

ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารไดออกซีไมโรเอสโทรล ไฟโตรเจนโตรเจนที่แยกได้จากหัวกวาวเครือขาว

Biological Potentials of Deoxymiroestrol, a Potent Phytoestrogen from *Pueraria candollei* Tuberous Roots

ลติพร อุดมสุข (Latiporn Udomsuk)* ดร.กนกวรรณ จารุกัจฉา (Dr.Kanokwan Jarukamjorn) **

ดร.วราภรณ์ ภูตะสุน (Dr.Waraporn Putalun) ***

บทคัดย่อ

กวาวเครือขาวเป็นสมุนไพรไทยที่รู้จักกันมาช้านานในด้านเป็นยาอายุวัฒนะ โดยสารไดออกซีไมโรเอสโทรลที่สกัดได้จากหัวกวาวเครือขาวแสดงฤทธิ์ไฟโตรเอสโตรเจนที่มีฤทธิ์แรง ปัจจุบันรายงานการศึกษาเกี่ยวกับผลของสารชนิดนี้ต่อเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาและฤทธิ์ทางชีวภาพอื่น ๆ ยังมีน้อย การศึกษาครั้งนี้จึงทำการศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสโทรลต่อสมรรถนะของเอนไซม์ไซโตโครม พี450 ในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐุมภูมิและตับหนูเมาส์ นอกจากนี้ยังศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสโทรลต่อยีนในวิถีสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ และฤทธิ์ต้านลิพิดเปอร์ออกซิเดชันอีกด้วย ผลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อปฐุมภูมิหนูเมาส์พบว่า สารไดออกซีไมโรเอสโทรลลดการแสดงออกของ AhR, ARNT, CYP1A1 และ CYP1A2 ในขณะที่เพิ่มการแสดงออกของ ER α , CYP1B1 และ CYP2B9 การศึกษาในตับหนูเมาส์พบว่าสารไดออกซีไมโรเอสโทรลลดการแสดงออกของ CYP1A2 และกระตุ้นการแสดงออกของ CYP2B9 ทั้งในระดับการแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอและสมรรถนะของเอนไซม์ได้เช่นเดียวกับเอสตราไดออล ผลของสารไดออกซีไมโรเอสโทรลต่อวิถีสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศพบว่าสารไดออกซีไมโรเอสโทรลลดการแสดงออกของ 3 β -HSD, 17 β -HSD1, CYP17 และ CYP19 ในขณะที่เพิ่มการแสดงออกของ 17 β -HSD2 ส่งผลลดการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนในอวัยวะหนูเมาส์ นอกจากนี้สารไดออกซีไมโรเอสโทรลยังแสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชันในสมองหนูเมาส์อีกด้วย

ABSTRACT

Pueraria candollei var. *mirifica* has long been used in Thai traditional medicine for rejuvenation. Deoxymiroestrol is a phytoestrogen isolated from *P. candollei* var. *mirifica* tuberous roots, which showed high estrogenic-like effect. To date, information regarding biotransformation and other biological activities is still less. Therefore, it is worth to investigate its biological actions on drug metabolizing enzymes, cytochrome P450s and related genes, and genes related sex hormone synthesis pathway, in both primary mouse hepatocytes and mouse liver, as well as its anti-lipid peroxidation in mouse brain. In primary hepatocytes, suppression of AhR, ARNT, CYP1A1, and CYP1A2 expressions was noted whereas those of ER α , CYP1B1, and CYP2B9 were inducible by deoxymiroestrol. As estradiol did, deoxymiroestrol elevated the expression of CYP2B9 mRNA whereas those of CYP1A2 were suppressed in mouse liver. Assessment of testicular enzymes involved in sex hormone synthesis pathway found suppression of 3 β -HSD, 17 β -HSD1, CYP17, and CYP19 mRNA expressions. The expression of 17 β -HSD2 was risen resulting in decreasing estradiol synthesis as that noted by estradiol. In addition, deoxymiroestrol possessed anti-lipid peroxidative activity in mouse brain.

คำสำคัญ: ไซโตโครม พี450 ไดออกซีไมโรเอสโทรล วิถีสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ

Keywords: Cytochrome P450, Deoxymiroestrol, Sex hormone synthesis pathway

* นักศึกษาหลักสูตรดุริยางค์บัณฑิต สาขาวิชาวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

***รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาพิษวิทยาและเภสัชพันธุศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

กวาวเครือขาวเป็นสมุนไพรไทย ในทางยาแผนโบราณใช้กวาวเครือขาวเป็นยาอายุวัฒนะ จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในปัจจุบันพบว่าสารสกัดกวาวเครือขาวมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยทอง และมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Malaivijitnond et al., 2004) กวาวเครือขาวมีองค์ประกอบหลักเป็นสารกลุ่มไอโซฟลาโวนอยด์ ซึ่งทำให้กวาวเครือขาวมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ได้จากพืช ทั้งนี้ยังพบว่าไดออกซีไมโรเอสโตรล (deoxymiroestrol) เป็นสารออกฤทธิ์ที่มีความแรงเมื่อเปรียบเทียบกับสารออกฤทธิ์อื่นๆในกลุ่มไอโซฟลาโวนอยด์ (Chansakaow et al., 2000)

ปัจจุบันการรักษาอาการหลังหมดประจำเดือนด้วยพืชธรรมชาติที่มีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนการใช้ยาแผนปัจจุบันกำลังได้รับความนิยม เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทหน้าที่ในการควบคุมและพัฒนาระบบสืบพันธุ์ในสตรี อีกทั้งยังเกี่ยวข้องกับระบบหลอดเลือดหัวใจ (Nelson, 2002) ข้อควรระวังในการใช้คือ ฮอร์โมนเอสโตรเจนอาจจะมีผลต่อการเกิดและการพัฒนาของมะเร็งเต้านมระยะต่างๆ และมะเร็งบางชนิดที่เกี่ยวข้องกับระบบต่อมไร้ท่อได้ เอนไซม์ไซโครโครม พี 450 เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยา สารแปลกปลอมและสารต่างๆ ภายในร่างกาย เอนไซม์ไซโครโครม พี 450 แฟมิลี 1 (CYP1) ประกอบด้วย CYP1A1, CYP1A2 และ CYP1B1 โดยไอโซฟอร์มเหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงสารและสิ่งแปลกปลอมทั้งภายในร่างกายเช่น ฮอร์โมนเพศ และภายนอกในร่างกายต่างๆ โดยเฉพาะสารก่อมะเร็ง (Nelson et al., 1996) โดยการแสดงออกของ CYP1 มีกลไกผ่านตัวรับ AhR (AhR receptor) ซึ่งมี ligand เป็นสารกลุ่ม dioxin และ aromatic hydrocarbon การเหนี่ยวนำ AhR จะกระตุ้นการทำงานของ AhR ให้เข้าจับกับโปรตีน AhR nuclear translocator (ARNT) เพื่อเข้าจับกับตำแหน่งของการตอบสนองบนยีนต่างๆ ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ CYP2B9 เป็น

อีกหนึ่งไอโซฟอร์มที่น่าสนใจ เนื่องจากเป็นเอนไซม์ที่พบทั้งในภาวะปกติและสามารถถูกเหนี่ยวนำได้โดยสารจากภายนอก ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเอสโตรเจน รวมทั้งยาที่มีความสำคัญทางด้านคลินิกต่างๆ ได้แก่ phenobarbital, midazolam และ cyclophosphamide อีกด้วย

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสโตรลซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนที่พบในกวาวเครือขาวต่อการแสดงออกของเอนไซม์ไซโครโครม พี450 ไอโซฟอร์มต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP1A และ CYP2B และตัวรับที่เกี่ยวข้องคือ AhR และ ER ดังนั้นงานวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งเน้นการศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสโตรลต่อการแสดงออกของ CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 และ CYP2B9 รวมถึงตัวรับที่เกี่ยวข้องคือ AhR, ARNT และ ER α ยีนที่เกี่ยวข้องในวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ และฤทธิ์ต้านลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน เพื่อที่จะแสดงให้เห็นถึงข้อดี-ข้อด้อยของการใช้สารไดออกซีไมโรเอสโตรลเป็นฮอร์โมนทดแทน รวมไปถึงการสนับสนุนการใช้สมุนไพรกวาวเครือขาวในการแพทย์ทางเลือก

อุปกรณ์และวิธีการวิจัย

สารเคมี: Estradiol benzoate จากบริษัท Wako Pure Chemical (Osaka, Japan) สารเคมีและอุปกรณ์สำหรับการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อเซลล์ตับปฐมภูมิหนูเม้าส์จากบริษัท Gibco® Invitrogen Cell Culture (Carlsbad, CA) สารเคมีสำหรับ real time PCR เป็นผลิตภัณฑ์ TaqMan® Gene Expression Assays จาก Applied Biosystems (Branchburg, NJ) และสำหรับ conventional PCR เป็นผลิตภัณฑ์จาก Bio Basic, Inc. (Markham Ontario, Canada) และสารเคมีอื่นๆใช้สารที่มีความบริสุทธิ์สูงสำหรับการทดลองในระดับชีวโมเลกุล

ขั้นตอนและวิธีดำเนินการวิจัย :

1. ศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสโตรล ต่อการแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอของยีน AhR, ARNT, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, ER α และ CYP2B9 ใน

เซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมนุญของหนูเม้าส์โดยใช้ estradiol benzoate เป็นสารควบคุมเชิงบวกการเตรียม total RNA จากเซลล์ตับเพาะเลี้ยงด้วยสารละลาย Trizol[®] reagent จากนั้นเปลี่ยน total RNA เป็น cDNA ด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase (ReverTraAce, Toyobo[®], Japan) ก่อนทำการเพิ่มปริมาณยีนที่สนใจศึกษาด้วยเทคนิค real time PCR โดยใช้ไพรเมอร์ที่เฉพาะเจาะจง

2. ศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสทอรอลต่อสมรรถนะของเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP2B9 ในตับหนูเม้าส์โดยใช้ estradiol benzoate เป็นสารควบคุมเชิงบวกด้วยเทคนิค methoxyresorufin *O*-dealkylation (MROD) และ benzyloxyresorufin *O*-dealkylation (BROD) ตามลำดับ และทำการวิเคราะห์การแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอของยีน CYP1A2 และ CYP2B9 การเตรียม total RNA จากตับหนูเม้าส์ด้วยสารละลาย Trizol[®] reagent จากนั้นเปลี่ยน total RNA เป็น cDNA ด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase (ReverTraAce, Toyobo[®], Japan) ก่อนทำการเพิ่มปริมาณยีนที่สนใจศึกษาด้วยเทคนิค real time PCR โดยใช้ไพรเมอร์ที่เฉพาะเจาะจง

3. ศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสทอรอลต่อการแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอของยีนในวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ คือ CYP17, CYP19, 3 β -HSD, 17 β -HSD1 และ 17 β -HSD2 ในอวัยวะหนูเม้าส์ การเตรียม total RNA จากอวัยวะหนูเม้าส์ด้วยสารละลาย Trizol[®] reagent จากนั้นเปลี่ยน total RNA เป็น cDNA ด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase (ReverTraAce, Toyobo[®], Japan) ก่อนทำการเพิ่มปริมาณยีนที่สนใจศึกษาด้วยเทคนิค conventional PCR โดยใช้ไพรเมอร์ที่เฉพาะเจาะจง

4. ศึกษาผลของสารไดออกซีไมโรเอสทอรอลต่อฤทธิ์ต้านลิพิดเปอร์ออกซิเดชันในสมองหนูเม้าส์ด้วยเทคนิค TBARS (thiobarbituric acid reactive substances)

บดตัวอย่างตับหนูเม้าส์ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์เจือจางด้วยน้ำกลั่นบริสุทธิ์ นำไปปั่นที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 นาที จากนั้นเติม reaction mixture (0.2% thiobarbituric acid + 40% trichloroacetic

acid (TCA)) ก่อนย้ายไปไว้ในอ่างน้ำเดือด อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส นาน 15 นาที ทำการหยุดปฏิกิริยาโดยเติมสารละลาย 70% TCA ทันทีก่อนนำหลอดทดลองแช่ลงในอ่างน้ำแข็ง นำไปวัดค่าการเรืองแสงที่ excitation wavelength 528 nm และ emission wavelength 551 nm แล้วคำนวณความเข้มข้นของ malondialdehyde (MDA) ในตัวอย่างโดยเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน MDA

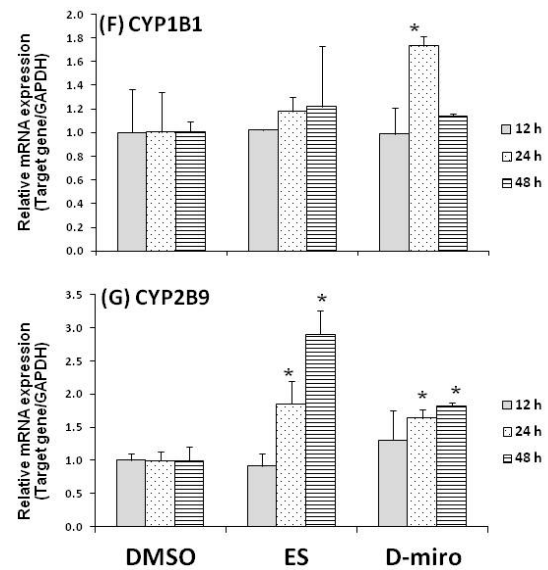
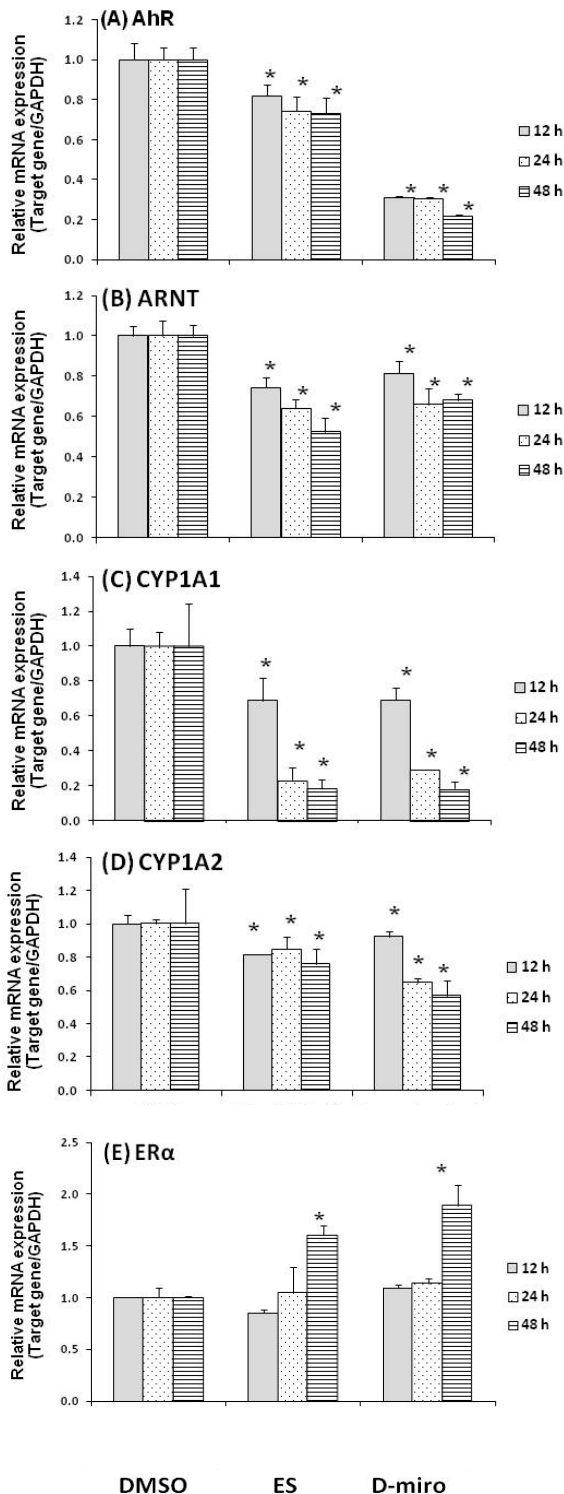
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มโดย One-Way ANOVA ร่วมกับการทดสอบแบบ Tukey ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ ด้วยโปรแกรม SPSS 17.0

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

1. ผลของสารไดออกซีไมโรเอสทอรอลต่อการแสดงออกของเอนไซม์ไซโตโครม พี450 ที่เกี่ยวข้องกับตัวรับ AhR และ ER α ในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมนุญ

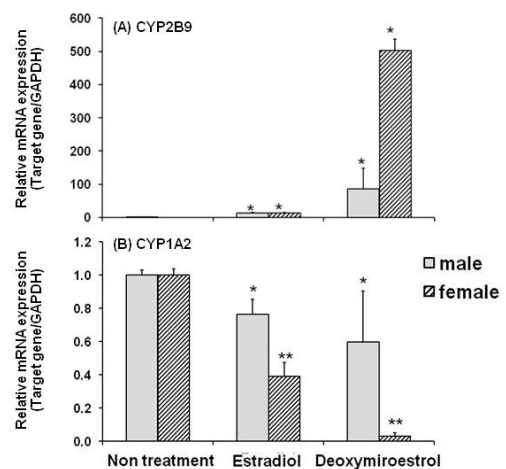
สารไดออกซีไมโรเอสทอรอลส่งผลต่อการแสดงออกของเอ็มอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวข้องกับตัวรับ AhR และ ER α ที่แตกต่างกัน โดยสารไดออกซีไมโรเอสทอรอลลดการแสดงออกของ AhR, ARNT, CYP1A1 และ CYP1A2 (รูปที่ 1A-D) ได้อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่เพิ่มการแสดงออกของ ER α , CYP1B1 และ CYP2B9 (รูปที่ 1E-G) ในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมนุญ โดยผลการเปลี่ยนแปลงจะแปรผันตรงกับความเข้มข้นและระยะเวลาที่เซลล์เพาะเลี้ยงสัมผัสกับสารไดออกซีไมโรเอสทอรอล จากผลการศึกษาทำให้ทราบว่า การเปลี่ยนแปลงสารไดออกซีไมโรเอสทอรอลมีความเกี่ยวข้องกับตัวรับ AhR, ER α และยีนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องดังกล่าว



ภาพที่ 1 ผลของสารไดออกซีไมโรเอสโตรลต่อการแสดงออกของเอนไซม์ไซโตโครม พี450 ที่เกี่ยวข้องกับตัวรับ AhR และ ERα ในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิ
หมายเหตุ; * $p < 0.05$ vs DMSO; n = 5; ES, 1 μ M estradiol; D-miro, 1 μ M deoxymiroestrol.

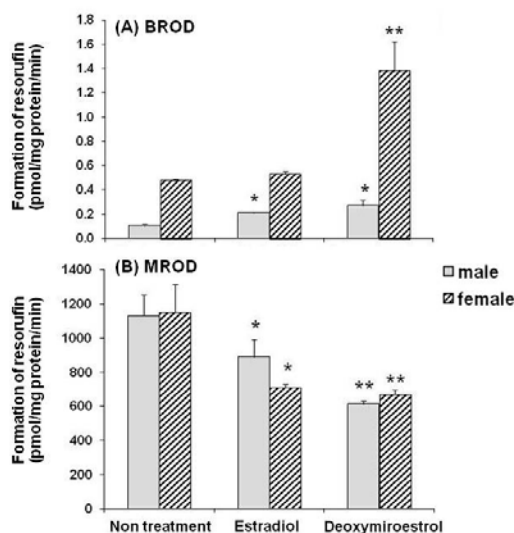
2. ผลของสารไดออกซีไมโรเอสโตรลต่อการแสดงออกของ CYP2B9 และ CYP1A2 ในตับหนูเมาส์

สารไดออกซีไมโรเอสโตรลกระตุ้นการแสดงออกของเอนไซม์เอนไซม์ CYP2B9 (ภาพที่ 2A) ในขณะที่ลดการแสดงออกของเอนไซม์เอนไซม์ CYP1A2 อย่างมีนัยสำคัญในตับหนูเมาส์ทั้งสองเพศ (ภาพที่ 2B)



ภาพที่ 2 ผลของสารไดออกซีไมโรเอสโตรลต่อการแสดงออกของ CYP2B9 และ CYP1A2 ในตับหนูเมาส์
หมายเหตุ; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Non treatment (NT); n = 5.

นอกจากนี้แล้วผลของ BROD และ MROD แสดงให้เห็นว่าการให้สารไดออกซีโมโรเอสทรอลสามารถเพิ่มสมรรถนะของ CYP2B9 (รูปที่ 3A) ได้ในระดับเทียบเท่ากับการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนเอสตราไดโอดในหนูเมาส์เพศผู้ ในขณะที่เพศเมียผลของสารไดออกซีโมโรเอสทรอลสามารถเพิ่มสมรรถนะของ CYP2B9 ได้สูงกว่าฮอร์โมนเอสตราไดโอดมาก ในทางตรงกันข้ามพบว่าสารไดออกซีโมโรเอสทรอลทำให้สมรรถนะของ CYP1A2 ลดลงในระดับที่เท่ากัน ในหนูเมาส์ทั้งสองเพศ (ภาพที่ 3B)



ภาพที่ 3 ผลของสารไดออกซีโมโรเอสทรอลต่อสมรรถนะของ BROD และ MROD ในตับหนูเมาส์

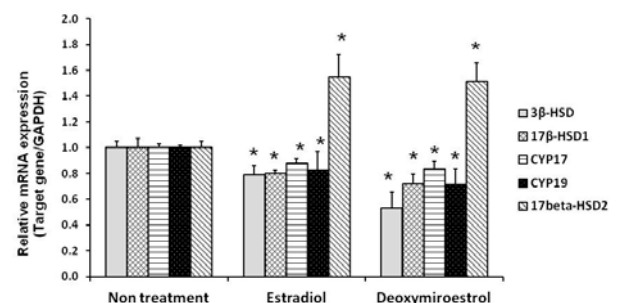
หมายเหตุ; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Non treatment (NT); $n = 5$; BROD, benzyloxyresorufin *O*-dealkylation; MROD, methoxyresorufin *O*-dealkylation.

3. ผลของสารไดออกซีโมโรเอสทรอลต่อการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศในอวัยวะหนูเมาส์

สารไดออกซีโมโรเอสทรอลสามารถเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องในวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศ ซึ่งได้แก่ 3β -HSD, 17β -HSD1, 17β -HSD2, CYP17 และ CYP19 ได้ในระดับที่ใกล้เคียงกับการให้เอสตราไดโอดในสัตว์ทดลอง โดยสารไดออกซีโมโรเอสทรอลลดการแสดงออกของยีน 3β -HSD และ CYP17 (รูปที่ 4) ซึ่ง

เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ androstenedione ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศโทสเตอโรนและเอสโตรเจน

นอกจากนี้ไดออกซีโมโรเอสทรอลยังลดการแสดงออกของ CYP19 และ 17β -HSD1 (ภาพที่ 4) ซึ่งเร่งการเปลี่ยนรูปจากฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นเอสตราไดโอด และสารไดออกซีโมโรเอสทรอลยังสามารถเพิ่มการแสดงออกของ 17β -HSD2 ได้อย่างมีนัยสำคัญ (ภาพที่ 4) ดังนั้นเมื่อนำผลการทดลองที่ได้มาประมวล อาจกล่าวได้ว่าสารไดออกซีโมโรเอสทรอลสามารถลดระดับการสร้างฮอร์โมนเอสตราไดโอดในอวัยวะหนูเมาส์ได้

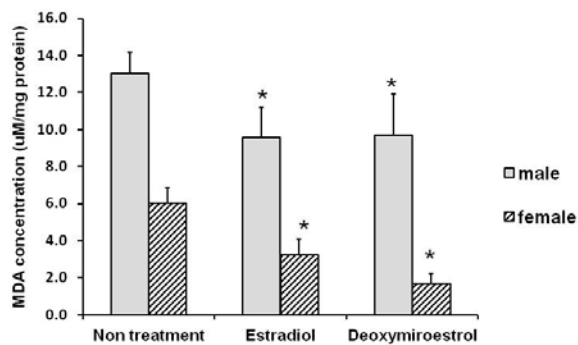


ภาพที่ 4 ผลของสารไดออกซีโมโรเอสทรอลต่อการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศในอวัยวะหนูเมาส์

หมายเหตุ; * $p < 0.05$ vs Non treatment (NT); $n = 5$.

4. ผลของสารไดออกซีโมโรเอสทรอลต่อฤทธิ์ต้านลิปิโดออกซิเดชันในสมองหนูเมาส์

สารไดออกซีโมโรเอสทรอลสามารถลดการสร้าง thiobarbituric acid reaction substances ในสมองหนูเมาส์ทั้งสองเพศได้อย่างมีนัยสำคัญ (ภาพที่ 5) แสดงว่าสารไดออกซีโมโรเอสทรอลมีศักยภาพในการต้านลิปิโดออกซิเดชันในสมองหนูเมาส์ได้



ภาพที่ 5 ผลของสารไดออกซีโมโรเอสโตรลต่อการสร้าง thiobarbituric acid reaction substances ในสมองหนูเมาส์
หมายเหตุ: * $p < 0.05$ vs Non treatment (NT); $n = 5$.

อภิปรายผล

จากการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารไดออกซีโมโรเอสโตรล โดยมุ่งเน้นศึกษาฤทธิ์ของสารชนิดนี้ต่อเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา ผลในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมนิพพบว่าสารไดออกซีโมโรเอสโตรลลดการแสดงออกของ AhR, ARNT, CYP1A1 และ CYP1A2 ในขณะที่เพิ่มการแสดงออกของ ER α , CYP1B1 และ CYP2B9 ซึ่งผลที่ได้สนับสนุนรายงานที่กล่าวว่าตัวรับ AhR, ER α และไอโซฟอรัมดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องในการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเอสตราไดอล (Hayes et al., 1996; Kretzschmar et al., 2010) และสองไอโซฟอรัมที่ทำการทดลองในตับหนูเมาส์คือ CYP2B9 และ CYP1A2 พบว่าสารไดออกซีโมโรเอสโตรลและเอสตราไดอลส่งผลเพิ่มการแสดงออกของ CYP2B9 และลดการแสดงออกของ CYP1A2 ซึ่งข้อมูลที่ได้สนับสนุนรายงานก่อนหน้านี้ที่แสดงผลของฮอร์โมนเอสตราไดอลต่อเอนไซม์ไซโตโครม พี450 ทั้งสองไอโซฟอรัมนี้ (Jarukamjorn et al., 1999; Lawanprasert et al., 2006) นอกจากนี้ผลของสารไดออกซีโมโรเอสโตรลต่อการแสดงออกของเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 ในหนูเมาส์เพศเมียได้มากกว่าเพศผู้ซึ่งน่าจะเกิดจากการที่ปริมาณฮอร์โมนเอสโตรเจนที่พบในหนูเมาส์เพศเมียวัยเจริญพันธุ์มีสูงกว่าในหนูเมาส์เพศผู้ เมื่อให้สารไดออกซีโมโรเอสโตรลซึ่งมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเพศเมียเข้าไปในสัตว์ทดลองจึงส่งผลให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่างหนูเมาส์เพศเมียได้มากขึ้น

(Prange-Kiel et al., 2003) สารไดออกซีโมโรเอสโตรลลดการแสดงออกของ 3 β -HSD, 17 β -HSD1, CYP17 และ CYP19 ในขณะที่กระตุ้นการแสดงออกของ 17 β -HSD2 ส่งผลให้การสร้างฮอร์โมนเอสตราไดอลลดลง ผลจากการทดลองแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้สารไดออกซีโมโรเอสโตรลทดแทนการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในแง่ของผลของสารดังกล่าวต่ออินที่เกี่ยวกับการแปลงสารทางชีวภาพและขึ้นในวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเอสโตรเจน นอกจากนี้ฤทธิ์ดังกล่าวแล้วไดออกซีโมโรเอสโตรลยังแสดงศักยภาพต้านออกซิเดชันในอีกด้วย

สรุปผลการวิจัย

กล่าวโดยสรุปคือสารไดออกซีโมโรเอสโตรลอาจมีประโยชน์ในการใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในการแพทย์ทางเลือกเนื่องจากสามารถส่งผลต่ออินในวิถีชีวสังเคราะห์ฮอร์โมนเพศในอวัยวะหนูเมาส์และขึ้นที่เกี่ยวข้องกับการแปลงรูปทางชีวภาพในตับหนูเมาส์ และมีฤทธิ์ต้านลิพิดเปอร์ออกซิเดชันในสมองหนูเมาส์ได้คล้ายคลึงกับฮอร์โมนเอสตราไดอลอีกด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุนโครงการเครือข่ายเชิงกลยุทธ์เพื่อผลิตอาจารย์ในสถาบันอุดมศึกษา สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาแห่งประเทศไทย และกลุ่มวิจัยฤทธิ์ทางยาของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติโดยเทคโนโลยีชีวภาพทางเภสัชศาสตร์ (PANPB 2011-2014) โครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

Chansakaow, S., Ishikawa, T., Seki, H., Sekine (née Yoshizawa), K., Okada, M., and Chaichantipyuth, C. 2000. Identification of deoxymiroestrol as the actual rejuvenating principle of "Kwao Keur", *Pueraria mirifica*.

- The known miroestrol may be an artifact. *Nat. Prod.* 63: 173-175.
- Hayes, C., Spink, B.C., Cao, J.Q., Walker, N., and Sutter, T., 1996. 17 β -estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *National Acad. Sci. U.S.A.* 93: 9776-9781.
- Jarukamjorn, K., Sakuma, T., Miyaura, J., and Nemoto, N. 1999. Different regulation of the expression of mouse hepatic cytochrome P450 2B enzymes by glucocorticoid and phenobarbital. *Biochem. Biophys.* 369: 89-99.
- Kretzschmar, G., Papke, A., Zierau, O., Möller, F.J., Medjakovic, S., Jungbauer, A., and Vollmer, G., 2010. Estradiol regulates aryl hydrocarbon receptor expression in the rat uterus. *Molecul. Cell. Endocrinol.* 321: 253-257.
- Lawanprasert, S., Phivthong-ngam, L., Srichairat, S., Niwattisaiwong, N., Charoenku, K., and Chaichantipyut, C. 2006. Effects of *Pueraria mirifica* subchronic exposure on hepatic cytochrome P450 in rats fed with normal and high cholesterol diets. *Thai J. Pharmacol.* 28: 21-32.
- Malaivijitnond, S., Kiatthaipipat, K., Cherdshewasart, W., Watanabe, G., and Taya, K., 2004. Different effects of *Pueraria mirifica*, a herb containing phytoestrogens, on LH and FSH secretion in gonadectomized female and male rats. *J. Pharm. Sci.* 96: 428-435.
- Nelson, D.R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J.J., Feyereisen, R., Waxman, D.J., Waterman, M.R., Gotoh, O., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Gunsalus, I.C., and Nebert, D.W. 1996. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics.* 6: 1-42.
- Nelson, H.D., 2002. Assessing benefits and harms of hormone replacement therapy: clinical applications. *American J. Med. Assoc.* 288: 882-884.
- Prange-Kiel, J., Wehrenberg, U., Jarry, H., and Rune, G.M. 2003. Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. *Hippocampus* 13: 226-234.