

แคนนาบินอยด์

ปัทมา ลีวนิช วท.ม. (เภสัชวิทยา) *

บทคัดย่อ

แคนนาบินอยด์ เป็นสารที่ได้จากต้นกัญชา เคยนำมาใช้เพื่อการรักษากันมากในอดีต แต่เพราะอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นและมียาอื่นที่ดีกว่าจึงทำให้การนำมาใช้น้อยลงในปัจจุบัน เนื่องจากแคนนาบินอยด์มีฤทธิ์ที่มีประโยชน์ต่อร่างกายหลายอย่าง นักวิทยาศาสตร์จึงยังคงให้ความสนใจศึกษาค้นคว้า ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทำให้ได้ข้อมูลที่น่าสนใจเป็นลำดับ ตั้งแต่การพบสารเตตราไฮโดรแคนนาบินอล เป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญของแคนนาบินอยด์ การค้นพบแคนนาบินอยด์รีเซปเตอร์ในสมอง การค้นพบโครงสร้างของแคนนาบินอยด์รีเซปเตอร์ และการค้นพบสารแคนนาบินอยด์ในร่างกาย หรือ แอนนาไมด์เมื่อไม่นานมานี้ การค้นพบแคนนาบินอยด์ในร่างกาย นับว่าเป็นการค้นพบที่ยิ่งใหญ่ เพราะจะทำให้การศึกษาแคนนาบินอยด์เปิดกว้างขึ้น และมีความหวังว่าจะสามารถสังเคราะห์ยาใหม่ที่มีประโยชน์ต่อวงการแพทย์อย่างจริงจังและเป็นที่ยอมรับเหมือนมอร์ฟีน ต่อไป

Abstract

Cannabinoids

Pathama Leewanich M.S. (Pharmacology)*

Cannabinoids, the natural compounds derived from marijuana plants, were widely used as therapeutic agents in the past decades. However, their therapeutic uses were limited and consequently reduced in the 20th century as a results of their pronounced mental side effects, as well as the advent of many other later-developed, more specific and more effective drugs. Despite this fact, many researchers have published a number of reviews and reports concerning the potential therapeutic uses of cannabinoids, indicating that the scientists still continue developing the study of cannabinoids. Advances in the experimental technology progressively established many interesting informations : the discovery of tetrahydrocannabinol (THC) as the major active compound of the cannabinoids, the discovery and identification of the structure of cannabinoid receptor in the brain, and the recent finding of endogenous cannabinoid, namely, anandamide. The finding of the endogenous cannabinoid is an enormous breakthrough for this will lead to the revolution in the field of brain-affecting drugs in the future decades. (SMJ 1994 : 1 : 11-17)

Cannabinoids เป็นสารที่มีฤทธิ์ต่อร่างกาย พบได้ในส่วนต่าง ๆ ของต้นกัญชา (marijuana) เมื่อหลายร้อยปีมาแล้วมีการนำยอดดอกของต้นกัญชา (cannabis) มาใช้เพื่อการรักษา แต่การศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำมาใช้เป็นยาเกิดขึ้นอย่างจริงจังในช่วงศตวรรษที่ 19 มีรายงานการใช้ cannabis เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติต่าง ๆ ได้แก่ บาดทะยัก, โรคชักต่าง ๆ, ปวดเส้นประสาท,

ปวดศีรษะ, ปวดประจำเดือน, โรคจิตหลังคลอด, การนอนไม่หลับในผู้สูงอายุ, ความซึมเศร้า และโรคหนองใน¹ นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้กับคนที่ติดฝิ่น และ choral hydrate นำไปใช้เพื่อกระตุ้นความอยากอาหาร ลดความเจ็บปวดและความวิตกกังวลในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะสุดท้าย² อย่างไรก็ตามเมื่อความรู้ทางด้านเภสัชวิทยาสสมัยใหม่เริ่มขึ้นในศตวรรษที่ 20 ทำให้ค้นพบว่ามียาชนิดอื่นสามารถใช้

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

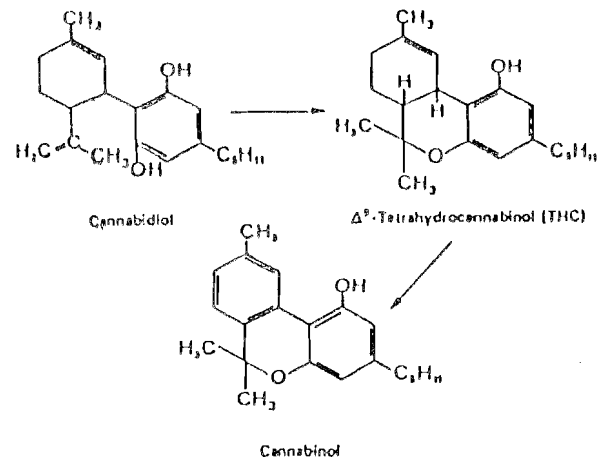
รักษาโรคเหล่านี้ได้ดีกว่า cannabis จึงทำให้การใช้ cannabis เพื่อการรักษาลดน้อยลง ในปัจจุบันยังมีการใช้สารประกอบพวก cannabinoids เป็นยาแก้อาเจียน โดยจัดไว้ในกลุ่มของ antiemetic drugs³ นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดความดันโลหิตได้เท่ากับ pilocarpine¹ สำหรับฤทธิ์อื่น ๆ ของ cannabinoids มีการศึกษากันมาก โดยเฉพาะในสัตว์ทดลองแต่ฤทธิ์หลายอย่างที่พบได้ในสัตว์ทดลองอาจไม่เกิดขึ้นในคน นักวิทยาศาสตร์จำนวนมากได้พยายามค้นคว้าศึกษาเกี่ยวกับ cannabinoids โดยคาดหวังว่าจะสามารถค้นพบสารบางอย่างที่มีประโยชน์ต่อการแพทย์ในทางหนึ่งเดียวกันกับเรื่องราวของมอร์ฟินและการค้นพบ endorphins และ enkephalins ซึ่งเป็น endogenous opioids นั่นคือนักวิทยาศาสตร์มีความคิดว่าร่างกายอาจสามารถสังเคราะห์สารพวก cannabinoids จากสมองออกมาใช้เมื่อจำเป็น ในปัจจุบันความหวังได้ใกล้ความจริงเข้ามาเมื่อมีนักวิทยาศาสตร์กลุ่มหนึ่งค้นพบสารดังกล่าวในสมอง เป็นสารที่มีฤทธิ์คล้ายกัญชา และได้ตั้งชื่อสารนั้นว่า “anandamide” ซึ่งแปลว่า internal bliss พวกเขาเชื่อว่าสารชนิดนั้นทำหน้าที่เป็น endogenous cannabinoid ของร่างกาย

แหล่งที่มา

กัญชา หมายถึง ส่วนที่เป็นดอกและใบแห้งของต้น Cannabis sativa ซึ่งเป็นพืชที่ใช้กันอย่างกว้างขวางมาก เพราะทำให้ผู้เสพเกิดความรื่นเริง แต่จัดว่าเป็นสิ่งผิดกฎหมายเพราะทำให้เกิดการเสพติดและเป็นอันตรายต่อร่างกายได้ การใช้กัญชาโดยทั่วไปจะตัดต้นกัญชามาทำให้แห้งแล้วหั่น และผสมเข้าไปในมวนบุหรี่ ดังนั้นจึงอาจปนเปื้อนด้วยยาฆ่าวัชพืชและเชื้อโรคบางชนิดได้ สารเคมีที่เป็นส่วนประกอบอยู่ในต้นกัญชามีไม่น้อยกว่า 400 ชนิด ในจำนวนนี้มีมากกว่าร้อยละ 60 จัดเป็นสารพวก cannabinoids พบได้ทุกส่วนของต้นกัญชา แต่มีความเข้มข้นสูงสุดที่ยอดดอกและเป็นสารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท (psychoactive substances)

Cannabinoids ที่พบได้มากที่สุดมี 3 ชนิด ได้แก่ cannabiol (CBN), cannabidiol (CBD), และ tetrahydrocannabinol (THC) วิธีการสังเคราะห์เริ่มด้วย CBD ตามด้วย THC และสิ้นสุดลงที่ CBN (รูปที่ 1)⁴ ตัวที่มีฤทธิ์ต่อจิตที่สำคัญที่สุดของกัญชา คือ 1 - Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 - THC) Cannabinoids ชนิด

อื่นไม่มีฤทธิ์ต่อจิตใจ แต่อาจเกิดปฏิกิริยากับ Δ^9 - THC แล้วทำให้ Δ^9 - THC มีฤทธิ์แรงขึ้นหรือลดลงได้



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ cannabinoids ที่สำคัญใน marijuana THC เท่านั้นที่มีฤทธิ์ทางจิตใจ (ถูกสรุปแสดงลำดับการสังเคราะห์)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Cannabinoids ในคน^{1,3,4}

1. ฤทธิ์ระยะสั้น

หลังจากที่ร่างกายได้รับ THC เข้าไปในร่างกาย ฤทธิ์ที่เด่นส่วนใหญ่ของ Δ^9 - THC เป็นการออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และระบบหัวใจและหลอดเลือด (CVS) การตอบสนองทางด้านพฤติกรรมมีลักษณะแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับขนาดยา วิธีการใช้ยา สภาพของผู้ป่วย ประสบการณ์การใช้ยา และความไวต่อฤทธิ์ทางจิตใจของแต่ละคน

ฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง: การรับประทาน Δ^9 - THC ขนาด 20 มิลลิกรัม จะทำให้มีอาการฤทธิ์ต่ออารมณ์ ความจำ การเคลื่อนไหว การรับรู้ และความรู้สึกตัว ที่สำคัญที่สุดได้แก่การเกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข (euphoria) ร่วมกับการรู้สึกผ่อนคลาย และง่วงนอนถ้าผู้ใช้คนเดียว แต่ถ้าอยู่เป็นกลุ่มความง่วงจะลดน้อยลง และกลายเป็นคนหัวเราะง่าย

ฤทธิ์ต่อจิตใจ : Δ^9 - THC ในขนาดที่สูงขึ้นยาสามารถทำให้เกิดอาการประสาทหลอน หลงผิด หวาดระแวง ความคิดสับสน การรับรู้เรื่องเวลาผิดปกติ เกิดความวิตกกังวล และอาการคลื่นไส้จะเกิดขึ้นแทนอาการเคลิบเคลิ้ม ถ้าขนาดยาสูงมากพอจะเกิดอาการผิดปกติทางจิตร้ายแรง ได้แก่ ประสาทหลอน สูญเสียการเป็นตัวของ

ตัวเอง และขาดความเข้าใจในเรื่องราวต่าง ๆ อาการเหล่านี้ อาจเกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด หรือหลังจากใช้ยาเป็นเวลา หลายเดือน

ฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือด : Δ^9 - THC ใน ขนาดต่ำถึงปานกลาง ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น อย่างสม่ำเสมอ ความดันโลหิตอาจลดลงเล็กน้อยหรือไม่เปลี่ยนแปลง ถ้าได้รับในขนาดสูงขึ้นจะเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อลุกขึ้นยืน (orthostatic hypotension) เยื่อตาแดงขึ้น กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีความอยากอาหารและกินอาหารได้เพิ่มขึ้น propranolol ซึ่งเป็น α_2 -adrenergic blocker ตัวหนึ่งและ clonidine ซึ่งเป็น α_2 - adrenergic agonist ทำให้ฤทธิ์ของ Δ^9 - THC ในการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจลดลง แต่ไม่มีผลต่อพฤติกรรม ฤทธิ์ในการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับระดับความเข้มข้นของ Δ^9 - THC ในเลือด

อาการทางร่างกายมีความสัมพันธ์เป็นอย่างดีกับ ระยะเวลาที่เกิดอาการทางจิตใจและระดับความเข้มข้นของ ยาในเลือด ฤทธิ์ที่เกิดจาก cannabinoid มีความแตกต่างกัน มาก ส่วนหนึ่งเกิดจากความแตกต่างของแต่ละคนในการ ทนต่อยา ซึ่งขึ้นอยู่กับการใช้ครั้งก่อน ๆ

2. ฤทธิ์ระยะยาว

เมื่อพิจารณาว่า cannabis เป็น social drug ตัวหนึ่ง ฤทธิ์ที่เกิดจากการใช้ cannabis เป็นระยะเวลานานจึงเป็น สิ่งที่น่าสนใจมากกว่าฤทธิ์ระยะสั้น จากการศึกษาถึง อันตรายของการสูบกัญชาเป็นประจำในประเทศที่มีการใช้ กัญชากันอย่างกว้างขวาง เช่น จาไมก้า และ คอสตาริกา พบว่าไม่มีความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น ทั้งจากผลการตรวจ ร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มบุคคลที่ สูบกัญชาเป็นประจำ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้สูบ การศึกษา THC ที่ขนาดสูง ๆ โดยการให้อาสาสมัคร รับประทาน THC ขนาดสูงถึง 210 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 30 วัน ทำให้อาสาสมัครเหล่านี้มีการฉีดยาเพิ่มขึ้นขณะ ทำการศึกษา และเมื่อหยุดยาอย่างทันทีทันใด ร่างกายจะ มีปฏิกิริยาการถอนยาเกิดขึ้น อาการอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่ม อัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่าปกติ ซึ่งตรง กันข้ามกับฤทธิ์ที่เกิดจากการใช้ยาแบบระยะสั้น (acute use) และอาการทางจิตประสาทหายไป เมื่อศึกษานานขึ้น โดย การให้อาสาสมัครใช้ cannabis โดยการสูบทานการรับ ประทาน THC เป็นเวลา 78 วัน ผลที่ได้จากการศึกษาครั้ง นี้ก็คือ ทำให้ค้นพบฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ

cannabis ฤทธิ์อื่น ๆ ได้แก่ ทำให้ระดับ testosterone ใน เลือดลดลง และหลอดลมแคบลง

การใช้กัญชาอย่างเรื้อรังในวัยรุ่นอาจทำให้การ พัฒนาทางด้านอารมณ์ถูกยับยั้ง การใช้ในผู้ป่วยโรคจิต และมีความผิดปกติของอารมณ์จะทำให้อาการรุนแรงขึ้น ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อคาดว่าอาจทำให้การพัฒนาเข้าสู่ วัยรุ่นช้า การสูบกัญชาเป็นเวลานานอาจทำให้ปอดอักเสบ และเป็นมะเร็งปอดได้ กัญชาอาจเป็นอันตรายต่อทารก ถ้าใช้ในขณะตั้งครรภ์ จึงควรหลีกเลี่ยง ไม่พบว่ามีผลต่อ การเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน

เภสัชจลนศาสตร์

การสูบกัญชาจะทำให้ THC บางส่วนหายไปกับ ควันทันทีลอยอยู่ในอากาศและที่หายใจออกมาจากบริเวณที่ เรียกว่า dead space ของทางเดินหายใจ มีปริมาณน้อยที่ สูญเสียไปเนื่องจากความร้อน โดยทั่วไปผู้สูบบังจะได้รับ THC ประมาณร้อยละ 23 การใช้ THC โดยวิธีรับประทาน จะถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหารเช่นกัน ค่า bioavailability แตกต่างกันได้ตั้งแต่ร้อยละ 2 - 12 ขึ้นอยู่กับรูปแบบของยา คิดเป็น 1/3 ของที่ได้จากการสูบ เมื่อมีการสูบ THC จะถูก ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้อย่างรวดเร็ว เห็นฤทธิ์ภายในไม่กี่นาที ถ้ากัญชามีความแรงต่ำ ฤทธิ์จะน้อยลงและสั้น น้อยครั้ง มากที่ฤทธิ์อยู่ได้นานเกินกว่า 2 - 3 ชั่วโมง ต่อการสูบ แต่ละครั้ง ผู้ใช้จึงต้องสูบต่อเนื่องกันเพื่อให้ได้ฤทธิ์ยาว นาน การใช้โดยวิธีรับประทานจะทำให้ระดับยาสูงสุดใน พลาสมาเกิดขึ้นช้าและเห็นฤทธิ์ช้าด้วย ต้องใช้เวลา 30 นาที ถึง 2 ชั่วโมง แต่ฤทธิ์อยู่ได้นานซึ่งขึ้นอยู่กับระดับความ เข้มข้นของยาในเลือด การสูบทำให้ระดับยาในพลาสมา ถึงระดับสูงสุดได้เร็วกว่า เหมือนกับการให้โดยวิธีฉีด เข้าเส้นเลือดดำ และได้ระดับยาสูงสุดมากกว่าการ รับประทาน^{3,4}

หลังจาก Δ^9 - THC เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น 11 - hydroxy - Δ^9 - THC อย่างรวดเร็ว โดยที่ยังมีฤทธิ์ เหมือนเดิม หลังจากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นสารที่มีความเป็น ขั้ว (polar) มากกว่า และไม่มีฤทธิ์ถูกขับถ่ายออกทาง ปัสสาวะและอุจจาระ หลังจากยาถึงระดับสูงสุดในพลาสมา ความเข้มข้นของทั้ง Δ^9 - THC และ 11 - hydroxy Δ^9 - THC จะลดลงอย่างรวดเร็ว ครั้งแรกภายในไม่กี่นาที แสดงว่าสารประกอบ lipophilic เหล่านี้มีกระจายเข้า สู่น้ำมันไขมันอีกครั้ง หลังจากนั้นความเข้มข้นของยาจะ ค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ ค่าครึ่งชีวิตของการขับถ่ายประมาณ

30 ชั่วโมง จึงทำให้มี Δ^9 - THC และสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ (metabolites) หลั่งเหลืออยู่ในพลาสมาของคนได้เป็นเวลาหลายวันหรือหลายสัปดาห์ และสามารถตรวจวัดได้ในปัสสาวะ กัญชาสามารถทำให้การเผาผลาญ barbiturates และ ethanol เปลี่ยนแปลงไป³

การนำไปใช้เพื่อการรักษา

เหตุที่ทำให้คนต้องใช้กัญชาไม่ใช่เพราะความรุนแรงที่ได้รับเพียงอย่างเดียว แต่บางครั้งก็มีการใช้เนื่องจากเหตุผลทางสุขภาพกายด้วย มีคนจำนวนมากที่เป็นต้อหิน และใช้กัญชาเพื่อทำให้การมองเห็นของพวกเขาดีขึ้น Joycelyn Elders⁵ ซึ่งเป็นทีมสัลยแพทย์ของประธานาธิบดีคลินตัน ประจำรัฐอาร์แคนซัส ได้สนับสนุนให้มีการใช้กัญชาในการรักษาโรคต่าง ๆ รวมทั้งต้อหินด้วย

ได้มีการพยายามนำกัญชาหรือ Δ^9 - THC และสารสังเคราะห์ไปประยุกต์ใช้เพื่อการรักษาหลายอย่าง แต่มีข้อจำกัดในเรื่องของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น สาร cannabinoids สังเคราะห์บางตัวอาจนำไปใช้เป็นยาบรรเทาปวด (analgesics) ยายับยั้งการชัก (anticonvulsants) ยาลดความดันลูกตาในการรักษาต้อหิน (glaucoma) โดยพบว่ายาสามารถลดความดันลูกตาได้เท่ากับ pilocarpine ซึ่งเป็นยาหยอดตาที่รู้จักกันดี และระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานกว่า และเพื่อทำให้มีผลข้างเคียงต่อจิตใจน้อยที่สุดจะต้องเตรียมยาให้อยู่ในรูปของยาใช้ภายนอก (topical preparation) เพราะการป้อนยาที่เยื่อตาจะทำให้ยาถูกดูดซึมผ่านเข้าไปในร่างกายได้น้อย

ในปี พ.ศ. 2528 คณะกรรมการอาหารและยา (FDA) ของสหรัฐอเมริกาได้ให้การยอมรับ THC ชนิดสังเคราะห์ว่าเป็นยายับยั้งอาการคลื่นไส้ (antinausea agent) สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็ง และในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2535 FDA ก็ได้ยอมรับยาชนิดเดียวกันนี้ว่าเป็นยารักษาอาการน้ำหนักตัวลดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคเอดส์ (AIDS) บางราย⁶ ในปัจจุบัน Δ^9 - THC และสารสังเคราะห์ชื่อ nabilone มีการนำมาใช้เป็นยาแก้อาเจียน (antiemetics) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รักษาด้วยเคมีบำบัดและไม่ตอบสนองยาแก้อาเจียนชนิดอื่น เช่นการใช้ cisplatin ซึ่งทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนรุนแรงมาก ไม่สามารถควบคุมด้วยยาแก้อาเจียนทั่วไปได้^{3,6}

อาการข้างเคียงที่ร้ายแรงที่สุดของ nabilone คือทำให้เสียบุคลิกภาพ และเกิดอาการระแวกใจโดยไม่มีสาเหตุ อาการข้างเคียงที่พบได้น้อยกว่า ได้แก่ มึนงง

เวียนศีรษะ ชีพ ปากแห้ง และกระสับกระส่าย

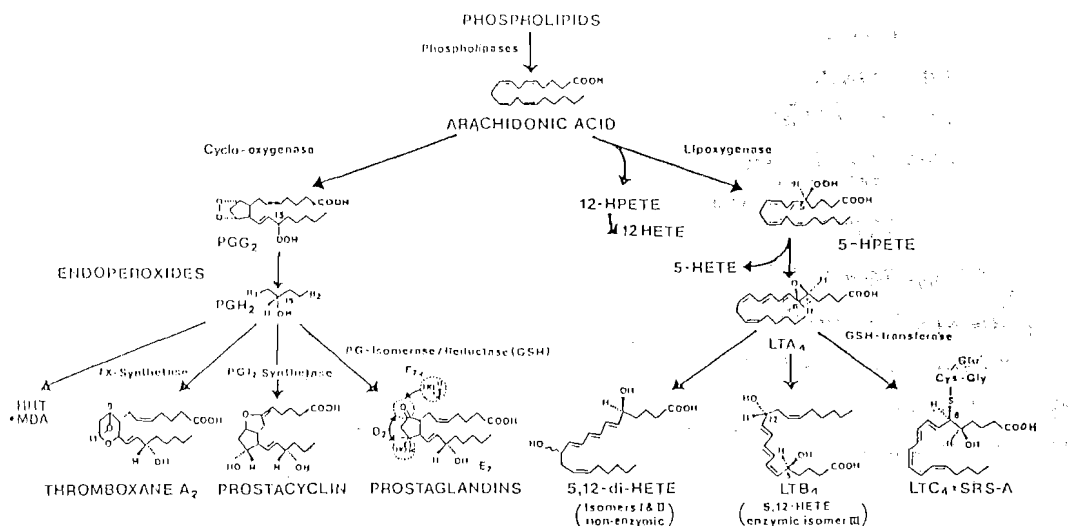
การค้นพบ Endogenous Cannabinoid

Endogenous cannabinoid ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2535 โดยกลุ่มของ William A Devane⁷ ซึ่งได้เริ่มต้นการศึกษาค้นคว้าในปี พ.ศ. 2531 เมื่อเขากำลังจะสำเร็จการศึกษาปริญญาเอกสาขาเภสัชวิทยา ที่ St. Louis University School of Medicine โดย Devane ซึ่งกำลังทำงานร่วมกับนักวิจัยทาง cannabinoid ชื่อ Allyn C Howlett ค้นพบว่าที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทมี receptor สำหรับจับกับ THC เมื่อมีการจับกันเกิดขึ้น THC จะทำให้ปฏิกิริยาต่าง ๆ ภายในเซลล์ถูกกระตุ้น จนกระทั่งได้เป็นฤทธิ์ที่ทำให้ผู้สูบกัญชา รู้สึกเคลิบเคลิ้ม การค้นพบ THC receptor ในสมองทำให้สรุปได้ว่าสมองของคนน่าจะมีการผลิตสารที่มีลักษณะคล้ายกัญชา (marijuana - like substance) เพราะเป็นไปไม่ได้ที่คนจะสร้าง receptor ที่จำเพาะเจาะจงขึ้นมาเพื่อรอคอย THC จากภายนอก ดังนั้นการค้นพบในปี พ.ศ. 2531 นี้จึงทำให้ทั่วโลกพยายามที่จะสืบหาสารที่มีลักษณะคล้ายกัญชา หรือ THC นั้น

หลังจาก Devane สำเร็จปริญญาเอกแล้ว เขายังคงทำการวิจัยต่อไป โดยทำงานร่วมกับ Raphael Mechoulam นักเคมีแห่ง Hebrew University ซึ่งเป็นผู้ค้นพบโครงสร้างทางเคมีของ THC เขาสังเคราะห์ยาขึ้นมามากตัวหนึ่งให้มีโครงสร้างทางเคมีคล้าย THC⁷ และติดฉลากด้วยรังสี (radioactive THC - like drug) เอาไว้ เพื่อใช้เป็นตัวบอกตำแหน่ง (marker) ขณะศึกษาเซลล์สมอง และทำหน้าที่เหมือนเป็นยาจับกับ THC receptor เขาพบว่ายาดังนั้นสามารถจับกับ THC receptor ได้ลงตัวพอดี หลังจากนั้นเขาพยายามศึกษาสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในสมองเป็นพัน ๆ ชนิด เพื่อให้ได้สารที่สามารถทำหน้าที่จับกับ THC receptor แทน radioactive THC ได้ โดยเริ่มด้วยการใช้สมองของหนู ซึ่งเป็นงานที่ยุ่งยากมากเพราะเป็นการแยกสารออกทีละชนิด แต่ในที่สุดก็ประสบความสำเร็จ เมื่อค้นพบสารตัวหนึ่งในสมองที่สามารถจับกับ THC receptor ได้ดีเยี่ยมและสามารถยับยั้งโมเลกุลของ THC สังเคราะห์ไม่ให้จับกับ receptor ได้ด้วย ซึ่งแสดงว่าสารตัวนั้นเป็น endogenous ligand 2 ปีต่อมา ก็สามารถสกัดได้เป็นสารประกอบบริสุทธิ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสคล้ายน้ำมัน การใช้เทคนิค mass spectrometry ทำให้ทราบถึงโครงสร้างทางเคมีของสารชนิดนั้น Devane ได้ตั้งชื่อสารนั้นว่า anandamide ซึ่งแปลว่า internal bliss

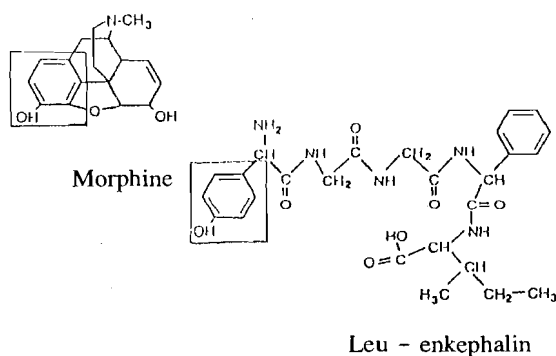
สารดังกล่าวมีคุณสมบัติเป็น fat - soluble เหมือน THC มีโครงสร้างง่ายกว่า โดยสารนี้ได้มาจาก arachidonic acid ซึ่งเป็นกรดไขมันที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ มีโครงสร้างเป็น carboxylic acid ที่มีคาร์บอน 20 ตัว และเป็นจุดเริ่มต้นในการเกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ ทางชีวเคมีแบบ cascade แขนงหนึ่งของปฏิกิริยาเหล่านี้ทำให้มีการสังเคราะห์ leukotrienes

ซึ่งเป็นสารสำคัญในกระบวนการอักเสบ ส่วนอีกแขนงหนึ่งทำให้ได้สารพวก prostaglandins ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด Devane เชื่อว่ามีอีกแขนงหนึ่งที่จะนำไปสู่การสังเคราะห์ anandamide แต่ยังไม่สามารถระบุลงไป cascade นี้ได้ (รูปที่ 2) ⁵

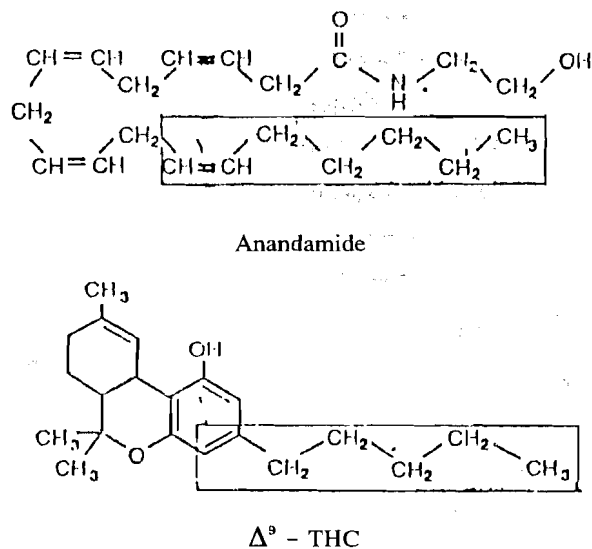


รูปที่ 2 แสดง cascade ของ arachidonic acid ที่ Devane เชื่อว่ามีอีกแขนงหนึ่งที่น่าไปสู่การสังเคราะห์ anandamide

ปัญหาที่ว่า anandamide เป็นสารในร่างกายที่เทียบได้เท่ากับ THC จริงหรือไม่ ไม่ใช่เป็นสิ่งสำคัญเพราะ alkaloids พวก heroin และ morphine ก็มีหน้าที่แตกต่างจาก endogenous opiate เช่นกัน (รูปที่ 3 และ 4) ⁸



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ morphine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของฝิ่น และโครงสร้างของ leu - enkephalin ซึ่งเป็นสารที่ร่างกายสังเคราะห์ขึ้นโดยธรรมชาติ โครงสร้างทางเคมีของสารทั้งสองไม่เหมือนกัน ยกเว้นตำแหน่งที่สารทั้งสองจับกับ receptor (ในสี่เหลี่ยม)



รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ anandamide เปรียบเทียบกับ Δ9 - THC ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ของกัญชา ในทำนองเดียวกันกับคู่ของ morphine และ enkephalin จะเห็นว่าโครงสร้างทางเคมีของสาร 2 ชนิดไม่เหมือนกัน ยกเว้นส่วนที่จับกับ receptor (ในสี่เหลี่ยม)

กลุ่มของ Devane ไม่ได้หยุดการศึกษา anandamide แต่เพียงเท่านั้น หลังจากที่ได้แสดงให้เห็นว่าสารตัวใหม่นี้จับกับ THC receptor ได้แล้ว ก็ได้พยายามที่จะพิสูจน์ให้เห็นว่า anandamide สามารถกระตุ้น receptor และทำให้เกิดฤทธิ์เหมือนกับฤทธิ์ของ THC ดังนั้น Devane และคณะจึงทำการทดลองในหนูถีบจักร (mice) เริ่มด้วยการศึกษาการออกฤทธิ์ต่อ vas deferens ด้วยความรู้ที่ว่า vas deferens จะหดตัวเมื่อถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าและ THC สามารถยับยั้งการตอบสนองที่เรียกว่า twitch response นี้ได้ ผลการศึกษาพบว่า anandamide มีฤทธิ์เหมือน THC ในการขัดขวางการหดตัวของ vas deferens⁷ การค้นพบนี้เป็น การสนับสนุนว่า anandamide ออกฤทธิ์เหมือน THC แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า anandamide และ THC เป็นตัวเดียวกัน เพราะมียาอีกหลายชนิดที่ให้ฤทธิ์เหมือนกัน

การศึกษา anandamide ยังคงดำเนินต่อไปอย่างต่อเนื่อง เมื่อไม่นานมานี้ Chris Felder และ Eileen Briley ซึ่งเป็นผู้ร่วมงานอีกกลุ่มหนึ่งของ Devane มีหลักฐานชี้ว่า anandamide ทำงานเหมือนกับเป็น THC ของร่างกาย พวกเขาได้สร้างแบบจำลองสำหรับศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาต่อเซลล์ร่างกายของสารตัวนี้ โดยใช้ยีนของคนที่มีรหัส (codes) สำหรับสร้าง THC receptor เข้าไปในเซลล์ของหนู hamster แล้วนำเซลล์ของหนูที่มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นมาทดลองกับ THC พบว่าระดับ cyclic AMP ซึ่งเป็นสารเคมีที่สำคัญตัวหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาหลายอย่างในเซลล์มีปริมาณลดลง ซึ่งไม่เกิดขึ้นกับเซลล์ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขึ้น และเมื่อนำไปทดลองกับ anandamide ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน แต่ผลที่เกิดจาก anandamide มีฤทธิ์อ่อนกว่า THC

เมื่อเปรียบเทียบกับ THC ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า anandamide มีฤทธิ์ต่อจิตใจของคนอย่างไร Devane กล่าวว่า anandamide ขนาดต่ำที่เกิดขึ้นในร่างกายโดยธรรมชาติ อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ ความจำ ความเจ็บปวด การเคลื่อนไหว และหน้าที่อื่น ๆ ปฏิกิริยาที่สมองมีต่อภูมิต้านทานอาจช่วยอธิบายบทบาทของ anandamide ได้ Michael J Brownstein พบว่าสุนัขที่ได้รับ THC ในขนาดสูงจะมีอาการโง่เขลาเหมือนเมาเหล้า ซึ่งแสดงว่าถ้ามีความบกพร่องของ anandamide หรือที่ receptor อาจทำให้เกิดอาการผิดปกติบางอย่างที่แสดงว่ามีการสูญเสียการเคลื่อนไหวดังเช่นนักวิทยาศาสตร์บางคนตั้งข้อสมมุติฐานว่า anandamide อาจมีบทบาทในการทำให้เกิดความผิดปกติที่เรียกว่า Huntington's chorea ซึ่งเป็นโรคทางกรรมพันธุ์

ที่ร้ายแรงชนิดหนึ่งที่กล้ามเนื้อเสียการควบคุม แต่ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับความเกี่ยวข้องนี้ อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลเบื้องต้นชี้ว่าคนที่ เป็น Huntington's chorea มี THC receptor หายไปจำนวนมากในระยะแรกของโรค จากงานวิจัยของ Herkenham⁹ ทำให้รู้ตำแหน่ง THC receptor ในสมองของคน เขาพบว่า มี THC receptor อยู่เป็นจำนวนมากในสมองบริเวณ substantia nigra ซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหว และพบ receptor นี้ น้อยมากใน brain stem ซึ่งเป็นส่วนของสมองที่ทำหน้าที่สนับสนุน (life - support functions) anandamide อาจมีบทบาทควบคุมความอยากอาหารของคน เพราะผู้ใช้กัญชาเป็นประจำบอกว่ายาทำให้เกิดความรู้สึกอยากเคี้ยว และนักวิทยาศาสตร์ก็รู้ความจริงแล้ว THC สามารถกระตุ้นให้เกิดความต้องการ glucose ซึ่งแสดงว่า anandamide เกี่ยวข้องกับการควบคุมความอยากอาหาร

จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมาจะเห็นว่าการวิจัย anandamide เริ่มด้วยการค้นพบ THC receptor ซึ่งเรื่องราวเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกับการศึกษา opiate โดยเมื่อสิบกว่าปีมาแล้วนักประสาทวิทยาได้ค้นพบ endorphins และ enkephalins ซึ่งเป็นสารประกอบที่ผลิตโดยสมองของคน มีลักษณะคล้ายฝิ่น และมีหลักฐานชี้ว่ามี opiate receptors อยู่ในร่างกายอย่างน้อยสามชนิด ได้แก่ mu (μ), kappa (κ) และ delta (δ) การศึกษาโครงสร้างของ receptor เพิ่งประสบความสำเร็จเมื่อปี พ.ศ. 2535 โดยนักเคมีชื่อ Christopher J Evans¹⁰ แห่ง California University และคณะ โดยได้ทำการศึกษา messenger RNA ที่เป็นตัวนำข้อมูลทางยีนสำหรับสร้าง opiate receptor ชนิดหนึ่ง พบว่า messenger RNA สำหรับ opiate receptor มีน้อยมาก และทำการแยกออกมาได้ยาก เมื่อได้ messenger RNA ออกมาแล้วก็สามารถรู้ลำดับของกรดอะมิโนที่ประกอบกันเป็น receptor ได้ พวกเขาค้นพบโครงสร้างของ delta opiate receptor ซึ่งเป็น receptor ที่จับกับ enkephalins และหวังว่าในอนาคตจะได้ค้นพบโครงสร้างของ opiate receptor ชนิดอื่น ๆ อีก ซึ่งถ้าเป็นเช่นนั้นจะทำให้สามารถพัฒนาตัวใหม่ออกมาใช้ได้ บางทีอาจได้ยาที่มีฤทธิ์เฉพาะบรรเทาความเจ็บปวดโดยไม่มีอาการข้างเคียง

ทั้ง opiate receptor และ THC receptor เป็นกลุ่มของโปรตีนที่ทำงานโดยผ่านโมเลกุลที่เรียกว่า G-protein เมื่อ opiate หรือยาคล้าย THC จับกับ receptor บนผิวด้านนอกของเซลล์ทำให้มีการกระตุ้นเกิดขึ้น receptor เกิดปฏิกิริยาต่อ G-protein ภายในเซลล์ ซึ่งเป็นกระบวนการ

ที่จะนำไปสู่การเกิด cascade ของปฏิกิริยาทางชีวเคมี และความรู้สึกเคลิบเคลิ้ม¹¹ การค้นพบ endogenous ligand และยีนสำหรับ receptor เป็นเครื่องมือสำคัญสำหรับนักวิจัยเพราะเป็นแนวทางในการศึกษาโครงสร้างที่สมบูรณ์ของ receptor ของยาในกลุ่ม opiate และ marijuana นอกจากนี้ยังทำให้เกิดความเข้าใจถึงบทบาทของ receptor ในสมองดีขึ้น ได้รู้การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นขณะมีการติดยา และจะสามารถพัฒนาใหม่ให้ออกฤทธิ์ได้เจาะจงมากยิ่งขึ้นในเรื่องราวของ opiate และ marijuana ยังมีสิ่งหนึ่งขาดหายไป เป็นที่รู้กันมาประมาณ 15 ปีแล้วว่า endogenous ligand สำหรับ opiate receptor ได้แก่ endorphins และ enkephalins แต่ยีนของ receptor ยังไม่ชัดเจน ในกรณีของ marijuana นั้น THC receptor ถูกค้นพบเมื่อ 2 - 3 ปีที่แล้ว แต่ยังไม่รู้จัก endogenous ligand ในปัจจุบันความรู้ที่ขาดหายไปกำลังถูกเติมให้เต็มเมื่อมีการค้นพบโครงสร้างของ opiate receptor โดยคณะของ Evans ในปี พ.ศ. 2535 และในเวลาใกล้เคียงกัน คณะของ Devane ก็ได้ค้นพบ endogenous ligand ของ THC receptor ทั้ง ๆ ที่ในช่วงก่อนปี พ.ศ. 2531 นักวิจัยหลายคนคิดว่า THC ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ละลายได้ในไขมันอาจไม่ได้ทำงานโดยอาศัย receptor เลย แต่อาจทำงานโดยการแทรกตัวเองเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์โดยตรง Solomon Snyder แห่ง Johns Hopkins University ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการค้นพบ opiate receptor กล่าวว่า การค้นพบ endogenous cannabinoid ในสมองจัดว่าเป็นความก้าวหน้าครั้งยิ่งใหญ่ เพราะเป็นแนวทางในการศึกษาชนิดของเซลล์ประสาทที่ผลิต anandamide ในระบบประสาทส่วนกลาง ในปัจจุบันเราสามารถศึกษา receptor ได้ แต่ยังไม่มียาที่ศึกษาเซลล์ประสาทที่ผลิตสารสำหรับจับกับ receptor นั้น นอกจากนี้การค้นพบ anandamide ยังเป็นแรงผลักดันให้พยายามหาหาใหม่ที่มีฤทธิ์รักษา (therapeutic effect) ของกัญชา ได้แก่ฤทธิ์ในการยับยั้งความเจ็บปวด ลดความดันโลหิต แก้อาการคลื่นไส้ และลดความดันโลหิตในผู้ป่วยต้อหิน โดยไม่ทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้ม Pfizer ซึ่งเป็นบริษัทผลิตยาขนาดใหญ่แห่งหนึ่ง ได้พยายามผลิตยาดังกล่าวแต่ยังไม่สามารถทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแยกออกจากกันได้ ฤทธิ์เหล่านั้นอาจไม่สามารถแยกออกจากกันได้จริง ๆ ถ้าฤทธิ์ทั้งหมดเกิดจาก cannabinoid receptor เพียงชนิดเดียว แต่นักวิจัยหลายคนเชื่อว่ามียาที่มีฤทธิ์อื่นที่เกี่ยวข้องอยู่ด้วย cannabinoid สังเคราะห์ตัวใหม่ที่มีลักษณะคล้าย anandamide อาจมีส่วนช่วยในการค้นพบ

THC receptor ชนิดอื่นและช่วยในการพัฒนาที่จะเข้าไปจับด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharm Rev* 1986 ; 38 : 1 - 20.
2. Grinspoon L. Marijuana reconsidered. Cambridge : Harvard University Press, 1971 : 218 - 30.
3. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. In : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York : Pergamon Press, 1990 : 549 - 53.
4. Hollister L. Drug abuse. In : Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. 3rd ed. California : Appleton & Lange, 1987 : 350 - 61.
5. Fackelmann KA. Marijuana and the brain. *Science News* 1993 ; 143 : 88 - 9, 94.
6. McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, et al. Efficacy of tetrahydrocannabinol on patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 1988 ; 6 : 243 - 6.
7. Devane WA et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992 ; 258 : 1946 - 9.
8. Barinaga M. Pot, Heroin unlock new areas for neuroscience. *Science* 1992 ; 258 : 1882 - 4.
9. Weiss R. Marijuana's brain receptors mapped. At the 18th annual meeting of the Society for Neuroscience, Toronto, *Science News* 1988 ; 134 : 350.
10. Evan CJ, Keith DE Jr, Morrison H, et al. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992 ; 258 : 1952 - 5.
11. Vogel Z, Barg J, Levy R, et al. Anandamide, a brain endogenous compound, interacts specifically with cannabinoid receptors and inhibits adenylate cyclase. *J Neurochem* 1993 ; 61 : 352 - 5.