หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำและสอบส่วนเอกสาร

(Introduction and Literature Review)

ต่อมไพเนียลของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมและนก เป็นต่อมไร้ท่อชนิดหนึ่ง ซึ่งจัดเป็น neuroendocrine transducer เพราะหน้าที่การทำงานของมันถูกควบคุมโดยระบบประสาท โดยจะเปลี่ยน information จากประสาท sympathetic พวก serotogenic และ adrenergic neurons ไปเป็นฮอร์โมน melatonin และ methoxyindoles อื่นๆ (Wurtman & Axelrod, 1965; Wurtman & Anton-Tay, 1969; Kappers, 1971) อย่างไรก็ตามในสัตว์มีกระดูกสันหลังชั้นต่ำที่มีเลือดเย็น เช่นปลา สัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ และสัตว์เลื้อยคลาน ต่อมไพเนียลทำหน้าที่เป็นเพียงอวัยวะรับแสง (photoreceptor) เท่านั้น (Miller & Wolbarsht, 1962; Dodt,1963) และทำหน้าที่ได้ดีที่สุดในสัตว์เลื้อยคลานโบราณที่เรียกว่า Sphenodon ในประเทศนิวซีแลนด์ (Wurtman & Axelrod, 1965) สิ่งที่น่าสนใจในทางวิวัฒนาการ ก็คือ มีผู้พบว่ามีเอ็นไซม์ที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์สารพวก methoxyindoles ชนิด hydroxy-indole-O-methyl transferase อยู่ในต่อมไพเนียลของสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำพวก Rana pipiens และตัวอ่อนของ Xenopus laevis (Quay, 1965; Axelrod, Quay & Baker, 1965) และพบ serotonin ในไพเนียลของ lizard พวก Lacerta (Quay, Jongkind & Kappers, 1967)

ต่อมไพเนียลในนกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม สามารถสร้างสารพวก indoles และ methoxyindoles หลายชนิด เช่น N-acetyl-5-methoxytryptamine (Melatonin); 5-hydroxytryptamine (serotonin); 5-methoxytryptophol; 5-hydroxytryptophol; 5-methoxyindole-3-acetic acid และ 5-hydroxy-indole-3-acetic acid (Lerner, Case,& Takahashi, 1960; McIsaac,Farrel, Taborsky & Taylor, 1965) (แผนภาพที่ 1) นอกจากนี้ยังพบสารพวก catecholamines

โดยเฉพาะ noradrenaline และ histamine ในต่อมไพเนียลของวัวควาย (Giarman & Day, 1959) ซึ่งสารพวกนี้สันนิษฐานกันว่าอาจมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับหน้าที่การทำงานของระบบสืบพันธุ์ โดยควบคุมการหลั่งของ gonadotrophins จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Reiss, Davis, Sideman, Maver & Flichta, 1963; Wurtman, Axelrod & Chu, 1963; Kitay, 1967; Motta, Fraschini & Martini, 1967; Fraschini, Mess, Piva & Martini, 1968; Fraschini, 1969; Fraschini, 1970) การสร้างฮอร์โมนของต่อมไพเนียล จะเกิดเป็นจังหวะประจำวันทางสรีรวิทยา(Circadian rhythm) (Quay, 1963; Wurtman & Axelrod, 1965) ซึ่งอยู่ภายใต้อิทธิพลของแสงสว่างจากสิ่งแวดล้อม (Fiske, Bryant & Putnam, 1960; Wurtman, Axelrod, Chu & Fischer, 1964; Moore & Rapport, 1971) โดยแสงสว่างที่ยาวนานออกไปจะเพิ่มระดับของ เอ็นไซม์ 5-hydroxytryptophan decarboxylase (5-HTPD) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่จำเป็นในการสร้าง serotonin (Snyder, Axelrod, Fischer & Wurtman, 1964) แต่จะลดระดับของ เอ็นไซม์ hydroxyindole-O-methyl-transferase (HIOMT) ซึ่งจำเป็นในการสร้าง melatonin และ methoxyindoles อื่นๆ (Wurtman, Axelrod & Phillips, 1963; Wurtman, Axelrod & Fischer, 1964) และเอ็นไซม์นี้พบเฉพาะในต่อมไพเนียลเท่านั้น (Wurtman & Axelrod, 1965) ใน rats พบว่าระดับของ เอ็นไซม์นี้จะสูงสุดในที่มืด (Wurtman & Axelrod, 1965) ซึ่งตรงกันข้ามกับในไก่และลิง คือจะมีระดับสูง เมื่อมีแสงสว่าง และจะลดลง เมื่อเริ่มมืด (Axelrod, Wurtman & Winget, 1964; Moore, 1969)

melatonin ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่พบได้ในต่อมไพเนียลของนกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมทั่วไป เป็นสารที่มีผลแรงที่สุดในการทำให้สีผิวหนังของสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำจางลง โดยทำให้melanin granules ในmelanophores ของสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำรวมตัวกัน ทำให้สีตัวจาง (Mc Cord & Allen, 1917; Lerner, Case, Takahashi, Lee & Mori, 1958; Lerner, Case, Mori & Wright, 1959; Bagnara, 1960; Burgers & Van Oordt, 1962; Bagnara, 1963) สำหรับหน้าที่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมเอง ได้มีผู้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างต่อมไพเนียลและหน้าที่การทำงานของระบบ

สืบพันธุ์กันมากในช่วงระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ซึ่งเป็นระยะหลังจากที่ได้ค้นพบ melatonin และเอ็นไซม์ HIOMT ในต่อมไพเนียล (Kitay, 1967; Wurtman, 1967; Ota & Hsieh, 1968; Varavudhi & Chobsieng, 1973) การตัดต่อมไพเนียลออกในช่วงระยะเวลาก่อนที่จะเกิดมี sexual maturity จะกระตุ้นระบบสืบพันธุ์ซึ่งรวมทั้งการเจริญเติบโตอย่างผิดปรกติของอวัยวะสืบพันธุ์ (Kitay, 1954; Fraschini, Mess & Martini, 1968) การเกิด constant vaginal cornification ใน rats ตัวเมีย (Gittes & Chu, 1965) และการมี vagina เปิดเร็วขึ้น (Kinel & Benagiano, 1967) ซึ่งผลเหล่านี้สามารถทำให้กลับสู่สภาพเดิมได้ โดยการให้สกัดของต่อมไพเนียล(ซึ่งใช้ — acetone เป็นตัวสกัด) (Wurtman, Altschule & Holmgren, 1959) หรือการให้ melatonin แก่ rats ในตอน immature จะมีผลลดน้ำหนักของอวัยวะสืบพันธุ์ทั้งตัวผู้และตัวเมีย ทำให้ vagina เปิดช้าลง และยับยั้งไม่ให้เกิดมี cornification ใน vaginal smear ของ rats ตัวเมีย (Wurtman, Axelrod & Chu, 1963; Chu, Wurtman & Axelrod, 1964; Motta, Fraschini & Martini, 1967; Fraschini, 1970) ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่า มีแฟคเตอร์จากต่อมไพเนียลของ immature animals ลดยับยั้งการสร้างและการหลั่ง FSH และ LH จากต่อมใต้สมองไม่ให้ออกมาเร็วกว่ากำหนด (Motta, Fraschini & Martini, 1967; Fraschini, Mess & Martini, 1968; Fraschini, 1969)

มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่า ฮอร์โมน melatonin มีส่วนเกี่ยวข้องกับ CNS ส่วนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมชั้นสูงใน adult life ใน rats มีผู้รายงานพบว่า การฝัง melatonin ใน median eminence (ME) หรือใน reticular formation ของสมองส่วนกลางใน rats ตัวผู้ที่ถูกตอนแล้ว จะทำให้ระดับของ LH ในต่อมใต้สมองและใน plasma ลดลงอย่างเห็นได้ชัด (Fraschini, Mess & Martini, 1968; Fraschini, Mess, Piva & Martini, 1968; Martini, Fraschini & Motta, 1968) แต่ถ้าฝังในสมองส่วนอื่น เช่น ในส่วน

cerebral cortex หรือในต่อมใต้สมองเอง จะไม่มีผลต่อการหลั่ง LH เลย การฉีก melatonin ครั้งเดียวเข้าใน lateral ventricle ของสมองของ rats ตัวผู้ จะทำให้ LH ในต่อมใต้สมองลดลงภายใน 90 นาที หลังฉีด (Fraschini, Collu & Martini, 1971) แต่ถ้าฉีดเข้าใน lateral ventricle หลายๆครั้งใน rats ตัวเมีย ก่อนที่จะถึงระยะวิกฤติของการหลั่ง LH (ตอนบ่ายของวัน Pro-estrus) จะสามารถห้ามการตกไข่ได้ (Fraschini, Collu & Martini, 1971) จากการศึกษาวัดระดับของฮอร์โมนในเลือดโดยวิธี radioimmunoassay (RIA) Kamberi, Mical and Porter (1970, 1971) พบว่า melatonin ที่ฉีดเข้า 3rd ventricle ใน rat ตัวผู้ นอกจากจะลดระดับ LH และ FSH แล้ว ยังเพิ่มระดับของ prolactin อีกด้วย แต่ถ้าฉีดเข้าในต่อมใต้สมองโดยตรง จะไม่มีผลต่อระดับของ LH, FSH และ prolactin ในเลือดเลย

Serotonin เป็น biogenic monoamine เช่นเดียวกับ melatonin นอกจากจะเป็นตัว precursor ของ melatonin ในต่อมไพเนียลของนกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนำนมแล้ว (Giarman & Day, 1959) ยังพบอยู่ที่บริเวณปลายประสาท sympathetic ที่ต่อมไพเนียล (Bertler, Falck & Owman, 1964) และที่บริเวณ ME ด้วย (Fuxe, 1964; Fuxe & Hökfelt, 1969) เข้าใจว่า serotonin อาจทำหน้าที่เป็น pineal sympathetic neurotransmitter เช่นเดียวกับ noradrenaline (Axelrod, Shein & Wurtman, 1969; Wurtman, Shein, Axelrod & Laren, 1969) สำหรับหน้าที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ มีผู้พบว่าจะห้ามการหลั่ง FSH โดยมีผลที่ระบบประสาทส่วนกลางเช่นกัน คือถ้าฝัง serotonin ในสมองส่วน ME ของ rats ตัวผู้ที่ถูกตอน จะลดระดับของ FSH ในต่อมใต้สมอง (Fraschini, 1969) หรือถ้าฉีดเข้า 3rd ventricle ใน rats ตัวเมียที่ยัง immature จะห้ามการหลั่ง FSH จากต่อมใต้สมอง ทำให้มี maturity ทางเพศช้าลง (Corbin & Schottelius, 1961) และจะลดระดับของ FSH ในเลือด ถ้าฉีดเข้าใน 3rd ventricle ของสมองของ rats ตัวผู้ (Kamberi, Mical & Porter, 1971)

สำหรับ indoleamines อื่นๆ ที่พบว่า มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม คือ 5-hydroxytryptophol จะลดระดับของ LH ในต่อมใต้สมอง ถ้าฝังใน ME ของ rats ตัวผู้(Fraschini, Mess & Martini, 1968) ส่วน 5-methoxytryptophol ถ้าฝังใน ME จะลดระดับของ FSH ในต่อมใต้สมองของ rats ตัวผู้ (Fraschini, 1969) และถ้าฉีด 5-methoxytryptophol ใน rats ตัวเมีย ที่อายุน้อยๆ ติดต่อกันเป็นเวลาหลายวันจะทำให้น้ำหนักของรังไข่และการมี cornified cells ใน vaginal smear ลดลง (McIsaac, Taborsky & Farrell, 1964)

จากที่กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่า สาร indoles ที่สร้างจากต่อมไพเนียล นอกจากจะมีผลห้ามการหลั่ง gonadotrophins ในตอนที่ยังเป็น immature animals แล้ว ฮอร์โมนเหล่านี้ยังอาจมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการหลั่ง gonadotrophins จากต่อมใต้สมองในขณะที่เป็น adult ด้วย โดยจะไปมีผลที่ระบบประสาทส่วนกลางของสมองส่วน hypothalamus ที่ควบคุมการหลั่ง gonadotrophins ของต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของรังไข่อีกทีหนึ่ง สำหรับปัญหาเกี่ยวกับผลโดยตรงของ melatonin และฮอร์โมนอื่นๆจากต่อมไพเนียลที่มีต่อต่อมใต้สมองหรือรังไข่ มีผู้ศึกษากันน้อยมาก Ota and Hsieh (1968) พบว่า melatonin ไม่สามารถห้ามการตกไข่ใน immature rats ตัวเมียที่ชักนำให้เกิดโดย PMSG และ HCG ได้ ซึ่งแสดงว่า melatonin ไม่ได้มีผลโดยตรงที่รังไข่

จากความสัมพันธ์ระหว่างต่อมไพเนียลและหน้าที่การทำงานของระบบสืบพันธุ์ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมดังกล่าวมาแล้วจึงนับเป็นเรื่องที่น่าสนใจ ที่จะศึกษารายละเอียดต่างๆ ของฮอร์โมนจากต่อมไพเนียล โดยเฉพาะmelatonin และ serotonin ว่าจะมีผลต่อการหลั่งของฮอร์โมนสำคัญของต่อมใต้สมองส่วนหน้าที่ควบคุมหน้าที่การทำงานของรังไข่และสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน rats ตัวเมียที่โตเต็มที่แล้วระหว่างวงสืบพันธุ์หรือในช่วงต่างๆ ระหว่างท้อง เทียมอย่างไรบ้าง โดยการตรวจดู vaginal smear. การทำ histology ของรังไข่ และการ response ในหนูที่กระตุ้นให้เกิดท้องเทียมต่อการชักนำให้เกิด decidualization สำหรับ melatonin และ serotonin ที่ใช้ทดลองนั้น ได้ทำการเปรียบเทียบผลของการฝังเฉพาะแห่งที่บริเวณ ME, AP และ

ในเยื่อหุ้มรังไข่ทั้ง 2 ข้าง นอกจากนี้ยังฉีดเข้าทาง lateral ventricle ด้านขวา ติดต่อกันวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 2 – 7 วัน สำหรับการฝังเฉพาะแห่งนั้น ได้ทดลองใช้กับเนื้อเยื่อต่อมไพเนียลลิงที่ถูกดูดน้ำออก (lyophilized pineal tissue) ซึ่งเป็นที่รวมของฮอร์โมนชนิดอื่นๆ จากต่อมไพเนียลอีกด้วย.