

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

#### 2.1 กระบวนการก่อมะเร็ง (Carcinogenetic process)

การเกิดมะเร็งเป็นกระบวนการเชิงซ้อนที่อาศัยปัจจัยจำนวนมากร่วมกันชักนำให้เกิดผลสุดท้ายขึ้น ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติเพียงจุดใดจุดหนึ่งเท่านั้น และในช่วงเวลาที่เซลล์ผิดปกติเหล่านี้พัฒนาไป ความผิดปกติก็จะมีหลากหลายแบบมากขึ้น เซลล์ต่างชนิดกันความผิดปกติก็อาจจะไม่เหมือนกัน ดังนั้นจึงมีโอกาสน้อยมากที่จะมียาที่จะได้ผลต่อการป้องกันและรักษามะเร็งทุกชนิดและทุกระยะได้

การก่อมะเร็งส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการเหนี่ยวนำด้วยสารเคมีที่ได้รับ สารเคมีเหล่านั้นอาจได้โดยการบริโภคจากอาหาร การปนเปื้อนและ/หรือจากสิ่งแวดล้อม สารเคมีเกือบทั้งหมดสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการก่อมะเร็ง (Carcinogenesis) ได้โดยตรง สารเคมีบางชนิดอาจต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปที่ว่องไวทำปฏิกิริยาเสียก่อน จึงจะสามารถทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลในร่างกายได้ การเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของสารก่อมะเร็งที่ยังไม่มีฤทธิ์ (Procarcinogen) มักอาศัยเอนไซม์กลุ่มเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาที่สำคัญคือ Cytochrome P450 (Phase I metabolizing enzymes) (Guengerich, 2001; วีรพล, 2005) เนื่องจากการก่อมะเร็งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีความซับซ้อน จากการศึกษากลไกการก่อมะเร็งในสัตว์ทดลองทำให้สามารถแบ่งขั้นตอนและระยะของการก่อมะเร็งได้อย่างน้อย 3 ระยะได้แก่ ระยะเริ่มก่อตัว (Initiation) ระยะส่งเสริม (Promotion) และระยะก้าวหน้า (Progression) ซึ่งในแต่ละระยะของการก่อมะเร็งนั้นจะมีคุณลักษณะและการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกัน เช่น มีการเปลี่ยนแปลงวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (Signal transduction) การแสดงออกของยีนและความว่องไวต่อปัจจัยสนับสนุนหรือยับยั้งที่แตกต่างกัน ส่งผลให้มีการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษาแตกต่างกันไปด้วย เป็นต้น ในระยะเริ่มก่อตัว สารก่อมะเร็งมักถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา (Phase I) เพื่อให้ได้สารที่ว่องไวปฏิกิริยา (Reactive metabolite) ก่อนที่สารเหล่านี้จะทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลสำคัญในร่างกาย เช่น ดีเอ็นเอ โปรตีน ไขมัน เป็นต้น ซึ่งจะนำไปสู่การผ่าเหล่า (Mutation) ของดีเอ็นเอ โดยในขั้นตอนต่อไปเซลล์ที่มีสารพันธุกรรมที่ผิดปกติเหล่านั้นจะได้รับ การซ่อมแซมจากกลไกป้องกันของร่างกายโดยระบบเอนไซม์ซ่อมแซมดีเอ็นเอ แต่ถ้าวางกายได้รับสารเคมีที่ส่งเสริมหรือสิ่งกระตุ้น (Promoter) ให้เซลล์ผิดปกติเหล่านี้คงอยู่ต่อไปหรือเพิ่มจำนวนขึ้น จะทำให้เซลล์ผิดปกติเหล่านี้มีโอกาสทวีความผิดปกติในการผ่าเหล่าเพิ่มมากขึ้น

เรื่อยๆ จนถึงระดับหนึ่งที่เซลล์ผิดปกติเหล่านี้สามารถดำรงอยู่ได้อย่างอิสระและหลุดพ้นจากการควบคุมของเซลล์ข้างเคียงหรือของร่างกายจนก่อให้เกิดเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด

## 2.2 ยีน (Gene) ที่เกี่ยวข้องกับการก่อมะเร็ง

### 2.2.1 Oncogenes

Oncogenes คือ กลุ่มยีนที่มีหน้าที่ในการส่งเสริมการเจริญของเซลล์ กระตุ้นให้มีการแบ่งตัว หากมีความผิดปกติเกิดขึ้น ยีนจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงและพัฒนาไปสู่การก่อมะเร็งได้ โดยที่ Cellular oncogenes ได้มาจากยีนของเซลล์ปกติที่เรียกว่า Proto-oncogenes เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนที่เรียกว่า Oncogenes activation จะทำให้ยีนเหล่านี้ถูกกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ส่งผลทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้ (Neoplastic transformation) กลไกที่ Proto-oncogenes ซึ่งมีอยู่ในเซลล์ปกติ อาจถูกกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติเปลี่ยนแปลงเป็น Oncogenes ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติเป็นเซลล์มะเร็ง ได้โดยวิธีการต่างๆ ดังต่อไปนี้

- การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากไวรัส เช่น Retroviruses บางสายพันธุ์สามารถเปลี่ยนแปลงเซลล์ปกติให้กลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ โดยการนำเอา Cellular proto-oncogene มาเปลี่ยนเป็น Viral oncogene หรือบางครั้ง Retroviruses จะสอดแทรก Viral genes เข้าไปใน Cellular genes ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยีน ซึ่งทำให้หน้าที่การทำงานของยีนนั้นผิดปกติไป ถ้าการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เกิดขึ้นกับ Cellular Proto-oncogenes ก็อาจเปลี่ยนแปลงเซลล์ปกติให้กลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด (Land *et al.*, 1983)

- การเกิดการเรียงลำดับใหม่ของโครโมโซม (Chromosomal rearrangement) ชนิดของ Chromosomal rearrangement ที่สามารถกระตุ้น Proto-oncogene ได้แก่ Translocation และ Inversion โดยที่การเกิด Translocation จะพบได้บ่อยกว่า Inversion หลายเท่า การเกิด Translocation สามารถกระตุ้น Proto-oncogenes ได้ 2 แบบคือ

1. ใน Lymphoid tumors การเกิด Translocation ทำให้เกิดการ Overexpression ของ Proto-oncogenes ได้โดยการจัดวาง Proto-oncogenes ให้มาอยู่ภายใต้ Regulatory elements ของ Immunoglobulins หรือของ T-cell receptor loci

2. ใน Hematopoietic tumors การเกิด Translocation เปิดโอกาสให้ Sequence จาก 2 โครโมโซมที่มีความสัมพันธ์กันมาเชื่อมต่อกันได้เป็น Hybrid genes ที่สร้าง Growth promoting chimeric proteins

- Gene Amplification บางครั้งอาจจะพบการเพิ่มจำนวนของ Oncogenes ที่เรียกว่า Gene Amplification เช่น มีการเพิ่ม C-myc oncogenes ใน Small cell lung cancer, Colorectal carcinoma,

และ Promyelocytic leukemia การเพิ่มขึ้นของ N-myc oncogenes ใน Neuroblastoma การเกิด C-erb B-2 oncogene ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 10-30 ซึ่งนอกจากจะเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคมะเร็งแล้ว ยังเป็นตัวบ่งชี้ได้ว่าผู้ป่วยมีอาการที่ไม่ดีอีกด้วย (Gonda and Metcalf, 1984)

- การกลายพันธุ์ของยีน (Gene mutation) การเกิด Point mutation ใน Proto-oncogenes บางชนิด เช่น ras ซึ่งโดยปกติจะสร้าง p21 ras oncogene อยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์โดยจะจับ Guanosine triphosphate และทำหน้าที่เกี่ยวกับการส่งสัญญาณเข้าไปในเซลล์ เมื่อมี Point mutation เกิดขึ้นเช่นที่ Codon 12 และ 13 จะทำให้ p21 ras oncoprotein ทำให้ทำหน้าที่ผิดปกติในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ก่อให้เกิดเซลล์มะเร็งได้

### 2.2.2 Tumor suppressor genes

Tumor suppressor genes เป็นกลุ่มยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมหรือชะลอการแบ่งตัวของเซลล์ไม่ให้เกิดขึ้นมากเกินไป การก่อมะเร็งนอกจากจะเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ Oncogenes แล้ว ยังเกิดขึ้นจากการยับยั้งการทำงานหรือความผิดปกติของ Tumor suppressor genes อีกทางหนึ่ง ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับ Tumor suppressor genes เหล่านี้เกิดขึ้นได้หลายวิธี เช่น การขาดหายไปของยีนที่ตำแหน่งนั้นๆ (Allele loss) การขาดหายไปของชิ้นส่วนของโครโมโซมที่ยีนนั้นอยู่ (Chromosomal deletions) หรือการเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดก้อนมะเร็งขึ้น ซึ่งเกิดจากการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งซึ่งยีนกลุ่มที่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วของเซลล์คือ Oncogenes ในทางตรงกันข้าม จะมียีนอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งทำหน้าที่ตรงกันข้ามยีนมะเร็งโดยจะยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์ ซึ่งเรียกว่า Tumor suppressor genes หรือ Anti-oncogenes ซึ่งกลไกการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มีหลายลักษณะ โดยสามารถแบ่ง Tumor suppressor genes ตามลักษณะการทำงานได้ 4 ประเภทดังนี้ (Lodish *et al.*, 2000) คือ

- Transcription factor มี Tumor suppressor genes บางชนิดทำหน้าที่เป็น Transcription factor ซึ่งจะควบคุมยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์ เช่น Retinoblastoma และ p53 Tumor suppressor genes อาจจับกับดีเอ็นเอและควบคุมการทำงานของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์

- Negative control of oncogenes Neurofibromatosis (NF-1) tumor suppressor genes จะยับยั้งการทำงานของ ras oncogenes

- Apoptosis การควบคุมจำนวนเซลล์ให้มีปริมาณที่เหมาะสมคือ การที่เซลล์แก่ตายไปตามอายุที่เรียกว่า Apoptosis หรือ Programmed cell death ซึ่งยีนที่ควบคุมการตายของเซลล์คือ

p53 Tumor suppressor genes ยีนที่ทำหน้าที่ตรงกันข้ามคือ ยีน B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) ที่จะป้องกันไม่ให้เซลล์ตาย ทำให้เพิ่มปริมาณของเซลล์ขึ้น ในระหว่างกระบวนการก่อมะเร็ง

- การยับยั้งการเจริญเติบโต (Growth arrest) ยีนชื่อ Growth arrest specific genes จะเพิ่มปริมาณของ mRNA ขึ้นสูงสุดในระยะที่เซลล์หยุดการเจริญเติบโตในระยะ G0 ส่วนยีนชื่อ Prohibitin จะป้องกันไม่ให้เซลล์เข้าสู่ระยะการสร้างดีเอ็นเอในระยะ Synthetic (S) phase ของวัฏจักรของเซลล์ (Cell cycle) ส่วนยีนของ Statin เมื่อมีการแสดงออกเพิ่มมากขึ้นจะช่วยยับยั้งเซลล์และทำให้เซลล์แก่

### 2.3 อนุมูลอิสระ (Free radicals) และการก่อโรค

อนุมูลอิสระ (Free radicals) เป็นสารที่มีอะตอมหรือหมู่แทนที่อะตอมที่มีอิเล็กตรอนที่ไม่ได้จับคู่ที่มีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยากับสารชีวภาพและสามารถทำลายสารชีวภาพทั้งกรดไขมัน โปรตีนหรือดีเอ็นเอ ซึ่งมีผลรบกวนสมดุลต่างๆ ของร่างกายจากการทำลายองค์ประกอบหลักของเซลล์ เช่น ทำลายหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์อันนำไปสู่การตายของเซลล์ ทำลายดีเอ็นเอโดยไปจับกับหมู่ฟอสเฟตและน้ำตาลดีออกซีไรโบสอาจนำไปสู่การกลายพันธุ์และยังสามารถแตกพันธะเปปไทด์ของโปรตีน ทำให้โปรตีนไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งสิ่งเหล่านี้อาจนำไปสู่การเกิดการกลายพันธุ์และการเกิดมะเร็งได้ อนุมูลอิสระมีที่มาจากแหล่งภายในและภายนอกในร่างกาย ตัวอย่างเช่น มลพิษในอากาศ ไนโตรออกไซด์ ควันทูบหรี่ แสงแดด รังสีแกมมา ยาบางชนิด เป็นต้น อนุมูลอิสระที่ร่างกายสร้างหรือปลดปล่อยออกมาจากเซลล์คือ Reactive oxygen species (ROS) ซึ่งพบจากกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย นอกจากนี้ยังพบได้จากการทำลายสิ่งแปลกปลอมของ Phagocyte cell ซึ่งพบว่า ROS ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อและอวัยวะได้ เพราะสามารถเกิดปฏิกิริยาได้อย่างรวดเร็วกับส่วนประกอบของเซลล์ร่างกาย เป็นผลทำให้เอนไซม์เปลี่ยนแปลงไป กระบวนการ Gene expression และกลไกการทำงานอื่นๆ ของร่างกายผิดปกติ ตัวอย่างของ ROS ที่พบในร่างกายเช่น อนุมูลซูเปอร์ออกไซด์ (Superoxide anion radical,  $O_2^{\bullet-}$ ) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (Hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ ) และอนุมูลไฮดรอกซิล (Hydroxyl radical,  $HO^{\bullet}$ ) เป็นต้น โดยพบว่าอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลนั้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอจนเป็นผลให้ดีเอ็นเอที่สร้างใหม่มีคุณสมบัติแตกต่างจากเซลล์ปกติ อาจเกิด Rearrangement ของ Codon และ Translocation ของ Specific gene segment ซึ่งรวมถึง Oncogene ด้วยสภาวะต่างๆ ข้างต้นจะนำไปสู่การเจริญเติบโตของเซลล์อย่างผิดปกติในระยะเริ่มต้น ซึ่งหากสภาวะดังกล่าวเกิดในบริเวณที่มีการแบ่งเซลล์อย่างรวดเร็ว โอกาสที่เซลล์ผิดปกติเหล่านี้จะเจริญเป็นก้อนมะเร็งจึงมีความเป็นไปได้สูง

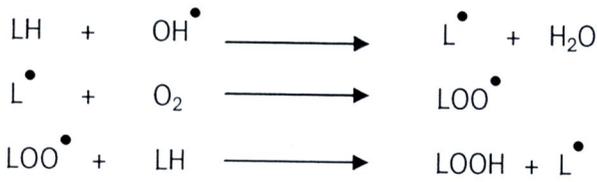
ROS ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อและอวัยวะได้เพราะอนุมูลอิสระสามารถทำปฏิกิริยาได้อย่างรวดเร็วกับส่วนประกอบของเซลล์ร่างกาย เช่น กรดนิวคลีอิก โปรตีน กรดอะมิโน อีลระ ไขมัน คาร์โบไฮเดรต เป็นต้น เป็นผลให้เอนไซม์ Gene expression หรือกลไกอื่นๆ ทำงานผิดปกติ ร่างกายจึงเกิดโรคและพยาธิสภาพต่างๆ เนื่องจากผลของ ROS ดังเช่น Phagocyte activation จะมีอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์และไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์สูงขึ้นจนเกิดการทำลายเนื้อเยื่อและเซลล์ได้ หากมีสารโลหะที่พอเหมาะอยู่ด้วย เช่น เหล็ก ปฏิกิริยาดังกล่าวก็อาจรุนแรงมากขึ้นเพราะไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเร็วกว่า แต่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นดังปฏิกิริยา



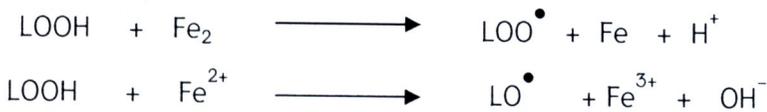
ผลของปฏิกิริยาเหล่านี้คือ เซลล์จะขาด NADH (Reduced form ของ Nicotinamide adenine dinucleotide), GSH (Reduced glutathione) และ ATP เป็นผลให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์สูงขึ้น จึงเกิดความเสียหายต่อเซลล์ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าเหล็กยังช่วยเร่งการสลายของ ลิพิด อีพอกไซด์ (Lipid epoxide) ให้เป็นสารประเภทอัลดีไฮด์ (Aldehyde) ซึ่งเป็นสารที่มีพิษต่อเซลล์

สำหรับอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลที่เกิดจากไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์นั้นอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอจนเป็นผลให้ดีเอ็นเอที่สร้างใหม่มีคุณสมบัติแตกต่างจากเซลล์ปกติ อาจเกิด Rearrangement ของ Codon และ Translocation ของ Specific gene segment ซึ่งรวมถึง Oncogene ด้วย ผลต่างๆ นำสู่การสร้างเซลล์ลักษณะผิดปกติในระยะเริ่มต้น ซึ่งหากภาวะดังกล่าวเกิดในบริเวณที่มีการแบ่งเซลล์อย่างรวดเร็ว โอกาสที่เซลล์ผิดปกติเหล่านี้จะเจริญเป็นก้อนมะเร็งยิ่งมีมาก อย่างไรก็ตามร่างกายมีกลไกควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติ โดยอาศัย Gap junction กล่าวคือ เซลล์ผิดปกติที่ถูกล้อมรอบด้วยเซลล์ปกติ จะควบคุมการเจริญเติบโตด้วย Gap junction ฉะนั้น เซลล์ที่ผิดปกติจะไม่สามารถแบ่งตัวได้มากมายนัก นอกเสียจากว่าได้รับสารเคมีบางอย่างที่ทำลาย Gap junction นี้ จึงจะเจริญจนกลายเป็นเนื้องอกหรือมะเร็ง นั่นคืออนุมูลอิสระไฮดรอกซิลอาจก่อให้เกิดมะเร็งด้วยกลไกดังกล่าว

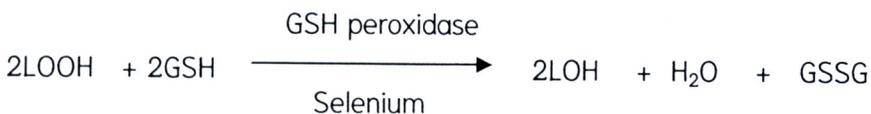
นอกจากฤทธิ์ก่อมะเร็งของอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลแล้วยังมีผู้รายงานว่าไขมันไม่อิ่มตัว (Polyunsaturated fatty acid) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ก็อาจถูกทำลายด้วยอนุมูลอิสระได้ด้วยเช่นกัน ดังปฏิกิริยา



ปฏิกิริยาดังกล่าวคือการเกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน (Lipid peroxidation) ซึ่งจะเห็นได้ว่าเริ่มต้นจาก LH คือ Polyunsaturated fatty acid เมื่อทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลแล้วและทำปฏิกิริยาต่อเนื่องกับ Molecular oxygen จนได้  $\text{LOO}^\bullet$  คือ อนุมูลอิสระลิปิดเปอร์ออกซิล (Lipid peroxy radical,  $\text{LOO}^\bullet$ ) ที่เกิดขึ้นสามารถทำปฏิกิริยาต่อให้ลิปิด ไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (Lipid hydroperoxide, LOOH) และ Radical species ใหม่อีกชนิดหนึ่ง สามารถก่อให้เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่เช่นเดิม ได้ดังนี้



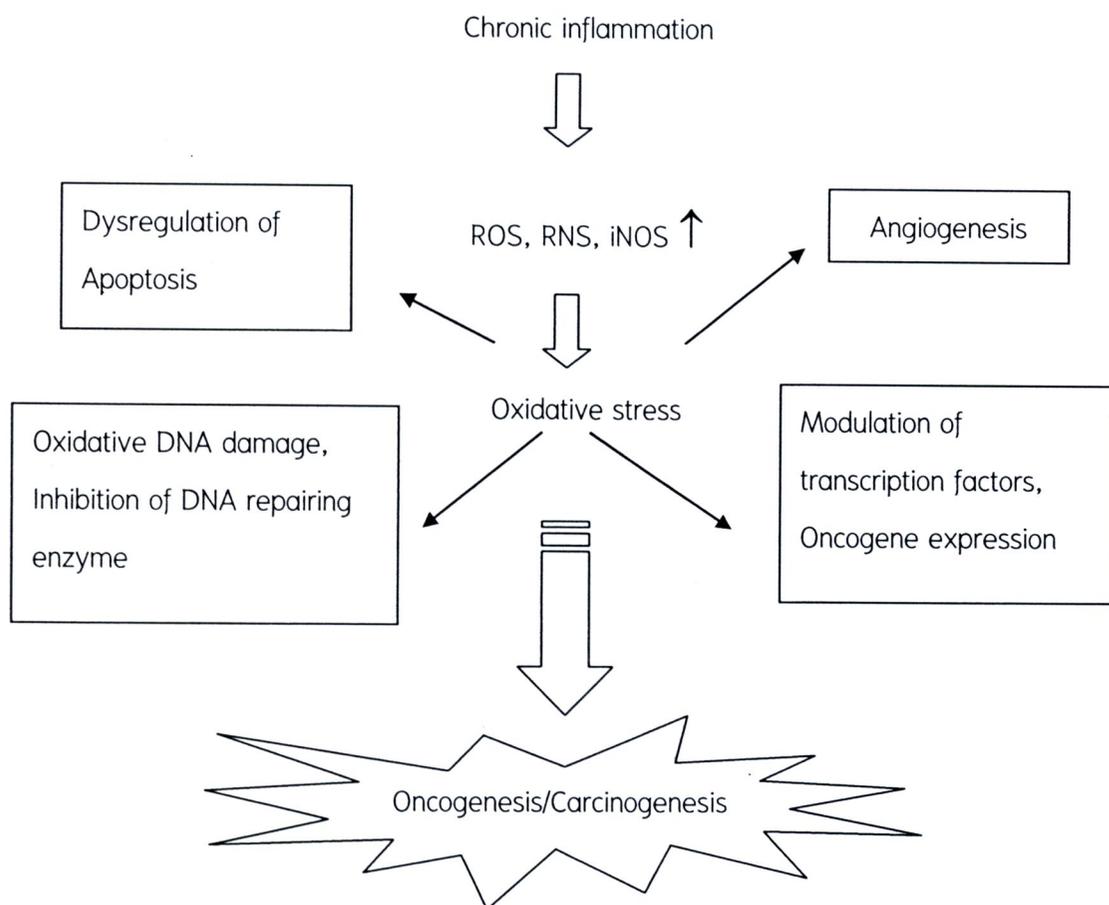
นั่นคือ ถ้ามีเหล็กอยู่ในบริเวณที่เกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน ปฏิกิริยานั้นจะไม่มีที่หยุด เพราะจะเกิดอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลเป็นระยะๆ ซึ่งผลของปฏิกิริยาดังกล่าว จะทำให้ผนังเซลล์ซึ่งมีไขมันประกอบอยู่มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงการแพร่ผ่าน (Permeability) ของเซลล์ก็ย่อมเปลี่ยนแปลงด้วย ร่างกายจึงมีกลไกที่ป้องกันปฏิกิริยาลูกโซ่นี้คือ ปฏิกิริยาที่อาศัย Reduced glutathione และ Selenium เพื่อเพิ่ม Reduced peroxidized fatty acid กลับดังนี้



นอกจากอนุมูลอิสระจะมีผลต่อไขมันซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์แล้ว ไขมันของร่างกายซึ่งอยู่ในรูปไลโปโปรตีน (Lipoprotein) ก็ถูกเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติได้เช่นกัน เมื่อทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระซึ่งผลดังกล่าวนี้เกี่ยวข้องโดยตรงกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Artherosclerosis) และโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันด้วย

## 2.4 อนุมูลอิสระและการอักเสบ

การอักเสบเป็นกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อนที่เกิดขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับอันตราย โดยพบว่าเกิดกระบวนการทั้งใน cellular phase และ fluid phase เป็นผลให้มีการขยายตัวของหลอดเลือด และทำให้เกิดการสูญเสียของเหลวจากหลอดเลือดเข้าสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ ทำให้มีอาการบวมเกิดขึ้น เม็ดเลือดขาวจะเคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดไปสู่บริเวณอักเสบและมี phagocytic activity พร้อมทั้งหลั่งสารสื่อกลางต่างๆ ที่เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อออกมาและทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มมากขึ้น สารสื่อกลางต่างๆ ที่หลั่งออกมาระหว่างการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองที่ซับซ้อนนี้ ได้แก่ serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine (5-HT), histamine, chemotactic factor ต่างๆ และ leukotrienes สารสื่อกลางเคมีที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบอีกชนิดหนึ่งคือ prostaglandins ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของ cyclooxygenase pathway ของ arachidonic acid metabolism มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพการอักเสบและการใช้ มีหลักฐานพบว่ามีการหลั่ง prostaglandins เมื่อใดก็ตามที่เซลล์ได้รับอันตรายหรือบาดเจ็บและยังพบสารดังกล่าวในของเหลวที่เกิดจากการอักเสบ (inflammatory exudates) ด้วย



รูปที่ 1 ภาวะเครียดออกซิเดชันกับการก่อมะเร็ง



นอกจาก ROS แล้วในร่างกายยังมีการสร้าง Reactive nitrogen species (RNS) ตัวอย่างเช่น ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) เป็นอนุมูลที่ถูกสร้างขึ้นในร่างกายจาก L-arginine โดยเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) มีการศึกษาวิจัยพบว่าการหลั่งไนตริกออกไซด์จากแมคโครฟาจ ในการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ (Stuehr and Nathan, 1989) มีหลักฐานการวิจัยพบว่าไนตริกออกไซด์ สามารถกระตุ้นเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 (COX-2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการผลิตพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandins, PGs) ซึ่งเป็นสารสื่อกลางที่สำคัญในกระบวนการอักเสบและยังพบว่าสามารถกระตุ้นการผลิตอินเทอร์ลิวคิน-1 (Interleukin-1, IL-1) และ Tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งเป็น cytokines ที่มีบทบาทสำคัญในการอักเสบ นอกจากนี้ไนตริกออกไซด์ยังสามารถสร้างความเสียหายต่อดีเอ็นเอในภาวะที่มีออกซิเจนโดยทำปฏิกิริยากับออกซิเจนเกิดเป็น  $N_2O_3$  แล้วเข้าทำลายดีเอ็นเอโดยการเกิดปฏิกิริยา Deamination (Nguyen *et al.*, 1992) ส่วนอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์เกิดจากการเติมอิเล็กตรอนให้แก่  $O_2$  โดยพบว่าอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์เกิดขึ้นในร่างกายจากการขนส่งอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรียและเกิดจากปฏิกิริยาการทำงานของเอนไซม์บางชนิดในตับจากขบวนการกำจัดสารแปลกปลอม หากกระบวนการต่อต้านอนุมูลอิสระของร่างกาย (Antioxidant defense system) ไม่สามารถขจัดอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์และซูเปอร์ออกไซด์ที่มีมากเกินไปได้ จะทำให้อนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์ทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์เกิดเป็นอนุมูลอิสระเปอร์ออกซีไนไตรท์ (Peroxynitrite,  $ONOO^-$ ) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่มีความแรงมากกว่าอนุมูลอิสระไนตริกออกไซด์และซูเปอร์ออกไซด์ (Szabo *et al.*, 2007)

เมื่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ จะทำให้เกิดการเหนี่ยวนำเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ Macrophage, Eosinophils และ Neutrophils เป็นต้น ให้เคลื่อนที่มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ ในขณะที่เดียวกันเซลล์เหล่านี้ก็จะกระตุ้นให้อนุมูลอิสระจำนวนมาก ได้แก่ อนุมูลอิสระไฮดรอกซิล ซูเปอร์ออกไซด์และเปอร์ออกซีไนไตรท์ เป็นต้น ซึ่งอนุมูลอิสระเหล่านี้ไม่เพียงแต่ทำลายเซลล์ที่เกิดการอักเสบเท่านั้น ยังสามารถเปลี่ยนแปลงสารชีวโมเลกุลต่างๆ ชนิด ได้แก่ ดีเอ็นเอ โปรตีนและไขมันของเซลล์ร่างกายด้วยเช่นกัน ซึ่งการทำให้ดีเอ็นเอเสียหายด้วยปฏิกิริยาต่างๆ เช่น Deamination, Alkylation, Oxidation และ/หรือ Nitration หรือทำลายโครงสร้างของดีเอ็นเอ (DNA strand break) ซึ่งนำไปสู่การเกิดมะเร็ง มีการศึกษาพบว่าอนุมูลอิสระเปอร์ออกซีไนไตรท์สามารถทำลายดีเอ็นเอได้มากกว่าและรุนแรงกว่าไนตริกออกไซด์ในความเข้มข้นที่เท่ากัน โดยพบว่าไนตริกออกไซด์สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับ Adenine, Guanine และ Cytosine ส่วนอนุมูลอิสระเปอร์ออกซีไนไตรท์สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับ Guanine เพียงอย่างเดียว โดยทำปฏิกิริยาแบบ Oxidation และ Nitration ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 8-oxoGua และ 8-nitroGua และยังสามารถทำปฏิกิริยาโดยตรงกับส่วนที่เป็นน้ำตาลของดีเอ็นเอทำให้เกิด Strand break ได้

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ  
ห้องสมุดงานวิจัย  
วันที่..... 26 พ.ย. 2555  
เลขทะเบียน..... 250713  
เลขเรียกค้น.....

## 2.5 เอนไซม์กำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็ง (Phase II detoxifying enzymes)

ร่างกายมีระบบกำจัดสารพิษที่มีประสิทธิภาพและมีความซับซ้อนอย่างยิ่ง ในแต่ละวันร่างกายได้รับสารมากมายหลายชนิด ดังนั้นร่างกายจึงต้องกำจัดสารส่วนเกินหรือสารพิษออกให้หมด ดังนั้นระบบกำจัดสารพิษจึงมีความสำคัญอย่างมากต่อการดำรงชีวิต กระบวนการกำจัดสารพิษของร่างกายประกอบไปด้วยระบบเอนไซม์ที่แบ่งออกเป็นหลายกลุ่มหลายชนิด เพื่อทำหน้าที่กำจัดสารพิษและสารเคมีต่างๆ ที่ร่างกายรับเข้าไป ทั้งสารที่ได้รับเป็นประจำและสารใหม่ๆ ที่ร่างกายไม่เคยรับเข้าไปมาก่อน เมื่อระบบกำจัดสารพิษนี้เสื่อมประสิทธิภาพลง จะส่งผลให้เกิดภาวะไม่พึงประสงค์ รวมไปถึงภาวะ โรคภัยไข้เจ็บต่างๆ ด้วย ดังหลักฐานความสัมพันธ์ของระบบกำจัดสารพิษที่เสื่อมประสิทธิภาพกับภาวะของโรค เช่น โรคมะเร็งและโรคพาร์กินสัน (Harada *et al.*, 2001) เป็นต้น

สารพิษหรือสารแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเมแทบอลิซึมของร่างกาย เป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเพื่อช่วยในการกระบวนการขจัดออก เช่น เปลี่ยนแปลงให้สามารถละลายน้ำได้มากขึ้นเพื่อง่ายในการขจัดออกทางไต การเปลี่ยนแปลงเพื่อสลายหรือลดความเป็นพิษของสารแปลกปลอมนั้น ขณะเดียวกันอาจเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เป็นการกระตุ้นให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกายก็ได้ โดยที่ระบบเมแทบอลิซึมของสารพิษและสารแปลกปลอมในร่างกายมี 2 ขั้นตอน คือ

1. ปฏิกริยาขั้นตอนที่ 1 หรือเอนไซม์เมแทบอลิซึมขั้นตอนที่ 1 (Phase I metabolism enzymes) เป็นปฏิกริยาการเปลี่ยนแปลงสารพิษ/สารแปลกปลอมหรือสารเคมีโดยอาศัยเอนไซม์ของไมโครโซมที่อยู่ในเอนโดพลาสมิคของเซลล์ เป็นเอนไซม์ทำงานในระบบออกซิไดซ์ (Microsomal mixed function oxidase) ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกริยาออกซิเดชัน โดยการเติมออกซิเจนแก่สารตั้งต้น (Substrate) ซึ่งหมายถึงสารพิษ/สารแปลกปลอมหรือสารเคมีต่างๆ ทั้งนี้เพราะสารพิษ/สารแปลกปลอมหรือสารเคมีเหล่านี้ส่วนมากจะไม่ละลายน้ำ ทำให้ยากต่อการขจัดออกจากร่างกายทางไต การเปลี่ยนแปลงโดยระบบนี้เป็นการเปลี่ยนสถานะของสารพิษ/สารแปลกปลอมจากที่ชอบละลายในไขมัน (Lipophilic) ให้เป็นสารที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น (Hydrophilic) นอกจากนี้ยังเป็นการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารพิษ/สารแปลกปลอมหรือสารเคมีเพื่อทำให้สามารถใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับเอนไซม์ในปฏิกริยาขั้นตอนที่ 2 หรือเอนไซม์กำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็ง ซึ่งเป็นขั้นตอนต่อเนื่องจากปฏิกริยาขั้นที่ 1 จนสามารถกำจัดความเป็นพิษของสารเหล่านั้นได้

ปฏิกริยาในขั้นตอนที่ 1 อาจเป็นกระบวนการกำจัดสารพิษ/สารแปลกปลอมหรือสารเคมีต่อร่างกาย (Detoxification mechanism) หรืออาจทำให้ได้ผลลัพธ์เป็นสารตัวกลางว่องไวปฏิกริยา

(Reactive intermediate) ที่มีความเป็นพิษต่อร่างกายมากกว่าสารเคมีตั้งต้น ซึ่งอาจทำให้มีความเป็นพิษสูงขึ้น โดยเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 1 คือ เอนไซม์ Cytochrome P-450

2. ปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 2 หรือเอนไซม์กำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็ง (Phase II detoxifying enzymes) เป็นปฏิกิริยารวมตัว (Conjugated reaction) เพื่อรวมตัวสารตัวกลางว่องไวปฏิกิริยาที่ได้จากปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 1 กับ Conjugated agent ของร่างกาย เช่น กลูตาไธโอน ซัลเฟต เป็นต้น ผลลัพธ์ที่ได้จะมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี จึงทำให้สามารถขจัดออกทางไตได้ ปฏิกิริยารวมตัวที่ใช้ซัลเฟตเป็นสารรวมตัวนั้นเกิดได้โดยซัลเฟตจะอยู่ในรูปที่ว่องไว (Active sulfate) เป็นซัลเฟตที่จับอยู่กับนิวคลีโอไทด์ชนิด ATP คือ Adenosine-3'-phosphate-5'-phosphosulfate (PAPS) อาศัยเอนไซม์ซัลโฟทรานสเฟอเรส เอนไซม์ฟีนอล ซัลโฟทรานสเฟอเรส (Phenol sulfotransferase) แอลกอฮอล์ ซัลโฟทรานสเฟอเรส (Alcohol sulfotransferase) และเอริลเอมีน ซัลโฟทรานสเฟอเรส (Arylamine sulfotransferase) โดยที่เอนไซม์ฟีนอล ซัลโฟทรานสเฟอเรสพบที่ตับ ไตและผนังลำไส้ ในขณะที่เอนไซม์แอลกอฮอล์ ซัลโฟทรานสเฟอเรสพบเฉพาะที่ตับ

เนื่องจากความหลากหลายของสารเคมีที่ร่างกายได้รับ ทำให้ระบบเอนไซม์ในกระบวนการกำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็งต้องมีความหลากหลายเพื่อที่จะกำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็งได้อย่างสมบูรณ์ ระบบเอนไซม์ดังกล่าวถูกกำหนดโดยปัจจัยเฉพาะของแต่ละบุคคล เช่น อาหารที่บริโภค ยาหรือสารเคมีที่ได้รับ อายุ เพศ ลักษณะทางพันธุกรรม การดำเนินชีวิต สุขนิสัย เช่น การสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า และยังรวมไปถึงภาวะโรคต่างๆ ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ยกตัวอย่างเช่น เมื่อร่างกายได้รับสารประเภทหนึ่งปริมาณมากๆ ส่งผลให้เอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดสารชนิดนี้ถูกเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นให้ทำงานในอัตราที่เพิ่มขึ้น สารเหนี่ยวนำ/กระตุ้นให้เอนไซม์ทำงานมากขึ้นนี้แบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ สารเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์กลุ่มเดียวหรือชนิดเดียว (Mono-functional inducers) และสารเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์หลายกลุ่มหรือหลายชนิด (Multi-functional inducers)

สารเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์กลุ่มเดียวหรือชนิดเดียว เช่น สารกลุ่ม Polycyclic hydrocarbon จากควันบุหรี่ สาร Aryl amine จากอาหารปิ้งย่าง สามารถเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์ CYP1A1 และ CYP1A2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 1 ของการเปลี่ยนแปลงสารพิษและสารก่อมะเร็ง (Phase I reactions) แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 2 ของการกำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็ง (Phase II reactions) เช่นเดียวกับกับสารกลุ่ม Glucocorticoids หรือ Anticonvulsants ที่สามารถเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 และสาร Ethanol, Acetone, Isoniazid ที่เหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์ CYP2E1 การเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์เพียงกลุ่มเดียวหรือชนิดเดียวจะทำให้เกิดความไม่สมดุลในกระบวนการกำจัดสารพิษ ยก

ตัวอย่างเช่น สารกลุ่มที่กล่าวข้างต้นซึ่งเหนี่ยวนำ/กระตุ้นเอนไซม์ในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 1 (Phase I reactions) จะทำให้เกิดสารเมตาบอไลต์ที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (Reactive metabolites) เป็นจำนวนมาก ทำให้ปริมาณเอนไซม์ในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 2 (Phase II reactions) มีไม่เพียงพอต่อการกำจัดสารเมตาบอไลต์ดังกล่าว ส่งผลให้เกิดการสะสมของสารเมตาบอไลต์ที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (Reactive metabolites) ที่เป็นพิษต่อดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอ และโปรตีน ซึ่งเป็นสาเหตุของความเป็นพิษต่อเซลล์ ตลอดจนภาวะการก่อกลายพันธุ์และโรคมะเร็งในที่สุด ดังนั้นการเหนี่ยวนำ/กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ในกระบวนการกำจัดยาจะต้องเป็นไปอย่างเหมาะสมเพื่อให้เกิดการกำจัดสารพิษอย่างมีประสิทธิภาพ

โดยทั่วไปการเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์ในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 2 (Phase II reactions) โดยเฉพาะเอนไซม์กลูตาไธโอน เอส-ทรานสเฟอเรส (GST) และกลูคูโรนิล ทรานสเฟอเรส (Glucuronyl transferase) ที่ถูกกระตุ้นโดยสารกระตุ้นเอนไซม์หลายกลุ่มหรือหลายชนิดเป็นกลไกสำคัญในการกำจัดสารพิษที่สมบูรณ์ ซึ่งสนับสนุนฤทธิ์ต้านมะเร็งของผักและผลไม้ต่างๆ ตัวอย่างสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) ที่พบในผักและผลไม้ เช่น Ellagic acid ซึ่งพบในผิวองุ่นแดง เป็นสารเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์หลายชนิดในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 2 (Phase II reactions) และยังเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 1 (Phase I reactions) เช่นเดียวกับน้ำมันกระเทียม (Garlic oil) ถั่วเหลือง โรสแมรี่ (Rosemary) และพืชตระกูลกะหล่ำที่เป็นสารเหนี่ยวนำ/กระตุ้นเอนไซม์หลายชนิดในปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 2 (Phase II reactions)

ในทางตรงกันข้ามกับการเหนี่ยวนำและ/หรือกระตุ้นเอนไซม์ในขบวนการกำจัดยา มีสารบางกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ การยับยั้งเกิดขึ้นเมื่อมีสารมากกว่าหนึ่งชนิดที่ต้องการเอนไซม์ตัวเดียวกันในกระบวนการเมแทบอลิซึม เมื่อเอนไซม์ในกระบวนการกำจัดสารพิษถูกยับยั้งส่งผลให้ความเป็นพิษที่เกิดมีความรุนแรงขึ้น

จากที่กล่าวมาทำให้มองเห็นอย่างชัดเจนว่าระบบกำจัดสารพิษของร่างกายมีความซับซ้อนและมีความสำคัญเพียงใด ความซับซ้อนทำให้การใช้วิธีใดวิธีหนึ่งเพื่อศึกษากระบวนการกำจัดสารพิษนั้นย่อมไม่ครอบคลุม ปัจจุบันการศึกษาทำโดยให้สารชนิดนั้น เข้าไปในร่างกาย แล้ววัดปริมาณสารเมตาบอไลต์ที่พบในปัสสาวะตามเวลาที่กำหนด วิธีการชนิดนี้เป็นการวัดผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นโดยตั้งอยู่บนหลักการที่ว่าผลที่เกิดขึ้นนั้นถูกกำหนดโดยปัจจัยทุกด้านที่ส่งผลกระทบต่อโดยรวมและไม่สามารถแยกออกเป็นปัจจัยย่อยๆ ได้ ดังนั้นการวิจัยจึงต้องดำเนินต่อไปเพื่อค้นหาวิธีที่เหมาะสมที่สามารถแยกแยะลักษณะปัจจัยที่หลากหลายที่มีผลกระทบต่อกระบวนการกำจัดยาของแต่ละบุคคล

## 2.6 การป้องกันการก่อมะเร็ง (Cancer chemoprevention)

การก่อมะเร็งเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนที่อาศัยปัจจัยจำนวนมากร่วมกันชักนำให้เกิดขึ้น ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติเพียงจุดใดจุดหนึ่ง และในช่วงเวลาที่เซลล์ผิดปกติเหล่านี้พัฒนาไป ความผิดปกติก็มีหลากหลายแบบยิ่งขึ้น มะเร็งส่วนใหญ่เกิดจากการเหนี่ยวนำด้วยสารเคมีที่ได้รับ สารเคมีเหล่านั้นอาจได้จากการบริโภคเป็นอาหารหรือจากการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อม สารเคมีบางชนิดยกเว้น สารหนู ไยหิน ยารักษา มะเร็งบางชนิด สารกัมมันตรังสี เป็นต้น สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการก่อมะเร็งโดยตรง สารเคมีอื่นๆ มักต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปที่ว่องไวที่จะทำปฏิกิริยาก่อน จึงจะสามารถทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลของร่างกายได้ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่มีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อยๆ อันเนื่องมาจากโอกาสสัมผัสกับสิ่งกระตุ้นและพฤติกรรมบริโภคเปลี่ยนแปลงไปหันไปรับประทานอาหารสำเร็จรูปมากขึ้น จากความรู้พื้นฐานที่ว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของเยื่อเมือกลำไส้ปกติที่มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเกิดเป็น Adenomatous polyps และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในระยะเวลาต่อมา (Adenoma-carcinoma sequence) โดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากเยื่อเมือกไส้ที่ผิดปกติเกิดเป็นมะเร็งนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนมะเร็ง (Oncogenes) และยีนกดเนื้องอก (Tumor suppressor genes) ชนิดต่างๆ ดังนั้นหากสามารถยับยั้งกระบวนการหรือลดจำนวน Adenomatous polyps ได้ จะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้เช่นกัน

สารป้องกันการเกิดมะเร็ง (Chemopreventive agents) คือ สารที่สามารถยับยั้งหรือเปลี่ยนแปลงกระบวนการก่อมะเร็ง (Carcinogenesis) และถือเป็นส่วนประกอบสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งปฐมภูมิ (Primary prevention) (Hawk *et al.*, 1999) โดยการป้องกันการเกิดมะเร็ง (Chemoprevention) เป็นหลักการหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดมะเร็งและลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งซึ่งนับวันจะมีอัตราการพบสูงขึ้นเรื่อยๆ โดยสารป้องกันการเกิดมะเร็งนั้น อาจได้มาจากธรรมชาติ (Natural substance) หรือจากการสังเคราะห์ (Synthetic compound) หรืออาจเป็นสารผสม (Mixture) ที่ไม่มีความเป็นพิษ โดยส่วนใหญ่แล้วจะพบในอาหารที่เราบริโภคเป็นประจำทุกวัน โดยเฉพาะจากผัก ผลไม้และตำรับยาพื้นบ้าน โดยสารป้องกันการก่อมะเร็งอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการก่อหรือกระตุ้นสารก่อมะเร็งให้ทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลร่างกาย (Blocking agents) และสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง (Suppressing agents) โดยกลไกการออกฤทธิ์ของสารป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสังเขปดังต่อไปนี้ (Chen and Kong, 2004)

1. Carcinogen-blocking activities เป็นกลุ่มสารที่ป้องกันการเกิดมะเร็งโดยออกฤทธิ์ยับยั้งสารก่อมะเร็ง (Carcinogen) ในลักษณะต่างๆ ดังนี้

- Inhibition of carcinogen uptake เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการรับสารก่อมะเร็งเข้าสู่ร่างกาย สารป้องกันการเกิดมะเร็งกลุ่มนี้ตัวอย่างเช่น แคลเซียม จากรายงานวิจัยในหนูพบว่าสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์เยื่อเมือกลำไส้ใหญ่ที่มากกว่าปกติได้ (Kelloff *et al.*, 1994)

- Inhibition of carcinogen formation/activation เป็นสารที่สามารถยับยั้งการเกิดหรือกระตุ้นการทำงานของสารก่อมะเร็ง ตัวอย่างเช่น การยับยั้งการเกิดสารไนโตรซามีน (Nitrosamines) โดยวิตามินซีและอี หรือสามารถยับยั้งเอนไซม์อะโรมาเทส (Aromatase) ซึ่งจะยับยั้งการเกิดมะเร็งในเนื้อเยื่อที่ไวต่อเอสโตรเจน เช่น มะเร็งเต้านม เป็นต้น (Lubet *et al.*, 1998)

- Deactivation/ Detoxification of carcinogens เป็นสารที่สามารถป้องกันเซลล์ไม่ให้เกิดรับบาดเจ็บจากสารก่อมะเร็งโดยวิถีการที่ถูกสร้างขึ้นโดยเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา ทั้งเอนไซม์ Phase I ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6 และ CYP2A13 เป็นต้น และเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา Phase II บางชนิด เช่น เอนไซม์ Arylamine N-acetyltransferase-1 (NAT-1) และ NAT-2 (Hein *et al.*, 1992) เอนไซม์พวกนี้จะเปลี่ยนแปลงสารและมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งบางชนิด โดยพบว่า NAT-1 และ NAT-2 มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในขณะที่เอนไซม์ Phase II มักมีบทบาทในการกำจัด (Detoxification) สารหรืออนุกรมของไวปฏิกิริยาให้หมดฤทธิ์และช่วยขับออกจากร่างกาย ตัวอย่างเช่น (Gluthathione S-transferase, GST) ยูดีพี กลูคูโรโนซิลทรานสเฟอเรส (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) ซัลโฟทรานสเฟอเรส (Sulfotransferase, SULT) นอกจากนี้ยังเพิ่มคุณสมบัติละลายน้ำและเร่งกำจัดออกจากร่างกาย การยับยั้งสารก่อมะเร็งอาจทำได้ด้วยการกระตุ้นการทำงานของระบบต้านอนุมูลอิสระ เช่น กลูตาไธโอน เอส-ทรานสเฟอเรส (GST), ซูเปอร์ออกไซด์ ดิสมิวเทส (Superoxide dismutase, SOD) ฮีมออกซิจีเนส-1 (HO-1) เป็นต้น

- Prevention of carcinogen binding to DNA เป็นสารที่ป้องกันการสารก่อมะเร็งเข้าจับกับดีเอ็นเอหลังจากที่สารก่อมะเร็งเข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างเช่น Oltipraz

สารหลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งสารจากธรรมชาติกลุ่มโพลีฟีนอล คูมารินและสารที่มีอะตอมซัลเฟอร์อยู่ภายในโมเลกุล สามารถกระตุ้นการแสดงออกและการทำงานของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา Phase II และเอนไซม์ต้านออกซิเดชัน ซึ่งสารดังกล่าวมักพบอยู่ในอาหารประเภทผักและผลไม้ต่างๆ สารที่มีการศึกษากันมากคือ Curcumin, Epigallo-catechin gallate (EGCG), Catechin, Quercetin และ Rutin (Surh, 2003) กลไกการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้มีลักษณะร่วมกันหลายประการ ได้แก่ การมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเนื่องจากการมีสารกลุ่มโพลีฟีนอลหรือการมี

คุณสมบัติจับกับโลหะจึงช่วยยับยั้งปฏิกิริยาเฟนตัน (Fenton reaction) ในการสร้างอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ Phase II และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Phase I

สำหรับกลไกในระดับโมเลกุลนั้น สารเหล่านี้มักออกฤทธิ์โดยการเหนี่ยวนำเพิ่มการแสดงออกของยีนเอนไซม์ Phase II และเอนไซม์ต้านออกซิเดชันโดยช่วง Promoter ของยีนเหล่านี้มีลำดับเบสที่สำคัญที่เป็น Enhancer sequence ที่เรียกว่า “Antioxidant response element หรือ Electrophile response element (ARE/EpRE) (Kwak *et al.*, 2004) มีผลเพิ่มการแสดงออกของยีนที่อยู่ถัดลงไป Transcriptional factor ที่สำคัญที่สามารถจับและกระตุ้น ARE/EpRE คือ Nuclear factor erythroid2p45-related factors 2 (Nrf2) สารหลายชนิดเช่น EGCG สามารถกระตุ้น Nrf2 ได้ใน HepG2 และ HT-29 cell แล้วนำไปสู่การกระตุ้นเอนไซม์ระยะที่ 2

2. Antiproliferative/Antiprogession activities เป็นสารที่สามารถลดการแบ่งตัวหรือเพิ่มจำนวน ซึ่งเป็นการป้องกันขั้นตอน Tumor promotion กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญในการยับยั้งขั้นนี้ ได้แก่ การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 (COX-2) (Chun and Surh, 2004) การยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของ Transcriptional factor: NF- $\kappa$ B หรือ Activator protein-1 (AP-1) สารที่เป็น Tumor promoter ที่สามารถกระตุ้น NF- $\kappa$ B ได้แก่ Phorbol ester และ Tumor necrosis factor- $\alpha$  ทั้ง AP-1 และ NF- $\kappa$ B เป็น Transcriptional factor ที่ปรากฏมากมายในเซลล์ร่างกาย ซึ่งชักนำให้เซลล์มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยสัญญาณทั้งจากภายในและภายนอกเซลล์ ดังนั้น Transcriptional factor เหล่านี้จึงเป็นเป้าหมายสำคัญของสารป้องกันการเกิดมะเร็ง

สารธรรมชาติที่ออกฤทธิ์ต่อ AP-1 และ NF- $\kappa$ B ได้แก่ Curcumin, EGCG, Gingerol และ Capsaicin สารดังกล่าวสามารถยับยั้ง Tumor promotion ในการทดสอบกับมะเร็งผิวหนัง การทา Curcumin สามารถยับยั้ง Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) ที่จะชักนำการกระตุ้น AP-1 และ NF- $\kappa$ B ที่ผิวหนังได้ (Surh *et al.*, 2000) โดยการยับยั้ง Phosphorylation ของ I $\kappa$ B ซึ่งเป็น Subunit ที่เป็น Inhibitor ของ NF- $\kappa$ B ซึ่งจะทำให้ NF- $\kappa$ B เป็นอิสระออกฤทธิ์ได้ สำหรับ Gingerol สารที่พบในขิงสามารถยับยั้งการที่ถูกกระตุ้น AP-1 จาก PMA และ TNF- $\alpha$  ได้

จากทฤษฎี Adenoma-carcinoma sequence ที่กล่าวไว้ว่าโดยส่วนใหญ่โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเกิดจากการเปลี่ยนแปลง Adenomatous polyps ดังนั้นสารที่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด Adenomatous polyps ได้ก็น่าจะลดอุบัติการณ์ในการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ จากรายงานการวิจัยพบว่ามี COX-2 expression ร้อยละ 86-90 (Eberhart *et al.*, 1994) ใน Sporadic colon carcinoma และร้อยละ 40 ใน Colonic adenoma (Sheehan *et al.*, 1999) แต่ไม่พบในเยื่อเมือกลำไส้ปกติ และพบว่าเมื่อใช้ยา Sulindac ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งไซโคลออกซีจีเนส-1 (COX-1) และไซโคลออกซีจีเนส-2 (COX-2) สามารถลดการเกิด Adenomatous polyps และเนื้องอกใน

ลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 52 และ 90 ตามลำดับจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะหาสารที่สามารถยับยั้ง COX-2 expression เพื่อใช้เป็นสารป้องกันการก่อมะเร็ง

## 2.7 ข้าว

ข้าวเป็นพืชเศรษฐกิจของประเทศไทยและประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประเทศไทยได้พัฒนาพันธุ์ข้าวจำนวนมากมายนับกว่า 1000 สายพันธุ์ ข้าวที่คนไทยนิยมบริโภคเป็นอาหารหลักประจำวันเป็นข้าวที่ผ่านการขัดสีเอาเยื่อหุ้มเมล็ดข้าวหรือที่เรียกว่า รำข้าวและจมูกข้าว ซึ่งอุดมด้วยคุณค่าสารอาหารรวมถึงวิตามินและแร่ธาตุที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพมากมายออกไป เมื่อนำรำข้าวและจมูกข้าวมาสกัดจะได้น้ำมันรำข้าวและจมูกข้าว สารธรรมชาติที่พบในน้ำมันรำข้าวและจมูกข้าว ได้แก่ แกมมา-โอโรซานอล วิตามินอีกลุ่มโทโคไตรอีนอล (Tocotrienol) โทโคเฟอรอล (Tocopherol) ไฟโตสเตอรอล (Phytosterol) และกรดไขมันกลุ่มโอเมก้า 9-6-3 (Nagendra Prasad *et al.*, 2011) โดยน้ำมันรำข้าวและจมูกข้าวมีคุณประโยชน์มากมายตัวอย่างเช่น ช่วยลด Low density lipoprotein (LDL) ซึ่งเป็นไขมันชนิดร้าย ช่วยเพิ่ม High density lipoprotein (HDL) ซึ่งเป็นไขมันดี เป็นต้น

**ชนิดของข้าว** (Juliano and Hick, 1996; Ikehashi, 2009)

การแบ่งชนิดของข้าวทำได้หลายแบบ ขึ้นอยู่กับมาตรการที่ใช้ในการแบ่ง เช่น

### 1. แบ่งตามประเภทของเนื้อแข็งในเมล็ดข้าวสาร

แบ่งได้เป็นข้าวเจ้าและข้าวเหนียว ซึ่งมีลักษณะลำต้นและลักษณะอย่างอื่นเหมือนกันทุกอย่าง แตกต่างกันที่ประเภทของเนื้อแข็งในเมล็ด เมล็ดข้าวเจ้าประกอบด้วย แป้งอะมิโลส (Amylose) ประมาณร้อยละ 15-30 ส่วนเมล็ดข้าวเหนียว ประกอบด้วยแป้งอะมิโลเพคติน (Amylopectin) เป็นส่วนใหญ่และมีแป้งอะมิโลสเพียงเล็กน้อยประมาณร้อยละ 5-7 เท่านั้น แป้งอะมิโลเพคตินทำให้เมล็ดข้าวมีความเหนียวเมื่อหุงต้มสุกแล้ว

### 2. แบ่งตามสภาพพื้นที่เพาะปลูก

ข้าวไร่ (Upland rice) เป็นข้าวที่ปลูกได้ทั้งบนที่ราบและที่ลาดชันไม่ต้องทำคันนาเก็บกักน้ำ นิยมปลูกกันมากในบริเวณที่ราบสูงตามไหล่เขาทางภาคเหนือ ภาคใต้ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย คิดเป็นเนื้อที่เพาะปลูกประมาณร้อยละ 10 ของเนื้อที่เพาะปลูกทั่วประเทศ

ข้าวนาสวนหรือนาดำ (Lowland rice) เป็นข้าวที่ปลูกในที่ลุ่มทั่วๆ ไปในสภาพที่มีน้ำหล่อเลี้ยงต้นข้าวตั้งแต่ปลูกจนกระทั่งก่อนเก็บเกี่ยว โดยที่สามารถรักษาระดับน้ำได้และระดับน้ำต้องไม่สูงเกิน 1 เมตร ข้าวนาสวนนิยมปลูกกันมากแทบทุกภาคของประเทศคิดเป็นเนื้อที่เพาะปลูกประมาณร้อยละ 80 ของเนื้อที่เพาะปลูกทั่วประเทศ

ข้าวขึ้นน้ำหรือข้าวนาเมือง (Floating rice) เป็นข้าวที่ปลูกในแหล่งที่ไม่สามารถรักษาระดับน้ำได้ บางครั้งระดับน้ำในบริเวณที่ปลูกอาจสูงกว่า 1 เมตร ต้องใช้ข้าวพันธุ์พิเศษที่เรียกว่า ข้าวลอยหรือ ข้าวฟางลอย ส่วนมากปลูกแถบจังหวัดพระนครศรีอยุธยา สุพรรณบุรี ลพบุรี พิจิตร อ่างทอง ชัยนาทและสิงห์บุรี คิดเป็นเนื้อที่เพาะปลูกประมาณร้อยละ 10 ของเนื้อที่เพาะปลูกทั่วประเทศ

### 3. แบ่งตามอายุการเก็บเกี่ยว

แบ่งเป็นข้าวเบา ข้าวกลาง และข้าวหนัก ข้าวเบา มีอายุการเก็บเกี่ยว 90-100 วัน ข้าวกลาง มีอายุการเก็บเกี่ยว 100-120 วัน ส่วนข้าวหนักมีอายุการเก็บเกี่ยว 120 วันขึ้นไป อายุการเก็บเกี่ยว นับแต่วันเพาะกล้าหรือหว่านข้าวในนาจนเก็บเกี่ยว

### 4. แบ่งตามลักษณะความไวต่อช่วงแสง

ข้าวที่ไวต่อช่วงแสงจะมีอายุการเก็บเกี่ยวที่ไม่แน่นอน คือไม่เป็นไปตามอายุของต้นข้าว เพราะจะออกดอกในช่วงเดือนที่มีความยาวของกลางวันสั้นกว่ากลางวัน ในประเทศไทยช่วงดังกล่าวเริ่มเดือนตุลาคม ฉะนั้นข้าวพวกนี้ต้องปลูกในฤดูนาปี (ฤดูฝน) เท่านั้น ส่วนข้าวที่ไม่ไวต่อช่วงแสงสามารถปลูกได้ทุกฤดูกาล ข้าวขาวมะลิ 105 เป็นข้าวที่ไวต่อช่วงแสง ในขณะที่ข้าวปทุมธานี เป็นข้าวที่ไม่ไวต่อช่วงแสง

### 5. แบ่งตามรูปร่างของเมล็ดข้าวสาร

5.1 ข้าวเมล็ดสั้น (Short grain) ความยาวของเมล็ดไม่เกิน 5.50 มิลลิเมตร

5.2 ข้าวเมล็ดยาวปานกลาง (Medium grain) ความยาวของเมล็ดตั้งแต่ 5.51 - 6.60 มิลลิเมตร

5.3 ข้าวเมล็ดยาว (Long grain) ความยาวของเมล็ดตั้งแต่ 6.61 - 7.50 มิลลิเมตร

5.4 ข้าวเมล็ดยาวมาก (Extra-long grain) ความยาวของเมล็ดตั้งแต่ 7.51 มิลลิเมตรขึ้นไป



## 6. แบ่งตามฤดูปลูก

**ข้าวนาปีหรือข้าวหน้าน้ำฝน** คือ ข้าวที่ปลูกในฤดูการทำนาปกติเริ่มตั้งแต่เดือนพฤษภาคม ถึงตุลาคมและเก็บเกี่ยวเสร็จสิ้นล่าสุดไม่เกินเดือนกุมภาพันธ์

**ข้าวนาปรัง** คือ ข้าวที่ปลูกนอกฤดูการทำนาปกติเริ่มตั้งแต่เดือนมกราคม ในบางท้องที่จะเก็บเกี่ยวอย่างช้าที่สุดไม่เกินเดือนเมษายน นิยมปลูกในท้องที่ที่มีการชลประทานดี เช่น ในภาคกลาง

## 7. ลักษณะที่สำคัญของข้าว

แบ่งออกได้เป็นลักษณะที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตและลักษณะที่เกี่ยวกับการขยายพันธุ์ ดังนี้

### 7.1 ลักษณะที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโต

ลักษณะที่มีความสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของต้นข้าว ได้แก่ ราก ลำต้นและใบ

**ราก** รากข้าวเป็นระบบรากฝอย ที่ประกอบด้วยรากย่อยและรากขนอ่อน การเจริญเติบโตของรากเป็นระยะ คือ รากชุดแรกจะแตกแขนงไม่มาก มีอายุอยู่ไม่นานหลังจากงอก รากชุดเสริมที่สองจะเป็นรากที่เกิดจากข้อใต้ระดับดินของต้นข้าวที่อ่อน แตกแขนงอย่างอิสระ ต่อมาเมื่อต้นข้าวเจริญเติบโตมากขึ้น จะมีรากอีกชนิดหนึ่งเรียกว่า รากเสริมชนิดค้ำจุนหรือรากฝังดิน ซึ่งเกิดจากข้อเหนือระดับผิวดินบางส่วนจะงอกลงดินแต่บางส่วนจะกระจายไปในแนวระดับ รากจะทำหน้าที่ยึดลำต้น ดูดน้ำและแร่ธาตุที่ละลายในดิน ลำเลียงไปยังส่วนต่างๆ ของต้นข้าว ผ่านลำต้นและกิ่ง

**ลำต้น** ต้นข้าวเกิดจากชุดของข้อและปล้องที่ต่อเรียงสลับกัน โดยมีผนังกันข้อกัน มีนวมโคนกาบใบหุ้มอยู่ จึงมีลักษณะบวมใหญ่ขึ้น บริเวณข้อจะเป็นที่เกิดของใบและตา ตามบนต้นข้าวโดยเฉพาะที่ข้อถี่ๆ โคนต้นจะเจริญเติบโตและแตกออกเป็นต้นใหม่ที่มีต้น ใบ รากและมีรวงอยู่ด้วย พันธุ์ข้าวแต่ละสายพันธุ์จะมีความสามารถในการแตกกอไม่เท่ากัน ข้าวที่ปลูกในดินดีและปลูกห่างจะแตกกอมาก ลำต้นจะทำหน้าที่พยุงใบ ดอกและรวงข้าว โดยเฉพาะให้ใบชูออกรับแสงแดดเพื่อสร้างอาหารจากการสังเคราะห์แสงและลำเลียงน้ำ อาหารและแร่ธาตุไปยังส่วนต่างๆ ของต้นข้าว

**ใบ** ใบข้าวเป็นใบแท้ ชนิดใบเดี่ยว เพราะข้าวเป็นธัญพืชใบเลี้ยงเดี่ยว มีลักษณะเป็นแผ่นแบน บางและยาวคล้ายหอก เกิดจากข้อของลำต้นเรียงสลับกันเป็นสองแนว ประกอบด้วยตัวใบกาบใบหรือก้านใบ ข้อต่อใบ หูใบหรือเยื่อกันน้ำฝนและเขี้ยวกันแมลง ใบข้าวใบแรกที่เกิดจากต้นแม่จะเป็นใบที่ไม่สมบูรณ์ มีลักษณะคล้ายกาบใบ ส่วนใบจริงจะเป็นใบข้าวที่อยู่บนสุดของต้นข้าว ใต้ข้อดอกข้าวหรือรวงข้าวในระยะที่ข้าวออกดอกผสมเกสรสร้างรวงและเมล็ดนั้น จะได้รับอาหารจากใบจริงและใบล่างถัดลงมาอีก 2-3 ใบเป็นส่วนใหญ่ เพราะใบอื่นๆ จะแก่และสร้างอาหารไม่ได้เกือบ

หมดแล้ว หน้าที่หลักของใบคือ การสร้างอาหารจากกระบวนการสังเคราะห์แสง การคายน้ำและการหายใจ

## 7.2 ลักษณะที่เกี่ยวข้องกับการขยายพันธุ์

ต้นข้าวมีการขยายพันธุ์ด้วยเมล็ดซึ่งเกิดจากการผสมระหว่างเกสรตัวผู้และเกสรตัวเมีย เพราะฉะนั้น ลักษณะที่สำคัญเกี่ยวกับการขยายพันธุ์ ได้แก่ รวงข้าว ดอกข้าวและเมล็ดข้าว

**รวงข้าว (Panicle)** หมายถึงช่อดอกของข้าว (Inflorescence) ประกอบด้วยแขนงอันแรกของช่อดอก เริ่มจากข้อด้านบนของคอรวง แขนงต่อไปจะเกิดจากแกนกลางของรวงซึ่งมี 2 แบบคือ แกนกลางหลักและแกนกลางทั่วไป ไปจนถึงปลายรวง บนแขนงจะแตกเป็นกิ่งเล็ก ซึ่งแต่ละกิ่งจะมีดอกข้าว ความถี่ห่างของแขนงและกิ่งแตกต่างกันในข้าวแต่ละสายพันธุ์ แขนงและกิ่งเล็กนี้เรียกอีกชื่อว่า กระจ่าง ถ้าข้าวสายพันธุ์ใดมีกระจ่างถี่แสดงว่ามีดอกในรวงจำนวนมากกว่าข้าวสายพันธุ์ที่มีกระจ่างห่าง

**ดอกข้าว** หมายถึง ส่วนที่เกสรตัวผู้และเกสรตัวเมียสำหรับผสมพันธุ์ ดอกข้าวประกอบด้วยกลีบฝอมี 2 ปุ่มติดอยู่ที่คอรวงและส่วนปลายที่ต่อจากก้านดอกย่อย ช่อดอกอยู่ถัดจากกลีบฝอขึ้นมา มีลักษณะเป็นก้านสั้นอยู่ระหว่างกลีบรองดอกและเปลือกดอกใหญ่ จะเป็นส่วนที่อยู่ติดกับเมล็ดของข้าว กลีบรองดอกเป็นกลีบเทียม 1 คู่อยู่ติดกับช่อดอกและอยู่ระหว่างกลีบฝอและดอกข้าว เปลือกดอกซึ่งมี 2 เปลือกคือ เปลือกดอกใหญ่ (Lemma) และเปลือกดอกเล็ก (Palea) บนส่วนของเปลือกดอกใหญ่ในข้าวบางสายพันธุ์จะมีปลายแหลมยื่นไป เรียกว่า หาง เปลือกดอกเป็นส่วนใหญ่ที่สุดของดอกข้าว ทำหน้าที่ป้องกันและห่อหุ้มดอกไว้ข้างใน ดอกข้าวมีความกว้างประมาณ 2 – 3 มิลลิเมตรและมีความยาวประมาณ 5 – 10 มิลลิเมตร เป็นดอกสมบูรณ์ ที่มีครบทั้ง 2 เพศคือ เกสรตัวผู้และเกสรตัวเมีย อยู่ในดอกเดียวกัน แต่เป็นดอกชนิดที่มีส่วนประกอบของดอกไม่ครบคือ ไม่มีกลีบเลี้ยงและกลีบดอกห่อหุ้มดอกไว้ ดอกข้าวสามารถผสมพันธุ์ได้ด้วยตนเอง เพศผู้มีอับเกสรตัวผู้ 6 อันอยู่บนก้านอับเกสร ภายในอับเกสรตัวผู้จะเต็มไปด้วยละอองเกสรขนาดเล็ก เกสรตัวเมียมีพู่รับละอองเกสร 2 อันและรังไข่ 1 รัง ซึ่งเชื่อมกันด้วยก้านพู่รับละอองเกสร ก้านนี้มีขนาดสั้น เมื่อดอกข้าวบาน ปลายของพู่รับละอองเกสรจะอยู่ประมาณกึ่งกลางของดอกข้าว

**เมล็ดข้าว** หมายถึง ส่วนที่เป็นแบ่งที่เรียกว่า เอ็นโดสเปิร์ม (Endosperm) และส่วนที่เป็นคัพภะ ซึ่งห่อหุ้มไว้โดยเปลือกนอกใหญ่สองแผ่น เอ็นโดสเปิร์มเป็นแบ่งที่เรอบริโภค คัพภะเป็นส่วนที่มีชีวิตและงอกออกมาเป็นต้นข้าวเมื่อเอาไปเพาะ

เมล็ดข้าวประกอบด้วย 2 ส่วนใหญ่ ๆ ได้แก่

1. ส่วนที่ห่อหุ้มเมล็ดข้าว เรียกว่า แกลบ (Hull หรือ Husk) จะประกอบด้วย เปลือกใหญ่ (Lemma) เปลือกเล็ก (Palea) หาง (Awn) ขั้วเมล็ด (Rachilla) และกลีบรองเมล็ด (sterile lemmas) ซึ่งเชื่อมต่อกัน

2. ส่วนที่รับประทานได้หรือส่วนเนื้อผล เรียกว่า ข้าวกล้อง (Caryopsis หรือ Brown rice) ซึ่งประกอบด้วย

2.1 เยื่อหุ้มผล เป็นเนื้อเยื่อชั้นนอก มีความหนาประมาณ 10 ไมโครเมตร ห่อหุ้มผล อยู่ภายใน มีลักษณะเป็นเซลล์ที่มีผนังเซลล์เหนียว 6 ชั้น มีสารสีหรือรงควัตถุปนอยู่ ทำให้ข้าวกล้อง มีสีต่างๆ กัน เช่น น้ำตาลอ่อน น้ำตาลแก่ น้ำตาลแดง น้ำตาลม่วงหรือน้ำตาลจนเกือบดำ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีโปรตีน เฮมิเซลลูโลสและเซลลูโลสเป็นองค์ประกอบสำคัญ ในชั้นเยื่อหุ้มผลนี้ยังสามารถเป็นได้อีก 3 ชั้นย่อยคือ

- เอพิคาร์พ (Epicarp) หรือเอกโซคาร์พ (Exocarp) เป็นผิวหรือผนังหรือเปลือกที่อยู่ นอกสุด มีลักษณะเรียบ เหนียวและเป็นมัน ประกอบด้วยเซลล์ชั้นเดียว

- เมโซคาร์พ (Mesocarp) หรือไฮพอดेर็ม (Hypoderm) เป็นผนังผลชั้นกลาง

- เอนโดคาร์พ (Endocarp) เป็นเยื่อชั้นใน

2.2 เยื่อหุ้มเมล็ด อยู่ถัดจากเยื่อหุ้มผลเข้ามา ประกอบด้วยเซลล์ 2 ชั้น รูปยาว เรียงตามขวางและมีผนังบางกัน (หนาประมาณ 0.5 ไมโครเมตร) ภายในเซลล์มีไขมันและสารสี เช่นเดียวกับเยื่อหุ้มผล ทำให้ข้าวกล้องมีสี

2.3 นิวเซลลัส (Nucellus) เป็นเซลล์ชั้นที่ติดกับเยื่อหุ้มเมล็ด แต่พันธะระหว่างนิว เซลลัสกับเยื่อหุ้มเมล็ดไม่ติดแน่น จึงแยกออกจากกันได้ง่าย มีความหนาประมาณ 0.8 - 2.5 ไมโครเมตร

2.4 เยื่อชั้นแอลิวโรน (Aleurone layer) เป็นเยื่อที่อยู่ชั้นถัดจากเยื่อหุ้มเมล็ด ประกอบด้วยเซลล์ 1-7 ชั้นและมีลักษณะของเยื่อหุ้มด้านหลังของเมล็ดจะหนากว่าเยื่อหุ้มด้านท้อง ซึ่งความหนาจะแตกต่างกันไปตามสายพันธุ์ข้าว

2.5 คัพภะ จะอยู่ที่โคนเมล็ดด้านเปลือกใหญ่ ส่วนท้องของเมล็ดมีส่วนประกอบ เป็นรากอ่อน ต้นอ่อน เยื่อหุ้มรากอ่อน เยื่อหุ้มต้นอ่อน ท่อน้ำท่ออาหารและใบเลี้ยง คัพภะเป็น แหล่งสะสมอาหารสำหรับการเจริญเติบโตของต้นอ่อน จึงอุดมด้วยโปรตีนและไขมันส่วนต่างๆ

2.6 เนื้อเมล็ดหรือเนื้อข้าว (Endosperm) มีสัดส่วนมากที่สุดในข้าว ประมาณร้อยละ 80 ของน้ำหนักเมล็ดทั้งหมด แบ่งเป็น 2 ชั้นคือ ส่วนชั้นซับแอลิวโรน (Subaleurone layer) ซึ่งเป็นเซลล์ 2 ชั้นอยู่ถัดจากชั้นแอลิวโรน และส่วนที่เป็นแป้งในเนื้อเมล็ด (Starchy endosperm) ในชั้น ซับแอลิวโรนจะมีกลุ่มโปรตีนอยู่ใน 3 ลักษณะคือ ลักษณะกลมใหญ่ (ขนาด 1 - 2 ไมโครเมตร)

กลมเล็ก (ขนาด 0.5 – 0.75 ไมโครเมตร) และเป็นกลุ่มก้อนที่จับกันอยู่ขนาด 2 – 3.5 ไมโครเมตร แต่ในส่วนเนื้อของเมล็ดจะมีกลุ่มโปรตีนลักษณะกลมใหญ่เท่านั้นแทรกอยู่ระหว่างเม็ดแป้งที่มีขนาด 3 – 9 ไมโครเมตร

**ข้าวกล้อง** คือ ข้าวที่สีเอาเปลือกข้าว (แกลบ) ออก โดยยังคงเหลือจมูกข้าวและเยื่อหุ้มเมล็ดข้าวอยู่ สีของข้าวกล้องจะขึ้นอยู่กับสารสีที่มีการสะสมในเยื่อหุ้มเมล็ดข้าว ข้าวกล้องจากข้าวขาวจะมีสีน้ำตาลอ่อน ข้าวเก่าจะมีสีม่วงจนถึงดำ ข้าวแดงจะมีสีน้ำตาลแดง ซึ่งจมูกข้าวและเยื่อหุ้มเมล็ดข้าวนี้มีคุณประโยชน์มากมาย แม้ว่าข้าวกล้องและข้าวขาวจะมีปริมาณแคลอรี คาร์โบไฮเดรต และโปรตีนที่คล้ายคลึงกัน แต่ข้อแตกต่างที่สำคัญคือ กระบวนการผลิตและคุณค่าทางโภชนาการ สำหรับกระบวนการผลิตข้าวกล้องนั้นมีเฉพาะเปลือกข้าวหรือแกลบซึ่งเป็นชั้นนอกสุดของเมล็ดข้าวที่ถูกขัดสีออกไปในกระบวนการสีข้าว ซึ่งจะทำให้ข้าวกล้องอุดมไปด้วยวิตามินและแร่ธาตุหลากหลายชนิด เช่น วิตามินบีหนึ่ง บีสามและธาตุเหล็ก และพบว่าเมื่อรับประทานข้าวกล้องเป็นประจำจะช่วยลดและรักษาอาการท้องผูกเนื่องจากข้าวกล้องช่วยในระบบการย่อยอาหารได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับข้าวขาว

## 2.8 คุณค่าทางโภชนาการของข้าว

สารอาหารที่ได้รับจากเมล็ดข้าวมีแป้งเป็นหลักเพราะมีคาร์โบไฮเดรตสูงถึงร้อยละ 71 – 77 และมีโปรตีนเพียงร้อยละ 5 – 8 นอกจากนี้ข้าวกล้องยังเป็นแหล่งวิตามินบีที่สำคัญ เพราะมีวิตามิน บี1 (ไทอามีน) บี2 (ไรโบฟลาวิน) ไนอาซิน กรดแพนโทเทนิคและกรดโฟลิก อยู่ที่ 0.34, 0.05, 0.62, 1.50 และ 20.00 มิลลิกรัมต่อข้าว 100 กรัม ตามลำดับ เมื่อผ่านการขัดสีเอาผิวรำออกจนเหลือเป็นข้าวขาวหรือข้าวสาร วิตามินเหล่านี้จะเหลืออยู่เพียง 0.07, 0.03, 0.11, 0.22, และ 3.00 มิลลิกรัมต่อข้าว 100 กรัม ตามลำดับ ในเมล็ดข้าวกล้องมีเส้นใยอาหารสูงกว่าข้าวสารถึง 2 หรือ 3 เท่า เส้นใยอาหารเหล่านี้มีประโยชน์ต่อร่างกายเพราะช่วยในการขับถ่ายกากอาหารและดูดซับสารพิษส่วนน้ำมันข้าวที่มีอยู่ในชั้นรำข้าวยังพบสารโอไรซานอล (Oryzanol) ที่มีคุณประโยชน์ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งและควบคุมโรคเบาหวานอีกด้วย ในปัจจุบันจึงมีผู้บริโภคบางกลุ่มสนใจบริโภคข้าวกล้องเป็นอาหารสุขภาพ

1. **คาร์โบไฮเดรตในเมล็ดข้าว** ในเมล็ดข้าวสาร 1 กรัมจะให้พลังงาน 4 แคลอรี เป็นสารอาหารที่ให้ประโยชน์ในด้านการสร้างพลังงานให้แก่ร่างกาย การขัดสีด้วยเครื่องจักรในปัจจุบันทำให้เกิดการจำแนกคาร์โบไฮเดรต เป็น 2 ชนิด ในธรรมชาติ คือ

1. **คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนแบบสมบูรณ์** มีอยู่ครบในข้าวกล้อง เป็นคาร์โบไฮเดรตที่ให้พลังงานอย่างต่อเนื่อง เพราะยังมีไฟเบอร์อยู่ครบถ้วน

2. **คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนแบบไม่สมบูรณ์** เป็นแป้งที่คงเหลือในข้าวสารหลังจากถูกขัดสีเป็นรำข้าวออกหมดจนเป็นข้าวสารสีขาว ทำให้สูญเสียไฟเบอร์ไปจำนวนมากความแตกต่างระหว่างคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนแบบสมบูรณ์กับคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนแบบไม่สมบูรณ์มีผลอย่างมากต่อกลไกการสร้างพลังงานภายในร่างกายมนุษย์ ส่วนหนึ่งอยู่ที่ปริมาณไฟเบอร์ที่แตกต่างกัน การบริโภคคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนแบบสมบูรณ์อย่างข้าวกล้อง ซึ่งมีไฟเบอร์อยู่ครบถ้วน เพราะไม่ได้ผ่านขั้นตอนการขัดสี เมื่อเข้าไปในร่างกายไฟเบอร์ที่มีอยู่จะทำหน้าที่ขวางกั้นเอนไซม์ที่เข้ามาดูดกลูโคสเข้าไปในกระแสเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมต่อกลไกการสร้างพลังงานในร่างกาย

2. **ไขมันในเมล็ดข้าว** เป็นไขมันที่มีคุณภาพดีเพราะมีไขมันไม่อิ่มตัวสูง ซึ่งมีประโยชน์ช่วยในการควบคุมระดับโคเลสเตอรอล (Cholesterol) ในเส้นเลือด ช่วยในการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ เด็กแรกเกิดและเด็กเล็ก การขัดสีเมล็ดข้าวด้วยเครื่องจักรทำให้เยื่อหุ้มเมล็ดและจมูกข้าวหลุดออกมากับรำข้าว ซึ่งมีกรดไขมันอิสระไม่อิ่มตัว (Free unsaturated fatty acid) ที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย ในรำข้าวมีสารอาหารอีกมากมายที่ถูกขัดสีออกไปจากเมล็ดข้าว เป็นที่น่าเสียดายที่ในอดีตรำข้าวได้ถูกขัดสีออกและนำไปเป็นอาหารสัตว์ แม้น้ำมันรำข้าวก็ไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากในรำข้าวมีเอนไซม์ไลเปส (Lipase) ที่ย่อยไขมันในรำข้าวทำให้มีกลิ่นหืนไม่สามารถเก็บไว้ได้นาน แต่ปัจจุบันมีการพัฒนาการผลิตน้ำมันรำข้าวที่ไม่มีกลิ่นหืนและเก็บรักษาไว้ได้นาน แต่มีราคาสูง ในอนาคตน้ำมันปลาจะถูกนำไปใช้เป็นพลังงานทดแทนราคาในท้องตลาดก็จะสูงขึ้น น้ำมันรำข้าวจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของน้ำมันพืชเพื่อการบริโภค

3. **สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidant)** เป็นสารประกอบที่อยู่ในเมล็ดข้าวและมีมากกว่าร้อยละ 80 สารต้านออกซิเดชันประเภทวิตามิน เกลือแร่หรือเอนไซม์มีประโยชน์โดยจะช่วยป้องกันร่างกายจากอนุมูลอิสระ (Free radicals) ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิดรอยเหี่ยวย่นบนใบหน้า ภาวะแก่ก่อนวัยของร่างกายและ/หรือก่อให้เกิดโรคมะเร็ง คุณสมบัติของสารต้านออกซิเดชัน ได้แก่ ทำให้หัวใจแข็งแรง ระบบภูมิคุ้มกันเข้มแข็ง เพิ่มพลังการทำงานของสมอง คลายเครียด ชะลออาการอัลไซเมอร์และช่วยชะลอความแก่สารต้านอนุมูลอิสระ ที่สำคัญ ได้แก่

3.1 **สารแกมมา-โอไรซานอล (Gamma-oryzanol)** พบมากในน้ำมันรำข้าว

3.2 **กรดแอลฟาไลโปอิก (Alpha-lipoic acid)** มีคุณสมบัติครอบคลุมน คือ ช่วยปกป้องร่างกายจากการทำลายของอนุมูลอิสระเกือบทุกตัว ช่วยนำสารต้านออกซิเดชันอื่นๆ ที่ถูกใช้ไปแล้วกลับมาใช้ได้อีก ป้องกันโรคที่พบในผู้สูงอายุ ได้แก่ โรคเส้นเลือดสมองตีบหรือแตก โรคหัวใจและโรคต่อกระดูกที่ตา

3.3 กลูตาไธโอน (Glutathione) เป็นสารต้านออกซิเดชันที่มีมากในปอด ตับ เลนส์แก้วตา ช่วยขจัดอนุมูลอิสระโดยเฉพาะอนุมูลอิสระไฮดรอกซิล ซึ่งทำให้เกิดโรคมะเร็งโดยเฉพาะที่ตับ ผู้มีอายุ 40 ปี ขึ้นไป ระดับกลูตาไธโอนจะเริ่มลดลง และเมื่ออายุ 60 ปี จะลดลงถึงร้อยละ 20

3.4 โคเอนไซม์คิว 10 (Coenzyme Q10) เป็นสารเร่งปฏิกิริยาเคมีที่สำคัญของสิ่งมีชีวิต โคเอนไซม์คิว 10 ช่วยสังเคราะห์พลังงาน ATP ให้กับเซลล์ของร่างกายทำให้ร่างกายคงความแข็งแรงได้นาน ระดับของโคเอนไซม์คิว 10 จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น นอกจากนี้โคเอนไซม์คิว 10 ยังช่วยการทำงานของหัวใจดีขึ้นช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สูงขึ้น

3.5 วิตามินอี เป็นสารต้านออกซิเดชัน มีประโยชน์ในการยับยั้งความเสื่อมของร่างกาย ช่วยในการป้องกันการสร้างไขมันในผนังเซลล์ผิวหนัง วิตามินอีพบมากในน้ำมันรำข้าว น้ำมันมะกอก และน้ำมันงา โดยรับประทานครั้งละ 1 ซองโต๊ะ วันละ 1 - 2 ครั้ง จะช่วยขับสารพิษออกจากร่างกายได้

3.6 วิตามินซี ช่วยชะลอความแก่ บำรุงเส้นผม ใบหน้าและผิวหนัง การกินวิตามินซี วันละ 3,000 มิลลิกรัม จะช่วยป้องกันโรคต่างๆ เช่น มะเร็ง เนื้องอก เป็นต้น เพราะวิตามินซีช่วยสร้างเม็ดเลือดขาวที่ชื่อ ทีเซลล์ ที่เคลื่อนที่รวดเร็วสามารถทำลายสิ่งแปลกปลอม เช่น เซลล์มะเร็ง ได้

4. กลุ่มวิตามิน (Vitamin) เป็นสารอาหารที่ร่างกายไม่สามารถสร้างขึ้นเองได้ แต่ร่างกายมีความต้องการใช้ประโยชน์ สารอาหารเหล่านี้มีอยู่ในอาหารที่รับประทานในเมล็ดข้าวก็มีวิตามินเหล่านี้เป็นส่วนประกอบอยู่ในระดับต่างๆ กัน ได้แก่

4.1 วิตามินเอ มีหน้าที่ช่วยในการเจริญเติบโต บำรุงสายตาและซ่อมแซมเนื้อเยื่อ ป้องกันโรคตาฟางในตอนกลางคืน และช่วยพัฒนากระดูกและฟัน

4.2 วิตามินบี 1 (Thiamine) พบมากในธัญพืช เช่น ข้าวซ้อมมือหรือข้าวกล้องที่ไม่มีการขัดสีหรือขัดสีน้อยที่สุดในเห็ดฟาง เนื้อหมู โดยช่วยเพิ่มสมรรถภาพของสมองและไคคิว ช่วยรักษาโรคหัวใจควบคุมเบาหวาน

4.3 วิตามินบี 3 (Niacine) เป็นโคเอนไซม์ช่วยแยกสลายหรือนำโปรตีน คาร์โบไฮเดรตและไขมันไปใช้ ช่วยการไหลเวียนของโลหิตและลดโคเลสเตอรอล ช่วยสร้างสมาธิ มีความสำคัญมากในเมแทบอลิซึมของสมอง พบมากในข้าวกล้อง โดยพันธุ์ข้าวที่พบว่ามีมากคือ ข้าวเหลืองประทิว 123

4.4 วิตามินบี 5 (Pantothenic acid) ช่วยสร้างโคเอนไซม์ ที่ช่วยในการถ่ายทอดสัญญาณประสาทเมื่อถูกกระตุ้น พบมากในธัญพืชที่ไม่ขัดสี หรือขัดสีน้อยพืชผักและเนื้อสัตว์

4.5 วิตามินบี 6 (Pyridoxine) ช่วยในการปรับสารเคมีในสมองชนิดหนึ่ง มีความสำคัญต่อการนึกคิดของคน พบในธัญพืชต่างๆ ถั่ว และพืชผักต่างๆ ในเนื้อสัตว์ ไก่ หมู และเครื่องในสัตว์

4.6 วิตามินบี 12 (Cyanocobalamin) ช่วยในการสร้างเม็ดเลือดแดงให้สมบูรณ์ สร้างโปรตีน และบำรุงรักษาเนื้อเยื่อประสาท พบมากในธัญพืช ไข่ เนื้อสัตว์ ปลาและนม

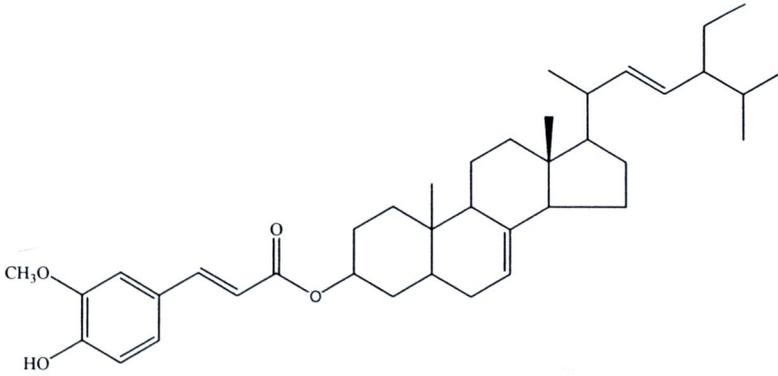
การบริโภคข้าวทั้งที่เป็นเมล็ดข้าวสาร ข้าวกล้อง น้ำมันรำข้าวหรือส่วนของจมูกข้าว สามารถป้องกันและรักษาโรคขาดสารอาหารได้หลายชนิด ได้แก่ โรคมะเร็ง โรคทางประสาท โรคหัวใจ เพราะในส่วนต่างๆ ของข้าวมีสารอาหาร ข้าวกล้องมีใยอาหารสูงมาก น้ำมันรำข้าวมีสารต้านออกซิเดชัน ได้แก่ สารแกมมา-โอไรซานอล นอกจากนั้นยังพบว่าข้าวกล้องซึ่งเป็นอาหารหลักของคนไทยสมัยก่อน นำมาเพาะให้งอกเป็นตุ่มเล็กๆ จะมีสาร GABA (Gamma amino-butyric acid) อยู่มาก ข้าวมีแนวโน้มเป็นที่นิยมมากขึ้นในกลุ่มผู้บริโภคข้าวสาลีเป็นอาหารหลัก เพราะข้าวไม่มีโปรตีนกลูเทินที่ทำให้เกิดอาการแพ้ ผลผลิตภัณฑ์แปรรูปจากส่วนต่างๆ ของข้าวจึงเป็นอาหารที่ได้รับความนิยมสนใจอย่างกว้างขวางมากขึ้น ข้าวเป็นประโยชน์ต่อชนกลุ่มใหญ่ที่มีรายได้น้อย แต่ยังคงต้องบริโภคข้าวทำให้ผู้คนเหล่านั้นไม่ขาดสารอาหารที่จำเป็น คนไทยมักนิยมบริโภคข้าวที่ถูกขัดสีจนขาดสารอาหารในข้าวจะหายไป เพราะสารอาหารที่เป็นประโยชน์ที่เมล็ดข้าวได้สูญเสียไปกับการขัดสีจนเกือบหมด คนไทยส่วนใหญ่จึงรับประทานอาหารที่มีแต่แป้ง

ในการรักษาสุขภาพ ผู้คนทั่วไปมีความตื่นตัวมากยิ่งขึ้นทั้งในและต่างประเทศ ปัจจุบันประชาชนโดยทั่วไปหันมาบริโภคอาหารที่เน้นด้านโภชนาการที่ดี ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์อาหารธัญพืชเพื่อสุขภาพ ซึ่งเป็นอาหารที่เกิดจากส่วนผสมของข้าวกล้องเป็นหลัก มีธัญพืชอื่นๆ ผสมอยู่ ได้แก่ ลูกเดือยและถั่วต่างๆ ผู้นิยมอาหารชีวจิต เป็นกลุ่มบุคคลที่มีทั้งผู้สูงอายุและผู้ป่วยโรคต่างๆ ที่ต้องการสารอาหารเสริม เพื่อบรรเทาหรือรักษาอาการของโรคภัยไข้เจ็บ ตลอดจนการสร้างคุณภาพชีวิตให้แก่ชุมชน การควบคุมน้ำหนักในกลุ่มเยาวชน หญิงมีครรภ์และมารดาที่ต้องดูแลทารกแรกเกิด

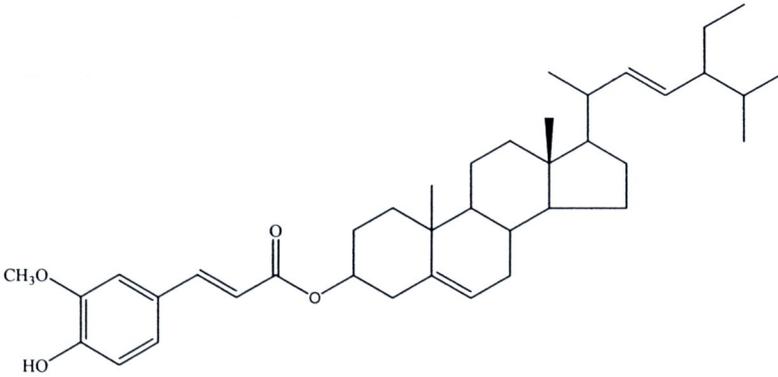
## 2.9 แกมมา-โอไรซานอล (Gamma-oryzanol) (Xu and Godber, 1999)

ในช่วงแรกเชื่อว่าโอไรซานอลเป็นสารเดี่ยว ต่อมาภายหลังจึงสามารถแสดงให้เห็นว่าเป็นสารผสมของกรดเฟอร์ูลิก (Ferulic acid) ที่จับอยู่กับสเตอรอล (Sterols) หรือไตรเทอร์พีนแอลกอฮอล์ (Triterpene alcohols) ด้วยพันธะเอสเทอร์ ซึ่งมีชื่อเรียกอยู่ทั้งหมด 3 ชนิด คือ แอลฟา ( $\alpha$ ) เบต้า ( $\beta$ ) และ แกมมา-โอไรซานอล ( $\gamma$ -Oryzanol) ซึ่งแกมมา-โอไรซานอลเป็นรูปแบบที่พบมากที่สุด โดยสเตอรอลที่พบในส่วนประกอบของแกมมา-โอไรซานอลคือ Campesterol และ Sitosterol และในส่วนของไตรเทอร์พีนแอลกอฮอล์ที่พบคือ Cycloartenol และ 24-Methylene cycloartenol มีนักวิทยาศาสตร์ได้ทำการศึกษาวิจัยพบว่าในน้ำมันรำข้าว (Rice bran oil) มีปริมาณแกมมา-โอไรซานอลอยู่ระหว่างร้อยละ 1-3 ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของข้าวและวิธีวิเคราะห์ที่ใช้

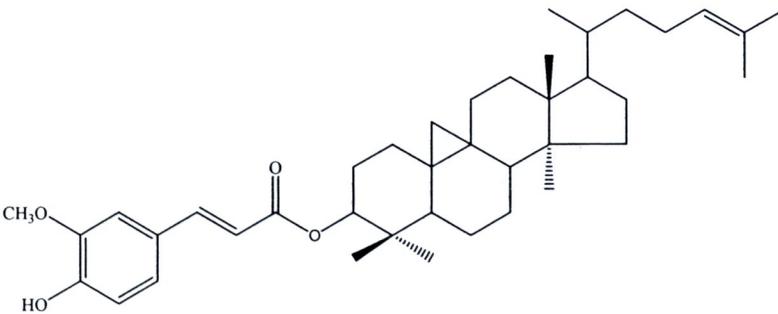
(Seetharamaiah และ Prabhakar, 1986) แหล่งธรรมชาติที่พบแกมมา-โอโรซานอลคือ รำข้าว แต่สารบางชนิดที่พบในแกมมา-โอโรซานอล เช่น sitostanyl ferulate, campestanlyl ferulate ยังสามารถพบได้ในข้าวโพดและธัญพืช (Seitz, 1989) ในปี ค.ศ.1999, Xu และ Godber ได้ทำการแยกสกัดและวิเคราะห์องค์ประกอบของแกมมา-โอโรซานอล โดยพบว่าแกมมา-โอโรซานอลมีสารที่เป็นองค์ประกอบถึง 10 ชนิด (ดังรูปที่ 2) คือ  $\Delta^7$ -stigmastenylyl ferulate, stigmasteryl ferulate, cycloartenyl ferulate, 24-methylenecycloartenyl ferulate,  $\Delta^7$ -campestenyl ferulate, campesteryl ferulate,  $\Delta^7$ -sitostenyl ferulate, sitosteryl ferulate, compestanlyl ferulate, และ sitostanyl ferulate โดยที่มีสารสำคัญจำนวน 3 ชนิดคือ cycloartenyl ferulate, 24-methylenecycloartenyl ferulate, และ campesteryl ferulate เป็นองค์ประกอบหลัก แกมมา-โอโรซานอลมีคุณสมบัติเป็นสารต้านออกซิเดชันเช่นเดียวกับโทโคเฟอรอลและโทโคไตรอีนอลที่พบมากในน้ำมันต่างๆ ไป แต่มีประสิทธิภาพสูงกว่าถึง 6 เท่า จึงทำให้น้ำมันรำข้าวคงสภาพได้นานแม้ว่าอุณหภูมิจะสูงขึ้น คุณสมบัติทางเคมีก็จะไม่เปลี่ยนแปลง และเมื่อนำไปบริโภคก็จะมีคุณสมบัติต้านออกซิเดชัน ช่วยลดโคเลสเตอรอลที่ไม่ดี ช่วยชะลอความเสื่อมของเซลล์อันเป็นสาเหตุของมะเร็ง และชะลอความชรา นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ในการลดระดับโคเลสเตอรอลตัวที่ไม่ดี (LDL) และเพิ่มปริมาณของโคเลสเตอรอลตัวที่ดี (HDL) ในเลือด และไตรกลีเซอไรด์ ทำให้ลดการตีบตันของหลอดเลือด เพิ่มการไหลเวียนของโลหิต (Qureshi *et al.*, 2000) และยังมีฤทธิ์ในการลดความเครียดและรักษาอาการผิดปกติของสตรีวัยทอง นอกจากนี้ยังเป็นสารต้านออกซิเดชันและยังป้องกันแสงยูวีได้ เมื่อใช้กินหรือใช้ทา ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้นและต้านการอักเสบ สารชนิดนี้มีความปลอดภัยสูงมาก สารโอโรซานอลที่พบอยู่ในน้ำมันรำข้าวจะเหลือเล็กน้อยเพียงได้นั้นขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ข้าวและวิธีการสกัด ถ้าเป็นน้ำมันรำข้าวดิบที่สกัดด้วยเครื่องเกลียวอัดแบบบีบเย็นจะมีสารโอโรซานอลสูงถึงร้อยละ 2 หรือ 20,000 ส่วนในล้านส่วน โดยทั่วไปจะอยู่ที่ร้อยละ 1.5 หรือ 15,000 ส่วนในล้านส่วน ในขณะที่น้ำมันรำข้าวผ่านกระบวนการใช้สารเคมีและความร้อน โดยทั่วไปจะมีสารโอโรซานอลเหลืออยู่เพียงร้อยละ 0.0005 หรือ 500 ส่วนในล้านส่วน (Kaewkool, 2011) แต่ปัจจุบันผู้ผลิตบางรายได้ปรับปรุงกระบวนการผลิตน้ำมันรำข้าวแบบผ่านกระบวนการที่ใช้ปรุงประกอบอาหารให้สารโอโรซานอลสูงถึง 4000 ส่วนในล้านส่วนหรือร้อยละ 0.004 นอกจากนั้นแกมมา-โอโรซานอลยังช่วยลดโคเลสเตอรอล

1.  $\Delta^7$ -stigmasteryl ferulate

## 2. Stigmasteryl ferulate

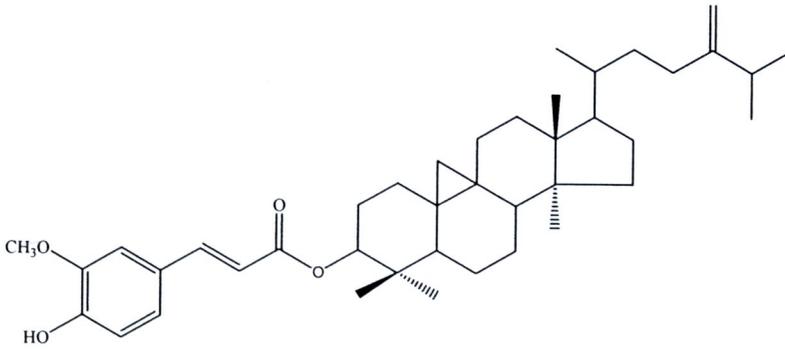
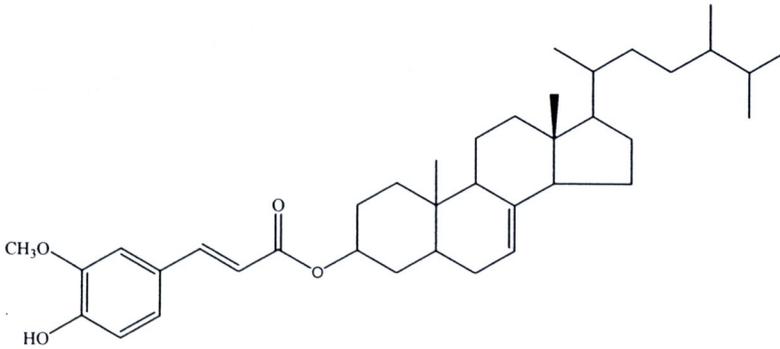


## 3. Cycloartenyl ferulate

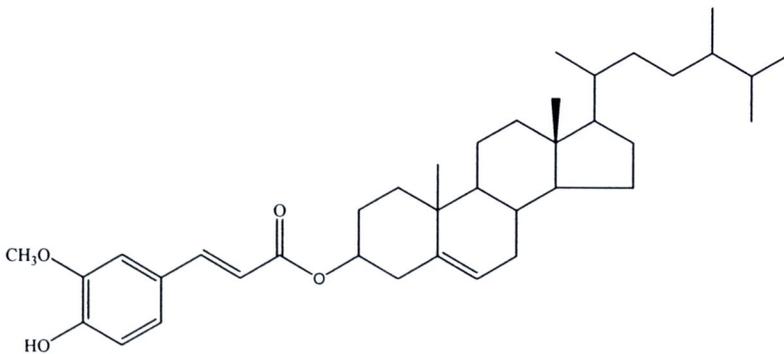


รูปที่ 2 สารองค์ประกอบของแกมมา-โอโรซานอล

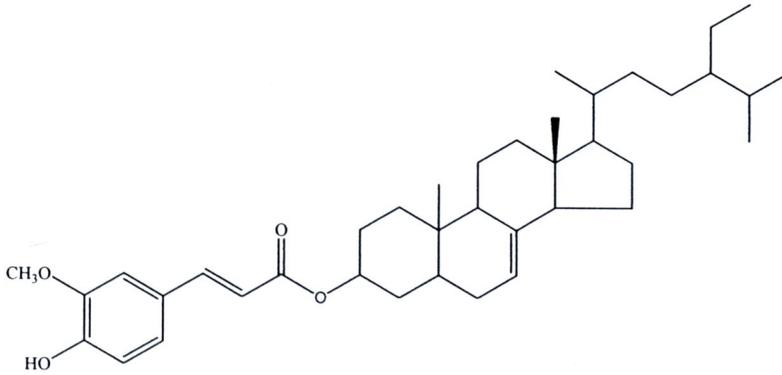
## 4. 24-Methylene cycloartanyl ferulate

5.  $\Delta^7$ -campestenyl ferulate

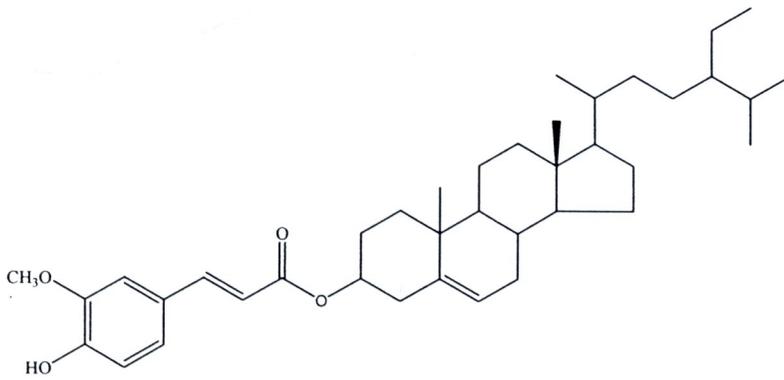
## 6. Campesteryl ferulate



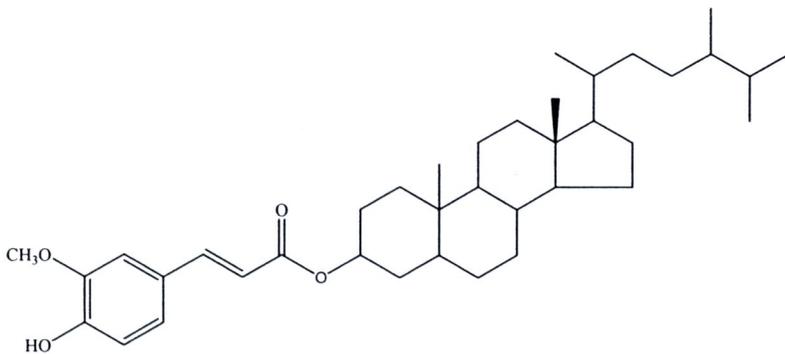
รูปที่ 2 สารองค์ประกอบของแกมม่า-โอไรซานอล (ต่อ)

7.  $\Delta^7$ -sitostenyl ferulate

## 8. Sitosteryl ferulate

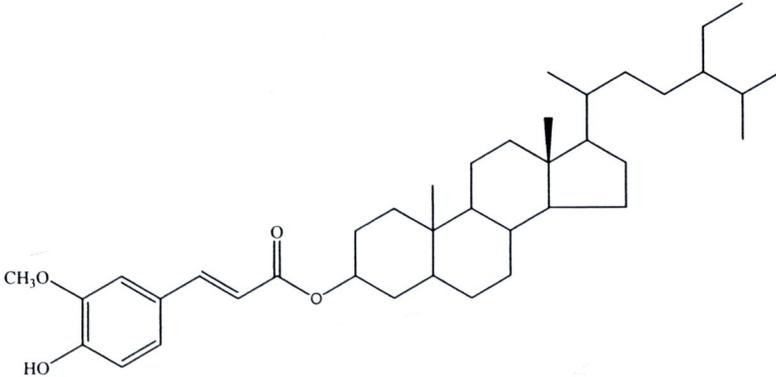


## 9. Campestanyl ferulate



รูปที่ 2 สารองค์ประกอบของแกมมา-ไอโรซานอล (ต่อ)

## 10. Sitostanyl ferulate



รูปที่ 2 สารองค์ประกอบของแกมมา-ไฮโรซานอล (ต่อ)

นอกจากนั้นจากการวิจัยในต่างประเทศมีการอ้างถึงว่า ปัจจุบันมีการนำเอาสารไฮโรซานอลไปใช้ประโยชน์เป็นยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและเครื่องสำอางประเภท Anti-aging cosmetic ซึ่งมีฤทธิ์ชะลอรอยเหี่ยวย่น (Anti-wrinkle) ฤทธิ์ทำให้ผิวขาว (Whitener) ให้ความชุ่มชื้น (Moisturizer) และสารต้านออกซิเดชัน

มีรายงานการวิจัยพบว่าชาวเก่าจะมีปริมาณแกมมา-ไฮโรซานอลสูงกว่าชาวขาว โดยที่ชาวเก่ามีปริมาณแกมมา-ไฮโรซานอลเฉลี่ยเท่ากับ 55.58 มิลลิกรัมต่อเมล็ดข้าว 100 กรัม ส่วนชาวขาวจะมีปริมาณแกมมา-ไฮโรซานอลเฉลี่ยเท่ากับ 30.67 มิลลิกรัมต่อเมล็ดข้าว 100 กรัม (Boonsit *et al.*, 2010) นอกจากนี้ Akihisa และคณะ (2000) ได้ทำการศึกษาการยับยั้งการอักเสบจากการกระตุ้นด้วย 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) ในหูหนูทดลองของสาร *trans*-cycloeulenol, *trans*-24-methylenecholestertol, *trans*-stigmaterol, *cis*-cycloartenol, *cis*-24-methylenecycloartanol, *cis*-24-methylcholesterol, *cis*-sitosterol, *cis*-stignastanol, *trans*-cycloartenol, *trans*-24-methylenecycloartanol, *trans*-24-methylcholesterol and *trans*-sitosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบในแกมมา-ไฮโรซานอล พบว่าสารที่ใช้ทดสอบทั้งหมดแสดงฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ดี โดยมีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการอักเสบได้ร้อยละ 50 อยู่ในช่วง 0.1 – 0.8 มิลลิกรัมต่อหูหนูทดลอง (mg/ear) และพบว่า Cycloartenol และ 24-methylenecycloartanol แสดงฤทธิ์ต้านการอักเสบที่แรง โดยมีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการอักเสบได้ร้อยละ 50 อยู่ในช่วง 0.1 – 0.2 มิลลิกรัมต่อหูหนูทดลอง ต่อมา Islam และคณะ (2008) ได้ศึกษาผลของแกมมา-ไฮโรซานอลในหูหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้ลำไส้อักเสบด้วย Dextran sulphate sodium (DSS) พบว่าแกมมา-ไฮโรซานอลขนาด 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัมต่อวัน สามารถยับยั้งแสดงออกของยีนไซโคลออกซิจีเนส-2 และ Nuclear factor-kappa B (NF-KB) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในเขตพื้นที่ภาคเหนือของประเทศไทย มีความหลากหลายของสายพันธุ์ข้าว โดยพบว่ามี ทั้งข้าวเก่า (สีม่วงหรือสีดำ) ข้าวแดงและข้าวขาว จากที่ได้กล่าวมาข้างต้น คณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะ ศึกษาเปรียบเทียบปริมาณสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลจากข้าวสายพันธุ์ไทย ทั้งข้าวเก่า ข้าวแดง และข้าวขาวที่คัดเลือกในเขตพื้นที่ภาคเหนือของประเทศไทย จากนั้นจึงคัดเลือกสารสกัดแกมมา-โอโรซานอลที่มีปริมาณแกมมา-โอโรซานอลสูงที่สุดในแต่ละกลุ่มข้าว มาศึกษากลไกและฤทธิ์ ป้องกันการก่อมะเร็ง ผ่านกลไกการต้านออกซิเดชัน โดยศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเกิดลิปิดเปอร์ ออกซิเดชัน ฤทธิ์ขจัดอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์และไนตริกออกไซด์ กลไกการป้องกันการ ทำลายดีเอ็นเอจากอนุมูลอิสระ กลไกการยับยั้งการอักเสบ โดยศึกษาการยับยั้งการสร้างเอนไซม์ ไซโคลออกซีจีเนส-1 และทูเมอร์ เนโครซิส แฟคเตอร์-แอลฟาในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (HT-29 colorectal adenocarcinoma cells) กลไกการกระตุ้นเอนไซม์ซัลโฟทรานสเฟอเรสซึ่งเป็น เอนไซม์กำจัดสารพิษและสารก่อมะเร็งในเซลล์มะเร็งตับ (Hep G2 hepatoma cells) และกลไกการ กระตุ้นเอนไซม์ฮีมออกซีจีเนส-1 ในเซลล์มะเร็งตับ (Hep G2 hepatoma cells)