

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

งานวิจัยชิ้นนี้เกิดขึ้น และสำเร็จได้โดยความร่วมมือ และสนับสนุนจากบุคคลและองค์กร หลายภาคส่วน ผู้วิจัยจึงขอขอบคุณอย่างสูงต่อ

ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย รศ. ดร. จินดา หวังบุญสกุลและคณะผู้วิจัยในแผนงานทุกท่าน

Professor Hiroshi Noguchi, Professor Toshio Miyase, Assistant Professor Kaoru

Umehara สำหรับความร่วมมือ และคำแนะนำในการทำวิจัยที่เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัยชิ้นนี้

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้การสนับสนุนอย่างดียิ่งในทุกๆด้าน อีกทั้งยังเปิดโอกาสและอำนวยความสะดวกในการทำวิจัยทั้งใน และนอกมหาวิทยาลัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัย มาโดยตลอด

และที่สำคัญขอขอบคุณมหาวิทยาลัยขอนแก่น และสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยในการทำวิจัยนี้

บทคัดย่อภาษาไทย

ส่องฟ้าแดง *Clausena harmandiana* Pierre เป็นพืชสมุนไพรไทยชนิดหนึ่งที่มีสรรพคุณหลากหลาย ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพด้านที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งทางด้านกระตุ้นฤทธิ์เอสโตรเจน และ ยับยั้งฤทธิ์เอสโตรเจน โดยศึกษาการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และ T47D ทั้งในสารสกัดหยาบ และสารบริสุทธิ์ การเกิดอันตรกิริยาที่จำเพาะระหว่าง ER α และ ER β ของ osthol ที่แยกได้จากเปลือกกรากของต้นส่องฟ้าแดง และการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของแบบจำลอง ER α กับ osthol ในคอมพิวเตอร์ พบว่าสารสกัดจากใบในตัวทำละลายเมทานอลมีศักยภาพในการออกฤทธิ์กระตุ้นหรือออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ในเซลล์ MCF-7 มากที่สุด โดยมีความแรงในระดับความเข้มข้นต่ำ 0.01 $\mu\text{g/mL}$ ส่วนในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน และเฮกเซน รวมทั้งสารสกัดจากส่วนลำต้น และเปลือกกราก แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอสโตรเจน นอกจากนี้ osthol ซึ่งเป็นสารที่แยกบริสุทธิ์จากเปลือกกรากของส่องฟ้าแดงมี แสดงฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ในทั้งสองชนิดเซลล์ โดยในเซลล์ MCF-7 (EqE_{100} 11.61, EqE_{10} 4.99) ส่วนเซลล์ T47D พบว่า ตอบสนองกับการกระตุ้นของ nordenatin แรงที่สุด (EqE_{100} 1.94, EqE_{10} 8.52) สำหรับฤทธิ์ยับยั้งเอสโตรเจน osthol ยังแสดงฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนที่ดีที่สุดด้วยเช่นกัน โดยในเซลล์ MCF-7 แสดงค่ายับยั้งที่ iEqE_{50} 0.49 นอกจากนี้ผลการทดลองยังแสดงให้เห็นความจำเพาะของ osthol ในการยับยั้งการเกิดอันตรกิริยาที่จำเพาะต่อ ER β

Abstract

Clausena harmandiana Pierre is Thai medicinal herb which several treatment. In this study, estrogenic activities were study in crude extract and pure compounds isolated from root barks. The extract from leaves, stem and root barks were determined stimulation and inhibition of cell proliferation in breast cancer MCF-7 and T47D cell lines. *In vitro* specific binding assay with ER α and ER β and *in silico* docking of osthol were determined. The result of methanolic extract from leaves showed active stimulation cell proliferation at the concentration 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The others extracts from dichloromethane and hexane of all part of plant showed inhibition cell proliferation. Among pure compounds, osthol showed response in both stimulation (EqE₁₀₀ 11.61, EqE₁₀ 4.99) and inhibition cell proliferation (iEqE₅₀ 0.49) in MCF-7. For T47D nordentatin stimulated cell proliferation at EqE₁₀₀ 1.94 and EqE₁₀ 8.52. Moreover, osthol inhibited specific binding to ER β than ER α .

สารบัญ (Table of contents)

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	1
บทคัดย่อภาษาไทย	2
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	3
สารบัญ	4
สารบัญตาราง	5
สารบัญภาพ	6
คำสำคัญ	7
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	7
บทนำ	8
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	9
วิธีดำเนินการวิจัย	12
ผลการวิจัย	13
อภิปรายผล/วิจารณ์	18
สรุปผลการวิจัย/ข้อเสนอแนะ	19
บรรณานุกรม	20
ประวัติและผลงานวิจัยที่สำคัญของนักวิจัย	23

สารบัญตาราง (List of tables)

	หน้า
ตารางที่1 ผลการทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ในสารสกัดจากใบ ลำต้น และเปลือกกรากด้วยตัวทำละลายชนิดต่างๆ	13
ตารางที่2 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน ในสารสกัดจากใบ ลำต้น และเปลือกกรากด้วยตัวทำละลายชนิดต่างๆ	14
ตารางที่3 ผลการทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน สารองค์ประกอบทางเคมี จากสองฟ้าแดง	14
ตารางที่4 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน สารองค์ประกอบทางเคมี จากสองฟ้าแดง	15
ตารางที่5 แสดงค่า IC_{50} ของOsthol และสารอ้างอิง17- β -estradiol ต่อการเกิดอันตรกิริยากับรีเซเตอร์แต่ละชนิด	15
ตารางที่6 แสดงค่า IC_{50} ของแต่ละความเข้มข้นของ Osthol ต่อการเกิดอันตรกิริยากับรีเซเตอร์แต่ละชนิด	16
ตารางที่7 แสดงค่าพลังงานที่ก่ออันตรกิริยา binding free energy ระหว่าง17 β -estradiol หรือ Osthol กับ human ER- α (1XP1)	17

สารบัญภาพ (List of illustrations)

	หน้า
รูปที่ 1 แสดง โครงสร้างเคมีของสารกลุ่ม coumarins ที่แยกบริสุทธิ์ได้จากต้นสอ่งฟ้าแดง	10
รูปที่ 2 แผนภาพแสดงกิจกรรมระหว่าง ER β กับ osthonol ที่ความเข้มข้นต่างๆ (M)	17

คำสำคัญ (Keyword)

ต้องฟ้าแดง ไฟโตรเอสโตรเจน เอสโตรเจน

Clausena harmandiana Pierre, Phytoestrogen, Estrogen, MCF-7, T47D

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (list of symbols and abbreviations)

EqE100	ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์เทียบเท่า estradiol 100 pM
EqE10	ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์เทียบเท่า estradiol 100 pM
iEqE50	ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่กระตุ้นด้วย estradiol 100 pM ได้ 50%
iEqE10	ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่กระตุ้นด้วย estradiol 100 pM ได้ 90%
IC ₅₀	ความเข้มข้นที่ยับยั้งฤทธิ์ได้ 50%
L	ลิตร
mL	มิลลิลิตร
M	โมล/ลิตร, โมลาร์
Mg	มิลลิกรัม
μg	ไมโครกรัม
μM	ไมโครโมล, ไมโครโมลาร์
pM	พิโคโมล/ลิตร, พิโคโมลาร์

บทนำ (Introduction)

Phytoestrogens คือ สารประกอบพฤกษเคมีจากพืช ที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ซึ่งมีผลต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์ในคนและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สารในกลุ่มนี้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของต่อมไร้ท่อ ระบบประสาท และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Safe, S., et al., 1997; Jefferson, W. N., et al., 2000.) จากรายงานด้านระบาดวิทยาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่าสารกลุ่ม Phytoestrogens นอกจากจะมีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์โดยตรง เช่น กระตุ้นการเจริญของมดลูกและ มีฤทธิ์ด้านการเกิดภาวะกระดูกพรุน (Risbridger, G. P., et al., 2007.) ยังพบว่ามีฤทธิ์ด้านมะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยจะมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการแย่งจับเอสโตรเจน รีเซพเตอร์กับเอสโตรเจนในร่างกาย มีข้อมูลที่บ่งบอกว่าประชากรของชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และพื้นที่ที่บริโภคอาหารที่มีองค์ประกอบของสาร Phytoestrogens ปริมาณสูง นั้น จะมีอุบัติการณ์ของมะเร็งในเต้านมต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรที่บริโภคอาหารที่มี Phytoestrogens ในปริมาณต่ำ (Ingram, D., et al., 1997.; Wu, A. H., et al., 1996.) ดังนั้น พืชสมุนไพรที่มีองค์ประกอบของ Phytoestrogens ในปริมาณสูง จึงเป็นแหล่งวัตถุดิบในการศึกษาวิจัยฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนเพื่อใช้ในทางการแพทย์ ทั้งนี้พืชสมุนไพรของไทยก็เป็นแหล่งวัตถุดิบที่น่าสนใจในการศึกษาหาสารประกอบที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนเช่นกัน สำหรับการวิจัยในโครงการนี้ มุ่งศึกษาฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนของพืชสมุนไพรไทย ซึ่งผู้วิจัยได้เลือกสมุนไพร คือ ต้นต่องฟ้าแดง ที่ได้ทำการทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนเบื้องต้นของสารสกัดหยาบนำร่องมาแล้ว พบว่ามีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน และจากรายงานการออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนของสารประกอบกลุ่ม coumarins และรายงานสารกลุ่มนี้จากต้นต่องฟ้าแดง ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพในเบื้องต้นของสารบริสุทธิ์กลุ่มดังกล่าว

เอสโตรเจน เป็นฮอร์โมนที่ทำหน้าที่สำคัญในระบบร่างกายของมนุษย์ เมื่อถึงวัยหนึ่ง การสร้างฮอร์โมนชนิดนี้จะลดลง เป็นผลให้เกิดอาการหรือโรคที่ทำให้ร่างกายเสื่อมโทรม เช่น กระดูกพรุน โรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนมีการศึกษาแล้วว่า มีประสิทธิภาพ ในการลด ความรุนแรงและทำให้โรคดังกล่าวดีขึ้นได้ (Linsay et al., 1976; Fitzpatrick, 2006)

ในการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนของร่างกายมนุษย์นั้น จะอาศัยการกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจน ซึ่งตัวรับเอสโตรเจน ประกอบด้วย 2 ชนิดสำคัญ คือ ชนิดแอลฟาและชนิดเบต้า การสร้างเอสโตรเจน ที่จำเป็นต่อการป้องกันโรคกระดูกพรุน จะอาศัยการกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟาเพียงชนิดเดียว (Hertrampf et al., 2007) ปัจจุบันความก้าวหน้าทางวิทยาการและ พัฒนาการที่รวดเร็วทางชีวโมเลกุล ทำให้สามารถค้นพบสาเหตุและปัจจัยในการเกิดโรคในระดับ

โมเลกุลของร่างกายและทราบชีวโมเลกุลเป้าหมาย (Target) ส่งผลให้มีการประยุกต์ใช้คอมพิวเตอร์ ในการสร้างแบบจำลองสามมิติของชีวโมเลกุลเป้าหมาย ซึ่งมีความถูกต้องเที่ยงตรง สามารถ ออกแบบสารใหม่ที่มีฤทธิ์แรงและจำเพาะเจาะจง และยังใช้ในการอธิบายกลไกในการออกฤทธิ์ของ ยา ในแง่ของการอันตรกิริยาระหว่างสารกับชีวโมเลกุลเป้าหมาย ที่มีศักยภาพ

ดังนั้นส่วนหนึ่งของงานวิจัยจึงสนใจที่จะนำเทคนิคทางคอมพิวเตอร์มาช่วย ในการศึกษา อันตรกิริยาระหว่างสารที่มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาที่ได้ กับตัวรับเป้าหมาย ซึ่งมีประโยชน์ อย่างยิ่งในการพัฒนาไปเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง ในการรักษาภาวะผิดปกติที่เกิดจากการขาด ฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ เช่น โรครกระดูกพรุน โรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ เป็นต้น

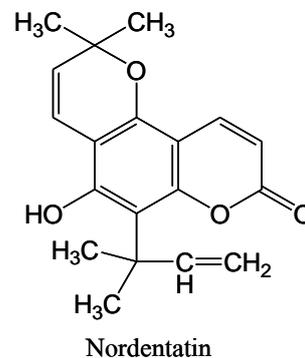
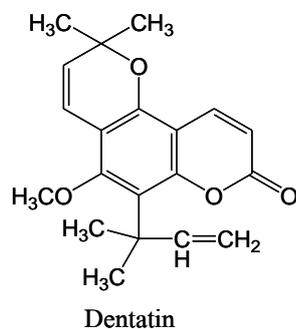
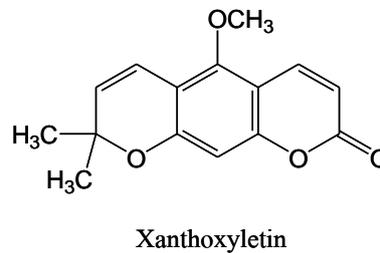
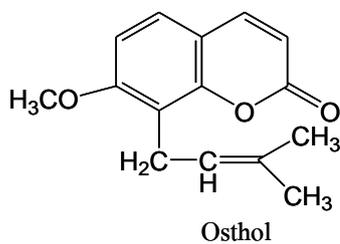
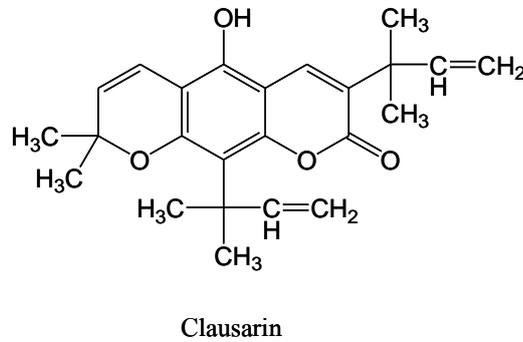
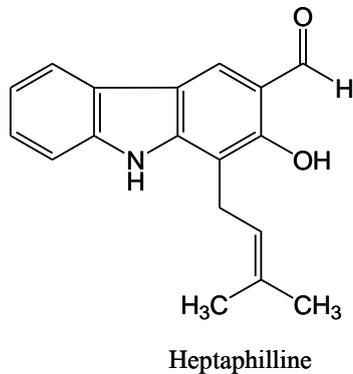
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review literature)

ส่องฟ้าแดง ชื่อสามัญเรียก ส่องฟ้าแดง (เลย); ล่องฟ้า (อุดรธานี); เหม็น (จันทบุรี); โปรงฟ้า (ภาค กลาง); สมุยหอม (นครศรีธรรมราช) มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Clausena harmandiana* Pierre หรือ *Clausena harmandiana* (Pierre) Pierre ex Guillaumin

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ เป็นไม้พุ่มขนาดเล็ก อายุหลายปี ทรงต้นตั้ง สูง 20-50 เซนติเมตร ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางลำต้น 4.9-7.7 มิลลิเมตร ลำต้นสีเขียวอมน้ำตาลเข้ม ไม่มีขน ใบ ประกอบแบบขนนกปลายคี่ (odd-pinnately) เรียงสลับ ใบย่อยมี 3-7 ใบ รูปร่างใบแบบขอบขนาน แกมรูปไข่ (ovate-oblong) ปลายใบแหลม (acute) ขอบใบด้านล่างโค้งเว้าเล็กน้อย ใบยาว 7-11 เซนติเมตร กว้าง 2.5-4 เซนติเมตร ยาว 4-8 เซนติเมตร ใบสีเขียวเข้ม ผิวใบมัน (lustrous) มีจุดน้ำมัน กระจายและจุดโปรงใส (punctate) สามารถส่องทะลุไปอีกด้านได้ ขอบใบมีรอยหยักแบบฟันเลื่อย ห่าง (serrate) และมีขนสั้นๆตรงรอยหยัก เส้นใบเรียงตัวแบบร่างแห ออกดอกระหว่างเดือนมีนาคม- พฤษภาคม ช่อดอกแบบแยกแขนง (panicle) เกิดที่ปลายยอด ดอกเดี่ยวสีเหลืองอมเขียวอ่อนๆ อับ เรณูสีเหลือง ช่อดอกยาว 8-13 เซนติเมตร จะติดผลมากช่วงเดือนเมษายน ผลเป็นรูปกลมรี ผลอ่อนสีเขียว ผลแก่เป็นสีชมพูอมขาว ลักษณะผลแก่ค่อนข้างฉ่ำน้ำและมีเมล็ดเดี่ยว

ประโยชน์ทางการแพทย์ของส่องฟ้าแดง ในตำรับแพทย์พื้นบ้าน ระบุว่ารากส่องฟ้าแดงมี ประโยชน์ทางยา โดยสามารถใช้ผสมกับพืชทางยาอื่นๆ เพื่อเป็นยาแก้ปวด และลดไข้ ต่อมาได้มี การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีของเปลือกกรากส่องฟ้าแดง พบว่ามีสารออกฤทธิ์ทางยาที่สำคัญ คือ สาร กลุ่ม coumarins (ได้แก่ clausarin, dentatin, xanthoxyletin, osthol และ nordentatin) และสารกลุ่ม alkaloids (ได้แก่ heptaphylline, 2-hydroxy-3-formyl-7-methoxycarbazole และ 7-methoxyhepta- phylline) (Wangboonskul et al., 1984) โดยการศึกษาที่ผ่านมา บ่งชี้ว่าสารสำคัญที่ได้จากส่องฟ้าแดง คือ dentatin, clausarin และ heptaphylline มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ *Plasmodium falciparum*

(Yenjai et al., 2000) และยังพบว่าสารกลุ่ม alkaloids ที่ได้จากส่่องฟ้าแดง คือ 2-hydroxy-3-formyl-7-methoxy-carbazole และ 7-methoxyheptaphylline มีฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งเฉพาะเลี้ยง (Chaichantipyuth et al., 1988)



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างเคมีของสารกลุ่ม coumarins ที่แยกบริสุทธิ์ได้จากต้นส่่องฟ้าแดง

เมื่อทบทวนวรรณกรรมถึงพืชชนิดอื่นที่อยู่ในสกุลเดียวกันกับส่่องฟ้าแดง (ได้แก่ *C. anisata*, *C. anisum-olens*, *C. dentata*, *C. excavata*, *C. harmandiana*, *C. heptaphylla*, *C. indica*, *C. lansium*) พบข้อมูลทางการแพทย์ที่สำคัญ ดังนี้ 1) พบว่าเปลือกกรากของต้น *Clausena excavata* มีสารออกฤทธิ์ทางยาหลายชนิด ได้แก่ (ก) สารประกอบในกลุ่ม carbazole alkaloids ซึ่งมีมากถึง 37 ชนิด (ข) สารในกลุ่ม coumarins 10 ชนิด และ (ค) สารในกลุ่ม flavonoids อีก 2 ชนิด (Wu et al., 1999) ผลการศึกษาที่สำคัญคือ สารสกัดหยาบ (crude extract) จากใบของต้น *Clausena excavata* มีฤทธิ์ยับยั้งความเจ็บปวด (antinociceptive) (Rahman et al., 2002) และมีผลยับยั้งฤทธิ์ของ lipopolysaccharide (LPS) ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ nitric oxide synthase (iNOS) ในเซลล์ macrophage (Nakamura et al., 2009) และ

พบว่า เมื่อให้สารสกัดหยาบจากพืชชนิดนี้แก่หนูขาวใหญ่ เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ สารสกัดไม่ก่อให้เกิดพิษในสัตว์ทดลอง (พิษระยะยาวที่ทดสอบ คือ พิษที่ทำให้ตาย และพิษต่อระบบสืบพันธุ์) (Aritajat et al., 2000) ส่วนสารสกัดบริสุทธิ์กลุ่ม coumarins คือ dentatin และ nordentatin ที่ได้จากพืชในสกุลนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรค (antimycobacteria) และยับยั้งเชื้อรา (antifungal) (Sunthitikawinsakul et al., 2003) 2) สารสกัดหยาบที่ได้จากใบของต้น *Clausena heptaphylla* มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรค (antibacterial) (Sohrab et al., 2001) และสารกลุ่ม carbazole alkaloids คือ clausenal ที่แยกได้จากพืชชนิดนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลชีพ (antimicrobial) ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และเชื้อรา (Chakraborty et al., 1995) 3) สารสกัดหยาบที่ได้จากต้น *Clausena dentata* มีฤทธิ์ป้องกันพิษต่อตับ (hepatoprotective) จากการได้รับ paracetamol ขนาดสูง (Rajesh et al., 2009) และ 4) สารสกัดหยาบจากเปลือกของต้น *Clausena lansium* มีฤทธิ์ต้านออกซิแดนซ์ (anti-oxidant) และต้านอักเสบ (anti-inflammatory) (Adebajo et al., 2009)

โดยสรุปสารสำคัญที่พบในพืชวงศ์ Rutaceae สกุล *Clausena* ส่วนใหญ่ จะประกอบด้วยสารกลุ่ม alkaloids และกลุ่ม coumarins ซึ่งสารเหล่านี้เป็นสารที่พืชสร้างขึ้นเองหรือที่เรียกว่า สารทุติยภูมิ (secondary metabolites) โดยสาร alkaloids จะพบมากในพืชชั้นสูง (โดยเฉพาะพืชใบเลี้ยงคู่) ซึ่งวงศ์ของพืชที่มักพบสาร alkaloids ได้แก่ Apocynaceae, Papaveraceae, Papilionaceae, Rubiaceae, Rutaceae, Ranunculaceae, Menispermaceae, Lauraceae, Solanaceae, Loganiaceae, Berberidaceae และ Compositae สารกลุ่ม alkaloids นี้มีประโยชน์ในการรักษาโรคต่างๆ มากมาย เช่น ใช้ยาระงับปวด, ยาชาเฉพาะที่, ยาแก้ไอ-แก้หอบหืด และ ยาควบคุมการเต้นของหัวใจ เป็นต้น (วันดี กฤษณพันธ์, 2536.) ส่วนสารกลุ่ม coumarins นั้นเป็นสารพวกแลคโตนกลัยโคไซด์ (lactone glycoside) ซึ่งในธรรมชาติจะพบ coumarins ได้ทั้งในรูปกลัยโคไซด์ (glycoside) และออกกลัยโคน (aglycone) และมักพบสารนี้ได้ในพืชวงศ์ Rutaceae และพืชวงศ์อื่นๆ อย่างกว้างขวาง (อรวรรณ เทียรณ์พงษ์, 2548.)

นอกจากนี้ยังมีรายงานผลของ osthol ต่อภาวะกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือน โดยการจำลองภาวะการขาดฮอร์โมนในหนูทำได้โดยการตัดรังไข่ของหนูเพศเมียออก ซึ่งหนูจะมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ตามมา จากการศึกษา ของ Li, X.X. et al 2002 พบว่า Osthol สามารถยับยั้งการสูญเสียมวลกระดูกได้ อย่างมีนัยสำคัญ

วิธีดำเนินการวิจัย (Method)

1. การทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน (Estrogenic activity)

การทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน โดยการทดสอบฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่ตอบสนองต่อเอสโตรเจน เป็นการทดสอบการตอบสนองต่อเอสโตรเจนของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และ T47D เตรียมเซลล์ MCF-7 และ T47D ให้ได้ความเข้มข้น 1×10^4 cells/well เพราะเลี้ยงใน 96 Well flat bottom plate ร่วมกับสารสกัดหยาบที่ความเข้มข้น 1- 100 $\mu\text{g/ml}$ ใน ethanol หรือสารบริสุทธิ์ที่ความเข้มข้น 0.01- 100 μM ใน ethanol โดยมี 0.7% ethanol เป็น control และใช้ 17β -estradiol เป็น positive control นำ plate ไป incubate ที่ 37°C ใน 5% CO_2 humidified incubator เป็นเวลา 96 ชั่วโมง จากนั้นนำ plate ออกมาเติม Alamar blue แล้ว incubate ต่ออีก 3 ชั่วโมง วัดค่า fluorescence ที่ emission 590 nm. และ excitation 550 nm. รายงานผล เป็นค่า T/C เท่ากับจำนวนเซลล์ (test)/ จำนวนเซลล์ (control) และ EqE100 (ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์เทียบเท่า estradiol 100 pM) EqE10 (ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์เทียบเท่า estradiol 10 pM) iEqE50 (ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ได้ครึ่งหนึ่งของ estradiol 100 pM) EqE10 (ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่กระตุ้นด้วย estradiol 100 pM ได้ 90%)

2. การทดสอบ *In vitro* binding assay ที่จำเพาะต่อ $\text{ER}\alpha$ และ $\text{ER}\beta$ โดยการทดสอบความสามารถในการจับกันระหว่างสารประกอบกับเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ (Parker et al. 2000) โดยเฉพาะเลี้ยง human recombinant cell sf9 cells สำหรับ ER alpha receptor และ human recombinant cell Hi5 cells สำหรับ ER beta receptor เติม non-specific ligand 17β -estradiol 10 μM เติม agonist fluoligand fluoromoneTM ES2 1 nM incubate 120 นาที ที่อุณหภูมิห้องตรวจวัดด้วยเทคนิค Fluorescence polarization รายงานผล เป็นค่า IC_{50} หรือค่าความเข้มข้นที่ยับยั้ง control specific binding ต่อ receptor ได้ 50% คำนวณจาก percent of control specific binding ((measured specific binding/control specific binding) x 100) specific ligand binding ต่อ receptors คือส่วนต่างระหว่าง total binding และ nonspecific binding determined เป็น presence ของ unlabelled ligand ที่มากเกินไป

3. ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารที่มีศักยภาพในการออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนกับ เอสโตรเจน รีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟา ด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ โครงสร้างผลึกของเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟา จากฐานข้อมูล Protein Data Bank ได้ถูกนำมาพัฒนาเป็นแบบจำลองสามมิติของเอสโตรเจน รีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟา โดยการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลน้ำ , ไฮโดรเจนและประจุด้วยโปรแกรม AutoDockTools เพื่อให้มีสภาพเหมือนจริงในร่างกาย แล้วจึงทำการ Validate แบบจำลองเอสโตรเจน รีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟา ที่พัฒนาขึ้นมา โดยการด็อกกิ้งกับสาร สารที่มีศักยภาพในการออกฤทธิ์คล้าย

เอสโตรเจน อื่นที่เป็นโครงสร้างผลึกโดยใช้โปรแกรม AutoDock 4 หลังจากนั้นนำสารที่มีศักยภาพใน ฟีนฟูประสิทธิภาพการเรียนรู้และความจำที่บกพร่องมาด็อกกิ้งกับแบบจำลองเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟา ที่พัฒนาขึ้นมา เพื่อศึกษากลไกการจับกันระหว่างสารสกัดที่มีฤทธิ์กับเอสโตรเจนรีเซพ เตอร์ ชนิดแอลฟา

ผลการวิจัย (Result)

1. การทดสอบฤทธิ์เอสโตรเจน

โดยการทดสอบฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่ตอบสนองต่อเอสโตรเจนเป็นการ ทดสอบการตอบสนองต่อเอสโตรเจนของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และ T47D

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ในสารสกัดจากใบ ลำต้น และเปลือก รากด้วยตัวทำ ละลายชนิดต่างๆ

		MCF-7					T47D		
		100 ($\mu\text{g/mL}$)	10 ($\mu\text{g/mL}$)	1 ($\mu\text{g/mL}$)	0.1 ($\mu\text{g/mL}$)	0.01 ($\mu\text{g/mL}$)	100 ($\mu\text{g/mL}$)	10 ($\mu\text{g/mL}$)	1 ($\mu\text{g/mL}$)
ใบ	MeOH	+++	++	+	+++	+++	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	-	+	+	-	-	-	-	-
	Hexane	-	-	-	+	+++	ND	-	-
ลำต้น	MeOH	ND	-	-	-	-	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	ND	-	++	+	+	-	-	-
	Hexane	ND	-	-	-	-	+	-	-
เปลือก ราก	MeOH	ND	-	-	-	-	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	ND	-	-	++	+	-	-	+
	Hexane	ND	-	+	-	-	-	-	-

- : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 < 1 pM ++ : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 < 100 pM +++ : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 > 100 pM

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน ในสารสกัดจากใบ ลำต้น และเปลือกรากด้วยตัวทำละลายชนิดต่างๆ

		MCF-7					T47D		
		100 ($\mu\text{g/mL}$)	10 ($\mu\text{g/mL}$)	1 ($\mu\text{g/mL}$)	0.1 ($\mu\text{g/mL}$)	0.01 ($\mu\text{g/mL}$)	100 ($\mu\text{g/mL}$)	10 ($\mu\text{g/mL}$)	1 ($\mu\text{g/mL}$)
ใบ	MeOH	-	-	+	-	-	+	+	+
	CH ₂ Cl ₂	+++	+++	++	+	-	++	+	+
	Hexane	++	+++	++	-	-	ND	+	+
ลำต้น	MeOH	ND	-	+	+	-	+	+	++
	CH ₂ Cl ₂	ND	+++	+	+	+	+++	++	+
	Hexane	ND	+++	-	+	++	+	+	+
เปลือก ราก	MeOH	ND	++	-	++	+	+++	++	+
	CH ₂ Cl ₂	ND	+++	-	-	-	+++	+	+
	Hexane	ND	+++	-	-	-	+++	+	+

- : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 > 50 pM ++ : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 < 50 pM +++ : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 < 10 pM ++++ : ฤทธิ์เทียบเท่า E2 < 1 pM

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน สารองค์ประกอบทางเคมีจากส่่องฟ้าแดง

Compound	Activity	MCF7	T47D
Haptaphylline	EqE100	ND	ND
	EqE10	ND	ND
Dentatin	EqE100	ND	10.51
	EqE10	75.98	10.64
Nordentatin	EqE100	ND	1.94
	EqE10	53.54	8.52
Osthol	EqE100	11.61	10.26
	EqE10	4.99	11.01
Xanthoxyletin	EqE100	>100	ND
	EqE10	>100	ND
Genistein	EqE100	<0.01	<0.01
	EqE10	<0.01	<0.01

ตารางที่ 4 ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน สารองค์ประกอบทางเคมีจากส่อกฟ้าแดง

Compound	Activity	MCF7	T47D
Haptaphylline	iEqE50	7.71	9.03
	iEqE10	8.95	9.21
Dentatin	iEqE50	7.72	11.20
	iEqE10	10.40	11.21
Nordentatin	iEqE50	2.40	7.82
	iEqE10	7.92	8.97
Osthol	iEqE50	0.49	ND
	iEqE10	0.43	4.26
Xanthoxyletin	iEqE50	8.69	ND
	iEqE10	1.38	ND
Tamoxifen	iEqE50	<0.01	<0.01
	iEqE10	<0.01	<0.01

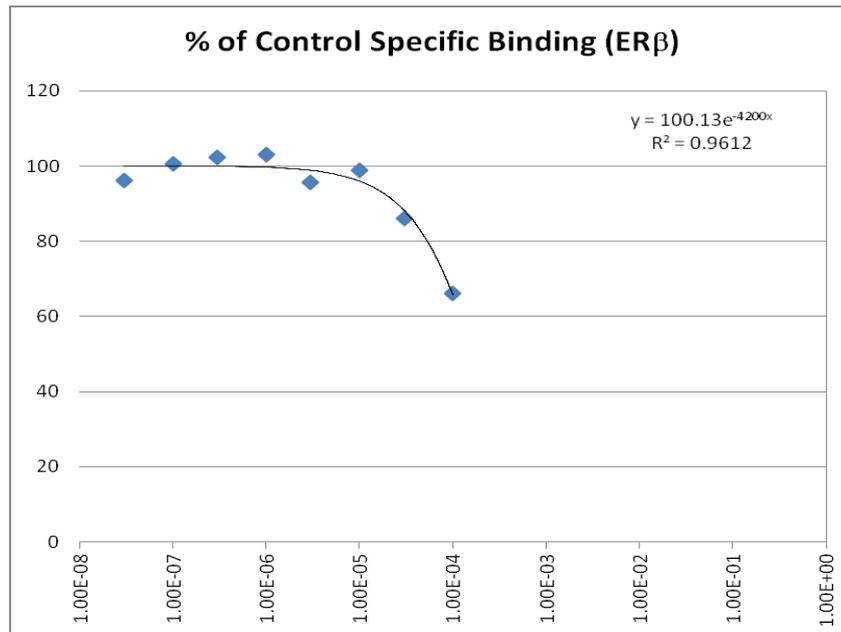
2. การทดสอบ *In vitro* specific binding assay

ตารางที่ 5 แสดงค่า IC_{50} ของ Osthol และสารอ้างอิง 17- β -estradiol ต่อการเกิดอันตรกิริยากับรีเซเตอร์แต่ละชนิด

Estrogen receptor type	Compound	IC_{50} (M)
ER α (h) (agonist fluoligand)	Osthol	ND
	17- β -estradiol	1.8E-08
ER β (h) (agonist fluoligand)	Osthol	> 1.0E-04
	17- β -estradiol	3.3E-08

ตารางที่ 6 แสดงค่า IC_{50} ของแต่ละความเข้มข้นของ Osthol ต่อการเกิดอันตรกิริยากับรีเซพเตอร์แต่ละชนิด

Estrogen receptor type	Test Concentration (M)	% of Control Specific Binding		Mean
		1 st	2 nd	
ER α (h) (agonist fluoligand)	3.0E-08	98.9	106.0	102.5
	1.0E-07	104.0	107.1	105.5
	3.0E-07	102.5	100.4	101.4
	1.0E-06	100.4	110.1	105.3
	3.0E-06	93.3	99.9	96.6
	1.0E-05	96.8	100.9	98.9
	3.0E-05	96.3	93.3	94.8
	1.0E-04	80.0	95.8	87.9
ER β (h) (agonist fluoligand)	3.0E-08	92.6	99.8	96.2
	1.0E-07	95.4	105.9	100.6
	3.0E-07	95.4	109.3	102.3
	1.0E-06	98.1	108.2	103.2
	3.0E-06	87.0	104.3	95.6
	1.0E-05	95.9	102.0	99.0
	3.0E-05	78.7	93.7	86.2
	1.0E-04	60.8	71.4	66.1



รูปที่ 2 แผนภาพแสดงกิจกรรมระหว่าง ERβ กับ osthol ที่ความเข้มข้นต่างๆ (M)

- ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารที่มีศักยภาพในการออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนกับ เอสโตรเจนรีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟาด้วยคอมพิวเตอร์

ตารางที่ 7 แสดงค่าพลังงานที่ก่อบันตรกิริยา binding free energy ระหว่าง 17β-estradiol หรือ Osthol กับ human ER-α (1XP1)

Ligand	ΔG (kcal/mol)
17β-estradiol	-10.08
Osthol	-6.05

อภิปรายผล/วิจารณ์ (Discussion/Comment)

การทดสอบฤทธิ์เอสโตรเจนทั้งในด้านกระตุ้นและยับยั้งเอสโตรเจน โดยการตรวจวัดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่ตอบสนองต่อเอสโตรเจนของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และ T47D ในสารสกัดจากส่วนต่างๆของต้นสอ่งฟ้าแดงประกอบด้วยส่วนใบ ลำต้นและเปลือกกราก โดยสกัดจากตัวทำละลายอินทรีย์ต่างๆ ได้แก่ เมทานอล ไดคลอโรมีเทน และเฮกเซน พบว่าสารสกัดจากใบในชั้นเมทานอลมีศักยภาพในการออกฤทธิ์กระตุ้นหรือออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ในเซลล์ MCF-7 มากที่สุด โดยมีความแรงในระดับความเข้มข้นต่ำ 0.01 $\mu\text{g/mL}$ นอกจากนี้สารสกัดจากใบในชั้นไดคลอโรมีเทนก็มีความน่าสนใจ ซึ่งอาจจะแสดงฤทธิ์ในระดับต่ำกว่าที่ใช้ทดสอบครั้งนี้(ดังแสดงในตารางที่ 1) สำหรับฤทธิ์ยับยั้งเอสโตรเจนนั้นจะเห็นได้ว่าสารสกัดจากต้นสอ่งฟ้าแดงทุกส่วน และทุกตัวทำละลายเกือบทั้งหมดแสดงฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนที่มีความแรงมากอยู่ในระหว่าง 10-100 $\mu\text{g/mL}$ (ดังแสดงในตารางที่ 2) การศึกษาครั้งนี้ทำให้ทราบว่าสารสกัดจากต้นสอ่งฟ้าแดง มีศักยภาพในการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับเอสโตรเจนฮอร์โมน ซึ่งยังไม่เคยมีใครศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพนี้มาก่อน โดยพบศักยภาพของสารสกัดจากใบด้วยเมทานอลเท่านั้น ที่อาจนำไปใช้ในรูปแบบเป็นยาสมุนไพรที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน ใช้ทดแทนการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ของผู้ที่อยู่ในภาวะพร่องฮอร์โมนในวัยทองได้ ส่วนสารสกัดจากส่วนอื่นๆ และตัวทำละลายชั้นอื่นๆที่ใช้ทำการสกัดในการศึกษาครั้งนี้ ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม ซึ่งถ้าพิจารณาในแง่การใช้เป็นยาสมุนไพร จะสังเกตได้ว่าการเลือกส่วนของต้นสอ่งฟ้าแดงที่ใช้ และตัวทำละลายที่ใช้มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการออกฤทธิ์ที่ให้ผลตรงกันข้าม

เมื่อนำสารบริสุทธิ์ที่แยกได้จากส่วนเปลือกกราก 5 ชนิด ได้แก่ haptaphylline, dentatin, nordentatin, osthol, xanthoxyletin มาตรวจสอบฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนพบว่า osthol มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนที่ดีที่สุด ในทั้งสองชนิดเซลล์ โดยในเซลล์ MCF-7 ที่ความเข้มข้น 11.61 μM มีฤทธิ์เทียบเท่าการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 100 pM และที่ความเข้มข้น 4.99 μM มีฤทธิ์เทียบเท่าการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 10 pM ส่วนเซลล์ T47D พบว่า ตอบสนองกับการกระตุ้นของ nordentatin แรงที่สุด โดยที่ความเข้มข้น 1.94 μM มีฤทธิ์เทียบเท่าการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 100 pM และที่ความเข้มข้น 8.52 μM มีฤทธิ์เทียบเท่าการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 10 pM (ดังแสดงในตารางที่ 3) สำหรับฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน osthol ยังแสดงฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนที่ดีที่สุดด้วยเช่นกัน โดยในเซลล์ MCF-7 ที่ความเข้มข้น 0.49 μM มีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 100 pM ได้ ร้อยละ 50 และที่ความเข้มข้น 0.43 μM มีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 100 pM ได้ ร้อยละ 90 และในเซลล์ T47D เช่นกัน osthol ที่ความเข้มข้น 4.26 μM มีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ 17- β -estradiol เข้มข้น 100 pM ได้ ร้อยละ 90 (ดังแสดงในตารางที่ 4) จะเห็นได้ว่าในเซลล์มะเร็งเต้านม osthol สามารถออกฤทธิ์ได้ทั้งสองฤทธิ์ ซึ่ง สารไฟโตเคมีบางชนิดเช่น genistein, prenylnaringenin, resveratrol มีรายงานการออกฤทธิ์สองทิศทางขึ้นกับความเข้มข้น (Basly *et al.* 2000, Matsumura *et al.*

2005). ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาในเชิงลึกของสาร osthol นี้ จากการศึกษาการความจำเพาะต่อการจับกับรีเซพเตอร์ทั้งสองชนิดคือ ER α และ ER β พบว่า osthol ที่ความเข้มข้น $> 1 \times 10^{-4}$ M น่าจะยับยั้งการจับกันของ ER β กับ 17- β -estradiol ที่เข้มข้น 10 μ M และคาดการณ์ได้ว่าน่าจะมี IC₅₀ อยู่ในช่วงความเข้มข้น 100 μ M ในขณะที่ ความเข้มข้นในช่วงทดสอบไม่แสดงศักยภาพของกิจกรรมยับยั้ง ER α มีรายงานกลไกการออกฤทธิ์จำเพาะของเซพเตอร์แต่ละชนิดต่อการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ทั้งในระดับเซลล์ และในระดับโมเลกุล พบว่า ER β จะออกฤทธิ์จำเพาะต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ ส่วน ER α จำเพาะต่อการออกฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ (Ström A., et al., 2004; Iwao K, 2000) จากผลการตรวจสอบในเซลล์ของ osthol ข้างต้นพบว่า osthol มีความสามารถในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ทั้ง MCF-7 และ T47D ซึ่งน่าจะเป็นไปได้ว่า osthol จะแสดงผลดีในการจับ ER α (EC₅₀) ซึ่งเป็นประเด็นที่น่าจะทำการศึกษาต่อไป และจากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารที่มีศักยภาพในการออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนกับ เอสโตรเจน รีเซพเตอร์ ชนิดแอลฟาด้วยคอมพิวเตอร์ พบว่า osthol มีความสามารถในการเกิดอันตรกิริยากับ ER α ได้ปานกลาง เมื่อเปรียบเทียบกับสารอ้างอิงคือ 17- β -estradiol ซึ่งเป็นการยืนยันกลไกการออกฤทธิ์ของ osthol ที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับ ER α แล้วแสดงฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเอสโตรเจน และจากการศึกษาครั้งนี้ยังพบการออกฤทธิ์สองทิศทาง (Biphasic activity) ของ osthol ที่แยกบริสุทธิ์ได้จากต้นสอ่งฟ้าแดง ดังนั้น osthol จึงมีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาที่ทดแทนการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ของผู้ที่อยู่ในภาวะพร่องฮอร์โมนในวัยทอง และเป็นยาที่ยับยั้งมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อฮอร์โมนเอสโตรเจน อย่างไรก็ตามเนื่องจากการยังมีการศึกษาน้อยอยู่ จึงต้องมีการศึกษาต่อ ยอดให้รอบด้านถึงกลไกการออกฤทธิ์ และขนาดความแรงที่เหมาะสมต่อการออกฤทธิ์ที่จำเพาะต่อไป

สรุปผลการวิจัย/ข้อเสนอแนะ (Conclusion/Suggestion)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพในแง่การออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับเอสโตรเจน ฮอร์โมนของต้นสอ่งฟ้าแดงเป็นครั้งแรก ทำให้ทราบว่าสารสกัดจากต้นสอ่งฟ้าแดง มีศักยภาพในการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับเอสโตรเจน โดยพบศักยภาพของสารสกัดจากใบด้วยเมทานอลเท่านั้น ส่วนสารสกัดจากส่วนอื่นๆ และตัวทำละลายชั้นอื่นๆที่ใช้ทำการสกัดในการศึกษานี้ แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม เมื่อทดสอบสารที่แยกบริสุทธิ์จากต้นสอ่งฟ้าแดงส่วนเปลือกกราก 5 ชนิดได้แก่ haptaphylline, dentatin, nordentatin, osthol, xanthoxyletin พบว่า osthol ตอบสนองต่อการกระตุ้นการเจริญเติบโต และยับยั้งการเจริญเติบโต ทั้งในเซลล์ MCF-7 และ T47D ที่ระดับความเข้มข้นต่างกัน ส่วนสารอื่นๆแสดงฤทธิ์เด่นด้านการยับยั้ง จากการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ER α กับ osthol ด้วยคอมพิวเตอร์ เป็นการยืนยันการเข้ากันของสารกับรีเซพเตอร์ซึ่งส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของสาร และเมื่อทำการศึกษาความจำเพาะต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง ER α และ ER β พบว่า osthol เป็นการยืนยันศักยภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในครั้งนี้พบ

การออกฤทธิ์ทั้งด้านการกระตุ้น และการยับยั้งเอสโตรเจน จึงยังต้องมีการศึกษาต่อยอดในเบื้องต้นเพื่อ ยืนยันกลไกการออกฤทธิ์ และความเข้มข้นของสารที่ใช้จำเพาะต่อการออกฤทธิ์ทั้งสองด้านนี้ต่อไป

บรรณานุกรม (Bibliography)

ก่องกานดา ชยามฤต. ลักษณะประจำวงศ์พรรณไม้ [ออนไลน์] 2548 [อ้างเมื่อ 10 มีนาคม 2551]. จาก http://www.dnp.go.th/botany/pdf/family_characters1.pdf.

วันดี กฤษณพันธ์. พฤกษเคมีเบื้องต้น. ใน: วันดี กฤษณพันธ์, บรรณาธิการ. *เภสัชวินิจฉัย ยาและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ*. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: Text & Journal Corporation Co.,Ltd; 2536. เล่มที่ 1. หน้า 37 – 100.

อรวรรณ เทียรณ์พงษ์. การทดสอบคูมาริน และอนุพันธ์. ใน: อรวรรณ เทียรณ์พงษ์, บรรณาธิการ. *การสกัด – การตรวจสอบ แอลคาลอยด์และกลัยโคไซด์*. พิมพ์ครั้งที่ 1. ปทุมธานี: ศูนย์สนับสนุน และพัฒนาการเรียนการสอน มหาวิทยาลัยรังสิต เมืองเอก; 2548. หน้า 52 – 53.

อ้อมบุญ ล้วนรัตน์ 2544. “วิชาเภสัชวินิจฉัย” ใน นพมาศ สุนทรเจริญนนท์ บรรณาธิการ *ยา และผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ*. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร, 1-11.

Adebajo AC, Iwalewa EO, Obuotor EM, Ibikunle GF, Omisore NO, Adewunmi CO, Obaparusi OO, Klaes M, Adetogun GE, Schmidt TJ, Verspohl EJ. Pharmacological properties of the extract and some isolated compounds of *Clausena lansium* stem bark: Anti-trichomonal, antidiabetic, anti-inflammatory, hepatoprotective and antioxidant effects. *J Ethnopharmacol* 2009; 122: 10-19.

Aritajat S, Kawewat K, Manosroi J, Manosroi A. Dominant lethal test in rats treated with some plant extracts. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31 Suppl 1: 171-3.

Basly JP, Marre-Fournier F, Le Bail JC, Habrioux G & Chulia AJ Oestrogenic/antioestrogenic and scavenging properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Research* 2000;66: 769–777.

Chaichantipyuth C, Pummangura S, Naowsaran K, Thanyavuthi D, Anderson JE, McLaughlin JL. Two new bioactive carbazole alkaloids from the root bark of *Clausena harmandiana*. *J Nat Prod* 1988; 51: 1285-8.

Chakraborty A, Saha C, Podder G, Chowdhury BK, Bhattacharyya P. Carbazole alkaloid with antimicrobial activity from *Clausena heptaphylla*. *Phytochemistry* 1995; 38: 787-9.

Fitzpatrick LA. Estrogen therapy for postmenopausal osteoporosis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2006; 50 (4), 705-719 (review).

Hertrampf et al. The bone-protective effect of the phytoestrogen genistein is mediated via ER α -dependent mechanisms and strongly enhanced by physical activity. *Bone* 2007; 40 (6), 1529-1535.

Ingram, D., Sanders, K., Kolybaba, M., and Lopez, D., 1997. Case – control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 350:990-4.

Iwao K, Miyoshi Y, Egawa C, Ikeda N, Noguchi S. Quantitative analysis of estrogen receptor-beta mRNA and its variants in human breast cancers. *Int J Cancer*. 2000: Dec 1;88(5):733-6.

Li X X, Hara I and Matsumiya. Effect of osthon on postmenopausal osteoporosis using ovariectomized rats; comparison to the effects of estradiol. *Bio. Pharm. Bull.* 2002; 25: 783.

Lindsay et al. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen: evidence for an increase bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1976; (7968):1038-1041.

Matsumura A, Ghosh A, Pope GS and Darbre PD. Comparative study of oestrogenic properties of eight phytoestrogens in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005;94: 431–443.

Nakamura T, Kodama N, Kumamoto T, Higuchi Y, Chaichantipyuth C, Ueno K, Ishikawa T, Yano S. Inhibitory effect of the extracts from Thai medicinal plants on iNOS expression in mouse macrophage RAW 264.7. *Nat Med (Tokyo)* 2009; 63: 107-10.

Parker et al. (2000), *J. Biomol. Screen.*, 5: 77-88.

- Rahman MT, Alimuzzaman M, Shilpi JA, Hossain MF. Antinociceptive activity of *Clausena excavata* leaves. *Fitoterapia* 2002; 73: 701-3.
- Risbridger, G. P., Ellem, J.E. and McPherson, S.J. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. *J. Mol. Endocrinol* 2007; 39:183-8.
- Safe S., Connor, K., Ramamoorthy, K., Gaido, K. and Maness, S. Human exposure to endocrine-active chemicals: hazard assessment problems. *Regul. Toxicol. Pharmacol* 1997; 26: 52-8.
- Sohrab MH, Mazid MA, Rahman E, Hasan CM, Rashid MA. Antibacterial activity of *Clausena heptaphylla*. *Fitoterapia* 2001; 72: 547-9.
- Ström A., Hartman J, Foster JS., Kietz S., Wimalasena J., and Gustafsson J. Estrogen receptor β inhibits 17β -estradiol-stimulated proliferation of the breast cancer cell line T47D. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004: February 10; 101(6): 1566–1571
- Sunthitikawinsakul A, Kongkathip N, Kongkathip B, Phonnakhu S, Daly JW, Spande TF, Nimit Y, Rochanaruangrai S. Coumarins and carbazoles from *Clausena excavata* exhibited antimycobacterial and antifungal activities. *Planta Med* 2003; 69: 155-7.
- Wangboonskul JD, Pummangura S, Chaichantipyuth C. Five coumarins and a carbazole alkaloid from the root bark of *Clausena harmandiana*. *J Nat Prod* 1984; 47: 1058-9.
- Wu T-S, Huang S-C, Wu P-L, Kuoh C-S. Alkaloidal and other constituents from the root bark of *Clausena excavata*. *Phytochemistry* 1999; 52: 523-527.
- Yenjai C, Sripontan S, Sriprajun P, Kittakoop P, Jintasirikul A, Tanticharoen M, Thebtaranonth Y. Coumarins and carbazoles with antiplasmodial activity from *Clausena harmandiana*. *Planta Med* 2000; 66: 277-9.

ประวัติและผลงานวิจัยที่สำคัญของนักวิจัย และคณะทุกคน พร้อมหน่วยงานสังกัด รายละเอียดสถานที่ติดต่อ และเบอร์โทรศัพท์/โทรสาร e-mail

1. หัวหน้าโครงการวิจัย :

1. ชื่อ (ภาษาไทย) นางสาวอรวรรณ มณฑกานติรัตน์
(ภาษาอังกฤษ) Ms. Orawan Monthaknatirat

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3 4199 00961 35 1

3. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์ ระดับ 7

4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002 โทรศัพท์ 0-4320-2305, 0-4320-2378 ต่อ 1512 โทรสาร 0-4320-2379 e-mail : oramon@kku.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ชื่อสถานศึกษา	ได้รับปริญญา/สาขา
2539	มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย	ปริญญาเกษตรศาสตรบัณฑิต
2542	มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย	ปริญญาเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต(เกษตรเคมี)
2549	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเทศไทย	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เกษตรเคมี และผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ)

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ

ด้านเคมีสังเคราะห์ และผลิตภัณฑ์ของธรรมชาติ ซึ่งรวมถึงการพัฒนาเทคนิคการสกัดแยกสารสำคัญ และการใช้วิธีการทางสเปกโทรสโกปี สำหรับการหาสูตรโครงสร้างของสารองค์ประกอบทางเคมีจากธรรมชาติ ด้านพฤกษนิรุกมวิธานของพืช และเคมีเชิงเกษตรศาสตร์

7. การเผยแพร่ผลงานวิจัย Publications

งานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

- 1 Vajragupta O, **Monthakantirat O**, Wongkrachang Y, Watanabe H, Peungvicha P. Chroman amide 12: inhibition of lipid peroxidation and protection against learning and memory impairment. *Life Sci* **2000**; 67: 1725-1734.
2. Vajragupta O, **Monthakantirat O**, Boonchoong P, Watanabe H, Peungvicha P. Neuroprotection of hydroxynicotinyl amide 18 against lipid peroxidation and memory impairment. *Mahidol University J Pharm Sci* **2002**; 29: 33-43.
3. **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W, Umehara K, Yoshinaga K, Miyase T, Warashina T, Noguchi H. Phenolic Constituents of the Rhizomes of the Thai Medicinal Plant *Belamcanda chinensis* with Proliferative Activity for Two Breast Cancer Cell Lines. *J Nat Prod* **2005**; 68: 361-364.
4. **Monthakantirat O**, Umehara K, Matsushita A, Terada E, De-eknamkul W, Miyase T, Warashina T and Noguchi H. Isoflavones with estrogenic activity from *Dalbergia parviflora* Roxb. *Planta Medica* **2007**; 73, 941.
5. Umehara K, Nemoto K, Kimijima K, Matsushita A, Terada E, **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W, Miyase T, Warashina T, Degawa M and Noguchi H. Estrogenic constituents of the heartwood of *Dalbergia parviflora*. *Phytochemistry* **2008**; 69: 546-552.
6. Umehara K, Nemoto K, Matsushita A, Terada E, **Monthakantirat O**, De-eknamkul W, et al. Flavonoids from the heartwood of Thai medicinal plant *Dalbergia parviflora* and their effects on estrogenic-responsive human breast cancer cells. *J. Nat. Prod.* **2009**; 72, 2163-2168.
7. De-Eknamkul W, Umehara K, **Monthakantirat O**, Toth R, Frecer V, Knapic L, Braiuca P, Noguchi H, Miertus S. QSAR study of natural estrogen-like isoflavonoids and diphenolics from Thai medicinal plants. *J Mol Graph Model.* **2011**; Apr ;29 (6):784-94.
8. Kongkamnerd J, Milani A, Cattoli G, Terregino C, Capua I, Beneduce L, Gallotta A, Pengo P, Fassina G, **Monthakantirat O**, Umehara K, De-Eknamkul W, Miertus S. The Quenching Effect of Flavonoids on 4-Methylumbelliferone, a Potential Pitfall in Fluorimetric Neuraminidase Inhibition Assays. *J Biomol Screen.* **2011**; Aug ;16 (7):755-64.
9. สุภาวดี ดาวดี, จินดา หวังบุญสกุล, ฉวี เย็นใจ, จันทนา บุญยะรัตน์, อรวรรณ มณฑกานติรัตน์ การวิเคราะห์หาปริมาณคาร์บาโซลแอลคาลอยด์ 5 ชนิดจากรากส่องฟ้าแดงโดยวิธีโครมาโทกราฟีแบบ

ของเหลวสมรรถนะสูง Determination of five carbazole alkaloids from the root of *Clausena harmandiana* by High Performance Liquid Chromatography วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. พ.ศ.-ศ.ค. 2555, 8(2): Article in Press

ผลงานวิจัยเสนอในประชุมวิชาการนานาชาติ Abstract

Oral Presentation

1. **Monthakantirat, O**, Umehara, K, Luecha, P, Wungsintaweekul, B, Miyase, T and Noguchi, H. Estrogenic and anti-estrogenic compounds from *Afgekia sericea* Craib and *Persicaria tomentosum* Willd. The 1st Current Drug Development International Conference Phuket, Thailand, May 6, 2010.

Poster Presentation

1. Vajragupta O, **Monthakantirat O**, Wongkrachang Y, Watanabe H, Peungvicha P. Hydroxynicotinyl amide 18: inhibition of lipid peroxidation and protection against learning and memory impairment. Proceeding The Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, April 16-20, 2000, Moscone center, San Francisco, USA, Abstract 1-7013, p. 56.
2. Yenjai C, Wongpanich V, Chuengmankong S, **Monthakantirat O**, Chanpen R. Study on the antimalarial potential of *Mallotus repandus*. Proceeding 6th Pharmacy Australia Congress and 18th Federation of Asian Pharmaceutical Association Conference, October 26-29, 2000, Sydney, Australia.
3. **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W, Umehara K, Yoshinaga K, Miyase T, Noguchi H. Estrogenic compounds from *Belamcanda chinensis* (Iridaceae). The 124th Annual Research Meeting of The Pharmaceutical Society of Japan, August 25-27, 2004, Osaka, Japan.
4. Umehara K, Terada E, Matsushita A, Miyase T, Noguchi H, **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W. Identification of estrogenic compounds in Thai medicinal plant, *Dalbergia parviflora*. The 51th Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy, Kobe, Abstract p. 179, 9-10 Sep. 2004.
5. Umehara K, Terada E, Matsushita A, Miyase T, Noguchi H, **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W: Identification of estrogenic compounds in Thai medicinal plant, *Dalbergia parviflora*. 2 The 125th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, Abstract 4, p.136, 29-31 Mar. 2005.

6. Charoenchai L, **Monthakantirat O**, Sutoh M, Umehara K, Miyase T and Noguchi H: Preliminary Study of *Coccinia grandis* Extracts for Estrgenic Activity. The Fourth Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, Ho Chi Minh, Abstract, 10-13 Nov. 2005.
7. Umehara K, Nemoto K, Terada E, Matsushita A, Kimijima K, **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W, Miyase T, Degawa M, Noguchi H: Estrogenic compounds from Thai medicinal plant, *Dalbergia parviflora*. *Yakugaku Zasshi*, 126, suppl. 5, 120-123 (2006)
8. Umehara K, Kimijima K, Miyase T, Noguchi H, **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W: Novel estrogenic constituents in Thai medicinal plant, *Dalbergia parviflora* The 126th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sendai, Abstract 4, p.110, 28-30 Mar. 2006, Sendai, Japan.
9. Umehara K, Nemoto K, Terada E, Matsushita A, Kimijima K, **Monthakantirat O**, De-Eknamkul W, Miyase T, Degawa M, Noguchi H: Estrogenic compounds from Thai medicinal plant, *Dalbergia parviflora*. The 16th Symposium on the Development and Application of Naturally Occurring Drug Materials, Sapporo, Abstract p. 120-123, 16-17 Nov. 2006, Sapporo, Japan.
10. **Monthakantirat O**, Umehara K, Luecha P, Wungsintaweekul B. The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy Nakasaki Abstract Papers, August 19-20, 2008, Nagasaki, Japan.
11. Kongnawang p, **Monthakantirat O** and Boonyarat C. Estrogen receptor alpha template: useful for virtual screening. 22nd Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008). Singapore. 7 – 10 November 2008. P. 464
12. Kongnawang p, **Monthakantirat O** and Boonyarat C. Screening of alpha-estrogen receptor agonist from Thai Herbal Database by virtual screening. The First Annual Northeast Pharmacy research Conference 2009, Khonkaen, Thailand. 9 – 10 February 2009. P. 34.
13. Jaikhan P, Boonyarat C, Wangboonsakul J and **Monthakantirat O**. Effect of antioxidants on the spatial cognitive deficit induced by scopolamine in mice. The First Annual Northeast Pharmacy research Conference 2009, Khonkaen, Thailand. 9 – 10 February 2009. P. 35.
14. **Monthakantirat O**, Boonyarat C, Laohawiroongool P, Songsiang U and Yenjai C. Neuroprotective effects of constituents from *Dalbergia parviflora*. Asian Federation for

- Pharmaceutical Sciences 2009. Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Japan. October 15 – 18, 2009. P. 117.
15. Boonyarat C, **Monthakantirat O**, Srisoi S, Thongthoom T, Songsiang U, Prasertcharoensuk W, Wangboonsakul J and Yenjai C. Neuroprotective effects of extracted compounds from *Clausena Harmandiana* Linn. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009. Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Japan. October 15 – 18, 2009. P. 114.
 16. Boonyarat C, **Monthakantirat O**, Srisoi S, Thongthoom T, Songsiang U, Prasertcharoensuk W, Wangboonsakul J and Yenjai C. Neuroprotective effects of extracted compounds from *Clausena Harmandiana* Linn. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009. Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Japan. October 15 – 18, 2009. P. 114.
 17. **Monthakantirat O**, Umehara K, De-Eknamkul W, Miyase T, Noguchi H. Novel flavonoids from *Dalbergia pariflora* Roxb. And their estrogenic activity. The 131th Annual Research Meeting of The Pharmaceutical Society of Japan, March 29-31, 2011, Shizuoka, Japan.
 18. QSAR Analysis of Flavonoids and Diphenolics from *Dalbergia parviflora* and *Belamcanda chinensis* with Estrogenic-like Activities. **Monthakantirat O.**, De-Eknamkul W., Umehara K, Roth T., Frecer V., Knic L., Braiuca P, Noguchi H. and Miertus S. The 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium “Frontier of Medicinal Science” AIMECS11, 29 Nov.-2 Dec. 2011, Keio Plaza Hotel, Tokyo, Japan.
 19. Four Novel Flavonoids From *Dalbergia parviflora* Roxb. With the Potential to Estrogenic and Antiestrogenic Activities. **Monthakantirat O.**, Umehara K., De-Eknamkul W., Miyase T. and Noguchi H. The Phytochemical Society of North America 50th Anniversary Meeting, 10-15 Dec. 2011, The Fairmont Orchid, Hawaii, USA.
 20. Effect of miroestrol and isomiroestrol on neuroprotectives related to memory deficit. Sukhano W., Boonyarat C. and **Monthakantirat O**. The International Indo-China conference, 16-18 Dec., 2011, Bangkok, Thailand.

รางวัลที่ได้เคยได้รับ (ด้านวิชาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวกับงานวิจัย)

พ.ศ. 2552 The AFPS Nagai-Sukri Pre-doctoral Poster Presentation จากการประชุม
 วิชาการนานาชาติ Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009.
 Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Japan เรื่อง

Neuroprotective effects of extracted compounds from *Clausena Harmandiana* Linn.

- พ.ศ. 2552 รางวัลชนะเลิศ ผลงานประเภท Oral presentation สาขา Pharmaceutical Sciences จากการประชุมนานาชาติ The First Annual Northeast Pharmacy research Conference 2009, Khon Kaen เรื่อง Screening of alpha-estrogen receptor agonist from Thai Herbal Database by virtual screening
- พ.ศ. 2552 รางวัลรองชนะเลิศอันดับหนึ่ง ผลงานประเภท Oral presentation สาขา Pharmaceutical Sciences จากการประชุมนานาชาติ The First Annual Northeast Pharmacy research Conference 2009, Khon Kaen เรื่อง Effect of antioxidants on the spatial cognitive deficit induced by scopolamine in mice.

หนังสือ

1. อรรรรณ มณฑกานดิรัตน์. สิว ใน : วิวรรณ อัครวิเชียร บรรณาธิการ เรื่องยานำรู้ ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์; 2542. 61-68.
2. อรรรรณ มณฑกานดิรัตน์. ผื่นแพ้ผิวหนัง ใน : วิวรรณ อัครวิเชียร บรรณาธิการ เรื่องยานำรู้ ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์; 2542. 69-80.
3. อรรรรณ มณฑกานดิรัตน์. ผลิตภัณฑ์ป้องกันแดด ใน : วิวรรณ อัครวิเชียร บรรณาธิการ เรื่องยานำรู้ ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์; 2542. 81-88.

2. ผู้ร่วมวิจัย :

2.1 รศ ฉวี เย็นใจ

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นางสาว ฉวี เย็นใจ (รองศาสตราจารย์)

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Miss Chavi Yenjai (Associate Professor)

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3160600658477

3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ ระดับ 9

4. หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โทรศัพท์ 043-202222 โทรสาร 043-202373 e-mail chayen@kku.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

ปีที่จบ	ระดับ	อักษรย่อปริญญา	สาขา	ชื่อสถาบัน	ประเทศ
การศึกษา	ปริญญา				
2526	ตรี	วท.บ.	เคมี	มหาวิทยาลัยมหิ	ไทย
2532	เอก	ปร.ค.	อินทรีย์เคมี	มหาวิทยาลัยมหิ	ไทย

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ

เคมีอินทรีย์สังเคราะห์ และเคมีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

7. การเผยแพร่ผลงานวิจัย Publications

งานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

1. Weerapreeyakul, N. Anorach, R. Khuansawad, T. **Yenjai, C.** Isaka, M. Synthesis of bioreductive esters from fungal compounds. Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2007), 55(6), 930-935.
2. Patanasethanont, D. Nagai, J. Yumoto, R. Murakami, T. Sutthanut, K. Sripanidkulchai, B. **Yenjai, C.** Takano, M. Effects of *Kaempferia parviflora* extracts and their flavone constituents on P-glycoprotein function. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(1), 223-233.
3. **Yenjai, C.** Sutthanut, K. Sripanidkulchai, B. Mungkhun, N. Wongma, C. Mukdasai, S. Kongkaew, T; KKU Sci J. 2007, 35(1), 82-87.
4. Sutthanut, K.; Sripanidkulchai, B.; **Yenjai, C.**; Jay, M. Simultaneous identification and quantitation of 11 flavonoid constituents in *Kaempferia parviflora* by gas chromatography. Journal of Chromatography, A (2007), 1143(1-2), 227-233.

5. **Yenjai, C.** Prasanphen, K. Daodee, S. Wongpanich, V. Kittakoop, P. Bioactive flavonoids from *Kaempferia parviflora*. *Fitoterapia*. 2004. 75: 89-92.
6. **Yenjai, C.** Pichayawasin, S. Bunsupa, S. Sangkul, S. Phytochemical Study of *Hymenocardia wallichii* Tul. *Acta Horticulturae*. 2005. 127-129.
7. **Yenjai, C.** Pichayawasin, S. Bunsupa, S. Sangkul, S. Chemical Constituents of *Croton pierrei* Gagnep. *Acta Horticulturae*. 2005. 123-125.
8. **Yenjai, C.** Daodee, S. Wongpanich, V. Kittakoop, P. Biological Activities of Coumarins from *Lepisanthes rubiginosa* (Roxb.) Leenh. *KKU. Sci. J.* 2004. 32(4): 265-269.
9. Isobe, M. Phoosaha, W. Saeeng, R. Kira, K. **Yenjai, C.** Different C-Glycosidation Products of Glucal with Alkynyl or Propargyl Silanes under Acidic Conditions. *Organic Letters*. 2003. 5(25): 4883-4885.
10. Daodee, S. **Yenjai, C.** Suttanut, C and Supattanapong, S. Determination of Flavonoids in *Kaempferia parviflora* by Gas Chromatographic method. *Thai J. Pharm. Sci.* 2003. 27(1-2): 49-57.
11. Daodee, S. **Yenjai, C.** Wangboonsakul and Kittakoop, K. Determination of Active Constituents in Dried Root of *Phyllanthus acidus* skeels by Gradient Liquid Chromatography. *KKU Research Journal*. 2003. 8(1): 84-89.
12. **Yenjai, C.** Sripontan, S. Sriprajun, P. Kittakoop, P. Jintasirikul, A. Tanticharoen, M. and Thebtaranonth, Y. Antimalarials from *Clausena harmandiana*. *Planta Medica*. 2000. 66: 277-279.
13. Sungthong, B. **Yenjai, C.** and Aromdee, C. Preparation of a Pirkle (Brush type) column for analytical separation of enantiomer. *Th. J. Pharm. Sc.* 1999. 23(2): 91-102 .
14. **Yenjai, C.** and Isobe, M. One-step recyclization of sugar acetylene to form medium ether ring via dicobalthexacarbonyl complexes. *Tetrahedron*. 1998. 54: 2509-2520.
15. Ussanawarong, S. **Yenjai, C.** et.al. The study of problems of drug and substance addict in Khon Kaen; *KKU Research Journal*. 1997. 2: 101-111.

16. Isobe, M. **Yenjai, C.** and Tanaka, S. Medium size ether ring formation of C-alkynylated sugars via dicobalthexacarbonyl complexes. *Synlett*. 1994. 11: 916-918.
17. Chantarasiri, N. Dinprasert, P. Thebtaranonth, C. Thebtaranonth, Y. and **Yenjai, C.** Synthesis of 2-methylene-1,3-dioxygenated cyclopentanes and cyclopentenes; *J. Chem. Soc., Commun.* 1990. 286-288.
18. Mahidol, C. Thebtaranonth, C. Thebtaranonth, Y. and **Yenjai, C.** Synthesis of deepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A and methylenomycin A methyl esters. *Tetrahedron Letters*. 1989. 30(29): 3857-3860.
19. Thebtaranonth, Y. and **Yenjai, C.** Isomeric exocyclic and endocyclic dienolates : behaviour towards electrophiles; *Tetrahedron Letters*. 1985. 26(34): 4097-4100.
20. Rochanakij, S. Thebtaranonth, Y. **Yenjai, C.** and Y. Yuthavong. Nimbolide, A Constituent of *Azadirachta indica*, Inhibits *Plasmodium falciparum* in culture; *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 1985. 16(1): 66-72.

2.2 จันทนา บุญยะรัตน์

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นางสาว จันทนา บุญยะรัตน์(อาสตราจารย์)

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Miss Chantana Boonyarat (Lecturer)

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3 6599 00747 14 2

3. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์ ระดับ 7

4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002
โทรศัพท์ 0-4336-2095 โทรสาร 043-202379, 043-241243 e-mail : chaboo@kku.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ชื่อสถานศึกษา	ได้รับปริญญา/สาขา
2534	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ประเทศไทย	ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
2539	มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย	ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
2548	มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย	ปริญญาคุณวุฒิปันจติ

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ

Antioxidant, Drug design and synthesis, Molecular modeling

7. การเผยแพร่ผลงานวิจัย Publications

งานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

- Vajragupta O, Toasaksiri S, **Boonyarat C**, Wongkrachang Y, Peungvicha P, Watanabe H, Boonchoong P. Chroman amide and nicotinyln amide derivatives: inhibition of lipid peroxidation and protection against head trauma Free Rad Res **2000**; 32(2): 145-56. (Impact factor 2002 = 2.523)
- Vajragupta O, **Boonyarat C**, Olson AJ, Murakami Y, Tohda M, Matsumoto K, Watanabe H. A Novel Neuroprotective Agent with Antioxidant and Nitric Oxide Synthase Inhibitory Action. Free Radical Research **2006**; 40(7): 677-87. (Impact factor 2004 = 2.743)

3. Kummasud N, **Boonyarat C**, Tsunoda S, Sakurai H, Saiki I, Grierson DS and Vajragupta O. Novel Inhibitor for Fibroblast growth factor receptor tyrosin kinase. *Bioorg Med Chem Lett* **2007**, 17, 4812-4818. (Impact factor 2006 = 2.538)
4. **Boonyarat C**, Eua-areepichit A, Sakurai H, Saiki I and Vajragupta O. Effects of Curcumin Derivatives on Tube-formation of Rat Lymphatic Endothelial Cells and Intracellular Signal Transduction. *Planta Medica* **2007**; 73: 980.
5. Kummasud N, **Boonyarat C**, Sanphanya K, Utsintong M, Tsunoda S, Sakurai H, Saiki I, Andrhe I, Grierson DS and Vajragupta O. 5-Substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine, an inhibitor against three receptor tyrosine kinases. *Bioorg Med Chem Lett* **2009**, 19, 745–750. (Impact factor 2006 = 2.538)

ผลงานวิจัยอื่น ๆ (เช่น proceeding หนังสือนิตยสาร)

1. Vajragupta O and Taosaksiri S, **Boonyarat C**, Wongkrajang Y and Puengvicha P. Cerebroprotective activities of potential chroman amide and hydroxy nicotinyl amide derivatives. Proceeding, 1st FASONS Congress IBRO Regional Neuroscience in Asia and Oceania, October 20-23, 1996, Pattaya, Thailand. Abstract No. A122
2. Vajragupta, O. Watanabe, H. **Boonyarat, C**. A novel neuroprotective agent: a dual action of radical scavenger and nitric oxide synthase inhibitor. The XVIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, ISMC 2004. August 15-19, 2004, Copenhagen, Denmark. *Drug of the Future*. 2004. 29 (Suppl. A):231.
3. Vajragupta, O. **Boonyarata, C**. Olson, AJ. Tohda, M. and Watanabe, H. A novel neuroprotective agent with dual action. RGJ-PhD Congress VI, April 28–30, 2005, Pattaya, Thailand.
4. Vajragupta, O. **Boonyarat, C**. Morris, GM. Huey, R. Li, C. Olson, AJ. Neuronal nitric oxide template: useful for Virtual Screening. 30th FEBS Congress - 9th IUBMB Conference, July 2-7. 2005. Budapest, Hungary. *FEBS*. 2005, 272 (Suppl. 1), 431.
5. **Boonyarat, C**. Vajragupta, O. Olson, AJ. Murakami, Y. Tohda, M. Matsumoto, K. and Watanabe, H. A novel neuroprotective agent with antioxidant and nitric oxide synthase inhibitory action. The XIXth International Symposium on Medicinal Chemistry. 29 August – 2 September 2006, Istonbul, Turkey.

6. Amsri T, **Boonyarat C** and Wangboonskul J. Development of HPLC fingerprint for identification of cough preparations containing camphorated opium tincture. The 23rd Annual Research Conference in Pharmaceutical Sciences and JSPS 1st Medicinal Chemistry Seminar of Asia/Africa Science Platform Program. 14-15 December 2006, Bangkok, Thailand.
7. **Boonyarat C**, Eua-areepichit A, Sakurai H, Saiki I and Vajragupta O. Effects of Curcumin Derivatives on Tube-formation of Rat Lymphatic Endothelial Cells and Intracellular Signal Transduction. 55th International Congress and Annual Meeting of Society for Medicinal Plant Research 2007. Graz, Austria. 2 - 6 September 2007. *Planta Medica* 2007; 73: 980.
8. Prasertcharoensuk W, **Boonyarat C** and Wangboonskul J. Study on antioxidative activity of extracted compounds from *Clausena harmandiana* Linn. The Fifth Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences. November 21-24, 2007. Bangkok, Thailand. P. 157
9. Kongnawang p, Monthakantirat O and **Boonyarat C**. Estrogen receptor alpha template: useful for virtual screening. 22nd Pharmaceutical Associations Congress (FAPA 2008). Singapore. 7 – 10 November 2008. P. 464
10. Kongnawang p, Monthakantirat O and **Boonyarat C**. Screening of alpha-estrogen receptor agonist from Thai Herbal Database by virtual screening. The First Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2009, Khonkaen, Thailand. 9 – 10 February 2009. P. 34.
11. Jaikhan P, **Boonyarat C**, Wangboonsakul J and Monthakantirat O. Effect of antioxidants on the spatial cognitive deficit induced by scopolamine in mice. The First Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2009, Khonkaen, Thailand. 9 – 10 February 2009. P. 35.

หนังสือ

จันทนา บุญยะรัตน์ สารบัญชิ่งเอนไซม์ในตริกอกอกไซค์ซินเทส ใน : โอภา วัชรกุลป์ต์ บรรณาธิการ
สารตำานอุมูลอิสระ กรุงเทพฯ: พี. เอช. พรินท์; 2549. 145 167 ISBN 974-11-0392-1