

## Endocannabinoid System

วิมล พันธุ์เวทย์

สาขาวิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Corresponding author: wimon@swu.ac.th

### บทคัดย่อ

Endocannabinoid system (ECS) เป็นระบบทางสรีรวิทยาที่พบทั่วไปในร่างกาย ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบส่วนปลาย โดย ECS มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการกินอาหาร น้ำหนักตัว และกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกาย ทั้งนี้เพื่อรักษาสมดุลของพลังงานในร่างกาย endocannabinoids หรือ endogenous cannabinoids หมายถึง สารที่ร่างกายสร้างขึ้นและสามารถจับกับ cannabinoid receptor (CB receptor) ซึ่ง endocannabinoids ที่สำคัญในร่างกาย ได้แก่ anandamide (arachidonylethanolamide; AEA) และ 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG) ECS มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมสมดุลของพลังงานในร่างกาย ผ่านทางการควบคุมของระบบประสาทส่วนกลางต่อการกินอาหาร และผ่านทางการควบคุมของระบบส่วนปลายต่อการสร้างไขมัน การจับของ endocannabinoid ที่ CB1 receptor ในระบบประสาทส่วนกลางจะมีบทบาทต่อการควบคุมการกินอาหาร ความอ้วน ความเจ็บปวด ความจำ การติดยา และการเคลื่อนไหว นอกจากนี้ การจับของ endocannabinoid ที่ CB1 receptor ที่อวัยวะรอบนอก เช่น ตับ กล้ามเนื้อ ทางเดินอาหาร เนื้อเยื่อไขมัน และ Islets of Langerhans ของตับอ่อน มีบทบาทต่อการควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันและกลูโคส เพื่อรักษาสมดุลของพลังงานในร่างกาย ในขณะที่การจับของ endocannabinoid ที่ CB2 receptor ในระบบภูมิคุ้มกัน ไม่มีบทบาทควบคุมการกินอาหาร แต่มีผลควบคุมการหลั่ง cytokine ในระบบภูมิคุ้มกัน ผลการทดลองทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์แสดงความสัมพันธ์ของภาวะอ้วนกับการทำงานที่มากเกินไปของ ECS โดยพบ ECS ที่ผิดปกติในภาวะน้ำตาลในเลือดสูงด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีปริมาณ endocannabinoids ใน serum สูงกว่าผู้ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ ภาวะ ECS ทำงานมากเกินไปไม่เพียงแต่กระตุ้นการสะสมไขมันในเซลล์ไขมัน แต่ยังสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน glucose intolerance ระดับ triglycerides ในเลือดสูง อีกทั้งระดับ HDL-C ในเลือดต่ำ ซึ่งทั้งหมดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่การเกิด cardiometabolic diseases

คำสำคัญ: endocannabinoid system, endocannabinoid, cannabinoid receptor, cardiometabolic risk factors

*Thai Pharm Health Sci J 2009;4(1):84-93<sup>§</sup>*

### บทนำ

ประเทศกำลังพัฒนาและประเทศในแถบเอเชียมีความชุกของกลุ่มโรค cardiometabolic diseases ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) รวมทั้งโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มสูงมาก ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยส่งเสริมหลายประการ เช่น พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม การดำเนินชีวิตของประชากรเหล่านี้ ทั้งนี้ มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงหลายประเภทที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งนี้ **cardiometabolic risk factors (CMRs)**<sup>1-3</sup> หมายถึง กลุ่มของปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เช่น

ความดันโลหิตสูง ภาวะอ้วน การสูบบุหรี่ ปัจจัยทางพันธุกรรม อายุ เพศ ประวัติครอบครัว ตลอดจนปัจจัยที่เป็น proinflammatory state เช่น ระดับ C-reactive protein (CRP) ในเลือดสูง และ prothrombotic state เช่น ระดับ PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) ในเลือดสูง ดังแสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 1 ทั้งนี้ CMRs มิได้หมายถึงเฉพาะปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เท่านั้น แต่ยังรวมถึงการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางสรีรวิทยาต่าง ๆ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าวด้วย เช่น ภาวะการดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันที่ผิดปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) และ tri-

<sup>§</sup> 14<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

glycerides ในเลือดสูง อีกทั้งระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในเลือดต่ำ และจากการศึกษาวิจัยในปัจจุบัน เชื่อว่าการทำงานที่มากเกินไปของ endocannabinoid system หรือ ECS มีความสัมพันธ์กับภาวะอ้วน โดยเฉพาะอ้วนบริเวณพุง (abdominal obesity)

ภาวะดื้อต่ออินซูลินเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม และสาเหตุภายนอก เช่น ความอ้วน และอายุที่มากขึ้น เมื่อเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินขึ้นจะพบความผิดปกติของไขมันในเลือด ความดันโลหิตสูง และระดับน้ำตาลในเลือดสูงร่วมด้วย ซึ่งภาวะอ้วนโดยเฉพาะอ้วนบริเวณพุงเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ทั้งนี้เนื่องจากการที่เซลล์ไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้นและมีขนาดใหญ่ขึ้น จะทำให้มีการหลั่ง mediators ต่าง ๆ จากเซลล์ไขมันสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น เช่น non-esterified fatty acids (NEFA), cytokines และ PAI-1 เป็นผลให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ในภาวะอ้วน จะพบว่าระดับฮอร์โมน adiponectin ในเลือดลดลง ซึ่งระดับ adiponectin ในเลือดที่ต่ำจะสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลินด้วย

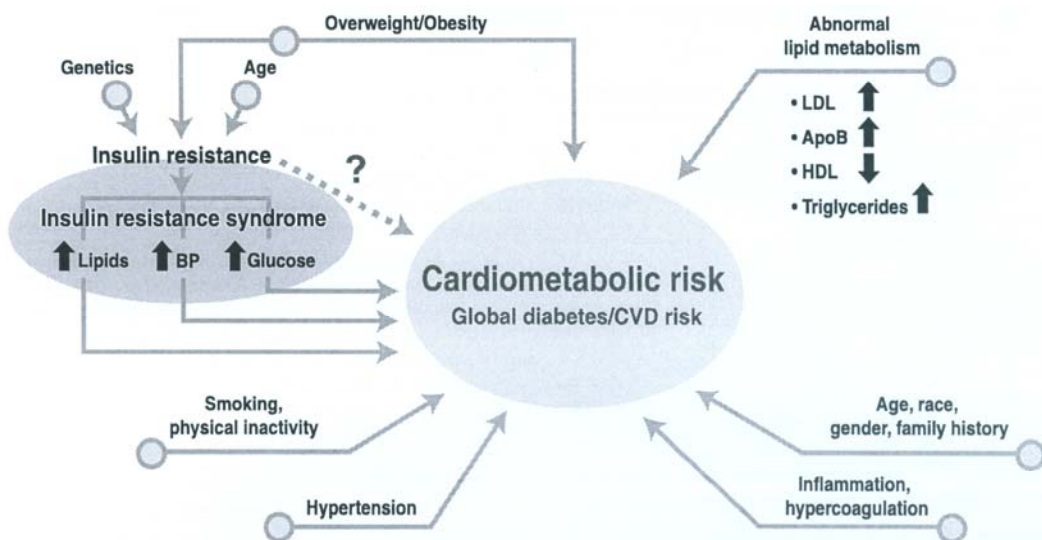
ดังนั้น การป้องกันและรักษาโรคดังกล่าวจึงมุ่งเน้นไปที่การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม การดำเนินชีวิตเป็นอันดับแรก โดยการลดน้ำหนัก การออกกำลังกาย และปรับเปลี่ยนอาหารที่รับประทาน มีรายงานการศึกษาวิจัยหลายการศึกษาที่ชี้ชัดว่าการลดน้ำหนักโดยเฉพาะการลดไขมันบริเวณพุง (abdominal

fat) เป็นกุญแจสำคัญในการลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าว

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและเมแทบอลิก (Cardiometabolic risk factors)\*

ปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและเมแทบอลิก ตามคำจำกัดความของกลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome)	ปัจจัยเสี่ยงทางหัวใจและเมแทบอลิกอื่น ๆ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevated blood pressure</li> <li>• Abdominal adiposity</li> <li>• Low HDL-C</li> <li>• Elevated triglycerides</li> <li>• Elevated blood glucose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Smoking</li> <li>• Physical inactivity</li> <li>• Elevated LDL-C</li> <li>• Inflammatory markers</li> <li>• Insulin resistance</li> <li>• Age</li> <li>• Race</li> <li>• Gender</li> <li>• Family history</li> </ul>

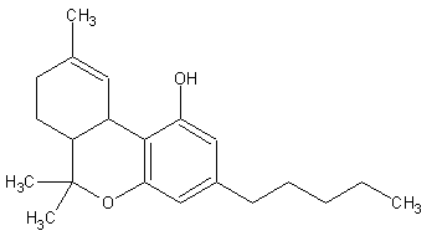
\* จาก Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497<sup>1</sup>



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของ cardiometabolic risk factors ต่าง ๆ (แหล่งที่มา: Aronne. Baylor College of Medicine 2007;1:1-8.)<sup>3</sup>

## Endocannabinoid system (ECS)

ช่วงหลายศตวรรษที่ผ่านมาทราบกันว่าสารที่ได้จากกัญชา (marijuana หรือ *Cannabis sativa*) มีฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหาร (orexigenic effect) ต่อมาในปี ค.ศ.1964 จึงเริ่มมีการศึกษาวิจัยเพื่อสกัดหาสารสำคัญที่มีฤทธิ์ดังกล่าว และพบว่า  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) ดังมีสูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 2 เป็นสารสำคัญจาก *C. sativa* จึงทำให้เกิดความพยายามที่จะศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารดังกล่าว หลังจากนั้นในช่วงปี ค.ศ.1990 - 1995 ก็มีการค้นพบ cannabinoid receptor และ สารในร่างกายมนุษย์ที่มีฤทธิ์คล้าย  $\Delta^9$ -THC เรียกว่า endocannabinoids ตามมา<sup>4,5</sup>



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol<sup>5</sup>

ECS เป็นระบบทางสรีรวิทยาที่พบทั่วไปในร่างกาย ทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) และระบบส่วนปลาย (peripheral system) โดย ECS มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการกินอาหาร น้ำหนักตัว และกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกาย ทั้งนี้เพื่อรักษาสมดุลของพลังงานในร่างกาย นอกจากนี้ ECS ยังมีบทบาทเกี่ยวกับการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด ควบคุมการเคลื่อนไหว การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และการตอบสนองต่อการอักเสบ<sup>6,7</sup>

เมื่อกล่าวถึง ECS องค์ประกอบที่เกี่ยวข้องกัน ได้แก่ cannabinoid receptors, endocannabinoids, cannabinoid agonists และ antagonists ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

### Cannabinoid receptor

Cannabinoid (CB) receptors จัดเป็น G-protein coupled receptor (GPCR) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 472 ตัว โดยพบ CB receptor ที่เซลล์เมมเบรน โดยมีส่วนของสายกรดอะมิโนที่ผ่านเมมเบรน 7 ครั้ง หรือที่เรียกว่า seven-transmembrane-spanning (heptahelical) receptor โดยมี N-terminal อยู่ภายนอกเซลล์ และ COOH-terminal อยู่ภายในเซลล์<sup>7</sup>

การถ่ายทอดสัญญาณ (signal transduction) ที่เกิดขึ้นหลังจากการจับของ endocannabinoids ที่ CB receptor จะอาศัย Gi/o proteins ทำให้มีผลยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาทจากเซลล์ประสาทบริเวณ presynaptic หรือกระตุ้น mitogen-activated protein kinase signaling ซึ่งมีผลกระตุ้นการ expression ของ transcription factor<sup>4,7</sup>

### ชนิดของ CB receptors

CB receptors สามารถแบ่งได้ 2 ชนิด คือ CB1 receptor และ CB2 receptor ซึ่งมีบทบาทหน้าที่ดังต่อไปนี้

#### 1. CB1 receptor<sup>7</sup>

เป็น receptor ที่พบและกระจายอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง โดยจะพบมากบริเวณต่าง ๆ ของสมอง ได้แก่ hippocampus, basal ganglia, cerebral cortex, cerebellum, limbic system และ hypothalamus ซึ่ง CB1 receptor ในระบบประสาทส่วนกลางมีบทบาทต่อการควบคุมการกินอาหาร ความอิม ความเจ็บปวด ความจำ การติดยา และการเคลื่อนไหว

นอกจากนี้ CB1 receptor ยังพบได้ที่อวัยวะรอบนอก (peripheral tissues) ได้แก่ ตับ กล้ามเนื้อ ทางเดินอาหาร เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissues) และ Islets of Langerhans ของตับอ่อน ซึ่ง CB1 receptor ที่อวัยวะรอบนอกดังกล่าวมีบทบาทต่อการควบคุมเมแทบอลิซึมของไขมันและกลูโคส เพื่อรักษาสมดุลของพลังงานในร่างกาย

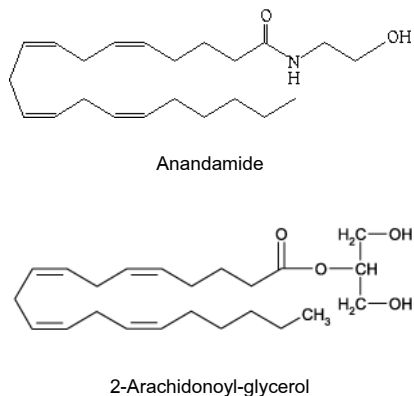
#### 2. CB2 receptor<sup>7</sup>

เป็น receptor ที่พบมากในระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ lymphoid tissues, peripheral macrophages และ blood cells ซึ่ง CB2 receptor ไม่มีบทบาทในการควบคุมการกินอาหาร แต่จะมีบทบาทต่อการควบคุมการหลั่ง cytokine ในระบบภูมิคุ้มกัน

### Endocannabinoids (endogenous cannabinoids)<sup>5,7</sup>

Endocannabinoids หมายถึง สารที่ร่างกายสร้างขึ้นและสามารถจับกับ CB receptor หรือเรียกว่า CB endogenous ligand ซึ่งสารในกลุ่ม endocannabinoids ที่สำคัญในร่างกาย ได้แก่ anandamide (arachidonyl ethanolamide;

AEA) และ 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG)<sup>5,7</sup> ซึ่งมีสูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 3



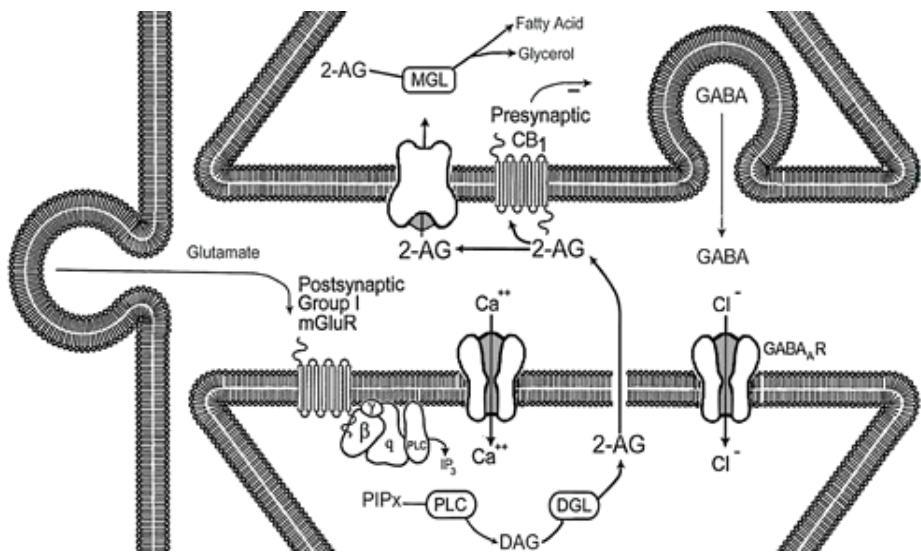
รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของสารกลุ่ม endocannabinoids ได้แก่ anandamide และ 2-arachidonoyl-glycerol<sup>5</sup>

**การสร้าง การหลั่ง การออกฤทธิ์ การเก็บกลับ และการทำลายของ endocannabinoids<sup>7,8</sup>**

Endocannabinoids เป็นสารที่สร้างจาก phospholipids ที่พบในเซลล์เมมเบรนในร่างกาย ดังนั้น endocannabinoids จึง

มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีมาก ไม่สามารถถูกเก็บใน vesicle เหมือนกับฮอร์โมนหรือสารสื่อประสาทชนิดอื่น จากการศึกษพบว่า การสร้างและหลั่ง endocannabinoids นั้นจะขึ้นอยู่กับความต้องการของร่างกายโดยไม่มีการสร้างแล้วสะสมไว้ ส่วนปัจจัยที่พบว่า มีผลต่อการสร้างและการหลั่ง endocannabinoids ได้แก่ glucocorticoid มีผลกระตุ้นการสร้าง endocannabinoids ใน hypothalamus ในขณะที่ leptin มีผลลดการหลั่ง endocannabinoids ใน hypothalamus<sup>7</sup>

Endocannabinoids จะถูกสร้างและหลั่งออกจากเซลล์ประสาทบริเวณ postsynaptic (รูปที่ 4) จากการกระตุ้นโดย membrane depolarization หรือการเพิ่มขึ้นของ intracellular Ca<sup>2+</sup> ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น postsynaptic receptor บางชนิด เช่น D<sub>2</sub> receptor, และ receptors ของ glutamate เช่น NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor จากนั้น endocannabinoids ที่หลั่งออกมาจาก postsynaptic จะแพร่ย้อนกลับไปยังการหลั่งของสารสื่อประสาทจาก presynaptic เช่น ลดการหลั่ง GABA (gamma-aminobutyric acid) และ glutamate ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น inhibitory neurotransmitter และ excitatory neurotransmitter ตามลำดับ



รูปที่ 4 การสร้าง การหลั่ง และการออกฤทธิ์ของ endocannabinoids (จาก Hohmann and Suplita. AAPS Journal 2006;8:E693-E708.)<sup>9</sup>

จากการที่ endocannabinoids ถูกสร้างและหลั่งออกจาก เซลล์ประสาทบริเวณ postsynaptic แต่ไปออกฤทธิ์ที่บริเวณ presynaptic ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่า endocannabinoids มี คุณสมบัติเป็น retrograde messenger<sup>7,8</sup>

จากนั้น endocannabinoids จะถูกเก็บกลับ (uptake) เข้าสู่ เซลล์ หรือถูกทำลายอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะทำให้ endocannabinoid signaling สิ้นสุดลง โดยทั่วไป endocannabinoids สามารถถูกเก็บกลับเข้าสู่เซลล์ โดย endocytic process ใดๆก็ตาม พบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของ AEA ถูกเก็บกลับ โดย caveola/lipid raft related process สำหรับการทำลาย นั้น พบว่า endocannabinoids ถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดย เอนไซม์ fatty acid amide hydrolase (FAAH) ได้เป็น fatty acid และ glycerol<sup>7</sup>

### บทบาทและหน้าที่ของ ECS

จากการศึกษาวิจัยพบว่า ECS มีบทบาทสำคัญต่อหน้าที่ ทางสรีรวิทยาต่าง ๆ ในร่างกาย ไม่เพียงแต่มีบทบาทสำคัญใน ระบบประสาทส่วนกลางเท่านั้น แต่ยังคงมีบทบาทในระบบ ประสาทอัตโนมัติ ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบ ทางเดินอาหาร และระบบสืบพันธุ์ ซึ่งในบทความนี้จะเน้น เฉพาะบทบาทของ ECS ในการควบคุมสมดุลของพลังงานใน ร่างกาย ผ่านทางการควบคุมของระบบประสาทส่วนกลางต่อ การกินอาหาร และผ่านการควบคุมของระบบส่วนปลาย ต่อการสร้างไขมัน (รูปที่ 5 - 6) ดังนี้

#### 1. การควบคุมการกินอาหาร (food intake)<sup>7, 9-12</sup>

ในสมองโดยเฉพาะที่ hindbrain, midbrain และ hypothalamus มีบทบาทต่อการควบคุมการกินอาหารผ่าน ทางสารสื่อประสาทต่าง ๆ ได้แก่ dopamine, norepinephrine, serotonin และ endogenous opioids<sup>7</sup> รวมทั้ง neuropeptides ต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 5 ซึ่ง neuropeptides ที่มีผลกระตุ้น การกินอาหาร (orexigenic effect) ได้แก่ neuropeptides Y (NPY), agouti-related protein (AGRP), melanin-concentrating hormone (MCH) และ orexin ส่วน neuropeptides ที่มีผลลดการกินอาหาร (anorexigenic effect) ได้แก่ corticotrophin-releasing hormone (CRH), pro-

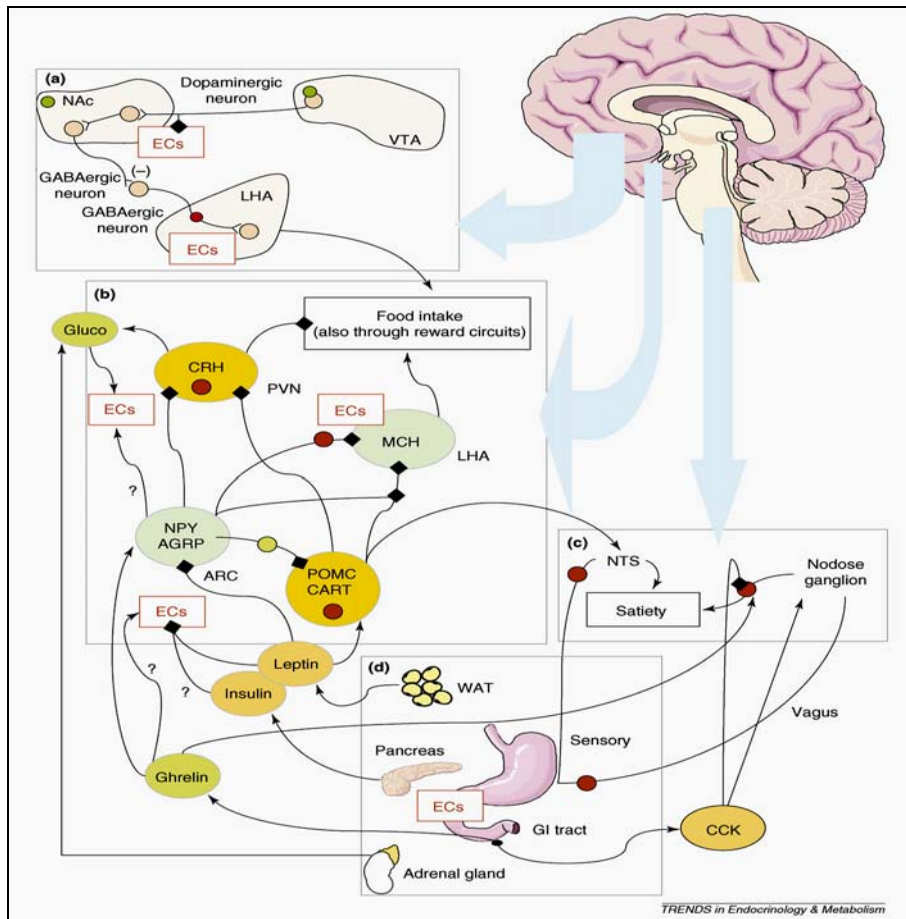
opiomelanocortin (POMC), cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) และ leptin<sup>11</sup>

จากที่กล่าวข้างต้นว่า endocannabinoids ออกฤทธิ์ที่ CB1 receptor มีผลลดการหลั่ง GABA จึงทำให้การกินอาหารยังคง ดำเนินต่อไป ซึ่งสอดคล้องกับการที่พบว่าปริมาณ endocannabinoids จะเพิ่มขึ้นในขณะหิว และลดลงเมื่ออิ่ม และจากผลการศึกษาในสัตว์ทดลองยังแสดงให้เห็นถึงบทบาท ของ ECS ต่อการควบคุมการกินอาหาร ได้แก่ ในหนูที่ไม่มี CB1 receptor (CB1 receptor knockout mice) จะกินอาหาร ลดลง (hypophagia) และผอม นอกจากนี้พบว่า อาหารที่มี ไขมันสูงจะไม่สามารถเหนี่ยวนำให้หนูดังกล่าวเกิดภาวะอ้วน ได้<sup>10</sup>

ทั้งนี้ พบว่ามี CB1 receptors ในสมองบริเวณต่าง ๆ ที่ ควบคุมการหลั่ง neuropeptides (รูปที่ 5) ได้แก่ 1) ที่ ARC (arcuate nucleus) ควบคุมการหลั่ง POMC และ CART 2) ที่ PVN (paraventricular nucleus) ควบคุมการหลั่ง CRH และ 3) ที่ LHA (lateral hypothalamic area) ควบคุมการหลั่ง MCH

อย่างไรก็ตาม บทบาทของ ECS ต่อการควบคุมการกิน อาหารนั้นมิใช่อยู่ใน hypothalamus เท่านั้น แต่ยังพบที่ mesolimbic system ด้วย ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมความอยาก อาหารที่ถูกปาก (palatable food) โดยที่บริเวณ nucleus accumbens (NAc) จะพบ CB1 receptors เป็นปริมาณมาก ด้วยเช่นกัน<sup>9</sup>

การกระตุ้นที่ CB1 receptor โดย endocannabinoids มีทั้ง facilitatory และ inhibitory effects โดย facilitatory effects ของ endocannabinoids ต่อการกินอาหารจะพบที่ NAc และ ventral tegmental area (VTA) ในขณะที่ inhibitory effects ของ endocannabinoids จากการยับยั้งการหลั่งของ GABA และ glutamate ที่ presynaptic ได้แก่ ลดการหลั่งของ POMC และ CART ใน ARC ผ่านทางการยับยั้งการหลั่ง GABA (หรือ GABAergic neuron), ลดการหลั่งของ CRH ใน PVN ผ่าน ทางการยับยั้งการหลั่ง glutamate, disinhibition ของการหลั่ง MCH ใน LHA ผ่านทางการยับยั้งการหลั่ง GABA และมีผลลด ความอึดจากการยับยั้งที่ nucleus tractus solitarius (NTS) และ nodose ganglion ผ่านทาง sensory neurons และ vagus ตามลำดับ<sup>9</sup>



รูปที่ 5 บทบาทของ ECS และ neuropeptides ต่าง ๆ ต่อการควบคุมการกินอาหาร (จาก Matias and DiMarzo. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37)<sup>9</sup>

- (a) Mesolimbic area of midbrain: NAc (nucleus accumbens), VTA (ventral tegmental area) and LHA (lateral hypothalamic area)
- (b) Hypothalamic nuclei of midbrain: ARC (arcuate nucleus), PVN (paraventricular nucleus) and LHA
- (c) Hindbrain nuclei of brainstem, NTS (nucleus tractus solitarius) and vagal terminal of nodose ganglion
- (d) Peripheral organs: WAT (white adipose tissue), pancreas and adrenal gland

จากรูปที่ 5 จะเห็นว่า glucocorticoid, ghrelin และ NPY มีผลกระตุ้นการหลั่ง endocannabinoids ส่วน leptin และ insulin มีผลลดการหลั่ง endocannabinoids<sup>9</sup>

นอกจากนี้ มีความพยายามที่จะศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่าง ECS และ serotonergic system โดยหนูที่ได้รับ CB1 antagonist ร่วมกับ dexfenfluramine ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง serotonin นั้นพบว่าผลต่อการลดการกินอาหารที่เกิดขึ้นจะเป็นแบบ additional มิใช่แบบ synergistic ดังนั้นจึงสรุปว่า ระบบดังกล่าวมีกลไกการควบคุมการกินอาหารที่ไม่ขึ้นต่อกัน<sup>12</sup>

จากที่กล่าวข้างต้น แสดงให้เห็นว่า ECS มีบทบาทสำคัญในระบบประสาทส่วนกลางต่อพฤติกรรมกรกินอาหาร โดยการกระตุ้น ECS มีผลเพิ่มการหลั่งของ orexigenic neuropeptides ได้แก่ NPY และ MCH รวมทั้งลดการหลั่งของ

anorexigenic neuropeptides ได้แก่ CRH, CART และ POMC ทั้งหมดนำไปสู่การกระตุ้นการกินอาหาร

## 2. การควบคุมการสร้างไขมัน (lipogenesis)<sup>13</sup>

นอกจาก ECS มีบทบาทในการควบคุมการกินอาหารที่ระบบประสาทส่วนกลางแล้ว ECS ยังควบคุมการสร้างไขมัน (lipogenesis) โดยผ่านทางระบบส่วนปลาย เช่น ตับ และเซลล์ไขมัน ทั้งนี้ หลายการทดลองต่างให้การสนับสนุนว่า การให้ CB1 antagonist เป็นระยะเวลานาน แล้วทำให้นักสัตว์ที่ลดลงคงอยู่ได้นานนั้นมีไขมันที่ลดลงที่เกิดจากการลดการกินอาหารเพียงอย่างเดียว แต่เป็นผลจากการปิดกั้น CB1 receptor ที่อวัยวะรอบนอกด้วย<sup>13</sup>

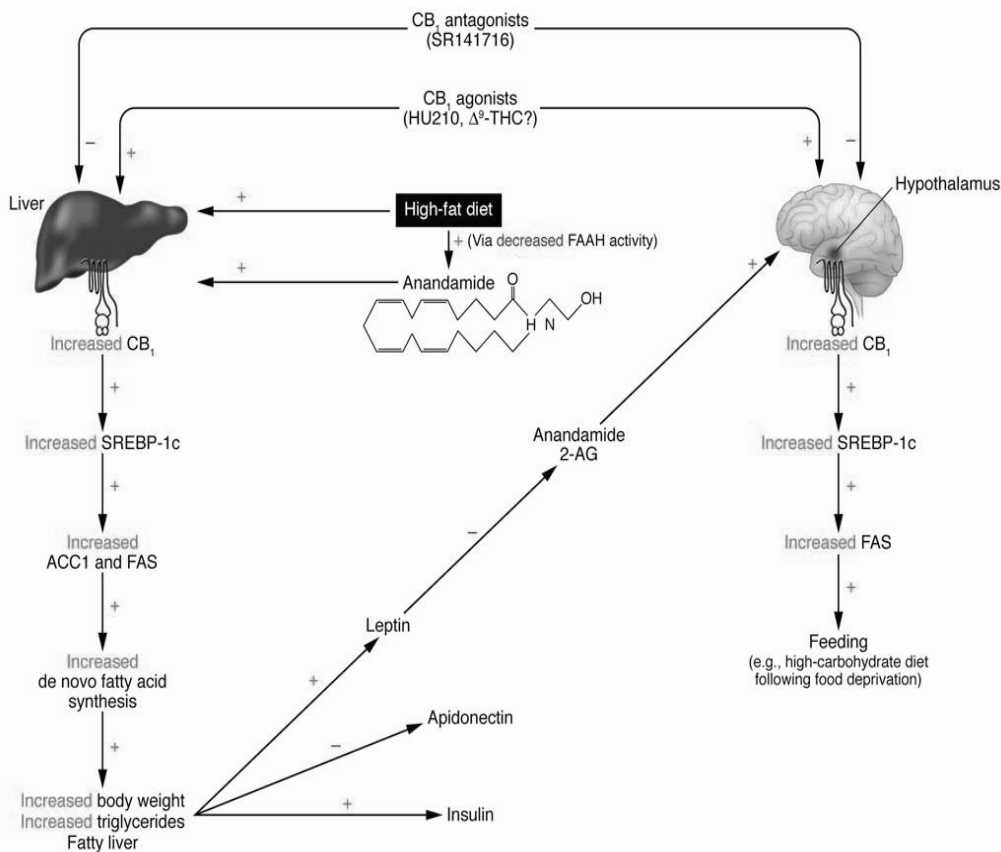
จากรูปที่ 6 จะเห็นว่า การกระตุ้น CB1 receptor ที่ตับ มีผลทำให้เพิ่มการสร้างไขมัน (*de novo fatty acid synthesis*)

ผ่านทาง การเพิ่ม expression ของ transcription factor sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างไขมัน ได้แก่ เอนไซม์ acetyl coenzyme-A carboxylase-1 (ACC1) และ fatty acid synthase (FAS)<sup>13</sup>

การกระตุ้น CB1 receptor ที่เซลล์ไขมัน (adipocytes) ทำให้เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ซึ่งจำเป็นในการสร้างไขมัน อย่างไรก็ตามผลของ CB1 receptor ต่อการสร้างไขมันที่เซลล์ไขมันจะค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับที่ตับ

### 3. การควบคุมระบบอื่น ๆ<sup>7</sup>

จากการศึกษาทดลองยังพบว่า ECS มีบทบาทต่อการควบคุมระบบต่อมไร้ท่อต่าง ๆ เช่น hypothalamus-pituitary-adrenal axis, hypothalamus-pituitary-growth hormone axis, hypothalamus-pituitary-thyroid axis, hypothalamus-prolactin axis และ hypothalamus-pituitary-gonadal axis ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทความนี้



รูปที่ 6 กลไกของ endocannabinoids ต่อการควบคุมการกินอาหารที่ hypothalamus และควบคุมการสร้างไขมันที่ตับ

(จาก Lichtman and Cravatt. *J Clin Invest* 2005;115:1130-1133)<sup>13</sup>

**ผลที่ตับ** (ซ้าย) อาหารที่มีไขมันสูงมีผลทำให้ anandamide เพิ่มขึ้นโดยผ่านการลดการทำงานของเอนไซม์ FAAH และการกระตุ้นที่ CB1 receptor มีผลเพิ่ม expression ของ transcription factor SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein-1c) ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ ACC1 (acetyl coenzyme-A carboxylase-1) และ FAS (fatty acid synthase) และกระตุ้นการสร้างไขมันที่ตับ นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ mediators ต่าง ๆ ได้แก่ การเพิ่มของ leptin และ insulin และการลดลงของ apidonection

**ผลที่ hypothalamus** (ขวา) การกระตุ้นที่ CB1 receptor โดย anandamide และ 2-AG มีผลเพิ่ม expression ของ transcription factor SREBP-1c ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ FAS และกระตุ้นการกินอาหาร

การให้ CB1 agonists สามารถกระตุ้นได้ทั้งที่ hypothalamus และที่ตับ ทำให้เพิ่มการกินอาหาร และเพิ่มการสร้างไขมันที่ตับ ตามลำดับ

การให้ CB1 antagonists สามารถยับยั้งได้ทั้งที่ hypothalamus และที่ตับ ทำให้ลดการกินอาหาร และลดการสร้างไขมันที่ตับ ตามลำดับ

การให้ exogenous leptin ทำให้ปริมาณ anandamide และ 2-AG ที่ hypothalamus ลดลง

## สารที่ออกฤทธิ์ผ่าน ECS<sup>5, 14, 15</sup>

มีสารที่ออกฤทธิ์ผ่าน ECS จำนวนมากที่อยู่ในกระบวนการค้นคว้าพัฒนา ซึ่งได้แก่ cannabinoid agonists, cannabinoid antagonists, endocannabinoid deactivation inhibitors และ endocannabinoid-like compounds ดังรายละเอียดต่อไปนี้

### 1. Cannabinoid agonists

หมายถึงสารที่ออกฤทธิ์โดยการจับที่ CB receptor ซึ่ง CB1 agonist ที่รู้จักกันดีคือ  $\Delta^9$ -THC ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ปัจจุบัน synthetic THC เช่น dronabinol และอนุพันธ์ เช่น nabilone ถูกคิดค้นและพัฒนาเพื่อใช้เป็นยาป้องกันและรักษาอาการอาเจียนในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ chemotherapy รวมทั้งใช้กระตุ้นความอยากอาหารใน HIV associated anorexia นอกจากนี้ยังมี CB1 agonists อื่น ๆ ที่อยู่ระหว่างขั้นตอนการศึกษาวิจัย เช่น CP-5590, HU-210, WIN55252-2 ซึ่งประโยชน์อื่นของ CB1 agonist เช่น ยับยั้งการกระดูกและหดเกร็งของกล้ามเนื้อในผู้ป่วย multiple sclerosis หรือผู้ป่วยเบาหวานที่ไซสแลนหลัง นอกจากนี้ BAY-387271 เป็น CB1 agonist ที่กำลังอยู่ระหว่าง phase II clinical trial สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ทั้งนี้เพื่อต้องการผลในด้าน neuroprotection<sup>14,15</sup>

ในขณะที่ CB2 agonists เช่น AM1241 และ HU-308 ถูกคิดค้นเพื่อมีเป้าหมายสำหรับรักษาอาการปวดอักเสบ และ neuropathic pain<sup>14</sup> ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในบทความนี้

### 2. Cannabinoid antagonists

หมายถึงสารที่ออกฤทธิ์ด้านการจับของ endocannabinoids หรือ cannabinoid agonists ที่ CB receptor ปัจจุบันมี CB1 antagonists จำนวนมากที่ถูกคิดค้นและพัฒนาจากบริษัทยาต่าง ๆ โดยมีเป้าหมายเพื่อใช้ในการรักษาโรคอ้วน การติดยา และความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลาง โดย CB1 antagonist ตัวแรกที่ได้รับความสำเร็จจากการพัฒนาจนเข้าสู่ phase III clinical trial คือ rimonabant (SR141716A; Acomplia<sup>®</sup>) โดย Sanofi-Aventis นอกจากนี้ยังมี CB1 antagonists อื่น ๆ ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลอง เช่น AM251, SR147778, SLV-326 และ LY320135<sup>14,15</sup>

ส่วน selective CB2 antagonists เช่น SR144528, AM630 มีฤทธิ์ยับยั้ง osteoclast ถูกพัฒนาโดยมีเป้าหมายสำหรับใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน และโรคกระดูกอื่น ๆ

### 3. Endocannabinoid deactivation inhibitors

จากที่กล่าวมาแล้วว่า endocannabinoids ถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ FAAH ดังนั้น potent and selective FAAH inhibitor จึงได้ถูกคิดค้นและพัฒนาขึ้น ซึ่งสารดังกล่าวแสดงฤทธิ์คล้ายวิตกกังวล และลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง<sup>5,14</sup>

### 4. Endocannabinoid-like compounds

ได้แก่ oleoylethanolamine (OEA) และ palmitoylethanolamide โดย OEA สามารถจับกับ peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) มีผลต่อการควบคุมสมดุลของพลังงาน ในขณะที่ palmitoylethanolamide มีคุณสมบัติด้านการอักเสบ<sup>14</sup>

## ความผิดปกติของ ECS ในภาวะอ้วน<sup>10,16-18</sup>

ECS เป็นระบบทางสรีรวิทยาในร่างกายที่มีบทบาทต่อการควบคุมการกินอาหาร และกระบวนการเมแทบอลิซึมเพื่อรักษาสมดุลของพลังงานในร่างกาย จากผลการศึกษาทดลองทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ ต่างแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของภาวะอ้วนกับการทำงานที่มากเกินไปของ ECS (over-activated ECS) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

### 1. การศึกษาในสัตว์ทดลอง

พบว่า ในเนื้อเยื่อไขมันของหนูอ้วน (obese Zucker rats) จะมียีนส์ที่สร้าง CB1 receptor เพิ่มขึ้น อีกทั้งพบว่าในหนูที่ได้รับอาหารที่มีไขมันสูงจะเหนี่ยวนำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ CB1 receptor ที่ตับ และจากที่กล่าวมาแล้วว่า การกระตุ้น CB1 receptor นั้นมีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ใช้ในการสร้างไขมัน<sup>10</sup>

### 2. การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยอ้วน<sup>16-19</sup>

มีการศึกษาถึงความผิดปกติของ ECS ในแง่ปริมาณของ endocannabinoids และเอนไซม์ FAAH ในเซลล์ไขมันของผู้ป่วยอ้วนที่มีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) เฉลี่ยเท่ากับ 38.3 กก./ม.<sup>2</sup> (obese subjects) จำนวน 20 คน เทียบกับผู้ที่ BMI เฉลี่ยเท่ากับ 23.5 กก./ม.<sup>2</sup> (lean subjects) จำนวน 20 คน ผลการศึกษาพบว่า ปริมาณ endocannabinoids ได้แก่ anandamide และ 2-AG ในเซลล์ไขมันของ obese subjects เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 และ 52 ตามลำดับ ขณะที่ mRNA ของเอนไซม์ FAAH ในเซลล์ไขมัน



ของ obese subjects ลดลงร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับ lean subjects<sup>17</sup>

นอกจากนี้ ยังพบความสัมพันธ์เชิงลบ (negative correlation) ระหว่างการ expression ของเอนไซม์ FAAH ในเนื้อเยื่อไขมัน และปริมาณ endocannabinoids ในเลือดของผู้ป่วยอ้วน ซึ่งทั้งหมดนี้สนับสนุนความสัมพันธ์ที่ว่า การเพิ่มขึ้นของปริมาณ endocannabinoids ในเลือดเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ FAAH ที่ลดลง<sup>19</sup> ซึ่งก็สอดคล้องกับอีกการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยอ้วนกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่สร้างเอนไซม์ FAAH ซึ่งใช้ทำลาย endocannabinoids มีผลทำให้ระดับ endocannabinoids เพิ่มขึ้น<sup>16</sup>

นอกจากนี้ ความผิดปกติของ ECS ยังพบในภาวะน้ำตาลในเลือดสูงอีกด้วย ได้แก่ การที่พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีปริมาณ endocannabinoids ใน serum สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ<sup>18</sup>

ภาวะการทำงานมากเกินไปของ ECS มีได้เพียงแต่กระตุ้นให้เกิดการสะสมไขมันในเซลล์ไขมัน แต่ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน, glucose intolerance, ระดับ triglycerides ในเลือดสูง อีกทั้งระดับ HDL-C ในเลือดต่ำ ซึ่งทั้งหมดที่กล่าวมาเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะนำไปสู่การเกิด cardiometabolic diseases ดังนั้น การควบคุมการทำงานของ ECS จึงสำคัญต่อการควบคุมการกินอาหารตลอดจนการใช้และการสะสมพลังงานในร่างกาย<sup>15</sup> จึงอาจสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคทาง cardiometabolic ด้วย

## บทสรุป

ECS เป็นระบบทางสรีรวิทยาในร่างกายที่มีบทบาทต่อการควบคุมการกินอาหาร และกระบวนการเมแทบอลิซึมเพื่อรักษาสสมดุลของพลังงานในร่างกาย ภาวะการทำงานมากเกินไปของ ECS มีได้เพียงแต่กระตุ้นให้เกิดการสะสมไขมันในเซลล์ไขมัน แต่ยังมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่ออินซูลิน, glucose intolerance, ระดับ triglycerides ในเลือดสูง อีกทั้งระดับ HDL-C ในเลือดต่ำ ซึ่งทั้งหมดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะนำไปสู่การเกิดโรคทาง cardiometabolic

## เอกสารอ้างอิง

1. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood

cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

2. Reilly M, Rader D. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108:1546-1551.
3. Aronne L. Cardiometabolic risk: finding a new treatment approach. *Baylor College of Medicine* 2007;1:1-8.
4. DePetrocellis L, Cascio M, DiMarzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004;141:765-774.
5. Fonseca FD, Arco I, Bermudez-Silva F, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcoholism* 2005;40:2-14.
6. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med* 2005;37:270-275.
7. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrin Rev* 2006;27:73-100.
8. Hohmann A, Suplita R. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS Journal* 2006;8:E693-E708.
9. Matias I, DiMarzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37.
10. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.
11. Korner J, Aronne L. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003;111:565-570.
12. Rowland N, Mukherjee M, Roberston K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology* 2001;159:111-116.
13. Lichtman A, Cravatt B. Food for thought: endocannabinoid modulation of lipogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:1130-1133.
14. Makriyannis A, Mechoulam R, Piomelli D. Therapeutic opportunities through modulation of the endocannabinoid system. *Neuro Pharmacol* 2005;48:1068-1071.
15. Joshi S. Endocannabinoid system-A novel target for cardiometabolic risk. *J Assoc Physicians India* 2007;55:439-444.

16. Sipe J, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:755-759.
17. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005;54:2838-2843.
18. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P, et al. Regulation, function and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3171-3180.
19. Bluher M, Engeli S, Klötting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053-3060.