

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



247375



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ผลของกรดกรดกาเฟอิกและอนุพันธ์
ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 เพื่อป้องกันมะเร็งตับ

โดย

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไพฑูรย์ ณรงค์ชัยและคณะ

สิงหาคม 2553



สัญญาเลขที่ DBG5080008

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ผลของกรดกรดกาเฟอิกและอนุพันธ์
ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 เพื่อป้องกันมะเร็งตับ



คณะผู้วิจัย

ศ.นพ. ไพฑูรย์ ณรงค์ชัย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ. สิริพันธ์ ณรงค์ชัย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.ดร. กนกพร นิวัฒน์นันท์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผศ.ดร. ไชยวัฒน์ ไชยสุด

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

นายเชิดศักดิ์ ใจแข็ง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สนับสนุนโดย

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

247375

ได้สังเคราะห์อนุพันธ์กรดกาเฟอิกคือ ethyl caffeate (EAL), octyl caffeate (OAL), benzyl caffeate (BAL), phenethyl caffeate (PAL), caffeic acid ethylamide (EAM), caffeic acid octylamide (OAM), caffeic acid benzylamide (BAM) และ caffeic acid phenethylamide (PAM) เพื่อทดสอบฤทธิ์การป้องกันการเกิดมะเร็งตับโดยศึกษาฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ ได้แก่ DPPH, superoxide anion ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดลิปิดออกซิเดชัน ฤทธิ์ยับยั้งการแตกตัวของเม็ดเลือดแดงเมื่อเหนี่ยวนำด้วย AAPH และฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT), N-acetyltransferase (NAT), quinone reductase (NQO1) และ glutathione-S-transferase (GST) ในเซลล์มะเร็งตับชนิด Hep G2 ผลการทดลองพบว่าอนุพันธ์ของกรดกาเฟอิกทั้งหมดมีฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ และยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารในกลุ่มเอไมด์มีฤทธิ์ดีกว่าสารกลุ่มเอสเทอร์ นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวพบว่าอนุพันธ์กรดกาเฟอิกที่มีขนาดเล็กคือ EAM และ EAL สามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้ดีกว่าสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ซึ่งตรงกันข้ามกับฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์ UGT, NAT, NQO1 และ GST ในเซลล์ Hep G2 ที่พบว่าอนุพันธ์กรดกาเฟอิกที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีวงเบนซินในโมเลกุลเช่น BAL, PAL, OAL มีความสามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 ได้ดีกว่าอนุพันธ์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก และสารอนุพันธ์ในกลุ่มเอสเทอร์มีฤทธิ์ดีกว่าเอไมด์ ดังนั้นอนุพันธ์กรดกาเฟอิกมีสมบัติกำจัดอนุมูลอิสระ ยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชัน และเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการป้องกันการมะเร็งตับได้

ABSTRACT

247375

Ethyl caffeate (EAL), octyl caffeate (OAL), benzyl caffeate (BAL), phenethyl caffeate (PAL), caffeic acid ethylamide (EAM), caffeic acid octylamide (OAM), caffeic acid benzylamide (BAM) and caffeic acid phenethylamide (PAM) were synthesized to study hepatocellular carcinoma chemoprevention properties. DPPH radicals, superoxide anion scavenging, inhibition of AAPH induced red blood cell hemolysis and linoleic oxidation reaction and induction of phase 2 enzymes such as UDP-glucuronosyltransferase (UGT), N-acetyltransferase (NAT), quinone reductase (NQO1) and glutathione-S-transferase (GST) activities in Hep G2 cell were demonstrated in chemoprevention properties. The results shown that all caffeic acid derivatives had ability to scavenge free radicals, inhibited oxidative reactions especially; amide derivatives were more potent than ester derivatives. EAM and EAL were highly scavenging free radicals better than the large caffeic acid derivatives molecules. However, the large molecules that composed of benzene ring in molecules, BAL, PAL and OAL can easily penetrate in Hep G2 cells to induce UGT, NAT, NQO1 and GST enzymes activities. The ester derivatives can induce phase 2 enzyme activities better than amide derivatives. This study show that caffeic acid derivatives can use for liver cancer chemoprevention via free radical scavenging, inhibited oxidation reaction and induced phase 2 enzymes activities pathways.

Executive Summary

วัตถุประสงค์โครงการ

1. เพื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดกาเฟอิกในรูปอนุพันธ์เอสเทอร์ และเอไมด์
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระในหลอดทดลองของกรดกาเฟอิกและอนุพันธ์
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างต่อการเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 โดยใช้เนื้อเยื่อมะเร็งตับชนิด Hep G2

โครงการวิจัยนี้มีขอบเขตการศึกษาผลของกรดกาเฟอิกและอนุพันธ์ในรูปของเอสเทอร์และเอไมด์ในการป้องกันมะเร็งตับโดยศึกษาผลของสารสังเคราะห์ต่อการต้านการเกิดอนุมูลอิสระโดยใช้โมเดล การกำจัดอนุมูลอิสระDPPH ลดการเกิดการออกซิเดชันของไขมันโดยใช้กรดไลโนเลอิก และลดการแตกของเม็ดเลือดแดงที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย AAPH และศึกษาการเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟส 2 ได้แก่ UDP glucuronosyltransferase, glutathione quinone reductase, quinone reductase และ N-acetyltransferase ในเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อของมะเร็งตับชนิด Hep G2 ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสารอนุพันธ์กรดกาเฟอิกที่สังเคราะห์ขึ้น จากการศึกษาพบว่าอนุพันธ์เอสเทอร์และเอไมด์ของกรดกาเฟอิกนั้นมีความสามารถกำจัดอนุมูลอิสระ ลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้เป็นอย่างดีเมื่อเทียบประสิทธิภาพพบว่าอนุพันธ์เอไมด์นั้นมีความสามารถดีกว่าอนุพันธ์เอสเทอร์ ส่วนฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์เฟสที่ 2 นั้นพบว่าอนุพันธ์กรดกาเฟอิกนั้นมีความสามารถในการเหนี่ยวนำแอกติวิตีเอนไซม์เฟส 2 ได้โดยเฉพาะสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ มักจะเหนี่ยวนำแอกติวิตีได้ดีกว่าสารที่มีโมเลกุลเล็ก การวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่ากรดกาเฟอิกและอนุพันธ์นั้นสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งตับโดยผ่านกลไกการกำจัดอนุมูลอิสระ ลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและเหนี่ยวนำแอกติวิตีเอนไซม์เฟส 2