้อน

2.1 ศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน ในหนูแรทและหนูเม้าส์ ทั้งตัวผู้และตัวเมีย ทำการศึกษาตาม OECD 423

2.2 ศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรัง ในหนูแรททั้งตัวผู้และตัวเมีย (จำนวนอย่างน้อยเพศละ 10 ตัว) ติดต่อกันเป็นเวลา 90 วัน (13 สัปดาห์)

3. เก็บเลือด ฝัาตรวจดูลักษณะของอวัยวะภายใน (ได้แก่ หัวใจ ตับ ปอด ลำไส้ กระเพาะอาหารและไต) และตัดอวัยวะเก็บในน้ำยาฟอรมาลินเพื่อส่งตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์

● **โครงการวิจัยที่ 3 :**

1. เพื่อสำรวจประเภทของอาหารที่คนปกติหรือผู้ป่วยมะเร็งชอบรับประทาน

2. เพื่อเตรียมสารสกัดจากเปลือกมังคุดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง

3. เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์อาหารจากสารสกัดจากเปลือกมังคุด สำหรับลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง

4. เพื่อทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งของผลิตภัณฑ์อาหารที่พัฒนาได้

5. เพื่อประเมินความปลอดภัยทางจุลชีววิทยาของผลิตภัณฑ์อาหารที่พัฒนาได้

6. เพื่อประเมินผลิตภัณฑ์อาหารที่พัฒนาได้ ทางประสาทสัมผัส

3. สรุปผลการวิจัย (ภาพรวมทั้งโครงการ)

- **แผนงานวิจัย**

ทุกโครงการทำงานได้สำเร็จครบตามวัตถุประสงค์ของงานที่นำเสนอไว้ ตามกำหนดเวลา ผู้ร่วมโครงการทุกท่านสามารถประสานการทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ งานที่ได้เสนอขอให้ทำเพิ่มขึ้นจากข้อเสนอโครงการ ตามคำแนะนำของกรรมการ ผู้ร่วมโครงการก็พยายามดำเนินการให้ตามที่เพิ่มขึ้น และพยายามทำให้เต็มความสามารถเหมาะสมกับเวลา และเนื้อหาของงานวิจัย

- **โครงการย่อยที่ 1**

การให้ α -mangostin เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งด้วยการฉีดทางช่องท้องมีประสิทธิภาพดีกว่าการป้อนทางปากอย่างชัดเจน อาจเนื่องจาก α -mangostin ที่ฉีดทางช่องท้องถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีกว่า ขณะที่ α -mangostin ปริมาณมากที่ป้อนทางปากอาจถูกทำลายด้วยระบบย่อยอาหาร และถูกกำจัดออกจากร่างกาย ดังนั้นควรพัฒนาระบบการขนส่งยาเข้าสู่ร่างกายเพื่อให้เกิดการดูดซึม α -mangostin ได้มากที่สุด เพื่อประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ดีที่สุด

จากการทดลองหนูที่ได้รับสาร α -mangostin และได้รับยา 5-FU โดยเปรียบเทียบการได้รับสารสองวิธี ได้แก่ โดยการฉีด และ ผ่านทางการป้อน พบว่า การให้ยาทั้งสองชนิดโดยการฉีดมีผลในการยับยั้งการเกิดมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญคือ พบระดับของสัดส่วนการแสดงออกของยีน Bax/Bcl-2 มีค่าเพิ่มขึ้น และการแสดงออกของยีน CK-19 มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่มีการให้ยาใดๆ แต่จากการให้ยาผ่านการป้อนนั้นไม่พบความแตกต่างทั้งใน ระดับของสัดส่วนการแสดงออกของยีน Bax/Bcl-2 และระดับการแสดงออกของยีน CK-19 อย่างมีนัยสำคัญ เพราะฉะนั้นจากผลการทดลองการให้ยารักษามะเร็งในหนูโดย การฉีดมีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยาผ่านการป้อน

จากการทดลองสามารถสรุปได้ว่าสาร α -mangostin จากมังคุดนั้นมีศักยภาพที่จะนำมาใช้พัฒนาเป็นสารต้านมะเร็งได้ แต่รูปแบบของการได้รับยาต้องมีความเหมาะสม จึงจะมีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งได้

- **โครงการย่อยที่ 2**

สรุปได้ว่า การฉีดสาร α -mangostin เข้าช่องท้องขนาด 100 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผลเปลี่ยนแปลงค่าชีวเคมีของเลือดเพียงเล็กน้อยซึ่งไม่มีผลต่อการทำงานของระบบเลือด ตับและไต ผลต่อพยาธิวิทยาของอวัยวะของสัตว์ทดลอง

การวัดและวิเคราะห์ผลการศึกษา ทางจุลพยาธิวิทยา ใช้การประเมินระดับความรุนแรงทางพยาธิวิทยา ในอวัยวะต่าง ๆ เป็น ระดับน้อยหรืออ่อน (+1) ระดับปานกลาง (+2) และ ระดับมากหรือรุนแรง (+3) โดยแบ่งตามชนิดของรอยโรคที่พบในแต่ละอวัยวะ และในกรณีที่พบการเปลี่ยนใน

อวัยวะระดับค่อนข้างน้อยและเป็นหย่อม ๆ จะระบุการประเมินเป็น “ค่อนข้างน้อย (Few)” และในกรณีที่พบโครงสร้างที่ไม่ควรพบในอวัยวะนั้น ๆ จะระบุการประเมินเป็น “ปรากฏ” (Presence, P) แต่ในกรณีที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา จะระบุการประเมินเป็น “ไม่พบรอยโรคที่เด่นชัด” (Unremarkable, UR) ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ แสดงในตารางรายละเอียด ในรายงานการป้อนสาร α -mangostin ขนาด 100 มก./กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 13 สัปดาห์ ไม่มีผลต่อน้ำหนักตัวของหนูทั้งสองเพศ และ เมื่อเก็บเลือดไปทำการวิเคราะห์ชีวเคมีของเลือด พบว่าไม่ทำให้เกิดพิษใดๆกับเม็ดเลือดและไม่เปลี่ยนแปลงค่าเคมีของเลือด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบความเป็นพิษกับอวัยวะสำคัญใดๆ

● โครงการย่อยที่ 3

ในการทำวิจัยได้ทำแบบสอบถาม การศึกษาประเภทของอาหารที่คนปกติชอบรับประทาน สอบถามการเลือกซื้ออาหารเพื่อสุขภาพ สำหรับอาหารว่างที่ได้รับความนิยม 3 อันดับแรกให้นำไปพัฒนาเป็นอาหารเพื่อสุขภาพ คือ เบเกอรี่ (ร้อยละ 67.6) ขนมหวานแบบไทย (ร้อยละ 55.9) และ ขนมกรุบกรอบ (ร้อยละ 53.9)

จากการสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็ง พบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง เช่นการผ่าตัด ฉายรังสี หรือเคมีบำบัด อาจมีผลข้างเคียงซึ่งมีผลต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย มีอาการเบื่ออาหาร การเปลี่ยนแปลงของการรับรสและการกลืน ฯลฯ มีผลทำให้ผู้ป่วยขาดอาหารอย่างรุนแรง ฯลฯ จากการสัมภาษณ์นักโภชนาการโรงพยาบาลรามารัตน์ และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จัดเป็นอาหารช่วงก่อนระหว่าง และหลัง การรักษา พบว่า หากไม่มีปัญหา อาหารที่ให้จะเป็นอาหารทั่วไป แต่เตรียมอาหารโดยปรับตามอาการเนื่องมาจากผลข้างเคียงของการรักษา

การศึกษาความคงตัวของสารสกัดจากเปลือกมังคุด (แอลฟาแมงโกสติน) พบว่า สารสกัดมีความคงตัวดีที่อุณหภูมิ 60-150 องศาเซลเซียส นาน 90 นาที ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณแอลฟาแมงโกสตินจากการวิเคราะห์ด้วย HPLC เทียบกับสารมาตรฐาน แต่จะไม่คงตัวที่ 180 องศาเซลเซียส สารสกัดนี้ (60-150 องศาเซลเซียส นาน 15-90 นาที) แสดงฤทธิ์ต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ (CACO-2, MTT Assay) โดยมีค่า ED_{50} ต่ำกว่า 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในการทดสอบฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน โดยวิธี DPPH พบว่า สารสกัดนี้มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันต่ำกว่าวิตามินซี

การศึกษาความคงตัวของสารสกัดน้ำจากเปลือกมังคุด พบว่า ในรูปผงแห้ง สารสกัดนี้มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพตั้งแต่ 105 องศาเซลเซียส และจับตัวเป็นก้อนแข็งที่ 120 องศาเซลเซียส การละลายของผงแห้งของสารสกัดน้ำจากเปลือกมังคุด เติมละลายน้ำได้ในอัตราส่วน 1:30 เมื่อผ่าน

การให้ความร้อน มีการละลายลดลงตั้งแต่อุณหภูมิ 150 องศาเซลเซียส จากการวิเคราะห์ด้วย HPLC พบว่าโครมาโทแกรมที่ 60 องศาเซลเซียส 15 นาที มีองค์ประกอบคล้ายคลึงกับสารสกัดที่ไม่ผ่านความร้อน ส่วนที่ 120 องศาเซลเซียส มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย และสารสกัดไม่ละลายและไม่คงตัวที่ 150 และ 180 องศาเซลเซียส 15 นาทีผลิตภัณฑ์อาหารที่ได้พัฒนาจากสารสกัดจากเปลือกมังคุด (แอลฟาแมงโกสติน) คือ ข้าวเคลือบสารสกัดจากเปลือกมังคุด โดยทำการฉีดพ่นสารละลายของสารสกัดจากเปลือกมังคุด (แอลฟาแมงโกสติน) ลงในข้าวสาร 100 กรัม มีปริมาณแอลฟาแมงโกสตินลดลง คิดเป็นปริมาณแอลฟาแมงโกสตินที่สูญเสียไปเท่ากับร้อยละ 48.40 และ 54. ตามลำดับ หากพิจารณาการสูญเสียแอลฟาแมงโกสตินเฉพาะช่วงการหุงสุก พบว่าปริมาณแอลฟาแมงโกสตินที่สูญเสียไปเฉพาะในช่วงการหุงสุกเท่ากับร้อยละ 37.94 และ 50.99 (เมื่อเทียบกับปริมาณแอลฟาแมงโกสตินในข้าวสารเคลือบสารสกัด) ตามลำดับ การสูญเสียแอลฟาแมงโกสตินทั้งในกระบวนการเคลือบและขั้นตอนการหุงสุก สูง ดังนั้นผลิตภัณฑ์ข้าวสารเคลือบนี้จึงไม่เหมาะที่จะนำไปพัฒนาต่อไป

ผลิตภัณฑ์สแน็คบาร์ที่ได้พัฒนาขึ้น มี 3 สูตร คือ สแน็คบาร์สูตรลูกเกด, สูตรช็อกโกแลต และสูตรสตรอว์เบอร์รี่ มีขนาดกว้าง 1.2 ซม x ยาว 5 ซม x สูง 1.5 ซม (น้ำหนัก 20 กรัมต่อชิ้น) มีปริมาณผงแห้งสารสกัดจากเปลือกมังคุด 220 มิลลิกรัมต่อ 1 แท่ง (1 serving) มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันโดยวิธี DPPH จากการประเมินการยอมรับโดยวิธี โดยนำเสนอผลิตภัณฑ์ทั้ง 3 สูตรที่ถูกพัฒนาขึ้น มาทำการประเมินทางประสาทสัมผัสโดยวิธี 9-point Hedonic scale ในผู้ประเมินทั้งสิ้น 60 คน พบว่า สแน็คบาร์สูตรช็อกโกแลตได้รับคะแนนความชอบโดยรวมเฉลี่ยเท่ากับ 7.23 (“ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) ซึ่งสูงกว่าสแน็คบาร์สูตรลูกเกด (6.60, “ชอบเล็กน้อย” ถึง “ชอบปานกลาง”) และสแน็คบาร์สูตรสตรอว์เบอร์รี่ (6.35, “ชอบเล็กน้อย” ถึง “ชอบปานกลาง”) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ทั้งนี้โดยที่สแน็คบาร์สูตรลูกเกด และสแน็คบาร์สูตรสตรอว์เบอร์รี่ ได้รับคะแนนความชอบโดยรวมเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ($P > 0.05$)

ผลิตภัณฑ์ไอศกรีมชนิดแท่งที่ได้พัฒนาขึ้นมี 3 รส ได้แก่ รสช็อกโกแลต รสชาเขียว และรสชาไทย มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันโดยวิธี DPPH เมื่อทำการทดสอบทางประสาทสัมผัสโดยวิธี 9-Point Hedonic Scale โดยใช้ผู้ประเมินทั้งหมด 60 คน พบว่าคะแนนความชอบโดยเฉลี่ยของรสช็อกโกแลต (7.82, “ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) สูงกว่ารสชาเขียว (7.38, “ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) แต่คะแนนความชอบโดยเฉลี่ยของรสช็อกโกแลต (7.82, “ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) ไม่แตกต่างจากรสชาไทย (7.48, “ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) ส่วนคะแนนความชอบโดยเฉลี่ยของรสชาไทย (7.48, “ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) ก็ไม่แตกต่างจากรสชาเขียว (7.38, “ชอบปานกลาง” ถึง “ชอบมาก”) ($P > 0.05$)

ผลิตภัณฑ์สแน็คบาร์และผลิตภัณฑ์ไอศกรีมชนิดแท่งผสมสารสกัดน้ำจากเปลือกมังคุด มีแนวโน้มที่ดีในการพัฒนาในทางการค้าเพื่อใช้เป็นอาหารเพื่อสุขภาพในการป้องกันมะเร็งการวิเคราะห์การปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ พบว่าอยู่ในเกณฑ์ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 144 เรื่องอาหารในภาชนะบรรจุปิดสนิท และฉบับที่ 222 เรื่องไอศกรีม

4. ประโยชน์ที่ได้รับ

- ได้ผลงานที่ศึกษาวิจัยได้องค์ความรู้สำหรับการเป็นยาใหม่จากสมุนไพรไทย สามารถดำเนินการวิจัยต่อยอดในรูปแบบต่างๆทางคลินิกในผู้ป่วยโรคมะเร็ง การรักษากาฬไข้ในตับและภาวะตับแข็ง
- เป็นข้อมูลในการเรียนการสอนของนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา มีนักวิจัยรุ่นใหม่ในโครงการและมีนักศึกษาระดับปริญญาโทที่ใช้งบในโครงการวิจัยนี้บางส่วนในการทำวิทยานิพนธ์
- ผลงานวิจัยโดยการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ จำนวน 5 เรื่อง

Kasemwattanaroj P, Moongkarndi P, Pattanapanyasat K, Mangmool S, Rodpai E, Samer J, Konlata J, Sukapirom K. Immunomodulatory activities of α -mangostin on peripheral blood mononuclear cells. Nat Prod Com 2013;8:1257-1260.
(โครงการนักศึกษาปริญญาโท)

Moongkarndi P, Jaisupa N, Samer J, Kosem N, Konlata J, Rodpai E, Pongpan N. Comparison the biological activities of two different isolates from mangosteen. JPP 2014;66:1171-1179.

Jittiporn K, Suwanpradid J, Patel C, Rojas M, Thirawarapan S, Moongkarndi P, Suvitayavat W, Caldwell RB. Anti-angiogenic actions of the mangosteen polyphenolic xanthone derivative α -mangostin. Microvas Res 2014; 93:72-79.
(โครงการนักศึกษาปริญญาเอก)

Moongkarndi P, Jaisupa N, Kosem N, Konlata J, Samer J, Pattanapanyasat K, Rodpai E. Effect of purified α -mangostin from mangosteen pericarp on cytotoxicity, cell cycle arrest and apoptotic gene expression in human cancer cells. WJPS World J Pharm Sci ISSN (Print): 2321-3310; ISSN (Online): 2321-3086.

Khunvirojpanich M, Showpittapornchai U, Moongkarndi P, Pradidarcheep W. Alpha-mangostin partially preserves expression of ammonia-metabolizing enzymes in

thioacetamide-induced fibrotic and cirrhotic rats. J Med Assoc Thai 2015; 98 (Suppl. 9): S53-S60.

ผลงานที่นำเสนอในที่ประชุมวิชาการ

Jangprajak J, Moongkarndi P, Lomarat P, Samer L, Srisukh V. Effect of high temperature on antioxidative, anti-cholinesterase activities, and cytotoxicity of aqueous extract from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. The 1st International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN, December 2-4, 2015, Bangkok, Thailand.

Jangprajak J, Moongkarndi P, Lomarat P, Samer L, Srisukh V. Effect of high temperature on the stability and anticancer activity of alpha-mangostin from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. The 1st International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN, December 2-4, 2015, Bangkok, Thailand.

- ได้ขยายงานวิจัยทำงานร่วมมือกับผู้วิจัยในคณะ/มหาวิทยาลัยอื่น แลกเปลี่ยนข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อกัน และเป็นประโยชน์ในการวิจัยร่วมกันในอนาคต
- เป็นการเพิ่มมูลค่าและพิสูจน์คุณค่าของสมุนไพรไทย
- เป็นข้อมูลที่ทำให้เชื่อมั่นในการศึกษาต่อยอดทั้งทางคลินิก เพื่อการประยุกต์ใช้สำหรับการเป็นยาใหม่ในอนาคต

5. หน่วยงานที่นำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

สถาบันที่ดำเนินงานวิจัย รวมทั้งวช. ที่สนับสนุนงบการวิจัย ชาวสวนที่ปลูกมังคุดควรมีการขายได้มากขึ้น เพราะมีแนวโน้มที่จะมีการนำมังคุดไปใช้ประโยชน์ มีคุณค่าเพิ่มมากขึ้น และจะมีผู้นิยมในการบริโภคเพิ่มมากขึ้น

การทดลองศึกษาการป้องกัน ภาวะตับอักเสบ และภาวะพังผืดในตับ ยังไม่ได้ศึกษา ตลอดจนการศึกษา pharmacokinetics และ pharmacodynamics เพื่อนำผลที่ได้ไปใช้ในทางคลินิกและการประยุกต์ใช้ในการรักษาทั้งด้านมะเร็งและโรคตับต่อไป

6. รายละเอียดความเชื่อมโยงระหว่างโครงการวิจัยย่อย

โครงการ การพัฒนายาใหม่จากสารสำคัญจากมังคุดเพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งและ

การรักษาภาวะพังผืดในตับ และภาวะตับแข็ง

เตรียมแยกสารจากเปลือกมังคุดปริมาณมาก (สำหรับตลอดโครงการ)

- สารสกัด (Crude Extracts)
- สารบริสุทธิ์ α -Mangostin
- จัดทำกำหนดขั้นตอนต่างๆ ของการแยกสาร
- ควบคุมกำหนดการตรวจสอบสารที่ได้

การตรวจสอบฤทธิ์ของสารสกัดและสารบริสุทธิ์ต่างๆ ที่ได้

ด้านการต้านมะเร็ง

ปีที่ 1 *in vitro* :

- antiproliferation ของเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ
- การตรวจฤทธิ์ antioxidant ทางเคมีและในเซลล์
- กระบวนการเกิด apoptosis, signal proteins, gene expression และ tumor markers ที่เกี่ยวข้อง เช่น Bax, Bcl-2, cytokeratin เป็นต้น
- ศึกษาฤทธิ์ immune stimulation หรือ modulation ใช้ Flow cytometry, real time PCR

ปีที่ 2 *in vivo* : antitumor formation

ประเมินผลของค่าต่างๆที่ได้ ขนาดของก้อนเนื้อออก etc. ในสัตว์ทดลอง

การศึกษาความเป็นพิษของสาร α -mangostin โดย การฉีดและการป้อน

การพัฒนาอาหารผลิตภัณฑ์อาหารจากสารสกัด เปลือกมังคุดเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง

ด้านการรักษาภาวะพังผืดในตับ และภาวะตับแข็ง

ปีที่ 1

- การลดการทำลายเซลล์ตับ การลดการสะสมของพังผืด
- การลดจำนวนของ activated hepatic myofibroblasts
- การลดการแสดงออกของ cyclooxygenase2 (COX2) และของโปรตีน collagen type I และ III ในตับของหนูแรท
- การคงสภาพการแสดงออกและการกระจายตัวของเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนรูปของแอมโมเนียได้แก่ กลูตามีนซินทีเทส (glutamine synthetase) และคาร์บาโมอิลฟอสเฟสซินทีเทส (carbamoyl phosphate synthetase) ในเซลล์ตับของหนูแรท
- ระดับของตัวชี้วัดการทำงานของตับ (liver function test) ที่หลั่งมาในกระแสเลือด ที่เป็นเอนไซม์และโปรตีนต่างๆ ภายหลังจากที่หนูแรทถูกชักนำให้เกิดภาวะตับแข็ง
- กระบวนการเกิด apoptosis และ protein expression ที่เกี่ยวข้อง
- การแสดงออกของ ยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะการอักเสบ TNF- α , COX-1, COX-2, collagen

ปีที่ 2

การทดลองศึกษาการป้องกัน ภาวะตับอักเสบ และภาวะพังผืดในตับ (ไม่ได้ศึกษา)

แผนโครงการในอนาคต

- ศึกษา Pharmacokinetics
- ศึกษา Pharmacodynamics
- Clinical Trial ในผู้ป่วยมะเร็ง ภาวะพังผืดในตับ และภาวะตับแข็ง
- ศึกษาปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารบริสุทธิ์ เพื่อเพิ่มการทำปฏิกิริยากับเซลล์เป้าหมาย และ/หรือ เตรียมเป็น Drug Delivery และ/หรือ เชื่อมกับ MAb สำหรับ targeted therapy

7. บรรณานุกรม (Bibliography)

- Chaivisuthangkura A, Malaikaew Y, Chaovanalikit A, Jaratrungtawee A, Panseeta P, Ratananukul P, Suksamrarn S. Prenylated xanthone composition of *Garcinia mangostana* (Mangosteen) Fruit Hull. *Chromatographia* 2009;69:315-318.
- Farnsworth NR, Bunyapraphatsara N. Thai medicinal plant: recommended for primary health care system. Bangkok: Mahidol University; 1992.
- Gad SC, Chengelis CP. Animal models in toxicology. New York: Marcel Dekker; 1992.
- Gupta M, Mazumder UK, Rath N, Mukhopadhyay DK. Antitumor activity of methanolic extract of *Cassia fistula* L. seed against Ehrlich Ascites Carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2000;72:151-6.
- Holland EC. Mouse models of human cancer. New York: Wiley-Liss, 2004.
- Kosem N, Han YH, Moongkarndi P. Antioxidant and cytoprotective activities of methanolic extract from *Garcinia mangostana* hulls. *ScienceAsia* 2007;33:283-292.
- Kosem N. et al. *In vivo* toxicity and antitumor activity of mangosteen extract. *J Nat Med* 2013;67:255-263.
- ^aMoongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol* 2004;90:161-6.
- ^bMoongkarndi P, Kosem N, Luanratana O, Jongsomboonkusol S, Pongpan N. Antiproliferative activity of Thai medicinal plant extracts on human breast adenocarcinoma cell line. *Fitoterapia* 2004;75:375-7.
- ^cMoongkarndi P, Jaisupa N, Samer J, Kosem N, Konlata J, Rodpai E, Pongpan N. Comparison the biological activities of two different isolates from mangosteen. *JPP* 2014;66:1171-1179.
- Suksamrarn S, Suwannapoch N, PhakhodeeW, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N, et al. Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem pharm Bull (Tokyo)*2003;51:857-859.

ส่วนประกอบตอนท้าย**ชื่อคณะนักวิจัย****หัวหน้าแผนงานวิจัย****รองศาสตราจารย์ ดร. ปรีมเจนียน มุ่งการดี**

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โทรศัพท์ : 0-2644-8677 ต่อ 1133, 1136 โทรศัพท์มือถือ 0-817424561

โทรสาร : 0-2644-8692, 0-2354-4326

E-mail address: primchanien.moo@mahidol.ac.th

หัวหน้าโครงการย่อยที่ 1**รองศาสตราจารย์ ดร. ปรีมเจนียน มุ่งการดี**

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โทรศัพท์ : 0-2644-8677 ต่อ 1133, 1136 โทรศัพท์มือถือ 0-817424561

โทรสาร : 0-2644-8692, 0-2354-4326

E-mail address: primchanien.moo@mahidol.ac.th

ผู้ร่วมวิจัย**1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นัฐวุฒิ กอเข้ม**

สถานที่ทำงาน Innovation Center for Medical Redox Navigation

Kyushu University, Fukuoka 812-8582, ประเทศญี่ปุ่น

Tel; +81-(0)92-642-6620, Fax; +81-(0)92-642-6630

E-mail address: kosem_k@hotmail.com

2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศุภโชค มั่งมุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โทรศัพท์ : 0-2644-8677 ต่อ 5630 โทรสาร : 0-2644-8700

E-mail address: supachoke.man@mahidol.ac.th

3. นายเอกรัฐ รอดภัย

โครงการวิจัยและพัฒนาวัคซีนสถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล

โทรศัพท์ : 0-2441-9337 โทรสาร : 0-2441-9336

E-mail address: erodpai@gmail.com

ที่ปรึกษาโครงการวิจัยย่อยที่ 1**1. ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นีโลบล เนืองตัน**

ตำแหน่ง ศาสตราจารย์

สถานที่ทำงาน ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

โทรศัพท์ : 0-2419-7581 โทรสาร : 0-24199141

E-mail address: neelobol.neu@mahidol.ac.th

2. Professor Dr. HIDEO UTSUMI

ตำแหน่ง Professor Emeritus of Kyushu University

สถานที่ทำงาน Director Innovation Center for Medical Redox Navigation, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, ประเทศญี่ปุ่น

Tel; +81-(0)92-642-6620, Fax; +81-(0)92-642-6630

E-mail address: hideo.utsumi.278@m.kyushu-u.ac.jp

หัวหน้าโครงการย่อยที่ 2**รองศาสตราจารย์ ดร.วิสุทธิ ประดิษฐ์อาชีพ**

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

โทรศัพท์ 02-649-5358 โทรสาร 02-260-1532

E-mail: wisuit@swu.ac.th

ผู้ร่วมวิจัย**1. รองศาสตราจารย์ ดร. วิสुตา สุวิทยาวัฒน์**

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ ม.มหิดล

โทรศัพท์ 644-8677-89 ต่อ 5613

E-mail: wisuda.suv@mahidol.ac.th

2. รองศาสตราจารย์ ดร. สัตวแพทย์หญิง อัจฉริยา ไสละสุต

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ. อังรีอนุวงศ์ ปทุมวัน กทม 10330

โทร 02-218-9616, 01-832-1342 โทรสาร 02-252-0779

Email: sachariya@hotmail.com, achariya.sa@chula.ac.th

3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อุดมศรี โชว์พิตรพรชัย

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3-9399-00134-98-9

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

โทรศัพท์ 02-260-2234 ต่อ 4507 โทรสาร 02-260-1532

E-mail: udomsri@swu.ac.th

หัวหน้าโครงการย่อยที่ 3**รศ. วิมล ศรีสุข**

ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 02-644-8677-8690 ต่อ 5718

โทรสาร 02-644-8693

E-mail address: vimol.sri@mahidol.ac.th

ผู้ร่วมวิจัย**1. รศ.ดร.ปริมณีนัน มุ่งการดี**

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 02-644-8677-8690 ต่อ 1133

โทรสาร 02-644-8692

E-mail address: primchanien.moo@mahidol.ac.th

2. รศ. วัลลา ตั้งรักษาสัตย์

ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 02-644-8677-8690 ต่อ 5719

โทรสาร 02-644-8693

E-mail address: walla.tun@mahidol.ac.th



3. อ. ดร. ปัทมพรรณ โลมะรัตน์

ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 02-644-8677-8690 ต่อ 5704

โทรสาร 02-644-8693

E-mail address: pattamapan.lom@mahidol.ac.th