

248973

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



248973



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์
เรื่อง

ผลการใช้ร่วมกันของ resveratrol กับยาเคมีบำบัดในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็ง
ท่อน้ำดีและการยับยั้งมะเร็งท่อน้ำดีในสัตว์ทดลอง

Combination effect of resveratrol with chemotherapeutic drugs on
cholangiocarcinoma cell lines and their anti-tumor effect *in vivo*

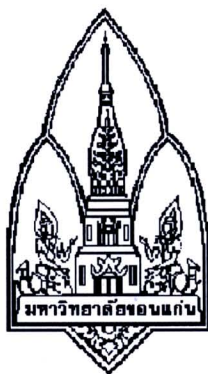
ชื่อผู้วิจัย

ผศ.ดร.จริยา หาญจนวงศ์	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ธิดารัตน์ บุญมาศ	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.ดร.นิษณา นามวาท	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.วิจิตรา ทศนียกุล	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.บรรจบ ศรีภา	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัย ประเภทอุดหนุนทั่วไป ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2553
มหาวิทยาลัยขอนแก่น



248973



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์
เรื่อง

ผลการใช้ร่วมกันของ resveratrol กับยาเคมีบำบัดในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็ง
ท่อน้ำดีและการยับยั้งมะเร็งท่อน้ำดีในสัตว์ทดลอง

Combination effect of resveratrol with chemotherapeutic drugs on
cholangiocarcinoma cell lines and their anti-tumor effect *in vivo*



ชื่อผู้วิจัย

ผศ.ดร.จริยา หาญวณวงศ์	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ธิดารัตน์ บุญมาศ	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.ดร.นิษณา นามวาท	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.วิจิตรา ทศนียกุล	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.บรรจบ ศรีภา	คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัย ประเภทอุดหนุนทั่วไป ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2553
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กิตติกรรมประกาศ

รายงานนี้เป็นผลการศึกษาของโครงการ 1 ปี เรื่อง “ผลการใช้ร่วมกันของ resveratrol กับยาเคมีบำบัดในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีและการยับยั้งมะเร็งท่อน้ำดีในสัตว์ทดลอง” ซึ่งในขณะนี้งานวิจัยได้เสร็จสมบูรณ์แล้ว คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทุนอุดหนุนการวิจัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปีงบประมาณ 2553 ที่ให้ทุนสนับสนุนในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ นอกจากนี้ ยังขอขอบคุณศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี และภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้การสนับสนุนเครื่องมือและสถานที่ในการทำวิจัย

จริยา หาญวจนวงศ์

หัวหน้าโครงการ

กรกฎาคม 2554

บทคัดย่อภาษาไทย

248973

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีความสามารถในการบุกรุกสูง ปัจจุบันยังไม่มีการรักษา มะเร็งชนิดนี้ อย่างมีประสิทธิภาพ รายงานที่ผ่านมาพบว่า resveratrol มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis ในเซลล์มะเร็งหลายชนิดรวมทั้งเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ในการศึกษาครั้งนี้ ทำการศึกษาฤทธิ์ของ resveratrol และยาเคมีบำบัด 5 ชนิด (5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin and paclitaxel) ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี 2 ชนิด คือ KKU-100 และ KKU-M156 พบว่า resveratrol และยาเคมีบำบัดทั้ง 5 ชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 2 ชนิดแบบขึ้นกับปริมาณสาร และพบการเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ เมื่อเซลล์ KKU-100 ถูก treat ด้วย resveratrol ร่วมกับ 5-FU และเมื่อเซลล์ KKU-M156 ถูก treat ด้วย resveratrol ร่วมกับ gemcitabine การใช้ resveratrol ร่วมกับ 5-FU หรือ ใช้ resveratrol ร่วมกับ gemcitabine จะมีความจำเพาะในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยไม่มีผลกับเซลล์ตับปกติ (Chang cell) การยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดย resveratrol, 5-FU, gemcitabine หรือการใช้ร่วมกันทำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis และยังพบว่าปริมาณของ apoptotic cell ในเซลล์ที่ treat ด้วย resveratrol ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับเซลล์ควบคุมและเซลล์ที่ treat ด้วย resveratrol หรือ ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า resveratrol มีผลไปเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัดในการชักนำให้เกิด apoptosis ของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี การค้นพบนี้ แสดงให้เห็นว่า resveratrol เป็นสารที่มีประสิทธิภาพสูง ในการที่จะพัฒนาไปเป็นยารักษา โรคมะเร็งในอนาคต

ABSTRACT**248973**

Cholangiocarcinoma (CCA) is an aggressive malignancy of the biliary tract for which effective treatment is lacking. Resveratrol has been shown to inhibit the growth and induce apoptosis of various cancer cell lines including CCA cell lines. In this study, we investigated the growth inhibitory effect of resveratrol and 5 chemotherapeutic drugs (5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin and paclitaxel) in human CCA cell lines (KKU-100 and KKU-M156). We found that resveratrol and 5 chemotherapeutic drugs inhibited growth of both cell lines in a dose-dependent manner. The synergistic growth inhibitory effects were found when KKU-100 cells were treated with a combination of resveratrol with 5-FU and when KKU-M156 cells were treated with a combination of resveratrol with gemcitabine. The combination of resveratrol with 5-FU or resveratrol with gemcitabine showed a selective growth inhibitory effect against CCA cells with no effect in normal liver cell (Chang cell). Growth suppression by resveratrol, 5-FU, gemcitabine or their combinations subsequently underwent apoptosis. In addition, a number of apoptotic cells in cells treated with the combinations was significantly higher than control cells or cells treated with resveratrol or drugs alone. These findings indicated that resveratrol synergized the chemotherapeutic drugs in induction CCA cell apoptosis. Our findings suggest that resveratrol is an effective compound that may serve as a potential source for anticancer drug development in the future.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	i
บทคัดย่อภาษาไทย	ii
ABSTRACT	iii
สารบัญ	iv
สารบัญตาราง	v
สารบัญรูปภาพ	vi
คำสำคัญ	vii
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	viii
1. บทนำ	1
2. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	2
3. วัตถุประสงค์	5
4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย	5
5. วิธีดำเนินการวิจัย	6
6. ผลการวิจัย	9
7. อภิปรายผล/วิจารณ์	16
8. สรุปผลการวิจัย/ข้อเสนอแนะ	17
9. บรรณานุกรม	17
10. ประวัติของผู้วิจัย	21

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ค่า IC_{50} ของ resveratrol, 5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin และ paclitaxel ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 และ KKU-M156	9

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดย resveratrol	10
รูปที่ 2 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 โดยยาเคมีบำบัด 5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin และ paclitaxel	10
รูปที่ 3 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156 โดยยาเคมีบำบัด 5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin และ paclitaxel	11
รูปที่ 4 ผลการใช้ร่วมกันของ resveratrol กับ 5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin หรือ paclitaxel ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100	12
รูปที่ 5 ผลการใช้ร่วมกันของ resveratrol กับ 5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin หรือ paclitaxel ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156	12
รูปที่ 6 ผลการใช้ร่วมกันของ resveratrol กับ 5-FU (A) หรือ gemcitabine (B) ใน Chang cell	13
รูปที่ 7 การชักนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ในเซลล์ KKU-100 และ KKU-M156	14
รูปที่ 8 เปอร์เซ็นต์ apoptotic cell ของ KKU-100 (A) และ KKU-M156 (B) เมื่อถูก treat ด้วย resveratrol, 5-FU, gemcitabine, 5-FU + resveratrol หรือ gemcitabine + resveratrol	15

คำสำคัญ

resveratrol ยาเคมีบำบัด 5-Fluorouracil gemcitabine cisplatin doxorubicin paclitaxel เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี การตายแบบ apoptosis cholangiocarcinoma cell lines

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Cholangiocarcinoma, CCA; SRB, sulforhodamine B; EB/AO staining, ethidium bromide/acridine orange staining; 5-FU, 5-Fluorouracil