

โรคอัลไซเมอร์ :  
กระบวนการเสื่อมในมิติประสาทวิทยาศาสตร์  
Alzheimer's disease :  
Neurodegenerative processes in neuroscience

พิชย จำนงค์ประโคน

# โรคอัลไซเมอร์

## กระบวนการเสื่อมในมิติประสาทวิทยาศาสตร์

Alzheimer's disease : Neurodegenerative processes in neuroscience

ผู้เขียน พิชย จานงค์ประโคน

ISBN 978-616-8219-76-8

พิมพ์ครั้งที่ 1 เมษายน 2569

จำนวน 150 เล่ม

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

พิชย จานงค์ประโคน

โรคอัลไซเมอร์ : กระบวนการเสื่อมในมิติประสาทวิทยาศาสตร์.— พิชญ์โลก : ภาควิชา  
กายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2569.

276 หน้า.

1. โรคอัลไซเมอร์. I. ชื่อเรื่อง.

616.8311

ISBN 978-616-8219-76-8

จัดพิมพ์โดย

โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

123 ถนนมิตรภาพ ตำบลในเมือง

อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

โทรศัพท์ 0 4320 2100, 09 9465 5115

อีเมล [kkuprinting@hotmail.com](mailto:kkuprinting@hotmail.com)

## คำนำ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นหนึ่งในโรคสมองเสื่อม (dementia) ที่พบบ่อยที่สุด และนับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในสังคมผู้สูงอายุทั่วโลก โรคนี้มีความซับซ้อนทางพยาธิสรีรวิทยา โดยมีรากฐานจากการเสื่อมของโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์ประสาท (neuron) และเซลล์สนับสนุนชนิดต่างๆ (glial cell) ภายในสมอง ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ส่งผลให้สมรรถภาพด้านการคิด การเรียนรู้ การจำ และการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วยลดลงอย่างต่อเนื่อง

หนังสือ “โรคอัลไซเมอร์: กระบวนการเสื่อมในมิติประสาทวิทยาศาสตร์” เล่มนี้ เริ่มต้นด้วยการอธิบายชีววิทยาของระบบการเรียนรู้และความจำ (learning and memory) เพื่อวางพื้นฐานความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการทำงานของสมองด้านความจำ จากนั้นจึงเชื่อมโยงเข้าสู่กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์ โดยเฉพาะการตอบสนองของเซลล์ประสาทและเซลล์ชนิดอื่นๆ ในสมองที่เกี่ยวข้องกับภาวะความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) การอักเสบในระบบประสาท (neuroinflammation) การสะสมของโปรตีนผิดปกติ (aberrant protein aggregation) การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolism alteration) และกระบวนการตายของเซลล์ (cell death)

นอกจากนี้ หนังสือยังนำเสนอเทคนิคการศึกษาวิจัยโรคอัลไซเมอร์เบื้องต้น ตั้งแต่แบบจำลองในระดับหลอดทดลอง (*in vitro*) สัตว์ทดลอง (*in vivo*) ไปจนถึงการศึกษาทางคลินิก (clinical studies) ซึ่งเนื้อหาทั้งหมดถูกเรียบเรียงโดยอ้างอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based studies) ที่ทันสมัย เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจพัฒนาการขององค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์และทิศทางการวิจัยโรคอัลไซเมอร์อย่างเป็นระบบ

ด้วยการเรียบเรียงอย่างเป็นลำดับ และอ้างอิงด้วยหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่เชื่อถือได้ หนังสือเล่มนี้จึงเหมาะสำหรับอาจารย์ นักศึกษา นักวิจัย แพทย์ เกษัชกร และผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์และสุขภาพสมอง

ข้าพเจ้าหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะมีส่วนช่วยเสริมสร้างความเข้าใจเชิงลึกเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ และเป็นพื้นฐานในการพัฒนาแนวทางการป้องกัน การดูแลรักษา และการวิจัยเชิงนวัตกรรม เพื่อยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้สูงอายุและสังคมไทยอย่างยั่งยืนในอนาคต

พิชย จำนงค์ประโคน



## กิตติกรรมประกาศ

หนังสือ “โรคอัลไซเมอร์: กระบวนการเสื่อมในมิติประสาทวิทยาศาสตร์” เล่มนี้ จัดทำขึ้นด้วยความมุ่งมั่นที่จะถ่ายทอดองค์ความรู้เชิงลึกเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ ผ่านการบูรณาการระหว่างพื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์กับกลไกการทำงานระดับเซลล์ เพื่ออธิบายความซับซ้อนของการเสื่อมในสมองอย่างเป็นระบบ หนังสือเล่มนี้มุ่งหวังให้เป็นสื่อกลางของการเรียนรู้และการวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์ เพื่อจุดประกายแนวคิดใหม่ในการทำความเข้าใจ พัฒนาแนวทางการดูแล และยกระดับการศึกษาวิจัยผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์อย่างยั่งยืน

ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้การสนับสนุนด้านวิชาการและสิ่งแวดล้อมแห่งการเรียนรู้ ซึ่งเป็นรากฐานสำคัญในการสร้างสรรค์หนังสือเล่มนี้ให้สำเร็จสมบูรณ์

ขอแสดงความขอบคุณอย่างสูงต่อผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ที่กรุณาอ่าน ตรวจสอบ และให้ข้อเสนอแนะอันทรงคุณค่าจนหนังสือเล่มนี้มีความสมบูรณ์ทั้งด้านเนื้อหาและความถูกต้องทางวิชาการ

ข้าพเจ้าขอแสดงความสำนึกในพระคุณต่อศาสตราจารย์ ดร.ชัยณรงค์ ไตรจรัส และศาสตราจารย์ ดร.จิราภรณ์ ไตรจรัส ผู้เป็นแรงบันดาลใจและผู้เบิกทางในสายงานวิจัยด้านประสาทวิทยาศาสตร์ วางรากฐานแห่งองค์ความรู้และแนวคิดเชิงวิจัย จนข้าพเจ้าได้สิ่งสมประสงค์และพัฒนาเป็นความเชี่ยวชาญในสาขานี้อย่างมั่นคง

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชาคริยา พรหมสุบรรณ กัลยาณมิตรผู้คอยให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์และช่วยเหลือสนับสนุนการจัดทำหนังสือวิชาการเล่มนี้จนสำเร็จลุล่วง

ขอขอบคุณมิตรภาพที่แสนอบอุ่นจากสมาชิกชมรมวอลเลย์บอล มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่คอยเป็นพื้นที่แห่งรอยยิ้ม เต็มเต็มกำลังใจ และอยู่เคียงข้างกันในทุกย่างก้าวของการเขียนหนังสือเล่มนี้จนสำเร็จสมบูรณ์

ท้ายที่สุด ข้าพเจ้าขอขอบคุณนางสุดาพร สุภาภา ผู้เป็นมารดาและสมาชิกในครอบครัว ที่คอยเป็นกำลังใจ ความอบอุ่น และแรงสนับสนุนในทุกช่วงของการทำงาน



## สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	ก
กิตติกรรมประกาศ	ข
<b>บทที่ 1 : ประสาทวิทยาของความจำ</b>	
บทนำ	1
การจำแนกประเภทของความจำ	2
มหากายวิภาคของวงจรความจำ	4
จุลกายวิภาคของวงจรความจำ	11
การสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาทของวงจรความจำ	21
ความยืดหยุ่นของไซแนปส์ในวงจรความจำ	26
บทสรุป	32
คำถามท้ายบท	33
บรรณานุกรม	34
<b>บทที่ 2 : สารสื่อประสาทและความจำแต่ละวัย</b>	
บทนำ	36
หลักการสื่อสารด้วยสารสื่อประสาท	37
ระบบสารสื่อประสาทกระตุ้นของความจำ	38
ระบบสารสื่อประสาทยับยั้งของความจำ	42
ระบบสารสื่อประสาทปรับจังหวะของความจำ	44
การเปลี่ยนแปลงของความจำในแต่ละช่วงวัย	54
บทสรุป	62
คำถามท้ายบท	63
บรรณานุกรม	64
<b>บทที่ 3 : บทนำสู่โรคอัลไซเมอร์</b>	
บทนำ	66
ประวัติของโรคอัลไซเมอร์	67
คำนิยามของโรคอัลไซเมอร์	70

เรื่อง	หน้า
อุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์	72
ผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมของโรคอัลไซเมอร์	73
ปัจจัยเสี่ยงของโรคอัลไซเมอร์	75
ลักษณะทั่วไปและการดำเนินโรคอัลไซเมอร์	76
การประเมินและวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์	80
แนวทางการรักษาโรคอัลไซเมอร์	87
บทสรุป	90
คำถามท้ายบท	91
บรรณานุกรม	92
<b>บทที่ 4 : พยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์</b>	
บทนำ	94
สมมติฐานอะไมลอยด์ในโรคอัลไซเมอร์	95
สมมติฐานเทาในโรคอัลไซเมอร์	101
สมมติฐานอื่น ๆ ของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์	105
บทสรุป	110
คำถามท้ายบท	111
บรรณานุกรม	112
<b>บทที่ 5 : โรคอัลไซเมอร์ : การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม</b>	
บทนำ	114
เมแทบอลิซึมของกลูโคสในโรคอัลไซเมอร์	115
เมแทบอลิซึมของโปรตีนในโรคอัลไซเมอร์	123
เมแทบอลิซึมของไขมันในโรคอัลไซเมอร์	133
บทสรุป	142
คำถามท้ายบท	143
บรรณานุกรม	144

เรื่อง	หน้า
<b>บทที่ 6 : โรควัลไฮเมอร์ : อนุมูลอิสระและระบบต้านอนุมูลอิสระ</b>	
บทนำ	152
กลไกการสร้างและสะสมของอนุมูลอิสระ	153
กลไกการต้านสารอนุมูลอิสระ	161
บทสรุป	170
คำถามท้ายบท	171
บรรณานุกรม	172
<b>บทที่ 7 : กระบวนการอักเสบในโรควัลไฮเมอร์</b>	
บทนำ	178
ระบบภูมิคุ้มกันของสมองในภาวะปกติ	179
กลไกทางชีวโมเลกุลของระบบภูมิคุ้มกันในสมอง	179
การเสียสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในสมอง	183
การยุติกระบวนการอักเสบในสมอง	190
บทสรุป	192
คำถามท้ายบท	193
บรรณานุกรม	194
<b>บทที่ 8 : การแก่และการตายของเซลล์ในโรควัลไฮเมอร์</b>	
บทนำ	199
ชีววิทยาของการแก่ของเซลล์	200
การชักนำการแก่	200
ระยะต้นของการแก่	202
ระยะปลายของการแก่	203
ชีววิทยาของการตายของเซลล์	208
การตายแบบอะพอโทซิส	209
การตายแบบเนโครซิส	211
การตายแบบเฟอร์โรโทซิส	213
การตายแบบไพโรโทซิส	215

เรื่อง	หน้า
บทสรุป	218
คำถามท้ายบท	219
บรรณานุกรม	220
<b>บทที่ 9 : เทคนิควิจัยสำหรับโรคอัลไซเมอร์</b>	
บทนำ	226
แบบจำลองในหลอดทดลอง	227
ประเภทของเซลล์ในหลอดทดลอง	228
แบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ในหลอดทดลอง	232
แบบจำลองในสัตว์ทดลอง	235
แบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลอง	236
การวิจัยเชิงคลินิกของโรคอัลไซเมอร์	239
เทคนิคการทดสอบและการแปลผลในงานวิจัยโรคอัลไซเมอร์	240
บทสรุป	246
คำถามท้ายบท	247
บรรณานุกรม	248
ดัชนี	253
ประวัติผู้แต่ง	259

## สารบัญตาราง

เรื่อง	หน้า
ตารางที่ 1.1 สรุปโครงสร้างทางมหกายวิภาคศาสตร์ของวงจรรความจำ	10
ตารางที่ 1.2 ชนิดและตำแหน่งของเซลล์ประสาทหลักที่เกี่ยวข้องในวงจรรความจำ	20
ตารางที่ 2.1 สรุปสารสื่อประสาทและหน้าที่ในวงจรรความจำ	53
ตารางที่ 2.2 การเปลี่ยนแปลงของความจำในแต่ละช่วงวัย	60
ตารางที่ 3.1 การเปรียบเทียบลักษณะต่าง ๆ ของโรคสมองเสื่อมที่สำคัญ	71
ตารางที่ 7.1 บทบาทของกลไกภูมิคุ้มกันในสมองภาวะปกติ	182
ตารางที่ 7.2 การตอบสนองของเซลล์สมองในภาวะอักเสบ	189
ตารางที่ 8.1 กลไกการแก่ของเซลล์สมองในโรคอัลไซเมอร์	204
ตารางที่ 8.2 การตายของเซลล์สมองในโรคอัลไซเมอร์	217
ตารางที่ 9.1 ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ของสมองจากเซลล์ต้นกำเนิด	232
ตารางที่ 9.2 ตารางเปรียบเทียบการวิจัยในแต่ละระดับของโรคอัลไซเมอร์	245

## สารบัญภาพ

เรื่อง	หน้า
ภาพที่ 1.1 กลีบสมองและเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของสมองใหญ่	5
ภาพที่ 1.2 วงจรการเข้ารหัสความจำในฮิปโปแคมปัส	7
ภาพที่ 1.3 วงจรการคงรูปของความจำหรือวงจรเพพซ์	8
ภาพที่ 1.4 กายวิภาคศาสตร์ของเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย	13
ภาพที่ 1.5 การจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาทในเปลือกสมองใหญ่ (นีโอคอร์เทกซ์)	16
ภาพที่ 1.6 การจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาทในเดนเทจไจรัส	18
ภาพที่ 1.7 การจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส	19
ภาพที่ 1.8 การเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้า	22
ภาพที่ 1.9 การส่งสัญญาณประสาท	23
ภาพที่ 2.1 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทกลูตาเมต	39
ภาพที่ 2.2 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทกาบา	42
ภาพที่ 2.3 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน	45
ภาพที่ 2.4 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีน	47
ภาพที่ 2.5 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทอะดรีเนอร์จิก	50
ภาพที่ 2.6 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน	52
ภาพที่ 3.1 พยาธิสภาพหลักของสมองในโรคอัลไซเมอร์	76
ภาพที่ 4.1 กระบวนการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า	96
ภาพที่ 4.2 บทบาทของเซลล์เกลีย ตัวกั้นระหว่างเลือดและสมองและไกลมฟาทิก ต่อการสร้างและการสะสมอะไมลอยด์ เบต้า	99
ภาพที่ 4.3 บทบาทของโปรตีนเทาในภาวะปกติและผิดปกติ	102
ภาพที่ 4.4 สมมติฐานอื่นๆของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์	105
ภาพที่ 5.1 เมแทบอลิซึมของกลูโคสในสมอง	115
ภาพที่ 5.2 เมแทบอลิซึมของโปรตีนในสมอง	124

เรื่อง	หน้า
ภาพที่ 5.3 ภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม	130
ภาพที่ 5.4 เมแทบอลิซึมของไขมันในสมอง	134
ภาพที่ 6.1 การสร้างอนุโมลติสระในโรคอัลไซเมอร์	153
ภาพที่ 6.2 กลไกของเอนไซม์ต้านอนุโมลติสระชั้นปฐมภูมิ	161
ภาพที่ 6.3 กลไกของระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษ	164
ภาพที่ 6.4 ระบบควบคุมการตอบสนองต้านอนุโมลติสระ	167
ภาพที่ 7.1 กลไกทางชีวโมเลกุลของระบบภูมิคุ้มกันในสมอง	180
ภาพที่ 7.2 กลไกการอักเสบในสมองโรคอัลไซเมอร์	185
ภาพที่ 8.1 ชีววิทยาการแก่ของเซลล์	201
ภาพที่ 8.2 การตายแบบอะพอพโทซิส	209
ภาพที่ 8.3 การตายแบบเนโครซิสและเนโครพโทซิส	212
ภาพที่ 8.4 การตายแบบเฟอร์โรพโทซิส	214
ภาพที่ 8.5 การตายแบบไพโรพโทซิส	216
ภาพที่ 9.1 สัตว์ทดลองแต่ละชนิดสำหรับการศึกษาในโรคอัลไซเมอร์	236
ภาพที่ 9.2 แบบทดสอบความจำและพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง	243





# บทที่ 1

## ประสาทวิทยาของความจำ

### บทนำ

การเรียนรู้ (learning) และความจำ (memory) เป็นกระบวนการรู้คิด (cognitive processes) ที่สัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด โดยการเรียนรู้หมายถึงกระบวนการที่สิ่งมีชีวิตได้รับข้อมูลหรือทักษะใหม่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม (behavioral change) ส่วนความจำคือผลลัพธ์ของการเรียนรู้ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเข้ารหัส (encoding) การจัดเก็บ (storage) และการเรียกคืน (retrieval) ของข้อมูลหรือประสบการณ์ในภายหลัง โดยทั้งสองกระบวนการนี้สะท้อนการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยาภายในสมอง ตั้งแต่ระดับโมเลกุลไปจนถึงระดับโครงข่ายประสาท (neural network) และสามารถคงอยู่ได้ตั้งแต่ระดับวินาทีจนถึงตลอดชีวิต

แนวคิดเรื่องความจำเริ่มต้นจากยุคปรัชญา โดยเพลโต (Plato) และอริสโตเติล (Aristotle) มองความจำเป็นกระบวนการของจิตวิญญาณ จนกระทั่งแฮร์มันน์ เอ็บบิงเฮาส์ (Hermann Ebbinghaus) ได้ริเริ่มศึกษาความจำเชิงวิทยาศาสตร์ในคริสต์ศตวรรษที่ 19 ด้วยการใช้พยางค์ไร้ความหมาย (nonsense syllables) เพื่อทดสอบความจำและการลืม จุดเปลี่ยนสำคัญเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1953 (พ.ศ. 2496) จากกรณีของผู้ป่วยเฮนรี มอลแลสัน (Henry Molaison, H.M.) ที่สูญเสียความสามารถในการสร้างความจำระยะยาว (long-term memory) หลังการผ่าตัดสมองส่วนกลีบขมับด้านใน (medial temporal lobe) รวมถึงบริเวณฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ซึ่งเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ครั้งแรกว่าความจำไม่ได้เป็นกระบวนการแบบเอกภาพ (unitary process) แต่ประกอบด้วยระบบย่อยหลายระบบภายในโครงสร้างสมองที่ทำงานประสานกัน

ในทางประสาทวิทยาศาสตร์ (neuroscience) ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกของความจำมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) ซึ่งมีพยาธิสภาพเด่นคือการเสื่อมของเซลล์ประสาทในสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับความจำ เช่น ฮิปโปแคมปัส ดังนั้น บทนี้จึงมุ่งอธิบายพื้นฐานทางประสาทวิทยาศาสตร์ของความจำ ตั้งแต่การจำแนกประเภทโครงสร้างทางมหากายวิภาคศาสตร์และจุลกายวิภาคศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของความจำตามช่วงอายุ เพื่อวางรากฐานความเข้าใจเชิงลึกสำหรับการศึกษากลไกของโรคอัลไซเมอร์ในมิติทางชีววิทยาและคลินิก

## 1. การจำแนกประเภทของความจำ (Classification of memory)

การจัดจำแนกความจำสามารถอธิบายได้ 2 รูปแบบ ได้แก่ การจำแนกตามมิติของเวลา (temporal classification) ซึ่งแบ่งตามระยะเวลาที่ความจำสามารถคงอยู่ และการจำแนกตามมิติของคุณภาพข้อมูล (qualitative classification) ซึ่งแบ่งตามชนิดของข้อมูลที่ถูกจัดเก็บและวิธีการเรียกคืน ความเข้าใจทั้งสองมิตินี้ช่วยให้เห็นภาพโครงสร้างและการทำงานของระบบความจำได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้นทั้งในภาวะปกติและในภาวะที่มีความบกพร่องของความจำ โดยมีรายละเอียดดังนี้<sup>1,2</sup>

### 1.1 การจำแนกความจำตามมิติของเวลา

การจำแนกความจำตามมิติของเวลาสะท้อนให้เห็นลำดับขั้นของกระบวนการประมวลผลข้อมูลในสมอง ตั้งแต่การรับรู้สิ่งเร้า (stimulus perception) ไปจนถึงการจัดเก็บข้อมูลอย่างถาวร (permanent storage) โดยมีรากฐานมาจากแบบจำลองพหุคลัง (multi-store model) ของริชาร์ด แอตกินสัน (Richard Atkinson) และริชาร์ด ชิฟฟริน (Richard Shiffrin) ซึ่งยังคงเป็นกรอบแนวคิดสำคัญในการทำความเข้าใจการทำงานของระบบความจำ ประกอบด้วย<sup>3</sup>

#### 1.1.1 ความจำประสาทสัมผัส (Sensory memory)

ความจำประสาทสัมผัสเป็นด่านแรกในการประมวลผลและจัดการข้อมูลดิบ (raw data) จากประสาทสัมผัสในระยะเวลาสั้นๆ เปรียบเสมือนห้องพักข้อมูลชั่วคราว เพื่อให้สมองมีเวลาคัดเลือกสิ่งที่สำคัญสำหรับการประมวลผลต่อไป ความจำประสาทสัมผัส ประกอบด้วย ความจำภาพ (iconic memory) คงอยู่ได้ไม่เกิน 1 วินาที ความจำเสียง (echoic memory) คงอยู่ได้ประมาณ 3-4 วินาที ความจำสัมผัส (haptic memory) ความจำกลิ่น (olfactory memory) และ ความจำรสชาติ (gustatory memory) คงอยู่ได้นานประมาณ 1-2 วินาที<sup>4</sup>

#### 1.1.2 ความจำระยะสั้น (Short-term memory, STM)

ข้อมูลที่ผ่านการคัดเลือกจากความจำประสาทสัมผัสจะถูกส่งต่อมายังระบบนี้ โดยความจำระยะสั้นมีลักษณะสำคัญคือ มีความจุอย่างจำกัด โดยทั่วไปเก็บได้ประมาณ  $7 \pm 2$  หน่วยข้อมูล (หมายถึงขีดความสามารถของสมองในการจดจำขึ้นข้อมูลที่มีความหมาย ได้ประมาณ 5-9 ขึ้นในเวลาสั้น ๆ) และมีระยะเวลาจำกัดค่าประมาณ 15-30 วินาที โดยความจำประเภทนี้หากไม่มีการทบทวน (rehearsal) ข้อมูลจะสูญหายไปอย่างรวดเร็ว<sup>5</sup>

### 1.1.3 ความจำระยะยาว (Long-term memory, LTM)

เป็นคลังข้อมูลขั้นสุดท้าย มีความจุปริมาณมากและสามารถคงอยู่ได้ตั้งแต่หลายชั่วโมงจนถึงตลอดชีวิต การเปลี่ยนจากความจำระยะสั้นไปสู่ความจำระยะยาวขึ้นอยู่กับกระบวนการทำให้ความจำมั่นคง ประกอบด้วย 2 กลไกหลัก<sup>6</sup> ได้แก่

- ◆ การเกิดไซแนปติกคอนโซลิเดชัน (Synaptic consolidation) คือ กระบวนการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทหรือการเปลี่ยนแปลงไซแนปส์ (synapse) เพื่อให้มีความมั่นคงและแข็งแรงมากขึ้นหลังการเรียนรู้ในทันทีหรือชั่วโมง ซึ่งช่วยให้ข้อมูลที่ได้รับสามารถคงอยู่และถูกจัดเก็บเป็นความจำได้ยาวนานขึ้น มักเกิดขึ้นที่ฮิปโปแคมปัส
- ◆ การเกิดซิสเต็มมิกคอนโซลิเดชัน (Systemic consolidation) คือ กระบวนการที่สมองเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับโครงสร้างหลังการเรียนรู้ โดยใช้เวลาดั้งแต่หลายวันจนถึงหลายปี เพื่อถ่ายโอนและจัดเก็บข้อมูลจากระบบที่ฟิงกาฮิปโปแคมปัสไปสู่การจัดเก็บระยะยาวอย่างถาวรในเปลือกสมองใหญ่ (cerebral cortex)

## 1.2 การจำแนกความจำตามมิติของคุณภาพข้อมูล

การจำแนกความจำตามมิติของคุณภาพข้อมูลจะอ้างอิงถึงความจำระยะยาว โดยพิจารณาจากลักษณะของข้อมูลและระดับการตระหนักรู้ในการเรียกคืนความจำ แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้<sup>7</sup>

### 1.2.1 ความจำชัดแจ้ง (Explicit/Declarative memory)

เป็นความจำที่เกี่ยวข้องกับข้อเท็จจริงและความหมายของข้อมูล (semantic memory) รวมถึงเหตุการณ์ต่าง ๆ (episodic memory) ซึ่งสามารถเรียกคืนเข้าสู่ระดับจิตสำนึกและอธิบายออกมาเป็นคำพูดได้ จึงถือเป็นความจำประเภท “รู้ว่า” (knowing that) โดยการสร้างและเรียกคืนความจำชัดแจ้งอาศัยการทำงานร่วมกันของเครือข่ายสมองหลายส่วน ได้แก่ สมองส่วนกลีบขมับด้านใน ฮิปโปแคมปัส เอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex) และพาราฮิปโปแคมปัส ไจรัส (parahippocampal gyrus)

### 1.2.2 ความจำไม่ชัดแจ้ง (Implicit/Non-declarative memory)

เป็นความจำที่แสดงออกผ่านพฤติกรรมหรือการกระทำ โดยไม่จำเป็นต้องระลึกได้โดยตั้งใจ (unconscious recollection) จัดเป็นความจำประเภท “รู้วิธี”

(knowing how) ซึ่งไม่ได้ขึ้นกับการทำงานของสมองส่วนกลีบขมับด้านใน ความจำประเภทนี้ครอบคลุมถึงความจำทักษะ (procedural memory) ซึ่งเกิดจากการฝึกฝนการเคลื่อนไหวและความคิดซ้ำจนกลายเป็นอัตโนมัติ เช่น การขับรถ การพิมพ์ดีด หรือการเล่นกีฬา วงจรประสาทที่สำคัญ เช่น สมองน้อย (cerebellum) เบซัล แกงเกลีย (basal ganglia)

## 2. มทกายวิภาคของวงจรความจำ (Gross anatomy of the memory circuit)

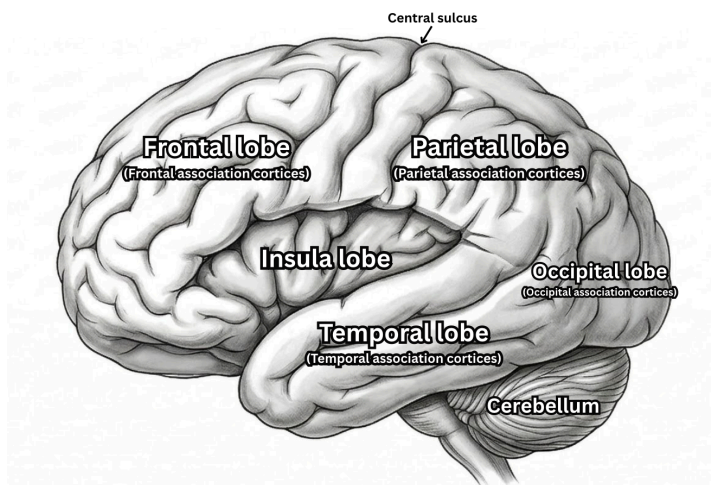
ความจำเป็นกระบวนการที่เกิดจากการทำงานร่วมกันของสมองหลายส่วน ไม่ได้จำกัดอยู่เพียงบริเวณใดบริเวณหนึ่ง การรับรู้สิ่งเร้าผ่านประสาทสัมผัสต่าง ๆ จะถูกส่งเข้าสู่สมองเพื่อประมวลผลและเชื่อมโยงเป็นข้อมูลที่มีความหมาย จากนั้นข้อมูลจะถูกส่งต่อเข้าสู่วงจรความจำ โดยมีสมองส่วนฮิปโปแคมปัสเป็นศูนย์กลางสำคัญในการแปลงข้อมูลให้กลายเป็นความจำระยะสั้นและค่อย ๆ พัฒนาเป็นความจำระยะยาวในเวลาต่อมา ความจำที่ผ่านการคงรูปแล้วจะถูกจัดเก็บไว้ในเปลือกสมองใหญ่ส่วนต่าง ๆ เพื่อให้สามารถเรียกคืนได้เมื่อจำเป็น โดยการทำงานของวงจรดังกล่าวมีลำดับขั้นและเส้นทางเชื่อมโยงที่ชัดเจนระหว่างสมองส่วนรับรู้สัมผัส สมองส่วนประมวลผล และสมองส่วนจัดเก็บความจำ ซึ่งสามารถอธิบายได้ตามลำดับ ดังต่อไปนี้<sup>8,9</sup>

### 2.1 การรับรู้ข้อมูล (Sensory perception)

กระบวนการสร้างความจำเริ่มต้นจากการรับรู้สิ่งเร้าผ่านอวัยวะรับความรู้สึก (sensory organs) แล้วส่งสัญญาณประสาทเข้าสู่เปลือกสมองใหญ่ส่วนต่าง ๆ ได้แก่

- 2.1.1 เปลือกสมองส่วนการมองเห็น (visual cortex) คือ กลีบสมองส่วนท้ายทอย (occipital lobe) ทำหน้าที่รับและประมวลผลข้อมูลทางสายตา
- 2.1.2 เปลือกสมองส่วนการได้ยิน (auditory cortex) คือ กลีบสมองส่วนขมับ (temporal lobe) ทำหน้าที่ตีความสัญญาณเสียง
- 2.1.3 เปลือกสมองส่วนรับรู้สัมผัสจากร่างกาย (somatosensory cortex) คือ กลีบสมองส่วนข้าง (parietal lobe) ทำหน้าที่รับข้อมูลจากการสัมผัส อุณหภูมิ ความเจ็บปวด และการรับรู้ตำแหน่งของร่างกาย
- 2.1.4 เปลือกสมองส่วนการรับกลิ่น (olfactory cortex) คือ กลีบสมองส่วนขมับ ทำหน้าที่รับรู้และประมวลผลกลิ่น
- 2.1.5 เปลือกสมองส่วนการรับรส (gustatory cortex) คือ กลีบสมองส่วนอินซูลา (insula lobe) ทำหน้าที่รับรู้รสชาติ

ข้อมูลที่ผ่านการประมวลผลเบื้องต้นในบริเวณเหล่านี้จะถูกส่งต่อไปยังเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยง (association cortices) เพื่อรวมและตีความเป็นรูปแบบของประสบการณ์ (integrated perceptual representation) ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการแปลงข้อมูลรับรู้ให้กลายเป็นรอยความจำในระดับต่อไป (ภาพที่ 1.1)



ภาพที่ 1.1 กลีบสมองและเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของสมองใหญ่

## 2.2 การเชื่อมโยงและตีความ (Integration and Interpretation)

เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงเป็นส่วนย่อยของกลีบสมอง ทำหน้าที่ต่อยอดข้อมูลความรู้สึกละเอียดแต่ละประเภทที่รับเข้ามาในเปลือกสมอง โดยแต่ละบริเวณมีบทบาทเฉพาะในการประมวลผล ตีความ และเชื่อมโยงข้อมูลกับส่วนอื่นของสมอง ทำให้เกิดการรับรู้ที่มีความหมายและซับซ้อนมากขึ้น ประกอบด้วย

**2.2.1 เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนข้าง (parietal association cortex)** เป็นส่วนย่อยของกลีบสมองส่วนข้าง ทำหน้าที่บูรณาการข้อมูลจากการมองเห็น การได้ยิน และการรับสัมผัส เพื่อสร้างการรับรู้เชิงพื้นที่ (spatial perception) และตำแหน่งของวัตถุที่สัมพันธ์กับร่างกาย

**2.2.2 เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนท้ายทอย (occipital association cortex)** เป็นส่วนย่อยของกลีบสมองส่วนท้ายทอย ทำหน้าที่จดจำหน้าตา และสิ่งของ (object and face recognition) ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของความจำเชิงรูปภาพ (visual memory)

**2.2.3 เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนขมับ (temporal association cortex)** เป็นส่วนย่อยของกลีบสมองส่วนขมับ ทำหน้าที่ตีความความหมายของสิ่งที่รับรู้ (semantic processing) และเชื่อมโยงกับข้อมูลทางภาษาและประสบการณ์เดิม

**2.2.4 เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนหน้าผาก (frontal association cortex)** เป็นส่วนย่อยของกลีบสมองส่วนหน้าผาก ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการคิดเชิงซับซ้อน การวางแผน และการเลือกจดจำข้อมูลที่สำคัญ (working memory) โดยมีบทบาทสำคัญในการกำหนดว่าข้อมูลใดควรถูกส่งต่อไปเข้ารหัส (encoding) ในฮิปโปแคมปัส

การทำงานร่วมกันของเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงเหล่านี้ช่วยให้สมองสามารถผสมผสานข้อมูลจากหลายแหล่งเข้าด้วยกัน เกิดเป็นภาพรวมของเหตุการณ์ (contextual representation) ที่พร้อมจะถูกส่งต่อเข้าสู่วงจรความจำในการเข้ารหัสและคงรูปความจำต่อไป

### 2.3 การเข้ารหัสในฮิปโปแคมปัส (Encoding in hippocampus)

เมื่อข้อมูลจากเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงได้รับการประมวลผลแล้ว ข้อมูลเหล่านี้จะถูกส่งเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสซึ่งเป็นศูนย์กลางสำคัญของการเข้ารหัสความจำ โดยมีเป้าหมายเพื่อแปลงข้อมูลรับรู้ให้กลายเป็นความจำระยะสั้นและเตรียมพร้อมสำหรับการคงรูปเป็นความจำระยะยาว (ภาพที่ 1.2)

การเข้ารหัสข้อมูลประกอบด้วยโครงสร้างย่อยหลายส่วนที่ทำงานร่วมกัน เพื่อประมวลผลและถ่ายโอนข้อมูล โดยมีลำดับการทำงาน ดังนี้<sup>10</sup>

**2.3.1 เอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex)** เป็นจุดเชื่อมระหว่างสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบขมับกับฮิปโปแคมปัส ทำหน้าที่เป็นประตูทางเข้าและออก (gateway) ของข้อมูลสู่ฮิปโปแคมปัส

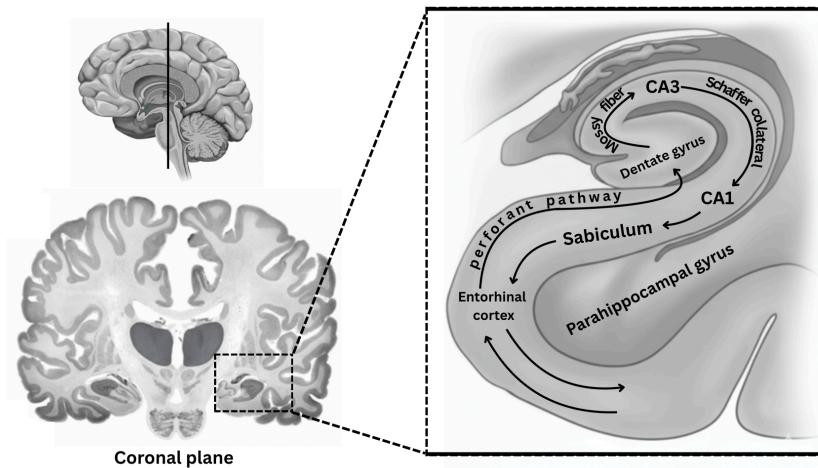
**2.3.2 เดนเทตไจรัส (dentate gyrus)** ทำหน้าที่แยกรูปแบบของข้อมูล (pattern separation) จากเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์เพื่อป้องกันความซ้ำซ้อนของรอยความจำ และสร้างสัญญาณใหม่ที่มีความจำเพาะต่อเหตุการณ์นั้น ๆ ก่อนส่งต่อไปยังบริเวณซีเอทรี (CA3 region)

**2.3.3 บริเวณซีเอทรี (CA3 region)** ทำหน้าที่เชื่อมโยงข้อมูลใหม่เข้ากับความรู้ความจำเดิม ซึ่งช่วยสร้างความสัมพันธ์ระหว่างประสบการณ์ปัจจุบันและ

ประสบการณ์ในอดีต ทำให้สมองสามารถตีความข้อมูลใหม่ได้อย่างมีบริบทและแม่นยำมากขึ้น

**2.3.4 บริเวณซีวัน (CA1 region)** ทำหน้าที่รวมและบูรณาการข้อมูลจากบริเวณ CA3 แล้วส่งกลับไปยังเอนโทโรนัลคอร์เทกซ์อีกครั้งโดยผ่านซับคิวลัม (subiculum) มีเป้าหมายเพื่อถ่ายโอนข้อมูลจากฮิปโปแคมปัสเข้าสู่วงจรความจำระดับสูงในเปลือกสมองใหญ่ นอกจากนี้ ยังมีบทบาทสำคัญในการตรวจสอบความสอดคล้องของข้อมูลใหม่กับข้อมูลเดิม และการจัดลำดับเวลาเหตุการณ์ (temporal sequencing) ซึ่งช่วยให้สมองสามารถสร้างความทรงจำที่มีโครงสร้างชัดเจนและสัมพันธ์กับเวลา

การทำงานประสานกันของโครงสร้างย่อยเหล่านี้ในฮิปโปแคมปัส ก่อให้เกิดการเข้ารหัสของความจำอย่างมีประสิทธิภาพ โดยข้อมูลที่ถูกจัดรูปแบบแล้ว จะถูกส่งต่อไปยังโครงสร้างในระบบลิมบิก (limbic system) เพื่อคงรูปและจัดเก็บต่อไป



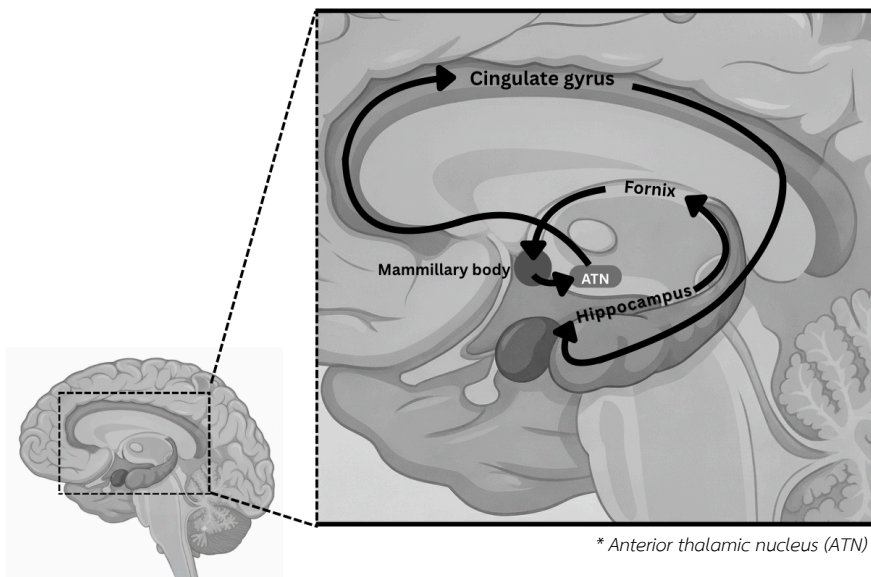
ภาพที่ 1.2 วงจรการเข้ารหัสความจำในฮิปโปแคมปัส

## 2.4 การคงรูปของความจำ (Memory consolidation)

เมื่อข้อมูลได้รับการเข้ารหัสในฮิปโปแคมปัสแล้ว ขั้นตอนถัดมาคือการคงรูปของความจำ ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงความจำระยะสั้นให้มีความมั่นคง กระบวนการนี้อาศัยการกระตุ้นซ้ำของสัญญาณประสาทและการส่งต่อข้อมูลระหว่างโครงสร้างในระบบลิมบิกผ่านวงจรเพพซ์ (Papez circuit) ซึ่งเป็นเส้นทางสำคัญที่ประสานการทำงานระหว่าง

สมองส่วนรับรู้ อารมณ์ และความจำ<sup>11</sup> โดยวงจรเพพซ์มีลำดับการเชื่อมโยงของโครงสร้างสมอง ดังนี้ (ภาพที่ 1.3)

- 2.4.1 **ฮิปโปแคมปัส** เป็นจุดเริ่มต้นของวงจร ทำหน้าที่ส่งสัญญาณที่เข้ารหัสแล้วออกจากบริเวณ CA1 และซับบิคิวลัม ตามเส้นใยฟอร์นิกซ์ (fornix)
- 2.4.2 **แมมมิลลารี บอดี (mammillary body)** ทำหน้าที่รับสัญญาณจากฟอร์นิกซ์และส่งต่อไปยังนิวเคลียสทาลามัสด้านหน้า (anterior thalamic nucleus, ATN) เพื่อประมวลผลและกระตุ้นการตอบสนอง
- 2.4.3 **นิวเคลียสทาลามัสด้านหน้า** ทำหน้าที่เป็นจุดถ่ายทอดสัญญาณสำคัญในวงจรเพพซ์ โดยรับข้อมูลจากแมมมิลลารีบอดีแล้วส่งต่อไปยังซิงกูเลต ไจรัส (cingulate gyrus)
- 2.4.4 **ซิงกูเลต ไจรัส** ทำหน้าที่ประมวลผลอารมณ์และความสนใจร่วมกับความจำ (emotional-memory integration) และส่งสัญญาณต่อไปยังเอนโทไรนัลคอร์เทกซ์ เพื่อส่งข้อมูลย้อนกลับเข้าสู่ฮิปโปแคมปัสอีกครั้ง กระบวนการนี้ทำให้สัญญาณประสาทถูกกระตุ้นซ้ำภายในวงจรเพพซ์ ช่วยเสริมให้ความจำมีความมั่นคงและคงอยู่ได้นานขึ้น



ภาพที่ 1.3 วงจรการคงรูปของความจำหรือวงจรเพพซ์

## 2.5 การจัดเก็บและการเรียกคืนความจำ (Storage and retrieval)

เมื่อความจำผ่านกระบวนการคงรูปแล้ว ขั้นตอนถัดไป คือการจัดเก็บและการเรียกคืนความจำ ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการกระจายความจำไปยังบริเวณต่าง ๆ ของเปลือกสมองใหญ่ เพื่อจัดเก็บรักษาไว้ระยะยาวและสามารถเรียกคืนได้เมื่อจำเป็น<sup>12</sup>

2.5.1 การจัดเก็บความจำ (Memory storage) เกิดขึ้นโดยการกระจายข้อมูลไปยังบริเวณเปลือกสมองใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหาของความจำแต่ละประเภท เช่น

- ◆ **ความจำด้านภาพ (visual memory)** จะถูกเก็บในเปลือกสมองของกลีบสมองส่วนท้ายทอย
- ◆ **ความจำด้านเสียง (auditory memory)** จะถูกเก็บในเปลือกสมองของกลีบสมองส่วนขมับ
- ◆ **ความจำด้านความรู้สึกจากร่างกาย (somatic memory)** จะถูกเก็บในเปลือกสมองของกลีบสมองส่วนข้าง
- ◆ **ความจำที่เกี่ยวข้องกับการวางแผน การตัดสินใจ และการคิดเชิงนามธรรม** จะถูกเก็บในเปลือกสมองของกลีบสมองส่วนหน้าผาก โดยเฉพาะส่วนพรีฟรอนทัล คอर्टเท็กซ์ (prefrontal cortex) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีบทบาทในการประมวลผลระดับสูง (executive function)

### 2.5.2 การเรียกคืนความจำ (Memory retrieval)

การเรียกคืนความจำเกิดจากการกระตุ้นวงจรประสาทที่เคยใช้ในการจัดเก็บข้อมูลให้กลับมาทำงานอีกครั้ง โดยฮิปโปแคมปัสทำหน้าที่เชื่อมโยงสัญญาณกระตุ้นในปัจจุบันเข้ากับร่องรอยของความจำเดิม เพื่อค้นหาและระบุข้อมูลที่ต้องการ ขณะที่เปลือกสมองของกลีบสมองส่วนหน้าผากช่วยสืบค้น จัดลำดับ และเลือกข้อมูลที่เกี่ยวข้องออกมาประมวลผลร่วมกัน

การเรียกคืนความจำนี้ต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของสมองหลายส่วน ทั้งระบบลิมบิกที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ และเปลือกสมองใหญ่ส่วนต่าง ๆ กระบวนการนี้จึงทำให้ความจำที่ถูกเรียกคืนมักเชื่อมโยงกับอารมณ์ ความรู้สึก และประสบการณ์ส่วนตัว

ตาราง 1.1 สรุปโครงสร้างทางมหากายวิภาคศาสตร์ของวงจรความจำ

กระบวนการจำ	สมองส่วนที่เกี่ยวข้อง	หน้าที่ในวงจรความจำ
การรับรู้ข้อมูล (Sensory perception)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- กลีบสมองส่วนท้ายทอย (occipital lobe)</li> <li>- กลีบสมองส่วนขมับ (temporal lobe)</li> <li>- กลีบสมองส่วนข้าง (parietal lobe)</li> <li>- กลีบสมองส่วนอินซูลา (insula lobe)</li> </ul>	รับสิ่งเร้าจากอวัยวะรับความรู้สึก และประมวลผลเบื้องต้นก่อนส่งข้อมูลไปยังเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยง
การเชื่อมโยงและตีความ (Integration & Interpretation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนข้าง (parietal association cortex)</li> <li>- เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนท้ายทอย (occipital association cortex)</li> <li>- เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนขมับ (temporal association cortex)</li> <li>- เปลือกสมองส่วนเชื่อมโยงของกลีบสมองส่วนหน้าผาก (frontal association cortex)</li> </ul>	ประมวลผลและเชื่อมโยงข้อมูล เกิดเป็นภาพรวมของเหตุการณ์ ก่อนถูกส่งไปเข้ารหัสในฮิปโปแคมปัส
การเข้ารหัสในฮิปโปแคมปัส (Encoding in hippocampus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex)</li> <li>- เดนเทตไจรัส (dentate gyrus)</li> <li>- CA3 และ CA1 ของฮิปโปแคมปัส</li> <li>- ซับบิควิลัม (subiculum)</li> </ul>	แปลงข้อมูลรับรู้ให้กลายเป็นความจำระยะสั้น และส่งข้อมูลออกไปยังระบบลิมบิกเพื่อคงรูปความจำต่อไป
การคงรูปของความจำ (Memory consolidation)	<p><b>ระบบลิมบิก (limbic system) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CA1 และซับบิควิลัมของฮิปโปแคมปัส</li> <li>- แมมมิลลารีบอดี (mammillary body)</li> <li>- นิวเคลียสทาลามัสด้านหน้า (anterior thalamic nucleus)</li> <li>- ซิงกูเลต ไจรัส (cingulate gyrus)</li> </ul>	ทำให้ความจำระยะสั้นมีความมั่นคง โดยอาศัยการกระตุ้นซ้ำผ่านวงจรเพพซ์ (Papez circuit) ก่อนเปลี่ยนผ่านเป็นความจำระยะยาว
การจัดเก็บและการเรียกคืนความจำ (Storage & retrieval)	<p><b>เปลือกสมองใหญ่ (cerebral cortex) หลายบริเวณ :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- กลีบสมองส่วนท้ายทอย</li> <li>- กลีบสมองส่วนขมับ</li> <li>- กลีบสมองส่วนข้าง</li> <li>- กลีบสมองส่วนหน้าผาก</li> </ul>	จัดเก็บความจำระยะยาว และเรียกคืนความจำเมื่อต้องการ

### 3. จุลกายวิภาคของวงจรความจำ (Microanatomy of the memory circuit)

ความรู้ทางมหากายวิภาคของวงจรความจำ แสดงให้เห็นว่าสมองส่วนต่าง ๆ ล้วนทำงานประสานกันเป็นลำดับขั้น อย่างไรก็ตาม เบื้องหลังการทำงานของวงจรเหล่านี้ มีกลไกระดับจุลกายวิภาคที่ซับซ้อน หัวข้อนี้จึงมุ่งอธิบายโครงสร้างระดับจุลกายวิภาคของวงจรความจำ โดยเริ่มจากองค์ประกอบพื้นฐานของเนื้อเยื่อสมอง ได้แก่ เซลล์ประสาท (neuron) และเซลล์เกลีย (glial cell) รวมถึงรูปแบบการจัดเรียงตัวของเซลล์ เพื่อให้เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของเซลล์กับวงจรความจำอย่างเป็นระบบ

#### 3.1 โครงสร้างระดับจุลกายวิภาคของวงจรความจำ

วงจรความจำในระดับจุลกายวิภาคประกอบด้วยเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย ซึ่งทำหน้าที่ร่วมกันในการรับ-ส่ง และประมวลผลสัญญาณต่าง ๆ ภายในสมอง โดยแต่ละเซลล์มีลักษณะ ดังนี้<sup>13, 14</sup>

##### 3.1.1 เซลล์ประสาท (Neuron)

เซลล์ประสาท เป็นหน่วยพื้นฐานของระบบประสาท ทำหน้าที่รับ-ส่ง และประมวลผลสัญญาณไฟฟ้าและเคมีในสมอง โดยทั่วไปในสมองของมนุษย์มีเซลล์ประสาทประมาณ  $8.6 \times 10^{10}$  เซลล์ ที่เชื่อมต่อและสื่อสารกันผ่านไซแนปส์ ก่อให้เกิดเป็นเครือข่ายการทำงานที่ซับซ้อน โดยเซลล์ประสาทประกอบด้วยหน่วยพื้นฐานการทำงาน ดังนี้

- ◆ **เดนไดรต์ (dendrite)** เป็นแขนงของเซลล์ประสาทที่ยื่นออกจากตัวเซลล์ ซึ่งมีจำนวนมากต่อหนึ่งเซลล์ มีบทบาทในการรับสัญญาณประสาทเข้าสู่ตัวเซลล์

ในเดนไดรต์มักพบปุ่มขนาดเล็กทอดตัวทั่วแขนง เรียกว่า เดนไดรติกสไปน์ (dendritic spine) มีบทบาทโดยตรงในการรับสัญญาณประสาท ซึ่งมีรูปร่างหลายแบบ เช่น แบบบาง (thin spine) แบบเห็ด (mushroom spine) และแบบก้านยาว (filopodia) โดยรูปร่างแบบเห็ดมักสัมพันธ์กับไซแนปส์ที่มั่นคงและผ่านการเรียนรู้แล้ว ในขณะที่รูปร่างแบบบางหรือก้านยาวมักพบในไซแนปส์ที่อยู่ระหว่างการพัฒนาหรือปรับตัว (ภาพที่ 1.9)

- ◆ **ตัวเซลล์หรือโซมา (soma/cell body)** เป็นส่วนกลางของเซลล์ประสาทที่บรรจุนิวเคลียส (nucleus) และออร์แกเนลล์ (organelles) สำคัญ เช่น ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) สำหรับสร้างพลังงาน

เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum, ER) สำหรับสังเคราะห์โปรตีนและไขมัน และกอลจิแอปพาราตัส (Golgi apparatus) สำหรับปรับแต่งและส่งต่อโปรตีนที่สร้างขึ้น

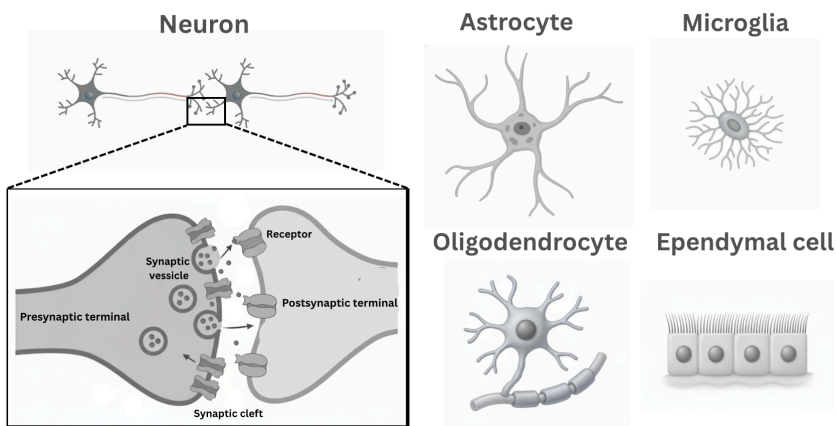
นอกจากนี้ยังมีบริเวณที่เรียกว่า แอกซอนฮิลล็อก (axon hillock) ซึ่งอยู่ระหว่างตัวเซลล์กับแอกซอน เป็นจุดรวมสัญญาณไฟฟ้าที่ได้รับจากเดนไดรต์ทั้งหมด และเป็นบริเวณกำเนิดของศักย์งานหรือแอกชันโพเทนเชียล (action potential, AP)

- ◆ **แอกซอน (axon)** เป็นส่วนยื่นยาวของเซลล์ประสาท ทำหน้าที่ส่งสัญญาณประสาทออกจากตัวเซลล์ไปยังเซลล์เป้าหมาย โดยปลายของแอกซอนจะแตกแขนงเป็นปุ่ม เรียกว่า เทอร์มินอลบูตอน (terminal bouton) หรือบูตององปาสซอง (bouton en passant) ซึ่งเป็นบริเวณที่สร้างไซแนปส์กับเดนไดรต์ของเซลล์ถัดไป

ภายในปลายแอกซอนมีถุงบรรจุสารสื่อประสาท (synaptic vesicles) และบริเวณสำหรับการหลั่งสารสื่อประสาท เรียกว่า แอ็กทีฟโซน (active zone) สำหรับเชื่อมและหลอมรวมถุงบรรจุสารสื่อประสาทเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ เพื่อให้เกิดการปลดปล่อยสารสื่อประสาทออกสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ (synaptic cleft)

- ◆ **ไซแนปส์ (synapse)** เป็นจุดเชื่อมต่อระหว่างเดนไดรต์กับแอกซอน ทำหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณไฟฟ้าและเคมีระหว่างเซลล์ โดยแบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลัก คือ (ภาพที่ 1.4)

- **ปลายแอกซอนก่อนไซแนปส์ (presynaptic terminal)** มีถุงบรรจุสารสื่อประสาทและบริเวณแอ็กทีฟโซนสำหรับการหลั่งสารสื่อประสาท
- **ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ (synaptic cleft)** เป็นช่องว่างขนาดประมาณ 20 นาโนเมตร ที่สารสื่อประสาทจะแพร่ผ่านเพื่อส่งต่อสัญญาณ
- **ปลายเดนไดรต์หลังไซแนปส์ (postsynaptic terminal)** มีตัวรับสำหรับรับสารสื่อประสาท



ภาพที่ 1.4 กายวิภาคศาสตร์ของเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย

### 3.1.2 เซลล์เกลีย (Glial cells)

เซลล์เกลียเป็นองค์ประกอบสำคัญของระบบประสาท ทำหน้าที่สนับสนุนและควบคุมสภาวะแวดล้อมของเซลล์ประสาทให้เหมาะสมต่อการทำงาน โดยในสมองของมนุษย์มีเซลล์เกลียประมาณ  $1.0-1.2 \times 10^{11}$  เซลล์ คิดเป็นสัดส่วนประมาณ 1:1 เมื่อเทียบกับเซลล์ประสาท โดยสัดส่วนนี้อาจแตกต่างกันตามบริเวณสมอง เช่น ในสมองใหญ่ (cerebrum) เซลล์เกลียจะมีมากกว่าเซลล์ประสาทเล็กน้อย ในขณะที่สมองน้อย (cerebellum) สัดส่วนของเซลล์เกลียจะน้อยกว่าเซลล์ประสาท (ภาพที่ 1.4)

เซลล์เกลียในระบบประสาทส่วนกลางประกอบด้วย 4 ชนิดหลัก ได้แก่

- ◆ **แอสโตรไซต์ (astrocyte)** เป็นเซลล์เกลียที่มีขนาดใหญ่ที่สุด มีแขนงแผ่กระจายคล้ายดาว อาศัยอยู่ทั่วไปในสมองทุกตำแหน่ง มีกวางตัวใกล้กับเซลล์ประสาทและยื่นแขนงเข้าสู่บริเวณไซแนปส์ เพื่อช่วยปรับความแรงของการส่งสัญญาณประสาท อีกทั้ง มีบทบาทในการควบคุมสมดุลไอออนต่าง ๆ ของเซลล์ประสาทและนำสารสื่อประสาทกลับมาใช้ใหม่ นอกจากนี้ แอสโตรไซต์ยังเป็นส่วนประกอบสำคัญของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier, BBB)
- ◆ **โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendrocyte)** เป็นเซลล์เกลียที่มีขนาดใหญ่ รองลงมา มีรูปร่างทรงกลมหรือรี มีแขนงสั้น ทำหน้าที่สร้าง ปลอกไมอีลิน (myelin sheath) เพื่อหุ้มแอกซอนของเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง (ประมาณ 20-30 แอกซอน) พบมากในสมองส่วนขาว

(white matter) โดยเฉพาะในคอร์ปัสคัลโลซัม (corpus callosum) และทางเดินประสาท (tracts)

- ◆ **ไมโครเกลีย (microglia)** เป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันประจำระบบประสาทส่วนกลาง มีรูปร่างเล็ก แขนงยาวละเอียด กระจายอยู่ทั่วไปในเนื้อสมอง ทำหน้าที่ตรวจจับและตอบสนองต่อการบาดเจ็บ กำจัดเศษเซลล์หรือไซแนปส์ที่เสื่อมสภาพผ่านกระบวนการฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) และสามารถหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) เพื่อควบคุมการอักเสบในระบบประสาทส่วนกลางได้

นอกจากนี้ ไมโครเกลียยังมีบทบาทสำคัญในการคัดเลือกและตัดแต่งไซแนปส์ (synaptic pruning) ระหว่างพัฒนาการของสมองหรือระหว่างการเรียนรู้ ซึ่งช่วยปรับปรุงประสิทธิภาพของวงจรความจำ

- ◆ **เซลล์อีเพนไดมอล (ependymal cells)** เป็นเซลล์เยื่อโพรงสมอง (ventricular system) และคลองไขสันหลัง (central canal) มีรูปร่างทรงกระบอกเรียงเป็นชั้นเดียว ผิวด้านในมีขนเซลล์ (cilia) และไมโครวิลไล (microvilli) เซลล์ชนิดนี้มีบทบาทในการควบคุมการหมุนเวียนของน้ำหล่อสมองไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) เพื่อกระจายสารอาหารและกำจัดของเสีย รวมถึงมีส่วนร่วมในระบบไกลมฟาทิก (glymphatic system) สำหรับขจัดโปรตีนที่ผิดปกติออกจากสมองขณะนอนหลับ

### 3.2 การจัดเรียงเซลล์ในวงจรความจำ (Cytoarchitecture in memory circuit)

สมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับความจำ เช่น เปลือกสมองใหญ่ เอนโทไรนัลคอร์เทกซ์ และฮิปโปแคมปัส ต่างมีรูปแบบการจัดเรียงเซลล์ที่เป็นลำดับชั้น (laminar organization) แต่จำนวนและลักษณะของแต่ละชั้นจะแตกต่างกัน ดังนี้

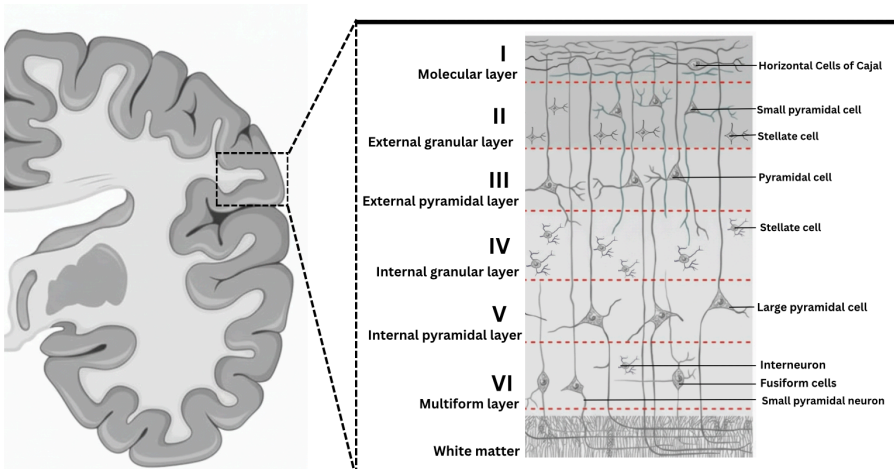
**3.2.1 นีโอคอร์เทกซ์ (neocortex) หรือเปลือกสมองใหม่** เป็นส่วนของเปลือกสมองใหญ่ที่มีลำดับวิวัฒนาการที่สุด ครอบคลุมพื้นที่ประมาณร้อยละ 90 ของเปลือกสมองใหญ่ทั้งหมด มีลักษณะเด่นทางจุลกายวิภาคคือ การจัดเรียงของเซลล์ประสาท 6 ชั้น (six cortical layers, I–VI) อย่างมีลำดับ<sup>15</sup> ดังนี้ (ภาพที่ 1.5)

- I. **ชั้นโมเลกุลาร์ (molecular layer)** อยู่ชั้นนอกสุด ใกล้ผิวสมอง ประกอบด้วยเดนไดรต์และแอกซอนของเซลล์จากชั้นล่างที่ทอดขวาง

ร่วมกับเซลล์ฮอริซอลทัลเซลล์ออฟคาจาล (horizontal cells of Cajal) ทำหน้าที่ประสานสัญญาณในแนวราบระหว่างบริเวณใกล้เคียงและเป็นโครงสร้างสนับสนุนให้เซลล์หลักในชั้นลึกเชื่อมโยงกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ

- II. **ชั้นกรานูลาร์ด้านนอก (external granular layer)** ประกอบด้วยเซลล์พีระมิดอลขนาดเล็ก (small pyramidal cell) และเซลล์สเตลเลต (stellate cell) รูปร่างคล้ายดาวจำนวนมากที่มีเดนไดรต์แผ่ขึ้นไปยังชั้น I ทำหน้าที่เป็นเซลล์ประสานและกรองสัญญาณเฉพาะพื้นที่ (local processing) เพื่อเตรียมข้อมูลให้เซลล์พีระมิดอลในชั้นลึกใช้ในการบูรณาการต่อ
- III. **ชั้นพีระมิดอลด้านนอก (external pyramidal layer)** พบเซลล์พีระมิดอลขนาดกลางซึ่งเป็นเซลล์หลักในการส่งสัญญาณระหว่างเปลือกสมอง (association fiber) ทำหน้าที่บูรณาการข้อมูลจากหลายระบบประสาทสำหรับความรู้สึก เช่น การมองเห็น การได้ยิน และการสัมผัส เพื่อสร้างภาพรวมของสิ่งเร้า เซลล์ในชั้นนี้เป็นจุดเริ่มต้นของการเชื่อมโยงข้อมูลไปยังเอนโทโรไรนัลคอร์เทกซ์
- IV. **ชั้นกรานูลาร์ด้านใน (internal granular layer)** พบเซลล์สเตลเลตหนาแน่นและเป็นบริเวณรับสัญญาณจากนิวเคลียสของทาลามัส โดยเฉพาะข้อมูลประสาทสัมผัสปฐมภูมิ ทำหน้าที่เป็นจุดรับเข้าสำคัญของระบบประสาทสำหรับความรู้สึก ก่อนส่งต่อให้เซลล์พีระมิดอลในชั้นลึกเพื่อประมวลผลต่อ
- V. **ชั้นพีระมิดอลด้านใน (internal pyramidal layer)** พบเซลล์พีระมิดอลขนาดใหญ่ ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทขาออกหลักของเปลือกสมอง ส่งแอกซอนไปยังโครงสร้างใต้เปลือกสมอง เช่น เบซัล แกงเกลีย ก้านสมอง และไขสันหลัง เซลล์ในชั้นนี้เป็นศูนย์กลางสำคัญของการส่งสัญญาณทั้งด้านการเคลื่อนไหวและการประสานการทำงานระหว่างเปลือกสมองกับฮิบโปแคมปัสในกระบวนการความจำ
- VI. **ชั้นมัลติฟอร์ม (multiform layer)** พบเซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์พีระมิดอลขนาดเล็ก ฟิวซีฟอร์มเซลล์ (fusiform cell) และ

อินเทอร์นิวรอน (interneuron) จัดเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ ทำหน้าที่ส่งสัญญาณย้อนกลับ (feedback projection) ไปยังทาลามัส เพื่อควบคุมระดับและความถี่ของสัญญาณที่ป้อนเข้าสู่เปลือกสมองอีกครั้ง เป็นกลไกป้อนกลับที่ช่วยให้การรับรู้และการเข้ารหัสข้อมูลของสมองมีความแม่นยำและเสถียร



ภาพที่ 1.5 การจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาทในเปลือกสมองใหญ่ (นีโอคอร์เทกซ์)

โดยสรุป นีโอคอร์เทกซ์เป็นแหล่งกำเนิดและประสานสัญญาณของระบบประสาทระดับสูง โดยเซลล์พีระมิดอลในชั้น III และ V คือแกนหลักของการส่งสัญญาณและการสร้างร่องรอยความจำ ส่วนเซลล์สเทลเลตและอินเทอร์นิวรอน ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลและสนับสนุนการประมวลผลเฉพาะพื้นที่ ทั้งหมดนี้จึงเป็นโครงสร้างพื้นฐานที่ส่งต่อข้อมูลเข้าสู่วงจรความจำต่อไปในเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์และฮิปโปแคมปัสอย่างเป็นลำดับ

**3.2.2 เอนโทไรน์ล คอร์เทกซ์** ลักษณะทางจุลกายวิภาคจัดอยู่ในกลุ่มเพริอัลโลคอร์เทกซ์ (peri-allocortex) เป็นรูปแบบที่เปลี่ยนผ่านจากนีโอคอร์เทกซ์ที่มี 6 ชั้นสมบูรณ์<sup>16</sup>

ในเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ จำนวนชั้นจะไม่สมบูรณ์เท่านีโอคอร์เทกซ์ สำหรับชั้นที่เด่นชัดและมีความสำคัญสูงเกี่ยวกับวงจรความจำ คือ ชั้นที่ II และ III (ภาพที่ 1.5) ซึ่งพบเซลล์สเทลเลตและเซลล์พีระมิดอลส่งแอกซอนออกไปตามเส้นใยเพอร์โฟแรนท์พาทเวย์ (perforant pathway) เข้าสู่บริเวณเดนเทจไรส์ นับเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการเข้ารหัสความจำ (ภาพที่ 1.2)

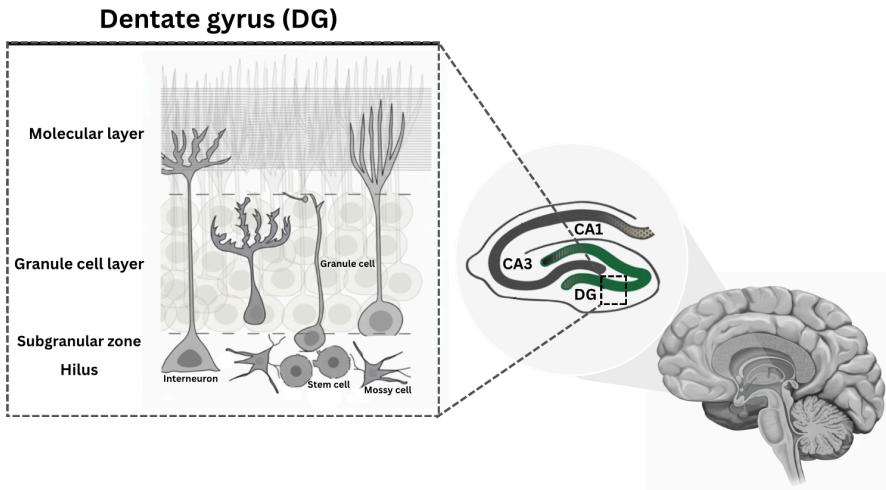
ในชั้นที่ IV ของเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์มักไม่เด่นชัด ส่วนชั้นที่ V และ VI ประกอบด้วย เซลล์พีระมิดอลและพิวซีฟอร์มเซลล์ ทำหน้าที่รับสัญญาณย้อนกลับ (feedback signals) จากฮิปโปแคมปัสส่วน CA1 และซิบคิวลัม เพื่อปรับความแข็งแรงของไซแนปส์ให้เหมาะสมต่อการคงรูปของความจำ

**3.2.3 เคนเทตไจรัส** ลักษณะทางจุลกายวิภาคจัดอยู่ในอัลโลคอร์เทกซ์ (allocortex) ซึ่งเป็นบริเวณของเปลือกสมองที่มีการพัฒนาในลำดับวิวัฒนาการต่ำกว่า นิโอคอร์เทกซ์ ลักษณะเด่นคือมีจำนวน 3 ชั้น (ภาพที่ 1.6) ประกอบด้วยชั้นต่าง ๆ ดังนี้<sup>17</sup>

- I. **ชั้นโมเลกุลาร์ (molecular layer)** เป็นชั้นนอกสุดของเคนเทตไจรัส ประกอบด้วยแอกซอนของเซลล์ในเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ที่ส่งเข้ามาผ่าน เพอร์โพแรนท์พาสเวย์
- II. **ชั้นกรานูลาร์ (granule cell layer)** เป็นชั้นประมวลผลหลักมีเซลล์ กรานูลขนาดเล็ก (small granule cell) ที่จัดเรียงแน่นเป็นแผ่นโค้ง ต่อเนื่อง เซลล์เหล่านี้ทำหน้าที่รับสัญญาณจากชั้นโมเลกุลาร์และ ส่งแอกซอนออกไปเรียกว่า มอสซีไฟเบอร์ (mossy fibers) เพื่อเชื่อมต่อกับเซลล์พีระมิดอลในบริเวณ CA3 ของฮิปโปแคมปัส

นอกจากนี้ บริเวณนี้ยังเป็นจุดที่เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ ในสมองผู้ใหญ่ (adult neurogenesis) จากเซลล์ต้นกำเนิด (neural progenitor cells) ได้ชั้นนี้ เรียกว่าซิบกรานูลาร์โซน (subgranular zone)

- III. **ชั้นโพลีมอร์ฟิกหรือฮิลัส (polymorphic layer/hilus)** เป็นชั้นในสุด ประกอบด้วย มอสซีเซลล์ (mossy cell) และอินเตอร์นิวรอนจำนวนมาก ทำหน้าที่ประสานการทำงานภายในเคนเทตไจรัส โดยมอสซีเซลล์ จะรับสัญญาณจากเซลล์กรานูลบางส่วนและส่งกลับไปกระตุ้นเซลล์ กรานูลในบริเวณอื่น ๆ เพื่อกระจายข้อมูลภายในเครือข่าย ขณะเดียวกัน อินเตอร์นิวรอนจะทำหน้าที่ยับยั้งเฉพาะจุด ชั้นนี้จึงเป็นศูนย์กลางของการรักษาสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้ง (excitatory-inhibitory balance) ซึ่งจำเป็นต่อความแม่นยำของการประมวลผลเชิงพื้นที่ (spatial discrimination) และการป้องกันภาวะการกระตุ้นเกิน (hyperexcitability) ของวงจรความจำ



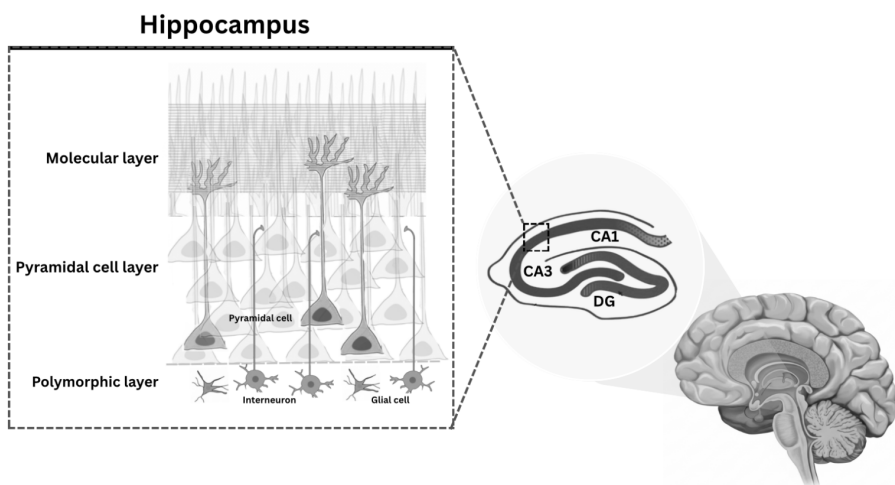
ภาพที่ 1.6 การจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาทในเดนเทดไจรัส

3.2.4 ฮิปโปแคมปัส จัดอยู่ในกลุ่มอัลโลคอร์เท็กซ์ มีการจัดเรียงเนื้อเยื่อจำนวน 3 ชั้น (ภาพที่ 1.7) ประกอบด้วย

- I. **ชั้นโมเลกูลาร์ (molecular layer)** เป็นชั้นนอกสุดของฮิปโปแคมปัส ประกอบด้วยเส้นใยประสาทหนาแน่น หน้าทีของชั้นนี้คือรับสัญญาณนำเข้าสู่ชั้นถัดไป
- II. **ชั้นพีระมิดอล (pyramidal cell layer)** เป็นชั้นกลางและถือเป็นชั้นประมวลผลหลักของฮิปโปแคมปัส ประกอบด้วยเซลล์พีระมิดอลที่จัดเรียงตัวแน่นเป็นแถวยาวต่อเนื่อง โดยมีความหนาแน่นมากที่สุดในบริเวณ CA3 และ CA1
  - **เซลล์พีระมิดอลในบริเวณ CA3** ทำหน้าที่รับสัญญาณจากเดนเทดไจรัสผ่านมอสซีไฟเบอร์ (mossy fibers) และส่งต่อไปยัง CA1 ผ่านซาฟเฟอร์คอลลาทเทอร์รัลส์ (Schaffer collaterals)
  - **เซลล์เซลล์พีระมิดอลในบริเวณ CA1** ทำหน้าที่ส่งสัญญาณออกจากฮิปโปแคมปัสกลับไปยังเอนโทไรนัล คอร์เท็กซ์ ผ่านเส้นใยประสาทในซับบิ คิวลัมก่อนจะย้อนกลับเข้าสู่วงจรอีกครั้ง กลไกนี้ช่วยให้เกิดการกระตุ้นซ้ำ ซึ่งเป็น

พื้นฐานของการคงรูปความจำและการเชื่อมโยงข้อมูล  
ในระยะยาว

- III. **ชั้นโพลีมอร์ฟิก (polymorphic layer)** เป็นชั้นในสุด ประกอบด้วย อินเทอร์เน็ตอร์วอน และเส้นใยประสาทจำนวนมาก ทำหน้าที่ประสานและควบคุมสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้งของวงจรภายใน ฮิปโปแคมปัส เพื่อการเข้ารหัสและการคงรูปของความจำที่มีเสถียรภาพ



ภาพที่ 1.7 การจัดเรียงตัวของเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส

**3.2.5 ชั้นบิควิลัม** เป็นบริเวณรอยต่อระหว่างฮิปโปแคมปัสกับเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ จัดอยู่ในกลุ่มเพริอัลโลคอร์เทกซ์ (มี 4-5 ชั้น) แต่เมื่อพิจารณาเชิงหน้าที่ จะแยกได้เพียง 3 ชั้นหลัก ดังนี้

- I. **ชั้นโมเลกูลาร์** เป็นชั้นนอกสุด ประกอบด้วยเดนไดรต์จากเซลล์ใน ชั้น กลาง และแอกซอนจากบริเวณ CA1 ทำหน้าที่เป็นบริเวณรับสัญญาณ นำเข้า
- II. **ชั้นพีระมิดอล** เป็นชั้นเด่นที่สุด มีเซลล์พีระมิดอลขนาดใหญ่จัดเรียง แน่นและต่อเนื่องจาก CA1 ซึ่ง เป็นแหล่งกำเนิดสัญญาณออกหลักของ ฮิปโปแคมปัส ก่อนจะไปรวมกับวงจรเพชชต่อไป

III. **ชั้นโพลีมอร์ฟิก** เป็นชั้นลึกสุด มีอินเตอร์นิวรอน และใยประสาทที่ทำหน้าที่ประสานและควบคุมสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้งของวงจร

แม้ว่าเซลล์ประสาทในบริเวณต่าง ๆ ของวงจรความจำจะมีการจัดเรียงตัวเป็นชั้นอย่างมีระเบียบแบบแผน แต่เซลล์เกลียกลับไม่มีรูปแบบการจัดเรียงที่แน่นอน โดยเฉพาะแอสโทรไซต์ที่มักแทรกตัวระหว่างกลุ่มเซลล์พีระมิดอลหรือเซลล์กรานูลเพื่อรักษาสมดุลของสภาพแวดล้อมรอบเซลล์ ส่วนโอลิโกเดนโดรไซต์มักอยู่ชิดแอกซอนเพื่อสร้างปลอกไมอีลิน ขณะที่ไมโครเกลียพบการกระจายตัวอยู่ทั่วไป ทำหน้าที่ดูแลและเก็บกินสิ่งแปลกปลอม

ตาราง 1.2 ชนิดและตำแหน่งของเซลล์ประสาทหลักที่เกี่ยวข้องในวงจรความจำ

กระบวนการจำ	ชนิดและตำแหน่งของเซลล์	บทบาท ในกระบวนการความจำ
1. การรับข้อมูล (Sensory perception)	stellate cells ในชั้น IV ของนีโอคอร์เท็กซ์	รับและประมวลผลข้อมูล
2. การเชื่อมโยงและแปลผล (Association processing)	pyramidal cells ในชั้น II และ III ของนีโอคอร์เท็กซ์	บูรณาการข้อมูลจากจาก stellate cell เพื่อสร้างภาพรวมของข้อมูล และส่งต่อไปยัง เอนโทไรแนลคอร์เท็กซ์
3. การเข้าสู่ วงจรความจำ (Information relay)	stellate และ pyramidal cells ในชั้น II-III ของเอนโทไรแนลคอร์เท็กซ์	ประมวลผลข้อมูลและส่งสัญญาณผ่าน perforant pathway ไปยังเดนเทตไจรัส
4. การเข้ารหัสข้อมูล (Encoding)	granule cells ในชั้นกรานูลาร์ ของเดนเทตไจรัส	รับสัญญาณจากเอนโทไรแนลคอร์เท็กซ์และ ส่งต่อไปยัง CA3 ผ่าน mossy fibers
5. การประมวลผล (Processing)	pyramidal cells ในชั้นพีระมิดอล ของฮิปโปแคมปัส	ประมวลผลและถ่ายทอดสัญญาณจาก CA3 ไปยัง CA1 ผ่าน Schaffer collaterals
6. การส่งออกความจำ (Memory output)	pyramidal cells ในชั้นพีระมิดอล ของฮิปโปแคมปัส	ส่งสัญญาณความจำกลับไปยังเอนโทไรแนล คอร์เท็กซ์ เพื่อเข้าวงจรเพชชต่อไป
7. การจัดเก็บความจำ (Memory storage)	pyramidal cells ในชั้น III และ V ของนีโอคอร์เท็กซ์	บูรณาการข้อมูลและจัดเก็บเป็นความจำ ระยะยาว

#### 4. การสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาทของวงจรความจำ (Neuronal communication of memory circuit )

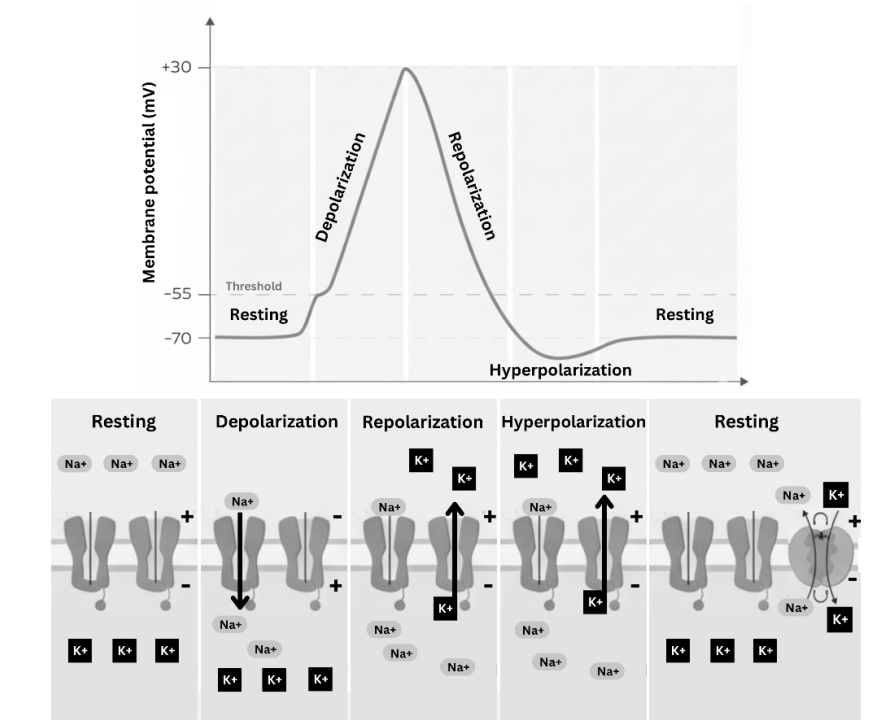
การทำงานของวงจรความจำในระดับจุลกายวิภาคอาศัยการสื่อสารอย่างต่อเนื่องระหว่างเซลล์ประสาทผ่านสัญญาณไฟฟ้าและเคมี ซึ่งเป็นพื้นฐานของการประมวลผลข้อมูล การเรียนรู้ และการสร้างร่องรอยความจำ กระบวนการสื่อสารนี้เริ่มจากการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ประสาท นำไปสู่การหลั่งสารสื่อประสาทที่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ และจบลงด้วยการกระตุ้นตัวรับของเซลล์ประสาทถัดไป โดยมีรายละเอียด ดังนี้<sup>18</sup>

##### 4.1 การเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้า (Electrical potential changes)

เซลล์ประสาทในภาวะปกติจะมีความต่างศักย์ไฟฟ้าระหว่างภายในและภายนอกเซลล์ เรียกว่า ศักย์พัก (resting membrane potential) ซึ่งมีค่าประมาณ  $-70$  มิลลิโวลต์ (mV) ศักย์ไฟฟ้าค่าลบนี้นี้เกิดจากการกระจายตัวของไอออนที่ไม่สมดุล โดยภายในเซลล์มีโพแทสเซียมไอออน ( $K^+$ ) และโปรตีนประจุลบอยู่ในปริมาณสูง ขณะที่ภายนอกเซลล์มีโซเดียมไอออน ( $Na^+$ ) และแคลเซียมไอออน ( $Ca^{2+}$ ) ในปริมาณสูงกว่า จึงทำให้ศักย์ไฟฟ้าภายในมีค่าติดลบเมื่อเทียบกับภายนอก (ภาพที่ 1.8)

เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาทในภาวะพักจะยอมให้โพแทสเซียมไอออนผ่านได้มากกว่าโซเดียมไอออน จึงทำให้โพแทสเซียมไอออนซึ่งมีความเข้มข้นสูงภายในเซลล์ไหลออกสู่ภายนอกได้ง่ายกว่า ในขณะที่โซเดียมไอออนไหลกลับเข้าเซลล์ได้อย่างจำกัด ผลลัพธ์คือ ภายในเซลล์สูญเสียประจุบวกมากกว่าที่ได้รับกลับมา ทำให้มีประจุไฟฟ้าเป็นลบเมื่อเทียบกับภายนอก เพื่อรักษาสสมดุลนี้ เซลล์ประสาทจะใช้พลังงานจากโมเลกุลเอทีพี (ATP) ผ่านการทำงานของปั๊มโซเดียม-โพแทสเซียม (sodium-potassium pump) ซึ่งสูบโซเดียมไอออนออกจากเซลล์ 3 ไอออน และนำโพแทสเซียมไอออนกลับเข้าสู่เซลล์ 2 ไอออนต่อรอบ กลไกนี้ช่วยคงค่าศักย์พักให้คงที่และทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในสภาวะพร้อมตอบสนองต่อสิ่งเร้า

เมื่อเซลล์ประสาทได้รับการกระตุ้นจากเซลล์อื่น เช่น สัญญาณจากสารสื่อประสาทที่จับกับตัวรับหลังไซแนปส์ หากการกระตุ้นทำให้ศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์เพิ่มขึ้นจนถึงระดับหนึ่ง หรือค่ากระตุ้นวิกฤต (threshold potential) ซึ่งมีค่าประมาณ  $-55$  มิลลิโวลต์ เยื่อหุ้มเซลล์จะเปิดช่องไอออนควบคุมด้วยแรงดัน (voltage-gated ion channels) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าอย่างรวดเร็วตามลำดับขั้น ดังนี้



ภาพที่ 1.8 การเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้า

- ◆ ดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ช่องโซเดียมไอออนเปิดออก ทำให้โซเดียมไอออนจำนวนมากไหลเข้าสู่เซลล์ ศักย์ไฟฟ้าภายในเปลี่ยนจากค่าลบไปเป็นค่าบวกชั่วขณะ (ประมาณ +30 มิลลิโวลต์)
- ◆ รีโพลาไรเซชัน (repolarization) ช่องโซเดียมไอออนปิด ขณะที่ช่องโพแทสเซียมไอออนเปิดให้โพแทสเซียมไอออนไหลออกจากเซลล์ ทำให้ศักย์ไฟฟ้าภายในเริ่มกลับเป็นลบ
- ◆ ไฮเปอร์โพลาไรเซชัน (hyperpolarization) การไหลออกของโพแทสเซียมไอออนมากเกินไป ทำให้ศักย์ไฟฟ้าต่ำกว่าระดับพักชั่วคราว ก่อนจะฟื้นกลับสู่ภาวะสมดุลด้วยการทำงานของปั๊มโซเดียม-โพแทสเซียม

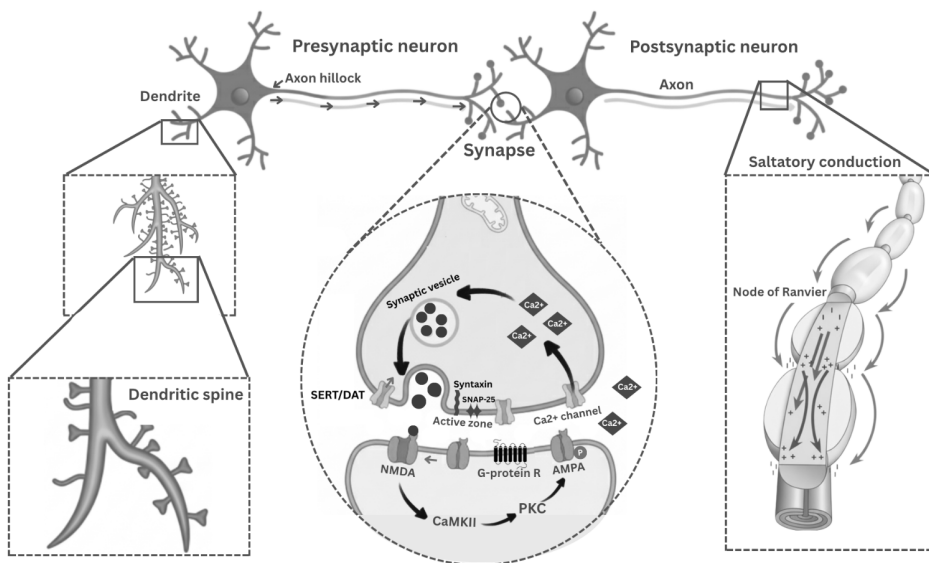
การเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าเหล่านี้เรียกรวมว่า ศักย์งานหรือแอกชันโพเทนเชียล (action potential, AP) ซึ่งเริ่มต้นที่บริเวณแอกซอนฮิลล็อกและแพร่กระจายไปตามแนวแอกซอนจนถึงปลายประสาท ศักย์งานนี้มีลักษณะเป็นคลื่นไฟฟ้าระยะสั้น (ประมาณ 1 มิลลิวินาที) ที่สามารถเกิดซ้ำได้หลายร้อยครั้งต่อวินาที ความถี่ของการเกิดศักย์งานจะ

สะท้อนระดับความแรงของสิ่งเร้า และใช้เป็นรหัสการส่งข้อมูลของระบบประสาท (neural coding)

กล่าวโดยสรุป ศักย์พัก คือภาวะพร้อมทำงานของเซลล์ประสาท ส่วนศักย์งาน คือ การตอบสนองเมื่อเซลล์ได้รับการกระตุ้นถึงระดับเพียงพอ กระบวนการนี้เป็นจุดเริ่มต้นของการส่งสัญญาณประสาท (neural transmission) ซึ่งจะถูกส่งต่อไปยังปลายแอกซอนและแปลงเป็นสัญญาณเคมีที่บริเวณไซแนปส์

#### 4.2 การส่งผ่านสัญญาณทางไฟฟ้าและเคมี (Electrical and chemical signal transmission)

เมื่อศักย์งานถูกกระตุ้นขึ้นที่บริเวณแอกซอนฮิลล็อก ศักย์ไฟฟ้านี้จะถูกส่งต่อไปตามแนวแอกซอนผ่านกระบวนการนำกระแสประสาท (nerve impulse conduction) ซึ่งเกิดจากการเปิดและปิดของช่องไอออนควบคุมด้วยแรงดันต่อเนื่องกันตลอดแนวเยื่อหุ้มเซลล์ การแพร่กระจายของศักย์งานนี้มีลักษณะเป็นลูกคลื่นที่เคลื่อนที่ไปในทิศทางเดียวจนถึงปลายแอกซอน (ภาพที่ 1.9)



ภาพที่ 1.9 การส่งสัญญาณประสาท

*$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA); Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII); Dopamine transporter (DAT); N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA); Protein kinase C (PKC); Serotonin transporter (SERT);*

ในเซลล์ประสาทที่มีเยื่อไมอีลิน (myelinated axon) ศักย์งานจะเคลื่อนที่แบบกระโดดจากบริเวณรอยต่อของไมอีลินที่เรียกว่า โหนดของแรนเวียร์ (node of Ranvier) ไปยังโหนดถัดไป เรียกว่า การนำแบบซอลทาโทรี (saltatory conduction) กลไกนี้ช่วยเพิ่มความเร็วของการส่งสัญญาณได้มากกว่าร้อยละเก้าเมื่อเทียบกับแอกซอนที่ไม่มีไมอีลิน

เมื่อศักย์งานเดินทางถึงปลายประสาท (axon terminal) จะกระตุ้นให้เกิดการเปิดของช่องแคลเซียมควบคุมด้วยแรงดัน (voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels) ทำให้แคลเซียมไอออนจากภายนอกเซลล์ไหลเข้าสู่ภายใน ปริมาณแคลเซียมไอออนที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นสัญญาณกระตุ้นให้ถุงบรรจุสารสื่อประสาทเคลื่อนเข้าสู่บริเวณแอกทิฟโซนของปลายประสาท

ภายในแอกทิฟโซนมีโปรตีนสำคัญ ได้แก่ ซินแนปโทแทกมินทำหน้าที่เป็นตัวรับสัญญาณแคลเซียม และโปรตีนคอมเพล็กซ์แซแนร์ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนซินแทกซิน (syntaxin) และสแนป-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kilodaltons, SNAP-25) ทำหน้าที่เชื่อมและหลอมรวมถุงบรรจุสารสื่อประสาทเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane fusion) ทำให้เกิดการปลดปล่อยสารสื่อประสาทออกสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ (synaptic cleft)

สารสื่อประสาทที่ถูกปล่อยออกมาจะกระจายไปยังเยื่อหลังไซแนปส์ (postsynaptic membrane) และจับกับตัวรับบนเดนไดรต์ของเซลล์ถัดไป ซึ่งมี 2 กลุ่มหลัก ได้แก่

- ◆ **ตัวรับแบบไอออนโทรปิก (ionotropic receptors)** ทำงานโดยเปิดช่องไอออนทันทีเมื่อสารสื่อประสาทจับ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าอย่างรวดเร็ว เช่น ตัวรับกลูตาเมตชนิด  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) และ N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) ที่มีบทบาทสำคัญในการเรียนรู้และความจำ
- ◆ **ตัวรับแบบเมตาบอโทรปิก (metabotropic receptors)** ทำงานผ่านโปรตีนจี (G-protein-coupled receptors) และส่งผลต่อกระบวนการภายในเซลล์ เช่น การกระตุ้นเอนไซม์ หรือการปรับความไวของไซแนปส์ ซึ่งให้ผลในระยะยาว

หลังจากสารสื่อประสาททำหน้าที่แล้ว ร่างกายจะยุติสัญญาณนี้เพื่อป้องกันการกระตุ้นซ้ำ โดยอาศัย 3 กลไกหลัก ได้แก่

- ◆ การสลายทางเอนไซม์ (enzymatic degradation) เช่น การสลายอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) โดยเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรส (acetylcholinesterase)
- ◆ การดูดกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (reuptake) ผ่านโปรตีนลำเลียงเฉพาะ เช่น ตัวขนส่งเซโรโทนิน (serotonin transporter, SERT) หรือตัวขนส่งโดปามีน (dopamine transporter, DAT)
- ◆ การแพร่กระจายออกนอกบริเวณไซแนปส์ (diffusion) ซึ่งทำให้สารสื่อประสาทถูกกำจัดออกจากช่องไซแนปส์ตามธรรมชาติ

กระบวนการทั้งหมดนี้ ตั้งแต่การนำศักยภาพงานจนถึงการหลังและรับสารสื่อประสาท นับเป็นรากฐานของการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท และเป็นพื้นฐานของการประมวลผลข้อมูลในสมอง การเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของขั้นตอนเหล่านี้ เช่น การทำงานผิดปกติของช่องไอออนหรือโปรตีนคอมเพล็กซ์แซนน์ อาจส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพของไซแนปส์และเป็นจุดเริ่มต้นของภาวะผิดปกติทางประสาท เช่น ความจำเสื่อม

#### 4.3 การสื่อสารระหว่างไซแนปส์และการปรับตัวของไซแนปส์ (Synaptic communication and modulation)

การสื่อสารระหว่างไซแนปส์ เป็นขั้นตอนสำคัญที่กำหนดว่าเซลล์ประสาทถัดไปจะตอบสนองต่อสัญญาณที่ได้รับอย่างไร และจะปรับความแรงของการสื่อสารนี้มากน้อยเพียงใด กลไกในระดับนี้จึงเป็นจุดควบคุมหลักของการประมวลผลข้อมูล การเรียนรู้ และการสร้างร่องรอยความจำ

เมื่อสารสื่อประสาท ถูกปลดปล่อยออกจากปลายประสาทและจับกับตัวรับบนเยื่อหลังไซแนปส์ จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าในเซลล์ประสาทถัดไป ซึ่งเกิดได้ 2 รูปแบบหลัก คือ

- ◆ ศักย์กระตุ้นหลังไซแนปส์ (excitatory postsynaptic potential, EPSP) เกิดจากการเปิดช่องโซเดียมไอออนหรือแคลเซียมไอออน ทำให้ประจุบวกไหลเข้าสู่เซลล์ ส่งผลให้เกิดดีโพลาไรเซชัน ส่งผลให้เซลล์มีโอกาสเกิดศักย์งานได้ง่ายขึ้น ตัวอย่างสารสื่อประสาทที่ก่อให้เกิดศักย์กระตุ้นหลังไซแนปส์ ได้แก่ กลูตาเมต (glutamate)

- ◆ **ศักย์ยับยั้งหลังไซแนปส์ (inhibitory postsynaptic potential, IPSP)** เกิดจากการเปิดช่องคลอไรด์ไอออน (Cl<sup>-</sup>) หรือโพแทสเซียมไอออนทำให้ประจุลบเข้าสู่เซลล์ หรือประจุบวกไหลออก ส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้ามีค่าลบมากขึ้นหรือเกิดไฮเปอร์โพลาไรเซชัน ทำให้โอกาสเกิดศักย์งานลดลง สารสื่อประสาทหลักที่ทำให้เกิดศักย์ยับยั้งหลังไซแนปส์คือ แกมมา-อะมิโนบิวทิริกแอซิดหรือกาบา (gamma-aminobutyric acid, GABA)

ในเซลล์ประสาทหนึ่งเซลล์อาจได้รับสัญญาณทั้งแบบกระตุ้นและยับยั้งพร้อมกัน จากเซลล์ประสาทจำนวนมาก การตอบสนองสุดท้ายว่าจะเกิดศักย์งานหรือไม่ขึ้นขึ้นอยู่กับ “การรวมสัญญาณ” (summation) ของสัญญาณทั้งหมดที่เข้ามา

นอกจากการรวมสัญญาณแล้ว เซลล์ประสาทยังสามารถ “ปรับระดับความแรงของการสื่อสาร” ด้วยกลไกการปรับตัวของไซแนปส์ (synaptic modulation) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมประสิทธิภาพของการส่งผ่านสัญญาณ ดังนี้

- ◆ **ระดับ ก่อนไซแนปส์ (presynaptic modulation)** เซลล์สามารถเพิ่มหรือลดการหลั่งสารสื่อประสาทได้ โดยควบคุมการไหลเข้าของแคลเซียมไอออน ซึ่งเป็นตัวกำหนดปริมาณสารสื่อประสาทที่จะถูกปล่อยออกสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์
- ◆ **ระดับ หลังไซแนปส์ (postsynaptic modulation)** เซลล์สามารถเปลี่ยนจำนวนหรือลักษณะของตัวรับบนเยื่อหลังไซแนปส์ภายหลังการกระตุ้นซ้ำ ทำให้ไซแนปส์ตอบสนองได้แรงขึ้นหรือเบาลง

กล่าวโดยสรุป การรวมสัญญาณและการปรับตัวของไซแนปส์ เป็นกระบวนการสำคัญขั้นตอนสุดท้ายในระดับเซลล์ ที่ทำให้สมองสามารถชั่งน้ำหนัก คัดกรอง และปรับความแรงของสัญญาณประสาทได้อย่างยืดหยุ่น ซึ่งถือเป็นพื้นฐานสำคัญของกระบวนการประมวลผลข้อมูล การเรียนรู้ และการสร้างร่องรอยความจำในสมองมนุษย์

## 5. ความยืดหยุ่นของไซแนปส์ในวงจรความจำ (Synaptic plasticity in the memory circuit)

กระบวนการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท ไม่ได้เกิดขึ้นอย่างตายตัว หากแต่สามารถเปลี่ยนแปลงความแรงของการส่งสัญญาณได้ตามระดับของการทำงาน กระบวนการนี้เรียกว่า **ความยืดหยุ่นของไซแนปส์หรือพลาสติกซิตีของไซแนปส์ (synaptic plasticity)** ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้สมองสามารถปรับตัว เรียนรู้ และสร้างความจำได้อย่างต่อเนื่อง

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเกิดขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยอาศัยการปรับระดับของการส่งผ่านสัญญาณเคมี การตอบสนองของตัวรับหลังไซแนปส์ และการปรับโครงสร้างของไซแนปส์โดยตรง ดังนั้น ความยืดหยุ่นของไซแนปส์จึงถือเป็นกลไกการเรียนรู้ของสมองในระดับเซลล์ที่ต่อยอดจากกระบวนการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท โดยมีรายละเอียดดังนี้<sup>19, 20</sup>

### 5.1 การเสริมแรงระยะสั้นของไซแนปส์ (Short-term potentiation, STP)

การเสริมแรงระยะสั้นของไซแนปส์ เป็นกระบวนการเพิ่มประสิทธิภาพของการส่งสัญญาณประสาทที่เกิดขึ้นภายในเวลาไม่กี่วินาทีถึงไม่กี่นาทีหลังการกระตุ้นซ้ำ ถือเป็นกลไกเริ่มต้นของการเรียนรู้และความจำระยะสั้น

ในระดับเซลล์ประสาท การเสริมแรงระยะสั้นของไซแนปส์เกิดขึ้นจากการสะสมของแคลเซียมไอออนภายในปลายประสาทก่อนไซแนปส์ เมื่อเกิดการกระตุ้นซ้ำๆ หรือศักยะงานเกิดขึ้น ช่องแคลเซียมควบคุมด้วยแรงดัน (voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels) จะเปิดบ่อยขึ้น ทำให้ปริมาณแคลเซียมไอออนภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทเพิ่มขึ้นในแต่ละรอบของการกระตุ้น

ในระหว่างการเสริมแรงระยะสั้นของไซแนปส์ การเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่ยังไม่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์โปรตีนหรือการปรับโครงสร้างของไซแนปส์ แต่เป็นการปรับสภาพชั่วคราวของระบบส่งสัญญาณที่ช่วยให้สมองสามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เกิดขึ้นในเวลาใกล้เคียงกันได้อย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ กลไกนี้จึงเป็นพื้นฐานของการจดจำข้อมูลระยะสั้น เช่น การจำลำดับเสียงในประโยค การจดจำสิ่งที่มองเห็น

### 5.2 การเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ (Long-term potentiation, LTP)

การเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์เป็นกระบวนการต่อเนื่องจากการเสริมแรงระยะสั้นของไซแนปส์ ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นไซแนปส์ซ้ำ ๆ ด้วยความถี่สูง (high-frequency stimulation) ทำให้ประสิทธิภาพของการส่งสัญญาณประสาทเพิ่มขึ้นและคงอยู่ได้นานตั้งแต่นาทีจนถึงชั่วโมง หรือแม้กระทั่งหลายวัน กลไกนี้ถือเป็นพื้นฐานของการเรียนรู้และการสร้างความจำระยะยาว

ในระดับจุลกายวิภาค การเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์พบเด่นชัดใน **วงจรวจรไตรซินแนปติก (trisynaptic circuit)** ของฮิปโปแคมปัส ซึ่งเป็นเส้นทางการสื่อสารหลักระหว่างเอนโทไรน์ลอคอร์เทกซ์ และฮิปโปแคมปัส ประกอบด้วย 3 จุดเชื่อมต่อสำคัญ ได้แก่

- ◆ **เส้นใยเพอร์โฟแรนท์พาราเวย์ (perforant pathway)** มีต้นกำเนิดจากเซลล์สเทลเลตและเซลล์พีระมิดอลในชั้นที่ II-III ของ เอนโทไรน์ลอคอร์เทกซ์

ส่งแอกซอนไปยังเดนไดรต์ของเซลล์กรานูลในชั้นโมเลกุลาร์ของ  
เดนเทจไจรัส

- ◆ **มอสซีไฟเบอร์ (mossy fibers)** เป็นแอกซอนของเซลล์กรานูลใน  
เดนเทจไจรัสเชื่อมต่อกับเซลล์พีระมิดอลใน CA3 ของฮิปโปแคมปัส
- ◆ **เส้นใยซาฟเฟอร์คอลลาทเทอร์รัล (Schaffer collaterals)** เป็น  
แอกซอนของเซลล์พีระมิดอลใน CA3 ที่ทอดต่อไปยังเซลล์พีระมิดอลใน  
CA1 (ภาพที่ 1.2)

โดยบริเวณ CA1 จัดเป็นตำแหน่งที่ตรวจพบการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ได้  
ชัดเจนที่สุด เนื่องจากเป็นจุดรวมของสัญญาณขาเข้าจาก CA3 ผ่านเส้นใยซาฟเฟอร์  
คอลลาทเทอร์รัล และยังเป็นต้นทางของสัญญาณขาออก (output signals) ที่จะส่งผ่าน  
ซับบิวคูลัมกลับไปยังเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ เพื่อเชื่อมต่อเข้าสู่วงจรเพซซ์

ในสภาวะปกติ กลไกการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์เริ่มจากการกระตุ้นซ้ำ ๆ  
จนเยื่อหลังไซแนปส์เกิดดีโพลาไรเซชันเพียงพอ เพื่อให้ตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA เปิด  
ซึ่งปกติถูกขัดขวางด้วยแมกนีเซียมไอออน ( $Mg^{2+}$ ) เมื่อช่องตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA เปิด  
จะเกิดการไหลเข้าของแคลเซียมไอออนจำนวนมากเข้าสู่เซลล์ประสาทหลังไซแนปส์

แคลเซียมที่เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ จะส่งผลให้ตัวขนส่งทุติยภูมิ  
(second messenger) กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์หลายชนิด ได้แก่ แคลเซียม/แคลโม  
ดูริน-ไคเนส ทุ (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) และโปรตีน  
ไคเนส ซี (protein kinase C, PKC)

เอนไซม์เหล่านี้ทำหน้าที่ฟอสโฟริเลต (phosphorylate) ตัวรับกลูตาเมตชนิด  
AMPA และโปรตีนโครงสร้างในไซแนปส์ ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนและความไวของ  
ตัวรับกลูตาเมตชนิด AMPA ที่เยื่อหลังไซแนปส์ ผลลัพธ์คือทำให้ไซแนปส์ตอบสนองต่อ  
กลูตาเมตได้แรงและรวดเร็วยิ่งขึ้น

หากการกระตุ้นดำเนินต่อเป็นเวลานาน สัญญาณแคลเซียมจะกระตุ้นโปรตีน  
ซีอาร์อีบี (cAMP-response element-binding protein, CREB) นำไปสู่การสร้างโปรตีน  
ใหม่ เช่น ซินแนปซิน (synapsin) และโพสต์ไซแนปติกเดนซิตี โปรตีน -95 (postsynaptic  
density protein 95, PSD-95) ซึ่งช่วยเสริมความมั่นคงของโครงสร้างไซแนปส์ และ  
การสร้างไซแนปส์ใหม่ (synaptogenesis)

ในเชิงหน้าที่ การเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ทำให้การเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทมีความมั่นคงและแข็งแรงมากขึ้น ทั้งในระดับโครงสร้างและสรีรวิทยา ส่งผลให้ไซแนปส์ตอบสนองต่อสัญญาณที่คุ้นเคยได้รวดเร็ว แม่นยำ และมีประสิทธิภาพมากกว่าเดิม กระบวนการนี้จึงเปรียบได้กับการสร้างร่องรอยของความจำ (memory trace) ที่ถูกบันทึกไว้ในเครือข่ายประสาท และสามารถถูกเรียกใช้เมื่อเกิดการเรียนรู้หรือได้รับสิ่งเร้าซ้ำในอนาคต ทำให้การประมวลผลข้อมูลเป็นไปอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

### 5.3 การลดแรงระยะยาวของไซแนปส์ (Long-term depression, LTD)

การลดแรงระยะยาวของไซแนปส์เป็นกระบวนการทางสรีรวิทยาที่ทำหน้าที่ตรงข้ามกับการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ โดยมักเกิดภายหลังหรือร่วมกับการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ เพื่อปรับสมดุลของวงจรประสาท (synaptic balance) โดยปรับความแรงของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทให้เหมาะสม ป้องกันไม่ให้เกิดการกระตุ้นมากเกินไป และคัดกรองเฉพาะสัญญาณที่มีความสำคัญต่อการคงรูปของความจำระยะยาว<sup>21</sup>

ในระดับจุลกายวิภาค การลดแรงระยะยาวของไซแนปส์เกิดจากการกระตุ้นด้วยความถี่ต่ำ พบได้ในทุกบริเวณที่เกิดการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ปริมาณแคลเซียมที่ไหลเข้าสู่เซลล์หลังไซแนปส์มีระดับต่ำ ผลลัพธ์คือ เกิดการกระตุ้นเอนไซม์โปรตีนฟอสฟาเตส (protein phosphatases) ได้แก่ แคลซินิวรีน (calcineurin) และโปรตีนฟอสฟาเตส-1 (protein phosphatase 1, PP1) ให้ตัดหมู่ฟอสเฟต (phosphate) ออกจากโปรตีนต่าง ๆ ภายในไซแนปส์

การทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวส่งผลให้ตัวรับกลูตาเมตชนิด AMPA บางส่วนถูกนำออกจากเยื่อหลังไซแนปส์ผ่านกระบวนการเอนโดไซโทซิส (endocytosis) ส่งผลให้ความไวของไซแนปส์ต่อกลูตาเมตลดลง การส่งสัญญาณจึงอ่อนกำลังลงอย่างต่อเนื่องในระดับเซลล์

นอกจากนี้ การลดแรงระยะยาวของไซแนปส์ยังสัมพันธ์กับการจัดระเบียบโครงสร้างไซแนปส์ใหม่ โดยเฉพาะการหดตัวของเดนไดรติกสไปน (dendritic spine shrinkage) และการลดความหนาแน่นของโปรตีนโครงสร้างไซแนปส์ ผลลัพธ์ของกระบวนการนี้คือการลดหรือปรับความแรงของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาท

ดังนั้น ในภาพรวมของการลดแรงระยะยาวของไซแนปส์และการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์จึงเป็นกระบวนการคู่สมมูลที่ทำงานร่วมกันอย่างต่อเนื่อง เพื่อคงความยืดหยุ่นและเสถียรภาพของระบบประสาทในระดับวงจร ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเรียนรู้ ความจำ และการปรับตัวของสมองต่อสิ่งเร้าที่เปลี่ยนแปลงตลอดเวลา

#### 5.4 การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไซแนปส์ (Structural remodeling of synapses)

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไซแนปส์โดยเฉพาะเดนไดรติกสไปน์ เป็นกลไกทางกายภาพที่เกิดขึ้นเนื่องจากการเสริมแรงและการลดแรงระยะยาวของไซแนปส์ ซึ่งทำให้โครงสร้างของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทมีความยืดหยุ่นและสามารถปรับตัวได้ตามประสบการณ์การเรียนรู้มากยิ่งขึ้น

ในระดับจุลกายวิภาค เดนไดรติกสไปน์เป็นส่วนยื่นขนาดเล็กบนเดนไดรต์ของเซลล์ประสาท ทำหน้าที่เป็นจุดรับสัญญาณหลังไซแนปส์ ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ขนาด และจำนวนได้อย่างต่อเนื่องตามการกระตุ้นของไซแนปส์ โดยการกระตุ้นที่มีความถี่สูงและทำให้เกิดการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ มักกระตุ้นให้สไปน์ขยายขนาด (spine enlargement) ส่งผลให้ไซแนปส์มีความแข็งแรงมากขึ้น ในทางตรงกันข้ามเมื่อเกิดการลดแรงระยะยาวของไซแนปส์มักจะทำให้ขนาดและจำนวนสไปน์ลดต่ำลง

กลไกภายในของการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการจัดระเบียบใหม่ของเส้นใยแอกติน (actin cytoskeleton reorganization) ภายในสไปน์ โดยมีโปรตีนควบคุมหลายชนิด เช่น โร จีทีพีเอส (Rho GTPases) และโคฟิลิน (cofilin) ที่ทำหน้าที่ปรับสมดุลระหว่างการพอลิเมอไรเซชัน (polymerization) และการดีพอลิเมอไรเซชัน (depolymerization) ของเส้นใยแอกติน ส่งผลให้สไปน์สามารถยืด ขยาย หรือหดตัวได้ตามสภาพการกระตุ้น

ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไซแนปส์ โดยเฉพาะการปรับโครงสร้างของเดนไดรติกสไปน์ จึงสามารถมองได้ว่าเป็นร่องรอยทางกายวิภาคของความจำ ที่ทิ้งไว้บนเครือข่ายประสาท การเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้างเหล่านี้เป็นกลไกพื้นฐานที่ช่วยให้สมองสามารถสร้างและคงไว้ซึ่งความจำในระยะยาว โดยสะท้อนถึงความแข็งแรงและประสิทธิภาพของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทที่เพิ่มขึ้นตามการเรียนรู้

#### 5.5 การสร้างไซแนปส์ใหม่และการคงรูปของวงจรประสาท (Synaptogenesis and circuit consolidation)

การสร้างไซแนปส์ใหม่และการคงรูปของวงจรประสาท เป็นกระบวนการต่อเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไซแนปส์ โดยมุ่งเสริมสร้างความคงทนของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทในระยะยาว เพื่อให้ข้อมูลที่ผ่านการเรียนรู้ได้รับการจัดเก็บอย่างเป็นระเบียบและมั่นคงในสมอง <sup>22</sup>

ในระดับจุลกายวิภาค การสร้างไซแนปส์ใหม่ (synaptogenesis) เกิดขึ้นเมื่อเดนไดรต์ของเซลล์ประสาทเกิดการยื่นสไปน์ใหม่ (spine outgrowth) ไปยังแอกซอนของเซลล์ประสาทอื่นที่อยู่ใกล้เคียง การเชื่อมต่อใหม่นี้มักเริ่มต้นจากการติดต่อทางเคมีผ่านโมเลกุลยึดเหนี่ยวระหว่างเซลล์ (cell adhesion molecules, CAMs) เช่น นิวโรลิจิน (neuroligin) และนิวเร็กซ์อิน (neurexin) ซึ่งทำหน้าที่เป็นสัญญาณจับคู่ระหว่างเซลล์ประสาทก่อนและหลังไซแนปส์ เมื่อการเชื่อมต่อนี้มีความเสถียร จะเกิดการจัดระเบียบโปรตีนไซแนปส์ เช่น PSD-95 เพื่อสร้างโครงสร้างไซแนปส์ที่สมบูรณ์และพร้อมทำงาน

การสร้างไซแนปส์ใหม่ไม่ได้เกิดขึ้นแบบกระจายทั่วสมอง แต่จะเกิดอย่างจำเพาะในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ เช่น ฮิปโปแคมปัส โดยเฉพาะในเดนเทจรัส ที่ยังคงมีกระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองผู้ใหญ่ (adult neurogenesis) จากเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neural progenitor cells) บริเวณซับกรานูลาร์โซน (subgranular zone) โดยเซลล์ประสาทใหม่เหล่านี้สามารถรวมตัวเข้าสู่วงจรเดิมและสร้างไซแนปส์ใหม่กับเซลล์ที่มีอยู่ ทำให้วงจรประสาทมีความยืดหยุ่นและสามารถปรับตัวได้ตลอดชีวิต

ในระหว่างกระบวนการคงรูปของวงจรประสาท (circuit consolidation) สมองจะคัดเลือกเฉพาะการเชื่อมต่อที่มีการกระตุ้นซ้ำให้คงอยู่ ส่วนไซแนปส์ที่ไม่ได้ใช้งานจะถูกกำจัดออกโดยกระบวนการตัดแต่งไซแนปส์ (synaptic pruning) ซึ่งมีไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ทำหน้าที่กำกับดูแล โดยไมโครเกลียจะจับและย่อยสลายไซแนปส์ที่ไม่ทำงาน ขณะที่แอสโตรไซต์จะหลั่งปัจจัยกระตุ้นการเติบโตของไซแนปส์ เช่น ทรอมโบสปอนดิน (thrombospondin) และฮีพารานซัลเฟตโปรตีโอไกลแคน (heparan sulfate proteoglycan) เพื่อส่งเสริมการสร้างและการเชื่อมต่อใหม่ที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

ดังนั้น กระบวนการสร้างไซแนปส์ใหม่และการคงรูปของวงจรประสาทจึงมีบทบาทสำคัญในการทำให้โครงข่ายสมองมีทั้งความยืดหยุ่นและความมั่นคงในเวลาเดียวกัน ผลลัพธ์คือ ความสามารถของสมองในการเรียนรู้ใหม่ การปรับตัวต่อสิ่งเร้าที่เปลี่ยนแปลง และการคงไว้ซึ่งความทรงจำระยะยาวตลอดช่วงชีวิต

## บทสรุป

บทนี้ได้อธิบายพื้นฐานวงจรความจำของสมอง ตั้งแต่การจำแนกประเภทของความจำ ไปจนถึงโครงสร้างทางกายวิภาคศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ การเชื่อมโยง และการเข้ารหัสข้อมูล ในวงจรความจำ โดยเฉพาะบทบาทของเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ เดนเทจไจรัส และฮิปโปแคมปัส ซึ่งทำหน้าที่ร่วมกันสร้างและประมวลผลข้อมูลให้กลายเป็นความจำก่อนส่งต่อไปจัดเก็บที่เปลือกสมอง

พื้นฐานของกระบวนการเหล่านี้อยู่ที่การทำงานประสานกันของเซลล์ประสาทผ่านไซแนปส์ ซึ่งเป็นจุดศูนย์กลางของการสื่อสารและประมวลผลข้อมูล รวมถึงการทำงานของเซลล์เกลียที่คอยรักษาสมดุลของสภาพแวดล้อมรอบเซลล์ให้เหมาะสมต่อการส่งผ่านสัญญาณ กระบวนการเหล่านี้ช่วยให้การเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทมีความยืดหยุ่นและมีประสิทธิภาพสูงสุด

เมื่อเซลล์ประสาทมีการกระตุ้นซ้ำ การสื่อสารระหว่างไซแนปส์จะเกิดการปรับตัว ทั้งในด้านคุณภาพและความแรงของการส่งสัญญาณ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเชิงโครงสร้าง เช่น การสร้างเดนไดรติกสไปนใหม่ การเพิ่มหรือลดจำนวนตัวรับ และการจัดระเบียบวงจรประสาท เพื่อให้เครือข่ายความจำมีความมั่นคงมากขึ้น

ดังนั้น การเข้าใจพื้นฐานของวงจรประสาทและการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์เหล่านี้ จึงเป็นกุญแจสำคัญในการทำความเข้าใจกลไกของการเรียนรู้และการคงอยู่ของความจำในช่วงชีวิตของมนุษย์ ตลอดจนเป็นรากฐานสำหรับการทำความเข้าใจการเสื่อมถอยของระบบความจำในโรคสมองเสื่อม เช่น โรคอัลไซเมอร์

## คำถามท้ายบท

1. โครงสร้างสมองส่วนใดทำหน้าที่เป็น “ประตูเข้าสู่วงจรความจำ” ในฮิปโปแคมปัส
  - ก. ซีเอนัน (CA1)
  - ข. เดนเทตไจรัส (dentate gyrus)
  - ค. แมมมิลลารีบอดี (mamillary body)
  - ง. เอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex)
2. ข้อใดเป็นเซลล์หลักของเดนเทตไจรัสที่เข้ารหัสข้อมูลและส่งต่อไปยังบริเวณ CA3 ของฮิปโปแคมปัส
  - ก. มอสซีเซลล์ (mossy cell)
  - ข. กรานูลเซลล์ (granule cell)
  - ค. ฟิวซีฟอร์มเซลล์ (fusiform cell)
  - ง. พีระมิดอลเซลล์ (pyramidal cell)
3. ข้อใดคือสถานะที่ศักย์ไฟฟ้าในเซลล์ประสาทที่มีค่าประมาณ  $-70$  มิลลิโวลต์
  - ก. ศักย์งาน (action potential)
  - ข. ศักย์ยับยั้งหลังไซแนปส์ (IPSP)
  - ค. ศักย์กระตุ้นหลังไซแนปส์ (EPSP)
  - ง. ศักย์พัก (resting membrane potential)
4. ข้อใดคือตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ (LTP)
  - ก. ตัวรับกาบา
  - ข. ตัวรับโดปามีน
  - ค. ตัวรับกลูตาเมต
  - ง. ตัวรับอะเซทิลโคลีน
5. ข้อใดต่อไปนี้สัมพันธ์กับการสร้างไซแนปส์ใหม่ (synaptogenesis) ในเดนเทตไจรัส
  - ก. การลดจำนวนของเดนไดรติกสไปน์หลังการกระตุ้นซ้ำ
  - ข. การส่งสัญญาณกลับจากซีเอนันสู่เอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์
  - ค. การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของแอสโทรไซต์และไมโครเกลีย
  - ง. การสร้างเซลล์ประสาทใหม่จากเซลล์ต้นกำเนิดในชั้นกรานูลาร์ไซแน

เฉลย: 1:ง ; 2:ข ; 3:ง ; 4:ค ; 5:ง

## บรรณานุกรม

- (1) Squire, L. R. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* **2004**, *82* (3), 171-177.
- (2) Ortega-de San Luis, C.; Ryan, T. J. Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram. *J Biol Chem.* **2022**, *298* (5), 101866.
- (3) Cowan, N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res* **2008**, *169*, 323-338.
- (4) Frankland, P. W.; Josselyn, S. A.; Köhler, S. The neurobiological foundation of memory retrieval. *Nat Neurosci* **2019**, *22* (10), 1576-1585.
- (5) Norris, D. Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychol Bull* **2017**, *143* (9), 992-1009.
- (6) Lamsa, K.; Lau, P. Long-term plasticity of hippocampal interneurons during in vivo memory processes. *Curr Opin Neurobiol* **2019**, *54* (1), 20-27.
- (7) Slotnick, S. D. The hippocampus and implicit memory. *Cogn Neurosci* **2024**, *15* (2), 25-26.
- (8) van Strien, N. M.; Cappaert, N. L.; Witter, M. P. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* **2009**, *10* (4), 272-282.
- (9) Danieli, K.; Guyon, A.; Bethus, I. Episodic Memory formation: A review of complex Hippocampus input pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2023**, *126* (2), 110757.
- (10) Robertson, L. T. Memory and the brain. *J Dent Educ* **2002**, *66* (1), 30-42
- (11) Goto, A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neurosci Res* **2022**, *183* (3), 1-6.
- (12) Roy, D. S.; Park, Y. G.; Kim, M. E.; Zhang, Y.; Ogawa, S. K.; DiNapoli, N.; Gu, X.; Cho, J. H.; Choi, H.; Kamentsky, L.; et al. Brain-wide mapping reveals that engrams for a single memory are distributed across multiple brain regions. *Nat Commun* **2022**, *13* (1), 1799-1820.

- (13) DeFelipe, J.; Alonso-Nanclares, L.; Arellano, J. I. Microstructure of the neocortex: comparative aspects. *J Neurocytol* **2002**, *31* (5), 299-316.
- (14) Rangel-Gomez, M.; Alberini, C. M.; Deneen, B.; Drummond, G. T.; Manninen, T.; Sur, M.; Vicentic, A. Neuron-Glial interactions: implications for plasticity, behavior, and cognition. *J Neurosci* **2024**, *44* (40), 1231-1244.
- (15) Marín Padilla, M. [The evolution of the structure of the neocortex in mammals: a new theory of cytoarchitecture]. *Rev Neurol* **2001**, *33* (9), 843-853
- (16) Šimić, G.; Krsnik, Ž.; Knezović, V.; Kelović, Z.; Mathiasen, M. L.; Junaković, A.; Radoš, M.; Mulc, D.; Španić, E.; Quattrocchio, G.; et al. Prenatal development of the human entorhinal cortex. *J Comp Neurol* **2022**, *530* (15), 2711-2748.
- (17) van Staalduinen, E. K.; Zeineh, M. M. Medial temporal lobe anatomy. *Neuroimaging Clin N Am* **2022**, *32* (3), 475-489
- (18) Battaglia, F. P.; Benchenane, K.; Sirota, A.; Pennartz, C. M.; Wiener, S. I. The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci* **2011**, *15* (7), 310-318.
- (19) Magee, J. C.; Grienberger, C. Synaptic plasticity forms and functions. *Annu Rev Neurosci* **2020**, *43* (1), 95-117.
- (20) Goto, A.; Bota, A.; Miya, K.; Wang, J.; Tsukamoto, S.; Jiang, X.; Hirai, D.; Murayama, M.; Matsuda, T.; McHugh, T. J.; et al. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation. *Science* **2021**, *374* (6569), 857-863.
- (21) Connor, S. A.; Wang, Y. T. A Place at the table: LTD as a mediator of memory genesis. *Neuroscientist* **2016**, *22* (4), 359-371.
- (22) Luu, P.; Tucker, D. M. Continuity and change in neural plasticity through embryonic morphogenesis, fetal activity-dependent synaptogenesis, and infant memory consolidation. *Dev Psychobiol* **2023**, *65* (8), e22439.



## บทที่ 2

### สารสื่อประสาทและความจำแต่ละวัย

#### บทนำ

ความจำเกิดจากการสื่อสารอย่างเป็นระบบระหว่างเซลล์ประสาทหลายล้านเซลล์ในสมอง การส่งสัญญาณเหล่านี้ไม่ได้อาศัยเพียงกระแสไฟฟ้าเท่านั้น แต่ต้องอาศัย “สารสื่อประสาท (neurotransmitter)” ซึ่งเป็นโมเลกุลเคมีที่ทำหน้าที่ถ่ายทอดข้อมูลระหว่างเซลล์ประสาทผ่านช่องว่างระหว่างไซแนปส์ (synaptic cleft) ร่วมด้วย เพื่อประสิทธิภาพของการเข้ารหัสข้อมูล (encoding) การจัดเก็บ (storage) และการเรียกคืนความจำ (retrieval)

ในสมองปกติ การทำงานของระบบสารสื่อประสาทต้องอาศัยสมดุลที่ละเอียดอ่อนระหว่างสัญญาณกระตุ้น (excitatory) และสัญญาณยับยั้ง (inhibitory) โดยเฉพาะสารสื่อประสาทกลูตาเมต (glutamate) และกาบา (GABA) ซึ่งเป็นคู่สมดุลหลักของการส่งสัญญาณประสาท รวมถึงระบบอื่น ๆ เช่น ระบบโคลิเนอร์จิก (cholinergic system) ระบบโดปามิเนอร์จิก (dopaminergic system) ระบบเซโรโทนเนอร์จิก (serotonergic system) และระบบนอร์อะดรีเนอร์จิก (noradrenergic system) ซึ่งมีบทบาทร่วมในการส่งเสริมการเรียนรู้และอารมณ์ ที่ส่งผลกระทบต่อการคงอยู่ของความทรงจำในระยะยาว

อย่างไรก็ตาม สมองไม่ได้เป็นโครงสร้างและทำหน้าที่อย่างคงที่ตลอดชีวิต ระบบสารสื่อประสาทและวงจรความจำจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องตั้งแต่วัยก่อนคลอด หลังคลอด วัยรุ่น จนถึงวัยผู้ใหญ่และวัยชรา การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สะท้อนถึงการพัฒนาและการเสื่อมของวงจรความจำภายใน ซึ่งล้วนส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพของความจำ

ในบทนี้ จึงมุ่งอธิบายระบบสารสื่อประสาทและการเปลี่ยนแปลงของความจำในแต่ละวัย ซึ่งเป็นพื้นฐานสำคัญในการทำความเข้าใจโรคสมองเสื่อมด้านความจำ โดยเฉพาะโรคอัลไซเมอร์ในผู้สูงอายุ

## 1. หลักการสื่อสารด้วยสารสื่อประสาท (Principles of neurotransmission)

การสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาทเป็นพื้นฐานการทำงานของสมอง โดยเริ่มจากการส่งสัญญาณไฟฟ้าภายในเซลล์ประสาทไปตามแอกซอนจนถึงปลายแอกซอน (axon terminal) จากนั้นเซลล์ประสาทจะต้องแปลงสัญญาณไฟฟ้านี้ให้กลายเป็นสัญญาณเคมีเพื่อถ่ายทอดต่อไปยังเซลล์ประสาทถัดไป กระบวนการนี้เรียกว่า การสื่อสารด้วยสารสื่อประสาท (chemical neurotransmission) ซึ่งเป็นกลไกหลักของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทในสมอง<sup>1, 2</sup>

เมื่อศักย์ไฟฟ้าเคลื่อนมาถึงปลายแอกซอน จะกระตุ้นให้ช่องแคลเซียมชนิดควบคุมด้วยแรงดันไฟฟ้า (voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels) เปิดออก ทำให้แคลเซียมไอออนไหลเข้าสู่ปลายประสาทภายในเวลาไม่กี่มิลลิวินาที การเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายในเซลล์จะกระตุ้นให้ถุงบรรจุสารสื่อประสาท (synaptic vesicle) เคลื่อนเข้าหาเยื่อหุ้มเซลล์และหลอมรวมกัน (vesicle fusion) จากนั้นสารสื่อประสาทจะถูกปลดปล่อยออกสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ และจับกับตัวรับ (receptor) บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ (postsynaptic membrane) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าหลังไซแนปส์ ซึ่งอาจเป็นสัญญาณกระตุ้น (excitatory postsynaptic potential, EPSP) หรือสัญญาณยับยั้ง (inhibitory postsynaptic potential, IPSP) ขึ้นอยู่กับชนิดของตัวรับและสารสื่อประสาทที่หลั่งออกมา

หลังจากนั้น สารสื่อประสาทจะหยุดทำงานเพื่อป้องกันการกระตุ้นต่อเนื่อง โดยถูกสลายด้วยเอนไซม์เฉพาะ หรือถูกดูดกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic neuron) และแอสโตรไซต์ (astrocyte) เพื่อหมุนเวียนกลับมาใช้ใหม่ การทำงานประสานกันของกลไกเหล่านี้ช่วยให้สมองสามารถส่งและยุติสัญญาณได้อย่างแม่นยำ นำไปสู่ความมั่นคงของวงจรความจำ

ในสมองของมนุษย์มีสารสื่อประสาทจำนวนมาก มีเพียงบางระบบเท่านั้นที่มีอิทธิพลโดยตรงต่อกระบวนการเรียนรู้และความจำ ซึ่งสามารถจัดจำแนกออกเป็นระบบหลักตามบทบาททางสรีรวิทยา ได้แก่<sup>3</sup>

**ระบบสารสื่อประสาทกระตุ้น (Excitatory Neurotransmission)** คือ ระบบกลูตาเมตเทอร์จิก (glutamatergic system)

**ระบบสารสื่อประสาทยับยั้ง (Inhibitory Neurotransmission)** คือ ระบบกาบาเออร์จิก (GABAergic system)

**ระบบสารสื่อประสาทควบคุมและปรับจังหวะ (Modulatory Neurotransmission)** ได้แก่ ระบบโคลิเนอร์จิก (cholinergic system) และระบบโมโนเอมีน (monoaminergic systems) ซึ่งประกอบด้วยระบบโดปามิเนอร์จิก (dopaminergic system) เซโรโทนเนอร์จิก (serotonergic system)

และนอร์อะดรีเนอร์จิก (noradrenergic system) ระบบเหล่านี้แม้มีจำนวนเซลล์ประสาทไม่มาก และตั้งอยู่เฉพาะบริเวณ เช่น ฐานสมองส่วนหน้า (basal forebrain) หรือก้านสมอง (brainstem) แต่เซลล์ประสาทกลับมีแอกซอนแตกแขนงกว้างและกระจายสัญญาณครอบคลุมทั่วสมอง (diffuse projection systems) จึงสามารถควบคุมและปรับจังหวะการทำงานของวงจรประสาทต่าง ๆ ได้อย่างทั่วถึง โดยเฉพาะวงจรที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ

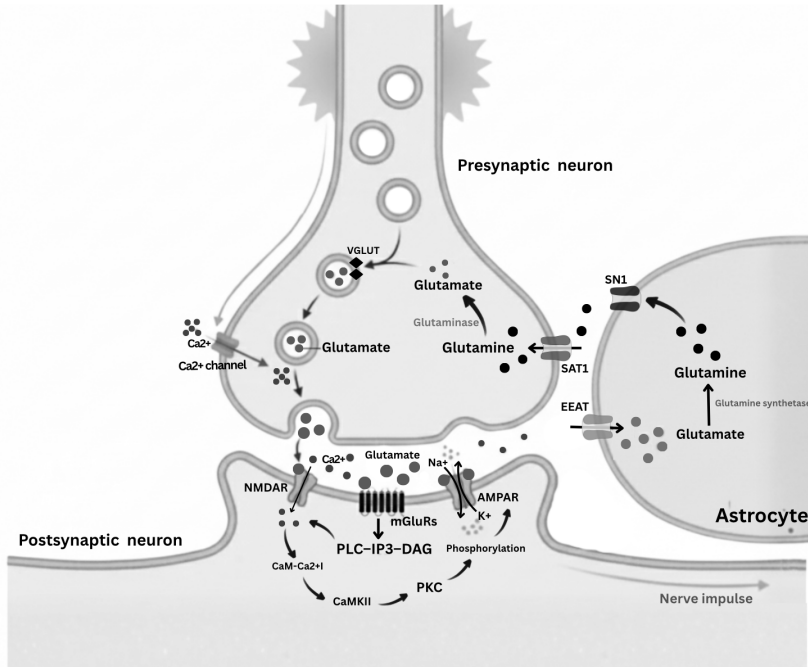
ถึงแม้ว่าระบบสารสื่อประสาทจะมีการแบ่งแยกประเภท แต่ในความเป็นจริง ระบบสารสื่อประสาทเหล่านี้ไม่ได้ทำงานแยกจากกัน แต่มีการประสานสัญญาณระหว่างกันอย่างซับซ้อน เช่น ระบบโคลิเนอร์จิกสามารถกระตุ้นกิจกรรมของระบบกลูตาเมเทอร์จิกเพื่อส่งเสริมกระบวนการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ (long-term potentiation, LTP) ในขณะที่ระบบกาบาเออร์จิกทำหน้าที่ยับยั้งการกระตุ้นเกินของกลูตาเมเทอร์จิกเพื่อรักษาสมดุลของวงจรประสาท ดังนั้นความเข้าใจในภาพรวมของระบบสารสื่อประสาททั้งหมดนี้ จึงเป็นรากฐานสำคัญของการศึกษากลไกทางประสาทสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับความจำ และเป็นพื้นฐานสำหรับการทำความเข้าใจบทบาทเฉพาะของแต่ละระบบในหัวข้อถัดไป

## 2. ระบบสารสื่อประสาทกระตุ้นของความจำ (Excitatory neurotransmission of memory)

ระบบสารสื่อประสาทกระตุ้น เป็นองค์ประกอบพื้นฐานที่กระตุ้นการทำงานของวงจรประสาทในสมอง โดยมีสารสื่อประสาทหลักคือ **กลูตาเมต (glutamate)** ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่พบมากที่สุด ในสมองของมนุษย์ โดยกลูตาเมตมีบทบาทสำคัญในการส่งสัญญาณกระตุ้นระหว่างเซลล์ประสาท และเป็นปัจจัยหลักที่ส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงและความแข็งแรงของไซแนปส์ (synaptic plasticity) ซึ่งเป็นพื้นฐานของกระบวนการเรียนรู้และความจำ <sup>4</sup>

### 2.1 การสังเคราะห์และการจัดเก็บ (Synthesis and storage)

กลูตาเมตถูกสังเคราะห์ภายในเซลล์ประสาทกลูตาเมเทอร์จิก (glutamatergic neuron) โดยเริ่มจากการเปลี่ยนกลูตามีน (glutamine) ที่แอสโตรไซต์ แล้วส่งกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทให้เป็นกลูตาเมตผ่านเอนไซม์กลูตามิเนส (glutaminase) ภายในไมโทคอนเดรีย หลังจากสังเคราะห์เสร็จสิ้นแล้วกลูตาเมตจะถูกบรรจุไว้ในถุงบรรจุสารสื่อประสาทด้วยโปรตีนขนส่งชนิด vesicular glutamate transporter (VGLUT) เพื่อรอการหลั่งออกเมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นด้วยศักย์ไฟฟ้า (ภาพที่ 2.1)



ภาพที่ 2.1 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทกลูตาเมต

*AMPA receptor (AMPA); Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII); Excitatory amino acid transporter (EEAT); Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>); Diacylglycerol (DAG); Metabotropic glutamate receptors (mGluRs); NMDA receptor (NMDAR); Phospholipase C (PLC); Protein kinase C (PKC); Systemic A transporter or glutamine transporter (SAT); Systemic N transporter (SN); Vesicular glutamate transporter (VGLUT)*

## 2.2 แหล่งกำเนิดและการกระจายของเซลล์ประสาทกลูตาเมเทอร์จิก (Anatomical origin and distribution)

เซลล์ประสาทกลูตาเมเทอร์จิกในระบบความจำ ส่วนใหญ่คือ เซลล์พีระมิดอล (pyramidal cell) พบได้ในนีโอคอร์เทกซ์ (neocortex) ฮิปโปแคมปัส (hippocampus) พรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ (prefrontal cortex) เอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex) เดนเทดไจรัส (dentate gyrus) เป็นต้น

## 2.3 กลไกการทำงานและชนิดของตัวรับ (Mechanism and receptor)

เมื่อศักย์ไฟฟ้าเคลื่อนมาถึงปลายแอกซอนของเซลล์ประสาทกลูตาเมเทอร์จิก สัญญาณนี้จะกระตุ้นให้ช่องแคลเซียมชนิดควบคุมด้วยแรงดันไฟฟ้าเปิดออก ทำให้แคลเซียมไอออนไหลเข้าสู่เซลล์ประสาทและกระตุ้นให้ถุงบรรจุสารสื่อประสาทหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อปลดปล่อย กลูตาเมต ออกสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ จากนั้นกลูตาเมตจะจับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มของเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์เพื่อถ่ายทอดสัญญาณต่อไป

ตัวรับกลูตาเมตแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ ตัวรับชนิดไอออนโนโทรปิก (ionotropic glutamate receptors) ซึ่งมีบทบาทเปิดช่องไอออนโดยตรง และตัวรับชนิดเมแทโบโทรปิก (metabotropic glutamate receptors) ซึ่งมีบทบาทส่งสัญญาณผ่านระบบโปรตีนจี (G-protein) โดยไม่เปิดช่องไอออนโดยตรง (ภาพที่ 2.1)

### 2.3.1 ตัวรับชนิดไอออนโนโทรปิก (Ionotropic glutamate receptors) ได้แก่

- ◆ **ตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA (NMDA receptor)** ตัวรับชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในการเหนี่ยวนำการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ ซึ่งเป็นกลไกพื้นฐานของการเรียนรู้และการสร้างความจำ โดยตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA จะเปิดทำงานเมื่อกลูตาเมตและไกลซีน (glycine) จับกับตัวรับ และขับแมกนีเซียมไอออน ( $Mg^{2+}$ ) ที่อุดช่องอยู่ให้ออกไป เมื่อช่องตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA เปิดออก ไอออนแคลเซียมจะไหลเข้าสู่เซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ ทำให้เกิดการกระตุ้นโปรตีนแคลโมดูลิน (calmodulin, CaM) และเอนไซม์  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) รวมถึงโปรตีนไคเนสซี (protein kinase C, PKC) เอนไซม์เหล่านี้จะกระตุ้นกระบวนการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) ของโปรตีนในเยื่อหุ้มไซแนปส์และโครงสร้างไซแนปส์ภายในเซลล์ นำไปสู่การปรับปรุงปรองและการเพิ่มประสิทธิภาพของการส่งสัญญาณ ซึ่งเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์
- ◆ **ตัวรับกลูตาเมตชนิด AMPA (AMPA receptor)** ตัวรับชนิดนี้ทำหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณไฟฟ้าอย่างรวดเร็วในไซแนปส์ โดยควบคุมการไหลของโซเดียมไอออน ( $Na^+$ ) และโพแทสเซียมไอออน ( $K^+$ ) ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ ทำให้เกิดศักย์ไฟฟ้ากระตุ้นหลังไซแนปส์ (excitatory postsynaptic potential, EPSP) ในระหว่างการเรียนรู้ การกระตุ้นซ้ำ ๆ ผ่านตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA จะส่งเสริมให้ตัวรับ กลูตาเมตชนิด AMPA เคลื่อนย้ายขึ้นสู่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์มากขึ้น (AMPA receptor trafficking) ส่งผลให้ไซแนปส์ตอบสนองต่อกลูตาเมตได้แรงและรวดเร็วยิ่งขึ้น กระบวนการนี้เป็นส่วนสำคัญของระยะการคงรูปของการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์

(LTP maintenance phase) ซึ่งเป็นพื้นฐานของการคงรูปของความจำ (memory consolidation)

- ◆ **ตัวรับกลูตาเมตชนิดไคเนต (kainate receptor)** ตัวรับชนิดนี้พบในปริมาณน้อยกว่า แต่มีบทบาทในการปรับระดับความไวของไซแนปส์ (synaptic modulation) และการควบคุมการปลดปล่อยกลูตาเมตจากเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic modulation) เพื่อให้วงจรประสาทคงสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้ง

### 2.3.2 ตัวรับชนิดเมแทโบโทรปิก (Metabotropic glutamate receptors)

ตัวรับกลูตาเมตชนิดเมแทโบโทรปิก (mGluR) ทำงานผ่านระบบโปรตีนจี (G-protein-coupled pathway) โดยไม่ได้เปิดช่องไอออนโดยตรง แต่ส่งสัญญาณผ่านตัวขนส่งทุติยภูมิ (second messenger) เช่น เอนไซม์ฟอสโฟลิเปสซี (phospholipase C, PLC) ทำให้เกิดสารอินซิทอล ไตรฟอสเฟต (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP<sub>3</sub>) และ ไดอะซิลกลีเซอรอล (diacylglycerol, DAG) ซึ่งส่งผลให้ระดับแคลเซียมในไซโทพลาซึมเพิ่มขึ้นและกระตุ้นการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์

### 2.4 การยุติการทำงานของกลูตาเมต (Termination of glutamatergic transmission)

หลังจากกลูตาเมตทำหน้าที่เสร็จสิ้น สารนี้จะถูกยุติการทำงานอย่างรวดเร็วเพื่อป้องกันภาวะกระตุ้นเกิน (excitotoxicity) โดยกลูตาเมตส่วนใหญ่จะถูกดูดกลับโดยโปรตีนขนส่งชนิด excitatory amino acid transporter (EAAT) ที่อยู่บนเซลล์แอสโทรไซต์ ซึ่งจะเปลี่ยนกลูตาเมตกลับเป็นกลูตามีนโดยเอนไซม์กลูตามีนซินเทส (glutamine synthetase) เพื่อหมุนเวียนกลับไปยังเซลล์ประสาทและสังเคราะห์ใหม่อีกครั้ง กลไกนี้ทำให้ระบบกลูตาเมเทอร์จิกสามารถควบคุมระดับการกระตุ้นได้อย่างแม่นยำและป้องกันความเสียหายของเซลล์ประสาท (ภาพที่ 2.1)

### 2.5 ความผิดปกติของระบบกลูตาเมเทอร์จิก (Dysregulation of glutamatergic system)

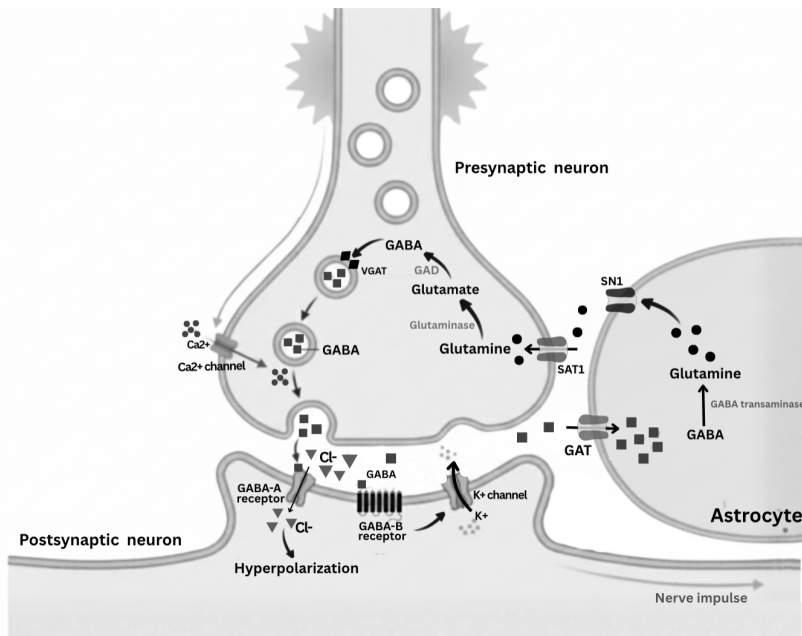
เมื่อการควบคุมระดับกลูตาเมตบกพร่อง เช่น การทำงานของตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA ผิดปกติ หรือกลไกการดูดกลับลดลง อาจทำให้เกิดภาวะกระตุ้นเกิน (excitotoxicity) ซึ่งนำไปสู่การไหลเข้าของแคลเซียมในระดับสูงเกินไป ทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ย่อยสลายภายในเซลล์ การสร้างอนุมูลอิสระ และความเสียหายของไมโทคอนเดรีย ผลลัพธ์คือการทำงานผิดปกติและการตายของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะในบริเวณฮิปโปแคมปัสและนีโอคอร์เทกซ์ ซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ

### 3. ระบบสารสื่อประสาทยับยั้งของความจำ (Inhibitory neurotransmission of memory)

สารสื่อประสาทหลักของระบบนี้คือ กาบบา ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) ซึ่งเป็นกรดอะมิโน มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งสัญญาณไฟฟ้าในวงจรประสาทเพื่อรักษาสมดุลการกระตุ้นที่มากเกินไป<sup>5,6</sup>

#### 3.1 การสังเคราะห์และการจัดเก็บ

กาบบาถูกสังเคราะห์ภายในเซลล์ประสาทกาบาเออร์จิก (GABAergic neuron) จากกลูตาเมต ผ่านเอนไซม์กลูตาเมตดีคาร์บอกซิเลส (glutamate decarboxylase, GAD) หลังจากสังเคราะห์แล้ว กาบบาจะถูกบรรจุไว้ในถุงบรรจุสารสื่อประสาทด้วยโปรตีนขนส่งเฉพาะที่เรียกว่า vesicular GABA transporter (VGAT) หรือ vesicular inhibitory amino acid transporter (VIAAT) เพื่อรอการหลั่งออกเมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นด้วยศักย์ไฟฟ้า (ภาพที่ 2.2)



ภาพที่ 2.2 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทกาบบา

*GABA transporter (GAT); Glutamate decarboxylase (GAD); Systemic A transporter or glutamine transporter (SAT); Systemic N transporter (SN); Vesicular GABA transporter (VGAT)*

### 3.2 แหล่งกำเนิดและการกระจายของเซลล์ประสาทกาบาเออร์จิก

เซลล์ประสาทกาบาเออร์จิกในระบบความจำส่วนใหญ่เป็น อินเตอร์นิวรอน (interneuron) ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาทกระตุ้น เช่น เซลล์พีระมิดอล โดยอินเตอร์นิวรอนเหล่านี้จะปล่อยสัญญาณยับยั้งแบบจำเพาะจุด (synapse-specific inhibition) เพื่อปรับจังหวะการทำงานของเซลล์พีระมิดอลให้สอดคล้องกัน ส่งผลให้เกิดรูปแบบจังหวะไฟฟ้าในวงจรความจำหรือคลื่นสมอง (brain oscillations) ซึ่งเป็นพื้นฐานสำคัญของการเข้ารหัสและการคงรูปของความจำ

### 3.3 กลไกการทำงานและชนิดของตัวรับ

เมื่อศักย์ไฟฟ้าเคลื่อนมาถึงปลายแอกซอนของเซลล์ประสาทกาบาเออร์จิก ช่องแคลเซียมชนิดควบคุมด้วยแรงดันไฟฟ้าจะเปิดออก ทำให้แคลเซียมไอออนไหลเข้าสู่ปลายประสาทก่อนชักนำให้เกิดการหลั่งกาบาเข้าสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์และจับกับตัวรับ

ตัวรับของกาบาแบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่

#### 3.3.1 ตัวรับกาบาชนิด A (GABA-A receptor)

เป็นตัวรับชนิดไอออนโทรปิก ทำหน้าที่เปิดช่องคลอไรด์ไอออน ( $Cl^-$  channel) โดยตรง เมื่อกาบาจับกับตัวรับชนิดนี้ จะทำให้คลอไรด์ไอออนไหลเข้าสู่เซลล์ประสาทหลังไซแนปส์ ส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้าในเยื่อหุ้มเซลล์มีค่าลบมากขึ้น (hyperpolarization) จนไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดศักย์ไฟฟ้าใหม่ได้ ผลลัพธ์คือการยับยั้งการส่งสัญญาณของเซลล์ประสาทนั้น

#### 3.3.2 ตัวรับกาบาชนิด B (GABA-B receptor)

เป็นตัวรับชนิดเมแทโบโทรปิกที่ทำงานผ่านระบบโปรตีนจี เมื่อกาบาจับกับตัวรับชนิดนี้ จะกระตุ้นการเปิดช่องโพแทสเซียมไอออนบนเซลล์หลังไซแนปส์ ทำให้ศักย์ไฟฟ้าในเยื่อหุ้มเซลล์มีค่าลบเพิ่มขึ้น ซึ่งช่วยเสริมประสิทธิภาพของการยับยั้งในระยะยาว (long-term inhibition, LTI)

### 3.4 การยุติการทำงานของกาบา

เมื่อกาบาทำหน้าที่เสร็จสิ้นแล้ว สารนี้จะถูกยุติการทำงานอย่างรวดเร็วโดยการดูดกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์และแอสโทรไซต์ผ่านโปรตีนขนส่งกาบา (GABA transporter, GAT) ภายในแอสโทรไซต์ กาบาจะถูกเปลี่ยนกลับเป็นกลูตามีน (glutamine) โดยเอนไซม์กาบา-ทรานซามิเนส (GABA transaminase, GABA-T) เพื่อหมุนเวียนกลับไปใช้ในการสังเคราะห์ใหม่ กระบวนการนี้ช่วยรักษาสมดุลของระดับกาบาในช่องไซแนปส์และป้องกันภาวะยับยั้งเกิน (over-inhibition)

### 3.5 ความผิดปกติของระบบกาบาเออร์จิก

ความผิดปกติของระบบกาบาเออร์จิกอาจทำให้สมดุลระหว่างสัญญาณกระตุ้นและสัญญาณยับยั้งในสมองถูกรบกวน (excitatory–inhibitory imbalance) ส่งผลให้เกิดการทำงานผิดปกติของวงจรประสาทในหลายบริเวณ โดยเฉพาะในฮิปโปแคมปัส และพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเรียนรู้และความจำ การลดลงของจำนวนตัวรับกาบา อาจทำให้เกิดภาวะกระตุ้นเกินของเซลล์ประสาท และนำไปสู่ความผิดปกติทางพฤติกรรม เช่น ภาวะวิตกกังวลหรือนอนไม่หลับ ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

### 4. ระบบสารสื่อประสาทปรับจังหวะของความจำ (Modulatory neurotransmission of memory)

ระบบสารสื่อประสาทปรับจังหวะ เป็นกลุ่มระบบที่ทำหน้าที่ควบคุมระดับการทำงานของวงจรประสาท เพื่อให้เกิดสมดุลระหว่างการกระตุ้นของกลูตาเมตและการยับยั้งของกาบาในกระบวนการเรียนรู้และความจำ ระบบเหล่านี้ไม่ได้ทำงานโดยการกระตุ้นหรือยับยั้งโดยตรง แต่ทำหน้าที่ปรับ “จังหวะ” และ “ความไว” ของการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ประสาท ทำให้การประมวลผลข้อมูลของสมองเป็นไปอย่างเหมาะสมกับภาวะทางจิต อารมณ์ และสิ่งแวดล้อม

ระบบสารสื่อประสาทปรับจังหวะที่สำคัญต่อกระบวนการเรียนรู้และความจำประกอบด้วย 4 ระบบหลัก ได้แก่

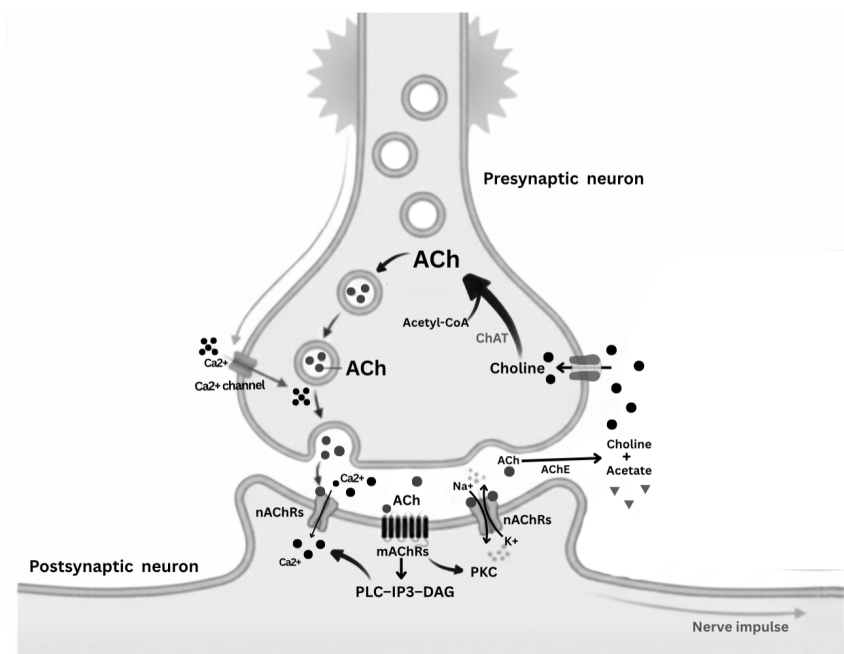
1. ระบบโคลิเนอร์จิก (cholinergic system)
2. ระบบโดปามิเนอร์จิก (dopaminergic system)
3. ระบบเซโรโทเนอร์จิก (serotonergic system)
4. ระบบนอร์อะดรีเนอร์จิก (noradrenergic system)

ระบบเหล่านี้มีความสัมพันธ์กันในเชิงพลวัต โดยแต่ละระบบจะควบคุมกลไกเฉพาะ เช่น ความสนใจ (attention) การเข้ารหัสความจำ (encoding) การเรียนรู้เชิงรางวัล (reward learning) และการปรับความจำในภาวะเครียด (stress-related memory modulation) ซึ่งทั้งหมดร่วมกันสร้างสมดุลของวงจรความจำ โดยรายละเอียดแต่ละระบบการทำงานมีดังนี้<sup>7</sup>

#### 4.1 ระบบโคลิเนอร์จิก (Cholinergic system)

ระบบโคลิเนอร์จิกเป็นหนึ่งในระบบสารสื่อประสาทที่มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งต่อกระบวนการเรียนรู้ ความจำ และความสนใจ สารสื่อประสาทหลักของระบบนี้คือ **อะเซทิลโคลีน (acetylcholine, ACh)** ซึ่งถูกสังเคราะห์จากสารตั้งต้นโคลีน (choline) และอะเซทิลโคเอ (acetyl-CoA) ภายในเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic neuron) โดยเอนไซม์โคลีนอะเซทิลทรานสเฟอเรส (choline acetyltransferase, ChAT) ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาเคมีดังกล่าว (ภาพที่ 2.3)

แหล่งกำเนิดหลักของเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกที่เกี่ยวข้องกับความจำอยู่ในกลุ่มนิวเคลียสของฐานสมองส่วนหน้า (basal forebrain cholinergic nuclei) ได้แก่ นิวเคลียสเบซาลิสของไมเนิร์ต (nucleus basalis of Meynert) เมเดียลเซปทัลนิวเคลียส (medial septal nucleus) และแถบแนวทแยงของโบรคา (diagonal band of Broca) โดยเซลล์ประสาทจากบริเวณเหล่านี้จะส่งแอกซอนไปยังฮิปโปแคมปัส พรีพอนทัลคอร์เทกซ์ และเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ ซึ่งเป็นบริเวณหลักในการประมวลผลและคงรูปของความจำ



ภาพที่ 2.3 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน

*Acetylcholine (ACh); Acetylcholinesterase (AChE); Choline acetyltransferase (ChAT); Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>); Diacylglycerol (DAG); Muscarinic receptors (mAChRs); Nicotinic receptors (nAChRs); Phospholipase C (PLC); Protein kinase C (PKC)*

กลไกการทำงานของอะเซทิลโคลีนเกิดขึ้นเมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นให้หลั่งอะเซทิลโคลีน ออกสู่ช่องว่างระหว่างไซแนปส์ จากนั้น อะเซทิลโคลีนจะจับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท หลังไซแนปส์ ซึ่งแบ่งเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่<sup>8</sup>

**4.1.1 ตัวรับอะเซทิลโคลีนชนิดนิโคติค (nicotinic receptors, nAChRs)** เป็นตัวรับชนิดไอออนโนโทรปิกซึ่งตอบสนองรวดเร็วที่สุดภายหลังการหลั่งอะเซทิลโคลีน มีบทบาทในการเปิดช่องโซเดียมไอออนและแคลเซียมไอออน ทำให้เกิดการกระตุ้นศักย์ไฟฟ้าระยะต้น เพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทกลูตาเมตและกาบาในระดับสมดุ ผลลัพธ์คือ การเสริมความไวของวงจรประสาทและการรักษาสมดุลระหว่างสัญญาณกระตุ้นกับสัญญาณยับยั้ง ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเข้ารหัสความจำ

**4.1.2 ตัวรับอะเซทิลโคลีนชนิดมัสคารินิก (muscarinic receptors, mAChRs)** เป็นตัวรับชนิดเมแทโบโทรปิก ซึ่งทำงานช้ากว่าแต่มีผลยาวนาน ตัวรับนี้กระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านระบบ phospholypase c- inositol 1,4,5-trisphosphate - diacylglycerol (PLC-IP<sub>3</sub>-DAG) ส่งผลให้ระดับแคลเซียมไอออนของเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์เพิ่มขึ้น และกระตุ้นโปรตีนไคเนสซี (PKC) ซึ่งร่วมกันส่งเสริมกระบวนการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์

ในเชิงหน้าที่ ระบบโคลิเนอร์จิกทำหน้าที่เป็นตัวสร้างจังหวะของการเข้ารหัสความจำ โดยเพิ่มความไวของเซลล์ที่ระมัดพลต่อสิ่งเร้าใหม่ และส่งเสริมการทำงานของวงจรกลูตาเมตเทอร์จิกในฮิปโปแคมปัสและนีโอคอร์เทกซ์ นอกจากนี้ยังช่วยลดการส่งสัญญาณซ้ำในช่วงการนอนหลับเพื่อเปิดโอกาสให้วงจรความจำเกิดการคงรูปได้อย่างมีประสิทธิภาพ

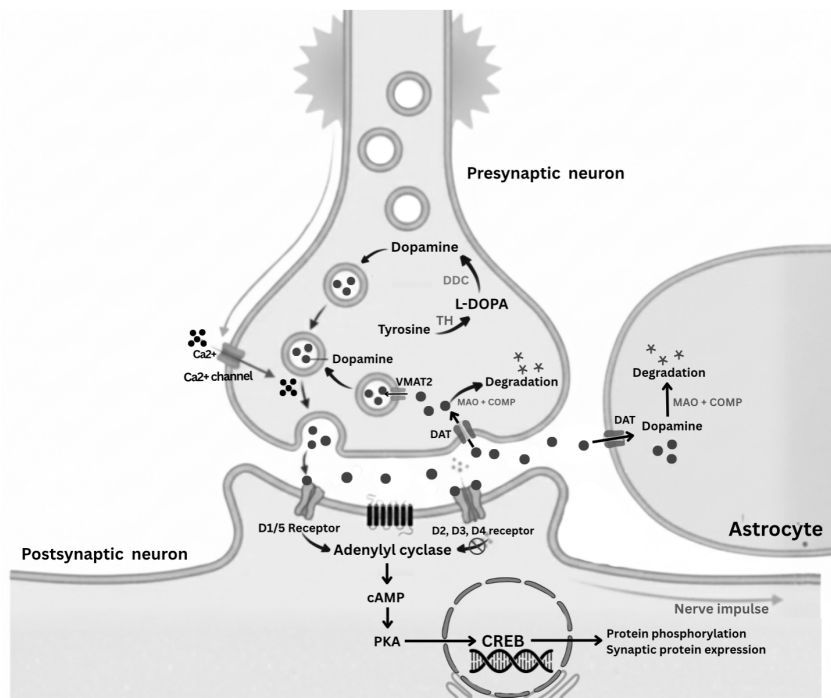
ในทางกลับกัน การเสื่อมของระบบโคลิเนอร์จิก โดยเฉพาะการสลายสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีนโดยอะเซทิลโคลีนเอสเทอร์เรส (Acetylcholinesterase, AChE) จะส่งผลให้สมองสูญเสียความสามารถในการปรับความไวของวงจรประสาท ทำให้การเข้ารหัสข้อมูลใหม่ลดลง การมุ่งความสนใจบกพร่อง และการคงรูปของความจำถูกรบกวน ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่พบในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

## 4.2 ระบบโดปามิเนอร์จิก (Dopaminergic system)

ระบบโดปามิเนอร์จิกเป็นหนึ่งในระบบสารสื่อประสาทกลุ่มโมโนเอมีน (monoamine) ที่มีบทบาทสำคัญในการเสริมแรงการเรียนรู้ (reinforcement learning) การให้คุณค่ากับสิ่งเร้า (reward valuation) และการสร้างแรงจูงใจในการเรียนรู้ (motivation) ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของ การเข้ารหัสและคงรูปของความจำ

สารสื่อประสาทหลักของระบบนี้คือ โดปามีน (dopamine, DA) ซึ่งถูกสังเคราะห์จากกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) ภายในเซลล์ประสาทโดปามีนอร์จิก (dopaminergic neuron) ผ่านเอนไซม์ไทโรซีนไฮดรอกซีเลส (tyrosine hydroxylase, TH) และโดปา-ดีคาร์บอกซิเลส (DOPA decarboxylase, DDC) จากนั้นจะถูกบรรจุในถุงบรรจุสารสื่อประสาทเพื่อรอการหลั่งออกเมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นด้วยศักย์ไฟฟ้า (ภาพที่ 2.4)

แหล่งกำเนิดหลักของเซลล์ประสาทโดปามีนอร์จิกอยู่ในเวนทรัลเทกเมนทัลแอเรีย (ventral tegmental area, VTA) และซับสแตนเชียนิกรา พาร์สคอมแพกตา (substantia nigra pars compacta, SNc) ของสมองส่วนกลาง (midbrain)



ภาพที่ 2.4 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีน

*Cyclic adenosine monophosphate (cAMP); cAMP-response element binding protein (CREB); Catechol-O-methyltransferase (COMT); DOPA decarboxylase (DDC); Dopamine (DA); Dopamine transporter (DAT); Monoamine oxidase (MAO); Protein kinase A (PKA); Tyrosine hydroxylase (TH); Vesicular monoamine transporter (VMAT)*

กลไกการทำงานของโดปามีนเกิดจากการจับกับตัวรับ ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่<sup>9</sup>

**4.2.1 ตัวรับโดปามีนกลุ่ม D<sub>1</sub>-like (D<sub>1</sub> และ D<sub>5</sub>)** มีบทบาทในการกระตุ้นเอนไซม์อะดีนิลิลไซคลเอส (adenylyl cyclase, AC) ทำให้ระดับไซคลิกเอเอ็มพี (cyclic AMP, cAMP) และเอนไซม์โปรตีนไคเนสเอ (protein kinase A, PKA) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นโปรตีน CREB (cAMP-response element binding protein) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการสร้างไซแนปส์ใหม่และการคงรูปของความจำระยะยาว

**4.2.2 ตัวรับโดปามีนกลุ่ม D<sub>2</sub>-like (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>)** ทำหน้าที่ยับยั้งระบบ AC-cAMP-PKA ที่ตัวรับกลุ่ม D<sub>1</sub>/D<sub>5</sub> กระตุ้นการทำงาน

เมื่อโดปามีนทำหน้าที่ส่งสัญญาณเสร็จแล้ว โมเลกุลโดปามีนส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกจากช่องว่างระหว่างไซแนปส์ด้วยกระบวนการดิงกลับ ผ่านตัวขนส่งโดปามีน (dopamine transporter, DAT) เพื่อนำกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ จากนั้นโดปามีนจะถูกบรรจุเข้าสู่ถุงบรรจุสารสื่อประสาทโดยตัวขนส่งชนิด VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2) เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการนำไปใช้ซ้ำ ในขณะที่โดปามีนที่ไม่ถูกดิงกลับจะถูกสลายด้วยเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (monoamine oxidase, MAO) และเอนไซม์แคทีโคล-โอ-เมทิลทรานสเฟอเรส (catechol-O-methyltransferase, COMT) ในเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์ ทำให้ระดับโดปามีนกลับสู่ภาวะสมดุล

ในเชิงหน้าที่ ระบบโดปามีนเอร์จิกทำหน้าที่เป็นกลไกเสริมแรงของวงจรความจำ (memory reinforcement mechanism) โดยเฉพาะในระยะการเข้ารหัส ซึ่งต้องอาศัยการจับคู่ข้อมูลใหม่เข้ากับบริบททางอารมณ์และแรงจูงใจ นอกจากนี้ การประสานการทำงานระหว่างระบบโดปามีนเอร์จิกและระบบกลูตาเมตเอร์จิกยังช่วยเพิ่มความไวของวงจรประสาทต่อสิ่งเร้าที่มีความหมาย ทำให้สมองสามารถคัดเลือกและเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับรางวัล ความคาดหวัง และผลลัพธ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

ในทางกลับกัน การเสื่อมของระบบโดปามีนเอร์จิก โดยเฉพาะการลดลงของเซลล์ประสาทในเวนทริลเทกเมนทัลแอเรียจะส่งผลให้การหลั่งโดปามีนลดลง ทำให้วงจรความจำสูญเสียกลไกเสริมแรงและแรงจูงใจในการเรียนรู้ ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่พบได้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

### 4.3 ระบบนอร์อะดรีเนอร์จิก (Noradrenergic system)

ระบบนอร์อะดรีเนอร์จิกเป็นระบบสารสื่อประสาทในกลุ่มโมโนเอมีน ที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมความตื่นตัว (arousal) การให้ความสนใจ (attention) และการปรับสภาพจิตใจต่อสิ่งเร้าใหม่ (novelty adaptation) ซึ่งล้วนเป็นองค์ประกอบสำคัญของกระบวนการเรียนรู้และ

การเข้ารหัสความจำ (memory encoding) สารสื่อประสาทหลักของระบบนี้คือ **นอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline หรือ norepinephrine, NE)** ซึ่งมีอิทธิพลอย่างมากต่อการทำงานของวงจรประสาทในฮิปโปแคมปัสและพรีพรอนทัลคอร์เทกซ์

นอร์อะดรีนาลีนถูกสังเคราะห์ในเซลล์ประสาทนอร์อะดรีเนอร์จิก (noradrenergic neuron) จากโดปามีนโดยเอนไซม์โดปามีน-เบต้า-ไฮดรอกซีเลส (dopamine- $\beta$ -hydroxylase, DBH) โดยโมเลกุลที่สังเคราะห์ได้จะถูกจัดเก็บและรอการหลั่งออกเมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้น

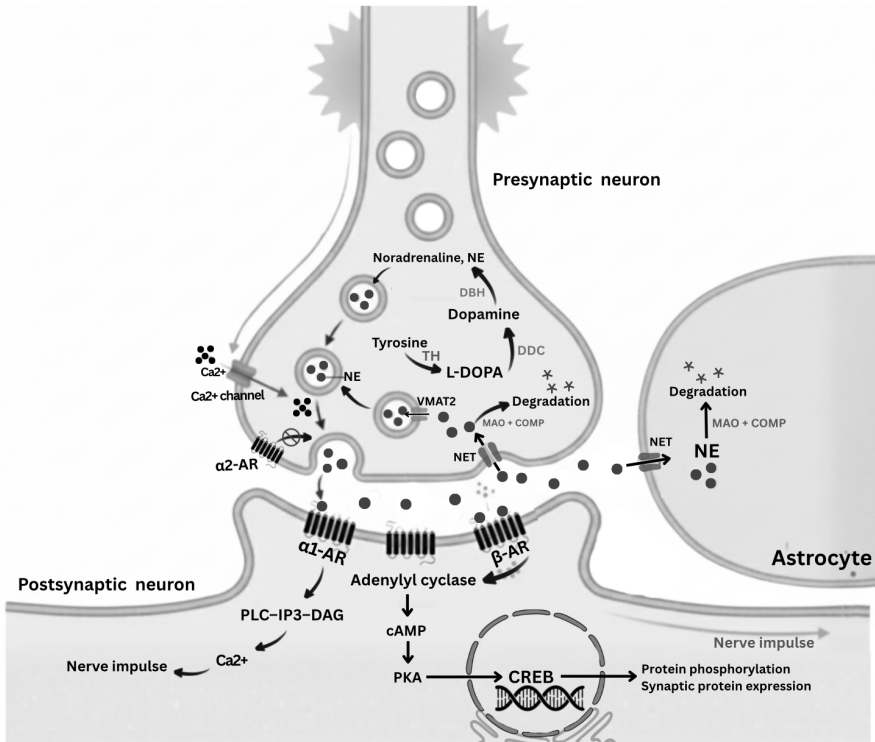
แหล่งกำเนิดหลักของเซลล์ประสาทนอร์อะดรีเนอร์จิกอยู่ในบริเวณโลคัสซีวูเลียส (locus coeruleus, LC) ของก้านสมอง (brainstem) โดยเซลล์ประสาทจากบริเวณดังกล่าวจะส่งแอกซอนไปยังหลายส่วนของสมอง รวมทั้งฮิปโปแคมปัส พรีพรอนทัลคอร์เทกซ์ อะมิกดาลา (amygdala) และทาลามัส (thalamus) เพื่อควบคุมระดับการตื่นตัวและความสนใจต่อสิ่งเร้าที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ

กลไกการทำงานของนอร์อะดรีนาลีนเกิดขึ้นจากการจับกับตัวรับ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่<sup>10</sup>

**4.3.1 ตัวรับนอร์อะดรีนาลีน ชนิดอัลฟา ( $\alpha$ -adrenergic receptors,  $\alpha$ -AR)** เช่น  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  โดยตัวรับ  $\alpha_1$  ทำหน้าที่ผ่านระบบ PLC-IP<sub>3</sub>-DAG ทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและกระตุ้นการส่งสัญญาณประสาท ส่วนตัวรับ  $\alpha_2$  ซึ่งอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งนอร์อะดรีนาลีนเกินจำเป็นเพื่อรักษาสมดุลของวงจรประสาท

**4.3.2 ตัวรับนอร์อะดรีนาลีน ชนิดเบต้า ( $\beta$ -adrenergic receptors,  $\beta$ -AR)** ได้แก่  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  และ  $\beta_3$  ทำหน้าที่กระตุ้นระบบ AC-cAMP-PKA ซึ่งมีบทบาทในการส่งเสริมให้ไซแนปส์แข็งแรงและยืดหยุ่นมากขึ้น

เมื่อนอร์อะดรีนาลีนทำหน้าที่ส่งสัญญาณเสร็จแล้ว โมเลกุลส่วนใหญ่จะถูกดึงกลับผ่านตัวขนส่งนอร์อะดรีนาลีน (norepinephrine transporter, NET) เพื่อนำกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ จากนั้นจะถูกบรรจุเข้าสู่ถุงบรรจุสารสื่อประสาทโดยตัวขนส่งชนิด VMAT2 เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการนำไปใช้ซ้ำ ในขณะที่นอร์อะดรีนาลีนที่ไม่ถูกดึงกลับจะถูกสลายด้วยเอนไซม์ MAO และ COMT เช่นเดียวกับโดปามีนเพื่อให้กลับสู่ภาวะสมดุล (ภาพที่ 2.5)



ภาพที่ 2.5 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทอะดรีเนอร์จิก

*Adrenergic receptor (AR); cAMP-response element binding protein (CREB); Catechol-O-methyltransferase (COMT) Cyclic adenosine monophosphate (cAMP); Diacylglycerol (DAG); DOPA decarboxylase (DDC); Dopamine-β-hydroxylase (DBH); Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>); Monoamine oxidase (MAO); Noradrenaline (NE); Norepinephrine transporter (NET); Phospholipase C (PLC); Protein kinase A (PKA); Tyrosine hydroxylase (TH); Vesicular monoamine transporter (VMAT)*

ในเชิงหน้าที่ ระบบนอร์อะดรีเนอร์จิกทำหน้าที่เป็นกลไกกระตุ้นและควบคุมระดับความสนใจของสมอง (attentional and arousal modulation system) โดยในสถานะที่มีสิ่งเร้าใหม่หรือมีความเครียดในระดับเหมาะสม สารสื่อประสาทนอร์อะดรีนาลีนจากโลกัสซิวรูเลียสจะเพิ่มการกระตุ้นของเซลล์ที่ระมัดพลในฮิปโปแคมปัสและพรีพอนทัลคอร์เทกซ์ ช่วยให้สมองสามารถกรองและให้ความสำคัญกับข้อมูลที่จำเป็นต่อการเรียนรู้ได้ดีขึ้น อีกทั้งยังช่วยประสานการทำงานกับระบบโดปามีนอร์จิกเพื่อส่งเสริมการเข้ารหัสและคงรูปของความจำให้มีประสิทธิภาพสูงสุด

ในทางกลับกัน การเสื่อมของระบบนอร์อะดรีเนอร์จิก โดยเฉพาะการลดลงของจำนวนเซลล์ประสาทในโลคัสซิวรูเลียส จะส่งผลให้สมองสูญเสียความสามารถในการควบคุมระดับความสนใจและความตื่นตัว ทำให้ประสิทธิภาพในการเข้ารหัสและเรียกคืนความจำลดลง ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

#### 4.4 ระบบเซโรโทนเนอร์จิก (Serotonergic system)

ระบบเซโรโทนเนอร์จิกเป็นระบบสารสื่อประสาทในกลุ่มโมโนเอมีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมอารมณ์ (mood regulation) การนอนหลับ (sleep) ความตื่นตัว (arousal) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการปรับกระบวนการเรียนรู้และความจำ (learning and memory modulation) สารสื่อประสาทหลักของระบบนี้คือ เซโรโทนิน (serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)

เซโรโทนินถูกสังเคราะห์ในเซลล์ประสาทเซโรโทนเนอร์จิก (serotonergic neuron) จากกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) ผ่านเอนไซม์ทริปโตเฟนไฮดรอกซีเลส (tryptophan hydroxylase, TPH) ให้กลายเป็น 5-ไฮดรอกซี-แอล-ทริปโตเฟน (5-hydroxy-L-tryptophan, 5-HTP) จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นเซโรโทนินโดยเอนไซม์อะโรมาติก-แอล-อะมิโนแอซิดดีคาร์บอกซิเลส (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) และถูกบรรจุในถุงบรรจุสารสื่อประสาทเพื่อการหลั่งออกเมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้น (ภาพที่ 2.6)

แหล่งกำเนิดหลักของเซลล์ประสาทเซโรโทนเนอร์จิกอยู่ในบริเวณราฟีนิวเคลียส (raphe nuclei) ของก้านสมอง โดยเฉพาะในบริเวณดอร์ซัลราฟีนิวเคลียส (dorsal raphe nucleus, DRN) และมีเตียนราฟีนิวเคลียส (median raphe nucleus, MRN) ซึ่งส่งแอกซอนไปยังบริเวณต่าง ๆ ของสมอง รวมถึงฮิปโปแคมปัส พรีพรอนทัลคอร์เทกซ์ อะมิกดาลาและทาลามัส

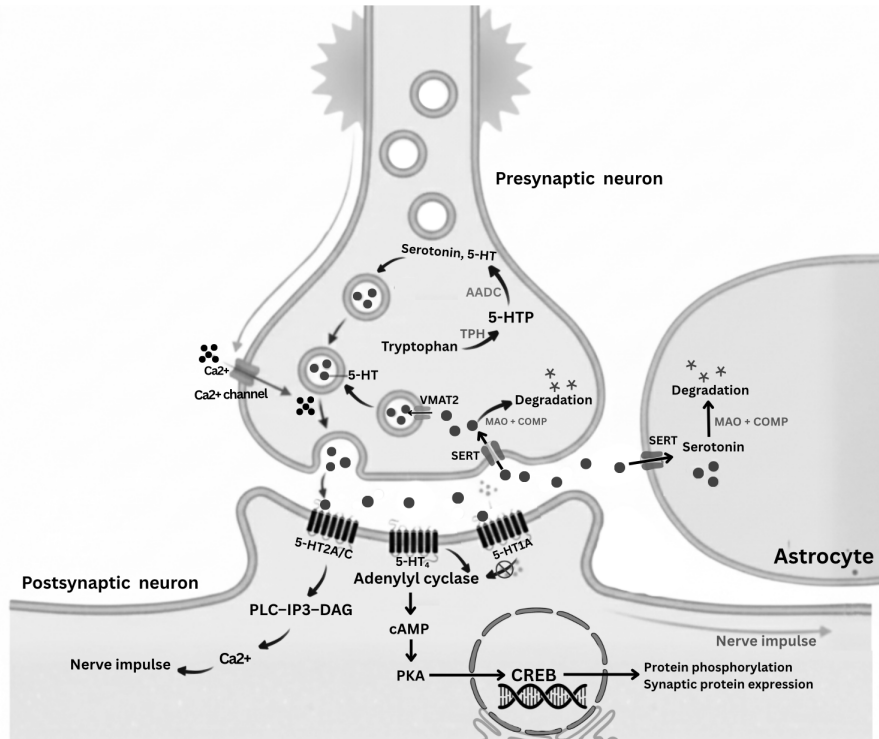
กลไกการทำงานของเซโรโทนินเกิดขึ้นจากการจับกับตัวรับเฉพาะ ได้แก่ <sup>11</sup>

**4.4.1 ตัวรับเซโรโทนินชนิด 5-HT<sub>1A</sub>** พบมากในฮิปโปแคมปัสและพรีพรอนทัลคอร์เทกซ์ ตัวรับชนิดนี้ทำหน้าที่ผ่านระบบโปรตีนจีชนิด Gi/o เพื่อลดระดับ cAMP และเปิดช่องโพแทสเซียมไอออน ส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้าในเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทหลังไซแนปส์มีค่าลบมากขึ้น

**4.4.2 ตัวรับเซโรโทนินชนิด 5-HT<sub>2A</sub> และ 5-HT<sub>2C</sub>** ทำหน้าที่ผ่านระบบ PLC-IP<sub>3</sub>-DAG ทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและส่งเสริมการเกิดการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ภายในฮิปโปแคมปัส

**4.4.3 ตัวรับเซโรโทนินชนิด 5-HT<sub>4</sub>** มีบทบาทกระตุ้นระบบ AC-cAMP-PKA เพื่อเสริมกระบวนการคงรูปของความจำระยะยาว

เมื่อเซโรโทนินทำหน้าที่เสร็จ โมเลกุลส่วนใหญ่จะถูกดึงกลับผ่านตัวขนส่งเซโรโทนิน (serotonin transporter, SERT) เพื่อนำกลับเข้าสู่เซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ จากนั้นจะถูกบรรจุเข้าสู่ถุงบรรจุสารสื่อประสาทโดยตัวขนส่งชนิด VMAT2 เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับการนำไปใช้ซ้ำ ในขณะที่เซโรโทนินที่ไม่ถูกดึงกลับจะถูกสลายด้วยเอนไซม์ MAO เพื่อให้กลับสู่ภาวะสมดุล



ภาพที่ 2.6 การสังเคราะห์และการทำงานของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน

*5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP); Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC); cAMP-response element binding protein (CREB); Catechol-O-methyltransferase (COMT); Cyclic adenosine monophosphate (cAMP); Diacylglycerol (DAG); Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>); Monoamine oxidase (MAO); Phospholipase C (PLC); Protein kinase A (PKA); Serotonin (5-HT); Serotonin transporter (SERT); Tryptophan hydroxylase (TPH); Vesicular monoamine transporter (VMAT)*

ในเชิงหน้าที่ ระบบเซโรโทนินทำหน้าที่เป็นตัวปรับสมดุลทางอารมณ์และการประมวลผลความจำ (emotional and cognitive modulation system) โดยเซโรโทนินจะช่วยให้สมองรักษาความมั่นคงของวงจรความจำระหว่างภาวะอารมณ์ที่แตกต่าง เช่น ความเครียด ความกังวล หรือการกระตุ้นทางอารมณ์ นอกจากนี้ การทำงานร่วมกันของระบบเซโรโทนินกับระบบโดปามีนอร์จิกและนอร์อะดรีนอร์จิก ช่วยให้วงจรความจำสามารถเชื่อมโยงประสบการณ์ทางอารมณ์เข้ากับข้อมูลที่รับรู้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่งผลให้การเข้ารหัสและการเรียกคืนความจำมีความคงทนและแม่นยำยิ่งขึ้น

ในทางกลับกัน การเสื่อมของระบบเซโรโทนิน โดยเฉพาการลดลงของจำนวนเซลล์ประสาทในราฟิโนเคลียสหรือความผิดปกติของตัวรับเซโรโทนินชนิด 5-HT<sub>1A</sub> และ 5-HT<sub>4</sub> ส่งผลให้สมองสูญเสียการควบคุมสมดุลทางอารมณ์และความสนใจ ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล และการบกพร่องของความจำ ซึ่งมักพบร่วมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

ตาราง 2.1 สารสื่อประสาทและหน้าที่ในวงจรความจำ

ชื่อสารสื่อประสาท / ประเภทระบบ	ตำแหน่งที่พบ	บทบาทในวงจรความจำ
<b>กลูตาเมต (Glutamate)</b> ระบบกระตุ้น (Excitatory system)	เซลล์ประสาทกลูตาเมเทอร์จิก (เซลล์พีระมิดอล) ในนีโอคอร์เทกซ์และฮิบโปแคมปัส	กระตุ้นการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์พีระมิดอล ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์
<b>กาบา (GABA)</b> ระบบยับยั้ง (Inhibitory system)	เซลล์ประสาทกาบาเออร์จิก (อินเตอร์นิวรอน) ในฮิบโปแคมปัสและนีโอคอร์เทกซ์	- ควบคุมจังหวะการทำงานของเซลล์พีระมิดอล - ป้องกันภาวะกระตุ้นเกิน - สร้างจังหวะคลื่นสมองเพื่อคงรูปความจำ
<b>อะเซทิลโคลีน (Acetylcholine, ACh)</b> ระบบปรับประสาท (Modulatory system)	เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกในนิวเคลียสเบซาลิสของไมเนิร์ต (nucleus basalis of Meynert)	- สร้างจังหวะของการเข้ารหัสความจำ - เพิ่มความไวของวงจรต่อสิ่งเร้าใหม่ - ส่งเสริมการทำงานของวงจรกลูตาเมเทอร์จิก
<b>โดปามีน (Dopamine, DA)</b> ระบบปรับประสาท (Modulatory system)	เซลล์ประสาทโดปามิเนอร์จิกในเวนทรัลเทกเมนทัลแอเรีย (VTA) และซับสแตนเชียนิกรา (SNc)	- เสริมแรงการเรียนรู้ - สร้างแรงจูงใจในการเรียนรู้ - เชื่อมโยงสิ่งเร้ากับรางวัลและอารมณ์
<b>นอร์อะดรีนาลีน (Noradrenaline, NE)</b> ระบบปรับประสาท (Modulatory system)	เซลล์ประสาทนอร์อะดรีเนอร์จิกในโลคัสซีรูเลียส (LC)	- ควบคุมความตื่นตัว (arousal) - ควบคุมความสนใจ (attention) ต่อสิ่งเร้าใหม่ - ส่งเสริมการเข้ารหัสความจำ
<b>เซโรโทนิน (Serotonin, 5-HT)</b> ระบบปรับประสาท (Modulatory system)	เซลล์ประสาทเซโรโทเนอร์จิกในราฟีนิวเคลียส (raphe nuclei)	- ปรับสมดุลทางอารมณ์และเสถียรภาพของวงจรการเรียนรู้ - ช่วยให้ความจำคงทนภายใต้ภาวะอารมณ์ต่าง ๆ

## 5. การเปลี่ยนแปลงของความจำในแต่ละช่วงวัย (Memory change across different ages)

สารสื่อประสาทมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งต่อการส่งต่อสัญญาณระหว่างเซลล์ประสาท ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเกิดวงจรการเรียนรู้และความจำ โดยกลไกการหลั่งและการรับสารสื่อประสาทเหล่านี้ไม่เพียงส่งผลต่อการเกิดศักยภาพไฟฟ้าหรือการตอบสนองเฉพาะไซแนปส์เท่านั้น แต่ยังมีส่วนสำคัญในการคงรูปของการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาท และการจัดระเบียบเครือข่ายของวงจรความจำให้มีความมั่นคง

อย่างไรก็ตาม พบว่าสมดุลของสารสื่อประสาทและการทำงานของวงจรประสาทเหล่านี้ไม่ได้คงที่ หากแต่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องตามช่วงวัยของชีวิต ซึ่งทำให้สมองในแต่ละวัยมีลักษณะการเรียนรู้และการจดจำที่แตกต่างกัน โดยการเรียนรู้หรือการจดจำได้น้อยในบางช่วงวัย ไม่ได้หมายถึงภาวะเสื่อมหรือความผิดปกติของสมองเสมอไป แต่อาจเป็นผลจากการที่ระบบประสาทยังอยู่ระหว่างการพัฒนา เช่น ในวัยเด็ก

ดังนั้น การทำความเข้าใจการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเรียนรู้และความจำในแต่ละช่วงวัยจึงมีความสำคัญ เพื่อแยกแยะให้ได้ว่าระหว่าง “การเปลี่ยนแปลงตามพัฒนาการ” กับ “การเสื่อมของระบบความจำ” ซึ่งจะช่วยให้เรามองเห็นพลวัตของสมองด้านความจำได้อย่างถูกต้องและครบถ้วนยิ่งขึ้น โดยมีรายละเอียด ดังนี้<sup>12-14</sup>

### 5.1 วัยทารกและวัยเด็ก (Infancy and Childhood)

ช่วงวัยทารกและวัยเด็กเป็นระยะที่สมองมีการพัฒนาอย่างก้าวกระโดด ทั้งในเชิงโครงสร้างและหน้าที่ทางประสาท เป็นช่วงวางรากฐานของวงจรประสาทที่จะใช้งานไปตลอดชีวิต

**ในระดับมหภาค** สมองในช่วงวัยทารกและวัยเด็กมีขนาดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในช่วง 2-3 ปีแรกหลังคลอด ซึ่งปริมาตรสมองจะขยายใหญ่ขึ้นเกือบถึงร้อยละ 80 ของขนาดสมองผู้ใหญ่ โครงสร้างพื้นฐานของสมองส่วนใหญ่มีรูปร่างใกล้เคียงสมบูรณ์ แต่ยังคงอยู่ในระยะจัดเรียงและเชื่อมโยงของเซลล์ประสาทระหว่างสมองส่วนต่าง ๆ โดยสมองส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับความจำ ได้แก่ ฮิปโปแคมปัส และพรีฟรอนทัลคอร์เท็กซ์ ยังคงมีการเจริญของเนื้อเทา (gray matter) อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในชั้นที่ประกอบด้วยเซลล์พีระมิดอลและอินเทอร์นิวรอน

ในขณะเดียวกัน สัดส่วนของเนื้อขาว (white matter) เริ่มเพิ่มขึ้นตามการเจริญของแอกซอนและกระบวนการสร้างปลอกไมอีลิน (myelination) โดยเฉพาะในเส้นใยประสาทที่เชื่อมต่อระหว่างฮิปโปแคมปัสกับพรีฟรอนทัลคอร์เท็กซ์ รวมถึงเส้นใยประสาทในฟอร์นิกซ์ (fornix) ซึ่งเป็นทางผ่านสำคัญในวงจรเพพซ์ (Papez circuit) ที่เกี่ยวข้องกับการเข้ารหัสและคงรูปของความจำ

**ในระดับจุลกายวิภาค** พบว่าเซลล์พีระมิดอลซึ่งเป็นเซลล์กระตุ้นหลักของวงจรความจำมีการเจริญเติบโตที่โดดเด่นในช่วงวัยนี้ โดยเซลล์จะมีการขยายตัวของเดนไดรต์ (dendritic growth) และเกิดเดนไดรติกสไปน์ (dendritic spines) จำนวนมาก ซึ่งเป็นพื้นฐานของกระบวนการสร้างไซแนปส์ (synaptogenesis) ส่งผลให้สมองของเด็กในช่วงนี้มีความหนาแน่นของไซแนปส์สูงกว่าผู้ใหญ่หลายเท่า นอกจากนี้ยังมีการงอกและยืดยาวของแอกซอน (axon elongation) เพื่อเชื่อมต่อกับเซลล์ประสาทเป้าหมาย โดยมีการสร้างปลอกไมอีลินเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการนำกระแสประสาท กระบวนการดังกล่าวส่งผลให้เกิดเครือข่ายการเชื่อมต่อของเซลล์พีระมิดอลที่ซับซ้อนมากขึ้น

ในขณะเดียวกัน อินเทอร์เน็ตนอร์อน โดยเฉพาะกลุ่มที่สร้างสารสื่อประสาทยับยั้งหรือกาบา ยังอยู่ในระยะพัฒนา ทั้งเรื่องจำนวน การกระจายตัว และการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ ทำให้สมองในช่วงวัยนี้ขาดกลไกควบคุมการกระตุ้น ส่งผลให้วงจรประสาทอยู่ในสภาวะกระตุ้นมากกว่าปกติ (hyper-excitability) และขาดสมดุล

ถึงแม้ว่าจะเห็นการพัฒนาของเซลล์ประสาทหลากหลายกลุ่มในวงจรความจำของช่วงวัยนี้ แต่พบว่าเซลล์ประสาทเหล่านี้หลังคลอด แทบทั้งหมดจะหยุดการแบ่งตัว ( $G_0$  cell cycle) แต่จะเข้าสู่ระยะการเจริญและการจำแนกตัว (growth and differentiation) แทน อย่างไรก็ตาม ยังคงมีบางบริเวณที่คงความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์ประสาทไว้ได้ เช่น บริเวณซับแกรนูลาร์โซน (subgranular zone, SGZ) ของเดนเทจไจรัส และบริเวณเขตใต้โพรงสมองข้าง (subventricular zone, SVZ) ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis) ที่ยังคงดำเนินต่อเนื่องหลังคลอด เซลล์ประสาทที่เกิดใหม่เหล่านี้จะค่อย ๆ แทรกเข้าสู่วงจรเดิมของฮิปโปแคมปัส โดยมีบทบาทในการสร้างความยืดหยุ่นของวงจรความจำ (memory circuit plasticity) และช่วยให้สมองของเด็กสามารถสร้างการเชื่อมโยงได้อย่างรวดเร็ว

**ในระดับประสาทสรีรวิทยา** ระดับของกลูตาเมตที่สูงในช่วงวัยนี้สัมพันธ์โดยตรงกับ การเจริญของเซลล์พีระมิดอลที่รวดเร็วและมีจำนวนมาก การทำงานของตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA และ AMPA ช่วยกระตุ้นการสร้างไซแนปส์ใหม่และกระบวนการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ ขณะที่อินเทอร์เน็ตนอร์อนยังพัฒนาไม่เต็มที่ ทำให้การหลั่งกาบามีประสิทธิภาพต่ำ ผลลัพธ์คือเซลล์ประสาทตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้ง่ายกว่าการยับยั้ง ทำให้วงจรความจำยังไม่เสถียร อย่างไรก็ตาม ภาวะไม่สมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้งในวัยนี้ จะยังไม่ก่อให้เกิด ความผิดปกติทางระบบประสาทหากแต่เป็นกลไกสำคัญที่เปิดโอกาสให้สมองเรียนรู้ชั่วคราว (critical period for plasticity) ก่อนที่ระบบยับยั้งจะเข้ามาควบคุมสมดุลในช่วงวัยต่อมา

ในขณะเดียวกัน สารสื่อประสาทในกลุ่มระบบปรับประสาท (neuromodulatory systems) เช่น อะเซทิลโคลีนจากนิวเคลียสเบซาลิส และโดปามีนจากเวนทริลเทกเมนทัลแอเรีย เริ่มเข้ามามีบทบาทในระยะหลังคลอดตอนต้น โดยอะเซทิลโคลีนช่วยส่งเสริมการสร้างเครือข่ายไซแนปส์ (synaptic wiring) และการเกิดการเรียนรู้แบบเชื่อมโยง (associative learning) ส่วนโดปามีนเริ่มทำหน้าที่ในการเสริมแรง (reinforcement) และการให้คุณค่ากับสิ่งเร้าใหม่ (novelty salience) แม้อยู่ในระดับต่ำ แต่ถือเป็นจุดเริ่มต้นของการประสานระหว่างระบบอารมณ์กับวงจรความจำ

ดังนั้น สมอของเด็กในช่วงวัยนี้จึงอยู่ในภาวะที่ “สร้างแต่ยังไม่มั่นคง” เนื่องจากกระบวนการกระตุ้นโดยกลูตาเมตมีการเจริญนำหน้าอย่างโดดเด่น ขณะที่ระบบยับยั้งโดยกาบายังล่าช้า และระบบปรับประสาทเพิ่งเริ่มเข้าสู่การทำงานร่วม ผลที่ตามมาคือความจำในวัยนี้เกิดขึ้นได้ง่ายแต่ไม่ยั่งยืน ซึ่งเป็นลักษณะทางสรีรวิทยาปกติของสมองในระยะพัฒนา ปรัชญาการณีนี้นี้เรียกว่า **ภาวะหลงลืมในวัยทารก (infantile amnesia)** หมายถึงภาวะที่ผู้ใหญ่ไม่สามารถเรียกคืนความจำเชิงเหตุการณ์ (episodic memory) จากช่วง 2-3 ปีแรกของชีวิตได้ เนื่องจากวงจรฮิปโปแคมปัส และพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ยังไม่พัฒนาเต็มที่ และกลไกการคงรูปของความจำระยะยาวยังไม่สมบูรณ์

## 5.2 วัยรุ่น (Adolescence)

ช่วงวัยรุ่นเป็นระยะของการปรับแต่งและเพิ่มประสิทธิภาพของวงจรประสาท (refinement and optimization of neural circuits) หลังจากที่สมองได้สร้างเซลล์ประสาทและโครงข่ายพื้นฐานเสร็จสมบูรณ์ในวัยเด็กแล้ว ในช่วงนี้สมองจะเข้าสู่กระบวนการจัดระเบียบใหม่ของโครงสร้างและหน้าที่ เพื่อยกระดับความแม่นยำในการส่งสัญญาณ การประมวลผลข้อมูล และการควบคุมอารมณ์ ซึ่งล้วนเป็นพื้นฐานสำคัญของการเรียนรู้เชิงซับซ้อนและการพัฒนาความคิดระดับสูง

**ในระดับมหากายวิภาค** สมองของวัยรุ่นยังคงมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในส่วนของเนื้อขาวที่เพิ่มขึ้นตามกระบวนการสร้างปลอกไมอีลินรอบแอกซอนของเส้นใยประสาทระยะไกล เช่น เส้นใยที่เชื่อมระหว่างพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์กับฮิปโปแคมปัส และระบบลิมบิก การเจริญของปลอกไมอีลินช่วยให้การส่งสัญญาณประสาทรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ในขณะเดียวกัน สัดส่วนของเนื้อเทาโดยเฉพาะในพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์เริ่มลดลง ซึ่งไม่ได้หมายถึงการสูญเสียเซลล์ประสาท แต่เป็นผลจากกระบวนการตัดแต่งไซแนปส์ (synaptic pruning) ที่คัดเลือกและกำจัดการเชื่อมต่อที่ไม่จำเป็นหรือไม่ได้ใช้งานออกไปอย่างเป็นระบบ ทำให้วงจรประสาทที่เหลืออยู่มีความจำเพาะและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ส่งผลให้พรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์มีบทบาทสำคัญยิ่งขึ้นต่อกระบวนการคิดเชิงวิเคราะห์ การตัดสินใจ และการควบคุมตนเอง ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของสมองในช่วงวัยรุ่นตอนปลาย

**ในระดับจุลกายวิภาค** เซลล์พีระมิดอลในนีโอคอร์เทกซ์ชั้นที่ III และ V ยังคงแสดง การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างเดนไดรต์อย่างต่อเนื่อง โดยจำนวนเดนไดรติกสไปน์ลดลงจากวัยเด็ก แต่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีเสถียรภาพมากขึ้น แสดงถึงการคัดเลือกไซแนปส์ที่มีประสิทธิภาพสูงให้คง อยู่ (spine stabilization) ซึ่งช่วยให้การส่งสัญญาณประสาทในวงจรความจำมีความแม่นยำมากขึ้น ขณะเดียวกัน อินเตอร์นิวรอนเจริญเต็มที่และเชื่อมต่อกับเซลล์พีระมิดอลในหลายชั้นของ นีโอคอร์เทกซ์ ส่งผลให้สมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้ง (excitation–inhibition balance) เข้าสู่ภาวะสมบูรณ์ ช่วยควบคุมจังหวะการทำงานของวงจรประสาทและสนับสนุนการเกิดคลื่น ประสาทแกมมา (gamma oscillation) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเข้ารหัสและคงรูปของความจำ

**ในระดับประสาทสรีรวิทยา** สมองวัยรุ่นเป็นช่วงที่มีการปรับสมดุลของสารสื่อประสาท (neurotransmitter homeostasis) อย่างต่อเนื่อง ระบบกลูตาเมเทอร์จิก ยังคงมีบทบาทหลัก ในการส่งเสริมกระบวนการเรียนรู้ โดยเฉพาะผ่านการกระตุ้นตัวรับชนิด NMDA และ AMPA ซึ่งช่วยกระตุ้นการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ และส่งเสริมการเรียนรู้ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ในขณะเดียวกัน ระบบกาบาเออร์จิก เริ่มทำงานได้เต็มที่ตามการพัฒนาของอินเตอร์นิวรอน ทำให้ สมองเข้าสู่ภาวะสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้งอย่างแท้จริง นอกจากนี้ ระบบปรับ ประสาท โดยเฉพาะระบบโดปามีนเออร์จิก และระบบโคลิเนอร์จิกเริ่มทำงานร่วมกันอย่างมี ประสิทธิภาพ โดยโดปามีนมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเรียนรู้เชิงเสริมแรง (reinforcement learning) การให้คุณค่ากับสิ่งเร้า (reward salience) และการสร้างแรงจูงใจ ในขณะที่ อะเซทิลโคลีนช่วยกระตุ้นสมาธิ (attention) และเพิ่มประสิทธิภาพของการเข้ารหัสข้อมูล (encoding efficiency)

เมื่อมองในภาพรวม วัยรุ่นจึงเป็นช่วงเปลี่ยนผ่านมาสู่สมองภาวะ “ปรับแต่งและคงสภาพ” (selective and stable brain state) วงจรความจำในช่วงนี้มีความแม่นยำมากขึ้นและสามารถ ประมวลผลข้อมูลเชิงเหตุผล ผสานกับบริบททางอารมณ์ได้อย่างลงตัว สมองวัยรุ่นจึงสามารถเรียนรู้ สิ่งใหม่ ๆ ได้อย่างมีเป้าหมาย และเริ่มสร้างความสัมพันธ์ระหว่างแรงจูงใจ อารมณ์ และความจำ ซึ่งถือเป็นรากฐานสำคัญของการพัฒนาอัตลักษณ์ทางความคิด (cognitive identity) และความสามารถ ในการควบคุมตนเอง (self-control) ในระยะต่อมา

### 5.3 วัยผู้ใหญ่ (Adulthood)

วัยผู้ใหญ่เป็นช่วงเวลาที่สมองมีความเสถียรทั้งในด้านโครงสร้างและหน้าที่ทางประสาท เป็นระยะที่วงจรประสาทต่าง ๆ โดยเฉพาะวงจรความจำ ทำงานได้เต็มประสิทธิภาพสูงสุด สมองในช่วงวัยนี้มีความสามารถในการเรียนรู้เชิงซับซ้อน การคิดวิเคราะห์ การคาดการณ์ผลลัพธ์ และการตัดสินใจที่แม่นยำ โดยอาศัยการทำงานร่วมกันอย่างกลมกลืนของระบบประสาทหลายส่วน ที่ผ่านการจัดระเบียบและปรับแต่งมาแล้วตั้งแต่วัยรุ่น

**ในระดับมหากายวิภาค** สมองของผู้ใหญ่มีขนาดและรูปร่างที่คงที่ โดยสัดส่วนของเนื้อเทา และเนื้อขาวอยู่ในภาวะสมดุลมากที่สุด โครงสร้างของฮิปโปแคมปัส พรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ และระบบลิมบิกมีการเชื่อมต่อที่มั่นคงและเป็นระบบ เส้นใยประสาทในพอร์นิกซ์และคอร์ปัสคาลโลซัม (corpus callosum) ผ่านกระบวนการสร้างปลอกไมอีลินจนสมบูรณ์ ทำให้การนำสัญญาณระหว่างสมองส่วนต่าง ๆ เป็นไปได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพสูง การเชื่อมโยงระหว่างวงจรความจำ เช่น วงจรเพชท์กับวงจรอารมณ์และการตัดสินใจในพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ จึงมีเสถียรภาพมาก ส่งผลให้การเข้ารหัสและการเรียกคืนความจำทำได้อย่างมีประสิทธิภาพ

**ในระดับจุลกายวิภาค** เซลล์พีระมิดอล มีโครงสร้างเดนไดรต์และเดนไดรติกสไปน์ที่เสถียร และมีการคัดเลือกไซแนปส์ที่เหมาะสมที่สุดไว้ใช้งาน (functional synaptic stabilization) การเปลี่ยนแปลงของไซแนปส์ยังคงเกิดขึ้นได้อย่างต่อเนื่อง แต่เกิดขึ้นในอัตราที่ช้ากว่าวัยรุ่น โดยจะเกิดขึ้นเฉพาะเจาะจงเมื่อมีการเรียนรู้ใหม่

สำหรับการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (adult neurogenesis) ยังคงเกิดขึ้นในบางบริเวณ เช่น ฮิปโปแคมปัสของเดนเทตไจรัส และบริเวณเขตใต้โพรงสมองข้าง โดยเซลล์ที่เกิดใหม่เหล่านี้จะเข้าร่วมกับวงจรเดิมของฮิปโปแคมปัส ช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นในการเรียนรู้สิ่งใหม่ (learning flexibility) และสนับสนุนการคงรูปของความจำระยะยาว

**ในระดับประสาทสรีรวิทยา** ระบบสารสื่อประสาทหลักทั้งระบบกระตุ้นกลูตาเมเทอร์จิก และระบบยับยั้งกาบาเออร์จิก อยู่ในภาวะสมดุลสูงสุด ในขณะเดียวกัน ระบบปรับประสาท ได้แก่ อะเซทิลโคลีน โดปามีน นอร์อะดรีนาลีน และเซโรโทนิน ทำงานอย่างประสานกันเพื่อควบคุมการรับรู้ ความสนใจ แรงจูงใจ และอารมณ์ที่สัมพันธ์กับการเรียนรู้และความจำ

สมองของผู้ใหญ่จึงอยู่ในภาวะที่มีเสถียรภาพสูงสุดของชีวิตในแง่ของการเรียนรู้และความจำ โดยยังสามารถปรับเปลี่ยนเชิงจุลกายวิภาคได้ เมื่อเผชิญสิ่งเร้าหรือประสบการณ์ใหม่ ๆ แม้ความสามารถในการสร้างเซลล์ประสาทใหม่จะลดลง แต่สมองยังคงรักษาความยืดหยุ่นของไซแนปส์และจัดโครงสร้างเครือข่ายใหม่ได้ดี ความจำระยะยาวจึงมีความมั่นคงสูงสุด

#### 5.4 วัยสูงอายุ (Aging)

วัยสูงอายุเป็นช่วงเวลาที่สมองเริ่มแสดงสัญญาณของการเสื่อมถอยทั้งในระดับโครงสร้างและหน้าที่ โดยเฉพาะในสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเรียนรู้และความจำ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการชราตามธรรมชาติ แม้ไม่ถึงขั้นเป็นพยาธิสภาพ แต่ก็ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการประมวลผลข้อมูลและการคงรูปของความจำลดลง<sup>15</sup>

**ในระดับมหากายวิภาค** สมองโดยรวมมีแนวโน้มที่จะลดปริมาตรลงอย่างค่อยเป็นค่อยไป (brain volume reduction) โดยเฉพาะบริเวณฮิปโปแคมปัส พรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ และ กีบสมองส่วนข้าง (parietal lobe) ตำแหน่งเหล่านี้พบการลดลงของเนื้อเทาซึ่งเกิดจากการหดตัวของเซลล์ประสาท และการสูญเสียไซแนปส์มากกว่าการตายของเซลล์โดยตรง ในขณะที่เนื้อขาวเกิดการเสื่อมสภาพของปลอกไมอีลิน (myelin degeneration) ส่งผลให้ความเร็วของการนำสัญญาณประสาท (nerve conduction velocity) ลดลง ทำให้กระบวนการสื่อสารระหว่างสมองส่วนต่าง ๆ ช้าลงและไม่ประสานกันมากขึ้น

**ในระดับจุลกายวิภาค** เซลล์ประสาทในวัยสูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงในหลายมิติ เซลล์พีระมิดอลมีแนวโน้มเกิดการหดตัว (cell shrinkage) และลดจำนวนเดนไดรติกสไปน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้จำนวนจุดเชื่อมต่อไซแนปส์ลดลง ในขณะที่อินเทอร์นิวรอนโดยเฉพาะกลุ่มที่สร้างสารสื่อประสาทกาบา มีการลดลงทั้งจำนวนและประสิทธิภาพการเชื่อมต่อ ส่งผลให้สมองสูญเสียสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้ง (excitation-inhibition imbalance) ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความบกพร่องด้านความจำในวัยสูงอายุ นอกจากนี้ยังพบการสะสมของเม็ดสีและของเสียภายในเซลล์ เช่น ลิโปฟัสซิน (lipofuscin) และการเสื่อมของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial degeneration) ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของกระบวนการสร้างพลังงานภายในเซลล์ประสาทลดลง

ในขณะเดียวกัน กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในบริเวณฮิบโปแคมปัส และเขตใต้โพรงสมองข้างลดลงอย่างมากหรือแทบหยุดทำงาน ส่งผลให้สมองสูญเสียความสามารถในการฟื้นฟูและสร้างการเชื่อมต่อใหม่ (synaptic remodeling) เมื่อเผชิญสิ่งเร้าหรือประสบการณ์ใหม่ ๆ

**ในระดับประสาทสรีรวิทยา** การทำงานของระบบสารสื่อประสาทเริ่มแสดงการเปลี่ยนแปลงชัดเจน ระบบกลูตาเมเทอร์จิกมีการลดลงของตัวรับ NMDA และ AMPA ทำให้ความสามารถในการเกิดการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ลดลง ส่งผลให้การเรียนรู้สิ่งใหม่ทำได้ยากขึ้น ขณะเดียวกันระบบกาบาเออร์จิกมีการทำงานลดลง ส่งผลให้สมองเกิดภาวะกระตุ้นเกินซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความเสียหายของเซลล์ประสาท

นอกจากนี้ ระบบประสาทหลายระบบเริ่มเสื่อมถอยลงพร้อมกัน เช่น อะเซทิลโคลีน ลดลงอย่างมาก ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของความสามารถในการใส่ใจ (attention) และการเข้ารหัสความจำใหม่ (memory encoding) ส่วนโดปามีนก็ลดลงเช่นกันส่งผลให้แรงจูงใจ (motivation) และการเรียนรู้เชิงรางวัล (reward-based learning) ลดลง ในขณะที่ระบบนอร์อะดรีเนอร์จิกมีการสูญเสียเซลล์ประสาทจำนวนมาก ทำให้การตอบสนองต่อสิ่งเร้าและการควบคุมอารมณ์แย่ลง นอกจากนี้ เซโรโทนินก็ลดลงด้วยเช่นกัน ทำให้ผู้สูงอายุมีแนวโน้มเกิดความกังวลและซึมเศร้าได้ง่าย ซึ่งล้วนส่งผลกระทบต่อความสามารถในการเรียนรู้และความจำโดยรวม

โดยสรุป สมรรถนะในวัยสูงอายุมีลักษณะโครงสร้างและหน้าที่เสื่อมลง (structural and functional decline) ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า **ภาวะความจำเสื่อมตามวัย (age-associated memory impairment)** ซึ่งถือเป็นลักษณะปกติของการเสื่อมตามอายุ ไม่ใช่พยาธิสภาพของสมอง แต่หากกระบวนการเสื่อมนี้ดำเนินรุนแรงขึ้น โดยเฉพาะการสูญเสียของระบบโคลิเนอร์จิก และโดปามีนอร์จิกในระดับสูง ก็อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่นำไปสู่โรคสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์

## ตาราง 2.2 การเปลี่ยนแปลงของความจำในแต่ละช่วงวัย

ช่วงวัย	โครงสร้างและเซลล์ประสาท	สารสื่อประสาท	ลักษณะการเรียนรู้และความจำ
วัยทารก	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สมองพัฒนาและเพิ่มขนาด</li> <li>- ฮิปโปแคมปัสและพรีฟรอนทัลคอร์เท็กซ์ยังพัฒนาไม่เต็มที่</li> <li>- ไฮแนปส์หนาแน่นมาก</li> <li>- เดนไดรติกสไปน์มาก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- กลูตาเมตมาก</li> <li>- กาบาท้า</li> <li>- ระบบประสาท (ACh, dopamine) เริ่มทำงาน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เรียนรู้ได้ง่ายแต่ความจำไม่มั่นคง</li> <li>- เกิด infantile amnesia เรียกคืนความจำช่วงต้นชีวิตไม่ได้</li> </ul>
วัยรุ่น	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ปริมาตรสมองเริ่มคงที่</li> <li>- มีการสร้างปลอกไมอีลินเพิ่ม</li> <li>- เกิดการตัดแต่งไฮแนปส์ (synaptic pruning) ที่ใช้จริงให้คงอยู่</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สมดุลกลูตาเมต-กาบาเริ่มสมบูรณ์</li> <li>- ระบบประสาท (ACh, dopamine) ทำงานดีขึ้น ช่วยเรื่องแรงจูงใจและสมาธิ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ความจำแม่นยำและเฉพาะเจาะจงมากขึ้น</li> <li>- เริ่มเชื่อมโยงเหตุผลและอารมณ์ได้ดีในการเรียนรู้</li> </ul>
วัยผู้ใหญ่	<ul style="list-style-type: none"> <li>- โครงสร้างสมองและการเชื่อมต่อค่อนข้างเสถียร</li> <li>- มีการเปลี่ยนแปลงไฮแนปส์แบบจำเพาะตามประสบการณ์</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระบบสารสื่อประสาททุกชนิดอยู่ในช่วงสมดุลสูงสุด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การเข้ารหัสและเรียกคืนความจำมีประสิทธิภาพสูง</li> <li>- บูรณาการประสบการณ์เดิมกับข้อมูลใหม่ได้ดี</li> </ul>

ช่วงวัย	โครงสร้างและเซลล์ประสาท	สารสื่อประสาท	ลักษณะการเรียนรู้และความจำ
วัย สูงอายุ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ปริมาตรสมองลดลง โดยเฉพาะฮิปโปแคมปัสและพรีฟรอนทัลคอร์เท็กซ์</li> <li>- เดนไดรติกสไปน์และไซแนปส์ลดลง</li> <li>- เซลล์ประสาทลดลง</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ระบบสารสื่อประสาททุกชนิดอยู่ในช่วงลดต่ำที่สุด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ความจำใหม่และความจำระยะสั้นลดลง</li> <li>- เสี่ยงโรคสมองเสื่อมเพิ่มขึ้น</li> </ul>

## บทสรุป

การทำงานของวงจรความจำเกิดจากการประสานกันของสารสื่อประสาทหลายระบบ ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น ยับยั้ง และปรับสมดุลของสัญญาณประสาทภายในเครือข่ายสมองอย่างละเอียด โดยระบบกลูตาเมตเออร์จิก ทำหน้าที่เป็นกลไกกระตุ้นหลัก ช่วยให้เกิดการส่งสัญญาณประสาทและสร้างการเชื่อมต่อไซแนปส์ใหม่ ขณะที่ระบบกาบาเออร์จิก ทำหน้าที่เป็นกลไกยับยั้ง เพื่อควบคุมไม่ให้เกิดการกระตุ้นมากเกินไป ขณะเดียวกันระบบปรับประสาท เช่น ระบบโคลิเนอร์จิก ระบบโดปามิเนอร์จิก ระบบเซโรโทเนอร์จิกและระบบนอร์อะดรีเนอร์จิก จะทำหน้าที่ปรับจังหวะของวงจร (rhythmic modulation) ควบคุมระดับความสนใจ แรงจูงใจ และสภาพอารมณ์ที่เหมาะสมต่อการเรียนรู้และการคงรูปของความจำ สมดุลของระบบเหล่านี้ทำให้วงจรความจำมีความมั่นคง มีประสิทธิภาพ และสามารถคงสัญญาณได้ยาวนาน

อย่างไรก็ตาม ความเสถียรของวงจรความจำนี้ไม่ได้เกิดขึ้นตั้งแต่แรกเกิด แต่เป็นผลจากกระบวนการพัฒนาและปรับแต่งตลอดช่วงชีวิต โดยในวัยทารกและวัยเด็ก สมองจะอยู่ในภาวะกระตุ้นสูง วงจรประสาทกำลังสร้างและเชื่อมโยงกันอย่างรวดเร็ว แต่ยังขาดการควบคุมที่สมดุล จึงทำให้ความจำเกิดง่ายแต่ไม่คงทน แต่เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น สมองเริ่มเข้าสู่ระยะปรับแต่ง โดยมีการตัดแต่งไซแนปส์ และการสร้างปลอกไมอีลินมากขึ้นส่งผลให้การสื่อสารระหว่างสมองส่วนต่างๆ มีประสิทธิภาพมากขึ้นก่อนเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ที่มีความสมบูรณ์ของวงจรความจำในทุกมิติ แต่เมื่อเข้าสู่วัยสูงอายุ ระบบเหล่านี้จะค่อย ๆ เสื่อมลง ทั้งเชิงโครงสร้างและหน้าที่ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการสร้างและเรียกคืนความจำลดลง

โดยสรุป วงจรความจำของมนุษย์คือระบบที่เปลี่ยนแปลงและปรับสมดุลตลอดชีวิต ตั้งแต่การสร้าง การพัฒนา ไปจนถึงการเสื่อมถอย สมดุลระหว่างการกระตุ้น การยับยั้ง และการปรับจังหวะของสารสื่อประสาทจึงเป็นหัวใจสำคัญที่ทำให้สมองสามารถเก็บรักษาความทรงจำได้อย่างมั่นคงและมีประสิทธิภาพในแต่ละช่วงวัยของชีวิต

## คำถามท้ายบท

1. สารสื่อประสาทชนิดใดทำหน้าที่กระตุ้นหลักในวงจรความจำ  
ก. กาบชา (GABA)  
ข. กลูตาเมต (glutamate)  
ค. เซโรโทนิน (serotonin)  
ง. อะเซทิลโคลีน (acetylcholine)
2. ระบบสารสื่อประสาทใดมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นวงจรความจำของฮิปโปแคมปัสใน  
ระยะเข้ารหัสข้อมูลใหม่ (encoding) และช่วยเพิ่มสมาธิในการเรียนรู้  
ก. ระบบกาบาเออร์จิก (GABAergic system)  
ข. ระบบโคลิเนอร์จิก (cholinergic system)  
ค. ระบบโดปามีนเออร์จิก (dopaminergic system)  
ง. ระบบนอร์อะดรีเนอร์จิก (noradrenergic system)
3. การกระตุ้นตัวรับชนิดใด ส่งผลโดยตรงต่อการไหลเข้าของแคลเซียมในเซลล์หลังไซแนปส์  
ก. ตัวรับกาบาชนิด A  
ข. ตัวรับโดปามีนชนิด D<sub>2</sub>  
ค. ตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA  
ง. ตัวรับกลูตาเมตชนิด AMPA
4. ข้อใดคือสาเหตุของสมองที่มีสภาวะกระตุ้นสูง (hyper-excitability) ในวัยเด็ก  
ก. การลดจำนวนของเดนไดรติกสไปน์  
ข. การลดลงของปลอกไมอีลินในแอกซอน  
ค. การสร้างสารสื่อประสาทโดปามีนเกินปกติ  
ง. เซลล์พีระมิดอลเจริญเต็มที่ ขณะที่อินเตอร์นิวรอนยังพัฒนาไม่สมบูรณ์
5. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของความจำตามช่วงวัย  
ก. วัยทารกมีความจำเชิงเหตุการณ์ที่คงทนยาวนาน  
ข. วัยผู้ใหญ่มีอัตราการสร้างเซลล์ประสาทใหม่สูงสุดในชีวิต  
ค. วัยรุ่นมีการตัดแต่งไซแนปส์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของวงจรประสาท  
ง. วัยสูงอายุมีการเพิ่มขึ้นของจำนวนไซแนปส์เพื่อชดเชยการเสื่อมของเซลล์

เฉลย: 1:ข ; 2:ข ; 3:ค ; 4:ง ; 5:ค

## บรรณานุกรม

- (1) Dalto, J. F.; Medina, J. H.; Pastor, V. Molecular underpinnings of memory persistence and forgetting. *J Neurochem* **2025**, *169* (5), e70089.
- (2) Roberson, E. D.; Sweatt, J. D. Memory-forming chemical reactions. *Rev Neurosci* **2001**, *12* (1), 41-50.
- (3) Abbott, L. F.; Regehr, W. G. Synaptic computation. *Nature* **2004**, *431* (7010), 796-803.
- (4) Riedel, G.; Platt, B.; Micheau, J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* **2003**, *140* (1-2), 1-47.
- (5) Heaney, C. F.; Kinney, J. W. Role of GABA(B) receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neurosci Biobehav Rev* **2016**, *63* (4), 1-28.
- (6) Chapouthier, G.; Venault, P. GABA-A receptor complex and memory processes. *Curr Top Med Chem* **2002**, *2* (8), 841-851.
- (7) Teleanu, R. I.; Niculescu, A. G.; Roza, E.; Vladăcenco, O.; Grumezescu, A. M.; Teleanu, D. M. Neurotransmitters-Key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. *Int J Mol Sci* **2022**, *23* (11), 1-14.
- (8) Blake, M. G.; Boccia, M. M. Basal forebrain cholinergic system and memory. *Curr Top Behav Neurosci* **2018**, *37* (2), 253-273.
- (9) Duzzkiewicz, A. J.; McNamara, C. G.; Takeuchi, T.; Genzel, L. Novelty and dopaminergic modulation of memory persistence: a tale of two systems. *Trends Neurosci* **2019**, *42* (2), 102-114.
- (10) Nguyen, P. V.; Connor, S. A. Noradrenergic regulation of hippocampus-dependent memory. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* **2019**, *19* (3), 187-196.
- (11) Vaseghi, S.; Arjmandi-Rad, S.; Eskandari, M.; Ebrahimnejad, M.; Kholghi, G.; Zarrindast, M. R. Modulating role of serotonergic signaling in sleep and memory. *Pharmacol Rep* **2022**, *74* (1), 1-26.

- (12) Schneider, W.; Ornstein, P. A. Determinants of memory development in childhood and adolescence. *Int J Psychol* **2019**, *54* (3), 307-315.
- (13) Harada, C. N.; Natelson Love, M. C.; Triebel, K. L. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med* **2013**, *29* (4), 737-752.
- (14) Roe, J. M.; Vidal-Piñeiro, D.; Sørensen, Ø.; Grydeland, H.; Leonardsen, E. H.; Iakunchykova, O.; Pan, M.; Mowinckel, A.; Strømstad, M.; Nawijn, L.; et al. Brain change trajectories in healthy adults correlate with Alzheimer's related genetic variation and memory decline across life. *Nat Commun* **2024**, *15* (1), 10651.
- (15) Nyberg, L.; Lövdén, M.; Riklund, K.; Lindenberger, U.; Bäckman, L. Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences* **2012**, *16* (5), 292-305.



# บทที่ 3

## บทนำสู่โรคอัลไซเมอร์

### บทนำ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD) เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้สูงอายุ คิดเป็นสัดส่วนมากกว่าสองในสามของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม (dementia) ทั้งหมด และเป็นสาเหตุ การเสียชีวิตอันดับ 7 ของโลก โดยแนวโน้มการเกิดโรคนี้นี้เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องตามอายุขัย ของประชากรและโครงสร้างของสังคมที่ก้าวสู่สังคมผู้สูงอายุ (aging society) จึงทำให้โรคนี้นี้ไม่เพียง เป็นปัญหาทางสาธารณสุข แต่ยังคงกลายเป็นภาระสำคัญต่อเศรษฐกิจ ครอบครัว และระบบสุขภาพ ในระดับโลก

การทำความเข้าใจโรคอัลไซเมอร์มีพัฒนาการมาอย่างยาวนาน ตั้งแต่ช่วงศตวรรษที่ 18 ที่เริ่มมีการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยภาวะความจำเสื่อม ไปจนถึงการค้นพบพยาธิสภาพของโปรตีน ผิดปกติในสมอง ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการแยกโรคนี้ออกจากภาวะสมองเสื่อมชนิดอื่นอย่างชัดเจน ตลอดศตวรรษที่ผ่านมา วิทยาการทางประสาทวิทยาได้พัฒนาอย่างต่อเนื่อง จากการสังเกตอาการ ทางคลินิก สู่การทำความเข้าใจระดับเซลล์และโมเลกุลด้วยเทคนิคทางวิทยาศาสตร์

แม้ว่าต้นเหตุของโรคอัลไซเมอร์จะยังไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจน แต่หลักฐานทาง วิทยาศาสตร์จำนวนมากต่างชี้ว่าความผิดปกติของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid- $\beta$ ) และ โปรตีนเทาที่เกิดการฟอสโฟริเลชันมากเกินไป (hyperphosphorylated tau) ล้วนเป็นจุดเริ่มต้น ของการเสื่อมของเซลล์ประสาทและการฝ่อของสมอง โดยเฉพาะบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ และความจำ ดังนั้น ในปัจจุบันแนวทางการดูแลรักษาจึงมุ่งเน้นการชะลอการดำเนินโรสดังกล่าว เพื่อคงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ยาวนานที่สุด

ดังนั้น บทนี้จึงมุ่งนำเสนอภาพรวมของโรคอัลไซเมอร์ในทุกมิติ ตั้งแต่วิวัฒนาการทาง ประวัติศาสตร์ อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง กลไกและลักษณะการดำเนินโรค ตลอดจนแนวทางการ ตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษา เพื่อปูพื้นฐานความเข้าใจต่อโรคสมองเสื่อมชนิดนี้อย่างรอบ ด้านและเป็นระบบ

## 1. ประวัติของโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่สะท้อนถึงการเสื่อมถอยของสมองอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในด้านความจำ ความคิด พฤติกรรม และความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน แม้ว่าจะพบได้มากในผู้สูงอายุแต่โรคนี้ไม่ได้เป็นผลลัพธ์จากกระบวนการชราภาพเพียงอย่างเดียว หากแต่เกิดจากพยาธิสภาพและการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติภายในสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเสื่อมของเซลล์ประสาทและเครือข่ายประสาท (neural network)

แก่นสำคัญของโรคอัลไซเมอร์เกิดจากการเสื่อมหรือเสียหายของเซลล์ประสาท ซึ่งนำไปสู่การทำงานผิดปกติและการตายของเซลล์อย่างค่อยเป็นค่อยไป สาเหตุสำคัญของความผิดปกตินี้มักเริ่มต้นจากการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม จนนำไปสู่ความเครียดสะสมภายในเซลล์ (cellular stress) ร่วมกับการสะสมของโปรตีนที่มีโครงสร้างผิดปกติ (misfolded protein) ภายในสมอง เช่น โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ซึ่งเมื่อมีการสะสมจำนวนมากและตกตะกอนเป็นก้อน โปรตีนเหล่านี้จะรบกวนการทำงานของเซลล์ประสาทร่วมกับสร้างสภาพแวดล้อมรอบเซลล์ประสาทให้อยู่ในภาวะไร้สมดุล ด้วยเหตุนี้ ความเข้าใจเกี่ยวกับการตอบสนองของเซลล์ประสาทและสิ่งแวดล้อมโดยรอบในระดับจุลกายวิภาคและชีวโมเลกุล จึงเป็นเป้าหมายหลักของการพัฒนาวิทยาศาสตร์การป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบัน<sup>1</sup>

ด้วยความสำคัญดังกล่าว การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์จึงเริ่มต้นจากการสังเกตและบันทึกผลอาการทางกายและพฤติกรรม ไปจนถึงการถอดโจทย์ปัญหาต่าง ๆ ของโรคอัลไซเมอร์ในห้องปฏิบัติการวิจัย อย่างไรก็ตาม กระบวนการเข้าใจโรคอัลไซเมอร์ไม่ได้เกิดขึ้นในคราวเดียวแต่ค่อย ๆ ก่อตัวและพัฒนาขึ้นตลอดหลายศตวรรษ ผ่านการสังเกต การบันทึกผล การค้นพบที่บังเอิญ และการยืนยันทางวิทยาศาสตร์จำนวนมากจากนักวิจัยทั่วโลก เพื่อให้เห็นภาพของวิวัฒนาการองค์ความรู้เกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ จึงจัดเรียงการพัฒนาดังกล่าวเป็นลำดับตามยุคสมัยที่สำคัญดังนี้<sup>2-4</sup>

### 1.1 ยุคโบราณถึงยุคกลาง (ก่อนศตวรรษที่ 17)

หลักฐานทางประวัติศาสตร์ในยุคกรีกและโรมันโบราณ เช่น เพลโต (Plato) และ อริสโตเติล (Aristotle) นักปรัชญาชาวกรีกโบราณ กล่าวถึงความเสื่อมของจิตใจในผู้สูงอายุโดยเฉพาะการลดลงของสติปัญญาและการตัดสินใจ แต่ไม่ถือว่าเป็นโรค จัดเป็นเพียงผลของอายุที่มากขึ้น หรือ ฮิปโปเครติส (Hippocrates) บิดาแห่งการแพทย์ตะวันตก เชื่อว่าอาการผิดปกติทางจิตและสมอง เช่น ความจำเสื่อม มีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลของฮิวเมอร์ "Humors" หรือของเหลว 4 ชนิดในร่างกาย และเน้นการรักษาด้วยการปรับสมดุลของร่างกาย

ส่วนในช่วงยุคกลาง ยังไม่มีบันทึกทางการแพทย์หรือเอกสารเฉพาะเจาะจงที่อธิบายโรคอัลไซเมอร์อย่างชัดเจน แต่มีหลักฐานบางส่วนที่กล่าวถึงอาการที่ตรงกับโรคอัลไซเมอร์ในเชิงพฤติกรรมหรือสภาพจิตใจของผู้สูงอายุ เช่น อาการหลงลืม สับสน พฤติกรรมแปลกประหลาด ดังนั้น จะเห็นได้ชัดว่าสังคมในเวลานั้นมองโรคอัลไซเมอร์ว่า เป็นผลของความชราที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ อีกทั้งไม่มีการวินิจฉัยและแยกแยะโรคอย่างชัดเจน

## 1.2 ยุคการแพทย์สมัยใหม่ตอนต้น (ศตวรรษที่ 17-ปลายศตวรรษที่ 18)

นายแพทย์ฟิลิปป์ ปีแนล (Philippe Pinel) จิตแพทย์ชาวฝรั่งเศสผู้บุกเบิกการปฏิรูปโรงพยาบาลจิตเวช เป็นผู้ริเริ่มใช้คำว่าดีเมนซ์ “*démence*” ในทางการแพทย์ ซึ่งมีรากศัพท์จากภาษาละติน คือ *de-* (ปราศจาก) และ *-mens* (จิตใจ) เพื่ออธิบายภาวะที่บุคคลสูญเสียความสามารถทางปัญญาที่เคยมีอยู่ การให้คำนิยามนั้นไม่ได้เกิดขึ้นอย่างเลื่อนลอย แต่มาจาก การสังเกตผู้ป่วยในโรงพยาบาลอย่างใกล้ชิดและเป็นระบบ โดยจำแนก *démence* ออกจากภาวะทางจิตเวชอื่น ๆ เช่น ภาวะคลุ้มคลั่ง (*mania*) ภาวะซึมเศร้าหรือหดหู่ (*melancholia*) และ ภาวะปัญญาอ่อนแต่กำเนิด (*idiocy*) โดยชี้ให้เห็นว่าลักษณะสำคัญของ *démence* คือ การสูญเสียความสามารถในการเชื่อมโยงความคิดและความเสื่อมถอยของสติปัญญาจากสภาวะเดิม

อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ยกระดับและให้คำนิยามที่แม่นยำและทรงอิทธิพลที่สุดในยุคนี้ คือ นายแพทย์ฌอง-เอเตียน โดมินีก เอสกีโรล (Jean-Étienne Dominique Esquirol) จิตแพทย์ชาวฝรั่งเศส โดยทำการศึกษาและจำแนกภาวะทางจิตเวชอย่างละเอียด และได้ขีดเส้นแบ่งที่ชัดเจนระหว่างภาวะสมองเสื่อมกับภาวะอื่น ๆ ดังนี้

- ◆ การแยกภาวะสมองเสื่อมออกจากภาวะปัญญาอ่อนแต่กำเนิด ได้ให้คำอธิบายเปรียบเทียบอันโด่งดังไว้ว่า "ผู้ป่วยสมองเสื่อมคือชายผู้มั่งคั่งที่กลายเป็นคนยากจน (A rich man who has become poor)" ในขณะที่ "ผู้มีภาวะปัญญาอ่อนแต่กำเนิดนั้นยากจนมาโดยตลอด (The idiot has always been in poor)" คำเปรียบเทียบนี้ได้ตอกย้ำแนวคิดสำคัญที่ยังคงใช้มาจนถึงปัจจุบันว่า ภาวะสมองเสื่อมคือ การสูญเสียความสามารถที่เคยมีอยู่แล้ว ไม่ใช่ภาวะที่บกพร่องมาแต่กำเนิด
- ◆ การแยกภาวะสมองเสื่อมออกจากภาวะสับสนเฉียบพลัน โดยพยายามแยก "démence" ซึ่งเป็นภาวะที่เสื่อมถอยอย่างค่อยเป็นค่อยไปและถาวร ออกจากภาวะสับสน (*confusion*) ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดขึ้นชั่วคราวและสามารถฟื้นตัวได้

แม้ว่าจะมีความก้าวหน้าในการจำแนกอาการทางคลินิก แต่ความเข้าใจในยุดนี้ยังคงมีข้อจำกัดที่สำคัญคือ ยังไม่สามารถเชื่อมโยงอาการเข้ากับพยาธิสภาพในสมองได้ อีกทั้งยังไม่มี การกล่าวถึงชนิดของโรคสมองเสื่อมอย่างโรคอัลไซเมอร์อย่างชัดเจน ซึ่งยังเป็นโจทย์ปัญหาและปริศนาสำหรับการแพทย์ในยุดนั้น

### 1.3 ยุคแห่งการจำแนกโรคอัลไซเมอร์ด้วยวิทยาศาสตร์สมัยใหม่ (ต้นศตวรรษที่ 19)

การศึกษาโรคสมองเสื่อมด้วยวิทยาศาสตร์สมัยใหม่ โดยเฉพาะการใช้กล้องจุลทรรศน์ ได้เปิดมิติใหม่เกี่ยวกับความเข้าใจโรคนี้ โดยนายแพทย์อาล็อยส์ อัลไซเมอร์ (Alois Alzheimer) ชาวเยอรมันได้ค้นพบคราบหรือก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid- $\beta$  plaques) รอบเซลล์ประสาทและก้อนนิวโรไฟบริลารี แทงเกิลส์ (neurofibrillary tangles, NFTs) ในเซลล์ประสาทของเนื้อเยื่อสมองที่เป็นโรคสมองเสื่อมจากความผิดปกติด้านความจำ ภาษา และพฤติกรรม โดยให้นิยามว่า **โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)** เป็นครั้งแรก ซึ่งข้อมูลการศึกษานี้ได้นำไปสู่การเริ่มต้นความเข้าใจว่า โรคสมองเสื่อมมีสาเหตุจาก “การเสื่อมของเซลล์ประสาท”

### 1.4 ยุคแห่งการจำแนกโรคอัลไซเมอร์ในระดับชีวโมเลกุล (ศตวรรษที่ 20)

เป็นยุคที่การศึกษาในระดับชีวโมเลกุลเริ่มต้นขึ้น โดยให้ความสำคัญกับการเปลี่ยนแปลงของสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ภายในเซลล์ประสาทมากขึ้น มีการจำแนกเซลล์ประสาทชนิดต่าง ๆ กับสารสื่อประสาท โดยมีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของสารชีวโมเลกุลครั้งแรกในโรคสมองเสื่อมโดยเฉพาะโรคอัลไซเมอร์ว่า ผู้ป่วยโรคนี้นักมีการลดลงของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน (acetylcholine, ACh) ในเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic neuron) ของสมอง โดยความเข้าใจนี้นำไปสู่การพัฒนาายาด้านโคลีนเอสเตอเรส (cholinesterase inhibitors) เพื่อเพิ่มระดับของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีนสำหรับบรรเทาอาการความจำเสื่อม

### 1.5 ยุคของการค้นพบใหม่ทางประสาทวิทยาศาสตร์และการแพทย์แม่นยำ (ยุคปัจจุบัน)

ในช่วงต้นของศตวรรษที่ 21 การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ได้ก้าวเข้าสู่ยุคของการบูรณาการเทคโนโลยีขั้นสูงและวิทยาศาสตร์ระดับโมเลกุล โดยให้ความสำคัญต่อกลไกพื้นฐานของโรคตั้งแต่ระดับเซลล์ไปจนถึงระดับโครงสร้างสมองทั้งระบบ ภายใต้แนวคิดการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) ที่เน้นการตรวจจับความผิดปกติและปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ระยะก่อนเกิดโรค

แนวโน้มสำคัญของยุคนี้คือการให้ความสำคัญกับกลไกภายในเซลล์ประสาท เช่น ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม การสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติ การทำงานผิดปกติของออร์แกเนลล์ เช่น ไมโทคอนเดรีย ซึ่งล้วนเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะเสื่อมของเซลล์ประสาท นอกจากนี้

ความสนใจยังได้ขยายออกไปสู่สิ่งแวดล้อมรอบเซลล์ประสาท (neuronal microenvironment) ที่มีบทบาทสำคัญต่อการดำรงอยู่ของเซลล์ประสาท เช่น

- ◆ การตอบสนองของเซลล์เกลีย (glial cell response) ซึ่งมีบทบาทร่วมในการก่อพยาธิสภาพให้รุนแรงมากขึ้น
- ◆ ความเสื่อมของระบบหลอดเลือดสมอง (brain vasculature impairment) ที่ส่งผลให้ระบบการคัดเลือกสารเข้าออกสมองเสียหาย นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมและชักนำความเสียหายต่อเซลล์ประสาท
- ◆ ความเสื่อมของระบบไหลเวียนของเหลวและกลไกการกำจัดของเสียในสมอง (glymphatic system impairment)

นอกจากนี้ ยุคนี้ยังโดดเด่นด้วยการใช้เทคโนโลยีขั้นสูงในหลากหลายมิติ เช่น

- ◆ การถอดรหัสพันธุกรรม (genomic)
- ◆ การวิเคราะห์โปรตีน (proteomic)
- ◆ การใช้เทคนิคแสดงภาพของสมองขั้นสูง เช่น การตรวจด้วยเอกซเรย์โพซิตรอน ร่วมกับการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging, PET/MRI)
- ◆ การใช้ปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligent, AI) เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลขนาดใหญ่แบบเชิงลึก

ด้วยการเข้าถึงข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่รวดเร็วและง่ายขึ้นในยุคนี้ พร้อมกับความร่วมมือระหว่างนักวิจัยจากสาขาชีวภาพ และความสามารถของเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์ในการวิเคราะห์ข้อมูลที่ซับซ้อน ทำให้การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์มีความแม่นยำ รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพมากกว่ายุคที่ผ่านมา

## 2. คำนิยามของโรคอัลไซเมอร์

ในทางการแพทย์ นิยามโรคอัลไซเมอร์ว่าเป็นโรคทางระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ประสาทแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยมีลักษณะสำคัญคือการสูญเสียความสามารถทางสติปัญญา (cognitive decline) โดยเฉพาะในด้านความจำ การใช้ภาษา การคิดเชิงนามธรรม การวางแผน และการเรียนรู้ ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ประจำวัน สำหรับองค์การอนามัยโลกให้คำจำกัดความของโรคอัลไซเมอร์ว่าเป็นรูปแบบที่พบบ่อยที่สุดของโรคสมองเสื่อม และเป็นโรคที่

ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบัน โดยคิดเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 60–70 ของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมทั้งหมดทั่วโลก

ในทางคลินิก โรคสมองเสื่อมมีหลายสาเหตุและหลายชนิด เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคสมองเสื่อมจากหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) โรคสมองส่วนหน้าและกลีบขมับเสื่อม (frontotemporal dementia) และโรคสมองเสื่อมชนิดลิวีบอดี (Lewy body dementia) ซึ่ง แต่ละชนิดมีลักษณะทางพยาธิสภาพและอาการเด่นแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมักแสดงอาการทางสติปัญญาและพฤติกรรมที่คล้ายคลึงกันในระยะต้น เช่น ความจำเสื่อม การตัดสินใจลดลง หรือการเปลี่ยนแปลงบุคลิกภาพ จึงอาจทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัยแยกโรคได้

เพื่อให้เข้าใจความแตกต่างระหว่างโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด โดยเฉพาะระหว่างโรคอัลไซเมอร์ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด กับโรคสมองเสื่อมชนิดอื่น ๆ จึงได้สรุปลักษณะสำคัญทางคลินิก และพยาธิสภาพของโรคเหล่านี้ไว้ในตารางเปรียบเทียบต่อไปนี้<sup>5</sup>

ตาราง 3.1 การเปรียบเทียบลักษณะต่าง ๆ ของโรคสมองเสื่อมที่สำคัญ

ลักษณะ	โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)	โรคสมองเสื่อมจากหลอดเลือดสมอง (Vascular dementia)	โรคสมองส่วนหน้าและกลีบขมับเสื่อม (Frontotemporal dementia)	โรคสมองเสื่อมชนิดลิวีบอดี (Lewy body dementia)
การดำเนินโรค	เกิดขึ้นช้าๆ และเสื่อมถอยอย่างต่อเนื่อง	เสื่อมถอยแบบขั้นบันไดหรือแบบเฉียบพลัน	เกิดขึ้นช้า ๆ มักพบในอายุน้อย (< 65 ปี)	เกิดขึ้นช้า ๆ และเสื่อมถอยอย่างต่อเนื่อง
ด้านปัญหา	การสูญเสียความจำระยะสั้นเป็นอาการเด่นที่สุด	การทำงานของสมองส่วนหน้าบกพร่อง เช่น การวางแผน การตัดสินใจ	เปลี่ยนแปลงพฤติกรรมและบุคลิกภาพ หรือปัญหาด้านการใช้ภาษา	ความสามารถด้านมิติสัมพันธ์บกพร่อง เช่น การหลงทางในที่คุ้นเคย
ด้านการเคลื่อนไหว	ระยะแรกมักปกติ	มักพบอาการแสดงทางระบบประสาทเฉพาะที่ เช่น แขนขาอ่อนแรง	ระยะแรกมักปกติ อาจพบอาการพาร์กินสัน (Parkinson) เช่น มือสั่น แข็งเกร็ง เดินช้า ในระยะท้าย	พบอาการพาร์กินสันภายใน 1 ปีแรกของอาการสมองเสื่อม

ลักษณะ	โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)	โรคสมองเสื่อมจาก หลอดเลือดสมอง (Vascular dementia)	โรคสมองส่วนหน้า และกลีบขมับเสื่อม (Frontotemporal dementia)	โรคสมองเสื่อมชนิด ลิววีบอดี (Lewy body dementia)
ด้าน พฤติกรรม/ จิตเวช	พบภาวะเฉยเมย	อารมณ์แปรปรวน และอารมณ์ซึมเศร้า	ขาดความยับยั้งชั่งใจ ขาดความเห็นอกเห็นใจ	เห็นภาพหลอนทาง สายตา และ พฤติกรรมหลงผิด
พยาธิ สภาพใน สมอง	พบการสะสมของ ก้อนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid- $\beta$ plaques) และ นิวโรไฟบริลลารี แท่งเกลิลส์ (neurofibrillary tangles) ในฮิปโป แคมปัสและเปลือก สมอง	สมองขาดเลือด (Infarction)	การสะสมของโปรตีน เทา (tau) และ โปรตีน TDP-43 ใน เปลือกสมองส่วนหน้า และกลีบขมับ (frontal lobe and temporal lobe)	การสะสมของโปรตีน อัลฟา-ซินนิวคลีอิน ( $\alpha$ -synuclein) ทั่ว เปลือกสมองและ ก้านสมอง

### 3. อุตติการณของโรคอัลไซเมอร์

จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ในปี พ.ศ. 2564 (ค.ศ. 2021) ระบุว่า มีผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมทั่วโลกมากกว่า 55 ล้านคน คิดเป็นผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ประมาณ 40 ล้านคนหรือร้อยละ 70 ของโรคสมองเสื่อมทั้งหมด ขณะที่จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ทั่วโลกเพิ่มขึ้นเกือบ 10 ล้านคนต่อปี และคาดว่าจำนวนนี้จะเพิ่มขึ้นเป็น 78 ล้านคนภายในปี พ.ศ. 2573 และมากถึง 139 ล้านคนในปี พ.ศ. 2593 หรือเพิ่มขึ้นประมาณ 2.5 เท่าภายในระยะเวลาเพียง 30 ปี แนวโน้มการเพิ่มขึ้นดังกล่าวส่วนใหญ่เกิดในประเทศรายได้ปานกลางและต่ำซึ่งมีการเข้าถึงการวินิจฉัยและการดูแลรักษาอย่างจำกัด<sup>6,7</sup>

ในประเทศไทย สถานการณ์ของโรคสมองเสื่อมมีลักษณะใกล้เคียงกับประเทศกำลังพัฒนาที่กำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างรวดเร็ว จากข้อมูลของกรมสุขภาพจิตและกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข พบว่าในปี พ.ศ. 2557 ประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมประมาณ 600,000 คน และเพิ่มขึ้นเป็นกว่า 800,000 คนในปี พ.ศ. 2565 และคาดว่าในปี พ.ศ. 2573 จำนวนผู้ป่วยจะเพิ่มขึ้นถึง 1.2 ล้านคน โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือผู้สูงอายุที่มีอายุเกิน 75 ปี ซึ่งโรคอัลไซเมอร์ยังคงเป็นชนิดของโรคสมองเสื่อมที่พบมากที่สุดในประเทศไทย คิดเป็นร้อยละ 50-70 รองลงมาคือโรคสมอง

เสื่อมจากหลอดเลือดสมอง คิดเป็นร้อยละ 15-20 ทั้งนี้ ประเทศไทยจะเข้าสู่สถานะ "สังคมสูงวัยระดับสุดยอด" (super-aged society) อย่างเต็มรูปแบบภายในปี พ.ศ. 2584 ซึ่งจะยิ่งเพิ่มภาระของโรคนี้ในระยะยาว<sup>8</sup>

#### 4. ผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมของโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์ไม่ได้เป็นเพียงภาวะความเสื่อมของสมองในทางการแพทย์เท่านั้น หากแต่เป็นความเสื่อมของระบบชีวิต ที่ส่งผลกระทบต่อครอบคลุมทั้งมิติของบุคคล ครอบครัว ชุมชน และสังคมในวงกว้าง ภาวะสมองเสื่อมชนิดนี้ได้กลายเป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขที่ขยายตัวรวดเร็วที่สุดของศตวรรษที่ 21 โดยเฉพาะในยุคที่โลกกำลังก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ การเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยและภาระการดูแลที่ตามมา ส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจและโครงสร้างสังคมทั่วโลกอย่างลึกซึ้ง ดังนี้<sup>9-11</sup>

##### 4.1 ผลกระทบในระดับโลก

ในระดับสากล ภาระของโรคอัลไซเมอร์ได้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั่วโลกมากกว่า 50 ล้านคน โดยร้อยละ 60-70 เป็นโรคอัลไซเมอร์ และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็น 120 ล้านคนภายในปี พ.ศ. 2593 (ค.ศ. 2050) โดยความชุกที่เพิ่มขึ้นนี้สะท้อนการเปลี่ยนแปลงทางประชากรศาสตร์และอายุขัยที่ยืนยาวขึ้น แต่ในขณะเดียวกันกลับสร้างแรงกดดันอย่างมหาศาลต่อระบบเศรษฐกิจและสาธารณสุขของประเทศต่าง ๆ

มูลค่าความสูญเสียทางเศรษฐกิจจากโรคสมองเสื่อมทั่วโลกถูกประเมินว่ามากกว่า 1 ล้านล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี และมีแนวโน้มจะเพิ่มเป็นสองเท่าภายในปี พ.ศ. 2573 (ค.ศ. 2030) โดยต้นทุนเหล่านี้ไม่ได้จำกัดเฉพาะค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล แต่รวมถึงต้นทุนทางสังคม เช่น การดูแลระยะยาวในสถานบริบาล (long-term care) การบริการดูแลที่บ้านโดยบุคลากรวิชาชีพ การดูแลโดยครอบครัวและการสูญเสียแรงงานของผู้ดูแลในตลาดเศรษฐกิจ ซึ่งองค์การอนามัยโลกได้ระบุว่าเป็นต้นทุนที่มองไม่เห็น (invisible cost) ของสังคมโลกในศตวรรษนี้

นอกจากภาระทางเศรษฐกิจแล้ว ผลกระทบทางสังคมยังเด่นชัดเช่นกัน โดยผู้ดูแลผู้ป่วยทั่วโลกต้องเผชิญกับความเครียดเรื้อรัง และความโดดเดี่ยวทางสังคม ในขณะที่ทัศนคติเชิงลบและความเข้าใจผิดเกี่ยวกับโรค ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากไม่กล้าเปิดเผยอาการ ส่งผลให้การรักษาเริ่มต้นล่าช้าและลดโอกาสในการฟื้นฟูคุณภาพชีวิต อีกทั้งระบบสาธารณสุขในหลายประเทศ โดยเฉพาะประเทศรายได้ปานกลางและรายได้ต่ำ ยังขาดบุคลากรเฉพาะทางและโครงสร้างพื้นฐานสำหรับ การดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะยาว

## 4.2 ผลกระทบในบริบทของประเทศไทย

ประเทศไทยในปัจจุบันได้ก้าวเข้าสู่สังคมสูงวัยระดับสมบูรณ์ (aged society) และกำลังมุ่งสู่สังคมสูงวัยระดับสุดยอด (super-aged society) ภายในเวลาไม่นาน สัดส่วนประชากรสูงอายุที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทำให้ภาระจากโรคอัลไซเมอร์และภาวะสมองเสื่อมเพิ่มสูงขึ้นตามลำดับทั้งในเชิงเศรษฐกิจและสังคม

ในมิติทางเศรษฐกิจ ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยในการดูแลผู้ป่วยอัลไซเมอร์ในประเทศไทยอยู่ที่ประมาณ 100,000 บาทต่อคนต่อปี ซึ่งส่วนใหญ่เป็นภาระของครอบครัวโดยตรง ครूरเรือนต้องแบกรับทั้งค่าใช้จ่ายที่จับต้องได้ เช่น ค่ายาและค่าดูแล รวมถึงค่าเสียโอกาสจากการที่สมาชิกในครอบครัวต้องลดเวลาทำงานหรือออกจากตลาดแรงงานเพื่อมาดูแลผู้ป่วย เมื่อขยายในระดับ มหภาค ปัญหานี้นำไปสู่การลดลงของผลิตภาพแรงงานและเพิ่มภาระด้านงบประมาณสาธารณสุขของประเทศอย่างมีนัยสำคัญ หากไม่มีการจัดระบบการดูแลระยะยาวที่มีประสิทธิภาพ ภาระดังกล่าวอาจกระทบต่อเสถียรภาพทางเศรษฐกิจในระยะยาวของประเทศไทย

ในมิติทางสังคม ค่านิยมเรื่องความกตัญญูและการดูแลผู้สูงอายุในครอบครัวของสังคมไทยแม้เป็นคุณค่าเชิงวัฒนธรรมที่สำคัญ แต่กลับทำให้ผู้ดูแลต้องเผชิญภาวะกดดันสูงโดยขาดระบบสนับสนุนที่เพียงพอ ทั้งในด้านการพักผ่อน การให้คำปรึกษา และการช่วยเหลือทางการเงิน อีกทั้งความเหลื่อมล้ำในการเข้าถึงบริการวินิจฉัยและการดูแลระยะยาว โดยเฉพาะระหว่างเขตเมืองกับชนบท นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของผู้ป่วยร่วมกับภาวะเครียดของผู้ดูแลมักนำไปสู่ความตึงเครียดภายในครอบครัว ซึ่งเป็นผลกระทบทางสังคมในระดับจุลภาคที่สะท้อนให้เห็นมิติของความเปราะบางทางสังคมในสังคมสูงวัยไทย

โดยสรุป โรคอัลไซเมอร์เป็นมากกว่าปัญหาทางการแพทย์ แต่เป็น “วิกฤตเงียบ” ที่กำลังทำลายโครงสร้างเศรษฐกิจและสังคมทั่วโลก ภาระจากโรคนี้อาจทวีความรุนแรงมากขึ้นหากไม่มีการเตรียมความพร้อมเชิงนโยบายที่ชัดเจน สำหรับประเทศไทย การพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยแบบบูรณาการ (integrated care system) ที่เชื่อมโยงภาครัฐ ชุมชน และครอบครัวเข้าด้วยกันอย่างเป็นระบบ ถือเป็นหัวใจสำคัญในการรับมือกับความท้าทายนี้ ระบบดังกล่าวไม่เพียงมุ่งเน้นการคัดกรองและการดูแลรักษาเท่านั้น แต่ยังต้องครอบคลุมการเสริมสร้างศักยภาพของผู้ดูแล การสร้างเครือข่ายสนับสนุนทางสังคม และการพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมในทุกมิติอย่างยั่งยืน

## 5. ปัจจัยเสี่ยงของโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคสมองเสื่อมที่มีพยาธิกำเนิดจากหลายปัจจัย โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคสามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ ปัจจัยที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (non-modifiable risk factors) และ ปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (modifiable risk factors) ดังนี้<sup>12</sup>

### 5.1 ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้

**5.1.1 อายุ (Age)** เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและมีน้ำหนักมากที่สุดโรคอัลไซเมอร์ โดยเฉพาะในกลุ่มอายุมากกว่า 65 ปี ความชุกของโรคจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ซึ่งในช่วงอายุ 85 ปีขึ้นไปจะมีความชุกของโรคสูงถึงร้อยละ 30-40 ตามการศึกษาทางระบาดวิทยาการเกิดโรคอัลไซเมอร์

**5.1.2 ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors)** มีส่วนส่งผลให้เกิดการสร้างและสะสมโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า อย่างผิดปกติในสมอง เช่น การกลายพันธุ์ของยีน APP ยีน PSEN1 ยีน PSEN2 และยีน ApoE4

### 5.2 ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่

**5.2.1 ปัจจัยด้านสุขภาพหลอดเลือดและเมแทบอลิซึม (Cardiometabolic risks)** เช่น การควบคุมความดันโลหิตสูง (hypertension) การควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดของเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) การควบคุมภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) การควบคุมโรคอ้วน โดยเฉพาะอ้วนลงพุง (central obesity)

**5.2.2 ปัจจัยด้านวิถีชีวิต (Lifestyle factors)** เช่น การออกกำลังกาย (physical activity) ลดการรับประทานอาหารที่ไม่เหมาะสม ได้แก่ อาหารไขมันสูง น้ำตาลสูง และแปรรูป

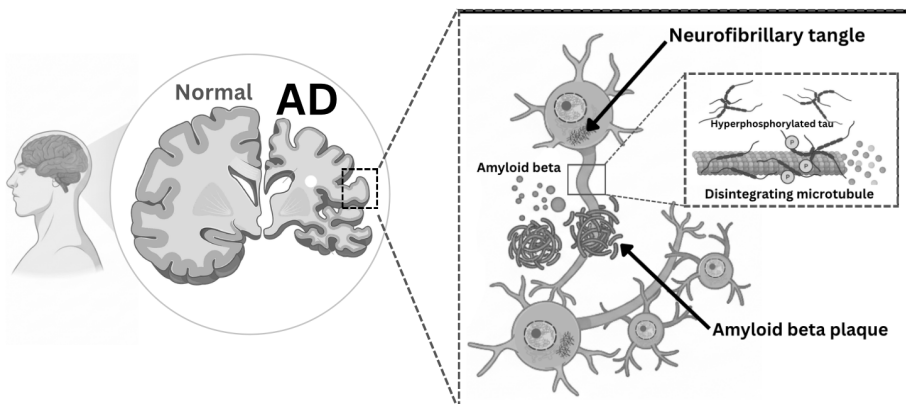
**5.2.3 ปัจจัยด้านการนอนหลับผิดปกติ (Sleep disorders)** โดยเฉพาะการอดนอนเรื้อรังหรือนอนไม่หลับ ส่งผลให้ระบบระบบไหลเวียนของเหลวในสมองทำงานได้ไม่เต็มที่ ทำให้อะไมลอยด์ เบต้า สะสมภายในสมองมากขึ้น

**5.2.4 ปัจจัยความเครียดเรื้อรัง และภาวะซึมเศร้า** จะเพิ่มกระบวนการอักเสบ (inflammation) และความเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) ซึ่งเป็นกลไกเริ่มต้นของการชักนำความผิดปกติของเซลล์ประสาทและการสังเคราะห์อะไมลอยด์ เบต้า

- 5.2.5 ปัจจัยจากการขาดการกระตุ้นทางปัญญา (Cognitive inactivity) การเรียนรู้ที่ต่ำหรือการไม่ทำกิจกรรมทางสติปัญญาเร่งการสูญเสียกระบวนการเรียนรู้และความจำ
- 5.2.6 ปัจจัยจากการได้รับสารพิษ (Toxic exposure) เช่น โลหะหนัก ไมโครพลาสติก (microplastic) หรือฝุ่นละอองที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางขนาดเล็กกว่า 2.5 ไมครอนเมตร (particulate matter 2.5, PM 2.5)
- 5.2.7 ปัจจัยจากความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Dysbiosis factor) ส่งผลกระทบต่อตรงต่อสมองผ่านแกนสมอง-ลำไส้ (gut-brain axis) โดยกลไกสำคัญคือ การลดลงของจุลินทรีย์ที่ดีจะทำให้ เยื่อลำไส้รั่ว (leaky gut) ส่งผลให้สารพิษและโมเลกุลที่ก่อการอักเสบรั่วไหลเข้าสู่กระแสเลือด ก่อให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammation) ซึ่งจะไปทำลาย ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier) และท้ายที่สุดนำไปสู่การอักเสบในสมองซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่เร่งการเสื่อมของเซลล์ประสาทและส่งเสริมพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์

## 6. ลักษณะทั่วไปและการดำเนินโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่มีการเสื่อมถอยของการทำงานทางสติปัญญาแบบค่อยเป็นค่อยไป (progressive course) และต่อเนื่องยาวนานหลายปี ความรุนแรงของอาการจะเพิ่มขึ้นตามลำดับ โดยสัมพันธ์กับความเสียหายและการสะสมโปรตีนที่ผิดปกติภายในเนื้อเยื่อสมอง เช่น ก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ครอบเซลล์ และนิวโรไฟบริลลารี แทงเกิลส์ภายในเซลล์ (ภาพที่ 3.1)



ภาพที่ 3.1 พยาธิสภาพหลักของสมองในโรคอัลไซเมอร์

โดยทั่วไปโรคอัลไซเมอร์สามารถแบ่งลักษณะทางคลินิกออกเป็น 3 ระยะหลัก ดังนี้<sup>13-15</sup>

### 6.1 ระยะต้น (Early/mild stage)

ในระยะต้นของโรคอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยเริ่มมีความบกพร่องของความจำระยะสั้น (short-term memory impairment) อย่างค่อยเป็นค่อยไป โดยเฉพาะความจำเชิงเหตุการณ์ (episodic memory) เช่น สัมผัสเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น (recent events) ถ้ามเข้าไปในสิ่งที่เพิ่งได้รับคำตอบ หรือ มีปัญหาในการจดจำวันเวลาและการนัดหมาย

ในเชิงกายวิภาค ระยะนี้สอดคล้องกับการสะสมก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และเริ่มเกิด นิวโรไฟบริลลารี แทงเกิ้ลส์ภายในเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex) และฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ซึ่งเป็นศูนย์กลางของกระบวนการเข้ารหัสและจัดเก็บความจำ (memory encoding and consolidation) อีกทั้ง การสะสมดังกล่าวยังปรากฏชัดในบริเวณนีโอคอร์เทกซ์ (neocortex) โดยเฉพาะกลีบสมองส่วนข้าง (parietal lobe) และส่วนขมับ (temporal lobe)

ในเชิงสรีรวิทยา พบการลดลงของการทำงานของระบบสารสื่อประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic system) ที่ตำแหน่งฮิปโปแคมปัส โดยเฉพาะมีการสลายของสารสื่อประสาท อะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ด้วยเอ็นไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรส (acetylcholine esterase) ปริมาณมาก โดยการลดลงของอะเซทิลโคลีนนี้สัมพันธ์โดยตรงกับการเสื่อมสภาพของไซแนปส์และการส่งสัญญาณประสาท ตลอดจนความบกพร่องของความจำและความสนใจ นอกจากนี้ การตรวจด้วยเทคนิค FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) มักพบการลดลงของการใช้พลังงานจากกลูโคส (hypometabolism) ในบริเวณกลีบสมองส่วนขมับและส่วนข้าง ซึ่งสะท้อนการทำงานของสมองที่ลดลงตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรค

แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงทางประสาทวิทยาดังกล่าวจะเริ่มเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง แต่ผู้ป่วยในระยะนี้ยังคงสามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้ค่อนข้างดี ความบกพร่องด้านสติปัญญามักอยู่ในระดับเล็กน้อย และพฤติกรรมโดยรวมยังไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก จึงทำให้ความผิดปกติในระยะต้นอาจไม่เด่นชัดต่อคนรอบข้าง และมักถูกมองว่าเป็น “ความหลงลืมตามวัย” มากกว่าโรคทางสมองที่แท้จริง

### 6.2 ระยะกลาง (Middle/moderate stage)

เมื่อโรคดำเนินต่อไป ความบกพร่องทางความจำจะทวีความรุนแรงมากขึ้น ไม่เพียงแต่ความจำระยะสั้นเท่านั้นที่เสื่อมถอย แต่ยังรวมถึงความจำระยะยาวบางส่วน (long-term memory) และความจำเชิงความหมาย (semantic memory) เช่น การจำชื่อบุคคลที่คุ้นเคย หรือการเรียกขานสิ่งของในชีวิตประจำวัน ผู้ป่วยมักสูญเสียความสามารถในการคิดเชิงนามธรรม (abstract thinking)

การแก้ปัญหา (problem-solving) และการใช้ภาษา ทั้งในด้านการเข้าใจและการสื่อสาร (language comprehension and production) ทำให้การสนทนาขาดความต่อเนื่องหรือใช้คำไม่ถูกต้อง อีกทั้งความบกพร่องทางการรับรู้เริ่มชัดเจนทำให้ผู้ป่วยอาจสับสนในเวลาและสถานที่ (disorientation) จนไม่สามารถจดจำเส้นทางที่คุ้นเคย หรือหลงทิศทางได้ง่าย

ในเชิงกายวิภาค ระยะนี้เป็นช่วงที่พยาธิสภาพของโรคแพร่กระจายจากฮิปโปแคมปัสและเอนโทไรน์ลคอร์เทกซ์ ไปยังกลีบสมองส่วนข้างและส่วนขมับ โดยเฉพาะบริเวณเปลือกสมองส่วนเชื่อมโยง (association cortex) ซึ่งทำหน้าที่บูรณาการข้อมูลทางประสาทรับรู้และการตีความเชิงภาษา โดยการเชื่อมของวงจรเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการเชื่อมโยงสิ่งที่รับรู้กับประสบการณ์เดิม (semantic network breakdown) นอกจากนี้ การสะสมของนิวโรไฟบริลลารีแทงเกิลส์และโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ยังมีการแพร่กระจายกว้างขึ้น ร่วมกับการฝ่อหรือหดตัวของฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมอง (cortical atrophy) ซึ่งสามารถตรวจพบได้จากการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

ในเชิงสรีรวิทยา พบการเสื่อมในหลายระบบสารสื่อประสาท นอกเหนือจากระบบโคลิเนอร์จิกที่ลดลงอย่างต่อเนื่องแล้ว ยังพบความผิดปกติของระบบโดพามีนอร์จิก (dopaminergic system) และเซโรโทนเนอร์จิก (serotonergic system) ซึ่งสัมพันธ์กับอาการทางพฤติกรรมและอารมณ์ เช่น ความวิตกกังวล (anxiety) ภาวะหงุดหงิดง่าย (irritability) และอาการทางจิตประสาท (psychotic symptoms) เช่น เห็นภาพหลอนหรือหูแว่ว (visual/auditory hallucinations) เมื่อทำการตรวจด้วยเทคนิค FDG-PET มักพบการลดลงของการใช้พลังงานกลูโคสชัดเจนในกลีบสมองส่วนข้างและขมับ ซึ่งสะท้อนการทำงานของวงจรความจำที่เสื่อมถอยอย่างต่อเนื่อง

เมื่อความเสียหายของสมองขยายวงกว้างขึ้น ผู้ป่วยในระยะนี้จะเริ่มสูญเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (activities of daily living) ต้องอาศัยการช่วยเหลือจากผู้อื่นมากขึ้น การรับรู้ตนเองลดลง การควบคุมอารมณ์ลดลง และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง เช่น เดินวน พุดซ้ำ หรือหลงทาง

### 6.3 ระยะท้าย (Late/severe stage)

เมื่อโรคดำเนินมาถึงระยะท้าย ผู้ป่วยจะมีความบกพร่องทางสมองอย่างรุนแรงในทุกด้าน ความสามารถในการคิด การจดจำ และการสื่อสารลดลงอย่างมาก ผู้ป่วยไม่สามารถจดจำบุคคลใกล้ชิด ไม่เข้าใจคำพูด หรือไม่สามารถตอบสนองต่อการสื่อสารได้อย่างมีความหมาย ความจำทุกประเภท ทั้งความจำระยะสั้น ความจำระยะยาว รวมถึงความจำเชิงขั้นตอน (procedural memory) เสื่อมถอยลงอย่างมาก ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันทุกด้าน

เช่น การแต่งกาย การรับประทานอาหาร และการดูแลตนเอง จึงต้องพึ่งพาการดูแลจากผู้อื่นอย่างเต็มที่

ในเชิงกายวิภาค ระยะเวลานี้เป็นช่วงที่เกิดการเสื่อมของสมองอย่างกว้างขวางจนถึงตำแหน่งเปลือกสมองส่วนหน้าผาก (frontal cortex) ซึ่งมีหน้าที่สำคัญต่อการวางแผน การตัดสินใจ การควบคุมอารมณ์ และการเคลื่อนไหว นอกจากนี้ นิวโรไฟบริลลารีแทงเกิ้ลส์และโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ยังแพร่กระจายครอบคลุมทั้งนีโอคอร์เทกซ์ (neocortex) ระบบลิมบิก (limbic system) และก้านสมอง (brainstem) ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมการหายใจและการตอบสนองอัตโนมัติ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) ร่วมด้วยในระยะท้ายของโรค

ในเชิงสรีรวิทยา สมองในระยะนี้มีการสูญเสียเซลล์ประสาทและไซแนปส์อย่างกว้างขวาง ทำให้การส่งสัญญาณประสาทลดน้อยลงมากที่สุด ระบบสารสื่อประสาทหลักทั้งโคลิเนอร์จิก กลูตาเมอรัจิก กาบามาเออร์จิกและเซโรโตนเนอร์จิกเสื่อมถอยลงอย่างมาก ส่งผลให้สมองไม่สามารถรักษาการทำงานพื้นฐานได้ การตรวจด้วย MRI หรือ FDG-PET จะพบการหดตัวของสมองทั่วสมอง (global atrophy) และการลดลงของการใช้พลังงานกลูโคสอย่างรุนแรง (severe cortical hypometabolism)

ทางคลินิก ผู้ป่วยในระยะนี้มักนอนติดเตียง ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ และมีภาวะกลืนลำบาก (dysphagia) ทำให้เสี่ยงต่อการสำลักและการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ภาวะขาดสารอาหาร (malnutrition) และแผลกดทับ (pressure ulcers) พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในระยะสุดท้าย นอกจากนี้ การสูญเสียการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ยังส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมอุณหภูมิและความดันเลือด การดูแลในระยะนี้จึงมุ่งเน้นการประคับประคองคุณภาพชีวิต (palliative care) ลดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วย และสนับสนุนสุขภาวะของผู้ดูแลอย่างต่อเนื่อง

ดังนั้น การทำความเข้าใจลักษณะการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์จึงเป็นหัวใจสำคัญทางคลินิกที่ช่วยให้แพทย์มีกรอบคิดที่ชัดเจนในการประเมินและติดตามความก้าวหน้าของโรคอย่างต่อเนื่อง การจำแนกระยะของโรคอย่างเป็นระบบไม่เพียงช่วยให้สามารถวางแผนการดูแลรักษาได้เหมาะสมกับสภาพผู้ป่วยแต่ละช่วงเท่านั้น แต่ยังเป็นพื้นฐานสำคัญในการสื่อสารระหว่างทีมสหสาขาวิชาชีพ การวางแผนดูแลระยะยาว และการประเมินผลของการรักษาในเชิงวิจัย ซึ่งล้วนมีบทบาทสำคัญต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวในภาพรวม

## 7. การประเมินและวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์

ในอดีต การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์อาศัยการประเมินอาการทางคลินิกเป็นหลัก โดยเฉพาะการประเมินความจำที่ถดถอยร่วมกับความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน ส่วนการวินิจฉัยที่แน่นอนและแม่นยำสามารถกระทำได้หลังจากผู้ป่วยเสียชีวิต โดยอาศัยการตรวจวิเคราะห์ชิ้นเนื้อสมองด้วยวิธีการทางพยาธิวิทยา

อย่างไรก็ตามในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา ความก้าวหน้าทางชีวเวชศาสตร์ (biomedical science) และเทคโนโลยีถ่ายภาพระบบประสาท (neuroimaging) ได้ปฏิวัติกรอบแนวคิดในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ จากการพึ่งพาเพียงอาการทางคลินิกไปสู่การวินิจฉัยเชิงชีวโมเลกุล (biomolecular diagnosis) โดยอาศัยตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ที่สามารถตรวจพบพยาธิสภาพของโรคได้ตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการ (preclinical phase) หรือช่วงแสดงอาการในแต่ละระยะ (clinical phase) เช่น การสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า และการฟอสโฟริเลชันของโปรตีนเทามากเกินปกติ (hyperphosphorylated tau, p-tau) ซึ่งสามารถตรวจได้จากน้ำไขสันหลังหรือเลือด หรือเทคนิคการถ่ายภาพทางรังสีและแม่เหล็กไฟฟ้า โดยแนวทางการวินิจฉัยใหม่นี้ไม่เพียงแค่ออกโอกาสให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรคได้แม่นยำยิ่งขึ้นเท่านั้น แต่ยังเป็นการเปิดประตูสู่ความเป็นไปได้ในการรักษาที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้น

การประเมินทางคลินิกเป็นขั้นตอนแรกและเป็นหัวใจสำคัญของการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ประกอบด้วยรายละเอียดการประเมินต่าง ๆ ดังนี้<sup>16, 17</sup>

**7.1 การซักประวัติ (History taking)** ถือเป็นเครื่องมือแรกเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ โดยเป็นขั้นตอนที่ช่วยให้แพทย์สามารถสร้างภาพรวมของอาการ ตั้งสมมติฐานเบื้องต้น และประเมินความเป็นไปได้ของโรคอื่นที่อาจมีลักษณะใกล้เคียงกัน โดยแนวทางการปฏิบัติของการซักประวัติควรครอบคลุมข้อมูลจากตัวผู้ป่วยและผู้ให้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ (reliable informant) เช่น บุคคลในครอบครัวหรือผู้ดูแลใกล้ชิด เนื่องจากผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มักมีภาวะไม่รับรู้ความผิดปกติของตนเอง (anosognosia) โดยเฉพาะในระยะกลางถึงระยะท้ายของโรค

### 7.1.1 ซักประวัติจากผู้ป่วย ประกอบด้วย

**อาการและความผิดปกติ** สอบถามเกี่ยวกับอาการหลงลืม การเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม การพูด การรับรู้ การตัดสินใจ และการทำกิจวัตรประจำวัน

**ระยะเวลาและลักษณะอาการ** สอบถามว่าอาการเริ่มเมื่อใด และมีลักษณะอาการเป็นอย่างไร เช่น อาการหลงลืมเกิดขึ้นบ่อยครั้งแค่ไหน เริ่มมีอาการอย่างไร มีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วยหรือไม่ เช่น หงุดหงิดง่าย ซึมเศร้า หรือนอนไม่หลับ

**ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน** สอบถามเกี่ยวกับความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน เช่น การอาบน้ำ การแต่งตัว การรับประทานอาหาร และการขับถ่าย

**ประวัติทางการแพทย์** สอบถามประวัติการเจ็บป่วย โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยา และประวัติการรักษาทางจิตเวช

#### 7.1.2 ซักประวัติจากผู้ดูแล ประกอบด้วย

**ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาการ** สอบถามข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับอาการที่ผู้ป่วยแสดงออกมา เช่น พฤติกรรมที่เปลี่ยนไป การเปลี่ยนแปลงด้านอารมณ์ และความสามารถในการสื่อสาร

**ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน** สอบถามข้อมูลเกี่ยวกับกิจกรรมที่ซับซ้อน เช่น การจัดการการเงิน การวางแผนมื้ออาหาร การนำทางในที่คุ้นเคย ซึ่งมักบกพร่องในระยะแรก หรือกิจวัตรพื้นฐาน เช่น การอาบน้ำ การแต่งตัว ซึ่งมักบกพร่องในระยะหลังของโรค

**การดำเนินของโรค** สอบถามลักษณะการดำเนินของโรค เช่น เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ หรือเกิดขึ้นที่ทันใด

**ประวัติครอบครัว** สอบถามประวัติคนในครอบครัวที่เป็นโรคสมองเสื่อม หรือโรคทางพันธุกรรมอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง

**ปัจจัยเสี่ยง** สอบถามเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดโรค เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว พฤติกรรมการใช้ชีวิตต่าง ๆ

#### 7.2 การตรวจร่างกายและระบบประสาท (Physical and neurological examination)

เป็นเครื่องมือถัดจากการซักประวัติ โดยการตรวจร่างกายทั่วไปมักไม่พบความผิดปกติอย่างจำเพาะในระยะแรกของโรคอัลไซเมอร์ แต่มีบทบาทสำคัญในการแยกโรคอื่นที่อาการแสดงคล้ายกัน เช่น โรคสมองเสื่อมจากหลอดเลือด โรคพาร์กินสัน นอกจากนี้ยังใช้ประเมินระยะของโรค และตรวจหาภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการดำเนินโรค เช่น การติดเชื้อหรือภาวะทางเมแทบอลิซึม

**7.2.1 การตรวจร่างกายทั่วไป** ในระยะแรกจะไม่พบความผิดปกติเด่นชัด อย่างไรก็ตาม ควรตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อค้นหาภาวะที่อาจก่อให้เกิดอาการ ความจำเสื่อม เช่น การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี การติดเชื้อ ภาวะขาดวิตามิน หรือ ผลข้างเคียงจากยา

### **7.2.2 การตรวจระบบประสาท**

**ระยะแรกของโรค** โดยทั่วไปไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท ได้แก่ ระบบประสาทสั่งการ (motor system) ระบบประสาทรับความรู้สึก (sensory system) การทำงานของเส้นประสาทสมอง 12 คู่ (cranial nerves) และการตอบสนองอัตโนมัติ (reflexes) มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ

**ระยะกลางถึงระยะท้ายของโรค** อาจพบรีเฟล็กซ์ปฐมภูมิ (primitive reflexes) เช่น รีเฟล็กซ์สโนวต์ (snout reflex) และรีเฟล็กซ์กราสป์ (grasp reflex) ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยรีเฟล็กซ์สโนวต์เป็นปฏิกิริยาอัตโนมัติของริมฝีปากเมื่อเคาะเบา ๆ บริเวณริมฝีปากบนหรือปลายจมูก ผู้ป่วยจะหดหรือยื่นริมฝีปากออก คล้ายท่าทางการจูบ (pouting movement) ส่วนรีเฟล็กซ์กราสป์เป็นการตอบสนองโดยอัตโนมัติของมือ เมื่อมีการสัมผัสเบา ๆ ที่ฝ่ามือ ผู้ป่วยจะกำมือและไม่สามารถคลายได้เอง

ปฏิกิริยาเหล่านี้ปกติจะพบเฉพาะในทารกแรกเกิดและจะค่อย ๆ หายไปเมื่อสมองส่วนหน้าพัฒนาเต็มที่ เนื่องจากสมองบริเวณนี้ทำหน้าที่ยับยั้งการตอบสนองปฐมภูมิดังกล่าว ดังนั้น การกลับมาปรากฏของรีเฟล็กซ์เหล่านี้ในผู้ใหญ่จึงสะท้อนถึงการเสื่อมของสมองส่วนหน้าผาก (frontal lobe degeneration) นอกจากนี้ในผู้ป่วยอาจพบการเดินที่ช้าลง ในลักษณะการเดินที่ไม่มั่นคง (gait disturbance) ร่วมด้วย

**7.3 การทดสอบสมรรถภาพสมอง (Cognitive testing)** เป็นเครื่องมือลำดับถัดไปที่มีบทบาทสำคัญในการประเมินระดับและลักษณะของความบกพร่องของสมองอย่างเป็นระบบและมีมาตรฐาน โดยมีเป้าหมายเพื่อสนับสนุนข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ ยืนยันสมมติฐานเบื้องต้น และใช้ติดตามพัฒนาการของโรค รวมถึงเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการวางแผนการรักษาและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและครอบครัว โดยมีแนวทางการทดสอบ ดังนี้<sup>18</sup>

### 7.3.1 แบบทดสอบคัดกรอง (Screening tests) ได้แก่

**MMSE (Mini-Mental State Examination) และ TMSE (Thai Mental State Examination)** เป็นแบบทดสอบเบื้องต้นที่ใช้ประเมินการทำงานของสมองในด้านต่าง ๆ ได้แก่ การรับรู้วันเวลาและสถานที่ (orientation) ความจำ (memory) สมาธิ (attention) การคำนวณ (calculation) ภาษา (language) และทักษะเชิงมิติสัมพันธ์ (visuospatial function) ใช้เวลาประมาณ 10 นาทีในการทำแบบทดสอบ

อย่างไรก็ตาม แบบทดสอบทั้งสองมีข้อจำกัดด้าน ความไว (sensitivity) โดยเฉพาะในการคัดกรองผู้ป่วยระยะเริ่มต้นของโรคอัลไซเมอร์ (mild stage) อีกทั้งยังอาจเกิดปัญหาคะแนนเพดานสูง (ceiling effect) ในผู้ที่มีระดับการศึกษาสูง และคะแนนเพดานต่ำ (floor effect) ในผู้ที่มีความบกพร่องทางสติปัญญารุนแรง หรือมีระดับการศึกษาต่ำ ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการประเมินระดับความบกพร่องทางสมองอาจไม่สะท้อนสภาพจริงได้ครบถ้วน จึงควรใช้ร่วมกับแบบทดสอบอื่นที่มีความละเอียดมากกว่า

คะแนนเต็มของ MMSE/TMSE คือ 30 คะแนน โดยทั่วไปคะแนนต่ำกว่า 24 คะแนน อาจบ่งชี้ถึงภาวะสมองเสื่อม ในขณะที่คะแนนระหว่าง 24-26 ต้องพิจารณาร่วมกับข้อมูลอื่น เช่น ระดับการศึกษาและอายุ ทั้งนี้เกณฑ์การตัดสินต้องปรับให้เหมาะสมกับบริบทของประชากร เช่น ประชากรที่มีการศึกษาต่ำอาจต้องใช้คะแนน ที่ต่ำกว่านี้เล็กน้อยเพื่อหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยเกินจริง (false positive)

**MoCA (Montreal Cognitive Assessment)** เป็นแบบทดสอบที่ออกแบบมาเพื่อเพิ่มความไวในการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มระยะต้น ซึ่งทำได้ดีกว่าแบบทดสอบ MMSE/TMSE โดยครอบคลุมด้านการบริหารจัดการ (executive function) ความคล่องแคล่วในการใช้ภาษา (verbal fluency) และทักษะมิติสัมพันธ์ที่ซับซ้อน (visuospatial skills) เช่น การลากเส้นเชื่อมตัวเลขและตัวอักษรสลับกัน (trail making) การวาดรูปทรงลูกบาศก์ (cube drawing) และการวาดหน้าปัดนาฬิกา (clock drawing test) ซึ่งจำเป็นต้องใช้การวางแผนและการจัดการพื้นที่ (planning and spatial organization)

คะแนนเต็มของ MoCA คือ 30 คะแนนเช่นกัน โดยทั่วไปค่าผลรวมการประเมินคือคะแนนต่ำกว่า 26 คะแนนอาจบ่งชี้ถึงภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (cognitive impairment) แต่การแปลผลควรใช้ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ

### 7.3.2 การประเมินเชิงลึกโดยนักจิตวิทยาประสาท (Neuropsychological testing)

การประเมินนี้ถือเป็นมาตรฐานระดับสูง สำหรับการตรวจสอบความบกพร่องทางสติปัญญาในผู้ป่วยที่ผลจากการคัดกรองยังไม่ชัดเจน หรือในกรณีที่ต้องการความแม่นยำในการวินิจฉัยแยกโรค ประกอบด้วยแบบทดสอบหลายชุดที่ประเมินองค์ประกอบต่าง ๆ ของสมอง ได้แก่ ความจำ สมาธิ การบริหารจัดการ ภาษาและทักษะด้านมิติสัมพันธ์ โดยการประเมินนี้จะดำเนินการโดยนักจิตวิทยาคลินิกหรือนักจิตวิทยาประสาท (clinical or neuropsychologist) ที่ผ่านการฝึกฝนเฉพาะทาง โดยผลลัพธ์สามารถสร้างรูปแบบเฉพาะของความบกพร่องทางสมองของแต่ละบุคคล (individual cognitive profile) ซึ่งเป็นประโยชน์ทั้งในด้านการวินิจฉัย ติดตามโรค และวางแผนการบำบัดรักษา

**ข้อควรพิจารณา** ในการเลือกใช้แบบทดสอบควรพิจารณาปัจจัยด้านอายุ ระดับการศึกษา และวัฒนธรรม เพื่อหลีกเลี่ยงอคติจากเครื่องมือทดสอบ (cultural and educational bias) โดยควรเปรียบเทียบกับคะแนนที่ได้กับข้อมูลมาตรฐานที่เหมาะสมสำหรับประชากรแต่ละกลุ่ม เพื่อให้การแปลผลมีความแม่นยำยิ่งขึ้น

## 7.4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory tests)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดำเนินการเพื่อค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ประกอบด้วยรายละเอียด ดังนี้<sup>19</sup>

### 7.4.1 การตรวจเลือดพื้นฐาน (blood tests)

เพื่อคัดกรองภาวะที่รักษาได้และรักษาไม่ได้ รวมถึงคัดกรองอาการคล้ายโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood cell) การตรวจระดับวิตามินบี 12 การตรวจการทำงานของไทรอยด์ ตับและไต

### 7.4.2 การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำหล่อสมองไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF test)

การตรวจวิเคราะห์น้ำหล่อสมองไขสันหลัง เป็นหนึ่งในมาตรฐานการทดสอบทางชีวเคมีในการตรวจหาพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ในระยะเริ่มต้น เนื่องจาก

สามารถสะท้อนการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาในสมองได้โดยตรงก่อนที่จะปรากฏอาการทางคลินิกอย่างชัดเจน ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพหลักที่ใช้ในการประเมินประกอบด้วย 3 ชนิดสำคัญ ได้แก่

**โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า** โดยเฉพาะโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ที่มีกรดอะมิโน 42 ตัว (amyloid- $\beta$ <sub>1-42</sub>, A $\beta$ <sub>42</sub>) จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญในน้ำหล่อสมองไขสันหลังเนื่องจากกระบวนการกำจัดออกจากสมองลดต่ำลง สะท้อนถึงการสะสมของโปรตีนชนิดนี้ในสมองเป็นก้อนโปรตีนอะไมลอยด์มากขึ้น ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของโรคอัลไซเมอร์ในระยะต้น

**โปรตีนเทาที่เกิดการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylated tau, p-tau)** โดยเฉพาะ p-tau<sub>181</sub> และ p-tau<sub>217</sub> ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การเกิดนิวโรไฟบริลลารีแทงเกล็ดภายในเซลล์ประสาท จัดเป็นตัวบ่งชี้จำเพาะของโรคอัลไซเมอร์มากกว่าภาวะสมองเสื่อมชนิดอื่น

**โปรตีนเทารวม (total tau, t-tau)** โดยโปรตีนนี้จะมีความเพิ่มขึ้นในน้ำหล่อสมองไขสันหลังอย่างมีนัยสำคัญ จัดเป็นตัวบ่งชี้การเสื่อมและการสลายของเซลล์ประสาทอย่างต่อเนื่อง

#### 7.4.3 การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในพลาสมา (plasma test)

การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในพลาสมาเป็นความก้าวหน้าทางการแพทย์ที่สำคัญในทศวรรษที่ผ่านมา เนื่องจากการตรวจที่สะดวก รุกรานน้อย และมีศักยภาพในการใช้คัดกรองผู้ป่วยในวงกว้าง

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพหลักในพลาสมาที่ใช้ประเมินโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบันประกอบด้วย 4 กลุ่มสำคัญ ดังนี้

**สัดส่วนของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (A $\beta$ <sub>42</sub> และ A $\beta$ <sub>40</sub>)** โดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ที่มีกรดอะมิโน 40 ตัว (A $\beta$ <sub>40</sub>) ทำหน้าที่สะท้อนระดับการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์โดยรวมในร่างกาย ขณะที่โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ที่มีกรดอะมิโน 42 ตัว (A $\beta$ <sub>42</sub>) มีแนวโน้มรวมตัวเป็นก้อนและสะสมในสมองได้ง่ายกว่า จึงถือเป็นตัวบ่งชี้ที่สะท้อนถึงพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์โดยตรง

การวัดระดับ A $\beta$ <sub>42</sub> เพียงอย่างเดียวอาจได้รับผลกระทบจากความผันแปรของการสร้างโปรตีนในระบบทั้งหมดของร่างกาย ดังนั้น จึงนิยมคำนวณ อัตราส่วนระหว่าง A $\beta$ <sub>42</sub> ต่อ A $\beta$ <sub>40</sub> (A $\beta$ <sub>42</sub>/A $\beta$ <sub>40</sub> ratio) เพื่อปรับสมดุลของค่าพื้นฐาน

การสร้างอะไมลอยด์ทั้งหมดและสะท้อนภาวะผิดปกติในสมองได้อย่างแม่นยำมากขึ้น โดยทั่วไป ค่าอัตราส่วนที่ต่ำกว่า 0.07–0.10 ถือเป็นพยาธิสภาพ ซึ่งสัมพันธ์กับการสะสมของก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

**โปรตีนเทาที่เกิดการฟอสโฟรีเลชัน** โดยเฉพาะ p-tau181, p-tau217 และ p-tau231 ซึ่งมีความจำเพาะสูงต่อโรคอัลไซเมอร์ ระดับของโปรตีนเทาที่เกิดการฟอสโฟรีเลชันเพิ่มขึ้นในพลาสมาสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของโปรตีนเทาในสมอง โดยค่า p-tau217 ถือว่ามีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดในปัจจุบัน

**โปรตีนเทารวม** แม้จะมีความจำเพาะต่ำกว่า p-tau แต่ t-tau ในพลาสมาที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญสามารถบ่งบอกถึงการเสื่อมของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะในระยะเวลาที่มีการตายของเซลล์ประสาทอย่างชัดเจน

**นิวโรฟิลาเมนต์ ไลต์ เชน (neurofilament light chain, NfL)** เป็นตัวบ่งชี้การเสื่อมของแอกซอน (axonal degeneration) ที่ไม่จำเพาะต่ออัลไซเมอร์ แต่มีประโยชน์อย่างยิ่งในการประเมินความรุนแรงของความเสียหายทางประสาทและการดำเนินโรคในระยะยาว โดยค่าที่สูงขึ้นมักสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

#### 7.4.4 การตรวจพันธุกรรม (genetic testing)

นิยมตรวจยีนที่ก่อโรคโดยตรง (deterministic genes) เช่น การแสดงออกของยีนตั้งต้น การสร้างอะไมลอยด์ (amyloid precursor protein, APP) ยีนพรีซีนิลิน-วัน (Presenilin 1, PSEN1) และ ยีนพรีซีนิลิน-ทู (Presenilin 2, PSEN2)

นอกจากนี้ ยังสามารถตรวจยีนที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค (risk factor genes) เช่น การแสดงออกของยีนอะโพลิโปโปรตีน อี (Apolipoprotein E, APOE) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่สำคัญที่สุด โดยเฉพาะ APOE  $\epsilon$ 4

### 7.5. การตรวจด้วยภาพระบบประสาท (neuroimaging techniques) ประกอบด้วย<sup>20</sup>

**7.5.1 การตรวจโครงสร้างสมอง (brain structural imaging)** นิยมใช้วิธีการถ่ายภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแสดงภาพเพื่อให้เห็นความผิดปกติของสมอง เช่น การฝ่อของฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมอง

**7.5.2 การตรวจการทำงานและพยาธิสภาพ (Functional and pathological imaging)** ประกอบด้วยเทคนิคการถ่ายภาพขั้นสูง ดังนี้

FDG-PET (Fluorodeoxyglucose PET) เป็นเทคนิคการถ่ายภาพสำหรับแสดงการใช้พลังงานกลูโคสของสมอง ซึ่งสะท้อนการทำงานของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยจะพบรูปแบบจำเพาะคือ ภาวะเมแทบอลิซึมต่ำในกลีบสมองส่วนขมับ เป็นต้น

Amyloid PET เป็นเทคนิคการถ่ายภาพสำหรับแสดงภาพสารรังสีที่จับกับก้อนอะไมลอยด์ เบต้า โดยตรง ทำให้สามารถเห็นตำแหน่งพยาธิสภาพของโรคในผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตได้

Tau PET เป็นเทคนิคการถ่ายภาพสำหรับแสดงภาพโปรตีนเทาในสมอง ซึ่งตำแหน่งและความหนาแน่นของโปรตีนชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการในโรคอัลไซเมอร์ได้ดีกว่า Amyloid PET

## 8. แนวทางการรักษาโรคอัลไซเมอร์

ในปัจจุบัน การรักษาโรคอัลไซเมอร์ตามแนวทางเวชปฏิบัติมาตรฐานจะมุ่งเน้นไปที่การบรรเทาอาการทางความคิดและพฤติกรรม การชะลอการดำเนินของโรค และการเสริมสร้างคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษาดังกล่าวอาศัยยาที่ผ่านการรับรองจากองค์การกำกับดูแล เช่น องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, U.S. FDA) หรือองค์การอาหารและยาประเทศไทย (Thailand FDA) ซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์จากงานวิจัยทางคลินิก ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยแนวทางนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยในทุกๆ ระยะของโรค โดยเฉพาะระยะเริ่มต้นถึงระยะปานกลาง ซึ่งเป็นช่วงเวลาสำคัญในการชะลอการเสื่อมถอยของสมอง และช่วยเหลือผู้ป่วยให้สามารถดำรงชีวิตประจำวันได้ แนวทางการรักษาแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ดังนี้<sup>21</sup>

### 8.1 แนวทางการรักษาด้วยเภสัชวิทยา ประกอบด้วย

#### 8.1.1 กลุ่มยายังยั้งเอนไซม์โคลีนเอสเทอเรส (cholinesterase inhibitors)

ตัวยาสำคัญ Donepezil, Rivastigmine, Galantamine

กลไกการออกฤทธิ์ ยาในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรส (acetylcholine esterase) ส่งผลให้มีระดับอะเซทิลโคลีนเพิ่มขึ้นในสมอง โดยเฉพาะในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ เช่น ฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมอง

ข้อบ่งใช้ ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นถึงระยะปานกลาง

### ขนาดยาและวิธีใช้

- ◆ Donepezil เริ่มต้น 5 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน ปรับเพิ่มเป็น 10 มิลลิกรัม หลัง 4-6 สัปดาห์ หากผู้ป่วยทนยาได้ดี
- ◆ Rivastigmine เริ่มต้น 1.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถปรับเพิ่มทุก 2 สัปดาห์จนถึงขนาดสูงสุด 6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยมีรูปแบบแผ่นแปะผิวหนังขนาด 4.6-13.3 มิลลิกรัม/วัน สำหรับผู้มีปัญหาเรื่องระบบทางเดินอาหาร
- ◆ Galantamine เริ่มต้น 4 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ปรับขนาดได้ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

**ผลข้างเคียงที่พบบ่อย** คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ท้องเสีย เวียนศีรษะ และภาวะหัวใจเต้นช้า

**ประโยชน์** ช่วยปรับปรุงอาการด้านความจำ การทำงานในชีวิตประจำวัน และอาการพฤติกรรมในบางราย แม้ประสิทธิภาพจะอยู่ในระดับปานกลาง แต่สามารถชะลอการเสื่อมถอยได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

### 8.1.2 กลุ่มยาต้านตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA (NMDA receptor antagonist)

**ตัวยาสำคัญ** Memantine

**กลไกการออกฤทธิ์** เป็น non-competitive antagonist ของตัวรับกลูตาเมต NMDA ทำหน้าที่ยับยั้งการกระตุ้นเกินของกลูตาเมต

**ข้อบ่งใช้** ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะปานกลางถึงระยะรุนแรง อาจใช้เดี่ยวหรือร่วมกับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส

**ขนาดยาและวิธีใช้** เริ่มต้น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และปรับขนาดเพิ่มขึ้น 5 มิลลิกรัม ต่อสัปดาห์จนถึงขนาดเป้าหมาย 20 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ 2 ครั้ง/วัน

**ผลข้างเคียงที่พบบ่อย** วิงเวียน ง่วงซึม สับสน ปวดศีรษะ ท้องผูก และอาการประสาทหลอนในบางราย

**ประโยชน์** ลดอาการรุนแรงทางพฤติกรรม และชะลอการถดถอยของหน้าที่สมองในผู้ป่วยระยะปานกลางถึงรุนแรง

### 8.1.3 กลุ่มยา Anti-amyloid monoclonal antibodies

ตัวยาลำคัญ Lecanemab, Donanemab

กลไกการออกฤทธิ์ ออกฤทธิ์กำจัดอะไมลอยด์ เบต้า ในสมอง

ข้อบ่งใช้ ผู้ป่วยในระยะเริ่มต้นที่มีการยืนยันพยาธิสภาพของอะไมลอยด์ เบต้า ผ่านการตรวจน้ำหล่อสมองไขสันหลังหรือ PET scan

ขนาดยาและวิธีใช้

- ◆ Lecanemab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมผ่านหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์
- ◆ Donanemab 700–1400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมผ่านหลอดเลือดดำทุก เดือนหรือขึ้นอยู่กับร่างกายและการตอบสนอง

ผลข้างเคียง อาจพบอาการบวมหรือเลือดออกในสมอง พบได้ถึงร้อยละ 10–20 โดยต้องตรวจ MRI เป็นระยะ

ประโยชน์ ชะลอการเสื่อมถอยของหน้าที่สมองในระดับเล็กน้อยถึง ปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

8.2 แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการดูแลแบบองค์รวม (non-pharmacological and holistic care) การดูแลรูปแบบนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และควรทำควบคู่ไปกับการใช้ยา ซึ่งขึ้นอยู่กับพิจารณาของแพทย์ร่วมกับผู้ดูแล ได้แก่

การฟื้นฟูการรับรู้ (cognitive rehabilitation) ใช้วิธีการต่าง ๆ เช่น การบำบัด เพื่อกระตุ้นความทรงจำ ดนตรีบำบัด กิจกรรมบำบัดและการฝึกทักษะการจัดการความคิด

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตและสิ่งแวดล้อม ประกอบด้วย การออกกำลังกาย การปรับเปลี่ยนโภชนาการ หรือการเปลี่ยนสิ่งแวดล้อม เช่น ที่พักอาศัยให้มีความปลอดภัย

เทคโนโลยีช่วยเหลือ (assistive technology) เช่น การใช้อุปกรณ์ติดตามตัว ด้วย (global positioning system, GPS) การใช้แอปพลิเคชันเตือนการรับประทานยา

สมุนไพรและอาหารเสริม (herbal and supplements) เป็นแนวทางที่ได้รับความสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากเริ่มมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ด้านการลดกลไก การเกิดอัลไซเมอร์ได้ดี โดยเฉพาะการใช้ร่วมกับการใช้ยารักษา แต่การรักษาด้วยรูปแบบนี้ ยังจำเป็นต้องปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) โดยเฉพาะในระยะท้ายของโรค ที่มุ่งเน้นการจัดการอาการไม่สบายต่าง ๆ ของผู้ป่วยให้อยู่ในภาวะที่ไม่ทนทุกข์ทรมาน

## บทสรุป

โรคอัลไซเมอร์เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบบ่อยที่สุดในผู้สูงอายุ โดยไม่ถือเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการชราภาพตามปกติ แต่เป็นโรคทางระบบประสาทที่มีพยาธิสภาพเฉพาะของตนเองและมีการดำเนินโรคอย่างต่อเนื่อง โดยปัจจัยเสี่ยงของโรคสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ปัจจัยที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้นหรือพันธุกรรม และกลุ่มที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น การควบคุมโภชนาการที่ ความเครียด หรือลดการสัมผัสสารพิษต่างๆ

วิวัฒนาการขององค์ความรู้เกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์เริ่มต้นจากการค้นพบทางจุลกายวิภาค โดยนายแพทย์อาล็อยส์ อัลไซเมอร์ ในต้นศตวรรษที่ 20 ซึ่งระบุลักษณะสำคัญ 2 ประการ ได้แก่ การสะสมของก้อนอะไมลอยด์ เบต้า นอกเซลล์ประสาท และการเกิดนิวโรไฟบริลลารี แทงเกิลส์ ภายในเซลล์ประสาท ซึ่งกลายเป็นรากฐานของสมมติฐานทางพยาธิวิทยาหลักในปัจจุบัน โดยพยาธิสภาพเหล่านี้จะเกิดขึ้นในสมองส่วนเรียนรู้และความจำ เช่น บริเวณเอนโทไรเนลคอร์เทกซ์และฮิปโปแคมปัส ก่อนแพร่กระจายไปสู่เปลือกสมอง ส่งผลให้อาการแสดงทางคลินิกแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะต้นที่มีความบกพร่องของความจำระยะสั้น ระยะกลางที่มีความผิดปกติ ด้านพฤติกรรมและการใช้ชีวิตประจำวัน และระยะท้ายที่ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการดูแลตนเอง

ด้วยความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์สุขภาพในปัจจุบัน การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์จึงมุ่งเน้นไปที่การตรวจจับพยาธิสภาพตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการหรือระยะแสดงอาการ โดยอาศัยการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพทั้งในน้ำหล่อสมองไขสันหลังและในเลือด และเทคโนโลยีการถ่ายภาพทางระบบประสาทเพื่อให้สามารถประเมินและวางแผนการดูแลรักษาได้อย่างแม่นยำและทันเวลาที่

ท้ายที่สุด โรคอัลไซเมอร์ไม่เพียงส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังสร้างภาระต่อครอบครัว ผู้ดูแล ระบบสาธารณสุข และเศรษฐกิจในระดับสังคมอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในด้านค่าใช้จ่ายระยะยาวและคุณภาพชีวิตของผู้เกี่ยวข้องทุกภาคส่วน ทำให้การป้องกัน การวินิจฉัย และการดูแลรักษาที่เหมาะสมเป็นเรื่องสำคัญระดับโลกในศตวรรษนี้

## คำถามท้ายบท

1. ความบกพร่องด้านความจำชนิดใดถือเป็นลักษณะเด่นที่สุดในระยะต้นของโรคอัลไซเมอร์
  - ก. ความจำระยะยาว (long-term memory)
  - ข. ความจำเชิงเหตุการณ์ (episodic memory)
  - ค. ความจำเชิงขั้นตอน (procedural memory)
  - ง. ความจำเชิงความหมาย (semantic memory)
2. ปัจจัยใดจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ของโรคอัลไซเมอร์
  - ก. การนอนหลับไม่เพียงพอ
  - ข. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
  - ค. การกลายพันธุ์ของยีน ApoE4
  - ง. การขาดการกระตุ้นทางปัญญา
3. โครงสร้างใดได้รับผลกระทบจากการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า เป็นอันดับแรกในโรคอัลไซเมอร์
  - ก. ฮิปโปแคมปัส (hippocampus)
  - ข. กีบสมองส่วนหน้า (frontal lobe)
  - ค. กีบสมองส่วนข้าง (parietal lobe)
  - ง. กีบสมองส่วนท้ายทอย (occipital lobe)
4. ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใดในพลาสมาที่มีความจำเพาะสูงที่สุดต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์
  - ก. NfL
  - ข. t-tau
  - ค. A $\beta$ <sub>40</sub>
  - ง. p-tau217
5. แนวทางการแพทย์ยุคใหม่ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ให้ความสำคัญกับสิ่งใดเป็นหลัก
  - ก. การวินิจฉัยด้วยการตรวจหลังเสียชีวิต
  - ข. การทดสอบความจำด้วยแบบสอบถามเท่านั้น
  - ค. การใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพและการถ่ายภาพสมอง
  - ง. การสังเกตอาการทางพฤติกรรมเพียงอย่างเดียว

เฉลย: 1:ข ; 2:ค ; 3:ก ; 4:ง ; 5:ค

## บรรณานุกรม

- (1) Scheltens, P.; De Strooper, B.; Kivipelto, M.; Holstege, H.; Chételat, G.; Teunissen, C. E.; Cummings, J.; van der Flier, W. M. Alzheimer's disease. *Lancet* **2021**, *397* (10284), 1577-1590.
- (2) Assal, F. History of Dementia. *Front Neurol Neurosci* **2019**, *44* (5), 118-126.
- (3) Trejo-Lopez, J. A.; Yachnis, A. T.; Prokop, S. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* **2022**, *19* (1), 173-185.
- (4) Thakor, V. S.; Tyagi, A.; Lee, J. M., Jr.; Coffman, F.; Mittal, R. Alois Alzheimer (1864-1915): the father of modern dementia research and the discovery of Alzheimer's disease. *Cureus* **2024**, *16* (10), e71731.
- (5) Reith, W.; Mühl-Benninghaus, R. [Differential diagnostics of dementia type diseases]. *Radiologe* **2015**, *55* (5), 378-385.
- (6) Tahami Monfared, A. A.; Byrnes, M. J.; White, L. A.; Zhang, Q. Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression. *Neurol Ther* **2022**, *11* (2), 553-569.
- (7) Iwatsubo, T.; Sperling, R. A.; Algeciras-Schimnich, A.; Arai, H.; Barron, A. M.; Benzinger, T. L. S.; Carrillo, M. C.; Chen, C.; Choi, S. H.; Fontana, I. C.; et al. Modernizing diagnosis of Alzheimer's disease: A review of global trends and Asia-specific perspectives. *Alzheimers Dement* **2025**, *21* (8), e70536.
- (8) วัฒนา ชยธวัช, รัชณี หาญสมสกุล. การพยากรณ์จำนวนผู้ป่วยในด้วยโรคสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ในประเทศไทย. *J Commun Public Health* **2024**, *10* (4), 74-85.
- (9) Grabher, B. J. Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family. *J Nucl Med Technol* **2018**, *46* (4), 335-340.
- (10) Zhang, N.; Chai, S.; Wang, J. Assessing and projecting the global impacts of Alzheimer's disease. *Front Public Health* **2024**, *12* (2), 1453489.
- (11) Chen, S.; Cao, Z.; Nandi, A.; Counts, N.; Jiao, L.; Prettnner, K.; Kuhn, M.; Seligman, B.; Tortorice, D.; Vigo, D.; et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories. *The Lancet Global Health* **2024**, *12* (9), e1534-e1543.

- (12) Zhang, X. X.; Tian, Y.; Wang, Z. T.; Ma, Y. H.; Tan, L.; Yu, J. T. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis* **2021**, *8* (3), 313-321.
- (13) Krishnamurthy, H. K.; Jayaraman, V.; Krishna, K.; Wang, T.; Bei, K.; Chandalath, C.; Rajasekaran, J. J. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* **2025**, *104* (6), 102599.
- (14) Therriault, J.; Schindler, S. E.; Salvadó, G.; Pascoal, T. A.; Benedet, A. L.; Ashton, N. J.; Karikari, T. K.; Apostolova, L.; Murray, M. E.; Verberk, I.; et al. Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications. *Nat Rev Neurol* **2024**, *20* (4), 232-244.
- (15) Atri, A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am* **2019**, *103* (2), 263-293.
- (16) Day, G. S. Diagnosing Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn)* **2024**, *30* (6), 1584-1613.
- (17) Porsteinsson, A. P.; Isaacson, R. S.; Knox, S.; Sabbagh, M. N.; Rubino, I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* **2021**, *8* (3), 371-386.
- (18) Weintraub, S. Neuropsychological assessment in dementia diagnosis. *Continuum (Minneap Minn)* **2022**, *28* (3), 781-799.
- (19) Altuna-Azkargorta, M.; Mendioroz-Iriarte, M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurologia (Engl Ed)* **2021**, *36* (9), 704-710.
- (20) Whitwell, J. L. Alzheimer's disease neuroimaging. *Curr Opin Neurol* **2018**, *31* (4), 396-404.
- (21) Passeri, E.; Elkhoury, K.; Morsink, M.; Broersen, K.; Linder, M.; Tamayol, A.; Malaplate, C.; Yen, F. T.; Arab-Tehrany, E. Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations. *Int J Mol Sci* **2022**, *23* (22), 42-57.



# บทที่ 4

## พยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์

### บทนำ

หัวใจสำคัญของการทำความเข้าใจโรคอัลไซเมอร์อยู่ที่ “ทฤษฎีโปรตีนผิดปกติ” ซึ่งประกอบด้วย สมมติฐานหลัก 2 ประการ ได้แก่ **สมมติฐานอะไมลอยด์ (amyloid cascade hypothesis)** และ **สมมติฐานเทา (tauopathy hypothesis)** ทั้งสองทฤษฎีอธิบายว่า ความผิดปกติในการสร้าง โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) และโปรตีนเทา (tau protein) เป็นจุดเริ่มต้นของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพในสมอง โดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จะค่อย ๆ จับตัวเป็นก้อนระหว่างเซลล์ประสาท เรียกว่า คราบหรือก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid beta plaque) ส่วนโปรตีนเทาที่ผิดปกติจะรวมตัวเป็นเส้นใยภายในเซลล์ เรียกว่า นิวโรไฟบริลลารี แทงเกิลส์ (neurofibrillary tangles)

เมื่อโปรตีนผิดปกติเริ่มสะสมมากขึ้น สมองจะตอบสนองด้วยการกระตุ้นกลไกป้องกันตนเอง ทั้งในระดับเซลล์ประสาท (neuron) และเซลล์เกลีย (glial cell) แต่กลไกดังกล่าวกลับกลายเป็นดาบสองคม เพราะเมื่อเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจะนำไปสู่ความผิดปกติของการทำงานของเซลล์ ร่วมกับ ความเสียหายของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier, BBB) ซึ่งเป็นจุดเปลี่ยนสำคัญที่ทำให้สมองสูญเสียสมดุลภายใน

ในขณะเดียวกัน ระบบกำจัดของเสียภายในสมอง ทั้งในระดับเซลล์ เช่น ระบบออโตฟาจี (autophagy) และในระดับโครงสร้าง เช่น ระบบไกลมฟาทิก (glymphatic system) ก็เริ่มเสื่อมประสิทธิภาพ ส่งผลให้โปรตีนผิดปกติไม่สามารถถูกกำจัดออกได้อย่างเหมาะสม การสะสมที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจึงยิ่งเร่งให้กระบวนการเสื่อมของสมองดำเนินไปอย่างรวดเร็ว

ดังนั้น ในบทนี้จะนำเสนอภาพรวมของลำดับเหตุการณ์เหล่านี้อย่างเป็นระบบในแต่ละทฤษฎีเพื่อปูพื้นฐานให้ผู้อ่านเข้าใจกลไกสำคัญที่อยู่เบื้องหลังการเสื่อมของสมองในโรคอัลไซเมอร์ ก่อนที่จะเข้าสู่รายละเอียดของกลไกเชิงลึกในระดับเซลล์ในบทถัดไป

## 1. สมมติฐานอะไมลอยด์ในโรคอัลไซเมอร์ (amyloid cascade hypothesis)

ทฤษฎีอะไมลอยด์เป็นแนวคิดสำคัญแรกที่ใช้อธิบายจุดเริ่มต้นของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์ โดยเสนอว่าการสร้างและการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า เป็นปัจจัยหลักที่กระตุ้นให้เกิดการเสื่อมของสมอง ทั้งในด้านโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ประสาทก่อนนำไปสู่ความบกพร่องของการเรียนรู้และความจำ การทำความเข้าใจลำดับเหตุการณ์ตั้งแต่ภาวะปกติจนถึงการสร้างและสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า จึงเป็นพื้นฐานสำคัญในการอธิบายกลไกของสมมติฐานนี้ ซึ่งสามารถจำแนกได้ตามหัวข้อต่อไปนี้<sup>1, 2</sup>

### 1.1 การทำงานของโปรตีนตั้งต้นอะไมลอยด์ (function of amyloid precursor protein)

โปรตีนตั้งต้นอะไมลอยด์หรืออะไมลอยด์ 프리เคอร์เซอร์โปรตีน (amyloid precursor protein, APP) เป็นโปรตีนชนิดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane protein) ที่สังเคราะห์ขึ้นในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum, ER) และผ่านการตกแต่งในกอลจิแอปพาราตัส (Golgi apparatus) ก่อนถูกลำเลียงไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (neuronal membrane) เพื่อทำหน้าที่เป็นองค์ประกอบโครงสร้างของไซแนปส์ (synaptic structural component) และควบคุมการยึดเกาะระหว่างเซลล์ประสาท (cell adhesion molecule) ซึ่งช่วยให้เกิดการเชื่อมต่อและคงความเสถียรของโครงสร้างไซแนปส์ (synaptic stability) (ภาพที่ 4.1)

ในเชิงโครงสร้าง โปรตีน APP ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก ได้แก่

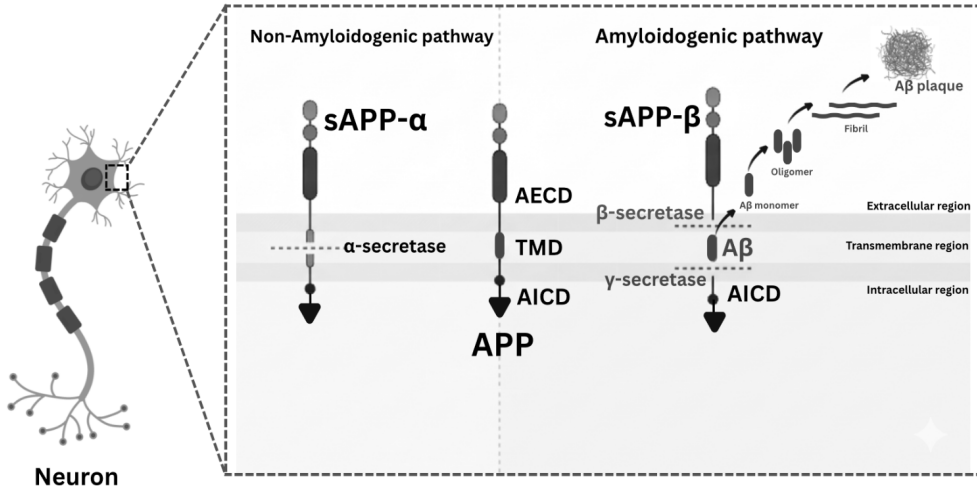
1. ส่วนยื่นนอกเซลล์ (APP extracellular domain, AECD) เป็นบริเวณที่ยื่นออกนอกเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะระหว่างเซลล์ (cell adhesion) และการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท (cell-to-cell signaling)

2. ส่วนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (Transmembrane domain, TMD) เป็นบริเวณสายพอลิเปปไทด์ (polypeptide) ที่ฝังอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท

3. ส่วนภายในเซลล์ (APP intracellular domain, AICD) เป็นบริเวณปลายด้านในของโปรตีน APP ทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling) และสามารถถูกตัดออกเป็นชิ้นส่วนที่เรียกว่า APP intracellular domain (AICD) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ประสาท

ภายใต้ภาวะปกติ (Non-amyloidogenic pathway) โปรตีน APP จะถูกตัดโดยเอนไซม์อัลฟาซีเครเตส ( $\alpha$ -secretase) ที่ตำแหน่งส่วนยื่นนอกเซลล์ เกิดเป็นชิ้นส่วนโปรตีนชนิดละลายน้ำ เรียกว่า sAPP- $\alpha$  (soluble APP- $\alpha$ ) ซึ่งหลุดออกมาในของเหลวระหว่างเซลล์และออกฤทธิ์ใน

ลักษณะของโมเลกุลส่งสัญญาณ (signaling molecule) เพื่อกระตุ้นการอยู่รอดของเซลล์ประสาท (neurotrophic effect) การงอกของแอกซอน (axon outgrowth) การสร้างไซแนปส์ใหม่ (synaptogenesis) และส่งเสริมการส่งสัญญาณกลูตาเมต (glutamatergic neurotransmission) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเรียนรู้และความจำ



ภาพที่ 4.1 กระบวนการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า

*Amyloid precursor protein (APP); APP extracellular domain (AEC); Transmembrane domain (TMD); APP intracellular domain (AICD); Soluble APP- $\alpha$  (sAPP- $\alpha$ ); Amyloid-beta ( $A\beta$ )*

## 1.2 กลไกการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า ( $A\beta$ generation)

เมื่อสภาวะสมดุลของการตัดโปรตีน APP เปลี่ยนแปลงไป เช่น จากอายุที่เพิ่มขึ้น ภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) การอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) หรือการกลายพันธุ์ของยีน APP, PSEN1 หรือ PSEN2 จะทำให้เส้นทางการตัดโปรตีน APP เปลี่ยนไปสู่แบบ “อะไมลอยด์โตเจนิค (amyloidogenic pathway)”

ในกระบวนการนี้ เอนไซม์เบต้าซีเครเทส ( $\beta$ -secretase หรือ BACE1) จะเป็นเอนไซม์ตัวแรกที่เข้ามาตัดโปรตีน APP ที่ตำแหน่งส่วนยื่นนอกเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท โดยจุดที่เอนไซม์เบต้าซีเครเทสตัดจะอยู่ที่ปลายส่วนต้นของโดเมนอะไมลอยด์ เบต้า (N-terminal of amyloid- $\beta$  domain) ซึ่งแตกต่างจากเอนไซม์อัลฟาซีเครเทสที่ตัดภายในโดเมนดังกล่าว ดังนั้น การตัดโดยเอนไซม์เบต้าซีเครเทสจึงไม่ทำลายลำดับกรดอะมิโนของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และทำให้สามารถสร้างเปปไทด์อะไมลอยด์ เบต้า ได้ในขั้นต่อมา (ภาพที่ 4.1)

ผลจากการตัดนี้ จะเกิดขึ้นส่วนโปรตีนที่ละลายน้ำ เรียกว่า sAPP- $\beta$  (soluble APP- $\beta$ ) หลุดออกไปนอกเซลล์ ขณะที่ส่วนที่เหลือจะถูกเอนไซม์แกมมาซีเครเทส ( $\gamma$ -secretase) เข้ามาตัดซ้ำอีกครั้งภายในบริเวณที่ฝังอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane domain) ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ 2 ส่วน คือ เปปไทด์อะไมลอยด์ เบต้า ( $A\beta$  peptide) ที่จะหลุดออกไปนอกเซลล์ และชิ้นส่วนภายในเซลล์ที่เรียกว่า APP intracellular domain (AICD)

สำหรับเปปไทด์อะไมลอยด์ เบต้า ที่ได้จากการตัดโปรตีน APP จะมีความยาวต่างกัน โดยทั่วไปคือ เปปไทด์อะไมลอยด์ เบต้า ขนาด 40 อะมิโน ( $A\beta_{40}$ ) และ  $A\beta_{42}$  โดยชนิด  $A\beta_{40}$  มีแนวโน้มอยู่ในของเหลวภายนอกเซลล์และถูกกำจัดได้ง่ายกว่า ส่วน  $A\beta_{42}$  ซึ่งมีขนาดยาวกว่าสองกรดอะมิโน จะมีคุณสมบัติไม่เสถียรและจับตัวกันได้ง่าย (aggregation-prone) จึงมักเป็นชนิดที่ก่อให้เกิดการตกตะกอนในสมองและมีความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาทมากที่สุด

### 1.3 การรวมตัวและการสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า ( $A\beta$ aggregation and deposition)

เมื่ออะไมลอยด์ เบต้า ถูกสร้างขึ้น กระบวนการสำคัญต่อมาคือ “การรวมตัวและการตกตะกอน” ของเปปไทด์ชนิดนี้รอบเซลล์ประสาท ซึ่งเป็นหัวใจสำคัญของสมมติฐานอะไมลอยด์ โดยในระยะเริ่มต้น เปปไทด์อะไมลอยด์ เบต้า ที่เพิ่งถูกสร้างขึ้นจะอยู่ในรูปมอโนเมอร์ (monomeric  $A\beta$ ) ซึ่งละลายน้ำได้และมีโครงสร้างไม่เสถียรวางตัวรอบเซลล์ประสาท มอโนเมอร์เหล่านี้สามารถรวมตัวกันอย่างหลวม ๆ เกิดเป็นกลุ่มขนาดเล็ก เรียกว่า โอลิโกเมอร์ (oligomeric  $A\beta$ ) ซึ่งมีหลายขนาดขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมทางเคมี เช่น ค่าความเป็นกรดต่าง (pH) อุณหภูมิ และความเข้มข้นของไอออนโลหะที่จับกับเปปไทด์ เช่น คอปเปอร์ไอออนหรือทองแดง ( $Cu^{2+}$ ) และเหล็กไอออน ( $Fe^{3+}$ )

เมื่อเวลาผ่านไป โอลิโกเมอร์จะค่อย ๆ จัดเรียงตัวใหม่ในลักษณะโครงสร้างแผ่นเบต้า ( $\beta$ -sheet structure) ซึ่งมีแรงยึดเหนี่ยวระหว่างสายเปปไทด์สูง ทำให้เกิดกระบวนการ “นิวเคลียชัน (nucleation)” หรือจุดเริ่มต้นของการเกิดเส้นใย จากนั้นโมเลกุลอะไมลอยด์ เบต้า เพิ่มเติมจะเข้ามาเกาะต่อเนื่องจากจุดนิวเคลียส ทำให้เส้นใยเติบโตยาวขึ้นจนกลายเป็นโปรโตไฟบริล (protofibril) และในที่สุดจะกลายเป็นไฟบริล (fibrillar  $A\beta$ ) ที่มีโครงสร้างเป็นแท่งเกลียว (cross- $\beta$  fibril) ซึ่งมีคุณสมบัติแข็งแรงและทนต่อการย่อยสลายจากเอนไซม์มากขึ้น

ไฟบริลเหล่านี้จะสะสมต่อเนื่องและรวมตัวแน่นในช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท (extracellular space) ก่อตัวเป็นก้อนโปรตีนที่เรียกว่า อะไมลอยด์ เบต้า พลาค (amyloid beta plaque) ซึ่งมักพบในบริเวณเปลือกสมอง (cerebral cortex) และฮิปโปแคมปัส (hippocampus)

โดยการตกตะกอนของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า มักเริ่มเกิดขึ้นบริเวณรอบหลอดเลือดฝอย (perivascular deposition) ก่อนแพร่กระจายเข้าสู่เนื้อสมองชั้นลึก

สิ่งสำคัญพบว่า การสะสมของก้อนโปรตีนเหล่านี้มักถูกล้อมรอบและมีปฏิสัมพันธ์กับ ส่วนประกอบของสารเชื่อมเนื้อเยื่อนอกเซลล์ (extracellular matrix) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ไกลโคซามิโนไกลแคน (glycosaminoglycans, GAGs) ซึ่งจะยิ่งช่วยเพิ่มความเสถียรและความคงตัวของ โครงสร้างก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า อย่างมาก ทำให้สามารถต้านทานการย่อยสลายจาก เอนไซม์ได้ดี จึงนำไปสู่การสะสมและคงอยู่ในเนื้อเยื่อสมองได้เป็นเวลานาน

#### 1.4 เซลล์เกลียกับการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า (Glial cell in amyloidogenesis)

แม้ว่ากระบวนการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จะเกิดขึ้นภายในเซลล์ประสาทเป็นหลัก แต่เซลล์เกลีย (glial cells) โดยเฉพาะไมโครเกลีย (microglia) และแอสโตรไซต์ (astrocyte) ก็มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมการสร้างและการสะสมของโปรตีนชนิดนี้ทั้งทางตรงและทางอ้อม<sup>3-5</sup>

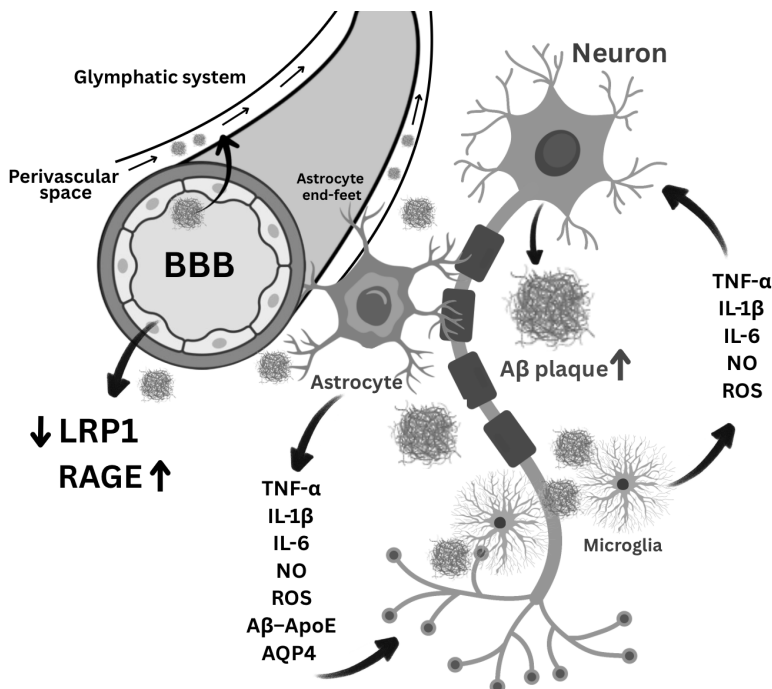
ในภาวะที่สมองอยู่ในสภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) หรือการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) เซลล์ไมโครเกลียจะถูกกระตุ้นให้ตอบสนองโดยการหลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) หลายชนิด เช่น ทูเมอร์ เนโครซิส แฟกเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคิน-1 เบต้า (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) และ อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6, IL-6) โดยไซโตไคน์เหล่านี้มีผลโดยตรงต่อเซลล์ประสาท ในการกระตุ้นการแสดงออกของเอนไซม์เบต้าซีเครเทสให้เพิ่มขึ้น ซึ่งนำไปสู่การตัดโปรตีน APP และเพิ่มการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า ในที่สุด (ภาพที่ 4.2)

นอกจากนี้ เซลล์ไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ที่ถูกกระตุ้นยังสามารถผลิตไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) และอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ทำให้เกิดการออกซิเดชัน (oxidation) ของโปรตีนและไขมันบนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทส่งผลให้โปรตีน APP มีความไวต่อการถูกตัดโดยเอนไซม์เบต้าซีเครเทสมากยิ่งขึ้น

นอกจากการตอบสนองของไมโครเกลียที่ส่งผลต่อการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ภายในเซลล์ประสาทแล้ว ปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งที่มีบทบาทต่อการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในช่องว่างระหว่างเซลล์ คือ ความผิดปกติของโปรตีนอะโพลีโพรตีนอี (apolipoprotein E, ApoE) ซึ่งเป็นโปรตีนลำเลียงไขมันที่สร้างขึ้นจากเซลล์แอสโตรไซต์และไมโครเกลียในสมอง ซึ่งภายใต้สภาวะปกติ ApoE ทำหน้าที่จับกับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ให้เกิดเป็นคอมเพล็กซ์ อะไมลอยด์ เบต้า อะโพลี (A $\beta$ -ApoE complex) ก่อนขนส่งออกจากสมองเข้าสู่กระแสเลือดผ่าน ตัวรับแอลอาร์พี-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1) ซึ่งอยู่บน

เซลล์บุโพรงหลอดเลือดของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (brain endothelial cell of blood-brain barrier, BBB)

อย่างไรก็ตาม โปรตีน ApoE มีอยู่หลายไอโซฟอร์ม (isoform) ได้แก่ ApoE2, ApoE3 และ ApoE4 ซึ่งแต่ละไอโซฟอร์มมีคุณสมบัติแตกต่างกันอย่างมาก โดยเฉพาะ ApoE4 ที่ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมสำคัญของโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากโครงสร้างของโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงจากการแทนที่กรดอะมิโนในตำแหน่งอาร์จินีน-112 (Arg112) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการจัดเรียงโดเมน (domain interaction) และลดความเสถียรในการจับกับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (A $\beta$ -binding affinity) รวมทั้งความสามารถในการจับกับตัวรับ LRP1 ได้ลดลง ผลลัพธ์คือ A $\beta$ -ApoE complex ไม่สามารถถูกขนส่งออกจากสมองได้อย่างมีประสิทธิภาพ เกิดการตกค้างและสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในเนื้อสมองเพิ่มขึ้น ซึ่งกลายเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดการก่อตัวของก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และกระตุ้นการอักเสบของเซลล์เกลียในระยะยาว



ภาพที่ 4.2 บทบาทของเซลล์เกลีย ตัวกั้นระหว่างเลือดและสมองและไกลมฟาทิก

ต่อการสร้างและการสะสมอะไมลอยด์ เบต้า

*Amyloid beta (A $\beta$ ); Apolipoprotein E (ApoE); Aquaporin-4 (AQP4); A $\beta$ -ApoE complex (A $\beta$ -ApoE); Blood-brain barrier (BBB); Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); Interleukin-6 (IL-6); Nitric oxide (NO); Reactive oxygen species (ROS); Receptor for advanced glycation end products (RAGE); Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1); Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*

## 1.5 ตัวกันระหว่างเลือดกับสมองกับการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า (blood-brain barrier in amyloidogenesis)

ตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง ไม่เพียงทำหน้าที่เป็นเกราะป้องกันการแลกเปลี่ยนสารระหว่างเลือดและสมอง แต่ยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ภายในสมองโดยตรง กลไกนี้อาศัยการทำงานของตัวรับเฉพาะบนเซลล์บุโพรงหลอดเลือดสมอง (brain endothelial cells) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า เข้าและออกจากสมองอย่างสมดุล<sup>6</sup>

ในภาวะปกติ การขนส่งโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ออกจากสมอง (efflux function) ดำเนินการผ่านตัวรับชนิด LRP1 ซึ่งอยู่บนเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง ตัวรับนี้ทำหน้าที่จับกับ Aβ-ApoE complex และลำเลียงออกสู่กระแสเลือดผ่านกระบวนการทรานส์ไซโทซิส (transcytosis) เพื่อรักษาสมดุลของระดับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในสมองให้เหมาะสม ในทางกลับกัน ตัวรับชนิดอาร์เอจีอี (receptor for advanced glycation end products, RAGE) ซึ่งอยู่บนเซลล์บุโพรงหลอดเลือดด้านที่หันเข้าสู่กระแสเลือด มีบทบาทตรงข้าม คือ ช่วยนำโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จากกระแสเลือดเข้าสู่สมอง (influx function) (ภาพที่ 4.2)

อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงหลายประการ เช่น อายุที่มากขึ้น ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การอักเสบระดับต่ำเรื้อรัง และระดับของ ApoE4 ที่สูง ล้วนกระตุ้นการแสดงออกของตัวรับชนิด RAGE และลดการทำงานของตัวรับชนิด LRP1 ผลลัพธ์คืออัตราการนำโปรตีนจากเลือดเข้าสู่สมองมีมากกว่าการขนส่งออก นำไปสู่การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในเนื้อสมองอย่างต่อเนื่อง

นอกจากนี้ ตัวรับชนิด RAGE ยังทำหน้าที่เป็นตัวรับส่งสัญญาณ (signaling receptor) ที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เอนไซม์เบต้าซีเครเทสและเอนไซม์แกมมาซีเครเทสภายในเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ซึ่งเร่งการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า บริเวณรอบผนังหลอดเลือด (cerebrovascular amyloidogenesis) ผลลัพธ์คือการก่อตัวของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า บริเวณรอบหลอดเลือดสมอง (perivascular deposition) ซึ่งเป็นลักษณะร่วมสำคัญในโรคอัลไซเมอร์

## 1.6 ระบบไกลมฟาทิกกับการสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า (glymphatic system in amyloidogenesis)

ระบบไกลมฟาทิก (glymphatic system) เป็นเครือข่ายที่ทำหน้าที่ระบายน้ำหล่อสมองไขสันหลังและของเสียภายในสมอง โดยอาศัยช่องว่างรอบหลอดเลือด (perivascular space) และปลายเท้าของแอสโตรไซต์ (astrocytic endfeet) (ภาพที่ 4.2) ซึ่งมีโปรตีนอควาพอริน-4 (aquaporin-4, AQP4) เป็นช่องทางหลักในการแลกเปลี่ยนน้ำและของเสีย กลไกนี้ทำหน้าที่ขจัด

โปรตีนที่ไม่ต้องการ เช่น โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ผิดปกติออกจากสมองในระหว่างการหลับพักผ่อน ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่การทำงานของระบบไกลมฟาคติที่มีประสิทธิภาพสูงสุด<sup>7</sup>

ในสถานะที่สมองเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด หรือมีการแสดงออกของ ApoE4 และภาวะการอักเสบเรื้อรัง การจัดเรียงตัวของโปรตีน AQP4 บนปลายเท้า แอสโทรไซต์จะผิดปกติ (AQP4 mislocalization) ทำให้การไหลเวียนของน้ำไขสันหลังและประสิทธิภาพในการขจัดโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จากสมองลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยการตอบสนองนี้มักเกิดขึ้นบริเวณเปลือกสมองส่วนหน้าผากและฮิปโปแคมปัส ซึ่งสัมพันธ์กับความจำเสื่อมในโรคอัลไซเมอร์

## 2. สมมติฐานเทาในโรคอัลไซเมอร์ (tauopathy hypothesis)

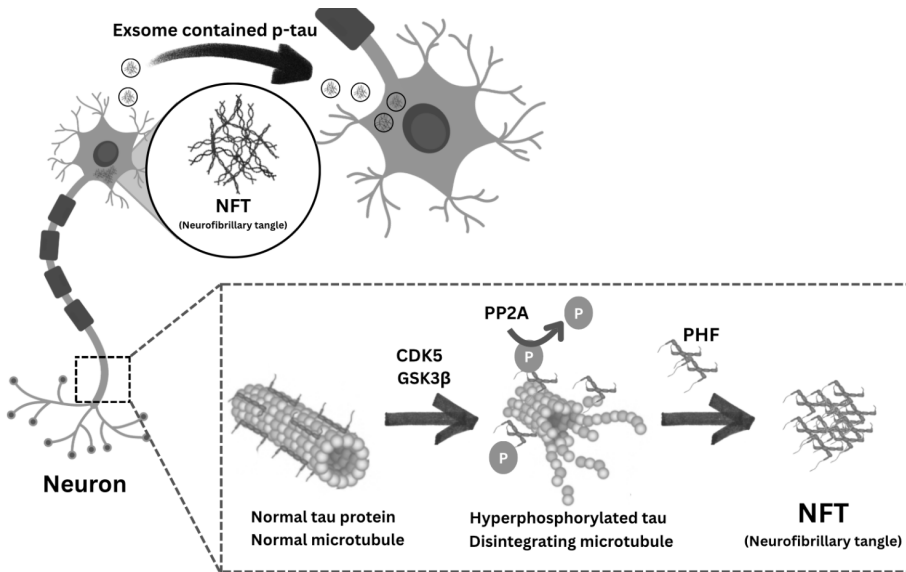
แม้ว่าสมมติฐานอะไมลอยด์จะอธิบายจุดเริ่มต้นของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์ แต่ระดับความรุนแรงของอาการและความเสื่อมของสมองกลับสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความผิดปกติของโปรตีนเทาภายในเซลล์ประสาท ดังนั้น สมมติฐานโปรตีนเทา (tau hypothesis) จึงเสนอว่าการฟอสโฟรีเลชันมากเกินไปของโปรตีนเทา (tau hyperphosphorylation) จะนำไปสู่การรวมตัวเป็นเส้นใยนิวโรไฟบริลลารี แทงเกิลส์ (neurofibrillary tangles, NFTs) ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ผลักดันให้โครงข่ายประสาทเสื่อมสลายลงอย่างต่อเนื่อง โดยมีสิ่งกระตุ้นจากโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และภาวะอักเสบเรื้อรังเป็นปัจจัยเร่งให้พยาธิสภาพนี้ดำเนินไปได้รวดเร็วยิ่งขึ้น<sup>8</sup>

### 2.1 บทบาทปกติของโปรตีนเทา (physiological function of tau)

โปรตีนเทา (tau protein; microtubule-associated protein tau, MAPT) เป็นโปรตีนที่จับกับไมโครทิวบูล (microtubule-binding protein) ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะในบริเวณแอกซอน (axon) ทำหน้าที่คงความเสถียรของโครงสร้างไมโครทิวบูล (microtubule stability) และมีบทบาทสนับสนุนการลำเลียงสารภายในแอกซอน (axonal transport) รวมทั้งการคงสภาพของไซแนปส์ (synaptic maintenance)

ภายใต้ภาวะปกติ โปรตีนเทาจะถูกฟอสโฟรีเลชันในระดับต่ำถึงปานกลางโดยเอนไซม์ไคเนส เช่น ไกลโคเจน ซินเทส ไคเนส 3 เบต้า (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ ) และ ไคคลิน ดีเพนเดนต์ ไคเนส 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) ซึ่งช่วยปรับแรงยึดเกาะระหว่างโปรตีนเทาและไมโครทิวบูลให้เหมาะสมกับการปรับโครงสร้างภายในเซลล์ ขณะเดียวกัน เอนไซม์ฟอสฟาเตส โดยเฉพาะโปรตีน ฟอสฟาเตส 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) จะทำหน้าที่กำจัดหมู่ฟอสเฟตออก (dephosphorylation) เพื่อให้โปรตีนเทากลับมาจับกับไมโครทิวบูลได้แน่นขึ้น วงจรฟอสโฟรีเลชันและดีฟอสโฟรีเลชันนี้เป็นกลไกสำคัญที่รักษาความสมดุลของการ “จับ-ปล่อย” ระหว่างเทาและไมโครทิวบูล ส่งผลให้ระบบขนส่งภายในแอกซอนทำงานได้

อย่างมีประสิทธิภาพและยืดหยุ่นต่อการเปลี่ยนแปลงของกิจกรรมประสาท ซึ่งถือเป็นพื้นฐานสำคัญของการคงรูปและการสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาทในสมองที่ปกติ (ภาพที่ 4.3)



ภาพที่ 4.3 บทบาทของโปรตีนเทาในภาวะปกติและผิดปกติ

*Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5); Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3β); Paired helical filaments (PHF); Protein phosphatase 2A (PP2A); Phosphorylation (P)*

## 2.2 กลไกการสร้างโปรตีนเทาผิดปกติ (pathological tau generation)

เมื่อสมดุลของการส่งสัญญาณภายในเซลล์ประสาทถูกรบกวน ไม่ว่าจะเกิดจากอายุที่มากขึ้น ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การอักเสบเรื้อรัง หรือการกระตุ้นโดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จะกระตุ้นให้เอนไซม์ไคเนสหลายชนิด เช่น GSK3β และ CDK5 ทำงานมากกว่าปกติ ส่งผลให้โปรตีนเทาถูกฟอสโฟรีเลชันมากเกินไป

การฟอสโฟรีเลชันที่มากเกินไปนี้ทำให้แรงยึดเหนี่ยวระหว่างเทาและไมโครทิวบูลลดลง โปรตีนเทาจึงหลุดออกจากโครงสร้างไมโครทิวบูลและเคลื่อนย้ายผิดตำแหน่งจากแอกซอนเข้าสู่ตัวเซลล์และเดนไดรต์ (somatodendritic mislocalization) การเปลี่ยนตำแหน่งนี้ทำให้เทาอยู่ในสภาพที่ไม่เสถียรและไวต่อการถูกตัดแปลงมากขึ้น

### 2.3 การรวมตัวและการแพร่กระจายของโปรตีนเทาที่ผิดปกติ (tau aggregation and propagation)

เมื่อโปรตีนเทาถูกฟอสโฟรีเลชันมากเกินไป โครงสร้างของเทาจะสูญเสียเสถียรภาพและรวมตัวกันได้ง่ายขึ้น เริ่มแรกโปรตีนเทาที่ผิดปกติจะจับกลุ่มเป็นโอลิโกเมอร์ขนาดเล็ก (oligomeric tau) ก่อนค่อย ๆ จัดเรียงเป็นเส้นใยคู่เกลียว (paired helical filaments, PHFs) และรวมตัวเป็นมวลหนาแน่นที่เรียกว่าเส้นใยโรไฟบริลลารี แทงเกิลส์ การก่อตัวของเส้นใยเหล่านี้ทำให้โครงสร้างไมโครทิวบูลเสื่อมสลาย การลำเลียงสารและสัญญาณไฟฟ้าภายในเซลล์ประสาทหยุดชะงัก สมดุลพลังงานภายในเซลล์ถูกรบกวน และนำไปสู่การตายของเซลล์ประสาท ซึ่งเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาสำคัญของโรคอัลไซเมอร์ (ภาพที่ 4.3)

นอกจากนี้ โปรตีนเทาที่ผิดปกติยังสามารถแพร่กระจายจากเซลล์หนึ่งไปยังอีกเซลล์หนึ่งในลักษณะคล้ายปริออน (prion-like propagation) โดยอาศัยถุงเอ็กโซโซม (exosome) หรือท่อขนาดนาโนเชื่อมระหว่างเซลล์ (tunneling nanotube) เป็นเส้นทางลำเลียง รวมทั้งสามารถจับกับเฮพาราแรน ซัลเฟต โปรตีโอไกลแคน (heparan sulfate proteoglycans, HSPGs) บนผิวเซลล์เพื่อถูกนำเข้าสู่เซลล์ประสาทข้างเคียง การแพร่กระจายนี้ทำให้ความเสียหายจากโปรตีนเทาลุกลามเป็นวงกว้างในสมองและสัมพันธ์กับการเสื่อมถอยของการเรียนรู้และความจำอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยอัลไซเมอร์<sup>9</sup>

### 2.4 เซลล์เกลียกับการสร้างโปรตีนเทาที่ผิดปกติ (glial cell and tauopathy)

ไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ เป็นเซลล์เกลียหลักที่มีบทบาทสำคัญในการขับเคลื่อนพยาธิสภาพของโปรตีนเทาให้ดำเนินไปอย่างรวดเร็วและรุนแรงขึ้น โดยเซลล์ทั้งสองชนิดจะชักนำการอักเสบในสมองผ่านการหลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบ เช่น IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ซึ่งมีผลกระตุ้นให้เอนไซม์ GSK3 $\beta$  และ CDK5 ในเซลล์ประสาททำงานเพิ่มขึ้น นำไปสู่การฟอสโฟรีเลชันของโปรตีนเทาอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ ไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ยังปล่อยอนุมูลอิสระและไนตริกออกไซด์ ซึ่งก่อให้เกิดความเสียหายต่อเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทและกระตุ้นการตัดแปลงของโปรตีนเทา (tau modification) ให้รวมตัวได้ง่ายขึ้น<sup>10</sup>

### 2.5 ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองกับการสร้างโปรตีนเทาที่ผิดปกติ (blood-brain barrier and tauopathy)

แม้ว่ากลไกความเสื่อมของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองจะส่งผลต่อการกำจัดโปรตีนผิดปกติ ทั้งอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาในลักษณะคล้ายคลึงกัน แต่ในกรณีของโปรตีนเทา

กลไกดังกล่าวมีลักษณะเฉพาะที่เชื่อมโยงกับการแพร่กระจายระหว่างเซลล์ (intercellular propagation)

ในสภาวะที่ ตัวกันระหว่างเลือดกับสมองเสื่อมหรือมีการอักเสบเรื้อรัง การแสดงออกของตัวรับชนิด LRP1 จะลดลง ขณะที่ตัวรับชนิด RAGE จะเพิ่มขึ้น ส่งผลให้สมดุลของการเคลื่อนย้ายโปรตีนเทาที่ผิดปกติเสียไป โปรตีนเทาบางส่วนที่อยู่ในกระแสเลือดอาจย้อนเข้าสู่สมองได้อีกครั้ง และเมื่อเข้าสู่เนื้อสมอง โปรตีนเทาที่ผิดปกติเหล่านี้สามารถกระตุ้นให้โปรตีนเทาปกติในเซลล์ประสาทเกิดการฟอสโฟรีเลชันตามคล้ายกระบวนการของปรีออน

นอกจากนี้ ความเสียหายของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองยังเปิดช่องให้โปรตีนในเลือด เช่น ไฟบริโนเจน (fibrinogen) และอิมมูโนโกลบูลิน (IgG) รั่วเข้าสู่สมอง กระตุ้นการทำงานของไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ให้หลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบ (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ซึ่งเร่งการฟอสโฟรีเลชันของโปรตีนเทาผ่านเอนไซม์ GSK3 $\beta$  และ CDK5 ในเซลล์ประสาท ผลลัพธ์คือไม่เพียงการสะสมของเทาที่ผิดปกติ แต่ยังรวมถึงการแพร่กระจายของพยาธิสภาพจากบริเวณหนึ่งไปสู่อีกบริเวณหนึ่งของสมอง เช่น จากฮิปโปแคมปัสสู่เปลือกสมองซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของภาวะสมองเสื่อมในโรคอัลไซเมอร์<sup>11</sup>

## 2.6 ระบบไกลมฟาทิกกับการสร้างโปรตีนเทาที่ผิดปกติ (glymphatic system and tauopathy)

ในโรคอัลไซเมอร์ ความบกพร่องของระบบไกลมฟาทิก เป็นปัจจัยสำคัญอีกชนิดที่ส่งเสริมการสะสมของโปรตีนเทาในสมองอย่างต่อเนื่อง โปรตีนเทาที่หลุดร่วออกนอกเซลล์ประสาทจากกระบวนการเสื่อม ปกติจะถูกชะล้างออกจากสมองผ่านการไหลเวียนของน้ำหล่อสมองไขสันหลังภายในช่องว่างรอบหลอดเลือดโดยอาศัยโปรตีน AQP4 ที่อยู่บนปลายเท้าแอสโตรไซต์

เมื่อเกิดภาวะอักเสบเรื้อรังหรือหลอดเลือดสมองเสื่อม แอสโตรไซต์จะเข้าสู่ภาวะตอบสนอง ทำให้โปรตีน AQP4 จัดเรียงตัวผิดตำแหน่ง ส่งผลให้ทิศทางและแรงขับของการไหลเวียนน้ำหล่อสมองไขสันหลังลดลง ความบกพร่องนี้ทำให้การกำจัดโปรตีนเทาออกเซลล์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้เทาสะสมในเนื้อสมองมากขึ้น

นอกจากนี้ การสะสมของโปรตีนเทาออกเซลล์ยังส่งผลย้อนกลับต่อระบบไกลมฟาทิกเอง โดยโปรตีนเทาที่ตกค้างสามารถจับกับโปรตีน AQP4 ทำให้การแลกเปลี่ยนน้ำและของเสียลดลงไปอีก เกิดเป็นวงจรป้อนกลับของการสะสมโปรตีนและการเสื่อมของระบบระบายน้ำในสมอง ขณะเดียวกันโปรตีนเทาที่สะสมอยู่รอบหลอดเลือดยังสามารถกระตุ้นไมโครเกลียให้หลั่งไซโตไคน์

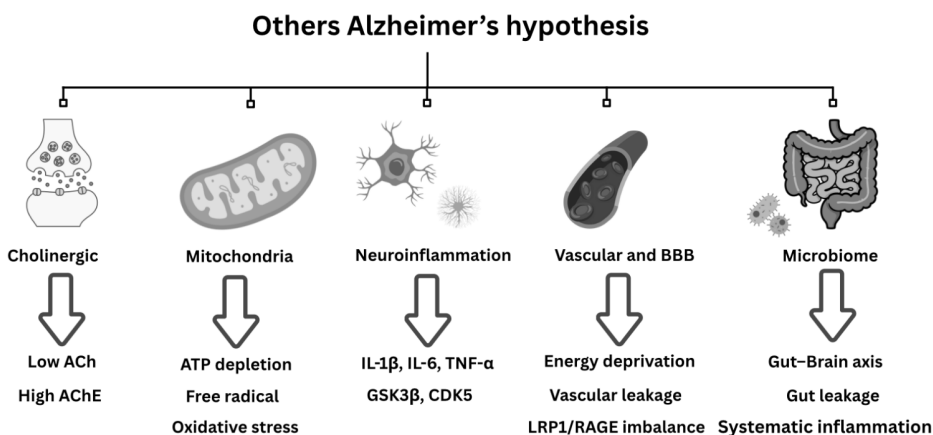
ก่อการอักเสบ ซึ่งยิ่งซ้ำเติมความผิดปกติของหลอดเลือดและแอสโทรไซต์ ทำให้กระบวนการแพร่กระจายของโปรตีนเทาไปยังบริเวณอื่นของสมองเกิดได้รวดเร็วยิ่งขึ้น<sup>12</sup>

### 3. สมมติฐานอื่น ๆ ของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์

แม้ว่าสมมติฐานอะไมลอยด์และสมมติฐานเทาจะเป็นแกนกลางของการอธิบายพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์ แต่ยังมีสมมติฐานอื่น ๆ ที่ช่วยขยายความเข้าใจถึงปัจจัยเสริม ซึ่งมีส่วนร่วมในการกระตุ้นหรือเร่งกระบวนการเสื่อมของสมอง โดยมีรายละเอียด ดังนี้

#### 3.1 สมมติฐานโคลิเนอร์จิก (Cholinergic hypothesis)

สมมติฐานนี้เสนอว่าการเสื่อมของเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic neurons) โดยเฉพาะในบริเวณนิวเคลียสเบซาลิสออฟเมย์เนอร์ต (nucleus basalis of Meynert) ซึ่งเป็นศูนย์กลางของการส่งสัญญาณอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ไปยังเปลือกสมองและฮิปโปแคมปัส มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมในโรคอัลไซเมอร์<sup>13</sup>



ภาพที่ 4.4 สมมติฐานอื่น ๆ ของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์

ภายใต้สภาวะปกติ เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกจะสังเคราะห์อะเซทิลโคลีนจากโคลีนและอะเซทิลโคเอ (acetyl-CoA) โดยอาศัยเอนไซม์โคลีนอะเซทิลทรานสเฟอเรส (choline acetyltransferase, ChAT) จากนั้นอะเซทิลโคลีนจะถูกเก็บในถุงบรรจุสารสื่อประสาท (synaptic vesicles) และปลดปล่อยออกสู่ช่องว่างไซแนปส์ (synaptic cleft) เพื่อจับกับตัวรับชนิดมัสคารินิก (muscarinic receptor) และนิโคตินิก (nicotinic receptor) บนเซลล์เป้าหมาย ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ การใส่ใจ และการคงรูปของความจำ (memory consolidation) (ภาพที่ 4.4)

ในโรคอัลไซเมอร์ การสะสมโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทา จะกระตุ้นให้ระดับเอนไซม์โคลีนอะเซทิลทรานสเฟอเรสลดลง การสังเคราะห์อะเซทิลโคลีนจึงลดลงตามไปด้วย ขณะเดียวกันเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรส (acetylcholinesterase, AChE) ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายอะเซทิลโคลีนในช่องว่างไซแนปส์กลับมีการทำงานเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณสารสื่อประสาทนี้ในไซแนปส์ลดลงอย่างรวดเร็ว

ผลที่ตามมาคือ การส่งสัญญาณในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมองถูกบั่นทอน กระบวนการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ (long-term potentiation, LTP) ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเรียนรู้และความจำลดลง ความสามารถในการประมวลผลข้อมูลใหม่ (encoding) และการเรียกคืนความจำ (retrieval) เสื่อมถอย ผู้ป่วยจึงแสดงอาการหลงลืม ความสนใจลดลง และความสามารถทางปัญญาลดลงอย่างต่อเนื่อง

โดยสรุป สมมติฐานโคลีนอร์จิกสะท้อนว่า “การสูญเสียอะเซทิลโคลีน” เป็นจุดเปลี่ยนสำคัญของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์ และเป็นพื้นฐานให้เกิดการพัฒนาในในกลุ่มต้านเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรส เช่น donepezil, rivastigmine และ galantamine เพื่อเพิ่มระดับอะเซทิลโคลีนและฟื้นฟูการทำงานของระบบประสาทด้านความจำ

### 3.2 สมมติฐานไมโทคอนเดรียและภาวะความเครียดออกซิเดชัน (Mitochondrial and oxidative stress hypothesis)

สมมติฐานนี้อธิบายว่าความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial dysfunction) เป็นจุดเริ่มต้นสำคัญของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์ โดยเฉพาะเมื่อไมโทคอนเดรียสูญเสียความสามารถในการสร้างพลังงานเอทีพี (ATP) ผ่านกระบวนการห่วงโซ่การหายใจระดับเซลล์ (mitochondrial respiratory chain) ความผิดปกตินี้ทำให้การถ่ายโอนอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรียไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้เกิดการรั่วไหลของอิเล็กตรอนและการสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ในปริมาณมากเกินไป<sup>14</sup>

อนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นจะโจมตีส่วนประกอบของเซลล์ เช่น ไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์ โปรตีน และสารพันธุกรรมของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial DNA, mtDNA) ทำให้การทำงานของไมโทคอนเดรียยิ่งเสื่อมลง ส่งผลให้เกิดการลดพลังงานภายในเซลล์ประสาทและเพิ่มภาวะความเครียดออกซิเดชันอย่างต่อเนื่อง (ภาพที่ 4.4)

ผลของภาวะนี้ส่งผลโดยตรงต่อการควบคุมโปรตีนหลักในโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทา โดยภาวะออกซิเดชันที่รุนแรงจะกระตุ้นการแสดงออกของ

เอนไซม์เบต้าซีเครเทสและแกมมาซีเครเทสส่งผลให้การสร้างอะไมลอยด์ เบต้า มีมากขึ้น ขณะเดียวกันอนุมูลอิสระยังทำให้โปรตีนเทาถูกฟอสโฟรีเลชันมากเกินไป

โดยสรุป สมมติฐานนี้ชี้ว่า “ไมโทคอนเดรียและอนุมูลอิสระคือหัวใจของความเสื่อมในโรคอัลไซเมอร์” เพราะเป็นทั้งแหล่งกำเนิดพลังงานและจุดเริ่มต้นของภาวะความเครียดออกซิเดชัน ซึ่งส่งผลต่อเนื่องไปถึงการสร้างและการสะสมของโปรตีนผิดปกติในสมองอย่างเป็นระบบ

### 3.3 สมมติฐานการอักเสบของสมอง (Neuroinflammatory hypothesis)

สมมติฐานนี้มุ่งเน้นบทบาทของเซลล์เกลีย โดยเฉพาะไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ ซึ่งเป็นกลไกหลักของภูมิคุ้มกันในระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า เริ่มสะสมในเนื้อสมอง เซลล์ไมโครเกลียจะถูกกระตุ้นให้อยู่ในภาวะตอบสนองและเริ่มหลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบ เช่น IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  พร้อมทั้งผลิตไนตริกออกไซด์และอนุมูลอิสระปริมาณมาก<sup>15</sup>

สารเหล่านี้แม้มีบทบาทในการกำจัดเศษโปรตีนและเซลล์ที่ตายแล้วในระยะต้น แต่เมื่อการกระตุ้นเกิดขึ้นต่อเนื่องจะเปลี่ยนจากกระบวนการป้องกันเป็นกระบวนการทำลาย ส่งผลให้เกิดการทำลายไซแนปส์และเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทโดยตรง ขณะเดียวกัน IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ยังสามารถกระตุ้นเอนไซม์ GSK3 $\beta$  และ CDK5 ภายในเซลล์ประสาทให้ทำงานมากขึ้น ซึ่งนำไปสู่การฟอสโฟรีเลชันของโปรตีนเทาและการสะสมของเทาที่ผิดปกติในไซโตพลาสซึม (ภาพที่ 4.4)

โดยสรุป สมมติฐานนี้ชี้ว่า “การอักเสบเรื้อรังเป็นกลไกหลักที่ขับเคลื่อนพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์” โดยไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ที่ถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องจะหลั่งสารก่อการอักเสบและอนุมูลอิสระ ซึ่งไม่เพียงทำลายไซแนปส์และโครงสร้างประสาทโดยตรง แต่ยังเร่ง การฟอสโฟรีเลชันของโปรตีนเทาและการสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า ให้เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง

### 3.4 สมมติฐานหลอดเลือดสมองและตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (Vascular and blood-brain barrier dysfunction hypothesis)

สมมติฐานนี้เสนอว่าความผิดปกติของหลอดเลือดสมองและการเสื่อมของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองเป็นปัจจัยสำคัญที่เร่งให้กระบวนการพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์ดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง<sup>16</sup>

ภาวะการไหลเวียนเลือดในสมองลดลง (cerebral hypoperfusion) ซึ่งอาจเกิดจากหลอดเลือดแข็งตัว (arteriosclerosis) หรือเส้นเลือดฝอยเสื่อม (microangiopathy) ทำให้การส่งออกซิเจนและกลูโคสสู่เนื้อสมองลดลง ส่งผลให้เซลล์ประสาทอยู่ในภาวะขาดพลังงานเรื้อรัง (chronic energy deprivation) และสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า เช่น เบต้าซีเครเทสให้เพิ่มขึ้น ขณะเดียวกัน ภาวะขาดเลือดยังกระตุ้น

ให้เซลล์บุโพรงหลอดเลือด หลังไซโตไคน์และโมเลกุลยึดเกาะ (adhesion molecules) ซึ่งส่งเสริมการอักเสบของสมองและความเสียหายต่อตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง

เมื่อตัวกันระหว่างเลือดกับสมองเสื่อมสภาพ โครงสร้างยึดเกาะระหว่างเซลล์บุโพรงหลอดเลือดจะถูกทำลาย ทำให้เกิดการรั่วซึมของโปรตีนในเลือด เช่น ไฟบริโนเจนและอิมมูโนโกลบูลิน เข้าสู่เนื้อสมอง โปรตีนเหล่านี้สามารถกระตุ้นไมโครเกลียให้หลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบและผลิตอนุมูลอิสระ ซึ่งเร่งให้การฟอสโฟริเลชันของโปรตีนเทาและการสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า เพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ การแสดงออกของตัวรับชนิด LRP1 ซึ่งมีหน้าที่ลำเลียงโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และเทาออกจากสมองจะลดลง ในขณะที่ตัวรับชนิด RAGE ซึ่งทำหน้าที่ลำเลียงโปรตีนจากเลือด เข้าสู่สมองกลับเพิ่มขึ้น ส่งผลให้สมดุลของการกำจัดโปรตีนผิดปกติเสียไป เกิดการสะสมของโปรตีนผิดปกติปริมาณสูงในสมองในที่สุด (ภาพที่ 4.4)

โดยสรุป สมมติฐานนี้ชี้ว่า “ความเสื่อมของระบบหลอดเลือดและตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง” เป็นจุดเร่งให้เกิดการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทา ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมของวงจรประสาทด้านความจำอย่างต่อเนื่อง

### 3.5 สมมติฐานไมโครไบโอมและการอักเสบจากระบบร่างกาย (Microbiome and systemic inflammation hypothesis)

สมมติฐานนี้เน้นบทบาทของแกนลำไส้และสมอง (gut-brain axis) ซึ่งเป็นเครือข่ายการสื่อสารระหว่างระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบเผาผลาญพลังงาน โดยงานวิจัยสมัยใหม่พบว่าความผิดปกติของจุลชีพในลำไส้ หรือภาวะเสียสมดุลของไมโครไบโอม (gut dysbiosis) อาจเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นกระบวนการอักเสบทั่วร่างกายและเร่งให้เกิดพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์<sup>17</sup> (ภาพที่ 4.4)

ภาวะความผิดปกติของจุลชีพในลำไส้ ทำให้แบคทีเรียก่อโรค (pathogenic bacteria) เพิ่มขึ้น ขณะที่แบคทีเรียที่เป็นประโยชน์ซึ่งผลิตกรดไขมันสายสั้น (short-chain fatty acids, SCFAs) ลดลง ส่งผลให้เยื่อลำไส้สูญเสียความหนาแน่นและเกิดภาวะลำไส้รั่ว (leaky gut) และเปิดช่องให้สารพิษจากแบคทีเรีย เช่น ลิโปโพลีแซ็กคาไรด์ (lipopolysaccharide, LPS) หรือส่วนประกอบของผนังแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) หลุดเข้าสู่กระแสเลือด

สารพิษจากแบคทีเรียเหล่านี้สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั่วร่างกายให้เกิดการอักเสบระดับต่ำแต่เรื้อรัง (chronic low-grade systemic inflammation) โดยผ่านตัวรับทอลล์ไลค์รีเซปเตอร์โฟร์ (Toll-like receptor 4, TLR4) บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน การอักเสบนี้มีผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจากไซโตไคน์ที่ถูกสร้างขึ้น เช่น IL-1 $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  สามารถ

ผ่านตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง พร้อมทั้งกระตุ้นให้เซลล์บุโพรงหลอดเลือดของสมองและไมโครเกลียผลิตไซโตไคน์เพิ่มขึ้นในสมอง ซึ่งนำไปสู่การสร้างและการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาตามลำดับ

โดยสรุป สมมติฐานนี้เสนอว่า “จุลชีพในลำไส้ร่วมสร้างการอักเสบในสมอง” ก่อนจะชักนำให้เกิดการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ผิดปกติตามลำดับ

## บทสรุป

พยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์เป็นกระบวนการซับซ้อนที่เกิดจากการรบกวนสมดุลของสมองในหลายระดับ โดยมีหัวใจของพยาธิกำเนิดอยู่ที่ความผิดปกติของโปรตีนสองชนิดหลัก ได้แก่ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทา ซึ่งถือเป็นแกนกลางทางความคิดของพยาธิกำเนิดที่เข้าใจกันมายาวนาน ในโรคนี้อ การสะสมของโปรตีนผิดปกติดังกล่าวก่อให้เกิดความเสียหายต่อไซแนปส์ การสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท และการคงรูปของวงจรประสาท ส่งผลให้สมองสูญเสียความสามารถในการทำงานเชิงรับรู้และความจำอย่างต่อเนื่อง

ขณะเดียวกัน กลไกจากระบบอื่น ๆ เช่น สมมติฐานโคลิเนอร์จิกชี้ให้เห็นถึงการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่สร้างอะเซทิลโคลีนซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อความจำ ส่วนสมมติฐานไมโทคอนเดรียอธิบายว่าความบกพร่องของการสร้างพลังงานและภาวะความเครียดออกซิเดชันเป็นตัวเร่งให้โปรตีนผิดปกติเพิ่มจำนวนอย่างต่อเนื่อง ด้านสมมติฐานการอักเสบของสมองและเซลล์เกลียแสดงให้เห็นว่าวงจรอักเสบจากไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ช่วยขยายขอบเขตความเสียหายไปทั่วสมอง

นอกจากนี้ ความเสื่อมของระบบหลอดเลือดและตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง รวมถึงภาวะเสียสมดุลของจุลชีพในลำไส้ยังเป็นปัจจัยภายนอกที่ซ้ำเติมให้สมองอยู่ในภาวะอักเสบเรื้อรังและลดประสิทธิภาพของการกำจัดของเสีย จึงเป็นกลไกเสริมที่เชื่อมโยงระหว่างร่างกายและสมอง

เมื่อกลไกทั้งหมดดำเนินไปพร้อมกัน สมองจะสูญเสียความสามารถในการรักษาเสถียรภาพของโครงสร้างประสาท การส่งสัญญาณประสาทจะถูกบั่นทอน และการสร้างไซแนปส์ใหม่จะลดลงอย่างต่อเนื่อง ผลลัพธ์สุดท้ายคือการสูญเสียหน้าที่ทางสติปัญญา การเรียนรู้ และความจำ ซึ่งปรากฏเป็นอาการทางคลินิกของโรคอัลไซเมอร์ในที่สุด

ดังนั้น กระบวนการทั้งหมดนี้จึงถือเป็นพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์ ที่ทำหน้าที่เป็น “จุดตั้งต้น” ของความเสื่อมในระดับเซลล์และวงจรประสาท ก่อนพัฒนาไปสู่ระยะต่าง ๆ ของโรคที่มีความรุนแรงเพิ่มขึ้นตามลำดับ ทั้งในด้านโครงสร้างและการทำงานของสมอง

## คำถามท้ายบท

1. ข้อใดอธิบายกลไกสำคัญของสมมติฐานอะไมลอยด์ได้ถูกต้องที่สุด
  - ก. การสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า มีเฉพาะในเซลล์แอสโตรไซต์
  - ข. การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ช่วยป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระในสมอง
  - ค. การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในสมองเป็นผลจากการลดลงของโปรตีน APP
  - ง. การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในช่องว่างระหว่างไซแนปส์เป็นจุดเริ่มต้นที่ทำให้เกิดการเสื่อมของไซแนปส์และการอักเสบของสมอง
2. ข้อใดกล่าวถึงกระบวนการสำคัญในสมมติฐานโปรตีนเทาได้ถูกต้อง
  - ก. โปรตีนเทาในภาวะปกติไม่เกี่ยวข้องกับไมโครทูบูล
  - ข. การรวมตัวของโปรตีนเทาช่วยเพิ่มการสร้างสารสื่อประสาทในสมอง
  - ค. โปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากเกินไปจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เบต้าซีเครเทส
  - ง. การฟอสโฟริเลชันมากเกินไปของโปรตีนเทาทำให้เกิดเส้นใยนิวโรไฟบริลลารี แทงเกิลส์
3. ข้อใดกล่าวถึงกระบวนการสำคัญในสมมติฐานโคลิเนอร์จิกได้ถูกต้อง
  - ก. การลดลงของอะเซทิลโคลีนทำให้การเรียนรู้คงที่
  - ข. การกระตุ้นตัวรับอะเซทิลโคลีนมากเกินไปทำให้เกิดภาวะพิษต่อเซลล์ประสาท
  - ค. การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเทอเรสส่งผลให้ความจำเพิ่มขึ้น
  - ง. การลดลงของอะเซทิลโคลีนทำให้การส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับความจำลดลง
4. กลไกใดสอดคล้องกับสมมติฐานไมโทคอนเดรียมากที่สุด
  - ก. การลดลงของอนุมูลอิสระช่วยเร่งการสร้างโปรตีนผิดปกติ
  - ข. ไมโทคอนเดรียทำงานมากเกินไปจะเพิ่มระดับพลังงานเอทีพี
  - ค. การทำงานผิดปกติของไมโทคอนเดรียทำให้เกิดอนุมูลมากขึ้น
  - ง. การเพิ่มจำนวนไมโทคอนเดรียทำให้การกำจัดอะไมลอยด์ เบต้า ดีขึ้น
5. ข้อใดเป็นลักษณะสำคัญที่เชื่อมโยงระบบหลอดเลือดกับพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์
  - ก. การขยายหลอดเลือดทำให้สมองไวต่อกลูตาเมตมากขึ้น
  - ข. การเพิ่มการไหลเวียนเลือดในสมองช่วยลดการสะสมของโปรตีนเทา
  - ค. การอักเสบของหลอดเลือดช่วยป้องกันการสะสมของโปรตีนผิดปกติ
  - ง. การเสื่อมของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองทำให้ไซโตไคน์จากเลือดรั่วเข้าสมอง

เฉลย: 1:ง ; 2:ง ; 3:ง ; 4:ค ; 5:ง

## บรรณานุกรม

- (1) Paroni, G.; Bisceglia, P.; Seripa, D. Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2019**, *68* (2), 493-510.
- (2) Castellani, R. J.; Plascencia-Villa, G.; Perry, G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. *Lab Invest* **2019**, *99* (7), 958-970.
- (3) Fiala, J. C. Mechanisms of amyloid plaque pathogenesis. *Acta Neuropathol* **2007**, *114* (6), 551-571.
- (4) Fagan, A. M.; Holtzman, D. M. Astrocyte lipoproteins, effects of apoE on neuronal function, and role of apoE in amyloid-beta deposition in vivo. *Microsc Res Tech* **2000**, *50* (4), 297-304.
- (5) Merighi, S.; Nigro, M.; Travagli, A.; Gessi, S. Microglia and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* **2022**, *23* (21), 130-142.
- (6) Zhang, Y. L.; Wang, J.; Zhang, Z. N.; Su, Q.; Guo, J. H. The relationship between amyloid-beta and brain capillary endothelial cells in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* **2022**, *17* (11), 2355-2363.
- (7) Jessen, N. A.; Munk, A. S.; Lundgaard, I.; Nedergaard, M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res* **2015**, *40* (12), 2583-2599.
- (8) Naseri, N. N.; Wang, H.; Guo, J.; Sharma, M.; Luo, W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **2019**, *705*, 183-194.
- (9) Gao, Y.; Tan, L.; Yu, J. T.; Tan, L. Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res* **2018**, *15* (3), 283-300.
- (10) Chen, Y.; Yu, Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation* **2023**, *20* (1), 165-176.
- (11) Zenaro, E.; Piacentino, G.; Constantin, G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* **2017**, *107*, 41-56.

- (12) Michalicova, A.; Majerova, P.; Kovac, A. Tau protein and its role in blood-brain barrier dysfunction. *Front Mol Neurosci* **2020**, *13* (7), 570045.
- (13) Chen, Z. R.; Huang, J. B.; Yang, S. L.; Hong, F. F. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules* **2022**, *27* (6), 390-402.
- (14) Miranda, S.; Opazo, C.; Larrondo, L. F.; Muñoz, F. J.; Ruiz, F.; Leighton, F.; Inestrosa, N. C. The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid beta-peptide in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* **2000**, *62* (6), 633-648.
- (15) Nichols, M. R.; St-Pierre, M. K.; Wendeln, A. C.; Makoni, N. J.; Gouwens, L. K.; Garrad, E. C.; Sohrabi, M.; Neher, J. J.; Tremblay, M. E.; Combs, C. K. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration. *J Neurochem* **2019**, *149* (5), 562-581.
- (16) Mehta, R. I.; Mehta, R. I. The vascular-immune hypothesis of Alzheimer's disease. *Biomedicines* **2023**, *11* (2), 1021-1042.
- (17) Bostanciklioğlu, M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol* **2019**, *127* (4), 954-967.



# บทที่ 5

## โรคอัลไซเมอร์ : การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม

### บทนำ

สมองเป็นอวัยวะที่มีความต้องการพลังงานสูงสุดของร่างกาย แม้จะมีน้ำหนักเพียงร้อยละ 2 ของน้ำหนักตัวทั้งหมด แต่กลับใช้พลังงานมากถึงร้อยละ 20–25 เพื่อรักษาการทำงานทางประสาทที่ซับซ้อน พลังงานเหล่านี้ถูกใช้ในการคงศักย์ไฟฟ้าของเซลล์ประสาท การสังเคราะห์สารสื่อประสาท และการรักษาเสถียรภาพของโครงสร้างไซแนปส์ ซึ่งเป็นพื้นฐานของการเรียนรู้และความจำ

ระบบพลังงานของสมองไม่ได้จำกัดอยู่เพียงในเซลล์ประสาทเท่านั้น แต่เป็นการทำงานร่วมกันอย่างละเอียดระหว่างเซลล์หลายชนิด ได้แก่ แอสโตรไซต์ (astrocyte) ไมโครเกลีย (microglia) โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendrocyte) และเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (endothelial cells) ในตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood–brain barrier, BBB) โดยทั้งหมดนี้ทำงานสอดคล้องประสานกันเพื่อรักษาสสมดุลพลังงานและสภาพแวดล้อมของสมองให้คงที่อยู่เสมอ

เมื่อสมดุลทางเมแทบอลิซึมนี้ถูกรบกวน ไม่ว่าจะจากการสะสมของโปรตีนผิดปกติ การอักเสบเรื้อรัง หรือการเสื่อมของระบบหลอดเลือด สมองจะสูญเสียความสามารถในการสร้างและใช้พลังงานอย่างมีประสิทธิภาพ กระบวนการนี้ไม่ได้ส่งผลต่อเซลล์ประสาทเพียงอย่างเดียว แต่ยังส่งผลต่อเซลล์ชนิดอื่น ๆ ในสมองด้วย ทำให้เกิดภาวะพร่องพลังงานที่ขยายเป็นวงกว้าง นำไปสู่การสร้างอนุมูลอิสระ และการอักเสบเรื้อรังที่ทำลายโครงสร้างสมองอย่างต่อเนื่อง

งานวิจัยหลายชิ้นยืนยันว่าความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมเกิดขึ้นตั้งแต่ระยะต้นของโรคก่อนอาการทางคลินิกจะปรากฏ โดยภาวะพร่องพลังงานของสมอง (brain hypometabolism) ถือเป็นสัญญาณเริ่มต้นของความเสื่อมที่กำลังก่อตัว บทนี้จึงมุ่งอธิบายการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมในสมอง ทั้งกลูโคส โปรตีน และไขมัน รวมถึงกลไกการชดเชยพลังงาน เพื่อให้เข้าใจว่าการสูญเสียสมดุลพลังงานคือรากฐานสำคัญของการเสื่อมในโรคอัลไซเมอร์

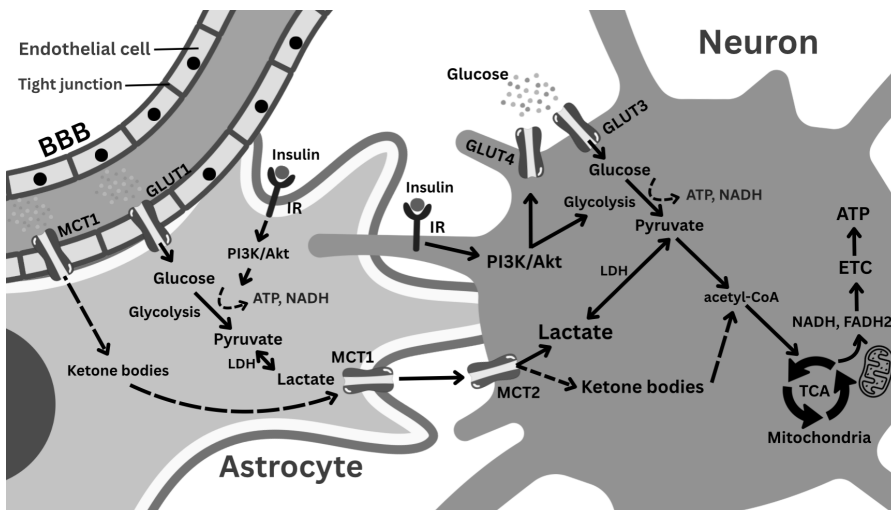
## 1. เมแทบอลิซึมของกลูโคสในโรคอัลไซเมอร์ (Glucose metabolism in Alzheimer's disease)

กลูโคส (glucose) เป็นแหล่งพลังงานหลักของสมอง ซึ่งถูกนำมาสร้างพลังงานมากถึงร้อยละ 20-25 ของพลังงานรวมทั้งร่างกาย โดยกลไกการเมแทบอลิซึมของกลูโคสในสมอง มีดังนี้<sup>1</sup>

### 1.1 การลำเลียงกลูโคสเข้าสู่สมองในสภาวะปกติ (Glucose uptake)

ในสภาวะปกติ กลูโคสจากกระแสเลือดจะเข้าสู่สมองผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง โดยอาศัยการทำงานของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 (glucose transporter type 1, GLUT1) ซึ่งอยู่บนเยื่อหุ้มของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด โดยกลูโคสที่ผ่านชั้นนี้จะถูกส่งต่อให้แอสโทรไซต์ผ่านโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 เช่นกัน จากนั้นแอสโทรไซต์จะเปลี่ยนกลูโคสบางส่วนเป็นแล็กเตต (lactate) เพื่อใช้เป็นพลังงานภายในและสำรองไว้ส่งต่อให้เซลล์ประสาทในช่วงที่สมองมีความต้องการพลังงานสูง (ภาพที่ 5.1)

กลูโคสที่เหลือจากการใช้ภายในแอสโทรไซต์จะกระจายเข้าสู่เซลล์ประสาทผ่านโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 3 (glucose transporter type 3, GLUT3) ซึ่งมีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดในสมอง กลไกนี้ทำให้เซลล์ประสาทได้รับกลูโคสอย่างต่อเนื่องเพื่อใช้ในกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) และการสร้างพลังงานในไมโทคอนเดรีย ซึ่งจำเป็นต่อการคงศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์และการทำงานของไซแนปส์อย่างมีประสิทธิภาพ



ภาพที่ 5.1 เมแทบอลิซึมของกลูโคสในสมอง

Adenosine triphosphate (ATP); Citric acid cycle (TCA); Electron transport chain (ETC); Flavin adenine dinucleotide (FADH<sub>2</sub>); Glucose transporter (GLUT); Insulin receptor (IR); Lactate dehydrogenase (LDH); Monocarboxylate transporter (MCT); Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH); Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt)

## 1.2 กระบวนการไกลโคไลซิส (Glycolysis)

กระบวนการไกลโคไลซิสในสมองเกิดขึ้นทั้งในเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์ โดยมีบทบาทร่วมกันในการสร้างพลังงานเพื่อรองรับการทำงานของวงจรประสาท กลูโคสที่เข้าสู่เซลล์จะถูกเปลี่ยนเป็นกลูโคส-6-ฟอสเฟต (glucose-6-phosphate) โดยเอนไซม์เฮกโซไคเนส (hexokinase) จากนั้นเข้าสู่กระบวนการไกลโคไลซิสในไซโทพลาซึม ซึ่งเป็นการสลายกลูโคสทีละขั้นตอนผ่านเอนไซม์หลายชนิด จนได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายคือไพรูเวต (pyruvate) พร้อมพลังงานระยะต้นในรูปอะดีโนซีนไตรฟอสเฟตหรือเอทีพี (adenosine triphosphate, ATP) และนิโคตินาไมด์ อะดีนีน ไดนิวคลีโอไทด์ แบบรีดิวซ์หรือเอ็นเอดีเอช (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)

ในแอสโตรไซต์ กระบวนการไกลโคไลซิสเป็นเส้นทางหลักในการผลิตพลังงาน โดยกลูโคสส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนเป็นแล็กเตต ผ่านเอนไซม์แล็กเตตดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase, LDH) แล็กเตตนี้จะถูกส่งออกผ่านโปรตีนตัวขนส่งโมโนคาร์บอกซิเลต (monocarboxylate transporter, MCT) ไปยังเซลล์ประสาท ซึ่งใช้เป็นเชื้อเพลิงสำหรับไมโทคอนเดรีย กระบวนการนี้เรียกว่า กลไกแล็กเตตชัตเทิลของแอสโตรไซต์และเซลล์ประสาท (astrocyte–neuron lactate shuttle) ซึ่งมีความสำคัญต่อการคงพลังงานในช่วงที่สมองมีกิจกรรมสูง เช่น การส่งสัญญาณประสาทหรือการเรียนรู้<sup>2</sup> (ภาพที่ 5.1, เส้นทึบ)

ในเซลล์ประสาทเอง กระบวนการไกลโคไลซิสเกิดขึ้นเช่นกัน แต่มีบทบาทรองจากการใช้แล็กเตตที่ได้รับจากแอสโตรไซต์ โดยไพรูเวตที่ได้จากทั้งกลูโคสและแล็กเตตจะถูกลำเลียงเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย เพื่อใช้ในวงจรกรดซิตริก (citric acid cycle หรือ TCA) และกระบวนการออกซิเดทีฟฟอสโฟรีเลชัน (oxidative phosphorylation) ต่อไป

## 1.3 วงจรกรดซิตริกและกระบวนการออกซิเดทีฟฟอสโฟรีเลชัน (Citric acid cycle and oxidative phosphorylation)

ไพรูเวตที่ได้จากกระบวนการไกลโคไลซิสจะถูกลำเลียงเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและเปลี่ยนเป็นอะซิติลโคเอนไซม์เอ (acetyl coenzyme A, acetyl-CoA) ซึ่งจะเข้าสู่วงจรกรดซิตริก (citric acid cycle หรือ Krebs cycle) ภายในเมทริกซ์ของไมโทคอนเดรีย กระบวนการนี้จะสร้างพลังงานในรูป NADH และฟลาเวิน อะดีนีน ไดนิวคลีโอไทด์ แบบรีดิวซ์ (flavin adenine dinucleotide, FADH<sub>2</sub>) จากนั้นอิเล็กตรอนจาก NADH และ FADH<sub>2</sub> จะถูกส่งต่อเข้าสู่ห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport chain, ETC) บนเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียชั้นใน (ภาพที่ 5.1, เส้นทึบ) ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนเชิงซ้อน 5 ชนิด ได้แก่

- ◆ **Complex I (NADH-ubiquinone oxidoreductase)** รับผิดชอบการนำอิเล็กตรอนจาก NADH และสูบโปรตอน ( $H^+$ ) ออกจากเมทริกซ์
- ◆ **Complex II (succinate dehydrogenase)** รับผิดชอบการนำอิเล็กตรอนจาก  $FADH_2$  และส่งต่อไปยังยูบิควิโนน (ubiquinone, CoQ)
- ◆ **Complex III (ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase)** ส่งอิเล็กตรอนไปยังไซโตโครมซี (cytochrome c)
- ◆ **Complex IV (cytochrome c oxidase)** ส่งอิเล็กตรอนไปยังออกซิเจนเพื่อสร้างน้ำ ซึ่งเป็นตัวรับอิเล็กตรอนสุดท้าย
- ◆ **Complex V (ATP synthase)** ใช้ความต่างศักย์โปรตอนที่เกิดขึ้นเพื่อเร่งการรวมตัวของ ADP กับฟอสเฟต (Pi) ให้เป็นพลังงาน ATP

ในเซลล์ประสาท ใช้กระบวนการนี้เป็นแหล่งพลังงานหลัก โดยสร้าง ATP ได้ประมาณ 36–38 โมเลกุลต่อกลูโคสหนึ่งโมเลกุล ซึ่งพลังงานดังกล่าวถูกใช้เพื่อรักษาศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ ควบคุมการส่งสัญญาณประสาท การสังเคราะห์โปรตีน และการคงโครงสร้างของไซแนปส์ ส่วนในแอสโตรไซต์ แม้จะมีกระบวนการดังกล่าวเช่นกัน แต่สัดส่วนการสร้างพลังงานจากไมโทคอนเดรียมีน้อยกว่า เนื่องจากแอสโตรไซต์ใช้กลไกไกลโคไลซิสเป็นหลักและทำหน้าที่สำรองแหล่งพลังงาน เล็กเทตให้แก่เซลล์ประสาท

#### 1.4 การควบคุมเมแทบอลิซึมของกลูโคสโดยสัญญาณอินซูลิน (Regulation of glucose metabolism by insulin signaling)

การทำงานของเมแทบอลิซึมกลูโคสในสมองไม่ได้อาศัยเพียงการลำเลียงและการสลายกลูโคสเท่านั้น แต่ยังอยู่ภายใต้การควบคุมของสัญญาณอินซูลิน (insulin signaling) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการประสานการลำเลียงกลูโคสและการใช้พลังงานในเซลล์สมอง โดยเฉพาะในเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์<sup>3</sup>

ในสภาวะปกติ อินซูลินจะจับกับตัวรับอินซูลิน (insulin receptor, IR) บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์บางส่วน ทำให้เกิดการกระตุ้นอินซูลิน รีเซพเตอร์ ซับสเตรต (insulin receptor substrate, IRS) และส่งสัญญาณต่อผ่านเส้นทางฟอสฟาตีลอิโนซิทอล 3-ไคเนส/โปรตีนไคเนสบี (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K pathway) ซึ่งเป็นเส้นทางหลักในการควบคุมการใช้กลูโคส โดยสัญญาณจาก Akt จะกระตุ้นการเคลื่อนย้ายของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) จากไซโทพลาซึมมายัง

เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท ทำให้การรับกลูโคสเข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ (ภาพที่ 5.1, เส้นทึบ)

นอกจากนี้ เส้นทาง PI3K/Akt ยังส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์สำคัญในกระบวนการผลิตพลังงาน ได้แก่ ฟอสโฟฟรุกโตโคไเนส-1 (phosphofructokinase-1, PFK-1) และไพรูเวตดีไฮโดรจีเนส (pyruvate dehydrogenase, PDH) ทำให้เกิดการเปลี่ยนกลูโคสเป็นไพรูเวตและการเข้าสู่วงจรกรดซิตริกเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง เพิ่มการสร้างพลังงาน ATP ภายในไมโทคอนเดรียของเซลล์ประสาท

### 1.5 การชดเชยพลังงานของสมองในสภาวะพร่องกลูโคส (Energy compensation under glucose-deficient conditions)

ในสภาวะที่สมองได้รับกลูโคสไม่เพียงพอหรือการส่งสัญญาณของอินซูลินลดลง ระบบประสาทจะมีกลไกชดเชยพลังงานเพื่อรักษาการทำงานของเซลล์ โดยหันไปใช้คีโตนบอดี (ketone bodies) เป็นแหล่งพลังงานทดแทน คีโตนบอดีหลักในสมอง ได้แก่ เบต้า-ไฮดรอกซีบิวทิเรต ( $\beta$ -hydroxybutyrate, BHB) ซึ่งสามารถผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยอาศัยโปรตีนขนส่งชนิดโมโนคาร์บอกซิเลต โดยเฉพาะชนิดที่ 1 (MCT1) และชนิดที่ 2 (MCT2)

เมื่อเข้าสู่เนื้อสมอง คีโตนบอดีจะถูกเซลล์ประสาทรู้นำไปใช้ โดยเปลี่ยนเป็นอะซีทิล-โคเอนไซม์เอ (acetyl-CoA) เพื่อเข้าสู่วงจรกรดซิตริก และสร้างพลังงาน ATP ภายในไมโทคอนเดรีย พลังงานที่ผลิตได้จะถูกใช้ในการรักษาศักยภาพไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ ควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาท และคงเสถียรภาพของโครงสร้างไซแนปส์ แม้ในสภาวะที่ระดับกลูโคสลดลง (ภาพที่ 5.1, เส้นประ)

ส่วนแอสโตรไซต์ ทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางของการปรับสมดุลพลังงานในระยะนี้ โดยไม่เพียงควบคุมการลำเลียงคีโตนบอดีผ่าน MCT1 แต่ยังช่วยเก็บรักษาและแจกจ่ายเชื้อเพลิงให้เซลล์ประสาทตามความต้องการ ซึ่งบางส่วนของคีโตนบอดีอาจถูกแอสโตรไซต์ใช้เองเพื่อคงพลังงานพื้นฐานของการทำงาน ในขณะที่ส่วนใหญ่จะถูกส่งต่อไปยังเซลล์ประสาทที่มีความต้องการพลังงานสูงกว่า กระบวนการดังกล่าวสะท้อนถึงความสัมพันธ์แบบพึ่งพาเชิงเมแทบอลิซึมระหว่างเซลล์ทั้งสองชนิด

นอกจากนี้ เมื่อภาวะพร่องกลูโคสเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง สมองจะตอบสนองโดยเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนขนส่ง MCT1 และ MCT2 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการลำเลียงคีโตนบอดีเข้าสู่เนื้อสมอง อย่างไรก็ตาม กลไกนี้มีขีดจำกัด หากภาวะขาดกลูโคสเรื้อรังหรือเกิดการเสื่อมของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง การลำเลียงคีโตนเข้าสู่สมองจะลดลง ส่งผลให้การชดเชยพลังงานไม่เพียงพอและนำไปสู่การเสื่อมของเซลล์ประสาทในที่สุด <sup>4</sup>

## 1.6 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในสมองของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal glucose metabolism in Alzheimer's brain)

ในโรคอัลไซเมอร์ ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของกลูโคสเป็นหนึ่งในกลไกพยาธิสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรค และถือเป็นรากฐานของภาวะสมองพร่องพลังงาน (brain hypometabolism) สะท้อนถึงการใช้กลูโคสลดลงทั่วทั้งสมอง โดยเฉพาะในบริเวณพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ (prefrontal cortex) เอ็นโทไรน์ล คอร์เทกซ์ (enthorhinal cortex) และฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ซึ่งเป็นศูนย์กลางสำคัญของการเรียนรู้และความจำ การเปลี่ยนแปลงนี้สามารถตรวจพบได้ด้วยเทคนิคฟลูออโรออกซิกลูโคส โพซิตรอน อิมิสชัน โทโมกราฟี (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, FDG-PET) ซึ่งแสดงให้เห็นการลดลงของการใช้กลูโคสในสมองตั้งแต่ระยะก่อนมีอาการทางคลินิก<sup>5</sup>

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในสมองของโรคอัลไซเมอร์ที่สำคัญ คือ การลำเลียงและการใช้กลูโคสลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยพบว่าการแสดงออกของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 และชนิดที่ 3 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การเปลี่ยนแปลงนี้สัมพันธ์กับการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ผิดปกติ

การลดลงของการใช้พลังงานในสมองยังสัมพันธ์กับการเสื่อมของโครงสร้างและการทำงานของวงจรประสาท โดยเฉพาะบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเข้ารหัสและคงรูปของความจำ ผลที่ตามมาคือ ประสิทธิภาพในการส่งสัญญาณระหว่างไซแนปส์ลดลง การสูญเสียสมดุลระหว่างเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย และสมรรถภาพทางสติปัญญาลดลงอย่างต่อเนื่อง

จากรายงานการศึกษาทางคลินิกและพยาธิวิทยา พบว่าความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสมักเกิดขึ้นก่อนการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทา เมื่อสมองเริ่มพร่องพลังงาน การสร้างและการกำจัดโปรตีนเหล่านี้จะถูกรบกวนสมดุล ส่งผลให้เกิดการสะสมและรบกวนการใช้พลังงานของสมองมากขึ้น ก่อให้เกิด “วงจรการกระตุ้นซ้ำ” (self-amplifying cycle) และเร่งการเสื่อมของเซลล์ประสาทโดยเฉพาะในวงจรความจำ ดังนั้น ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของกลูโคสจึงไม่เพียงเป็นจุดตั้งต้น แต่ยังเป็นแรงขับเคลื่อนที่ส่งเสริมความเสื่อมของโครงข่ายประสาทในโรคอัลไซเมอร์<sup>6</sup>

## 1.7 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในเซลล์ประสาทของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal glucose metabolism on neurons in Alzheimer's disease)

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมกลูโคสในเซลล์ประสาทเป็นประเด็นที่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง เนื่องจากเซลล์ประสาทเป็นเซลล์ที่ใช้พลังงานสูงและไวต่อภาวะขาดพลังงาน การเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของการใช้กลูโคสจึงส่งผลโดยตรงต่อสมรรถภาพการทำงานของเซลล์ชนิดนี้ หลักฐานจากสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ชี้ชัดว่าความเสียหายของวงจรความจำสัมพันธ์กับระดับ ATP ที่ลดต่ำลงร่วมกับความบกพร่องในการใช้กลูโคสภายในเซลล์ประสาทอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 3 ซึ่งเป็นช่องทางหลักในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ประสาท<sup>7</sup>

ในการศึกษาแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลอง เช่นหนูสายพันธุ์ APP/PS1 และ 3xTg-AD พบการลดลงของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 และชนิดที่ 3 ภายในเนื้อสมองอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสัมพันธ์กับการลำเลียงกลูโคสเข้าสมองและระดับ ATP ที่ลดลง ควบคู่กับความผิดปกติของไมโทคอนเดรียทั้งด้านโครงสร้างและการทำงาน โดยกิจกรรมของเอนไซม์ในห่วงโซ่ขนส่งอิเล็กตรอนลดลง นำไปสู่ประสิทธิภาพการสร้างพลังงานที่ถดถอยร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ อนุมูลอิสระ นอกจากนี้ยังพบความไม่สมดุลของโปรตีนควบคุมการแตกและรวมตัวของไมโทคอนเดรีย โดยโปรตีน DRP1 ถูกกระตุ้นมากเกินไป ขณะที่โปรตีน MFN2 และ OPA1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้ไมโทคอนเดรียแตกกระจาย (fragmented mitochondria) และ ส่งพลังงานไปยังไซแนปส์ได้ไม่เพียงพอ<sup>8,9</sup>

เมื่อศึกษาเซลล์โมเดลกลูเซอซิงลิคผ่านงานวิจัยในระดับหลอดทดลอง ด้วยการศึกษาระดับประสาทเพาะเลี้ยงหลายชนิด ทั้ง SH-SY5Y, SK-N-SH หรือเซลล์ประสาทปฐมภูมิจากฮิปโปแคมปัส (primary hippocampal neuron) ที่ถูกกระตุ้นด้วยโอลิโกเมอร์อะไมลอยด์ เบต้า-42 ( $A\beta_{1-42}$ ) พบว่าการกระตุ้นดังกล่าวทำให้การแสดงออกของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 3 และ ชนิดที่ 4 ในเซลล์ประสาทลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้การรับกลูโคสเข้าสู่เซลล์ลดลง พร้อมกันนั้นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการไกลโคไลซิส เช่น GAPDH และ PDH กลับถูกยับยั้ง ทำให้การสร้างพลังงานจากกลูโคสลดลง เกิดความไม่สมดุลของอัตราส่วน NADH/NAD<sup>+</sup> และอนุมูลอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น โดยอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นจะรบกวนไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดการรั่วของอิเล็กตรอนลดประสิทธิภาพการสร้าง ATP และเร่งการเสื่อมของไซแนปส์ ซึ่งสอดคล้องกับสิ่งที่ตรวจพบในสัตว์ทดลองและสมองผู้ป่วย<sup>10-13</sup>

นอกจากนี้ หลักฐานจำนวนมากบ่งชี้ว่าภาวะพร่องพลังงานจากกลูโคส ในเซลล์ประสาทเป็นตัวเร่งให้เกิดการฟอสโฟริเลชันของโปรตีนเทาและเพิ่มการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า ผ่านกลไก

ที่ซับซ้อนด้วยอนุมูลอิสระ ส่งผลให้เกิดวงจรซ้ำเติมความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย และนำไปสู่การเสื่อมของไซแนปส์และวงจรความจำอย่างต่อเนื่องในโรคอัลไซเมอร์<sup>14-16</sup>

### 1.8 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในเซลล์เกลียของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal glucose metabolism on glial cells in Alzheimer's disease)

เซลล์เกลีย โดยเฉพาะแอสโตรไซต์ มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาสมดุลของเมแทบอลิซึมกลูโคสในสมอง โดยเฉพาะด้านการสนับสนุนพลังงานแก่เซลล์ประสาท การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมในเซลล์เกลียจึงส่งผลโดยตรงต่อวงจรพลังงานและความคงตัวของการทำงานของไซแนปส์ในโรคอัลไซเมอร์<sup>17</sup>

หลักฐานจากสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบความผิดปกติของแอสโตรไซต์ โดยเฉพาะการลดลงของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 ในบริเวณฮิปโปแคมปัส ทำให้การรับกลูโคสจากกระแสเลือดเข้าสู่แอสโตรไซต์ลดลง ส่งผลให้การผลิตแล็กเตตซึ่งเป็นแหล่งพลังงานสำหรับเซลล์ประสาทลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ภาวะนี้สัมพันธ์โดยตรงกับการตรวจพบภาวะพลังงานพร่องในสมอง (brain hypometabolism) จากการถ่ายภาพ FDG-PET ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์<sup>18</sup>

แบบจำลองอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลอง เช่น หนูสายพันธุ์ APP/PS1 และ 5xFAD ให้ข้อมูลสอดคล้องกัน โดยพบว่าระดับโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 ในแอสโตรไซต์ลดลง ในขณะที่ไมโครเกลียถูกกระตุ้นและหลั่งสารก่อการอักเสบ เช่น IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และอนุมูลอิสระจำนวนมาก สารเหล่านี้รบกวนทั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมและการทำงานของไมโทคอนเดรียในเซลล์ข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>19</sup>

ในระดับหลอดทดลอง การเพาะเลี้ยงเซลล์แอสโตรไซต์ (C6 astroglial cell) และไมโครเกลีย (BV-2 microglial cell) ที่ถูกกระตุ้นด้วยโอลิโกเมอร์ อะไมลอยด์ เบต้า-42 (A $\beta$ <sub>1-42</sub>) ยืนยันการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกัน โดยพบว่าระดับโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 ลดลง การรับและสลายกลูโคสลดลง การผลิตแล็กเตตลดลง และเกิดการสะสมของอนุมูลอิสระ ร่วมกับการสูญเสียศักย์ภาพของเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย (mitochondrial membrane potential,  $\Delta\Psi$ m) ส่งผลให้กลุ่มเซลล์เหล่านี้ทำงานผิดปกติและเกิดการตายเพิ่มมากขึ้น<sup>20, 21</sup>

นอกจากแอสโตรไซต์และไมโครเกลียแล้ว โอลิโกเดนโดรไซต์ ซึ่งทำหน้าที่สร้างปลอกไมอีลิน (myelin sheath) รอบแอกซอน ก็มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมกลูโคสเช่นกัน โดยเซลล์ชนิดนี้ต้องใช้พลังงานสูงเพื่อคงโครงสร้างไมอีลินและสังเคราะห์ไขมันอย่างต่อเนื่อง งานวิจัยจากสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์และแบบจำลองสัตว์ทดลองพบว่า การทำงานของโอลิโกเดนโดรไซต์บกพร่องตั้งแต่ระยะต้นของโรค โดยมีการลดลงของโปรตีนไมอีลิน เช่น ไมอีลินเบสิคโปรตีน

(myelin basic protein, MBP) และไมอีลิน โอลิโกเดนโดรไซต์ โกลโคโพรตีน (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) ร่วมกับการสะสมของอนุภาคลิพิดในไมโทคอนเดรีย นอกจากนี้ การสะสมของ อะไมลอยด์ เบต้า รอบบริเวณแอกซอนสามารถรบกวนการเมแทบอลิซึมของกลูโคสของ โอลิโกเดนโดรไซต์ได้ด้วยการลดโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 ส่งผลให้การสร้างพลังงานไม่เพียงพอ การสังเคราะห์ไมอีลินจึงชะงัก เกิดการสลายของปลอกไมอีลิน (demyelination) และลดประสิทธิภาพการนำกระแสประสาทในวงจรความจำ<sup>22</sup>

### 1.9 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal glucose metabolism on blood–brain barrier in Alzheimer’s disease)

ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองเป็นโครงสร้างสำคัญที่ทำหน้าที่ควบคุมการแลกเปลี่ยนสารระหว่างกระแสเลือดและเนื้อสมอง โดยเฉพาะการลำเลียงกลูโคส กลไกนี้อาศัยการทำงานร่วมกันของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดและแอสโตรไซต์ผ่านโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1

หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกจากการถ่ายภาพ FDG-PET ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ พบว่า การใช้กลูโคสในบริเวณฮิปโปแคมปัสและพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสัมพันธ์กับระดับของโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 ที่ลดลงในเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ร่วมกับการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า รอบหลอดเลือด ทำให้โครงสร้างหลอดเลือดรั่วซึมและประสิทธิภาพการลำเลียงกลูโคสเข้าสู่สมองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>23</sup>

ในแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ของสัตว์ทดลอง เช่น หนูสายพันธุ์ APP/PS1, 5x3FAD และ Tg2576 พบความผิดปกติของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองในทิศทางเดียวกัน พร้อมกับการลดลงของโปรตีนยึดเกาะระหว่างเซลล์หรือไทท์จังก์ชัน (tight-junction) เช่น คลอดินไฟฟ์ (claudin-5) และออคคลูดีน (occludin) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ความสมบูรณ์ของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ทำให้การลำเลียงกลูโคสเข้าสู่สมองลดลงอย่างต่อเนื่อง และสัมพันธ์กับระดับพลังงาน ATP ที่ลดลงในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส<sup>24-26</sup>

การศึกษาระดับหลอดเลือดของมนุษย์ (human brain microvascular endothelial cells, HBMECs) ด้วย  $AB_{1-42}$  ทำให้ระดับโปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 ลดลง พร้อมกับลดการแสดงออกของเอนไซม์ไมโทคอนเดรียที่เกี่ยวข้องกับวงจรกรดซิตริกอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์คือ พลังงาน ATP ภายในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดลดลง ขณะที่อนุภาคลิพิดเพิ่มขึ้น และเกิดการสูญเสียทั้งหน้าที่

และความสมบูรณ์ของโครงสร้างเซลล์ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่นำไปสู่การร่วงของตัวกันระหว่างเลือด กับสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์<sup>27, 28</sup>

## 2. เมแทบอลิซึมของโปรตีนในโรคอัลไซเมอร์ (Protein metabolism in Alzheimer's disease)

เมแทบอลิซึมของโปรตีน เป็นกระบวนการพื้นฐานที่สนับสนุนการทำงานของสมองในทุกๆระดับ โดยโปรตีนในสมองทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ (enzyme) ตัวรับ (receptor) ตัวขนส่ง (transporter) และโครงสร้าง (structure) ที่ช่วยคงรูปของไซแนปส์และเครือข่ายประสาทให้ทำงานได้อย่างต่อเนื่อง ดังนั้น การรักษาสสมดุลของโปรตีนในสมอง (proteostasis) จึงเป็นหัวใจสำคัญของการคงไว้ซึ่งสมรรถภาพด้านการเรียนรู้ ความจำ และพฤติกรรม

วงจรเมแทบอลิซึมของโปรตีนในสมองประกอบด้วย 4 กระบวนการหลัก ได้แก่

1. การสังเคราะห์ (protein synthesis) คือ การสร้างโปรตีนใหม่จากกรดอะมิโน
2. การพับและการประกอบ (folding and maturation) คือ กระบวนการที่โปรตีนใหม่ถูกพับเป็นโครงสร้างสามมิติภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) และ โกลจิคอมเพลกซ์ (Golgi complex) เพื่อให้สามารถทำงานได้อย่างถูกต้อง
3. การขนส่งและการใช้งาน (trafficking and utilization) คือ การลำเลียงโปรตีนไปยังตำแหน่งที่ต้องการ เช่น เยื่อหุ้มไซแนปส์ ไมโทคอนเดรีย หรือออร์แกเนลล์อื่น เพื่อทำหน้าที่เฉพาะ
4. การสลายและการหมุนเวียน (degradation and turnover) คือ การกำจัดโปรตีนที่เสื่อมหรือพับผิด เพื่อนำกรดอะมิโนกลับมาใช้ใหม่ (recycle) เพื่อรักษาสสมดุลและป้องกันการสะสมของโปรตีนพิษ

กระบวนการทั้งหมดนี้ทำงานประสานกันอย่างซับซ้อนภายในเซลล์ ซึ่งร่วมกันสร้างระบบควบคุมคุณภาพของโปรตีน (protein quality control system) ให้สมองสามารถสร้าง-ใช้-สลายโปรตีนได้อย่างต่อเนื่องและแม่นยำ

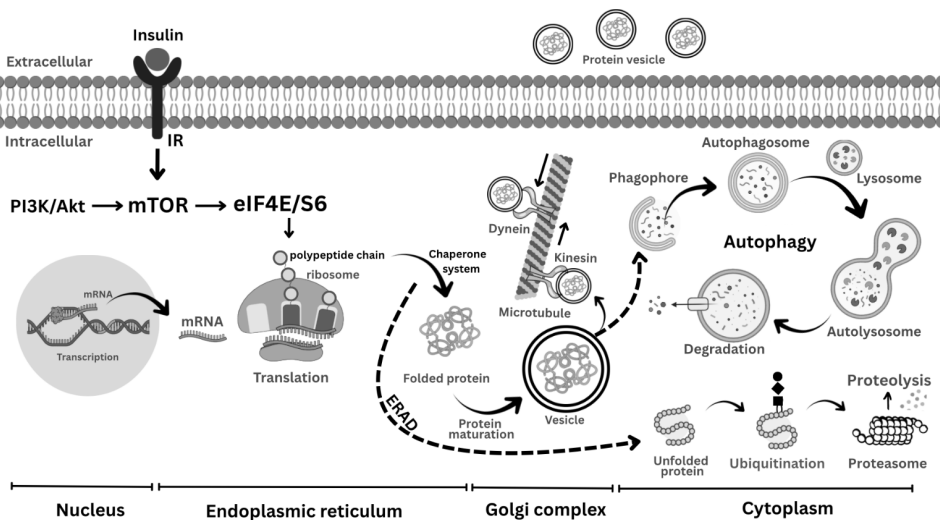
เมื่อกลไกใดกลไกหนึ่งในระบบนี้เกิดความบกพร่อง จะส่งผลให้โปรตีนบางชนิดพับผิดรูปหรือสะสมเกินขีดจำกัด นำไปสู่ภาวะเครียดของเซลล์ การทำงานผิดปกติของไซแนปส์ และท้ายที่สุดคือการเสื่อมของวงจรประสาท ซึ่งถือเป็นจุดเริ่มต้นสำคัญของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซเมอร์<sup>29</sup>

เพื่อให้เข้าใจความซับซ้อนของระบบนี้เป็นอย่างดี หัวข้อนี้จะอธิบายลักษณะของเมแทบอลิซึมโปรตีนในสมองสภาวะปกติ ก่อนเข้าสู่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในโรคอัลไซเมอร์ในระดับสมอง เซลล์ประสาท เซลล์เกลีย และตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง ตามลำดับ

## 2.1 การสังเคราะห์โปรตีน (Protein synthesis)

ภายใต้สภาวะปกติ การสร้างโปรตีนใหม่เริ่มต้นที่นิวเคลียส (nucleus) ซึ่งเป็นตำแหน่งสังเคราะห์เอ็มอาร์เอ็นเอ (messenger RNA, mRNA) จากยีนเป้าหมายโดยกระบวนการถอดรหัส (transcription) จากนั้น mRNA จะถูกส่งออกไปไซโทพลาสซึมและยึดกับไรโบโซม (ribosome) เพื่อแปลรหัส (translation) เป็นสายโพลีเปปไทด์ (polypeptide chain) (ภาพที่ 5.2)

การแปลรหัสที่เกิดขึ้นได้ทั้งบนไรโบโซมอิสระในไซโทพลาสซึม (free ribosome) ซึ่งสร้างโปรตีนที่ทำงานภายในเซลล์ เช่น เอนไซม์หรือโปรตีนโครงร่าง (cytoskeletal protein) และบนไรโบโซมที่ยึดกับเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระ (rough endoplasmic reticulum, RER) ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่ต้องถูกส่งไปยังเยื่อหุ้มเซลล์หรือถูกหลั่งออกนอกเซลล์



ภาพที่ 5.2 เมแทบอลิซึมของโปรตีนในสมอง

*Endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD); Eukaryotic initiation factor-4E (eIF4E); Insulin receptor (IR); Mammalian target of rapamycin (mTOR); Messenger ribonucleic acid (mRNA); Phosphoinositide 3-kinase (PI3K); S6 kinase (S6)*

กระบวนการนี้อยู่ภายใต้การควบคุมของเส้นทางเอ็มทอร์ (mammalian target of rapamycin, mTOR) ซึ่งกระตุ้นการทำงานผ่านเอนไซม์อีโอเอฟพีอาร์อี (eukaryotic initiation factor-4E, eIF4E) และเอสซิกไคเนส (S6 kinase) กระบวนการทั้งหมดนี้ต้องอาศัยพลังงาน ATP ที่ได้จากการสลายกลูโคสอย่างต่อเนื่องในไมโทคอนเดรีย เพื่อให้การสังเคราะห์โปรตีนเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและทันต่อความต้องการของวงจรประสาท

นอกจากนี้ สัญญาณอินซูลินและไอจีเอฟ-1 (insulin/insulin-like growth factor-1, IGF-1) ก็มีบทบาทสำคัญต่อการกระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีนในสมอง โดยส่งสัญญาณผ่านเส้นทางพีไอทีเค/เอเคที/เอ็มทอร์ (phosphoinositide 3-kinase–Akt–mTOR pathway, PI3K/Akt/mTOR) เพื่อเพิ่มการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญของไซแนปส์ในเซลล์ประสาท เช่น โปรตีนโพสท์ซินแนปติก เดนซิติ-95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95) และซินแนปโทฟิซิน (synaptophysin) ซึ่งมีส่วนสำคัญต่อการคงรูปของความจำระยะยาว (long-term memory consolidation) <sup>30</sup>

ในขณะเดียวกัน แอสโทรไซต์ภายในสมองจะสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต่อการคงสมดุลของสภาพแวดล้อมรอบเซลล์ประสาท เช่น โปรตีนขนส่งกลูตาเมต (glutamate transporter-1, GLT-1) โปรตีนควบคุมช่องโพแทสเซียม (potassium channel protein) และเอนไซม์เมแทบอลิซึมที่ช่วยเปลี่ยนกลูโคสเป็นแล็กเทต ส่วนไมโครเกลียจะสังเคราะห์โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเฝ้าระวัง (surveillance) และการกำจัดของเสียในสมอง เช่น พิวรีเนอร์จิก รีเซพเตอร์ พิพูอาร์วาย-12 (purinergic receptor P2Y12, P2RY12) และทริกเกอร์ริง รีเซพเตอร์ อีสเพรสส์ด ออน มายลอยด์ เซลล์-2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2) เพื่อรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อประสาทและป้องกันการอักเสบที่ไม่จำเป็น <sup>31</sup>

สำหรับโอลิโกเดนโดรไซต์ การสังเคราะห์โปรตีนจะมุ่งไปที่การสร้างปลอกไมอีลินเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการนำกระแสประสาท โปรตีนหลักในกระบวนการนี้ได้แก่ โปรตีน MBP และโปรตีน MOG ที่ถูกสร้างขึ้นอย่างต่อเนื่องเพื่อซ่อมแซมและคงสภาพของไมอีลิน <sup>32</sup>

สำหรับตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ก็มีการสังเคราะห์โปรตีนอย่างต่อเนื่องเช่นกัน โดยเฉพาะโปรตีนในโครงสร้าง tight junction เช่น claudin-5 และ occludin ซึ่งทำหน้าที่คงความเสถียรของผนังหลอดเลือดและควบคุมการผ่านของสารอาหารจากเลือดเข้าสู่สมอง นอกจากนี้ เซลล์บุโพรงหลอดเลือดยังสังเคราะห์โปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 เพื่อให้สมองได้รับพลังงานอย่างเพียงพอสำหรับการสังเคราะห์โปรตีน <sup>33</sup>

## 2.2 การพับและการประกอบของโปรตีน (Protein folding and maturation)

ภายหลังจากกระบวนการสังเคราะห์เสร็จสิ้น สายโพลีเปปไทด์ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ในเซลล์ทุกชนิดในสมองจะต้องพับตัวเป็นโครงสร้างสามมิติ เพื่อให้สามารถทำหน้าที่ได้อย่างถูกต้องตามรหัสพันธุกรรม การพับโปรตีนเป็นขั้นตอนสำคัญที่กำหนดเสถียรภาพและความสามารถในการทำงานของโปรตีนแต่ละชนิด ซึ่งเกิดขึ้นหลักในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดขรุขระและบางส่วนในไซโทพลาสซึม (ภาพที่ 5.2)

การพับโปรตีนภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมต้องอาศัยโปรตีนช่วยพับหรือโปรตีนระบบชะเพอโรน (chaperone system) หลายชนิดทำงานร่วมกันเพื่อป้องกันไม่ให้อายโพลีเปปไทด์จับตัวกันผิดปกติ (aggregation) โดยโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญ ได้แก่ ไบนดิง อิมมูโนโกลบูลิน โปรตีน (binding immunoglobulin protein, BiP หรือ GRP78) คาลเน็กซ์อิน (calnexin) และคาลเรติคูลิน (calreticulin) ซึ่งจะจับกับสายโพลีเปปไทด์ที่กำลังพับอยู่ชั่วคราว เพื่อรักษาความถูกต้องของโครงสร้าง จนกว่าการพับจะสมบูรณ์ นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ โปรตีนไดซัลไฟด์ ไอโซเมอเรส (protein disulfide isomerase, PDI) ที่ทำหน้าที่เร่งการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) ระหว่างกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) เพื่อเพิ่มความมั่นคงของโครงสร้างโปรตีน

นอกจากนี้ โปรตีนที่ต้องทำงานบนเยื่อหุ้มเซลล์หรือถูกหลั่งออกนอกเซลล์ จะต้องผ่านกระบวนการตัดแปลงเพิ่มเติม (maturation) เช่น การเติมหมู่คาร์โบไฮเดรต (glycosylation) การฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) หรือการประกอบกับหน่วยย่อยอื่นในโกลจิคอมเพลกซ์ (Golgi complex) ก่อนส่งต่อไปยังบริเวณเป้าหมายต่อไป<sup>34</sup>

## 2.3 การขนส่งและการใช้งานของโปรตีน (Protein trafficking and utilization)

ภายหลังจากโปรตีนผ่านกระบวนการพับและประกอบจนได้โครงสร้างสมบูรณ์แล้ว โปรตีนเหล่านี้จะถูกลำเลียงไปยังตำแหน่งที่เหมาะสมเพื่อทำหน้าที่เฉพาะ กระบวนการขนส่งโปรตีนในเซลล์ประสาทเริ่มต้นจากโกลจิคอมเพลกซ์ ซึ่งบรรจุโปรตีนลงในถุงเวสิเคิล (transport vesicle) แล้วส่งต่อผ่านโครงข่ายเส้นใยไมโครทิวบูล (microtubule network) ภายใต้การควบคุมของโปรตีนมอเตอร์ เช่น ไดเนอิน (dynein) และคิเนสอิน (kinesin) เพื่อลำเลียงโปรตีนไปยังแอกซอน เดนไดรต์ หรือบริเวณไซแนปส์ ตามหน้าที่ของโปรตีนแต่ละชนิด กระบวนการนี้เป็นพื้นฐานของการส่งสัญญาณประสาทและการสร้างความจำระยะยาว (ภาพที่ 5.2)

ขณะที่แอสโทรไซต์ การสร้างโปรตีนขนส่งตามแอกซอนหรือเอนไซม์เมแทบอลิซึมต่าง ๆ จะถูกลำเลียงไปยังเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อควบคุมความเข้มข้นของสารสื่อประสาทและรักษาสภาพแวดล้อมรอบไซแนปส์ ส่วนไมโครเกลียจะขนส่งโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับและตอบสนองต่อการอักเสบ

เช่น TREM2 ไปยังเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อทำหน้าที่รับสัญญาณอันตรายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก นอกจากนี้ โอลิโกเดนโดรไซต์ จะลำเลียงโปรตีนไมอีลินที่สังเคราะห์ได้ เช่น MBP และ MOG ไปยังบริเวณปลอกไมอีลินรอบแอกซอนเพื่อเสริมสร้างโครงสร้างและการนำกระแสประสาท

สำหรับเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง โปรตีน claudin-5 และ occludin จะถูกขนส่งอย่างต่อเนื่องไปยังขอบเซลล์เพื่อคงความเสถียรของผนังหลอดเลือด ในขณะที่โปรตีนตัวขนส่งกลูโคสชนิดที่ 1 จะถูกลำเลียงไปยังเยื่อหุ้มด้านเลือด (luminal membrane) เพื่ออำนวยความสะดวกในการนำกลูโคสเข้าสู่สมอง

#### 2.4 การสลายและการหมุนเวียนของโปรตีน (Protein degradation and turnover)

การสลายและการหมุนเวียนของโปรตีนเป็นกระบวนการสำคัญในการรักษาสสมดุลของโปรตีนภายในสมอง โดยกำจัดโปรตีนที่เสื่อมสภาพ พับผิดหรือโปรตีนที่ผิดปกติ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมที่อาจเป็นพิษต่อเซลล์ กระบวนการนี้ยังช่วยหมุนเวียนกรดอะมิโนกลับมาใช้ใหม่ และรักษาสสมดุลของออร์แกนเนลล์ในเซลล์ประสาทที่มีการทำงานต่อเนื่องสูง กลไกหลักแบ่งได้ 2 ระบบสำคัญ ได้แก่ ระบบยูบิควิติน-โปรตีโอโซม (ubiquitin-proteasome system, UPS) และระบบออโตฟาจี-ไลโซโซม (autophagy-lysosome system) ดังนี้ (ภาพที่ 5.2)

##### 2.4.1 ระบบยูบิควิติน-โปรตีโอโซม

ระบบนี้เป็นกลไกหลักของการสลายโปรตีนที่พับผิด (unfolded protein) ในไซโทพลาสซึมและเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม โดยเฉพาะโปรตีนที่ไม่สามารถพับรูปได้จากการทำงานของระบบชะเพอโรนภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม โปรตีนเหล่านี้จะถูกส่งเข้าสู่กระบวนการสลายโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD) โดยเริ่มจากโปรตีนที่ผิดปกติจะถูกตรวจจับโดยโปรตีนชะเพอโรน เช่น BiP และ calnexin เพื่อเข้าสู่กระบวนการ “ติดยูบิควิติน (ubiquitination)” ซึ่งเป็นสัญญาณให้โปรตีโอโซม (proteasome) ทำการย่อยสลาย ระบบนี้ทำงานผ่านเอนไซม์หลัก 3 กลุ่ม ได้แก่

- ◆ E1 – Ubiquitin-activating enzyme สำหรับกระตุ้นโมเลกุลยูบิควิติน
- ◆ E2 – Ubiquitin-conjugating enzyme รับยูบิควิตินจาก E1 และส่งต่อ
- ◆ E3 – Ubiquitin ligase จับโปรตีนเป้าหมายและเชื่อมยูบิควิติน

เมื่อโปรตีนถูกติดยูกิวิตินหลายโมเลกุล (polyubiquitination) จะถูกส่งเข้าสู่โปรตีโอะโซมชนิด 26S (26S proteasome complex) ซึ่งประกอบด้วย

- ◆ 20S core particle (CP) คือ ตำแหน่งย่อยโปรตีน
- ◆ 19S regulatory particle (RP) คือ โมเลกุลแยกยูกิวิตินออกจากโปรตีนก่อนส่งเข้าสู่ CP

ในเซลล์ประสาท ระบบยูกิวิติน-โปรตีโอะโซมมีบทบาทสำคัญต่อการหมุนเวียนโปรตีนไซแนปส์ เช่น synaptophysin และ PSD-95 เพื่อให้การส่งสัญญาณประสาทเป็นไปอย่างแม่นยำ ส่วนในแอสโตรไซต์และไมโครเกลีย ระบบนี้ช่วยกำจัดโปรตีนที่ถูกออกซิไดซ์ (oxidized protein) จากภาวะอักเสบ และในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง จะควบคุมการหมุนเวียนของโปรตีน tight junction เพื่อคงความแน่นหนาของผนังหลอดเลือด<sup>35</sup>

#### 2.4.2 ระบบอโตฟาโก-ไลโซโซม

ระบบนี้เป็นกลไกการกำจัดโปรตีนและออร์แกเนลล์ที่มีขนาดใหญ่เกินกว่าที่โปรตีโอะโซมจะย่อยได้ กระบวนการเริ่มจากการสร้างเยื่อหุ้มสองชั้นที่เรียกว่า ฟาโกพอร์ (phagophore) ซึ่งจะล้อมรอบโปรตีนหรือออร์แกเนลล์ที่เสื่อมสภาพจนกลายเป็นอโตฟาโกโซม (autophagosome) จากนั้นอโตฟาโกโซมจะหลอมรวมกับไลโซโซม (lysosome) กลายเป็นอโตไลโซโซม (autolysosome) เพื่อย่อยสลายโปรตีนเสียสภาพไปด้วยเอนไซม์แคทีปซิน (cathepsin) เช่น แคทีปซิน ดี (cathepsin D) และแคทีปซินแอล (cathepsin L)

การทำงานของระบบอโตฟาโกอยู่ภายใต้การควบคุมของกลุ่มอโตฟาโก รีเลทเท็ดโปรตีน (autophagy-related proteins, ATG) และทรานสคริปชันแฟกเตอร์ อีบี (transcription factor EB, TFEB) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการสร้างยีนที่เกี่ยวข้องกับไลโซโซมและอโตฟาโก ดังนั้น ระบบนี้จึงมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในทุกเซลล์ซึ่งต้องกำจัดโปรตีนขนาดใหญ่ที่ผิดปกติและออร์แกเนลล์รอบไซแนปส์ที่เสื่อมสภาพอย่างต่อเนื่อง<sup>36</sup>

### 2.5 ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในสมองอัลไซเมอร์ (Protein metabolic dysregulation in Alzheimer's brain)

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในสมองเป็นลักษณะสำคัญของโรคอัลไซเมอร์ที่แสดงออกอย่างชัดเจนในระดับโครงสร้างและการทำงานของสมอง โดยเฉพาะการสะสมของโปรตีนผิดปกติ ได้แก่ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาซึ่งกระจายตัวในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้

และความจำ เช่น กลีบสมองส่วนขมับ (temporal lobe) เอนโทไรน์ลอคอร์เทกซ์ (entorhinal cortex) และฮิปโปแคมปัส การสะสมเหล่านี้สัมพันธ์โดยตรงกับการเสื่อมของการทำงานด้านสติปัญญาและความจำในผู้ป่วย

หลักฐานจากการตรวจสอบด้วยเทคนิค PET ยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าวอย่างชัดเจน โดยสารติดตาม (tracer) ชนิดที่จับกับโปรตีนอะไมลอยด์ เช่น  $^{18}\text{F}$ -florbetapir และที่จับกับโปรตีนเทา เช่น  $^{18}\text{F}$ -flortaucipir แสดงการกระจายตัวของโปรตีนผิดปกติรูปในสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์ตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการ (preclinical phase) และเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรค การสะสมของโปรตีนเหล่านี้สัมพันธ์กับการลดลงของการเผาผลาญกลูโคสในสมอง (brain hypometabolism) ที่ตรวจด้วย FDG-PET ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะพลังงานพร่องร่วมในสมองบริเวณเดียวกัน<sup>37</sup>

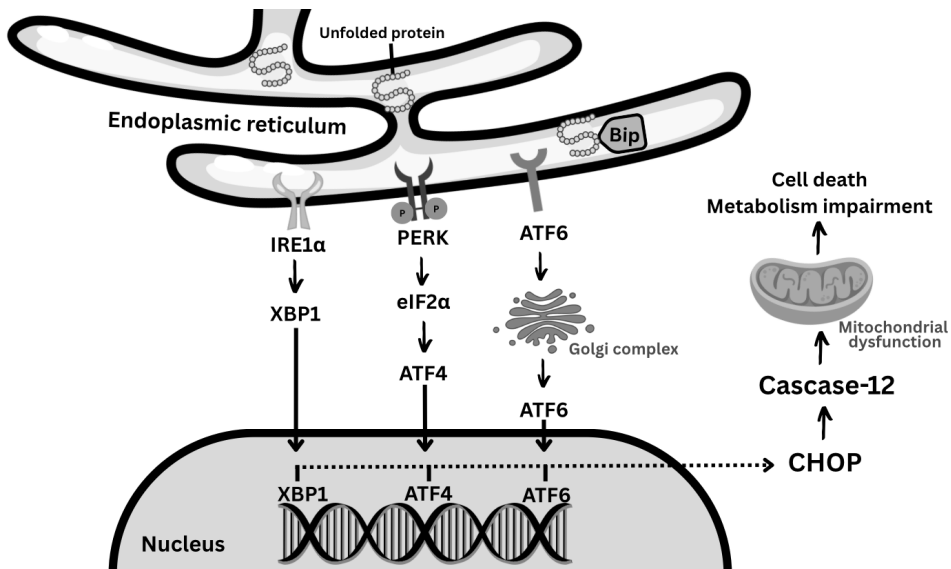
นอกจากนี้ การศึกษาด้านโปรตีโอมิกส์ (proteomic) ในสมองผู้ป่วย พบการเปลี่ยนแปลงของเครือข่ายโปรตีนจำนวนมาก โดยเฉพาะกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการพับและการสลายโปรตีน (protein folding and degradation network) ซึ่งบ่งชี้ว่าสมองในโรคอัลไซเมอร์ไม่ได้เสื่อมเฉพาะจากการสะสมของโปรตีนพิษเท่านั้น แต่เกิดจากความล้มเหลวของระบบควบคุมคุณภาพของโปรตีน ทำให้การสื่อสารระหว่างเซลล์และการรักษาสภาพสมดุลของสมองบกพร่อง<sup>38</sup>

## 2.6 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของโปรตีนในเซลล์ประสาทของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal protein metabolism on neurons in Alzheimer's disease)

ในการศึกษาแบบจำลองหนูอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 และ 3xTg-AD พบการทำงานของกลไก mTOR และ PI3K/Akt ถูกยับยั้ง ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ eIF4E และ S6 kinase ลดลง ผลลัพธ์คือการสร้างโปรตีนไซแนปส์ เช่น PSD-95 และ synaptophysin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>39</sup>

นอกจากนี้ ในเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม จะเกิดภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum stress, ER stress) ซึ่งจะกระตุ้นกลไกการพับและประกอบของโปรตีนให้ผิดปกติ ผ่านการยับยั้งการทำงานของโปรตีน BIP/GRP78 (ภาพที่ 5.3)

ภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมมีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์อย่างสูง เพราะเป็นจุดเปลี่ยนจากกระบวนการฟื้นสมดุล (adaptive response) ไปสู่กลไกทำลายตนเอง (maladaptive response) ด้วยการกระตุ้นตัวรับชนิดพีอีอาร์เค (protein kinase RNA-like ER kinase, PERK) ไออาร์อีวันอัลฟา (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ ) และเอทีเอฟชีกซ์ (activating transcription factor 6, ATF6)



ภาพที่ 5.3 ภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม

*Activating transcription factor (ATF); Binding immunoglobulin protein (BiP); C/EBP homologous protein (CHOP); Inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ ); Protein kinase R-like endoplasmic- reticulum kinase (PERK); X-box binding protein 1 (XBP1)*

โดยในระยะแรกของการตอบสนองนี้จะเพิ่มการสร้างโปรตีนชะเพอโรน เช่น BiP/GRP78 แต่เมื่อเกิดการกระตุ้นกลไกนี้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะกระตุ้นโปรตีน PERK, IRE1 $\alpha$  และ ATF6 จะส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์ และกระตุ้นการแสดงออกของ ซี/อีบีพี ไฮโมโลกัส โปรตีน (C/EBP homologous protein, CHOP) และเอนไซม์แคสเปส-12 (caspase-12) ซึ่งเป็นตัวเร่งความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในเซลล์ การศึกษาในเซลล์ประสาทเพาะเลี้ยง สายพันธุ์ SK-N-SH และเซลล์ประสาทปฐมภูมิ (primary hippocampal neuron) ที่ถูกกระตุ้น ด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า พบการเพิ่มขึ้นของ BiP, p-PERK และ CHOP อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมมีบทบาทสำคัญร่วมในภาวะความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในเซลล์ประสาทของโรคอัลไซเมอร์<sup>40</sup>

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในเซลล์ประสาทของโรคอัลไซเมอร์ยังส่งผลกระทบต่อระบบสารสื่อประสาท โดยเฉพาะระบบโคลิเนอร์จิก (cholinergic system) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเรียนรู้และความจำ ความบกพร่องของการสังเคราะห์โปรตีนในเซลล์ประสาททำให้เอนไซม์โคลีน อะเซทิลทรานสเฟอเรส (choline acetyltransferase, ChAT) ซึ่งเป็นเอนไซม์สร้างอะเซทิลโคลีน (acetylcholine, ACh) ลดลง ส่งผลให้ระดับอะเซทิลโคลีนในฮิปโปแคมปัสและพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์ ลดต่ำลงอย่างต่อเนื่อง

ในขั้นตอนสุดท้ายของวงจรเมแทบอลิซึม ระบบยูบิควิติน-โปรตีโอโซม และระบบออโตฟาจี-ไลโซโซมกลับลดประสิทธิภาพลงอย่างเด่นชัด โดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า สามารถจับกับโปรตีโอโซมชนิด 20S ทำให้การย่อยสลายโปรตีนที่ติดยูบิควิตินลดลง ขณะเดียวกันระดับของเอนไซม์ยูบิควิติน คาร์บอกซิล-เทอร์มินัล ไฮโดรเลส แอล-วัน (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, UCHL1) ซึ่งมีบทบาทในการนำยูบิควิตินมาใช้ใหม่ (ubiquitin recycling) ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนระบบออโตฟาจี-ไลโซโซม พบว่าการหลอมรวมระหว่างออโตฟาโกโซมและไลโซโซมถูกยับยั้ง ส่งผลให้เกิดการคั่งของโปรตีนที่ผิดปกติจำนวนมากขึ้นและนำไปสู่การส่งสัญญาณประสาทที่ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>41</sup>

กล่าวโดยสรุป เซลล์ประสาทในโรคอัลไซเมอร์มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนต่อเนื่องในทุกขั้นตอน ตั้งแต่การสังเคราะห์ การพับ การขนส่ง จนถึงการสลาย ความล้มเหลวนี้นำไปสู่การสะสมของโปรตีนผิดปกติ การกระตุ้นภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ส่งผลให้เกิดการสูญเสียไซแนปส์ การลดลงของการส่งสัญญาณประสาท และการเสื่อมของวงจรความจำในโรคอัลไซเมอร์อย่างเป็นระบบ

## 2.7 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของโปรตีนในเซลล์เกลียของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal protein metabolism on glial cells in Alzheimer's disease)

ในสมองปกติ เซลล์เกลีย ได้แก่ แอสโตรไซต์ ไมโครเกลีย และโอลิโกเดนโดรไซต์ ทำหน้าที่ร่วมกันในการรักษาสสมดุลของสภาพแวดล้อมรอบเซลล์ประสาท สนับสนุนกระบวนการเมแทบอลิซึมพลังงาน ควบคุมการหมุนเวียนของสารสื่อประสาท และสลายโปรตีนที่ผิดปกติภายในสมอง กลไกเหล่านี้อาศัยการทำงานร่วมกันของระบบการสังเคราะห์ การพับ การขนส่ง และการสลายโปรตีนที่มีประสิทธิภาพ เช่นเดียวกับในเซลล์ประสาท ดังนั้น เมื่อเกิดความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในเซลล์เกลีย จะส่งผลโดยตรงต่อการคงสภาพของไซแนปส์ การปกป้องเซลล์ประสาท และการตอบสนองต่อการอักเสบในสมอง

ในระยะเริ่มต้นของโรคอัลไซเมอร์ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า สามารถจับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มของแอสโตรไซต์ เช่นตัวรับชนิด RAGE (receptor for advanced glycation end products) ทำให้กลไกการทำงานของ PI3K/Akt และ mTOR ถูกรบกวน ส่งผลให้ระดับการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลกลูตาเมตในช่องว่างระหว่างไซแนปส์ลดลง โดยเฉพาะโปรตีนขนส่งกลูตาเมตชนิด EAAT2 (excitatory amino acid transporter-2) การศึกษาสมองผู้ป่วยและแบบจำลองหนูอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 ยืนยันว่าการลดลงของ EAAT2 สัมพันธ์กับการคั่งของกลูตาเมตในช่องว่างระหว่างไซแนปส์ และการเกิดภาวะพิษจากการกระตุ้นเกิน (excitotoxicity) ซึ่งเร่งการตายของเซลล์ประสาทในบริเวณฮิปโปแคมปัสอย่างมีนัยสำคัญ<sup>42</sup>

นอกจากนี้ แอสโตรไซต์ที่ได้รับการกระตุ้นด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จะเกิดภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ทำให้กระบวนการพับโปรตีนภายในเซลล์ผิดปกติและกระตุ้นการเสียสมดุลของโปรตีน BiP/GRP78 และ CHOP ซึ่งเป็นเครื่องหมายของการล้มเหลวในการพับโปรตีน งานวิจัยในเซลล์แอสโตรไซต์ปฐมภูมิ (primary astrocyte) ที่ถูกกระตุ้นด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า พบการเพิ่มขึ้นของโปรตีน p-PERK และ CHOP พร้อมกับการลดลงของโปรตีนขนส่งกลูตาเมตชนิด EAAT2 แสดงให้เห็นว่าภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมมีบทบาทโดยตรงต่อความผิดปกติของการเมแทบอลิซึมโปรตีนและการควบคุมกลูตาเมตในแอสโตรไซต์<sup>43, 44</sup>

ไมโครเกลียก็เกิดความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนอย่างเด่นชัดเช่นกัน โดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากเกินไปสามารถกระตุ้นภาวะอักเสบ และลดการสังเคราะห์โปรตีน TREM2 ส่งผลให้ประสิทธิภาพของกระบวนการกำจัดโปรตีนผิดปกติลดลงสำหรับโอลิโกเดนโดรไซต์ ก็พบความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในโรคอัลไซเมอร์เช่นกัน การศึกษาทางพยาธิสรีรวิทยาพบว่าระดับของโปรตีน MBP และ MOG ลดลงอย่างต่อเนื่อง การสังเคราะห์โปรตีนไมอีลินที่ลดลงนี้สัมพันธ์กับภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ซึ่งกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน CHOP ร่วมกับการลดระดับเอนไซม์โปรตีน PDI ทำให้เกิดการพับโปรตีนผิดปกติและการสะสมของไมอีลินที่เสื่อมสภาพ<sup>45, 46</sup>

กล่าวโดยสรุป เซลล์เกลียในโรคอัลไซเมอร์มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนต่อเนื่องในทุกขั้นตอน ตั้งแต่การสังเคราะห์ การพับ การขนส่ง จนถึงการสลายโปรตีน เช่นเดียวกับที่พบในเซลล์ประสาท ความล้มเหลวเหล่านี้ทำให้เกิดการคั่งของโปรตีนผิดปกติ การสูญเสียปลอกไมอีลินและการอักเสบเรื้อรังในสมอง ซึ่งร่วมกันเร่งการเสื่อมของไซแนปส์และการเสื่อมของวงจรความจำในโรคอัลไซเมอร์อย่างเป็นระบบ

## 2.8 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของโปรตีนในตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองของโรคอัลไซเมอร์ (Abnormal protein metabolism on blood-brain barrier in Alzheimer's disease)

ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมการผ่านของสารระหว่างกระแสเลือดและเนื้อสมอง โดยจำเป็นต้องอาศัยสมดุลของการสังเคราะห์ พับ ขนส่ง และสลายโปรตีนภายในเซลล์อย่างเป็นระบบ อย่างไรก็ตาม ในโรคอัลไซเมอร์ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า สามารถจับกับตัวรับชนิด RAGE บนเยื่อหุ้มของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดและเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม โดยภาวะนี้จะยับยั้งการทำงานของกลไก PI3K/Akt/mTOR ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการสังเคราะห์โปรตีน ส่งผลให้ระดับโปรตีน tight junction ลดลงอย่างต่อเนื่อง

นอกจากนี้ ภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมที่ดำเนินเรื้อรัง ยังทำให้กระบวนการพับโปรตีนภายในเซลล์ผิดปกติ จากการกระตุ้นโปรตีน PERK, IRE1 $\alpha$  และ ATF6 ส่งผลให้โปรตีน CHOP และ caspase-12 เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นสัญญาณของการเสื่อมสภาพของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ผลที่ตามมาคือ แนวต่อระหว่างเซลล์สูญเสียความมั่นคงและเกิดช่องว่างขนาดเล็กซึ่งเพิ่มการรั่วผ่านของสารจากเลือดเข้าสู่สมอง

ในระดับการขนส่งโปรตีน โปรตีนขนส่งสำคัญ ได้แก่ แอลอาร์พี-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1) และพี-ไกลโคโปรตีน (P-glycoprotein, P-gp) ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดที่ทำหน้าที่กำจัดโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ออกจากสมองจะแสดงออกต่ำลง โดยในสมองผู้ป่วยและหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 พบ การลดลงของ LRP1 และ P-gp ควบคู่กับการเพิ่มขึ้นของตัวรับชนิด RAGE ซึ่งนำไปสู่การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า รอบหลอดเลือด ก่อนชักนำให้ความจำเสื่อมถอยลง

นอกจากนี้ ระบบยูบิควิติน-โปรตีโอโซม และระบบออโตฟาจี-ไลโซโซม ภายในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดยังถูกรายงานว่าทำงานลดลง ส่งผลให้เกิดการสะสมของโปรตีนผิดปกติและการเสื่อมของโปรตีนในแนวต่อ tight junction มากขึ้น การศึกษาในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์พบว่าการแสดงออกของโปรตีนยูบิควิตินและกระบวนการออโตฟาจีลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่าความล้มเหลวของระบบสลายและหมุนเวียนโปรตีนเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่เร่งให้โครงสร้างของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองเสื่อมลงอย่างต่อเนื่อง<sup>47</sup>

โดยสรุป ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมโปรตีนในตัวกันระหว่างเลือดกับสมองเกิดขึ้นต่อเนื่องในทุกขั้นตอน ทำให้การคงสภาพของ tight junction และระบบขนส่งสารลดลงอย่างมาก การรั่วของหลอดเลือดและการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า รอบผนังหลอดเลือดจึงเป็นผลลัพธ์สำคัญที่เชื่อมโยงการเสื่อมของวงจรประสาทในโรคอัลไซเมอร์

### 3. เมแทบอลิซึมของไขมันในโรคอัลไซเมอร์ (Lipid metabolism in Alzheimer's disease)

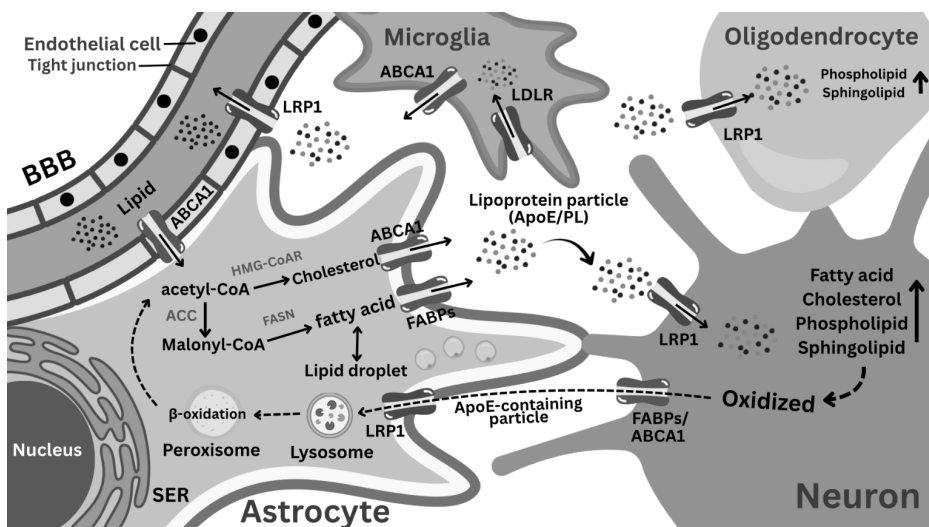
ไขมันเป็นองค์ประกอบสำคัญของสมองที่มีสัดส่วนมากกว่าครึ่งของน้ำหนักแห้งทั้งหมด และมีบทบาทจำเป็นต่อการคงโครงสร้างและการทำงานของระบบประสาท ตั้งแต่การสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ การสร้างปลอกไมอีลิน ไปจนถึงการส่งสัญญาณระหว่างไซแนปส์ ในภาวะปกติ สมองสามารถสังเคราะห์ไขมันได้เองบางส่วน โดยเฉพาะในเซลล์เกลียซึ่งทำหน้าที่สนับสนุนการผลิตและลำเลียงไขมันให้แก่เซลล์ประสาท

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยจำนวนมากยืนยันว่าในโรคอัลไซเมอร์ สมดุลของกระบวนการเมแทบอลิซึมไขมันถูกรบกวนในทุกขั้นตอน ทั้งการสังเคราะห์ การขนส่ง และการสลาย ส่งผลให้

เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทสูญเสียความเสถียร การสร้างและคงอยู่ของไซแนปส์บกพร่อง รวมถึงการส่งสัญญาณประสาทลดลง นอกจากนี้ ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับ การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากเกินไป เพื่อให้ เข้าใจความซับซ้อนของระบบนี้อย่างเป็นลำดับ หัวข้อต่อไปจะอธิบายลักษณะของเมแทบอลิซึม ของไขมัน ดังนี้<sup>48, 49</sup>

### 3.1 การสังเคราะห์ไขมัน (Lipid synthesis)

การสังเคราะห์ไขมันในสมองจะโดดเด่นมากในแอสโตรไซต์ โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้น ภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบ (smooth endoplasmic reticulum, SER) และภายใน ไมโทคอนเดรีย



ภาพที่ 5.4 เมแทบอลิซึมของไขมันในสมอง

*Acetyl-CoA carboxylase (ACC); Apolipoprotein E (ApoE); ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1); Fatty acid synthase (FASN); Fatty acid-binding proteins (FABPs); Lipid droplet (LD); Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1); Low-density lipoprotein receptor (LDLR); Phospholipid (PL); Smooth endoplasmic reticulum (SER); Sphingolipid (SpL); 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoAR);*

ภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบ เป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการสร้างไขมัน โครงสร้างทั้งหมด โดยเฉพาะการสังเคราะห์กรดไขมัน (fatty acid synthesis) กระบวนการนี้เริ่มจาก สารตั้งต้นอะเซทิล-โคเอนไซม์ เอ (acetyl-CoA) ที่ได้จากกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) ในไมโทคอนเดรีย โดยอะเซทิล-โคเอนไซม์จะถูกแปลงเป็นมาลอนิล-โคเอนไซม์ (malonyl-CoA) ด้วยเอนไซม์ อะเซทิล-โคเอนไซม์ คาร์บอกซิเลส (acetyl-CoA carboxylase, ACC) จากนั้นจะเพิ่มความยาวโมเลกุล

ด้วยเอนไซม์แฟตตี แอซิด ซินเทส (fatty acid synthase, FASN) เพื่อสร้างกรดไขมันสายยาว (long-chain fatty acid) ซึ่งเป็นวัตถุดิบหลักในการสร้างไขมันเชิงซ้อน (complex lipid) เช่น ฟอสโฟลิพิด (phospholipid, PL) และสฟิงโกลิพิด (sphingolipid, SpL) ที่มีบทบาทสำคัญต่อการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์และการส่งสัญญาณระหว่างไซแนปส์ อีกทั้ง การสังเคราะห์ไขมันเหล่านี้ยังสามารถสะสมเกิดเป็นไลปิดดรอปเล็ต (lipid droplet, LP) เพื่อกักเก็บไว้สำหรับเป็นพลังงานสำรองได้ต่อไป (ภาพที่ 5.4)

นอกจากกรดไขมันแล้ว สมมยังต้องการคอเลสเตอรอลซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์และพลาสมาไมอีลินเช่นกัน การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเกิดขึ้นภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบ โดยเริ่มจาก acetyl-CoA ผ่านเส้นทางเมวาโลเนต (mevalonate pathway) ภายใต้การควบคุมของเอนไซม์เอชเอ็มจี-โคเอ รีดักเทส (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMG-CoAR) ซึ่งเป็นจุดควบคุมสำคัญของกระบวนการนี้ โดยคอเลสเตอรอลที่ได้จะถูกใช้เป็นวัตถุดิบในการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์และพลาสมาไมอีลินร่วมกับกรดไขมันต่อไป

### 3.2 การขนส่งและการใช้ไขมัน (Lipid trafficking and utilization)

ไขมันที่สังเคราะห์ขึ้นภายในสมองไม่ได้คงอยู่เฉพาะในเซลล์ที่ผลิตเท่านั้น แต่ถูกขนส่งและกระจายไปยังเซลล์ต่าง ๆ เพื่อใช้สร้างและคงสภาพโครงสร้างประสาท กระบวนการนี้ต้องอาศัยระบบการลำเลียงที่ซับซ้อนและมีความจำเพาะระหว่างเซลล์เกลียและเซลล์ประสาท โดยเฉพาะระหว่างแอสโตรไซต์ซึ่งเป็นแหล่งผลิตไขมันหลักของสมอง กับเซลล์ประสาทที่ต้องใช้ไขมันเหล่านี้ในการสร้างเยื่อหุ้มไซแนปส์และซ่อมแซมส่วนที่เสื่อม

ภายหลังการสังเคราะห์กรดไขมันและคอเลสเตอรอลในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบของแอสโตรไซต์ ไขมันเหล่านี้จะถูกบรรจุรวมกับโปรตีนแอฟโฟไลโปโปรตีน อี (apolipoprotein E, ApoE) และฟอสโฟลิพิด เกิดเป็นอนุภาคไลโปโปรตีน (lipoprotein particle) ซึ่งทำหน้าที่เป็นพาหนะลำเลียงไขมันภายในสมอง ไลโปโปรตีนดังกล่าวจะถูกปล่อยออกจากแอสโตรไซต์ผ่านแฟตตี แอซิด ไบน์ดิง โปรตีน (fatty acid-binding proteins, FABPs) และโปรตีนขนส่งคอเลสเตอรอลชนิด ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนย้ายกรดไขมันและคอเลสเตอรอลระหว่างเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ผ่านเข้าสู่เซลล์ประสาททางตัวรับแอลอาร์พีวัน (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1) บนเยื่อหุ้มเซลล์กลไกนี้ช่วยให้เซลล์ประสาทได้รับกรดไขมันและคอเลสเตอรอลเพียงพอต่อการสร้างเยื่อหุ้มไซแนปส์ การสร้างถุงบรรจุสารสื่อประสาท และการรักษาเสถียรภาพของไขมันในไซแนปส์ (ภาพที่ 5.4)

ในส่วนของโอลิโกเดนโดรไซต์ซึ่งเป็นเซลล์สร้างปลอกไมอีลิน จะได้รับกรดไขมันและคอเลสเตอรอลจากแอสโตรไซต์ผ่านระบบ ApoE-LRP1 เช่นเดียวกัน พร้อมกับสังเคราะห์ไขมันเชิงซ้อนบางส่วนภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมของตนเอง เช่น สฟิงโกลิพิด และฟอสโฟลิพิดเพื่อนำมาประกอบเป็นไมอีลินที่ห่อหุ้มแอกซอนของเซลล์ประสาท การประสานกันของทั้งสองกระบวนการนี้ทำให้อโอลิโกเดนโดรไซต์สามารถสร้างปลอกไมอีลินที่มีความหนาแน่นและเป็นฉนวนไฟฟ้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ

### 3.3 การสลายและการหมุนเวียนของไขมัน (Lipid degradation and turnover)

การสลายและการหมุนเวียนของไขมันเป็นกระบวนการสำคัญที่ช่วยรักษาสมดุลของเยื่อหุ้มเซลล์ ควบคุมระดับพลังงาน และขจัดไขมันที่เสื่อมหรือถูกออกซิไดซ์ออกจากระบบประสาทส่วนกลาง กระบวนการนี้เกิดขึ้นในหลายออร์แกเนลล์ของเซลล์ ได้แก่ ไลโซโซม (lysosome) เพอร์ออกซิโซม (peroxisome) และไมโทคอนเดรีย ซึ่งทำหน้าที่ร่วมกันในการย่อยสลายโมเลกุลไขมันเพื่อให้ได้กรดไขมันสายสั้นหรือสายกลางกลับมาใช้ใหม่ (ภาพที่ 5.4)

การย่อยไขมันเชิงซ้อน เช่น ฟอสโฟลิพิดและกรดไขมันภายในไลโซโซม จะอาศัยเอนไซม์ไลโซโซมมอล แอซิด ไลเปส (lysosomal acid lipase, LAL) และฟอสโฟไลเปส (phospholipase) ที่ช่วยตัดพันธะเอสเทอร์ (ester bond) ของไขมันให้เป็นกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) จากนั้นกรดไขมันเหล่านี้จะถูกส่งต่อเข้าสู่เพอร์ออกซิโซมเพื่อเข้าสู่กระบวนการเบตาออกซิเดชัน ( $\beta$ -oxidation) เพื่อสลายเป็นอะเซทิล-โคเอนไซม์ เอ (acetyl-CoA) ซึ่งสามารถนำไปใช้สร้างพลังงานหรือเป็นสารตั้งต้นของกระบวนการสังเคราะห์ใหม่ได้ในภายหลัง กลไกนี้ช่วยให้เซลล์รักษาสมดุลของไขมันในสมองและจัดการของเสียจากการสลายเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ในเซลล์ประสาท ซึ่งมีความสามารถจำกัดในการสลายไขมันโดยตรง จะอาศัยการประสานงานกับแอสโตรไซต์เป็นหลัก เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทเกิดการเสื่อมสภาพจากการใช้งานซ้ำหรือภาวะออกซิเดชันสูง กรดไขมันและคอเลสเตอรอลที่ถูกออกซิไดซ์จะถูกส่งออกจากเซลล์ประสาทในรูปของไลโปโปรตีนชนิด ApoE-containing particle ไปยังแอสโตรไซต์ เพื่อเข้าสู่กระบวนการสลายต่อในไลโซโซมของแอสโตรไซต์ การถ่ายโอนไขมันระหว่างเซลล์ในลักษณะนี้เป็นกลไกสำคัญที่ช่วยป้องกันการสะสมของไขมันพิษ (lipotoxic species) ภายในเซลล์ประสาทและคงสมดุลของเยื่อหุ้มไซแนปส์ให้คงอยู่

สำหรับโอลิโกเดนโดรไซต์อาศัยเอนไซม์ในไลโซโซม เช่น สฟิงโกไมอีลิเนส (sphingomyelinase) เพื่อย่อยสลายสฟิงโกลิพิดที่เสื่อมสภาพให้กลับมาเป็นส่วนประกอบพื้นฐานอีกครั้ง การหมุนเวียน

ดังกล่าวมีความจำเป็นอย่างยิ่งต่อการคงความยืดหยุ่นของปลอกไมอีลินและการนำกระแสประสาทอย่างต่อเนื่อง

ไมโครเกลียมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสลายไขมัน โดยทำหน้าที่กำจัดเยื่อหุ้มและไมอีลินที่เสื่อมสภาพผ่านการกลืนกิน (phagocytosis) แล้วสลายในไลโซโซม นอกจากนี้ โปรตีนขนส่งคอเลสเตอรอลชนิด ABCA1 จะทำหน้าที่ขับคอเลสเตอรอลส่วนเกินออกจากไมโครเกลียไปยังแอสโตรไซต์ เพื่อเข้าสู่กระบวนการสลายและนำกลับมาใช้ใหม่ต่อไป กลไกทั้งหมดนี้จึงช่วยรักษาสมดุลของคอเลสเตอรอลในสมองและป้องกันการกระตุ้นการอักเสบของไมโครเกลีย

กล่าวโดยสรุป กระบวนการสลายและหมุนเวียนของไขมันในสมองเป็นระบบที่ประสานกันระหว่างแอสโตรไซต์ เซลล์ประสาท โอลิโกเดนโดรไซต์ และไมโครเกลีย เพื่อกำจัดไขมันที่เสื่อมหรือถูกออกซิไดซ์ออกจากระบบ ควบคุมระดับกรดไขมันและคอเลสเตอรอลให้สมดุล และรักษาความเสถียรของโครงสร้างสมองในระดับเซลล์ ความล้มเหลวของระบบนี้จึงอาจทำให้เกิดการสะสมของไขมันผิดปกติและเป็นจุดเริ่มต้นของความผิดปกติของวงจรความจำในโรคอัลไซเมอร์ได้

#### 3.4 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันในสมองของโรคอัลไซเมอร์ (Lipid metabolic dysregulation in Alzheimer's disease brain)

ภายในสมองปกติ ไขมันมีบทบาทสำคัญต่อการสร้างและคงสภาพของเยื่อหุ้มเซลล์การทำงานของไซแนปส์ และการนำกระแสประสาท โดยเฉพาะคอเลสเตอรอล ฟอสโฟลิพิด และสฟิงโกลิพิดที่เป็นส่วนประกอบหลักของไมอีลินและเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท อย่างไรก็ตามในโรคอัลไซเมอร์พบความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันอย่างเป็นระบบ ซึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับการเสื่อมของวงจรความจำและการทำงานของสมองในระดับโครงสร้างและการทำงาน

การศึกษาวិเคราะห์องค์ประกอบไขมันของสมองพบว่าสฟิงโกลิพิด มีปริมาณลดลงตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของโรค (mild cognitive impairment) ขณะที่ เซราไมด์ (ceramide) ซึ่งเป็นไขมันที่กระตุ้นสัญญาณการอักเสบในสมองกลับเพิ่มสูงขึ้นอย่างเด่นชัด นอกจากนี้ พลาสมาโลเจน (plasmalogen) ซึ่งเป็นฟอสโฟลิพิดที่มีคุณสมบัติช่วยต้านออกซิเดชัน กลับลดต่ำลงในฮิปโปแคมปัสและเอนโทโรนัลคอร์เทกซ์ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สะท้อนให้เห็นว่า ความผิดปกติของไขมันไม่ได้เกิดขึ้นเป็นผลปลายทางของการเสื่อมของเนื้อสมอง แต่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงต้นของโรคอย่างมีนัยสำคัญ<sup>50</sup>

ในระดับโครงสร้างของสมอง พบการเสื่อมลงของเนื้อขาว (white matter) การตรวจด้วยเทคนิค diffusion tensor imaging (DTI) พบว่าความหนาแน่นของเส้นใยประสาทลดลงในบริเวณ

คอร์ปัสคัลโลซัม (corpus callosum) และซิงกูลัม (cingulum) โดยผลการศึกษานี้สัมพันธ์กับการเสื่อมของไมอีลินและการนำกระแสประสาทที่ช้าลง<sup>51</sup>

นอกจากความผิดปกติขององค์ประกอบไขมันแล้ว ในสมองของผู้ป่วยยังพบ การสะสมของไขมันผิดปกติในรูปของไลปิดทรอปเลต (lipid droplet) ภายในแอสโตรไซต์และไมโครเกลีย โดยเฉพาะในบริเวณฮิปโปแคมปัส การสะสมนี้เกิดจากการที่ไขมันถูกออกซิไดซ์และไม่สามารถเข้าสู่กระบวนการย่อยสลายได้อย่างสมบูรณ์ การคั่งของไขมันที่ถูกออกซิไดซ์เหล่านี้มีคุณสมบัติเป็นพิษต่อไซแนปส์ ทำให้การส่งสัญญาณประสาทลดลง และยังสามารถกระตุ้นไมโครเกลียให้อยู่ในภาวะอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเร่งการเสื่อมของโครงสร้างสมองอย่างต่อเนื่อง<sup>52-54</sup>

### 3.5 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันในเซลล์ประสาทของโรคอัลไซเมอร์ (Lipid metabolic dysregulation on neurons in Alzheimer's disease)

เซลล์ประสาทมีความสามารถในการสังเคราะห์ไขมันได้จำกัด และจำเป็นต้องพึ่งพาการรับกรดไขมันและคอเลสเตอรอลจากแอสโตรไซต์ผ่านระบบ ApoE เพื่อคงสภาพของโดเมนไขมัน (lipid domain) ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมการรวมตัวของตัวรับสารสื่อประสาทและโปรตีนไซแนปส์ จากงานวิเคราะห์สมองผู้ป่วยหลังเสียชีวิต พบว่าบริเวณไซแนปส์ในฮิปโปแคมปัสมีปริมาณคอเลสเตอรอลและสฟิงโกลิปิดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการลดลงของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและคงสภาพไซแนปส์ เช่น PSD-95 และ synaptophysin ซึ่งเป็นหลักฐานตรงกันว่าความผิดปกติของไขมันมีผลต่อความเสถียรของไซแนปส์โดยตรง

เมื่อโดเมนไขมันสูญเสียความมั่นคง การรวมตัวของตัวรับกลูตาเมตชนิด NMDA และ AMPA บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทก็ลดลงเช่นกัน ทำให้ความสามารถในการเหนี่ยวนำการเสริมแรงระยะยาวของไซแนปส์ (long-term potentiation, LTP) บกพร่อง การทดลองในเซลล์ประสาทปฐมภูมิที่เพาะเลี้ยงจากฮิปโปแคมปัสพบว่า เมื่อระดับคอเลสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์ลดลงเพียงเล็กน้อย การควบคุมการส่งสัญญาณภายในเซลล์จะผิดปกติร่วมกับการลดลงของตัวรับ NMDA, AMPA และถุงบรรจุสารสื่อประสาท ซึ่งเป็นกลไกที่สัมพันธ์กับการสูญเสียความจำในระยะเริ่มต้นของโรคอัลไซเมอร์<sup>55</sup>

ในขณะเดียวกัน เซลล์ประสาทในโรคอัลไซเมอร์ยังแสดงความผิดปกติในการรักษาสมดุลของไขมันที่ถูกออกซิไดซ์ ซึ่งได้รับการยืนยันทั้งในสมองผู้ป่วยและแบบจำลองหนูโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ 5x3FAD นอกจากนี้ ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันยังสะท้อนให้เห็นในระดับโครงสร้างของแอกซอน โดยการตรวจด้วยเทคนิค diffusion tensor imaging (DTI) ซึ่งเป็นการถ่ายภาพสมองที่วัดรูปแบบการแพร่ของโมเลกุลน้ำในเส้นใยประสาท พบว่าในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น

ค่า fractional anisotropy (FA) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในบริเวณคอร์ปัสคัลโลซัมและซิงกูลัม โดยค่า FA ที่ลดลงสะท้อนถึงการสูญเสียความเป็นระเบียบของเส้นใยประสาทและการเสื่อมของปลอกไมอีลิน ทำให้การนำกระแสประสาทระหว่างบริเวณสมองต่าง ๆ ช้าลงและส่งผลกระทบต่อกระบวนการเชื่อมโยงความจำอย่างต่อเนื่อง<sup>56, 57</sup>

### 3.6 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันในเซลล์เกลียของโรคอัลไซเมอร์ (Lipid metabolic dysregulation on glial cells in Alzheimer's disease)

ในแอสโทรไซต์ ซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งสังเคราะห์กรดไขมันและคอเลสเตอรอลหลักของสมอง กลไกการลำเลียงไขมันผ่าน ApoE จะถูกลดทอนลงอย่างเด่นชัด โดยเฉพาะในกรณีที่มียีน ApoE4 ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคอัลไซเมอร์ การลดลงของ ApoE ทำให้การส่งออกคอเลสเตอรอลและไขมันเชิงซ้อนจากแอสโทรไซต์ไปยังเซลล์ประสาทลดลง ซึ่งได้รับการยืนยันจากการศึกษาสมองผู้ป่วยหลังเสียชีวิต พบว่าบริเวณไซแนปส์ในฮิปโปแคมปัสมีระดับคอเลสเตอรอลลดต่ำลงร่วมกับการลดลงของ PSD-95 และ synaptophysin อย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลนี้สอดคล้องกับการทดลองในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ ApoE4-KI ซึ่งพบว่า การลดลงของ ApoE ทำให้โครงสร้างไซแนปส์เสื่อมลง และการส่งสัญญาณประสาทบกพร่องตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการ<sup>58</sup>

โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ยังมีบทบาทกระตุ้นให้แอสโทรไซต์เปลี่ยนสภาพสู่ภาวะตอบสนอง (reactive astrocyte) ซึ่งทำให้การทำงานของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมเสียสมดุล โดยพบการเพิ่มขึ้นของโปรตีน BiP และ p-PERK ซึ่งบ่งชี้ภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมร่วมกับการลดลงของโปรตีนขนส่งคอเลสเตอรอลชนิด ABCA1 และเอนไซม์ HMG-CoA reductase โดยได้รับการยืนยันจากการศึกษาในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1<sup>59</sup>

สำหรับไมโครเกลีย พบความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันอย่างเด่นชัดเช่นกัน โดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากเกินไปสามารถเหนี่ยวนำสภาวะอักเสบเรื้อรัง ซึ่งส่งผลให้ไมโครเกลียลดการทำงานของเอนไซม์ในไลโซโซม เช่น LAL และโปรตีนขนส่งคอเลสเตอรอล ABCA1 ทำให้การย่อยสลายคอเลสเตอรอลลดลง และเกิดการสะสมของไขมันผิดปกติในรูปไลปิดตรอปเลตภายในไมโครเกลีย การสะสมนี้ไม่เพียงเป็นผลจากความบกพร่องในการสลายไขมัน แต่ยังทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นไมโครเกลียให้หลั่ง IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ซึ่งทำให้การอักเสบในฮิปโปแคมปัสดำเนินต่อเนื่องและมีส่วนเร่งให้ไซแนปส์เสื่อมลงอย่างรวดเร็ว<sup>60</sup>

สำหรับโอลิโกเดนโดรไซต์ ซึ่งมีบทบาทโดยตรงต่อการสร้างและคงสภาพปลอกไมอีลิน พบว่าความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันนำไปสู่การลดลงของโปรตีนประกอบไมอีลิน เช่น MBP และ MOG ทั้งในผู้ป่วยและแบบจำลองสัตว์ทดลอง การศึกษาจากสมองหนูจำลองโรคอัลไซเมอร์

สายพันธุ์ APP/PS1 แสดงให้เห็นการลดลงของสฟิงโกลิพิด และฟอสโฟลิพิดที่จำเป็นต่อโครงสร้างไมอีลินร่วมกับการกระตุ้นของโปรตีน CHOP ในโอลิโกเดนโดรไซต์ ส่งผลให้การประกอบและซ่อมแซมปลอกไมอีลินลดลง<sup>61</sup>

กล่าวโดยสรุป ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันในเซลล์เกลียในโรคอัลไซเมอร์เป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นอย่างเป็นระบบและเชื่อมโยงระหว่างแอสโทรไซต์ ไมโครเกลีย และโอลิโกเดนโดรไซต์ โดยแอสโทรไซต์ล้มเหลวในการสังเคราะห์และส่งออกไขมันที่จำเป็นต่อไซแนปส์ ไมโครเกลียสะสมไขมันที่ก่อพิษและเร่งการอักเสบ และโอลิโกเดนโดรไซต์สูญเสียความสามารถในการสร้างไขมันสำหรับปลอกไมอีลิน กลไกเหล่านี้ทำงานร่วมกันอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้วงจรประสาทด้านความจำเสื่อมลงอย่างเป็นระบบในโรคอัลไซเมอร์<sup>62, 63</sup>

### 3.7 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันในตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองของโรคอัลไซเมอร์ (Lipid metabolic dysregulation on blood–brain barrier in Alzheimer’s disease)

ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง อาศัยเซลล์บุโพรงหลอดเลือดเป็นองค์ประกอบหลักในการควบคุมการผ่านของสารระหว่างเลือดและเนื้อสมอง ความมั่นคงของเยื่อหุ้มเซลล์บุโพรงหลอดเลือดขึ้นกับองค์ประกอบไขมัน โดยเฉพาะฟอสโฟลิพิด สฟิงโกลิพิด และคอเลสเตอรอล ซึ่งมีบทบาทต่อการคงสภาพของโดเมนไขมันที่ทำหน้าที่เป็นฐานยึดของโปรตีน tight junction รวมถึงตัวรับและโปรตีนขนส่งต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม ในโรคอัลไซเมอร์พบว่ากลไกเมแทบอลิซึมไขมันของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดถูกรบกวนตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรค

โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า มีบทบาทสำคัญในการเหนี่ยวนำความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันในเซลล์บุโพรงหลอดเลือด โดยโปรตีนนี้สามารถจับกับตัวรับ RAGE บนเยื่อหุ้มเซลล์และกระตุ้นการเกิดภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ร่วมกับการลดลงของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ทำให้ปริมาณคอเลสเตอรอลในเยื่อหุ้มลดลง และเกิดการสูญเสียความมั่นคงของโดเมนไขมันที่รองรับโปรตีน tight junction อีกทั้ง ยังได้รับการยืนยันในสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ว่าบริเวณหลอดเลือดในฮิปโปแคมปัสและพรีฟรอนทัลคอร์เทกซ์มีการรั่วซึมของหลอดเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น<sup>64</sup>

นอกจากนี้ งานวิจัยในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 รายงานว่าการลดลงของโปรตีนขนส่งคอเลสเตอรอลชนิด ABCA1 และตัวรับ LRP1 บนเซลล์บุโพรงหลอดเลือดทำให้การนำคอเลสเตอรอลเข้าสู่สมองลดลง ส่งผลให้เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทและไซแนปส์ในบริเวณฮิปโปแคมปัสมีคอเลสเตอรอลลดลงตาม เมื่อกระตุ้นการทำงานของ ABCA1 ในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สามารถเพิ่มระดับคอเลสเตอรอลในเยื่อหุ้มบริเวณไซแนปส์พร้อมกับปรับปรุงระดับ

ความจำให้ดีขึ้น การศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นว่าการลำเลียงไขมันผิดปกติของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองมีผลต่อการคงสภาพวงจรความจำโดยตรง<sup>65, 66</sup>

โดยสรุป ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมไขมันในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ทำให้สมดุกลการสังเคราะห์และการลำเลียงไขมันที่จำเป็นต่อการคงสภาพของเยื่อหุ้มเซลล์และโปรตีน tight junction ถูกทำลายลง การลดลงของความเสถียรนี้นำไปสู่การรั่วซึมของหลอดเลือดในสมองและการแพร่ผ่านของโมเลกุลต่าง ๆ จากเลือดเข้าสู่สมองได้ง่ายขึ้น ผลที่ตามมาคือเกิดการกระตุ้นของแอสโทรไซต์และไมโครเกลียให้ทำงานผิดปกติอย่างเรื้อรัง ทำให้ความเสื่อมของไซแนปส์และวงจรความจำดำเนินไปเร็วขึ้นในโรคอัลไซเมอร์<sup>67, 68</sup>

## บทสรุป

การทำงานของสมองต้องอาศัยกระบวนการเมแทบอลิซึมที่สมดุลและสอดคล้องกันระหว่างการสร้าง การใช้ การคงสภาพ และการกำจัด โดยในโรคอัลไซเมอร์ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมทั้งสามระบบหลัก ได้แก่ เมแทบอลิซึมของกลูโคส เมแทบอลิซึมของโปรตีน และเมแทบอลิซึมของไขมัน เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและสัมพันธ์กัน โดยการลดลงของการใช้กลูโคสในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมองจะส่งผลให้เซลล์ประสาทมีพลังงานไม่เพียงพอในการคงสภาพไซแนปส์และควบคุมสัญญาณต่าง ๆ ภายในเซลล์ ความบกพร่องด้านพลังงานนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้กระบวนการพับโปรตีนในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมล้มเหลว เกิดเป็นภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม นำไปสู่การสะสมของโปรตีนที่พับผิดปกติ และการกระตุ้นเส้นทางการทำงานที่ผิดปกติและการตายของเซลล์

ในขณะเดียวกัน ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของโปรตีนยังทำให้ระบบกำจัดโปรตีนผิดปกติผ่านยูบิควิติน-โปรตีโอโซม และออโตฟาจี-ไลโซโซมลดประสิทธิภาพลง ส่งผลให้โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากเกินไปเกิดสะสมเพิ่มขึ้น กระตุ้นการอักเสบของไมโครเกลีย และทำให้โครงสร้างไซแนปส์เสื่อมลงอย่างต่อเนื่อง

อีกทั้ง ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันยังเข้ามามีบทบาทเสริมและเร่งกระบวนการเสื่อมนี้ ผ่านการลดการสังเคราะห์และลำเลียงคอเลสเตอรอลและกรดไขมันจากแอสโตรไซต์สู่เซลล์ประสาท ทำให้เสถียรภาพของเยื่อหุ้มไซแนปส์และโดเมนไขมันบกพร่อง ส่งผลให้ตัวรับสารสื่อประสาทรวมตัวได้ลดลง ขณะเดียวกัน ความล้มเหลวของการสลายไขมันในแอสโตรไซต์และไมโครเกลียทำให้เกิดการสะสมของไขมันที่ผิดปกติมากขึ้น ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการอักเสบและเร่งการสูญเสียไซแนปส์และไมอีลินอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งความผิดปกติของเมแทบอลิซึมในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดยังก่อให้เกิดการรั่วของตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง ทำให้สัญญาณอักเสบจากกระแสเลือดเข้าสู่สมองได้ง่ายขึ้นและส่งผลให้กระบวนการเสื่อมของสมองดำเนินอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง

## คำถามท้ายบท

- ข้อใดคือผลจากความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในโรคอัลไซเมอร์
  - ทำให้การสร้างอนุโมลิอิสระเพิ่มขึ้น
  - ทำให้การสังเคราะห์โปรตีนไซแนปส์เพิ่มขึ้น
  - ทำให้การหลั่งสารสื่อประสาททุกชนิดเพิ่มขึ้น
  - ทำให้การสร้างปลอกไมอีลินเพิ่มสูงขึ้นในสมอง
- ข้อใดกล่าวถึงภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมได้ถูกต้องที่สุด
  - กระตุ้น PERK ทำให้การสังเคราะห์โปรตีนเพิ่มขึ้น
  - สะสมโปรตีนผิดปกติเพื่อช่วยยับยั้งการตายของเซลล์
  - กระตุ้นเอนไซม์ caspase-12 เพิ่มเสถียรภาพของไซแนปส์
  - การลดลงของ BiP/GRP78 และการเพิ่มขึ้นของ CHOP ทำให้การพับโปรตีนล้มเหลว
- ข้อใดอธิบายบทบาทของแอสโทรไซต์ต่อเมแทบอลิซึมของไขมันในสมองได้ถูกต้องที่สุด
  - แอสโทรไซต์ไม่สามารถสะสมไลปิดครอบงำได้
  - แอสโทรไซต์มีบทบาทย่อยสลายไมอีลินที่เสื่อมสภาพ
  - แอสโทรไซต์ไม่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล
  - แอสโทรไซต์ส่งออกไขมันไปยังเซลล์ประสาทผ่านโปรตีน ApoE
- ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมในเซลล์ใดส่งผลโดยตรงต่อการสร้างปลอกไมอีลิน
  - เซลล์ประสาท
  - แอสโทรไซต์
  - ไมโครเกลีย
  - โอลิโกเดนโดรไซต์
- ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมในเซลล์ใด จะส่งผลต่อระบบซึมผ่านของสารเข้าสู่สมอง
  - เซลล์ประสาท
  - แอสโทรไซต์
  - ไมโครเกลีย
  - ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง

เฉลย: 1:ก ; 2:ง ; 3:ง ; 4:ง ; 5:ง

## บรรณานุกรม

- (1) Salmon, E.; Collette, F.; Bastin, C. Cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Cortex* **2024**, *179* (4), 50-61.
- (2) Kim, Y.; Dube, S. E.; Park, C. B. Brain energy homeostasis: the evolution of the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. *Korean J Physiol Pharmacol* **2025**, *29* (1), 1-8.
- (3) Akhtar, A.; Sah, S. P. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neurochem Int* **2020**, *135* (6), 104707.
- (4) Kapogiannis, D.; Avgerinos, K. I. Brain glucose and ketone utilization in brain aging and neurodegenerative diseases. *Int Rev Neurobiol* **2020**, *154* (9), 79-110.
- (5) Dewanjee, S.; Chakraborty, P.; Bhattacharya, H.; Chacko, L.; Singh, B.; Chaudhary, A.; Javvaji, K.; Pradhan, S. R.; Vallamkondu, J.; Dey, A.; et al. Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* **2022**, *193* (1), 134-157.
- (6) Minhas, P. S.; Jones, J. R.; Latif-Hernandez, A.; Sugiura, Y.; Durairaj, A. S.; Wang, Q.; Mhatre, S. D.; Uenaka, T.; Crapser, J.; Conley, T.; et al. Restoring hippocampal glucose metabolism rescues cognition across Alzheimer's disease pathologies. *Science* **2024**, *385* (6711), e6131.
- (7) Butterfield, D. A.; Halliwell, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* **2019**, *20* (3), 148-160.
- (8) Griffith, C. M.; Macklin, L. N.; Cai, Y.; Sharp, A. A.; Yan, X. X.; Reagan, L. P.; Strader, A. D.; Rose, G. M.; Patrylo, P. R. Impaired glucose tolerance and reduced plasma insulin precede decreased AKT phosphorylation and GLUT3 translocation in the hippocampus of old 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis* **2019**, *68* (2), 809-837.

- (9) Yang, S.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Tang, Q.; Li, Y.; Du, Y.; Yu, P. Tirzepatide shows neuroprotective effects via regulating brain glucose metabolism in APP/PS1 mice. *Peptides* **2024**, *179*, 171271.
- (10) Kuhla, B.; Loske, C.; Garcia De Arriba, S.; Schinzel, R.; Huber, J.; Münch, G. Differential effects of "Advanced glycation endproducts" and beta-amyloid peptide on glucose utilization and ATP levels in the neuronal cell line SH-SY5Y. *J Neural Transm (Vienna)* **2004**, *111* (3), 427-439.
- (11) Yao, Z.; Drieu, K.; Papadopoulos, V. The Ginkgo biloba extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from beta-amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of beta-amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands. *Brain Res* **2001**, *889* (2), 181-190.
- (12) Pudelko-Malik, N.; Drulis-Fajdasz, D.; Fydryszewski, M.; Burgess, S.; Mlynarz, P.; Rakus, D.; Deja, S. Glucose-dependent metabolism of hippocampal primary neurons in response to chemically induced long-term potentiation. *bioRxiv* **2025**. *639* (1), 110-121.
- (13) Jumnongprakhon, P.; Chokchaisiri, R.; Thummayot, S.; Suksamrarn, A.; Tocharus, C.; Tocharus, J. 5,6,7,4'-Tetramethoxyflavanone attenuates NADPH oxidase 1/4 and promotes sirtuin-1 to inhibit cell stress, senescence and apoptosis in A $\beta$ 25-35-mediated SK-N-SH dysfunction. *Excli j* **2021**, *20* (3), 1346-1362.
- (14) Lauretti, E.; Praticò, D. Glucose deprivation increases tau phosphorylation via P38 mitogen-activated protein kinase. *Aging Cell* **2015**, *14* (6), 1067-1074.
- (15) Lauretti, E.; Li, J. G.; Di Meco, A.; Praticò, D. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model. *Transl Psychiatry* **2017**, *7* (1), e1020.
- (16) Sheppard, O.; Humphrey, R.; Durrant, C. S.; Coleman, M. P. Lowering glucose enhances BACE1 activity and A $\beta$  generation in mouse brain slice cultures. *bioRxiv* **2024**, *20* (4), 200-214.

- (17) Liu, Y.; Kwok, W.; Yoon, H.; Ryu, J. C.; Stevens, P.; Hawkinson, T. R.; Shedlock, C. J.; Ribas, R. A.; Medina, T.; Keohane, S. B.; et al. Imbalance in glucose metabolism regulates the transition of microglia from homeostasis to disease-associated microglia stage 1. *J Neurosci* **2024**, *44* (20), 1560-1673.
- (18) Mosconi, L.; Tsui, W. H.; De Santi, S.; Li, J.; Rusinek, H.; Convit, A.; Li, Y.; Boppana, M.; de Leon, M. J. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* **2005**, *64* (11), 1860-1867.
- (19) Forny Germano, L.; Koehler, J. A.; Baggio, L. L.; Cui, F.; Wong, C. K.; Rittig, N.; Cao, X.; Matthews, D.; Drucker, D. J. The GLP-1 medicines semaglutide and tirzepatide do not alter disease-related pathology, behaviour or cognitive function in 5XFAD and APP/PS1 mice. *Mol Metab* **2024**, *89* (12), 102019.
- (20) Özdemir, A. Y.; Çetin, E. A.; Novotný, J.; Rudajev, V. Daidzein effectively mitigates amyloid- $\beta$ -induced damage in SH-SY5Y neuroblastoma cells and C6 glioma cells. *Biom Pharmacother* **2025**, *187* (8), 118157.
- (21) Latta, C. H.; Sudduth, T. L.; Weekman, E. M.; Brothers, H. M.; Abner, E. L.; Popa, G. J.; Mendenhall, M. D.; Gonzalez-Oregon, F.; Braun, K.; Wilcock, D. M. Determining the role of IL-4 induced neuroinflammation in microglial activity and amyloid- $\beta$  using BV2 microglial cells and APP/PS1 transgenic mice. *J Neuroinflammation* **2015**, *12* (1), 41-52.
- (22) Saito, E. R.; Miller, J. B.; Harari, O.; Cruchaga, C.; Mihindikulasuriya, K. A.; Kauwe, J. S. K.; Bikman, B. T. Alzheimer's disease alters oligodendrocytic glycolytic and ketolytic gene expression. *Alzheimers Dement* **2021**, *17* (9), 1474-1486.
- (23) Winkler, E. A.; Nishida, Y.; Sagare, A. P.; Rege, S. V.; Bell, R. D.; Perlmutter, D.; Sengillo, J. D.; Hillman, S.; Kong, P.; Nelson, A. R.; et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nat Neurosci* **2015**, *18* (4), 521-530.
- (24) Ahn, K.-C.; Learman, C. R.; Dunbar, G. L.; Maiti, P.; Jang, W.-C.; Cha, H.-C.; Song, M.-S. Characterization of impaired cerebrovascular structure in APP/PS1 mouse brains. *Neuroscience* **2018**, *385* (2), 246-254.

- (25) Nehra, G.; Promsan, S.; Yubolphan, R.; Chumboatong, W.; Vivithanaporn, P.; Maloney, B. J.; Lungkaphin, A.; Bauer, B.; Hartz, A. M. S. Cognitive decline, A $\beta$  pathology, and blood-brain barrier function in aged 5xFAD mice. *Fluids Barriers CNS* **2024**, *21* (1), 29-41.
- (26) Nozohouri, E.; Noorani, B.; Patel, D.; Ahn, Y.; Zoubi, S.; Bickel, U. Assessing blood-brain barrier (BBB) integrity in an Alzheimer's disease mouse model: is the BBB globally or locally disrupted? *Fluids Barriers CNS* **2025**, *22* (1), 79-94.
- (27) Gejl, M.; Brock, B.; Egefjord, L.; Vang, K.; Rungby, J.; Gjedde, A. Blood-brain glucose transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 analog treatment. *Sci Rep* **2017**, *7* (1), 17490.
- (28) Uzoechi, S. C.; Collins, B. E.; Badeaux, C. J.; Li, Y.; Kwak, S. S.; Kim, D. Y.; Laskowitz, D. T.; Lee, J. M.; Yun, Y. Effects of amyloid beta (A $\beta$ ) oligomers on blood-brain barrier using a 3d microfluidic vasculature-on-a-chip model. *Appl Sci (Basel)* **2024**, *14* (9), 390-402.
- (29) Smeets, J. S. J.; Horstman, A. M. H.; Schijns, O.; Dings, J. T. A.; Hoogland, G.; Gijzen, A. P.; Goessens, J. P. B.; Bouwman, F. G.; Wodzig, W.; Mariman, E. C.; et al. Brain tissue plasticity: protein synthesis rates of the human brain. *Brain* **2018**, *141* (4), 1122-1129.
- (30) Fallon, J. R.; Taylor, A. B. Protein synthesis in neurons. *eLS*, **2013**, *12* (1), 141-162.
- (31) Pang, G; Yang, J; Lui, J; Xie, Z.; Wang, J. Metabolic interactions in the brain: the crucial roles of neurons, astrocytes, microglia in health and disease. *Front Neurosci* **2026**, *20* (1), 1731771.
- (32) Wake, H.; Lee, P. R.; Fields, R. D. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science* **2011**, *333* (6049), 1647-1651.
- (33) Pardridge, W. M. Blood-brain barrier and delivery of protein and gene therapeutics to brain. *Fronti Aging Neurosci* **2020**, *11* (2019), 338-352.

- (34) Wankhede, N. L.; Kale, M. B.; Upaganlawar, A. B.; Taksande, B. G.; Umekar, M. J.; Behl, T.; Abdellatif, A. A. H.; Bhaskaran, P. M.; Dachani, S. R.; Sehgal, A.; et al. Involvement of molecular chaperone in protein-misfolding brain diseases. *Biomed Pharmacother* **2022**, *147* (1), 112647.
- (35) Davidson, K.; Pickering, A. M. The proteasome: A key modulator of nervous system function, brain aging, and neurodegenerative disease. *Front Cell Dev Biol* **2023**, *11* (8), 1124907.
- (36) Yao, P.; Han, H. Advances in autophagy–lysosomal pathway and neurodegeneration via brain–gut axis. *Biomedicines* **2025**, *10* (10), 11231.
- (37) Amidfar, M.; Askari, G.; Kim, Y.-K. Association of metabolic dysfunction with cognitive decline and Alzheimer's disease: A review of metabolomic evidence. *Prog Neuro-Psychopharmacol Bioll Psychiatry* **2024**, *128* (6), 110848.
- (38) Pichet Binette, A.; Gaiteri, C.; Wennström, M.; Kumar, A.; Hristovska, I.; Spotorno, N.; Salvadó, G.; Strandberg, O.; Mathys, H.; Tsai, L.-H.; et al. Proteomic changes in Alzheimer's disease associated with progressive A $\beta$  plaque and tau tangle pathologies. *Nat Neurosci* **2024**, *27* (10), 1880-1891.
- (39) Cozachenco, D.; Ribeiro, F. C.; Ferreira, S. T. Defective proteostasis in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* **2023**, *85* (12), 101862.
- (40) Li, G.; Liang, R.; Lian, Y.; Zhou, Y. Circ\_0002945 functions as a competing endogenous RNA to promote A $\beta$ (25-35)-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in SK-N-SH cells and human primary neurons. *Brain Res* **2022**, *1785* (1), 147878.
- (41) Ajoolabady, A.; Lindholm, D.; Ren, J.; Pratico, D. ER stress and UPR in Alzheimer's disease: mechanisms, pathogenesis, treatments. *Cell Death Dis* **2022**, *13* (8), 706-716.
- (42) Wilcox, J. M.; Consoli, D. C.; Tienda, A. A.; Dixit, S.; Buchanan, R. A.; May, J. M.; Nobis, W. P.; Harrison, F. E. Altered synaptic glutamate homeostasis contributes to cognitive decline in young APP/PSEN1 mice. *Neurobiol Dis* **2021**, *158* (2), 105486.

- (43) Sims, S. G.; Cisney, R. N.; Lipscomb, M. M.; Mearns, G. P. The role of endoplasmic reticulum stress in astrocytes. *Glia* **2022**, *70* (1), 5-19
- (44) Lennol, M. P.; Canelles, S.; Guerra-Cantera, S.; Argente, J.; Garcia-Segura, L. M.; de Ceballos, M. L.; Chowen, J. A.; Frago, L. M. Amyloid- $\beta$ 1-40 differentially stimulates proliferation, activation of oxidative stress and inflammatory responses in male and female hippocampal astrocyte cultures. *Mechanisms Ageing Dev* **2021**, *195* (9), 111462.
- (45) Nirzhor, S. S. R.; Khan, R. I.; Neelotpol, S. The biology of glial cells and their complex roles in Alzheimer's disease: new opportunities in therapy. *Biomolecules* **2018**, *8* (3), 103-116.
- (46) Goswami, P.; Afjal, M. A.; Akhter, J.; Mangla, A.; Khan, J.; Parvez, S.; Raisuddin, S. Involvement of endoplasmic reticulum stress in amyloid  $\beta$  (1-42)-induced Alzheimer's like neuropathological process in rat brain. *Brain Res Bull* **2020**, *165* (10), 108-117.
- (47) Nehra, G.; Bauer, B.; Hartz, A. M. S. Blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease: From discovery to clinical relevance. *Pharmacol Therapeutics* **2022**, *234* (8), 108119.
- (48) Yin, F. Lipid metabolism and Alzheimer's disease: clinical evidence, mechanistic link and therapeutic promise. *Febs j* **2023**, *290* (6), 1420-1453.
- (49) Cao, Y.; Zhao, L.-W.; Chen, Z.-X.; Li, S.-H. New insights in lipid metabolism: potential therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurosci* **2024**, *20* (18), 24-42.
- (50) Baloni, P.; Arnold, M.; Buitrago, L.; Nho, K.; Moreno, H.; Huynh, K.; Brauner, B.; Louie, G.; Kueider-Paisley, A.; Suhre, K.; et al. Multi-Omic analyses characterize the ceramide/sphingomyelin pathway as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Commun Biol* **2022**, *5* (1), 1074.
- (51) Vasconcelos, L. G.; Brucki, S. M. D.; Jackowski, A. P.; Bueno, O. F. A. Diffusion tensor imaging for Alzheimer's disease: A review of concepts and potential clinical applicability. *Dement Neuropsychol* **2009**, *3* (4), 268-274.

- (52) Zhang, L.; Zhou, Y.; Yang, Z.; Jiang, L.; Yan, X.; Zhu, W.; Shen, Y.; Wang, B.; Li, J.; Song, J. Lipid droplets in central nervous system and functional profiles of brain cells containing lipid droplets in various diseases. *J Neuroinflammation* **2025**, *22* (1), 7.
- (53) Wang, Z.; Zhang, L.; Qin, C. Alzheimer's disease pathogenesis: standing at the crossroad of lipid metabolism and immune response. *Mol Neurodegen* **2025**, *20* (1), 67-81.
- (54) Gibson Wood, W.; Eckert, G. P.; Igbavboa, U.; Müller, W. E. Amyloid beta-protein interactions with membranes and cholesterol: causes or casualties of Alzheimer's disease. *BBA-Biomembranes* **2003**, *1610* (2), 281-290.
- (55) Feringa, F. M.; Koppes-den Hertog, S. J.; Wang, L. Y.; Derks, R. J. E.; Kruijff, I.; Erlebach, L.; Heijneman, J.; Miramontes, R.; Pömpner, N.; Blomberg, N.; et al. The Neurolipid Atlas: a lipidomics resource for neurodegenerative diseases. *Nature Metabolism* **2025**, *7* (10), 2142-2164. z.
- (56) Wilkerson, J. L.; Chaix, A.; Summers, S. A.; Holland, W. L. Targeting ceramides in 5XFAD mice reduces amyloid plaque deposition and gliosis. *Alzheimer's & Dementia* **2023**, *19* (S24), e082457.
- (57) Oishi, K.; Mielke, M. M.; Albert, M.; Lyketsos, C. G.; Mori, S. DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2011**, *26* (3), 201-214.
- (58) Blumenfeld, J.; Yip, O.; Kim, M. J.; Huang, Y. Cell type-specific roles of APOE4 in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* **2024**, *25* (2), 91-110.
- (59) Barbero-Camps, E.; Fernández, A.; Baulies, A.; Martinez, L.; Fernández-Checa, J. C.; Colell, A. Endoplasmic reticulum stress mediates amyloid  $\beta$  neurotoxicity via mitochondrial cholesterol trafficking. *Am J Pathol* **2014**, *184* (7), 2066-2081.
- (60) Cashikar, A. G.; Toral-Rios, D.; Timm, D.; Romero, J.; Strickland, M.; Long, J. M.; Han, X.; Holtzman, D. M.; Paul, S. M. Regulation of astrocyte lipid metabolism and ApoE secretion by the microglial oxysterol, 25-hydroxycholesterol. *J Lipid Res* **2023**, *64* (4), 13-31.

- (61) Bokulic Panichi, L.; Stanca, S.; Dolciotti, C.; Bongioanni, P. The Role of Oligodendrocytes in Neurodegenerative Diseases: Unwrapping the Layers. *Inter J Mol Sci*, **2025**, *13* (11), 43-54.
- (62) Kawade, N.; Yamanaka, K. Novel insights into brain lipid metabolism in Alzheimer's disease: Oligodendrocytes and white matter abnormalities. *FEBS Open Bio* **2024**, *14* (2), 194-216.
- (63) Xu, Z.; Kiani Shabestari, S.; Barannikov, S.; Bieniek, K. F.; Blurton-Jones, M.; Palavicini, J. P.; Han, X. Microglia-specific regulation of lipid metabolism in Alzheimer's disease revealed by microglial depletion in 5xFAD Mice. *Nat Commun* **2025**, *16* (1), 9156.
- (64) Fonseca, A. C. R. G.; Ferreira, E.; Oliveira, C. R.; Cardoso, S. M.; Pereira, C. F. Activation of the endoplasmic reticulum stress response by the amyloid-beta 1-40 peptide in brain endothelial cells. *BBA-Mol Basis Dis* **2013**, *1832* (12), 2191-2203.
- (65) Wang, D.; Chen, F.; Han, Z.; Yin, Z.; Ge, X.; Lei, P. Relationship between Amyloid- $\beta$  deposition and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* **2021**, *15* (12), 123-137
- (66) Xu, G. B.; Yang, L. Q.; Guan, P. P.; Wang, Z. Y.; Wang, P. Prostaglandin A1 inhibits the cognitive decline of APP/PS1 transgenic mice via PPAR $\gamma$ /ABCA1-dependent cholesterol efflux mechanisms. *Neurotherapeutics* **2019**, *16* (2), 505-522.
- (67) Pifferi, F.; Laurent, B.; Plourde, M. Lipid Transport and Metabolism at the Blood-Brain Interface: Implications in Health and Disease. *Front Physiol* **2021**, *12* (10), 645646.
- (68) Petrushanko, I. Y.; Mitkevich, V. A.; Makarov, A. A. Effect of  $\beta$ -amyloid on blood-brain barrier properties and function. *Biophys Rev* **2023**, *15* (2), 183-197.



# บทที่ 6

## โรคอัลไซเมอร์ : อนุมูลอิสระและระบบต้านอนุมูลอิสระ

### บทนำ

สมองเป็นอวัยวะที่พึ่งพาพลังงานอย่างต่อเนื่อง เพื่อรักษาการถ่ายทอดสัญญาณประสาทและความคงตัวของไซแนปส์ โดยกระบวนการสร้างพลังงานส่วนใหญ่เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรียและมักมีผลพลอยได้ คือ อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ซึ่งสุดท้ายจะถูกกำจัดโดยกลไกต้านอนุมูลอิสระเพื่อรักษาสมดุลของสภาพแวดล้อมภายในสมองให้ยังคงทำงานได้อย่างปกติ

อย่างไรก็ตาม เมื่อการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นเป็นระยะเวลาและมากเกินไป ความสามารถในการควบคุม ระบบป้องกันเหล่านี้จะค่อย ๆ ลดประสิทธิภาพลง ส่งผลให้สมองเข้าสู่ภาวะ **ความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress)** ซึ่งสามารถทำลายองค์ประกอบพื้นฐานของเซลล์ประสาทได้ ทั้งเยื่อหุ้มเซลล์ องค์ประกอบภายในเซลล์ และโครงสร้างของไซแนปส์ที่จำเป็นต่อการเรียนรู้และความจำ ความเสียหายที่เกิดขึ้นไม่ได้เป็นเพียงระดับโมเลกุล แต่เป็นปัจจัยที่ค่อย ๆ บั่นทอนความเสถียรของเครือข่ายประสาทในภาพรวม

ผลของความเครียดออกซิเดชันไม่ได้ส่งผลต่อเซลล์ประสาทเพียงลำพัง แต่ยังส่งผลกระทบต่อเซลล์เกลีย (glial cell) และตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier) ซึ่งล้วนมีบทบาทสำคัญในการควบคุมสภาพแวดล้อมของเนื้อเยื่อสมอง เมื่อสมดุลของระบบสนับสนุนเหล่านี้ถูกรบกวน จะยิ่งกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระปริมาณมาก ส่งผลให้วงจรประสาทถูกทำลายได้รวดเร็วกว่าปกติ

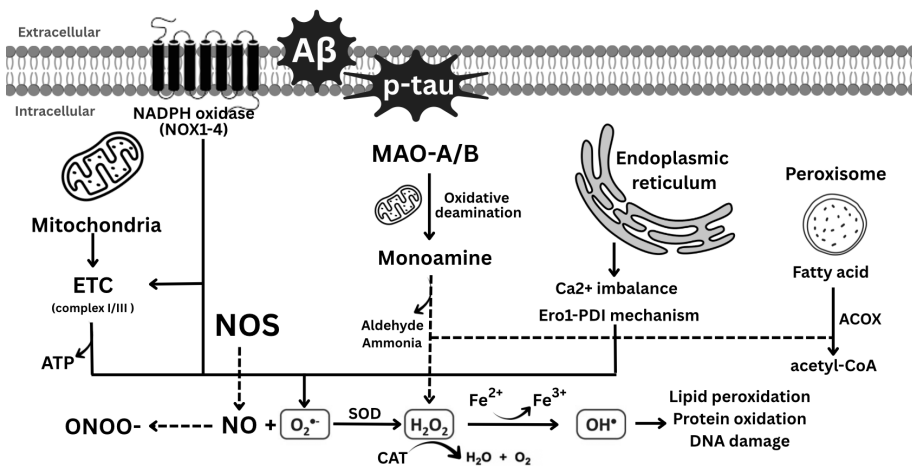
ดังนั้น ความไม่สมดุลระหว่างการสร้างและการกำจัดอนุมูลอิสระจึงเป็นจุดเชื่อมต่อสำคัญของกลไกพยาธิวิทยาที่เร่งความเสื่อมของวงจรประสาทด้านความจำ และเมื่อภาวะนี้ดำเนินต่อเนื่อง ความเสียหายที่สะสมจะค่อย ๆ พัฒนาไปสู่อาการเด่นของโรคอัลไซเมอร์ในที่สุด

กลไกทางชีวโมเลกุลของการสร้างอนุมูลอิสระของสมองในโรคอัลไซเมอร์ มีรายละเอียดดังนี้

### 1. กลไกการสร้างและสะสมของอนุมูลอิสระ

อนุมูลอิสระ (free radicals) คืออะตอมหรือโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนเดี่ยว (unpaired electron) ในวงโคจรชั้นนอกสุด ทำให้มีสถานะไม่เสถียรและมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาสูง อนุมูลอิสระจะพยายามเข้าแย่งชิงอิเล็กตรอนจากโมเลกุลข้างเคียงเพื่อทำให้ตัวเองกลับสู่สภาวะเสถียร ซึ่งกระบวนการนี้ก่อให้เกิดปฏิกิริยาลูกโซ่ที่สามารถสร้างความเสียหายต่อโครงสร้างสำคัญของเซลล์ได้ โดยอนุมูลอิสระที่สำคัญในระบบชีวภาพ คือ อนุมูลอิสระจากออกซิเจน (Reactive oxygen species, ROS) ได้แก่ ซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน (superoxide anion,  $O_2^{\cdot-}$ ) ไฮดรอกซิล แรดิคัล (hydroxyl radical,  $\cdot OH$ ) และไฮโดรเจน เปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ )

การสร้างและทำลายอนุมูลอิสระเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการรีดอกซ์ (redox process) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาเคมีพื้นฐานในเซลล์ที่มีการถ่ายโอนอิเล็กตรอนระหว่างโมเลกุล ประกอบด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) คือการสูญเสียอิเล็กตรอน และปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) คือการได้รับอิเล็กตรอน โดยสภาวะสมดุลของรีดอกซ์ (redox homeostasis) มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการทำงานของเซลล์ เช่น การสร้างพลังงานและการส่งสัญญาณในวิถีต่าง ๆ แต่ในขณะเดียวกันกระบวนการเหล่านี้ก็เป็นแหล่งกำเนิดของอนุมูลอิสระที่เป็นต้นเหตุของความเสื่อมของเซลล์และพยาธิสภาพอื่น ๆ



ภาพที่ 6.1 การสร้างอนุมูลอิสระในโรคอัลไซเมอร์

*Amyloid beta (Aβ); Acyl-CoA oxidase (ACOX); Catalase (CAT); Electron transport chain (ETC); Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 (Ero1); Ferrous ion or iron (II) ion ( $Fe^{2+}$ ); Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ); Hydroxyl radical ( $\cdot OH$ ); Reactive oxygen species (ROS); Nitric oxide (NO); Nitric oxide synthase (NOS); Monoamine oxidase (MAO); NADPH oxidase (NOX); Peroxynitrite, ONOO<sup>-</sup>); Protein disulfide isomerase (PDI); Phosphorylated tau (p-tau); Superoxide dismutase (SOD); Superoxide anion ( $O_2^{\cdot-}$ )*

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ หลักฐานทางวิจัยจำนวนมากชี้ว่าภาวะเครียดจากออกซิเดชันเป็นหนึ่งในกลไกเริ่มต้นที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการทางคลินิก โดยอนุมูลอิสระถูกสร้างขึ้นและสะสมอย่างต่อเนื่องในสมองเป็นเวลานาน ส่งผลให้เกิดการทำลายไขมัน โปรตีน และกรดนิวคลีอิก เมื่อถึงจุดหนึ่ง ความเสียหายที่สะสมนี้จะกลายเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดกลไกพยาธิสภาพอื่น ๆ ตามมา ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมของโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ประสาทในที่สุด<sup>1-3</sup>

จุดกำเนิดอนุมูลอิสระของเซลล์ในโรคอัลไซเมอร์มีหลายแหล่ง ได้แก่

### 1.1 ไมโทคอนเดรีย (mitochondria)

ถือเป็นแหล่งหลักของการสร้างอนุมูลอิสระภายในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรั่วไหลของอิเล็กตรอน (electron leakage) จากห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport chain, ETC) ซึ่งเกิดขึ้นเด่นชัดที่คอมเพล็กซ์ I (complex I, NADH:ubiquinone oxidoreductase) และคอมเพล็กซ์ III (complex III, cytochrome bc1 complex) การรั่วของอิเล็กตรอนเหล่านี้จะทำให้โมเลกุลออกซิเจนถูกรีดิวซ์บางส่วน เกิดเป็นซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออนอย่างต่อเนื่อง จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็นไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ผ่านการทำงานของเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (superoxide dismutase, SOD) และหากมีไอออนโลหะทรานซิชัน เช่น เฟอร์รัสไอออนหรือไอออนเหล็ก (ferrous ion or iron (II) ion,  $Fe^{2+}$ ) อยู่ในบริเวณใกล้เคียง ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์จะเข้าสู่ปฏิกิริยาเฟนตัน (Fenton reaction) ก่อให้เกิดไฮดรอกซิลแรดิคัลที่มีความว่องไวสูงและมีฤทธิ์ทำลายโครงสร้างชีวโมเลกุลอย่างรุนแรง ผลลัพธ์คือการเกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) โปรตีนออกซิเดชัน (protein oxidation) และความเสียหายต่อดีเอ็นเอ (DNA damage) (ภาพที่ 6.1)

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ ไมโทคอนเดรียถูกกระตุ้นโดยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากผิดปกติ (hyperphosphorylation tau, p-tau) หลักฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า สามารถเข้าสู่ไมโทคอนเดรียของเซลล์และจับกับเอนไซม์ไมโทคอนเดรีย แอลกอฮอล์ ดีไฮโดรจีเนส (mitochondrial alcohol dehydrogenase, ABAD) ทำให้เกิดความบกพร่องของห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนและเพิ่มการสร้างสารอนุมูลอิสระในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และพรีฟรอนทอลคอร์เทกซ์ (prefrontal cortex)<sup>4</sup>

สำหรับโปรตีนเทาที่มีการฟอสโฟริเลชันมากผิดปกติ พบว่าสามารถรบกวนการเคลื่อนที่และการกระจายตัวของไมโทคอนเดรียตามแนวแอกซอนของเซลล์ประสาทได้อย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้ไมโทคอนเดรียไม่สามารถเข้าสู่บริเวณไซแนปส์ได้อย่างเพียงพอ ทำให้เกิดภาวะขาดพลังงาน

เฉพาะที่ในบริเวณที่มีการใช้พลังงานสูง และเร่งการเกิดอนุมูลอิสระจากออกซิเจนภายในเซลล์  
ประสาท<sup>5</sup>

อย่างไรก็ตาม กลไกการสร้างอนุมูลอิสระจากไมโทคอนเดรียไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในเซลล์  
ประสาทเท่านั้น แต่ยังพบในแอสโทรไซต์ ไมโครเกลีย โอลิโกเดนโดรไซต์ และเซลล์เยื่อโพรงของ  
ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ด้วย โดยมีรากฐานจากกระบวนการรั่วไหลของอิเล็กตรอนจาก  
ห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนเช่นเดียวกัน แต่ความแตกต่างอยู่ที่ผลกระทบที่เกิดขึ้นในแต่ละชนิด  
ของเซลล์ โดยในแอสโทรไซต์ ส่งผลให้ความสามารถในการควบคุมสมดุลของกลูตาเมตและ  
การสนับสนุนด้านพลังงานแก่เซลล์ประสาทลดลง ขณะที่ไมโครเกลียจะถูกเปลี่ยนสู่สถานะ  
ก่อการอักเสบ ส่วนโอลิโกเดนโดรไซต์ส่งผลให้ไขมันสำหรับสร้างเยื่อไมอีลินเสื่อมสภาพ อีกทั้งใน  
เซลล์เยื่อโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองจะสูญเสียความแข็งแรงในการยึดเกาะระหว่างเซลล์  
ส่งผลให้สารก่อการอักเสบและโมเลกุลพิษสามารถผ่านเข้าสู่เนื้อสมองได้ง่ายขึ้น เหตุการณ์เหล่านี้  
สะท้อนให้เห็นว่า แม้กลไกการเกิดอนุมูลอิสระจะมีที่มาเหมือนกันในทุกเซลล์ แต่ผลที่เกิดขึ้น  
ในสมองจะแตกต่างกัน ซึ่งมีส่วนร่วมในการเร่งความเสื่อมของวงจรประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้  
และความจำในโรคอัลไซเมอร์<sup>6-9</sup>

## 1.2 เอ็นเอตีพีเอช ออกซิเตส (NADPH oxidase, NOX)

เป็นเอนไซม์ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ถ่ายโอนอิเล็กตรอนจากนิโคตินาไมด์อะดีนีน  
ไดนิวคลีโอไทด์ฟอสเฟต (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, NADPH) ไปยัง  
โมเลกุลออกซิเจน ส่งผลให้เกิดการสร้างซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออนโดยตรง ในเซลล์ประสาทมี  
การแสดงออกของ NOX หลายไอโซฟอร์ม (isoform) โดยเฉพาะ NOX1 และ NOX4 ซึ่งมีบทบาท  
สำคัญต่อการควบคุมสมดุลรีดอกซ์และการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling)  
หลักฐานจากงานวิจัยระบุว่า NOX1/4 ในเซลล์ประสาทสามารถถูกกระตุ้นโดยโปรตีนอะไมลอยด์  
เบต้า โดยตรง ทำให้เกิดอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นทั้งภายในและรอบ ๆ ซิแนปส์ ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของ  
ความผิดปกติในการเรียนรู้และความจำ นอกจากนี้ การสร้างอนุมูลอิสระจาก NOX ยังสามารถ  
ทำงานร่วมกับการรั่วของอิเล็กตรอนจากไมโทคอนเดรียซึ่งยิ่งเร่งการเสื่อมของเซลล์ประสาทให้  
รุนแรงยิ่งขึ้น<sup>10</sup> (ภาพที่ 6.1)

ขณะเดียวกันมีรายงานว่าโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันผิดปกติสามารถเสริมฤทธิ์การกระตุ้น  
NOX และทำให้การสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้โครงสร้างไมโครทิวบูลและการขนส่ง  
ไมโทคอนเดรียภายในแอกซอนถูกรบกวนอย่างรุนแรง ทำให้วงจรประสาทด้านการเรียนรู้และ  
ความจำลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ผลการตรวจสอบของผู้ป่วยยังแสดงหลักฐานของ  
การแสดงออก NOX ที่สูงขึ้นในเซลล์ประสาท โดยเฉพาะในบริเวณที่มีการสะสมของโปรตีน

อะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ผิดปกติ ซึ่งสะท้อนถึงบทบาทสำคัญของ NOX ในการส่งเสริมภาวะเครียดจากออกซิเดชันในโรคอัลไซเมอร์

นอกจากนี้ ยังพบว่าการทำงานของ NOX จะถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้นอย่างทั่วถึง ทั้งแอสโทรไซต์ ไมโครเกลีย โอลิโกเดนโดรไซต์ และเซลล์เยื่อโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง โดยงานวิจัยในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองรายงานสอดคล้องกันว่า เมื่อเซลล์เหล่านี้เผชิญการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า โดยเฉพาะ NOX2 ในไมโครเกลีย และ NOX4 ในแอสโทรไซต์โอลิโกเดนโดรไซต์ และเซลล์เยื่อโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง จะถูกกระตุ้นและเพิ่มระดับการสร้างอนุมูลอิสระ ส่งผลให้ภาวะความเครียดออกซิเดชันขยายตัวในระดับเนื้อเยื่อรอบ ๆ ไชแนปส์และเนื้อสมอง

ที่สำคัญ อนุมูลอิสระที่เกิดจาก NOX ในเซลล์เกลียและตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ไม่ได้เป็นเพียงผลผลิตเฉพาะจุด แต่จะไปกระตุ้นให้ไมโทคอนเดรียในเซลล์ชนิดเดียวกันเกิดการรั่วไหลของอิเล็กตรอนเพิ่มขึ้น ทำให้การสร้างอนุมูลอิสระจากไมโทคอนเดรียทวีความรุนแรงขึ้นในลักษณะวงจรเสริมแรง<sup>11, 12</sup>

กล่าวโดยสรุป การเพิ่มการทำงานของ NOX ในเซลล์เกลียและตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง จึงไม่ใช่เหตุการณ์รองตามลำดับของโรค แต่เป็นกลไกสำคัญที่เร่งและขยายภาวะความเครียดออกซิเดชันในสมองอย่างต่อเนื่อง ทำให้ความเสียหายที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์ลุกลามสู่ระดับโครงข่ายประสาทได้รวดเร็วขึ้นในโรคอัลไซเมอร์

### 1.3 โมโนเอมีน ออกซิเดส (monoamine oxidase, MAO)

เป็นเอนไซม์บนเยื่อชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย (outer mitochondrial membrane, OMM) ของเซลล์ มีอยู่สองชนิดคือ MAO-A และ MAO-B ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีอะมีเนชัน (oxidative deamination) ของโมโนเอมีน (monoamine) เช่น โดปามีน (dopamine) เซโรโทนิน (serotonin) และนอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline) ผลลัพธ์ คือ การสร้างอัลดีไฮด์ (aldehyde) แอมโมเนีย (ammonia) และไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (**ภาพที่ 6.1**)

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ งานวิจัยในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองรายงานว่า การทำงานของเอนไซม์ MAO ในเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้ระดับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์สูงขึ้น โดยการเพิ่มขึ้นของสารอนุมูลอิสระผ่านทาง MAO มีความสัมพันธ์กับการเสื่อมถอยของการทำงานของไมโทคอนเดรีย นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันมากเกินไปสามารถเสริมการทำงานของ MAO ทำให้เกิดการผลิตไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์มากขึ้นในเซลล์ประสาท ส่งผลให้เกิดการทำลายไซแนปส์และรบกวนการส่ง

สัญญาณในวงจรประสาท หลักฐานจากสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์ยืนยันว่า มีการแสดงออกของ MAO สูงขึ้นในบริเวณสมองที่เกี่ยวข้องกับความจำ เช่น ฮิปโปแคมปัสและนีโอคอร์เท็กซ์ ซึ่งชี้ชัดว่า MAO มีบทบาทสำคัญในการสร้างอนุมูลอิสระและเร่งความเสื่อมของเซลล์ประสาทในโรคอัลไซเมอร์ เช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ งานวิจัยในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองรายงานว่ เมื่อแอสโทรไซต์ได้รับสัญญาณกระตุ้นจากโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ระดับการแสดงออกของ MAO-B จะเพิ่มสูงขึ้น นำไปสู่การสร้างไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในปริมาณที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ปรากฏการณ์นี้ สอดคล้องกับข้อมูลจากสมองผู้ป่วยที่พบการแสดงออกของ MAO-B สูงขึ้นในบริเวณฮิปโปแคมปัส และเปลือกสมอง<sup>13</sup>

สำหรับเซลล์เยื่อโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง พบว่าทั้ง MAO-A และ MAO-B สามารถเพิ่มการทำงานได้ภายใต้สภาวะการอักเสบและการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ส่งผลให้ระดับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เพิ่มขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับความเสถียรที่ลดลงของ tight junction ที่ทำหน้าที่ควบคุมความแข็งแรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง<sup>14, 15</sup>

#### 1.4 ไนตริกออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase, NOS)

ไนตริกออกไซด์ซินเทส เป็นเอนไซม์ที่สร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) จากแอลอาร์จินีน (L-arginine) ทำหน้าที่เป็นโมเลกุลสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการนำสัญญาณประสาทและการปรับสมดุลการไหลเวียนเลือดระดับจุลภาค ภายในสมองมีการแสดงออกของไนตริกออกไซด์ซินเทส หลักสามชนิด ได้แก่

- ◆ nNOS (neuronal NOS) พบเด่นในเซลล์ประสาท
- ◆ iNOS (inducible NOS) แสดงออกเพิ่มขึ้นภายใต้สภาวะการอักเสบ
- ◆ eNOS (endothelial NOS) พบในเซลล์เยื่อโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง

ภายใต้ภาวะสมดุล ไนตริกออกไซด์ที่สร้างขึ้นมีบทบาทสนับสนุนการทำงานของไซแนปส์และโครงข่ายประสาท แต่เมื่อมีการสร้างซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออนเพิ่มขึ้นไนตริกออกไซด์จะทำปฏิกิริยากับซูเปอร์ออกไซด์อย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดเพอรอกซิไนไตรต์ (peroxynitrite, ONOO<sup>-</sup>) ซึ่งเป็นสารออกซิแดนท์ (oxidant) ที่มีความไวต่อการทำปฏิกิริยาสูงและสามารถทำให้เกิดการไนเตรชัน (nitration) ของโปรตีนและความเสียหายในระดับโมเลกุลได้ (ภาพที่ 6.1)

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ งานวิจัยรายงานว่าโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าสามารถกระตุ้น nNOS ในเซลล์ประสาท ส่งผลให้ระดับไนตริกออกไซด์เพิ่มสูงขึ้น ขณะเดียวกันกระบวนการอักเสบ ในเนื้อสมองจะเหนี่ยวนำการแสดงออกของ iNOS เพิ่มขึ้นในไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ ทำให้ การสร้างไนตริกออกไซด์มีแนวโน้มยึดเยื่อและต่อเนื่อง นอกจากนี้ ในเซลล์เยื่อบุโพรงของตัวกั้น ระหว่างเลือดกับสมองพบว่า eNOS อาจเข้าสู่ภาวะ “uncoupling” กล่าวคือ จากเดิมที่สร้าง ไนตริกออกไซด์เพื่อควบคุมหลอดเลือด จะเปลี่ยนไปสร้างซูเปอร์ออกไซด์แทน ส่งผลให้ตัวกั้น ระหว่างเลือดกับสมองกลายเป็นแหล่งเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มเติม และสนับสนุนภาวะ เครียดออกซิเดชันในเนื้อเยื่อสมองและวงจรความจำ

กล่าวโดยสรุป การเปลี่ยนแปลงของ nNOS, iNOS และ eNOS ในเซลล์ประสาท เซลล์ เกลีย และเซลล์เยื่อบุโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ทำให้ระดับการสร้างไนตริกออกไซด์ และเพอรอกซิไนไตรต์เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในเนื้อสมอง ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการขยายภาวะ เครียดออกซิเดชันในโรคอัลไซเมอร์ให้รุนแรงมากขึ้น<sup>16, 17</sup>

### 1.5 โลหะทรานซิชัน (transition metals)

โลหะทรานซิชัน โดยเฉพาะเหล็ก (iron, Fe) และทองแดง (copper, Cu) มีบทบาทสำคัญ ในการเร่งสร้างอนุมูลอิสระภายในสมอง เนื่องจากโลหะเหล่านี้สามารถรับและให้อิเล็กตรอนได้ง่าย จึงทำหน้าที่เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยารีดอกซ์หลายชนิด ภายในเซลล์ประสาท โมเลกุลไฮโดรเจนเปอร์ ออกไซด์ที่เกิดขึ้นสามารถทำปฏิกิริยากับเหล็กหรือทองแดงผ่านปฏิกิริยาเฟนตัน (Fenton reaction) และปฏิกิริยาแฮเบอร์-ไวส์ (Haber–Weiss reaction) ก่อให้เกิดไฮดรอกซิล แรดิคัล ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่มีความว่องไวสูงและมีศักยภาพในการทำลายไขมัน โปรตีน และกรดนิวคลีอิกได้ อย่างรุนแรง (ภาพที่ 6.1)

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า มีความสามารถในการจับกับ โลหะทรานซิชันโดยตรง โดยเฉพาะที่บริเวณกรดอะมิโนฮิสติดีน (histidine) บนสายโปรตีน ซึ่งเป็น จุดเชื่อมสำคัญที่ทำให้โลหะอยู่ในสภาวะพร้อมเข้าร่วมปฏิกิริยารีดอกซ์ได้มากขึ้น การจับกันระหว่าง โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโลหะทรานซิชันนี้ ส่งผลให้โครงสร้างของอะไมลอยด์เปลี่ยนไปสู่ รูปแบบที่มีเสถียรมากขึ้นและเกิดการรวมตัวเป็นก้อนง่ายขึ้น ขณะเดียวกัน โลหะที่ถูกจับไว้จะทำ หน้าที่เป็นตัวเร่งในการถ่ายโอนอิเล็กตรอนไปยังออกซิเจน ทำให้เกิดการสร้างซูเปอร์ออกไซด์แอน ไอออนและไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>18, 19</sup>

ผลของการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระดังกล่าวส่งผลกระทบโดยตรงต่อเซลล์ประสาท ได้แก่ การเกิดลิพิดเพอรอกซิเดชัน (lipid peroxidation) ที่เยื่อหุ้มไซแนปส์ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง

และการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณประสาท และความเสียหายต่อดีเอ็นเอภายในเซลล์ประสาท เมื่อความเสียหายเหล่านี้สะสมเพิ่มขึ้น จะนำไปสู่การลดลงของประสิทธิภาพการส่งสัญญาณประสาท การสูญเสียเสถียรภาพของไซแนปส์ และการถดถอยของสมรรถนะการเรียนรู้และความจำในที่สุด

ในบริบทของเซลล์เกลีย พบว่าความไม่สมดุลของเหล็กและทองแดงมีบทบาทสำคัญในการเร่งภาวะเครียดจากออกซิเดชันเช่นเดียวกัน โดยในไมโครเกลีย การสะสมของเหล็กจะกระตุ้นให้เซลล์เข้าสู่สภาวะก่อการอักเสบมากขึ้น ส่งผลให้การสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ขณะเดียวกัน แอสโทรไซต์มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับเหล็กในเนื้อสมองผ่านโปรตีนลำเลียงหลายชนิด แต่เมื่อแอสโทรไซต์เสื่อมประสิทธิภาพจากการกระตุ้นด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ความสามารถในการควบคุมเหล็กจะลดลง ทำให้เหล็กอิสระ (free iron) เพิ่มขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การขยายวงจรการเกิดปฏิกิริยาเพนตันภายในเนื้อสมอง

สำหรับโอลิโกเดนโดรไซต์ ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีความต้องการใช้ธาตุเหล็กสูงเพื่อการสร้างเยื่อไมอีลิน การสะสมเหล็กเกินสมดุลจะทำให้โอลิโกเดนโดรไซต์เสี่ยงต่อการถูกทำลายจากลิพิดเพอร็อกซิเดชันมากเป็นพิเศษ ส่งผลให้เยื่อไมอีลินเสื่อมสภาพ ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของประสิทธิภาพในการนำสัญญาณประสาท<sup>20</sup>

นอกจากนี้ เซลล์เยื่อโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง มีบทบาทควบคุมการลำเลียงโลหะเข้าสู่สมอง เมื่อเกิดความผิดปกติจากการอักเสบเรื้อรังและการสะสมโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า พบว่าการทำงานของโปรตีนลำเลียงเหล็กบางชนิดจะเพิ่มขึ้น ในขณะที่ระบบกำจัดกลับลดลง ส่งผลให้โลหะทรานซิชันสามารถสะสมภายในชั้นเยื่อได้มากขึ้น การสะสมดังกล่าวไม่เพียงเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระในผนังหลอดเลือดสมองเท่านั้น แต่ยังทำให้ความสมบูรณ์ของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองลดลง นำไปสู่การรั่วซึมของสารก่อการอักเสบและโมเลกุลที่มีพิษเข้าสู่เนื้อสมองมากขึ้น<sup>21</sup>

## 1.6 เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum, ER)

เป็นออร์แกเนลล์ที่มีบทบาทหลักในการสังเคราะห์และการพับโปรตีน (protein folding) รวมถึงการควบคุมภาวะธำรงดุลของแคลเซียมภายในเซลล์ (calcium homeostasis) นอกจากนี้ เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมยังเป็นแหล่งกำเนิดของอนุมูลอิสระที่สำคัญในเซลล์ประสาทได้เช่นกัน (ภาพที่ 6.1)

กลไกสำคัญของการสร้างอนุมูลอิสระเกิดจากกระบวนการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond formation) ระหว่างการพับโปรตีน ซึ่งต้องอาศัยการทำงานของเอนไซม์โปรตีนไดซัลไฟด์ ไอโซเมอเรส (protein disulfide isomerase, PDI) และเอนไซม์เอนโดพลาสมิกเรติคูลัมออกซิโดรีดักทีน

(endoplasmic reticulum oxidoreductin 1, Ero1) เมื่อ Ero1 ถ่ายอิเล็กตรอนให้กับ PDI จะเกิดการสร้างซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออนเป็นผลผลิตร่วม อีกทั้ง เมื่อเกิดภาวะความเครียดต่อเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (ER stress) จะทำให้เกิดการรั่วของแคลเซียมสู่ไซโตพลาซึมและไมโทคอนเดรีย นำไปสู่การสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นในห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอน<sup>22</sup>

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ งานวิจัยชี้ว่าโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้ามีบทบาทสำคัญในการเหนี่ยวนำภาวะความเครียดต่อเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม ซึ่งนำไปสู่การสร้างอนุมูลอิสระและก่อให้เกิดความไม่สมดุลของแคลเซียม โดยแคลเซียมที่รั่วไหลจากเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมจะถูกส่งต่อไปยังไมโทคอนเดรียและกระตุ้นการรั่วของอิเล็กตรอนในห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอน ส่งผลให้เกิดการผลิตอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกนี้ถูกรายงานผ่านงานวิจัยในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองโรคอัลไซเมอร์ ทั้งในเซลล์ประสาท แอสโทรไซต์ ไมโครเกลีย และเซลล์เยื่อบุโพรงของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง<sup>23</sup>

### 1.7 เพอรอกซิโซม (peroxisome)

เพอรอกซิโซมเป็นออร์แกเนลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมของกรดไขมัน (fatty acids, FA) ผ่านกระบวนการเบต้าออกซิเดชัน ( $\beta$ -oxidation) โดยการเกิดอนุมูลอิสระจากกลไกนี้มาจากขั้นตอนที่เอนไซม์อะซิล-โคเอ ออกซิเดส (acyl-CoA oxidase, ACOX) ถ่ายอิเล็กตรอนโดยตรงไปยังโมเลกุลออกซิเจน ส่งผลให้เกิดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็นผลผลิตร่วม (ภาพที่ 6.1)

ภายใต้สภาวะปกติ เพอรอกซิโซมมีกลไกควบคุมผ่านเอนไซม์คาทาเลส (catalase, CAT) สำหรับสลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ให้เป็นน้ำและออกซิเจน แต่หากสมดุลนี้ถูกรบกวน เช่น มีการทำงานของ ACOX เพิ่มขึ้น หรือประสิทธิภาพของคาทาเลสลดลง จะนำไปสู่การสะสมของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์และอนุมูลอิสระชนิดอื่น ๆ ภายในเซลล์

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันผิดปกติถูกพบว่าสามารถรบกวนการทำงานของเพอรอกซิโซมโดยตรง ทำให้การผลิตไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เพิ่มขึ้นผิดปกติ ขณะเดียวกันยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คาทาเลสภายในเพอรอกซิโซม ส่งผลให้ความสามารถในการกำจัดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ลดลง นอกจากนี้ โปรตีนเทาที่ผิดปกติยังรบกวนการลำเลียงโปรตีนและเอนไซม์เข้าสู่เพอรอกซิโซม ทำให้เกิดภาวะการทำงานผิดปกติของเพอรอกซิโซมซึ่งเร่งการสร้างอนุมูลอิสระภายในเซลล์ประสาทให้เพิ่มขึ้น<sup>24</sup>

กลไกนี้ไม่จำกัดเฉพาะเซลล์ประสาทเท่านั้น งานทดลองในแอสโทรไซต์และไมโครเกลีย รายงานรูปแบบการรบกวนเพอรอกซิโซมที่คล้ายคลึงกัน โดยพบการลดลงของคาทาเลสและการสะสมไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ นอกจากนี้ ในเซลล์เยื่อของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองพบว่า

เพอรอกซิโซมที่ทำงานผิดปกติสัมพันธ์กับการลดลงของโปรตีน tight junction ทำให้ความสามารถในการรักษาความสมบูรณ์ของตัวกันลดลง ส่งผลให้สัญญาณความเป็นพิษและการอักเสบผ่านเข้าสู่เนื้อสมองได้ง่ายขึ้น<sup>25, 26</sup>

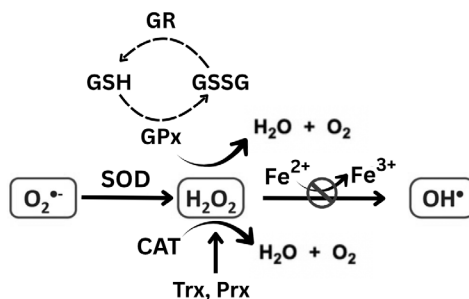
กล่าวโดยสรุป การทำงานผิดปกติของเพอรอกซิโซมจัดเป็นส่วนหนึ่งของเครือข่ายกลไกการเกิดอนุมูลอิสระร่วมกับไมโทคอนเดรีย เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม เอนไซม์ NOX และ MAO ตลอดจนการเร่งปฏิกิริยาโดยโลหะทรานซิชัน ซึ่งร่วมกันนำไปสู่การสะสมของอนุมูลอิสระในระดับสูงทำลายโปรตีน ไขมัน และสารพันธุกรรม ทำให้ไขมันปล้เสื่อมลง ก่อนจะทำให้เกิดความเสื่อมของวงจรความจำในโรคอัลไซเมอร์

## 2. กลไกการต้านสารอนุมูลอิสระ

เพื่อรับมือกับการสร้างอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง เซลล์ในสมองได้พัฒนากลไกการป้องกันที่ซับซ้อนและทำงานเชื่อมโยงกันเป็นเครือข่าย เรียกรวมว่า **ระบบต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant system)** กลไกนี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับของอนุมูลอิสระให้อยู่ในระดับที่ไม่ก่ออันตรายต่อโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ พร้อมทั้งช่วยรักษาสมดุลรีดอกซ์ภายในเซลล์ให้คงอยู่อย่างเหมาะสม การคงสมดุลดังกล่าวเป็นปัจจัยพื้นฐานที่ทำให้เซลล์ในสมองสามารถทำงานตามปกติ และป้องกันการเกิดความเสียหายเชิงพยาธิสภาพในระยะยาว กลไกนี้สามารถอธิบายได้ตามลำดับการป้องกันจากต้นทางไปสู่ปลายทาง ดังนี้<sup>27</sup>

### 2.1 กลไกเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระขั้นปฐมภูมิ (Primary enzymatic antioxidants)

เมื่ออนุมูลอิสระถูกสร้างขึ้นแล้ว กลไกที่สำคัญที่สุดในการป้องกันความเสียหายคือเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระปฐมภูมิ ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนอนุมูลอิสระที่มีพิษรุนแรงให้กลายเป็นสารที่มีความเป็นพิษน้อยลง โดยเอนไซม์จะทำงานเป็นลำดับครอบคลุมทั้งในไซโตพลาสซึม ออร์แกเนลล์และช่องว่างระหว่างเซลล์



ภาพที่ 6.2 กลไกของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระขั้นปฐมภูมิ

Catalase (CAT); Ferrous ion or iron (II) ion ( $Fe^{2+}$ ); Glutathione (GSH); Glutathione disulfide (GSSG); Glutathione peroxidase (GPx); Glutathione reductase (GR); Glutathione S-transferase (GST); Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ); Hydroxyl radical ( $OH^\bullet$ ); Peroxiredoxin (Prx); Superoxide anion ( $O_2^{\bullet-}$ ); Superoxide dismutase (SOD); Thioredoxin (Trx);

เริ่มจากเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (superoxide dismutase, SOD) ซึ่งเป็นด่านแรกในการกำจัดซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออนให้เปลี่ยนเป็นไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ โดย SOD1 ทำงานในไซโทพลาสซึม ขณะที่ SOD2 อยู่ในไมโทคอนเดรียและมีความสำคัญต่อการควบคุมอนุมูลอิสระภายในออร์แกเนลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานของเซลล์ ส่วน SOD3 ถูกหลั่งสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ โดยเฉพาะบริเวณตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ทำหน้าที่ลดสัญญาณออกซิเดชันที่มาจากเลือดและสภาวะอักเสบรอบเนื้อสมอง (ภาพที่ 6.2)

ต่อจากนั้น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เกิดขึ้นจำเป็นต้องถูกกำจัดเพื่อลดโอกาสการเกิดปฏิกิริยาเพนตัน โดยมีเอนไซม์คาทาเลสและกลูตาไธโอนเพอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidases, GPx) โดยเฉพาะ GPx4 จะทำหน้าที่สลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ขณะที่เพอร์ออกซิเรดอกซิน (peroxiredoxin, Prx) และระบบไธอเรดอกซิน (thioredoxin system, Trx) ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการกำจัดสารออกซิแดนซ์และรักษาสมดุลรีดอกซ์ในเซลล์<sup>28</sup>

หลักฐานจากงานวิจัยในหลอดทดลองพบว่า เมื่อเซลล์ประสาทและไมโครเกลียถูกเหนี่ยวนำด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า การทำงานของ SOD2, GPx4 และ Prx จะลดลง ส่งผลให้อนุมูลอิสระในไมโทคอนเดรียสะสมเพิ่มขึ้น งานวิจัยในหนูจำลองโรคอัลไซเมอร์ เช่น สายพันธุ์ APP/PS1 พบผลสอดคล้องกัน โดยกิจกรรมของ SOD2 และเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระอื่นลดลงอย่างมีนัยสำคัญในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมองซึ่งสัมพันธ์กับการเสื่อมของไซแนปส์และความบกพร่องด้านความจำ นอกจากนี้ การลดลงของ SOD3 ในเซลล์เยื่อตัวกั้นเลือดกับสมองยังสัมพันธ์กับการเพิ่มความไวต่อภาวะเครียดออกซิเดชันของเนื้อสมองและการซึมผ่านของโมเลกุลที่เป็นพิษเข้าสู่สมองมากขึ้น และเมื่อกระตุ้นให้เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระเหล่านี้ทำงานได้ปกติ จะพบว่าปริมาณอนุมูลอิสระจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญพร้อมกับสมรรถภาพความจำที่ดีขึ้น<sup>29-31</sup>

ดังนั้น เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระชั้นปฐมภูมิจึงทำหน้าที่เป็น “แนวป้องกันด่านหน้า” ในการจำกัดผลกระทบของอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นแล้ว แต่ในโรคอัลไซเมอร์ กลไกนี้กลับลดประสิทธิภาพลง ส่งผลให้มีการสะสมของอนุมูลอิสระในระดับที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ในสมอง

## 2.2 กลไกการใช้สารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์ (Non-enzymatic antioxidants)

นอกจากเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระชั้นปฐมภูมิแล้ว เซลล์ต่าง ๆ ในสมองยังอาศัยสารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์เพื่อทำหน้าที่เป็น “แนวป้องกันเสริม” โดยสารเหล่านี้มีความสามารถในการกวาดจับ (scavenge) อนุมูลอิสระโดยตรงและกำจัดอนุมูลอิสระภายในเซลล์ให้มีเสถียรภาพสารสำคัญได้แก่ กลูตาไธโอน (glutathione, GSH) วิตามินอี (vitamin E) วิตามินซี (vitamin C)

โคเอนไซม์คิวเทิน (coenzyme Q10, CoQ10) และกรดยูริก (uric acid) ซึ่งทำงานประสานร่วมกัน เป็นเครือข่ายป้องกันที่ต่อเนื่อง<sup>32</sup>

**กลูตาไธโอน** ทำหน้าที่บริจาคอิเล็กตรอนให้อนุมูลอิสระ (electron donor) และทำงานร่วมกับ กลูตาไธโอนเพอร์ออกซิเดสเพื่อลดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ระหว่างกระบวนการลดอนุมูลอิสระ กลูตาไธโอน (GSH) จะถูกออกซิไดซ์ (oxidized) กลายเป็นกลูตาไธโอนไดซัลไฟด์ (glutathione disulfide, GSSG) และจะถูกเปลี่ยนกลับคืนเป็นกลูตาไธโอนในรูปที่ออกฤทธิ์ได้อีกครั้ง โดยอาศัย การทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอนรีดักเตส (glutathione reductase, GR) เพื่อคงความต่อเนื่อง ของสมดุรีดอกซ์ภายในเซลล์ทำให้กลไกป้องกันนี้สามารถหมุนเวียนทำงานได้ซ้ำอย่างต่อเนื่อง งานวิจัยทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองต่างรายงานสอดคล้องกันว่า เมื่อระดับ กลูตาไธโอน ลดลง จะเกิดอนุมูลอิสระมากขึ้นร่วมกับการเกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน ส่งผลให้โครงสร้างไซแนปส์ โดยเฉพาะในฮิปโปแคมปัสเสื่อมลง<sup>33</sup>

**วิตามินอี** มีบทบาทสำคัญในการหยุดปฏิกิริยาลูกโซ่ของลิพิดเพอร์ออกซิเดชันที่เยื่อหุ้มเซลล์ จึงช่วยรักษาความคงตัวของเยื่อหุ้มไซแนปส์และไมอีลินได้ โดยงานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่าวิตามินอี สามารถชะลอระดับโปรตีนไซแนปส์และลดระดับผลิตภัณฑ์ของกระบวนการลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน เช่น โพรไฮดรอกซีโนโนนาล (4-hydroxynonenal, 4-HNE) ในฮิปโปแคมปัสได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>34</sup>

**วิตามินซี** ทำหน้าที่เป็นตัวกวาดจับอนุมูลอิสระในไซโตพลาสซึม และมีบทบาทสำคัญใน การฟื้นฟูวิตามินอีที่ถูกออกซิไดซ์ให้กลับมาอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้อีกครั้ง ทำให้การปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์ มีความต่อเนื่อง งานวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่า การให้วิตามินซีช่วยลดอนุมูลอิสระและลิพิดเพอร์ ออกซิเดชัน และมีส่วนช่วยชะลอระดับโปรตีนไซแนปส์ในสมองส่วนความจำได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>35</sup>

**โคเอนไซม์คิวเทิน (CoQ10)** ซึ่งอยู่ในห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรีย สามารถบริจาคอิเล็กตรอนให้อนุมูลอิสระในเยื่อไมโทคอนเดรียโดยตรง และยังช่วยให้การถ่ายโอน อิเล็กตรอนในห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรียราบรื่นขึ้น จึงลดการรั่วไหลของ อิเล็กตรอนและลดการสร้างอนุมูลอิสระจากไมโทคอนเดรียได้โดยตรง<sup>36</sup>

**กรดยูริก** ทำหน้าที่เป็นตัวกวาดจับทั้งอนุมูลออกซิเจนและอนุมูลไนโตรเจน โดยเฉพาะ เพอร์ออกซิไนเตรต ทำให้ลดการเกิดโปรตีนไนเตรชันในบริเวณไซแนปส์ และมีบทบาทในการกระตุ้น เส้นทางการ Nrf2-Keap1-ARE ซึ่งช่วยเพิ่มการแสดงออกของยีนต้านอนุมูลอิสระต่อไป<sup>37</sup>

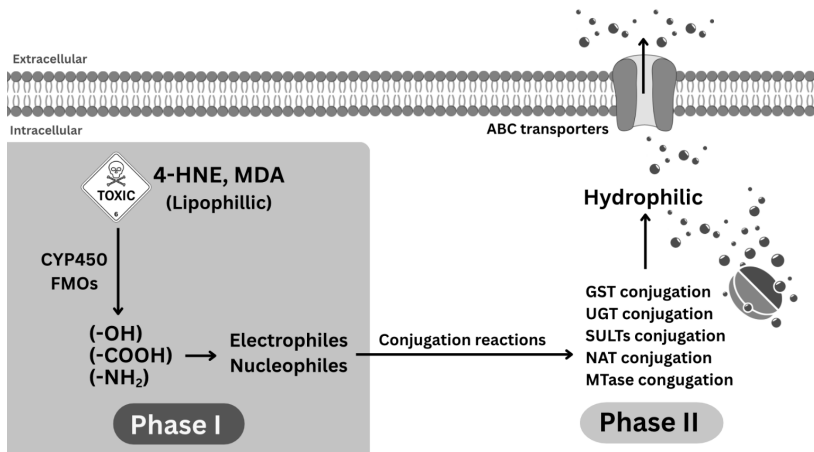
ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ งานวิจัยพบว่าระดับของสารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์ใน สมอง โดยเฉพาะกลูตาไธโอน วิตามินอี และ CoQ10 ต่างลดลงเด่นชัดในฮิปโปแคมปัสและเปลือก สมอง การเสื่อมของระบบต้านอนุมูลอิสระนี้จึงทำให้เซลล์ประสาทและเซลล์เกลียไม่สามารถหยุดยั้ง

ปฏิกิริยาถูกโซ่ของความเสียหายจากอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่งผลให้เยื่อหุ้มเซลล์และไซแนปส์ถูกทำลายอย่างต่อเนื่อง<sup>38</sup>

ดังนั้น กลไกการใช้สารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์จึงเป็นระบบที่มีบทบาทสำคัญต่อการคงสมดุลภายในเซลล์ โดยทำงานทั้งในระดับการกวาดจับอนุมูลอิสระโดยตรง การหยุดปฏิกิริยาถูกโซ่ความเสียหายของเยื่อหุ้มเซลล์ และการสนับสนุนและฟื้นฟูการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระปฐมภูมิ แต่ในโรคอัลไซเมอร์ กลไกนี้กลับเสื่อมประสิทธิภาพลงอย่างเด่นชัด จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่เร่งให้ภาวะเครียดจากออกซิเดชันลุกลามและทำลายวงจรประสาทมากขึ้น

### 2.3 กลไกของระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษ (Metabolic detoxification)

การทำงานของระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษในเซลล์ประสาทเป็นกลไกสำคัญที่เกิดขึ้นต่อเนื่องเมื่อยังคงมีผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันจากอนุมูลอิสระหลงเหลืออยู่ โดยมีเป้าหมายเพื่อป้องกันความเสียหายจากภาวะเครียดจากออกซิเดชันที่ดำเนินต่อเนื่อง โดยเฉพาะในโรคอัลไซเมอร์ที่มีการสะสมของอนุมูลอิสระและผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันที่เป็นพิษ เช่น มาลอนไดอัลดีไฮด์ (Malondialdehyde, MDA) และโฟร์ไฮดรอกซีโนโนนาล (4-HNE) รวมถึงสารกึ่งกลางที่มีความไวต่อปฏิกิริยา (reactive intermediates) เช่น อะโครลีน (acrolein) สารเหล่านี้สามารถทำลายโปรตีน กรดนิวคลีอิก และเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทได้โดยตรง หากไม่ถูกกำจัดอย่างมีประสิทธิภาพ จะเกิดการสะสมและเร่งให้เซลล์ประสาทเสื่อมลงอย่างต่อเนื่อง ดังนั้น เซลล์จึงต้องอาศัยระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษเข้ามาทำหน้าที่เป็น “ด่านกลาง” ในการจัดการและกำจัดสารตกค้างเหล่านี้อย่างปลอดภัย โดยกลไกนี้แบ่งออกเป็น 2 ระยะสำคัญ ดังนี้<sup>39, 40</sup>



ภาพที่ 6.3 กลไกของระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษ

ATP-binding cassette (ABC); Cytochrome P 450 (CYP450); Flavin-containing monooxygenase (FMOs); Glutathione S-transferase (GST); Malondialdehyde (MDA); Methyltransferase (MTase); N-acetyltransferase (NAT); Sulfotransferase (SULTs); UDP-glucuronosyltransferase (UGT); 4-hydroxynonenal (4-HNE);

**ระยะที่ 1 (Phase I)** เป็นขั้นตอนแรกของกระบวนการกำจัดสารพิษที่ร่างกายใช้ปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบที่เป็นอันตรายหรือสารกึ่งอนุมูลอิสระจากกระบวนการออกซิเดชัน เพื่อให้สามารถเข้าสู่กระบวนการจับคู่ในระยะที่ 2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเปลี่ยนแปลงนี้มักทำให้สารมีหมู่ฟังก์ชันเพิ่มขึ้น เช่น การเติมหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) คาร์บอกซิล (-COOH) หรือแอมิโน (-NH<sub>2</sub>) ซึ่งช่วยเพิ่มความไวต่อปฏิกิริยาและเตรียมให้สารสามารถทำพันธะกับโมเลกุลตัวพาในขั้นตอนถัดไปได้ง่ายขึ้น (ภาพที่ 6.3)

กลไกหลักของระยะนี้อาศัยเอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครม พี450 (cytochrome P450, CYP450) ซึ่งเป็นเอนไซม์ออกซิเดส (oxidase) ที่สำคัญที่สุด พร้อมด้วยเอนไซม์ฟลาวิโนออกซิเดส (flavin-containing monooxygenases, FMOs) และเอนไซม์ดีไฮโดรจีเนส (dehydrogenases) ที่ช่วยเติม เพิ่ม หรือเปลี่ยนหมู่เคมีของสารเป้าหมายให้เป็นสารกึ่งกลางที่มีความไวต่อปฏิกิริยา (reactive intermediates)

ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลง ได้แก่ การเปลี่ยนเบนซีน (benzene) ให้เป็นฟีนอล (phenol) ผ่านการเติมหมู่ไฮดรอกซิล ซึ่งแม้สารกึ่งกลางที่เกิดขึ้นยังไม่ปลอดภัย แต่มีคุณสมบัติพร้อมสำหรับการเข้าสู่กระบวนการจับคู่ในระยะที่ 2 เนื่องจากสามารถทำหน้าที่เป็นทั้งผู้รับอิเล็กตรอน (electrophile) และผู้ให้อิเล็กตรอน (nucleophile) ในปฏิกิริยาถัดไปได้เหมาะสม

**ระยะที่ 2 (Phase II)** เป็นขั้นตอนต่อเนื่องที่มีเป้าหมายในการทำให้สารกึ่งกลางจากระยะแรก กลายเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดีและไม่เป็นพิษ เพื่อให้สามารถขับออกจากเซลล์ได้อย่างปลอดภัย กระบวนการนี้อาศัยเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการจับคู่ (conjugation reactions) สำหรับการจับกันของสารกึ่งกลางจากระยะแรกกับโมเลกุลลดความเป็นพิษ ได้แก่ (ภาพที่ 6.3)

- ◆ **เอนไซม์กลูตาไธโอน เอสทรานสเฟอเรส (glutathione S-transferase, GST)** ทำหน้าที่ยึดจับกลูตาไธโอน (glutathione, GSH) เข้ากับสารพิษหรืออนุมูลอิสระที่เกิดจากระยะแรก เพื่อช่วยลดความเป็นพิษและเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ เพื่อให้ง่ายต่อการขับออกจากเซลล์
- ◆ **เอนไซม์ยูดีพี-กลูคูโรนิลทรานสเฟอเรส (UDP-glucuronosyltransferase, UGT)** ทำหน้าที่เชื่อมกลูคูโรนิก แอซิด (glucuronic acid) เข้ากับสารพิษ เช่น ฟีนอล (phenol) และบิลิรูบิน (bilirubin) ทำให้สารนั้นละลายน้ำดีขึ้น เพื่อขับออกในปัสสาวะหรืออุจจาระ

- ◆ **เอนไซม์ซัลโฟทรานสเฟอเรส (sulfotransferases, SULTs)** ทำหน้าที่เติมหมู่ซัลเฟต ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) ให้กับสารพิษบางชนิด เช่น ยาบางกลุ่ม สารสเตียรอยด์ และคาเทโคลามีนเพื่อช่วยให้สารมีขั้วมากขึ้นและละลายน้ำได้ดี
- ◆ **เอนไซม์เอ็น-อะซิติลทรานสเฟอเรส (N-acetyltransferase, NAT)** ทำหน้าที่จับหมู่อะซิติล (acetyl group) ใส่โมเลกุลเป้าหมาย เช่น อะโรแมติก อะมีน (aromatic amines) เพื่อลดฤทธิ์การทำลายเซลล์และเตรียมสำหรับการขับออก
- ◆ **เอนไซม์เมทิลทรานสเฟอเรส (methyltransferases, MTase)** ทำหน้าที่เติมหมู่เมทิล ( $-\text{CH}_3$ ) ให้กับยาหรือสารพิษบางชนิด เพื่อลดความไวทางเคมีของโมเลกุลและยับยั้งปฏิกิริยาทำลายเซลล์

เมื่อปฏิกิริยาของเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการจับคู่ดำเนินเสร็จสิ้น ผลลัพธ์คือการเกิดสารประกอบที่มีความสามารถละลายน้ำสูงและลดความเป็นพิษ ซึ่งจะถูกขับออกจากเซลล์โดยโปรตีนขนส่ง เช่น เอทีพีไบนด์ดิ้งแคสเสตต์ทรานสปอร์ตเตอร์ (ATP-binding cassette transporters, ABC transporters) ในลำดับถัดไป

งานวิจัยในหลอดทดลอง พบว่าเมื่อเซลล์ประสาทปฐมภูมิที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จะลดกิจกรรมของเอนไซม์ในระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษทั้งในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ได้แก่ cytochrome P450, GST และ UGT การลดลงนี้ส่งผลให้อนุมูลอิสระสะสมในปริมาณสูง แต่เมื่อชักนำให้เอนไซม์เหล่านี้กลับมาทำงานได้ปกติ พบว่าระดับของอนุมูลอิสระจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญและช่วยลดภาวะความเครียดออกซิเดชันได้ในเซลล์ประสาท<sup>41</sup>

การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ากิจกรรมของ CYP450 ในฮิปโปแคมปัสและพรีพรอนทัลคอร์เทกซ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ MDA และ 4-HNE ที่สูงขึ้นและความเสื่อมของไซแนปส์ การให้สารที่กระตุ้นระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษ เช่น เรสเวราทรอล (resveratrol) ทำให้ระดับกลูตาไธโอนและเอนไซม์ระยะที่ 2 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ พร้อมกับลดการสะสมของผลิตภัณฑ์ออกซิเดชัน และส่งผลให้การทำงานด้านการเรียนรู้และความจำดีขึ้นอย่างชัดเจน<sup>42</sup>

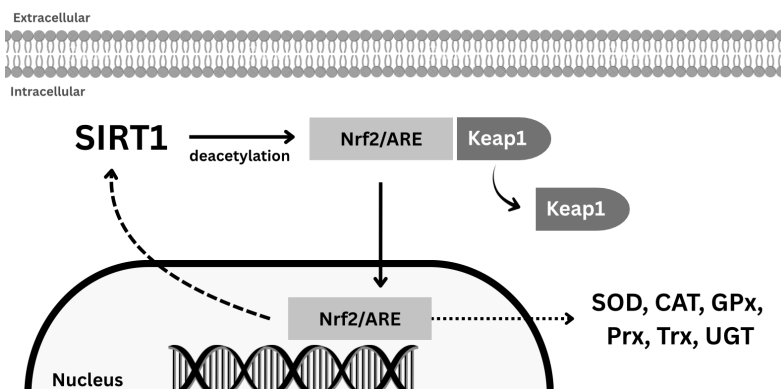
ในระดับคลินิก พบว่าผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน โดยผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีระดับ GST และ UGT ลดลงทั้งในพลาสมาและน้ำหล่อสมองไขสันหลัง พร้อมกับมีระดับ MDA, 4-HNE, และ 8-ไฮดรอกซี-2-ดีออกซี-กัวโนซีน (8-OHdG) สูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับอนุมูลอิสระและความรุนแรงของอาการด้านสติปัญญาในผู้ป่วย<sup>43, 44</sup>

สำหรับแอสโทรไซต์พบว่าเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยอะไมลอยด์ เบต้า ความสามารถในการส่งผ่านสารตั้งต้นของกลูตาไธโอนจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้ประสิทธิภาพของระบบเมแทบอลิซึม

การล้างพิษในเซลล์ประสาทถูกจำกัดมากขึ้น นอกจากนี้ การตอบสนองของกลไกนี้ในไมโครเกลีย โอลิโกเดนโดรไซต์และตัวกันระหว่างเลือดกับสมองก็ตอบสนองในทิศทางเดียวกัน<sup>45, 46</sup>

## 2.4 ระบบควบคุมการตอบสนองต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidation control)

เพื่อให้เซลล์ประสาทยังคงรักษาสมดุลได้อย่างต่อเนื่องและมีความยืดหยุ่นต่อสภาวะเครียดจากออกซิเดชัน จำเป็นต้องอาศัยกลไกควบคุมซึ่งทำงานในระดับยีน กลไกเหล่านี้เปรียบเสมือนผู้ควบคุมระบบที่ปรับและเสริมความแข็งแกร่งให้เครือข่ายต้านอนุมูลอิสระโดยรวม



ภาพที่ 6.4 ระบบควบคุมการตอบสนองต้านอนุมูลอิสระ

*Catalase (CAT); Glutathione peroxidase (GPx); Peroxiredoxin (Prx); Sirtuin 1 (SIRT1); Superoxide dismutase (SOD); Thioredoxin (Trx);*

เส้นทางที่สำคัญที่สุดคือ วิถีเอ็นอาร์เอฟทู-คีปวัน-เออาร์อี (Nrf2-Keap1-ARE pathway) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมหลัก (master regulator) ของการป้องกันและกำจัดอนุมูลอิสระ เมื่อเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน โดยโปรตีน Nrf2 จะถูกปลดปล่อยจาก โปรตีน Keap1 และเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสเพื่อกระตุ้นการถอดรหัสยีนต้านอนุมูลอิสระ เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส กลูตาไธโอนเพอร์ออกซิเดส และ เพอร์ออกซิเรดอกซิน รวมถึงเอนไซม์ในระยะที่ 2 ของระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษอย่างเอนไซม์กลูตาไธโอนเอสทรานสเฟอเรส และเอนไซม์ยูดีพี-กลูคูโรโนซิลทรานสเฟอเรส การกระตุ้นเส้นทางนี้จึงมีผลครอบคลุมทั้งการกำจัดอนุมูลอิสระและผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันจากอนุมูลอิสระที่หลงเหลืออยู่โดยตรง<sup>47</sup>(ภาพที่ 6.4)

นอกจากบทบาทของ Nrf2 ในการกระตุ้นยีนต้านอนุมูลอิสระแล้ว ยังพบว่าโปรตีนเซอร์ทูอินวัน (sirtuin 1, SIRT1) ยังทำงานประสานร่วมกับ Nrf2 ในการควบคุมความทนทานต่อความเครียดออกซิเดชันของเซลล์ โดยโปรตีน SIRT1 ทำหน้าที่ดีอะเซทิเลส (deacetylase) เพื่อช่วยคงสภาพและเพิ่มประสิทธิภาพของ Nrf2 ทำให้ Nrf2 เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสและกระตุ้นการถอดรหัสยีน

ด้านอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ขณะเดียวกัน การทำงานของ Nrf2 ยังช่วยลดความเสียหายของไมโทคอนเดรียจากอนุมูลอิสระ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่สนับสนุนการทำงานของ SIRT1 ให้ดำเนินได้ต่อเนื่อง ส่งผลให้ทั้งสองเส้นทางเสริมแรงซึ่งกันและกัน เพื่อช่วยชะลอความเสื่อมของวงจรประสาทจากความเป็นพิษของอนุมูลอิสระ<sup>48</sup>

หลักฐานจากงานวิจัยสนับสนุนความสำคัญของกลไกเหล่านี้อย่างชัดเจน โดยในระดับหลอดทดลองพบว่า การเหนี่ยวนำด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า สามารถยับยั้งการเคลื่อนของ Nrf2 เข้าสู่นิวเคลียส ทำให้การถอดรหัสยีนต้านอนุมูลอิสระลดลง อีกทั้งการยับยั้งการแสดงออกของ SIRT1 ในเซลล์ประสาทเพาะเลี้ยงทำให้เซลล์ประสาทสร้างอนุมูลอิสระมากขึ้นและมีอัตราการตายสูงขึ้น และเมื่อกระตุ้นกลไก Nrf2 ด้วยตัวกระตุ้นจำเพาะ เช่น ทีบีเอชคว (tert-butylhydroquinone, tBHQ) พบว่าระดับสารและเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระจะกลับมาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้ระดับอนุมูลอิสระลดต่ำลง<sup>49</sup>

ในระดับสัตว์ทดลอง พบว่าในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 มีการแสดงออกของกลไก Nrf2 และ SIRT1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระลดลงพร้อมกับการสะสมของอนุมูลอิสระในฮิปโปแคมปัสเพิ่มขึ้น เมื่อให้สารกระตุ้น Nrf2 สามารถเพิ่มกิจกรรมเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ ลดปริมาณอนุมูลอิสระ พร้อมกับลดการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ลดการฟอสโฟรีเลชันของโปรตีนเทาที่มากเกินไป และช่วยให้พฤติกรรมการเรียนรู้และความจำของหนูดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>50, 51</sup>

ในระดับคลินิก ข้อมูลผู้ป่วยสอดคล้องไปในทิศทางเดียวกัน โดยสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าการแสดงออกของ Nrf2 ลดลงทั้งในระดับโปรตีนและยีน ขณะเดียวกัน ระดับของ SIRT1 ก็ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งสัมพันธ์กับอนุมูลอิสระ ปริมาณก่อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าและนิวโรไฟบริลลารีแทงเกิ้ลส์ที่สูงขึ้น รวมถึงอัตราการเสื่อมถอยของความจำที่รวดเร็ว<sup>52, 53</sup>

ในขณะเดียวกัน ในแอสโทรไซต์ของหนูโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ 5xFAD พบว่ามีการลดลงของกลไก Nrf2 และเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งการดูดจับกลูตาเมตผ่าน EAAT2 ลดต่ำลง ส่วนเซลล์ไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้นกลไก Nrf2 และ SIRT1 ก็สามารถลดการสร้างอนุมูลอิสระพร้อมกับลดสัญญาณอักเสบ ผลลัพธ์คือ สถานะไมโครเกลียเปลี่ยนจากก่ออักเสบไปสู่การช่วยฟื้นฟูเนื้อเยื่อสมองจากอนุมูลอิสระ ซึ่งสอดคล้องกับการทำงานด้านความจำที่ดีขึ้น<sup>54, 55</sup>

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า การยับยั้ง Nrf2 ในโอลิโกเดนโดรไซต์และเซลล์เยื่อบุโพรงตัวกั้นเลือดกับสมอง ทำให้ระดับกลูตาไธโอนลดลง กิจกรรมของเอนไซม์ GST และ UGT ลดลง และ

ความสามารถในการกำจัดผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันข้างล่าง ส่งผลให้ tight junction ระหว่างเซลล์เยื่อโพรง สูญเสียความแน่นหนาและเกิดการรั่วของตัวกันเลือดกับสมองเพิ่มขึ้น<sup>56</sup>

ดังนั้น กลไกเสริมกำลัง โดยเฉพาะวิถี Nrf2-ARE ร่วมกับการประสานการทำงานของ SIRT1 จึงถือเป็นแกนกลางที่ค้ำจุนระบบต้านอนุมูลอิสระของเซลล์ให้แข็งแรงและยืดหยุ่นได้ แต่ในโรคอัลไซเมอร์ กลไกเหล่านี้กลับถูกรบกวนหรือยับยั้ง ส่งผลให้เซลล์ไม่สามารถกระตุ้นการตอบสนองของยีนต้านอนุมูลอิสระได้เพียงพอ นำไปสู่การสะสมของอนุมูลอิสระและผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันจำนวนมาก ก่อนจะตกอยู่ภายใต้ภาวะเครียดออกซิเดชันเรื้อรัง ซึ่งเป็นตัวการสำคัญให้พยาธิสภาพของโรคดำเนินไปอย่างต่อเนื่องและรุนแรง

## บทสรุป

ในโรคอัลไซเมอร์ ภาวะเครียดจากออกซิเดชันเป็นกลไกสำคัญที่ผลักดันการเสื่อมของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ของสมอง โดยเกิดจากการสร้างอนุมูลอิสระมากเกินไป ซึ่งมีแหล่งกำเนิดหลายระบบ ได้แก่ ไมโทคอนเดรีย เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม เพอรอกซิโซม เอนไซม์เมแทบอลิซึม เช่น NOX และ MAO รวมถึงการเร่งปฏิกิริยาโดยโลหะทรานซิชัน ซึ่งร่วมกับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ผิดปกติ ทำให้กระบวนการสร้างอนุมูลอิสระขยายวงกว้างและส่งผลกระทบต่อโครงสร้างและการทำงานของเซลล์อย่างต่อเนื่อง

เพื่อลดผลกระทบจากอนุมูลอิสระ เซลล์ต่าง ๆ ภายในสมองจะมีกลไกป้องกันหลายระดับ โดยเริ่มจากเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระขั้นปฐมภูมิ เช่น เอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส เอนไซม์คาทาเลสและเอนไซม์กลูตาไธโอนเพอรอกซิเดส ที่ทำหน้าที่ลดความเป็นพิษของอนุมูลอิสระโดยตรง เสริมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระที่ไม่ใช่เอนไซม์ เช่น กลูตาไธโอน วิตามินอี ซึ่งช่วยรักษาสมดุลรีดอกซ์ภายในเซลล์ เมื่อยังเหลือผลิตภัณฑ์ออกซิเดชัน เช่น MDA หรือ 4-HNE ระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษทั้งระยะที่ 1 และระยะที่ 2 จะเข้ามาจัดการ เพื่อทำให้สารเหล่านี้อยู่ในรูปที่ไม่เป็นพิษและสามารถกำจัดออกได้ โดยกลไกเหล่านี้ถูกควบคุมในระดับยีนโดยวิถี Nrf2-Keap1-ARE และ SIRT1 เพื่อรักษาสมดุลในระยะยาว ส่งผลให้การทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ภายในสมอง โดยเฉพาะกลุ่มเซลล์ในวงจรความจำสามารถทำงานได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ

ดังนั้น สมดุลระหว่างการสร้างและการกำจัดอนุมูลอิสระจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดความคงตัวของสภาพแวดล้อมภายในสมอง และเป็นตัวชี้นำทิศทางการดำเนินโรคอัลไซเมอร์ในระดับโมเลกุล เซลล์ และเครือข่ายประสาท การทำความเข้าใจกลไกเหล่านี้ได้อย่างละเอียดไม่เพียงช่วยอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคเท่านั้น แต่ยังเป็นพื้นฐานที่สำคัญสำหรับการพัฒนาแนวทางป้องกันและรักษาที่มุ่งเสริมความสามารถของระบบต้านอนุมูลอิสระและฟื้นฟูสมดุลรีดอกซ์ของสมอง

## คำถามท้ายบท

1. ข้อใดต่อไปนี้เป็นแหล่งกำเนิดอนุมูลอิสระหลักในเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์

- ก. นิวเคลียส
- ข. ไมโทคอนเดรีย
- ค. กอลจิคอมเพล็กซ์
- ง. เอนโดพลาสมิกเรติคูลัม

2. ข้อใดต่อไปนี้เป็นข้อที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของเอนไซม์ NADPH oxidase ในสมอง

- ก. NOX1 พบมากในเซลล์ประสาทและทำหน้าที่หลักในไมโทคอนเดรีย
- ข. NOX2 พบมากในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดสำหรับการสร้างอนุมูลอิสระ
- ค. NOX2 พบเด่นในไมโครเกลียและเกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบในโรคอัลไซเมอร์
- ง. NOX3 พบมากในแอสโตรไซต์และเกี่ยวข้องกับการควบคุมความเข้มข้นของแคลเซียม

3. ข้อใดต่อไปนี้อธิบายบทบาทของโลหะทรานซิชันในการเพิ่มความรุนแรงของภาวะออกซิเดชัน

- ก. โลหะทรานซิชัน ลดการเกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน
- ข. โลหะทรานซิชันป้องกันโปรตีนเทาจากการฟอสโฟรีเลชัน
- ค. โลหะทรานซิชันช่วยลดการเกิดซูเปอร์ออกไซด์ในไมโทคอนเดรีย
- ง. โลหะทรานซิชันจับกับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และเร่งปฏิกิริยาเพนตัน

4. ข้อใดต่อไปนี้เป็นแสดงกลไกของระบบเมแทบอลิซึมการล้างพิษระยะที่ 2 (Phase II) ได้ถูกต้อง

- ก. ยับยั้งเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดีสมิวเตส
- ข. เปลี่ยนสารพิษให้เป็นสารอนุมูลอิสระที่มีพลังงานสูงขึ้น
- ค. เร่งการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า เพื่อลดอนุมูลอิสระ
- ง. จับคู่สารพิษกับโมเลกุลที่มีขั้วเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ

5. ข้อใดต่อไปนี้เป็นผลของการบกพร่องของวิถี Nrf2-Keap1-ARE ในโรคอัลไซเมอร์

- ก. เซลล์ประสาทสร้างพลังงานสูงขึ้น
- ข. เอนไซม์ Phase II เพิ่มขึ้นและผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันถูกกำจัดเร็วขึ้น
- ค. แอสโตรไซต์เพิ่มการส่งผ่านสารตั้งต้นเพื่อสร้างกลูตาไธโอนให้เซลล์ประสาท
- ง. เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระลดลง อนุมูลอิสระและผลิตภัณฑ์ออกซิเดชันสะสมมากขึ้น

เฉลย: 1:ข ; 2:ค ; 3:ง ; 4:ง ; 5:ง

## บรรณานุกรม

- (1) Chandimali, N.; Bak, S. G.; Park, E. H.; Lim, H.-J.; Won, Y.-S.; Kim, E.-K.; Park, S.-I.; Lee, S. J. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery* **2025**, *11* (1), 19-31.
- (2) Pooja, G.; Shweta, S.; Patel, P. Oxidative stress and free radicals in disease pathogenesis: a review. *Discover Medicine* **2025**, *2* (1), 104-121.
- (3) Martemucci, G.; Costagliola, C.; Mariano, M.; D'andrea, L.; Napolitano, P.; D'Alessandro, A. G. free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*, **2022**, *2* (9), 48-78.
- (4) Yao, J.; Du, H.; Yan, S.; Fang, F.; Wang, C.; Lue, L. F.; Guo, L.; Chen, D.; Stern, D. M.; Gunn Moore, F. J.; et al. Inhibition of amyloid-beta (Abeta) peptide-binding alcohol dehydrogenase-Abeta interaction reduces Abeta accumulation and improves mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* **2011**, *31* (6), 2313-2320.
- (5) Cheng, Y.; Bai, F. The association of tau with mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* **2018**, *12* (12), 108-123.
- (6) Pagani, L.; Eckert, A. Amyloid-Beta interaction with mitochondria. *Int J Alzheimers Dis* **2011**, *2011* (9), 925050.
- (7) Alavi Naini, S. M.; Soussi-Yanicostas, N. Tau hyperphosphorylation and oxidative stress, a critical vicious circle in neurodegenerative tauopathies? *Oxid Med Cell Longev* **2015**, *2015* (9), 151979.
- (8) Shao, Y.; Mai, L.; Qiao, R.; Liang, Y.; Jiao, Y.; Homburg, J.; Jiang, Z.; Song, L. Endothelial mitochondria in the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* **2025**, *22* (1), 88-101.
- (9) Goodman, L. D.; Bellen, H. J. Recent insights into the role of glia and oxidative stress in Alzheimer's disease gained from *Drosophila*. *Curr Opin Neurobiol* **2022**, *72* (19), 32-38.

- (10) Jumnongprakhon, P.; Chokchaisiri, R.; Thummayot, S.; Suksamrarn, A.; Tocharus, C.; Tocharus, J. 5,6,7,4'-Tetramethoxyflavanone attenuates NADPH oxidase 1/4 and promotes sirtuin-1 to inhibit cell stress, senescence and apoptosis in A $\beta$ 25-35-mediated SK-N-SH dysfunction. *Excli j* **2021**, *20* (3), 1346-1362.
- (11) Ansari, M. A.; Scheff, S. W. NADPH-oxidase activation and cognition in Alzheimer disease progression. *Free Radic Biol Med* **2011**, *51* (1), 171-178.
- (12) Bruce-Keller, A. J.; Gupta, S.; Parrino, T. E.; Knight, A. G.; Ebenezer, P. J.; Weidner, A. M.; LeVine, H., 3rd; Keller, J. N.; Markesbery, W. R. NOX activity is increased in mild cognitive impairment. *Antioxid Redox Signal* **2010**, *12* (12), 1371-1382.
- (13) Behl, T.; Kaur, D.; Sehgal, A.; Singh, S.; Sharma, N.; Zengin, G.; Andronie-Cioara, F. L.; Toma, M. M.; Bungau, S.; Bumbu, A. G. Role of monoamine oxidase activity in Alzheimer's disease: an insight into the therapeutic potential of inhibitors. *Molecules* **2021**, *26* (12), 103-112.
- (14) Mao, P. Oxidative stress and its clinical applications in dementia. *J Neurodegen Dis* **2013**, *2013* (1), 319898.
- (15) Hermida-Ameijeiras, Á.; Méndez-Álvarez, E. a.; Sánchez-Iglesias, S. a.; Sanmartín-Suárez, C.; Soto-Otero, R. Autoxidation and MAO-mediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochemistry International* **2004**, *45* (1), 103-116.
- (16) Wang, L.; Lu, D.; Wang, X.; Wang, Z.; Li, W.; Chen, G. The effects of nitric oxide in Alzheimer's disease. *Med Gas Res* **2024**, *14* (4), 186-191.
- (17) Zenaro, E.; Piacentino, G.; Constantin, G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* **2017**, *107* (9), 41-56.
- (18) Brännström, K.; Islam, T.; Sandblad, L.; Olofsson, A. The role of histidines in amyloid  $\beta$  fibril assembly. *FEBS Lett* **2017**, *591* (8), 1167-1175.

- (19) Schrag, M.; Mueller, C.; Oyoyo, U.; Smith, M. A.; Kirsch, W. M. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: A quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Prog Neurobiol* **2011**, *94* (3), 296-306.
- (20) Ijomone, O. K.; Ukwubile, I. I.; Aneke, V. O.; Olajide, T. S.; Inyang, H. O.; Omotosho, O. I.; Oyerinde, T. O.; Anadu, V. E.; Gbayisomore, T. J.; Okeowo, O. M.; et al. Glial perturbation in metal neurotoxicity: implications for brain disorders. *Neuroglia*, **2025**, *6* (8), 89-103.
- (21) Rivera-Mancía, S.; Pérez-Neri, I.; Ríos, C.; Tristán-López, L.; Rivera-Espinosa, L.; Montes, S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chemico-Biological Interacts* **2010**, *186* (2), 184-199.
- (22) Moldovan, L.; Moldovan, N. I. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochem Cell Biol* **2004**, *122* (4), 395-412.
- (23) Ekundayo, B. E.; Obafemi, T. O.; Adewale, O. B.; Obafemi, B. A.; Oyinloye, B. E.; Ekundayo, S. K. Oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the pathology of Alzheimer's disease. *Cell Biochem Biophys* **2024**, *82* (2), 457-477.
- (24) Kou, J.; Kovacs, G. G.; Höftberger, R.; Kulik, W.; Brodde, A.; Forss-Petter, S.; Hönigschnabl, S.; Gleiss, A.; Brügger, B.; Wanders, R.; et al. Peroxisomal alterations in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* **2011**, *122* (3), 271-283.
- (25) Semikasev, E.; Ahlemeyer, B.; Acker, T.; Schänzer, A.; Baumgart-Vogt, E. Rise and fall of peroxisomes during Alzheimer's disease: a pilot study in human brains. *Acta Neuropathol Commun* **2023**, *11* (1), 80-98.
- (26) Lismont, C.; Nordgren, M.; Van Veldhoven, P. P.; Fransen, M. Redox interplay between mitochondria and peroxisomes. *Front Cell Dev Biol* **2015**, *9* (11), 107-121.
- (27) Jena, A. B.; Samal, R. R.; Bhol, N. K.; Duttaroy, A. K. Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed Pharmacother* **2023**, *162* (8), 114606.

- (28) Kamaljeet; Singh, S.; Gupta, G. D.; Aran, K. R. Emerging role of antioxidants in Alzheimer's disease: Insight into physiological, pathological mechanisms and management. *Pharmaceut Sci Adv* **2024**, *2* (12), 100021.
- (29) CieŚlik, M.; Czapski, G. A.; Wójtowicz, S.; Wieczorek, I.; Wencel, P. L.; Strosznajder, R. P.; Jaber, V.; Lukiw, W. J.; Strosznajder, J. B. Alterations of transcription of genes coding anti-oxidative and mitochondria-related proteins in Amyloid  $\beta$  toxicity: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* **2020**, *57* (3), 1374-1388.
- (30) Gao, J. M.; Zhang, X.; Shu, G. T.; Chen, N. N.; Zhang, J. Y.; Xu, F.; Li, F.; Liu, Y. G.; Wei, Y.; He, Y. Q.; et al. Trilobatin rescues cognitive impairment of Alzheimer's disease by targeting HMGB1 through mediating SIRT3/SOD2 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin* **2022**, *43* (10), 2482-2494.
- (31) Koizumi, K.; Wang, G.; Park, L. Endothelial dysfunction and Amyloid- $\beta$ -Induced neurovascular alterations. *Cell Mol Neurobiol* **2016**, *36* (2), 155-165.
- (32) Varesi, A.; Campagnoli, L. I. M.; Carrara, A.; Pola, I.; Floris, E.; Ricevuti, G.; Chirumbolo, S.; Pascale, A. Non-enzymatic antioxidants against Alzheimer's disease: prevention, diagnosis and therapy. *Antioxidants (Basel)* **2023**, *12* (1), 390-401.
- (33) Pocernich, C. B.; Butterfield, D. A. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta* **2012**, *1822* (5), 625-630.
- (34) Lloret, A.; Esteve, D.; Monllor, P.; Cervera-Ferri, A.; Lloret, A. The effectiveness of vitamin e treatment in Alzheimer's disease. *Inter J Molec Scis* **2019**, *20* (4), 12-21.
- (35) Hamid, M.; Mansoor, S.; Amber, S.; Zahid, S. A quantitative meta-analysis of vitamin C in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* **2022**, *14* (9), 970263.
- (36) Jiménez-Jiménez, F. J.; Alonso-Navarro, H.; García-Martín, E.; Agúndez, J. A. G. Coenzyme Q10 and dementia: A systematic review. *Antioxidants (Basel)* **2023**, *12* (2), 201-223.

- (37) Xu, L.; Li, C.; Wan, T.; Sun, X.; Lin, X.; Yan, D.; Li, J.; Wei, P. Targeting uric acid: a promising intervention against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Cell Commun Signal* **2025**, *23* (1), 4-16.
- (38) Varesi, A.; Campagnoli, L. I.; Carrara, A.; Pola, I.; Floris, E.; Ricevuti, G.; Chirumbolo, S.; Pascale, A. Non-enzymatic antioxidants against Alzheimer's disease: prevention, diagnosis and therapy. *Antioxidants* **2023**, *1* (12), 45-62.
- (39) Hodges, R. E.; Minich, D. M. Modulation of metabolic detoxification pathways using foods and food-derived components: a scientific review with clinical application. *J Nutr Metab* **2015**, *2015* (12), 760689.
- (40) Iyanagi, T. Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. *Int Rev Cytol* **2007**, *260* (2), 35-112.
- (41) Sarkar, P.; Narayanan, J.; Harder, D. R. Differential effect of amyloid  $\beta$  on the cytochrome P450 epoxygenase activity in rat brain. *Neuroscience* **2011**, *194* (4), 241-249.
- (42) Sawda, C.; Moussa, C.; Turner, R. S. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* **2017**, *1403* (1), 142-149.
- (43) Tang, Y.; Li, N.; Dai, L.; Wang, X.; Lai, X. Dynamic changes and prognostic value of glutathione S-transferase alpha in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* **2024**, *16* (12), 1517613.
- (44) Peña-Bautista, C.; Tirlé, T.; López-Nogueroles, M.; Vento, M.; Baquero, M.; Cháfer-Pericás, C. Oxidative damage of dna as early marker of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* **2019**, *20* (24), 22-34.
- (45) Dringen, R.; Brandmann, M.; Hohnholt, M. C.; Blumrich, E.-M. Glutathione-dependent detoxification processes in astrocytes. *Neurochem Res* **2015**, *40* (12), 2570-2582.
- (46) Shi, Q.; Gibson, G. E. Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. *AD/ADRD* **2007**, *21* (4), 65-73.
- (47) Brandes, M. S.; Gray, N. E. NRF2 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *ASN Neuro* **2020**, *12* (1), 175909.

- (48) Zhang, M.; Tang, Z. Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease via SIRT1 modulation. *Biomed Pharmacother* **2023**, *161* (9), 114474.
- (49) Eftekharzadeh, B.; Maghsoudi, N.; Khodagholi, F. Stabilization of transcription factor Nrf2 by tBHQ prevents oxidative stress-induced amyloid beta formation in NT2N neurons. *Biochimie* **2010**, *92* (3), 245-253.
- (50) Yin, Z.; Gao, D.; Du, K.; Han, C.; Liu, Y.; Wang, Y.; Gao, X. Rhein Ameliorates cognitive impairment in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease by relieving oxidative stress through activating the SIRT1/PGC-1 $\alpha$  Pathway. *Oxid Med Cellr Longev* **2022**, *2022* (1), 2524832
- (51) Qin, X.; Hua, J.; Lin, S.-j.; Zheng, H.-t.; Wang, J.-j.; Li, W.; Ke, J.-j.; Cai, H.-b. Astragalus polysaccharide alleviates cognitive impairment and  $\beta$ -amyloid accumulation in APP/PS1 mice via Nrf2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* **2020**, *531* (3), 431-437.
- (52) Rojo, A. I.; Pajares, M.; Rada, P.; Nuñez, A.; Nevado-Holgado, A. J.; Killik, R.; Van Leuven, F.; Ribe, E.; Lovestone, S.; Yamamoto, M.; et al. NRF2 deficiency replicates transcriptomic changes in Alzheimer's patients and worsens APP and TAU pathology. *Redox Biology* **2017**, *13* (8), 444-451.
- (53) Helisalmi, S.; Vepsäläinen, S.; Hiltunen, M.; Koivisto, A. M.; Salminen, A.; Laakso, M.; Soininen, H. Genetic study between SIRT1, PPARD, PGC-1 $\alpha$  genes and Alzheimer's disease. *J Neurology* **2008**, *255* (5), 668-673.
- (54) Feng, Y.; Yu, X.; Han, J. Quercetin regulates the polarization of microglia through the NRF2/HO1 pathway and mitigates Alzheimer's disease. *Actas Esp Psiquiatr* **2024**, *52* (6), 786-799.
- (55) Nakano-Kobayashi, A.; Canela, A.; Yoshihara, T.; Hagiwara, M. Astrocyte-targeting therapy rescues cognitive impairment caused by neuroinflammation via the Nrf2 pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2023**, *120* (33), e2303809120.
- (56) Chu, C. T.; Uruno, A.; Katsuoka, F.; Yamamoto, M. Role of NRF2 in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel)* **2024**, *13* (12), 104-112.



# บทที่ 7

## กระบวนการอักเสบในโรคอัลไซเมอร์

### บทนำ

ภาวะการอักเสบของสมอง (neuroinflammation) เป็นกลไกพยาธิสรีรวิทยาที่ดำเนินควบคู่ไปกับภาวะเครียดออกซิเดชัน ซึ่งทั้งสองกระบวนการส่งผลเสริมกันและกันในการเร่งความเสื่อมของเซลล์สมองและวงจรความจำในโรคอัลไซเมอร์ โดยในสมองปกติ ระบบภูมิคุ้มกันจะดำเนินไปในระดับต่ำและอยู่ภายใต้การควบคุมอย่างละเอียด เพื่อรักษาภาวะสมดุลของเซลล์ประสาทและเครือข่ายการสื่อสารสัญญาณ อย่างไรก็ตาม ในโรคอัลไซเมอร์ ระบบภูมิคุ้มกันดังกล่าวจะถูกกระตุ้นมากขึ้นและคงสภาวะการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งส่งผลกระทบต่อการคงอยู่ของไซแนปส์และการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ในสมอง

การอักเสบในสมองไม่ได้เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นฉับพลันเพียงชั่วคราว หากแต่เป็นกระบวนการที่ค่อย ๆ ดำเนินไปและคงอยู่ในระดับต่ำเป็นเวลานาน ซึ่งเกิดขึ้นภายใต้การมีส่วนร่วมของเซลล์เกลีย ได้แก่ ไมโครเกลีย (microglia) และแอสโตรไซต์ (astrocyte) นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างและการทำงานของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier, BBB) ตลอดจนความบกพร่องของเซลล์ภูมิคุ้มกันจากระบบนอก เช่น เซลล์ทีชนิดควบคุม (T regulatory cells, Treg) ยังมีส่วนสำคัญในการส่งเสริมการอักเสบให้คงอยู่ต่อเนื่อง

ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นคือการสร้างวงจรเร่งความเสื่อมของเซลล์ประสาทและการสูญเสียไซแนปส์เพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้เครือข่ายประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ โดยเฉพาะบริเวณฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และพรีฟรอนทัลคอร์เท็กซ์ (prefrontal cortex) ค่อย ๆ สูญเสียประสิทธิภาพการทำงาน

ดังนั้น เพื่อทำความเข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์อย่างครอบคลุม จำเป็นต้องพิจารณาบทบาทของการอักเสบในสมองทั้งในระดับโครงสร้างเซลล์และระดับสัญญาณภายในเซลล์ เนื่องจากกระบวนการอักเสบดังกล่าวเป็นองค์ประกอบเชื่อมโยงสำคัญระหว่างการสะสมของโปรตีนผิดปกติ ความเครียดออกซิเดชัน การเสื่อมของไซแนปส์ และความบกพร่องด้านความจำที่เป็นลักษณะเด่นของโรคนี้

## 1. ระบบภูมิคุ้มกันของสมองในภาวะปกติ (Immune system in brain)

ระบบภูมิคุ้มกัน มีหน้าที่พื้นฐานในการเฝ้าตรวจ (surveillance) ระบุ และกำจัดสิ่งผิดปกติ เช่น เชื้อโรค เซลล์ที่ตาย หรือโมเลกุลที่เสื่อมสภาพ เพื่อรักษาความมั่นคงและสมดุลของสภาวะแวดล้อมของร่างกาย อย่างไรก็ตาม ลักษณะการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในสมองแตกต่างจากเนื้อเยื่อส่วนอื่นของร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากเซลล์ประสาทมีความไวต่อการอักเสบและความแปรปรวนทางเคมีสูงกว่ามาก การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่รุนแรงเพียงช่วงสั้น ๆ ก็อาจสร้างความเสียหายต่อไซแนปส์หรือการส่งสัญญาณประสาทได้โดยตรง ดังนั้น ระบบภูมิคุ้มกันของสมองจึงถูกออกแบบให้ตอบสนองอย่างจำกัดและแม่นยำ โดยเน้นการรักษาสมดุลของสภาวะแวดล้อม (homeostasis) มากกว่าการตอบสนองการอักเสบอย่างกว้างขวางเหมือนในเนื้อเยื่ออื่น

ในภาวะปกติ ระบบภูมิคุ้มกันของสมองประกอบด้วยโครงสร้างและเซลล์หลักที่ทำงานร่วมกัน ได้แก่

**ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง** ทำหน้าที่เป็นแนวป้องกันด่านแรกของภูมิคุ้มกันสมอง โดยควบคุมการผ่านของสารและเซลล์ภูมิคุ้มกันจากเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อสมอง อีกทั้ง มีบทบาทในการคัดเลือกและปรับระดับสัญญาณภูมิคุ้มกันไม่ให้สมองตอบสนองมากเกินไปต่อสิ่งเร้า

**ไมโครเกลีย** ทำหน้าที่เป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันหลักของสมอง โดยทำงานในลักษณะเฝ้าตรวจและกำจัดความผิดปกติด้วยการเก็บกิน (phagocytosis) เพื่อป้องกันการสะสมของโปรตีนหรือเศษเซลล์ที่อาจก่อให้เกิดการอักเสบ

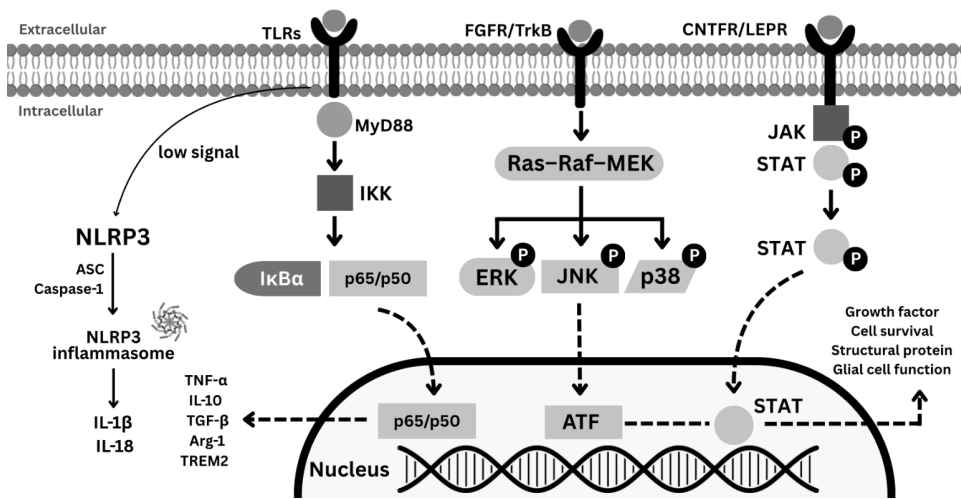
**แอสโตรไซต์** ทำหน้าที่สนับสนุนการรักษาสมดุลของสภาวะแวดล้อมของเซลล์ประสาท ทั้งในระดับไอออน สารสื่อประสาท และพลังงาน นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ประสานการสื่อสารระหว่างไมโครเกลียและเซลล์ประสาท เพื่อควบคุมความแรงของการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่เกิดขึ้น

เมื่อองค์ประกอบทั้งสามนี้ทำงานร่วมกัน จะเกิดสภาวะที่เรียกว่า **immune quiescence** คือการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในสภาวะสงบ จำกัดพื้นที่ และเกิดขึ้นเป็นระยะสั้น เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ประสาทซึ่งมีความไวต่อการอักเสบสูง สภาวะนี้เป็นพื้นฐานสำคัญที่ทำให้สมองสามารถดำรงการทำงานของวงจรเรียนรู้และความจำได้อย่างต่อเนื่อง<sup>1</sup>

## 2. กลไกทางชีวโมเลกุลของระบบภูมิคุ้มกันในสมอง (Mechanism of neuroimmune signaling)

ในภาวะปกติ ระบบภูมิคุ้มกันของสมองดำเนินการในระดับต่ำและมีความคงตัว เพื่อรักษาสมดุลของสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการทำงานของเซลล์ประสาท กลไกการควบคุมดังกล่าวอาศัยเส้นทางสัญญาณภายในเซลล์หลายระบบที่ถูกเปิดใช้งานในระดับต่ำอย่างต่อเนื่อง เพื่อการเฝ้าตรวจ

การซ่อมแซม และการประสานความสมดุลระหว่างเซลล์ภายในสมอง โดยเส้นทางหลักที่ทำหน้าที่ควบคุมสถานะนี้ประกอบด้วยเส้นทาง เอ็นเอฟ-แคปปาเบต้า (nuclear factor kappa-B, NF-κB), ไมโทเจิน-แอคทีเวทเทคโปรตีนไคเนส (mitogen-activated protein kinase, MAPK), แจนัสไคเนส (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) และระบบเอ็นแอลอาร์พีทีรี อินฟลามมาโซม (NLRP3 inflammasome) โดยทั้งหมดทำงานร่วมกันเพื่อป้องกันการอักเสบเกินความจำเป็นและคงไว้ซึ่งสถานะ immune quiescence โดยบทบาทและการทำงานของแต่ละกลไกมีดังนี้



ภาพที่ 7.1 กลไกทางชีวโมเลกุลของระบบภูมิคุ้มกันในสมอง

Activating transcription factors (ATF); Arginase 1 (Arg-1); c-Jun N-terminal kinase (JNK); Ciliary neurotrophic factor receptor (CNTFR); Extracellular signal-regulated kinase (ERK); Fibroblast-growth factor receptors (FGFR); Tropomyosin receptor kinase B (TrkB); Inhibitor of NF-κB alpha (IκBα); Interleukin-10 (IL-10); Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT); Leptin receptor (LEP); Mitogen-activated protein kinase (MAPK); Myeloid differentiation primary response 88 (MyD88); IKK kinase complex (IKK); p65/p50 heterodimer (p65/p50); Toll-like receptors (TLRs); Transforming growth factor-β (TGF-β); Tumor necrosis factor-α (TNF-α); Triggering receptor expressed on Myeloid cells 2 (TREM2)

### 2.1 เส้นทางสัญญาณ NF-κB

ในภาวะปกติ กลไก NF-κB จะทำงานในระดับต่ำ โดยเฉพาะในเซลล์ไมโครเกลีย ซึ่งทำหน้าที่เป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันประจำถิ่นของสมอง การกระตุ้น NF-κB ในระดับพื้นฐานนี้เกิดจากสัญญาณที่ส่งผ่านตัวรับชนิดทอลล์ไลก์รีเซพเตอร์ (Toll-like receptors, TLRs) บนผิวเซลล์ จากนั้นสัญญาณจะถูกส่งต่อผ่านโปรตีนมายดี-88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88)

และโปรตีนไคเนส ไอเคเค (IKB kinase complex, IKK) ซึ่งทำให้โปรตีนยับยั้งไอแคปปาบี-อัลฟา (inhibitor of NF- $\kappa$ B alpha, IKB $\alpha$ ) สลายตัว ส่งผลให้โปรตีน NF- $\kappa$ B ชนิด p65/p50 (NF- $\kappa$ B p65/p50 heterodimer) สามารถเคลื่อนย้ายเข้าสู่นิวเคลียส เพื่อกระตุ้นการถอดรหัสของยีนไซโตไคน์ (cytokines) ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของภูมิคุ้มกัน (ภาพที่ 7.1)

ไซโตไคน์สำคัญที่ถูกสร้างขึ้นภายใต้การควบคุมของ NF- $\kappa$ B ได้แก่ ทีเอ็นเอฟ-อัลฟา (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) อินเตอร์ลิวคิน-10 (interleukin-10, IL-10) และทรานส์ฟอร์มมิงโกรทแฟกเตอร์-เบต้า (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) ซึ่งมีบทบาทในการลดความไวของไมโครเกลียต่อสิ่งกระตุ้นให้เหมาะสม เสริมการทำงานในระบบภูมิคุ้มกันปกติ และเสริมการคงสภาพของไซแนปส์ให้มีความมั่นคงและไม่ไวต่อการอักเสบมากเกินไป การทำงานระดับพื้นฐานของเส้นทาง NF- $\kappa$ B จึงช่วยคงไว้ซึ่งสภาวะ immune quiescence ภายในสมอง และเป็นปัจจัยสำคัญที่ป้องกันไม่ให้เกิดการอักเสบเรื้อรังที่อาจเป็นอันตรายต่อเครือข่ายประสาท <sup>2</sup>

## 2.2 เส้นทางสัญญาณ MAPK

ในภาวะปกติ กลไก MAPK ประกอบด้วยโปรตีนไคเนสในกลุ่ม อีอาร์เค (extracellular signal-regulated kinase, ERK), เจเอ็นเค (c-Jun N-terminal kinase, JNK) และพี-38 (p38 MAPK) จะถูกกระตุ้นในเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์ผ่านตัวรับเฉพาะในระดับต่ำ เช่น โฟโบรบลาสต์โกรทแฟกเตอร์รีเซพเตอร์ (fibroblast-growth factor receptors, FGFR) และโทรโปไมโอซิน รีเซพเตอร์ไคเนส บี (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) จากนั้นจะกระตุ้นต่อเนื่องไปยังโปรตีนราส-แรฟ-เอ็มอีเค (Ras-Raf-MEK) และกระตุ้นให้โปรตีนแอคติเวติง ทรานสคริปชัน แฟกเตอร์ (activating transcription factor, ATF) กระตุ้นการสร้างฮีตช็อกโปรตีน (heat shock proteins, HSPs) และโปรตีนไซโทสเกเลตอน (cytoskeletal proteins) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการรักษารูปร่างของเดนไดรต์และความมั่นคงของไซแนปส์ในเครือข่ายประสาท (ภาพที่ 7.1)

นอกเหนือจากบทบาทต่อไซแนปส์แล้ว การทำงานในระดับต่ำของ MAPK ยังมีความสำคัญต่อการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันพื้นฐานในสมอง โดยโปรตีน ERK และ p38 MAPK จะช่วยปรับความไวของไมโครเกลียต่อสัญญาณกระตุ้น ไม่ให้ตอบสนองแบบเกินความจำเป็น ซึ่งช่วยป้องกันการอักเสบโดยไม่จำเป็นและสนับสนุนสภาวะ immune quiescence <sup>3</sup>

## 2.3 เส้นทางสัญญาณ JAK/STAT

ในภาวะปกติ กลไก JAK/STAT ทำงานในระดับต่ำโดยมีบทบาทสำคัญในการประสานความสัมพันธ์ระหว่างแอสโตรไซต์ ไมโครเกลีย และเซลล์ประสาทเพื่อให้การจัดสรรพลังงานและการทำงานของไซแนปส์เป็นไปอย่างเหมาะสม โดยแอสโตรไซต์และไมโครเกลียจะหลั่งไซโตไคน์

ในระดับพื้นฐาน เช่น ซีลิอารี นิวโรโทรฟิก แฟกเตอร์ (ciliary neurotrophic factor, CNTF) และ เลปติน (leptin, LEPR) เพื่อส่งสัญญาณไปยังเซลล์ประสาทและเซลล์เกลียใกล้เคียง

ไซโตไคน์เหล่านี้จะจับกับตัวรับจำเพาะ ได้แก่ ซีเอ็นทีเอพรีเซพเตอร์ (CNTF receptor, CNTFR) และเลปตินรีเซพเตอร์ (leptin receptor, LEPR) บนผิวเซลล์ จากนั้นกระตุ้นโปรตีน JAKs และ STAT ตามลำดับ สุดท้ายโปรตีน STAT ที่ถูกกระตุ้นจะเคลื่อนย้ายเข้าสู่นิวเคลียสเพื่อกระตุ้น การถอดรหัสของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ประสาทและการควบคุมเมแทบอลิซึม ด้วยเหตุนี้ เส้นทาง JAK/STAT จึงทำหน้าที่เป็นแกนประสานการทำงานของเซลล์เกลียและ เซลล์ประสาทในมิติพลังงานและการคงสภาพของเครือข่ายประสาท มากกว่าจะเป็นตัวควบคุม การอักเสบโดยตรง <sup>4</sup> (ภาพที่ 7.1)

#### 2.4 ระบบ NLRP3 inflammasome

ในภาวะปกติ ระบบ NLRP3 inflammasome ประกอบด้วย โปรตีนเอ็นแอลอาร์พีทีรี (NLRP3), โปรตีนเอเอสซี (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) และ โปรคาสเปส-วัน (pro-caspase-1) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมระดับของไซโตไคน์อักเสบที่มีฤทธิ์สูง เช่น อินเตอร์ลิวคิน-วันเบต้า (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) และอินเตอร์ลิวคิน-เอ็ดจ์ทีน (interleukin-18, IL-18) ซึ่งจะเปิดการตอบสนองเฉพาะเมื่อมีความเสียหายของเนื้อเยื่อ <sup>5</sup>

ตาราง 7.1 บทบาทของกลไกภูมิคุ้มกันในสมองภาวะปกติ

เส้นทางสัญญาณ	เซลล์หลักที่เกี่ยวข้อง	ผลผลิตหรือโปรตีนสำคัญ	บทบาทหลักในภาวะปกติ
NF- $\kappa$ B	ไมโครเกลีย	- IL-10 - TGF- $\beta$ - TNF- $\alpha$	- ลดความไวของไมโครเกลียต่อสิ่งกระตุ้น - ควบคุมความสมดุลของการตอบสนองภูมิคุ้มกัน ป้องกันการอักเสบโดยไม่จำเป็น
MAPK	เซลล์ประสาท แอสโทรไซต์	- HSPs - Cytoskeletal proteins	- รักษาความมั่นคงของไซแนปส์ - ปรับระดับความพร้อมในการตอบสนองของไมโครเกลียให้อยู่ในโหมดเฝ้าตรวจ (surveillance state)
JAK/STAT	แอสโทรไซต์ ไมโครเกลีย เซลล์ประสาท	- CNTF - Leptin - Bcl-2 family protein	- ประสานเมแทบอลิซึมและการอยู่รอดของเซลล์ประสาท - คงความเสถียรของเครือข่ายประสาทมากกว่าการควบคุมการอักเสบโดยตรง
NLRP3 inflammasome	ไมโครเกลีย	- Caspase-1	- ตรวจสอบความเสียหาย โดยยังไม่เปิดการกระตุ้น

### 3. การเสียสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในสมอง (Neuroimmune imbalance)

แม้ระบบภูมิคุ้มกันของสมองในภาวะปกติจะถูกควบคุมให้อยู่ในระดับต่ำเพื่อคงสภาวะ immune quiescence แต่เมื่อมีปัจจัยกระตุ้นที่ผิดปกติ เช่น การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ภาวะออกซิเดชันที่เพิ่มขึ้น หรือความล้มเหลวของการสร้างพลังงานภายในไมโทคอนเดรีย กลไกระดับเซลล์ที่เคยทำงานอย่างสมดุลจะเริ่มเปลี่ยนทิศทางไปสู่การตอบสนองแบบอักเสบ ซึ่งไม่ได้เป็นเพียงการตอบสนองเฉียบพลัน แต่เป็นกระบวนการที่ค่อย ๆ สะสมและดำรงอยู่ยาวนาน ส่งผลให้โครงสร้างและหน้าที่ของเครือข่ายประสาทค่อย ๆ เสื่อมลง

จุดเริ่มต้นนี้ไม่ได้เกิดขึ้นจากเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงลำพัง หากแต่เป็นการเปลี่ยนสถานะร่วมกันของไมโครเกลีย แอสโตรไซต์ และโครงสร้างของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ซึ่งรับและขยายสัญญาณของความผิดปกติผ่านเส้นทางสัญญาณระดับโมเลกุลเดียวกับที่ทำงานในภาวะปกติ ได้แก่ NF- $\kappa$ B, MAPK, JAK/STAT และ NLRP3 inflammasome แต่ในกรณีนี้ สัญญาณไม่ได้ทำงานเพื่อรักษาสมดุล หากแต่เปลี่ยนเป็นการผลักดันวงจรการอักเสบให้ดำรงอยู่ต่อเนื่อง จนกลายเป็นภาวะอักเสบเรื้อรังของสมอง (chronic neuroinflammation) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ โรคอัลไซเมอร์ โดยมีรายละเอียด ดังนี้<sup>6</sup>

#### 3.1 การตอบสนองของไมโครเกลียในภาวะเสียสมดุล

เมื่อเกิดการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า หรือมีภาวะออกซิเดชันสูง โมเลกุลเหล่านี้จะทำหน้าที่เป็นสัญญาณอันตราย (danger-associated molecular patterns, DAMPs) โดยถูกตรวจจับโดยตัวรับ TLRs บนผิวไมโครเกลียอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เส้นทางสัญญาณ NF- $\kappa$ B ถูกกระตุ้นมากกว่าระดับพื้นฐาน สัญญาณจาก TLRs จะถูกส่งต่อผ่านโปรตีน MyD88 ไปยังโปรตีน IKK ทำให้โปรตีน I $\kappa$ B $\alpha$  สลายตัวมากขึ้น ส่งผลให้โปรตีน NF- $\kappa$ B (p65/p50) เคลื่อนย้ายเข้าสู่ นิวเคลียสในปริมาณที่สูงขึ้น (ภาพที่ 7.2)

ผลของการกระตุ้นนี้คือการเพิ่มการสร้างไซโตไคน์อักเสบ ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-วันเบต้า (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), ทีเอ็นเอฟ-อัลฟา (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), อินเตอร์ลิวคิน-ซิกซ์ (interleukin-6, IL-6) และคอมพลีเมนต์ ซีวันคิว (complement component 1q, C1q) ซึ่งเป็นตัวขยายการอักเสบในระดับเนื้อเยื่อ โดย IL-1 $\beta$  มีบทบาทกระตุ้นระบบ NLRP3 inflammasome ในไมโครเกลียเอง ขณะที่ TNF- $\alpha$  และ IL-6 ช่วยเสริมการดำรงสภาวะอักเสบเรื้อรังในระยะยาว ส่วนโปรตีน C1q เป็นโมเลกุลที่ไมโครเกลียใช้ในการส่งสัญญาณไปยังกระตุ้น แอสโตรไซต์ให้เปลี่ยนเป็นสภาวะตอบสนองต่อการอักเสบ

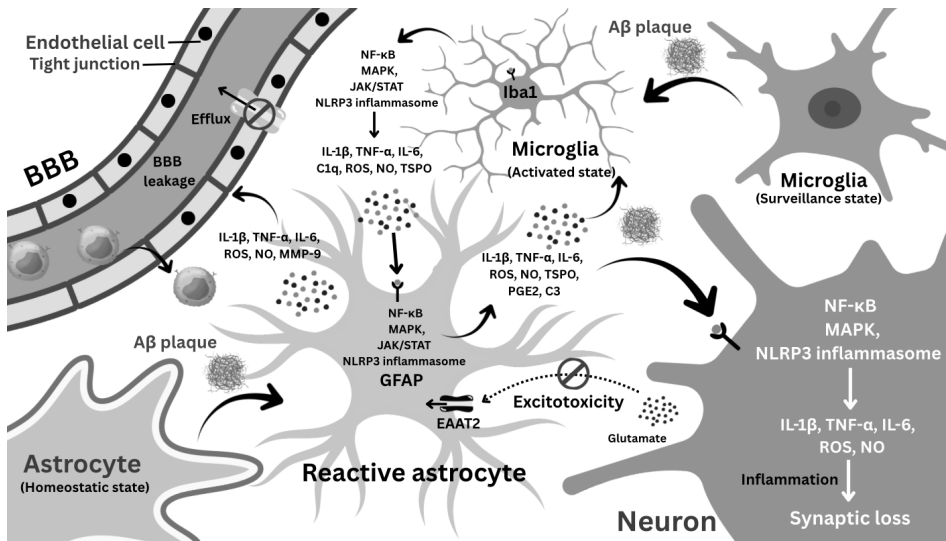
ควบคู่กันนี้ ไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้นจะเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ผ่านเอนไซม์ NADPH oxidase-2 (NOX2) และเพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) ผ่านเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ส่งผลให้เกิดเพอร์ออกซีไนไตรต์ (peroxynitrite, ONOO<sup>-</sup>) ซึ่งมีศักยภาพสูงในการทำลายไมโทคอนเดรียและโปรตีนโครงสร้างของเซลล์ประสาท และยังกลับมาระตุ้นวงจรการอักเสบในไมโครเกลียซ้ำอย่างต่อเนื่อง<sup>7,8</sup>

จากการศึกษาในระดับหลอดทดลองด้วยไมโครเกลียเพาะเลี้ยงสายพันธุ์ BV2 (BV2 microglial cell line) ซึ่งใช้เป็นแบบจำลองมาตรฐานของไมโครเกลีย พบว่าการได้รับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ทำให้เกิดการกระตุ้น NF- $\kappa$ B และ NOX2 ส่งผลให้ระดับ IL-1 $\beta$  และอนุมูลอิสระ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ พร้อมกับแสดงออกของ NLRP3 inflammasome และ caspase-1 ซึ่งแสดงให้เห็นความเชื่อมโยงโดยตรงระหว่างการอักเสบและอนุมูลอิสระในระดับเซลล์แบบจำลองโรคอัลไซเมอร์<sup>9</sup>

ในการศึกษาสัตว์ทดลอง หนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 มีการแสดงออกของโปรตีน C1q และ Iba1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้น ร่วมกับการแสดงออกของ NF- $\kappa$ B และ NOX2 ซึ่งสะท้อนถึงการอักเสบของไมโครเกลียในโรคอัลไซเมอร์<sup>10</sup>

นอกจากนี้ งานวิจัยในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นพบว่า การแสดงออกของทรานสโลเคเตอร์โปรตีน (translocator protein, TSPO) ซึ่งเป็นโปรตีนบนเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียของไมโครเกลีย และแอสโทรไซต์จะเพิ่มการแสดงออกเมื่อเซลล์อยู่ในภาวะอักเสบ โดยเฉพาะแสดงออกเพิ่มขึ้นในฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และพรีฟรอนทัลคอร์เท็กซ์ (prefrontal cortex) ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงด้านความจำ แสดงให้เห็นว่าไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ เป็นตัวขับเคลื่อนการเสื่อมของไซแนปส์และวงจรประสาท<sup>11</sup>

ดังนั้น บทบาทของไมโครเกลียในภาวะเสียสมดุลจึงทำหน้าที่เป็นจุดเริ่มต้นของการอักเสบในโรคอัลไซเมอร์ โดยมีการเชื่อมโยงระหว่างไซโตไคน์อักเสบและอนุมูลอิสระในรูปแบบวงจรขยายตัวต่อเนื่อง ส่งผลให้เกิดความเสียหายของไซแนปส์ การลดลงของความยืดหยุ่นของวงจรประสาท (synaptic plasticity) และความบกพร่องทางความจำในที่สุด



ภาพที่ 7.2 กลไกการอักเสบในสมองโรคอัลไซเมอร์

Blood-brain barrier (BBB); c-Jun N-terminal kinase (JNK); Complementary 3 (C3); Complementary component 1q (C1q); Excitatory amino acid transporter (EAAT); Glial fibrillary acidic protein (GFAP); Interleukin (IL); Ionized calcium-binding adaptor molecules 1 (Iba1); Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT); Mitogen-activated protein kinase (MAPK); Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); Nitric oxide (NO); Prostaglandin E2 (PGE2); Reactive oxygen species (ROS); Translocator protein (TSPO)

### 3.2 การตอบสนองของแอสโตรไซต์ในภาวะเสียสมดุล

เมื่อไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้นปล่อยไซโตไคน์อักเสบ ได้แก่ IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ C1q สัญญาณเหล่านี้จะถูกตรวจจับโดยตัวรับบนแอสโตรไซต์ ทำให้แอสโตรไซต์เปลี่ยนสถานะจากโหมดรักษาสมดุล (homeostatic state) ไปสู่สภาวะตอบสนองแบบ A1 (reactive astrocytes, A1 phenotype) (ภาพที่ 7.2)

การกระตุ้นตัวรับชนิด IL-1R และ TNFR จะเปิดใช้งานเส้นทางสัญญาณ NF- $\kappa$ B และ p38 MAPK ส่งผลให้แอสโตรไซต์เพิ่มการสร้างไซโตไคน์และโมเลกุลอักเสบ เช่น IL-6 และเอนไซม์ iNOS ซึ่งทำให้ระดับไนตริกออกไซด์และอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น และย้อนกลับไปกระตุ้นไมโครเกลียซ้ำ เกิดเป็นวงจรการอักเสบที่คงอยู่ต่อเนื่อง<sup>12</sup>

ในขณะเดียวกัน C1q ที่ได้รับจากไมโครเกลียจะกระตุ้นให้แอสโตรไซต์สร้างโปรตีนเสริมคอมพลีเมนต์ ซีทีรี (C3) ระดับสูง ซึ่งไปจับกับตัวรับ C3aR บนไมโครเกลียและเซลล์ประสาท ส่งผลให้เกิดการทำเครื่องหมายไซแนปส์เพื่อให้ไมโครเกลียเข้ามากำจัดไซแนปส์มากกว่าปกติ นำไปสู่การลดลงของจำนวนไซแนปส์และความสามารถในการเรียนรู้และความจำในระยะยาว<sup>13</sup>

นอกจากนี้ ในภาวะอักเสบเรื้อรัง แอสโตรไซต์สามารถแสดงระบบ NLRP3 inflammasome เพิ่มขึ้น แม้ในระดับที่ต่ำกว่าไมโครเกลีย โดย NLRP3 และโปรตีน caspase-1 ในแอสโตรไซต์จะเพิ่มระดับ IL-1 $\beta$  ซึ่งเสริมการคงอยู่ของสภาวะอักเสบในระดับเนื้อเยื่อประสาท แม้ว่าบทบาทหลักของ NLRP3 จะอยู่ในไมโครเกลีย แต่การเกิดขึ้นของ NLRP3 ในแอสโตรไซต์ทำให้วงจรการอักเสบมีความต่อเนื่องและยากต่อการยุติยิ่งขึ้น

ควบคู่กันนั้น เส้นทาง MAPK ในแอสโตรไซต์จะกระตุ้นการแสดงออกของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) ทำให้ระดับโพรสตาแกลนดินอีทู (prostaglandin E2, PGE2) สูงขึ้น ซึ่งโมเลกุล PGE<sub>2</sub> จะส่งสัญญาณผ่านตัวรับบนไมโครเกลียแอสโตรไซต์ และเซลล์ประสาท ส่งผลให้การอักเสบในเนื้อเยื่อสมองขยายตัวในวงกว้าง<sup>14, 15</sup>

ในระดับโครงสร้างของตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง แอสโตรไซต์ตอบสนองแบบ A1 จะเพิ่มการผลิตเอนไซม์แมทริกซ์เมทัลโลโปรตีเอส-9 (MMP-9) ซึ่งทำให้รอยต่อระหว่างเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (tight junctions) เสื่อมลง ส่งผลให้โครงสร้างของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองรั่ว และโมเลกุลก่อการอักเสบจากเลือดไหลเข้าสู่สมองมากขึ้น จึงยิ่งขยายวงจรกิจกรรมในระดับเนื้อเยื่อประสาท<sup>16</sup>

การศึกษาในสัตว์ทดลอง หนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 มีการเพิ่มการแสดงออกของจีโอไฟฟิ (GFAP) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของการถูกกระตุ้นของแอสโตรไซต์ โดยการตอบสนองนี้สัมพันธ์กับการแสดงออกของ IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP-9, C3 และ NLRP3 ในฮิปโปแคมปัส ร่วมกับการลดลงของ EAAT2 ความสามารถด้านความจำเชิงพื้นที่อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่เสียชีวิต<sup>17-19</sup>

### 3.3 การตอบสนองของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองในภาวะเสียสมดุล

เมื่อระดับไซโตไคน์อักเสบเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นของไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ สัญญาณเหล่านี้จะถูกตรวจจับโดยเซลล์บุโพรงหลอดเลือดที่เป็นองค์ประกอบหลักของตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง ซึ่งโดยปกติทำหน้าที่รักษาความคงตัวของสภาพแวดล้อมของสมอง การรับสัญญาณอักเสบดังกล่าวจะกระตุ้นเส้นทางสัญญาณภายในเซลล์ เช่น NF- $\kappa$ B และ p38 MAPK ทำให้เซลล์บุโพรงหลอดเลือดอยู่ในภาวะไวต่อการอักเสบมากขึ้น และเพิ่มการแสดงออกของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการยึดติดของเซลล์ภูมิคุ้มกันจากรอบนอก ในขณะเดียวกัน การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในบริเวณผนังหลอดเลือด (cerebral amyloid angiopathy) จะยิ่งเพิ่มความตึงเครียดออกซิเดชันภายในเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ทำให้ตัวกันระหว่างเลือดกับสมองอยู่ในภาวะไม่ความเสถียรตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการดำเนินโรค (ภาพที่ 7.2)

ในระยะต่อมา สัญญาณอักเสบในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดจะนำไปสู่การลดลงของโปรตีน tight junction proteins ได้แก่ โอคลูดีน (occludin) และคลาวดีน-ไฟฟ์ (claudin-5) ทำให้ความสามารถในการป้องกันการรั่วไหลของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองลดลง ควบคู่กับการตอบสนองของแอสโทรไซต์แบบ A1 ซึ่งเพิ่มการผลิตเอนไซม์ MMP-9 ทำให้โครงสร้างเยื่อฐาน (basement membrane) สลายตัว ส่งผลให้ตัวกันระหว่างเลือดกับสมองเกิดภาวะรั่ว (BBB leakage) และโมเลกุลก่อการอักเสบหรือเซลล์ภูมิคุ้มกันจากเลือดสามารถเข้าสู่สมองได้มากขึ้น<sup>20</sup>

ผลของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองรั่วนี้นำไปสู่ 2 ประเด็นสำคัญ คือ

- ◆ **เพิ่มการนำเข้าปัจจัยอักเสบจากรอบนอก** ซึ่งทำให้เซลล์เกลียตอบสนองรุนแรงขึ้น
- ◆ **ลดการขนส่งออกของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทาที่ผิดปกติ** ผ่านโปรตีน LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1) ส่งผลให้เกิดการสะสมของทั้งสองชนิดในสมองมากขึ้น และย้อนกลับไปขยายวงจรอักเสบ

การศึกษาในระดับหลอดทดลองพบว่า เมื่อเซลล์บุโพรงหลอดเลือดสมองมนุษย์เพาะเลี้ยงได้รับการกระตุ้นด้วย TNF- $\alpha$  หรืออะไมลอยด์ เบต้า จะเกิดการกระตุ้นสัญญาณ NF- $\kappa$ B ภายในเซลล์อย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลให้การแสดงออกของไซโตไคน์อักเสบ เช่น TNF- $\alpha$  เพิ่มขึ้น พร้อมกับการลดลงของโปรตีน occludin และ claudin-5 นอกจากนี้ ยังพบการแสดงออกของ MMP-9 ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มการซึมผ่านระหว่างเซลล์อย่างชัดเจน<sup>21, 22</sup>

ในสัตว์ทดลอง หนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 แสดงให้เห็นว่าบริเวณฮิปโปแคมปัสมีการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าในผนังหลอดเลือด และมีการเพิ่มการแสดงออกของ MMP-9 ร่วมกับการลดลงของโปรตีน LRP1 นอกจากนี้ยังพบการกระตุ้นเส้นทาง p38 MAPK และ NF- $\kappa$ B ในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดอย่างชัดเจน ส่งผลให้รั่วและเกิดการแทรกซึมของเซลล์ภูมิคุ้มกันจากรอบนอกเข้าสู่เนื้อเยื่อสมอง ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของความจำเชิงพื้นที่และการสูญเสียไซแนปส์<sup>23-25</sup>

ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นมีสัญญาณการรั่วของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองตรวจได้ด้วยการถ่ายภาพเอ็มอาร์ไอประเมินพลวัตการแพร่ผ่านของสาร (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) โดยพบความผิดปกติบริเวณฮิปโปแคมปัสแม้ในช่วงที่ยังไม่มีการฝ่อลีบของสมองอย่างเด่นชัด นอกจากนี้ การตรวจด้วยพอสิตรอน อิมิชชันโทโมกราฟี (positron emission tomography, PET) โดยใช้ไลแกนด์จำเพาะต่อ TSPO พบว่าสัญญาณเพิ่มขึ้นในบริเวณเดียวกัน สอดคล้องกับการกระตุ้นร่วมกันของไมโครเกลียและแอสโทรไซต์ ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้

ว่าความผิดปกติของตัวกันระหว่างเลือดกับสมองไม่ได้เป็นเพียงผลลัพธ์ปลายทาง แต่มีบทบาทเป็นปัจจัยขับเคลื่อนร่วมในการเริ่มต้นและคงสภาพการอักเสบในโรคอัลไซเมอร์<sup>25, 26</sup>

### 3.4 การตอบสนองของเซลล์ประสาทต่อสภาวะอักเสบ

เซลล์ประสาทไม่ได้เป็นเพียงเป้าหมายที่ถูกทำลายจากการอักเสบเท่านั้น แต่จะมีการตอบสนองเชิงสัญญาณต่อไซโตไคน์และอนุภาคลิขระที่เพิ่มขึ้นในสภาวะอักเสบเรื้อรังเช่นกัน โดยสัญญาณเหล่านี้จะถูกตรวจจับผ่านตัวรับไซโตไคน์ ได้แก่ IL-1R และ TNFR บนผิวเซลล์ประสาท ส่งผลให้เกิดการเปิดใช้งานเส้นทางสัญญาณภายในเซลล์ เช่น NF- $\kappa$ B, p38 MAPK และ JNK ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ชี้นำเซลล์ประสาทเข้าสู่การอักเสบ (ภาพที่ 7.2)

เมื่อเส้นทาง NF- $\kappa$ B, p38 MAPK และ JNK ถูกกระตุ้น จะทำให้เซลล์ประสาทเพิ่มการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อความเครียด และลดการทำงานของโปรตีนโครงสร้างไซแนปส์ เช่น ซินแนปโทฟิซิน (synaptophysin) และ PSD-95 (postsynaptic density protein-95) ส่งผลให้ความมั่นคงของไซแนปส์ลดลงอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ IL-1 $\beta$  ที่ถูกสร้างขึ้นโดยเซลล์ประสาทเองยังมีผลต่อการแสดงออกของ NLRP3 inflammasome และเพิ่มความไวของตัวรับชนิด NMDA ทำให้การไหลเข้าของแคลเซียมภายในเซลล์ประสาทสูงกว่าปกติ และจะรบกวนการทำงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้ความสามารถในการสร้างพลังงานแบบออกซิเดทีฟ (oxidative phosphorylation) ลดลง และนำไปสู่การสร้างอนุมูลอิสระภายในเซลล์มากขึ้น ซึ่งเป็นรูปแบบวงจรส่งเสริมความเครียดเรื้อรังภายในเซลล์ประสาทเอง<sup>27, 28</sup>

ในการศึกษาเซลล์ประสาทเพาะเลี้ยงที่ได้รับการกระตุ้นด้วย ไลโปพอลิแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide, LPS) หรือโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในรูปโอลิโกเมอร์ พบว่าเซลล์ประสาทมีการกระตุ้นเส้นทาง NF- $\kappa$ B, p38 MAPK, JNK และ NLRP3 inflammasome เพิ่มขึ้น ร่วมกับการลดระดับของ PSD-95 และ synaptophysin ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สภาวะอักเสบเพียงอย่างเดียวก็สามารถลดคุณภาพของไซแนปส์ได้ แม้ยังไม่เกิดการตายของเซลล์ประสาทโดยตรง<sup>29-31</sup>

ในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 พบการลดลงของ PSD-95 และ synaptophysin ในฮิปโปแคมปัส ร่วมกับการเพิ่มการฟอสโฟริเลชันของ p38 MAPK และ JNK ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของความจำเชิงพื้นที่ ในการทดสอบ Morris water maze แสดงให้เห็นการเสื่อมของไซแนปส์สัมพันธ์กับสภาวะการอักเสบเรื้อรังในระดับเนื้อเยื่อสมอง ส่วนผลการศึกษาจากหนูแบบจำลองอื่น เช่น 5xFAD และ 3xTg-AD พบผลลัพธ์ในทิศทางเดียวกัน คือมีการกระตุ้น p38 MAPK และ JNK ในเซลล์ประสาทร่วมกับการลดลงของ PSD-95 และ synaptophysin

ซึ่งยืนยันว่า การอักเสบเรื้อรังและความเครียดออกซิเดชันเป็นปัจจัยหลักที่นำไปสู่ความเสื่อมของไซแนปส์และความจำในโรคอัลไซเมอร์<sup>32-34</sup>

ส่วนสมองผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคอัลไซเมอร์ การวิเคราะห์เนื้อเยื่อพบว่า บริเวณที่มีระดับไซโตไคน์อักเสบสูง จะมีการสูญเสียไซแนปส์อย่างชัดเจน โดยเฉพาะใน CA1 ของฮิปโปแคมปัส ซึ่งสัมพันธ์กับความบกพร่องทางความจำในช่วงสุดท้ายของชีวิตของผู้ป่วย แสดงว่า สัญญาณอักเสบจากไมโครเกลียและแอสโตรไซต์สามารถทำให้เซลล์ประสาทสูญเสียการทำงานเชิงเครือข่ายได้โดยตรง<sup>35</sup>

ตาราง 7.2 การตอบสนองของเซลล์สมองในภาวะอักเสบ

เซลล์	เส้นทางสัญญาณที่ถูกกระตุ้น	โมเลกุล/โปรตีนที่เปลี่ยนแปลง	ผลกระทบ
ไมโครเกลีย	NF-KB p38 MAPK NLRP3 inflammasome NOX2/iNOS	เพิ่ม IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, C1q, NO, ROS	- จุดเริ่มต้นของการอักเสบเรื้อรัง - คงสภาวะการอักเสบในสมอง - กระทบเซลล์ประสาทและแอสโตรไซต์
แอสโตรไซต์	NF-KB p38 MAPK NLRP3 inflammasome NOX2/iNOS	เพิ่ม C3, COX-2, PGE2, IL-6, NO, MMP-9 ลด EAAT2	- คงสภาวะการอักเสบ - เกิด excitotoxicity - BBB รั่ว - สูญเสียบทบาทประคองเซลล์ประสาท - สนับสนุนการกำจัดไซแนปส์โดยไมโครเกลียมากกว่าปกติ
ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง	NF-KB p38 MAPK	เพิ่ม MMP-9, TNF- $\alpha$ ลด LRP1, occludin, claudin-5	- BBB รั่ว - ชักนำเซลล์ภูมิคุ้มกันจากเลือดเข้าสู่สมอง - ขนส่งอะไมลอยด์ออกจากสมองลดลง
เซลล์ประสาท	NF-KB p38 MAPK NLRP3 JNK/STAT NOX2/iNOS	เพิ่ม IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ลด PSD-9, synaptophysin	- ความเสถียรของไซแนปส์ลดลง - การทำงานของไมโทคอนเดรียผิดปกติ

#### 4. การยุติกระบวนการอักเสบในสมอง (Resolution of neuroinflammation)

ในสภาวะปกติ กระบวนการอักเสบในสมองจะมีช่วงเวลาจำกัด และเมื่อสัญญาณคุกคามถูกกำจัดแล้ว ระบบภูมิคุ้มกันของสมองจะเปลี่ยนกลับเข้าสู่สภาวะรักษาสสมดุล (homeostatic state) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง กระบวนการยุติการอักเสบนี้อาศัยทั้งการเปลี่ยนสถานะการทำงานของไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ รวมถึงการส่งสัญญาณยับยั้งจากไซโตไคน์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory cytokines)

การยุติการอักเสบเริ่มจากการลดสัญญาณผ่านทาง NF- $\kappa$ B, p38 MAPK และ JNK ในไมโครเกลีย ส่งผลให้ไมโครเกลียเปลี่ยนจากโหมดตอบสนอง (activated state) ไปสู่โหมดซ่อมแซม (repair state) โดยเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน อาร์จินเนส-วัน (arginase-1, Arg-1) และ เทร็มทู (triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2) ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเก็บกวาดและย่อยสลายเศษโปรตีนผิดปกติ<sup>36</sup>

ในเวลาเดียวกัน แอสโตรไซต์จะลดการส่งสัญญาณผ่าน p38 MAPK และยุติการสร้าง C3 และ COX-2 พร้อมฟื้นฟูการทำงานของตัวขนส่งกลูตาเมต EAAT2 เพื่อควบคุมระดับกลูตาเมตในช่องว่างไซแนปส์ และป้องกันการกระตุ้นเกินของตัวรับชนิด NMDA ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการกระตุ้นเกิน (excitotoxicity)<sup>37</sup>

กระบวนการยุติการอักเสบนี้ได้รับการเสริมด้วยการสร้างไซโตไคน์ต้านการอักเสบ ได้แก่

- ◆ อินเตอร์ลิวคิน-10 (interleukin-10, IL-10) สร้างโดยไมโครเกลีย แอสโตรไซต์ และเซลล์ทีชนิดควบคุม (regulatory T cell, Treg) ที่เข้าสู่สมอง
- ◆ ทรานส์ฟอร์มมิงโกรทแฟกเตอร์-เบต้า (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) สร้างโดยแอสโตรไซต์ และไมโครเกลีย
- ◆ โมเลกุลยุติการอักเสบเฉพาะจำเพาะ (specialized pro-resolving mediators, SPMs) เช่น รีโซลวินส์ (resolvins) โพรเทคตินส์ (protectins) และมาเรซินส์ (maresins) ซึ่งถูกสังเคราะห์จากกรดไขมันดีเอชเอ (docosahexaenoic acid, DHA) โดยเฉพาะ โพรเทคตินชนิด NPD1 (neuroprotectin D1) มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งสัญญาณ NF- $\kappa$ B ลดการสร้างไซโตไคน์อักเสบ สร้างโดยแอสโตรไซต์ ไมโครเกลียและเซลล์ประสาท<sup>38</sup>

ไซโตไคน์เหล่านี้จะจับกับตัวรับบนไมโครเกลียและเซลล์ประสาท ทำให้ลดการฟอสโฟรีเลชันของ p38 MAPK และ JNK และเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนโครงสร้างไซแนปส์ เช่น synaptophysin และ PSD-95 ช่วยฟื้นความเสถียรของเครือข่ายประสาท และการทำงานของความจำ

นอกจากนี้ โปรตีนในกลุ่ม เอสโอซีเอส (suppressor of cytokine signaling, SOCS) จะทำหน้าที่ยับยั้งสัญญาณผ่านเส้นทาง JAK/STAT เพื่อเป็นตัวเบรกไม่ให้อาการอักเสบถูกกระตุ้นต่อเนื่องเกินความจำเป็น กลไกร่วมกันนี้ทำให้สมองกลับคืนสู่สภาวะภูมิคุ้มกันสงบ (immune quiescence)

อย่างไรก็ตาม ในโรคอัลไซเมอร์ กลไกการยุติกระบวนการอักเสบนี้ล้มเหลวพร้อมกันหลายระดับ การสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จะคงสัญญาณกระตุ้นเส้นทาง NF- $\kappa$ B และ p38 MAPK ในไมโครเกลียและแอสโตรไซต์อย่างต่อเนื่อง ทำให้ TREM2 และ IL-10/TGF- $\beta$  ลดลง ส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงกลับสู่สภาวะซอมแซมไม่เกิดขึ้น วงจรอักเสบจึงดำเนินต่อเนื่องนำไปสู่การอักเสบแบบเรื้อรัง<sup>39, 40</sup>

## บทสรุป

การอักเสบของสมอง (neuroinflammation) เป็นกระบวนการทางชีวภาพที่มีความสำคัญต่อการคงไว้ซึ่งความสมดุลของเนื้อเยื่อประสาท ในภาวะปกติ ระบบภูมิคุ้มกันภายในสมองซึ่งประกอบด้วยไมโครเกลีย แอสโตรไซต์ และตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง จะทำงานร่วมกันในระดับต่ำเพื่อเฝ้าระวัง กำจัดเศษเซลล์ และรักษาสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการทำงานของไซแนปส์ โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นภายใต้สภาวะภูมิคุ้มกันสงบ (immune quiescence) โดยมีกลไกควบคุมผ่านเส้นทางสัญญาณภายในเซลล์ เช่น NF- $\kappa$ B, MAPK, JAK/STAT และระบบ NLRP3 inflammasome ในระดับที่จำกัดและสมดุล

อย่างไรก็ตาม เมื่อเกิดการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า หรือมีภาวะออกซิเดชันสูง กลไกเฝ้าระวังนี้จะถูกกระตุ้นเกินขอบเขต ทำให้ไมโครเกลียเข้าสู่โหมดตอบสนองและเพิ่มการสร้างไซโตไคน์อักเสบและอนุพลอิสระ เช่น IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของวงจรอักเสบ จากนั้นแอสโตรไซต์จะร่วมสร้างไซโตไคน์และลดการทำงานของ EAAT2 ส่งผลให้ระดับกลูตาเมตสูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการกระตุ้นเกินของเซลล์ประสาท ขณะเดียวกัน ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองกลับสูญเสียความสมบูรณ์จากการลดลงของโปรตีน tight junctions และการเพิ่มของ MMP-9 ทำให้ปัจจัยก่อการอักเสบจากรอบนอกเข้าสู่สมองเพิ่มขึ้น การอักเสบจึงคงอยู่และขยายตัวเป็นวงจรเรื้อรัง

อย่างไรก็ตามวงจรเหล่านี้สามารถยุติได้ผ่านการทำงานของโปรตีน IL-10, TGF- $\beta$ , Arg-1 และ TREM2 ที่ช่วยให้ไมโครเกลียกลับสู่โหมดซ่อมแซม และฟื้นฟูการทำงานของ EAAT2 ในแอสโตรไซต์ แต่ในโรคอัลไซเมอร์ กลไกยุดินี้กลับล้มเหลว จึงทำให้การกระตุ้น NF- $\kappa$ B และ p38 MAPK ดำเนินต่อเนื่อง นำไปสู่การอักเสบระดับเรื้อรัง ผลลัพธ์คือเซลล์ประสาทที่ปกติแล้วมีความไวต่อการกระตุ้นจะเกิดการสูญเสียไซแนปส์ ลดความสามารถในการส่งสัญญาณประสาท ก่อนนำไปสู่ความบกพร่องทางความจำ ซึ่งเป็นแกนกลางของพยาธิสภาพในโรคอัลไซเมอร์

## คำถามท้ายบท

### 1. กลไกใดเป็นสัญญาณเริ่มต้นสำคัญที่ทำให้ไมโครเกลียเข้าสู่ภาวะตอบสนองในโรคอัลไซเมอร์

- ก. การเพิ่มระดับ EAAT2 บนแอสโตรไซต์
- ข. การกระตุ้นตัวรับ NMDA บนเซลล์ประสาท
- ค. การเพิ่มความหนาแน่นของ tight junctions
- ง. การตรวจจับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ผ่านตัวรับ TLRs

### 2. ข้อใดคือบทบาทของแอสโตรไซต์ในสภาวะตอบสนองแบบ A1

- ก. เพิ่มการสังเคราะห์ไมอีลินเพื่อฟื้นฟูพวงจรวงจรประสาท
- ข. ลดระดับการสร้าง COX-2 เพื่อยับยั้งการอักเสบ
- ค. เพิ่มการทำงานของ EAAT2 เพื่อลดกลูตาเมตในช่องไซแนปส์
- ง. เพิ่มการสร้างคอมพลีเมนต์ C3 เพื่อส่งสัญญาณทำเครื่องหมายไซแนปส์ให้ถูกกำจัด

### 3. โปรตีนใดต่อไปนี้เป็นตัวบ่งชี้หลักของไมโครเกลียที่อยู่ในภาวะถูกกระตุ้น

- ก. PSD-95
- ข. GFAP
- ค. Iba1
- ง. Occludin

### 4. เส้นทางสัญญาณใดมีบทบาทสำคัญที่สุดในการเพิ่มการสร้างไซโตไคน์อักเสบในไมโครเกลีย

- ก. JAK/STAT
- ข. NF- $\kappa$ B
- ค. PI3K/Akt
- ง. AMPK

### 5. เหตุใดกระบวนการยุติการอักเสบจึงล้มเหลวในโรคอัลไซเมอร์

- ก. แอสโตรไซต์เพิ่มการสร้าง EAAT2 มากขึ้น
- ข. ไมโครเกลียเพิ่มการแสดงออกของ TREM2 มากเกินไป
- ค. โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า กระตุ้นเส้นทาง NF- $\kappa$ B และ p38 MAPK อย่างต่อเนื่อง
- ง. ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองแข็งแรงมากขึ้นจนสัญญาณอักเสบไม่สามารถเข้าสมองได้

เฉลย: 1:ง ; 2:ง ; 3:ค ; 4:ข ; 5:ค

## บรรณานุกรม

- (1) Boulay, A. C.; Mazeraud, A.; Cisternino, S.; Saubaméa, B.; Mailly, P.; Jourden, L.; Blugeon, C.; Mignon, V.; Smirnova, M.; Cavallo, A.; et al. Immune quiescence of the brain is set by astroglial connexin 43. *J Neurosci* **2015**, *35* (10), 4427-4439.
- (2) Kopitar-Jerala, N. Innate immune response in brain, NF-Kappa B signaling and cystatins. *Front Mol Neurosci* **2015**, *8* (12), 115-130.
- (3) Kirk, S. G.; Samavati, L.; Liu, Y. MAP kinase phosphatase-1, a gatekeeper of the acute innate immune response. *Life Sci* **2020**, *241* (12), 117157.
- (4) Nicolas, C. S.; Amici, M.; Bortolotto, Z. A.; Doherty, A.; Csaba, Z.; Fafouri, A.; Dournaud, P.; Gressens, P.; Collingridge, G. L.; Peineau, S. The role of JAK-STAT signaling within the CNS. *Jakstat* **2013**, *2* (1), e22925..
- (5) Xu, W.; Huang, Y.; Zhou, R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases. *Cell Mol Immuno* **2025**, *22* (4), 341-355.
- (6) Castro-Gomez, S.; Heneka, M. T. Innate immune activation in neurodegenerative diseases. *Immunity* **2024**, *57* (4), 790-814.
- (7) Muzio, L.; Viotti, A.; Martino, G. Microglia in neuroinflammation and neurodegeneration: from understanding to therapy. *Front Neurosci* **2021**, *15* (9), 742065.
- (8) Valiukas, Z.; Tangalakis, K.; Apostolopoulos, V.; Feehan, J. Microglial activation states and their implications for Alzheimer's Disease. *J Prevent Alzheimer's Dis* **2025**, *12* (1), 100013.
- (9) Kim, B.; Lee, K. Y.; Park, B. Isoorientin inhibits amyloid  $\beta$ 25–35-induced neuronal inflammation in BV2 cells by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Molecules*, **2021**, *1* (3), 1-12.
- (10) Holloway, O. G.; King, A. E.; Ziebell, J. M. Microglia demonstrate local mixed inflammation and a defined morphological shift in an APP/PS1 mouse model. *J Alzheimers Dis* **2020**, *77* (4), 1765-1781.

- (11) Garland, E. F.; Antony, H.; Kulagowska, L.; Scott, T.; Rogien, C.; Bottlaender, M.; Nicoll, J. A. R.; Boche, D. The microglial translocator protein (TSPO) in Alzheimer's disease reflects a phagocytic phenotype. *Acta Neuropathol* **2024**, *148* (1), 62-71.
- (12) Fernández-Matarrubia, M.; Valera-Barrero, A.; Renuncio-García, M.; Aguilera, M.; Lage, C.; López-García, S.; Ocejó-Vinyals, J. G.; Martínez-Dubarbie, F.; Molfetta, G. D.; Pozueta-Cantudo, A.; et al. Early microglial and astrocyte reactivity in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* **2025**, *21* (8), e70502.
- (13) Lian, H.; Litvinchuk, A.; Chiang, A. C.-A.; Aithmitti, N.; Jankowsky, J. L.; Zheng, H. Astrocyte-microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* **2016**, *36* (2), 577-589..
- (14) Saha, P.; Guha, S.; Biswas, S. C. P38K and JNK pathways are induced by amyloid- $\beta$  in astrocyte: Implication of MAPK pathways in astrogliosis in Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience* **2020**, *108* (1), 103551.
- (15) Hong, Y.; Liu, Y.; Yu, D.; Wang, M.; Hou, Y. The neuroprotection of progesterone against A $\beta$ -induced NLRP3-caspase-1 inflammasome activation via enhancing autophagy in astrocytes. *International Immunopharmacology* **2019**, *74* (9), 105669.
- (16) Radosinska, D.; Radosinska, J. The link between matrix metalloproteinases and Alzheimer's disease pathophysiology. *Mol Neurobiol* **2025**, *62* (1), 885-899.
- (17) Abbink, M. R.; Kotah, J. M.; Hoeijmakers, L.; Mak, A.; Yvon-Durocher, G.; van der Gaag, B.; Lucassen, P. J.; Korosi, A. Characterization of astrocytes throughout life in wildtype and APP/PS1 mice after early-life stress exposure. *J Neuroinflammation* **2020**, *17* (1), 91.
- (18) González-Reyes, R. E.; Nava-Mesa, M. O.; Vargas-Sánchez, K.; Ariza-Salamanca, D.; Mora-Muñoz, L. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective. *Front Mol Neurosci* **2017**, *10* (12), 427.

- (19) Viejo, L.; Noori, A.; Merrill, E.; Das, S.; Hyman, B. T.; Serrano-Pozo, A. Systematic review of human post-mortem immunohistochemical studies and bioinformatics analyses unveil the complexity of astrocyte reaction in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* **2022**, *48* (1), e12753.
- (20) Lee, R.-L.; Funk, K. E. Imaging blood–brain barrier disruption in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* **2023**, *15* (5), 18-23.
- (21) Li, Y.; Ni, N.; Lee, M.; Wei, W.; Andrikopoulos, N.; Kallinen, A.; Davis, T. P.; Song, Y.; Ding, F.; Leong, D. T.; et al. Endothelial leakiness elicited by amyloid protein aggregation. *Nat Commun* **2024**, *15* (1), 613-624.
- (22) Vukic, V.; Callaghan, D.; Walker, D.; Lue, L.-F.; Liu, Q. Y.; Couraud, P.-O.; Romero, I. A.; Weksler, B.; Stanimirovic, D. B.; Zhang, W. Expression of inflammatory genes induced by beta-amyloid peptides in human brain endothelial cells and in Alzheimer's brain is mediated by the JNK-AP1 signaling pathway. *Neurobiol Dis* **2009**, *34* (1), 95-106.
- (23) Gireud-Goss, M.; Mack, A. F.; McCullough, L. D.; Urayama, A. Cerebral amyloid angiopathy and blood-brain barrier dysfunction. *Neuroscientist* **2021**, *27* (6), 668-684.
- (24) Jana, A.; Wang, X.; Leasure, J. W.; Magana, L.; Wang, L.; Kim, Y.-M.; Dodiya, H.; Toth, P. T.; Sisodia, S. S.; Rehman, J. Increased Type I interferon signaling and brain endothelial barrier dysfunction in an experimental model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* **2022**, *12* (1), 16488.
- (25) He, Y.; Ruganzu, J. B.; Zheng, Q.; Wu, X.; Jin, H.; Peng, X.; Ding, B.; Lin, C.; Ji, S.; Ma, Y.; et al. Silencing of LRP1 exacerbates inflammatory response Via TLR4/NF- $\kappa$ B/MAPKs signaling pathways in APP/PS1 transgenic mice. *Mol Neurobiol* **2020**, *57* (9), 3727-3743.
- (26) Chauveau, F.; Winkeler, A.; Chalon, S.; Boutin, H.; Becker, G. PET imaging of neuroinflammation: any credible alternatives to TSPO yet? *Mol Psychi* **2025**, *30* (1), 213-228.

- (27) Amelimojarad, M.; Amelimojarad, M.; Cui, X. The emerging role of brain neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* **2024**, *16* (11), 1391517.
- (28) Soelter, T. M.; Howton, T. C.; Clark, A. D.; Oza, V. H.; Lasseigne, B. N. Altered glia-neuron communication in Alzheimer's Disease affects WNT, p53, and NFkB Signaling determined by snRNA-seq. *Cell Commun Signal* **2024**, *22* (1), 317-327.
- (29) Jumnongprakhon, P.; Chokchaisiri, R.; Thummayot, S.; Suksamrarn, A.; Tocharus, C.; Tocharus, J. 5,6,7,4'-Tetramethoxyflavanone attenuates NADPH oxidase 1/4 and promotes sirtuin-1 to inhibit cell stress, senescence and apoptosis in A $\beta$ 25-35-mediated SK-N-SH dysfunction. *Excli j* **2021**, *20* (3), 1346-1362.
- (30) Zhao, Y.; Cong, L.; Lukiw, W. J. Lipopolysaccharide (LPS) accumulates in neocortical neurons of Alzheimer's disease brain and impairs transcription in human neuronal-glia primary co-cultures. *Front Aging Neurosci* **2017**, *9* (7), 10-23.
- (31) Thummayot, S.; Tocharus, C.; Jumnongprakhon, P.; Suksamrarn, A.; Tocharus, J. Cyanidin attenuates A $\beta$ (25-35)-induced neuroinflammation by suppressing NF- $\kappa$ B activity downstream of TLR4/NOX4 in human neuroblastoma cells. *Acta Pharmacol Sin* **2018**, *39* (9), 1439-1452.
- (32) Li, L.; Wu, X. H.; Zhao, X. J.; Xu, L.; Pan, C. L.; Zhang, Z. Y. Zerumbone ameliorates behavioral impairments and neuropathology in transgenic APP/PS1 mice by suppressing MAPK signaling. *J Neuroinflammation* **2020**, *17* (1), 61..
- (33) Ju, I. G.; Son, S. Y.; Lee, S.; Im, H.; Huh, E.; Eo, H.; Choi, J. G.; Sohn, M. W.; Yim, S. V.; Kim, S. Y.; et al. Protective effects of CCL01 against A $\beta$ -induced neurotoxicity in 5xFAD transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* **2023**, *158* (3), 114105.

- (34) Wang, C.; Liu, J.; Zheng, M.; Hu, M.; Li, Q.; Zhang, X.; Gu, L. Andrographolide mitigates neurotoxicity induced by lipopolysaccharide or amyloid- $\beta$  through modulation of miR-222-mediated p62 and NF- $\kappa$ Bp65 expression. *Eur J Pharmacol* **2025**, *988* (9), 177224.
- (35) Godoy, J. B.; Vialle, R. A.; dos Santos, L.; Raittz, R. T.; Wang, Y.; Menon, V.; De Jager, P. L.; Schneider, J. A.; Tasaki, S.; Bennett, D. A.; et al. Cytokine expression profile in the human brain of older adults. *J Neuroinflammation* **2025**, *22* (1), 224-240.
- (36) Wang, Q.; Yao, H.; Liu, W.; Ya, B.; Cheng, H.; Xing, Z.; Wu, Y. Microglia polarization in alzheimer's disease: mechanisms and a potential therapeutic target. *Front Aging Neurosci* **2021**, *13* (1), 17-31.
- (37) Rodríguez-Giraldo, M.; González-Reyes, R. E.; Ramírez-Guerrero, S.; Bonilla-Trilleras, C. E.; Guardo-Maya, S.; Nava-Mesa, M. O. Astrocytes as a therapeutic target in Alzheimer's disease—comprehensive review and recent developments. *Intl J Mol Sci* **2022**, *23* (10), 92-112.
- (38) Ponce, J.; Ulu, A.; Hanson, C.; Cameron-Smith, E.; Bertoni, J.; Wuebker, J.; Fisher, A.; Siu, K. C.; Marmelat, V.; Adamec, J.; et al. Role of Specialized Pro-resolving Mediators in Reducing Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders. *Front Aging Neurosci* **2022**, *14* (7), 780811.
- (39) Wang, X.; Zhu, M.; Hjorth, E.; Cortés-Toro, V.; Eyjolfsdottir, H.; Graff, C.; Nennesmo, I.; Palmblad, J.; Erikdotter, M.; Sambamurti, K.; et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2015**, *11* (1), 40-50.
- (40) Whittington, R. A.; Planel, E.; Terrando, N. Impaired Resolution of Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Front Immun* **2017**, *8* (6), 34-45.



# บทที่ 8

## การแก่และการตายของเซลล์ในโรคอัลไซเมอร์

### บทนำ

พยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์เกิดจากความผิดปกติในระดับโมเลกุลหลายด้านที่ค่อย ๆ สะสมและดำเนินไปอย่างรวดเร็ว ไม่ว่าจะเป็นการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid beta) และโปรตีนเทาที่เกิดการฟอสโฟริเลชันมากเกินไป (hyperphosphorylated tau) ภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ความบกพร่องของออร์แกเนลล์ (organelle dysfunction) ความผิดปกติของสมดุลการเผาผลาญพลังงาน (metabolism imbalance) หรือการอักเสบของสมอง (neuroinflammation) เมื่อความผิดปกติเหล่านี้เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาาน ระบบการควบคุมของเซลล์จะไม่สามารถฟื้นคืนสู่ภาวะปกติได้อีก และนำเซลล์เข้าสู่ภาวะ “การแก่ของเซลล์ (cellular senescence)” ซึ่งเป็นภาวะที่เซลล์ยังคงมีชีวิตอยู่ แต่สูญเสียความสามารถในการปรับตัวและตอบสนองต่อสิ่งเร้า รวมถึงปลดปล่อยสารที่กระตุ้นการอักเสบระดับต่ำอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้สภาพแวดล้อมในสมองค่อย ๆ เปลี่ยนไปสู่ภาวะอักเสบเรื้อรังที่เร่งการเสื่อมของเนื้อสมองโดยรวม

ภาวะการแก่ของเซลล์จึงไม่ได้เป็นเพียงขั้นตอนสุดท้ายก่อนการตายของเซลล์ แต่เป็นช่วงเปลี่ยนผ่านที่อาจอยู่เป็นเวลานานและรบกวนการทำงานของเครือข่ายประสาท โดยเฉพาะในฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และเปลือกสมอง (cerebral cortex) ซึ่งมีความสำคัญต่อการเรียนรู้และความจำ เมื่อภาวะความเสื่อมและการอักเสบยังคงดำเนินต่อไป เซลล์จำนวนมากจะเข้าสู่กระบวนการตาย ไม่ว่าจะเป็นการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) เนโครพโทซิส (necroptosis) ไพโรพโทซิส (pyroptosis) หรือเฟอร์โรพโทซิส (ferroptosis) ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับความบกพร่องของการรับรู้และความจำในผู้ป่วยอัลไซเมอร์

ที่สำคัญ เซลล์แต่ละชนิดในสมองตอบสนองต่อความเสื่อมไม่เหมือนกัน อีกทั้งช่วยกันขับเคลื่อนให้วงจรประสาทเสื่อมลงอย่างเป็นระบบ ดังนั้น ในบทนี้ จะเริ่มจากการอธิบายกลไกระดับโมเลกุลของการแก่และการตายของเซลล์ จากนั้นจึงวิเคราะห์การตอบสนองเฉพาะของเซลล์แต่ละชนิดในสมอง เพื่อให้เห็นภาพรวมของการเสื่อมที่เกิดขึ้นในโรคอัลไซเมอร์อย่างครอบคลุมและเป็นระบบ

## 1. ชีววิทยาการแก่ของเซลล์ (Biology of cellular senescence)

การแก่ของเซลล์เป็นกระบวนการเสื่อมตามธรรมชาติที่ค่อย ๆ ลดทอนศักยภาพการทำงาน โดยมีจุดเริ่มจากการสูญเสียสมดุลภายในเซลล์ ในสภาวะปกติ เซลล์จำเป็นต้องพึ่งพากลไกภายในเซลล์ที่ซับซ้อนเพื่อรักษาภาวะธำรงดุล เช่น การสร้างพลังงานจากไมโทคอนเดรีย การกำจัดของเสียผ่านระบบบอโตฟาจี และการควบคุมอนุมูลอิสระผ่านเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ แต่เมื่ออายุขัยเพิ่มขึ้น กลไกเหล่านี้จะค่อย ๆ เสื่อมประสิทธิภาพทำให้พลังงานภายในเซลล์ลดลง การกำจัดของเสียช้าลง และอนุมูลอิสระสะสมมากขึ้น เกิดเป็นภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การอักเสบเรื้อรัง และความพร่องของพลังงานซึ่งเป็นแรงผลักดันสำคัญให้เซลล์เริ่มเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับโครงสร้างและหน้าที่

เซลล์ที่เข้าสู่ภาวะการแก่จะแสดงการเปลี่ยนแปลงหลายประการ ทั้งในเชิงสัณฐานและการทำงาน เช่น ไมโทคอนเดรียมีขนาดเล็กและแตกกระจาย การสังเคราะห์โปรตีนลดลง เกิดการสะสมของเสียภายในเซลล์มากขึ้น การสร้างพลังงานลดต่ำลง ขณะที่การงอกใหม่ของเดนไดรต์และการสร้างเดนไดรติกสไปนลดลงอย่างชัดเจน ส่งผลให้การสื่อสารระหว่างเซลล์ถดถอยลงอย่างต่อเนื่อง ซึ่งภาวะเหล่านี้พบได้เด่นชัดในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์<sup>1, 2</sup>

เมื่อสมดุลภายในเซลล์เริ่มถูกรบกวน กลไกทางชีวโมเลกุลจำนวนมากจะถูกกระตุ้นตามลำดับเพื่อป้องกันและตอบสนองต่อความเสียหาย กระบวนการเหล่านี้ไม่ได้เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน แต่ดำเนินอย่างค่อยเป็นค่อยไปจากระดับโมเลกุลสู่ออร์แกเนลล์ และขยายผลสู่ความเสื่อมของโครงสร้างและการทำงาน เพื่อทำความเข้าใจภาพรวมของการแก่ในเซลล์ต่าง ๆ ของสมอง จึงจำเป็นต้องพิจารณากลไกภายในที่เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นลำดับ โดยกระบวนการแก่มีรายละเอียด ดังนี้

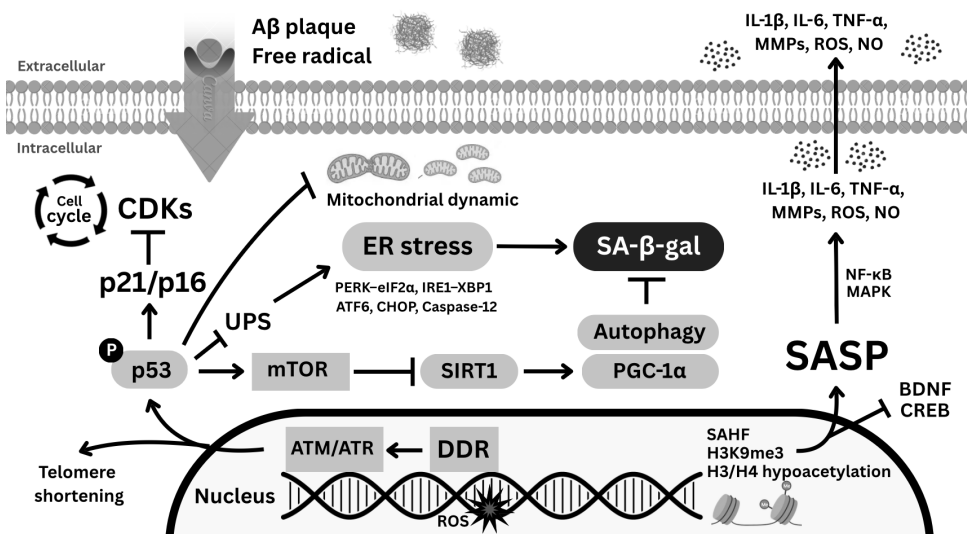
### 1.1 การชักนำการแก่ (senescence initiation)

การเริ่มต้นของกระบวนการแก่ของเซลล์ เกิดขึ้นเมื่อภาวะธำรงดุลภายในเซลล์ (intracellular homeostasis) ถูกทำลายจากภาวะเครียดเรื้อรังหลายชนิด เช่น ภาวะเครียดออกซิเดชัน ความพร่องของพลังงาน หรือความเสียหายของออร์แกเนลล์ ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอผ่านการกระตุ้นระบบตอบสนองความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damage response, DDR) ซึ่งจะส่งสัญญาณไปยังโปรตีนควบคุมหลัก คือ โปรตีนพี-53 (p53) เพื่อให้เซลล์หยุดกระบวนการทางชีวเคมีชั่วคราวเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความเสียหายในวงกว้าง

อย่างไรก็ตาม กระบวนการชักนำการแก่ของเซลล์ไม่ได้เกิดจากความเสียหายของดีเอ็นเอเพียงอย่างเดียว แต่ยังสัมพันธ์กับการสั้นลงของเทโลเมียร์ (telomere shortening) และความไม่เสถียร

ของดีเอ็นเอในบริเวณ rDNA ภายในนิวคลีโอลัส (nucleolar ribosomal DNA instability) ซึ่งเป็นตัวกำหนดอายุของเซลล์ในระดับโครโมโซมโดยตรง เทโลเมียร์ที่สั้นลงและความผิดปกติของ rDNA จะถูกตรวจจับโดยเอนไซม์ตรวจจับความเสียหายของดีเอ็นเอ ได้แก่ อะแทกเซีย เทลานเจียกเทเซีย มิวเทเตด (ataxia telangiectasia mutated, ATM) และอะแทกเซีย เทลานเจียกเทเซีย แอนด์ แรดทรี-รีเลเทด (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR) ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดสัญญาณ DDR ต่อเนื่องไปยัง p53 (ภาพที่ 8.1)

ในภาวะปกติ โปรตีน p53 จะอยู่ในระดับต่ำและถูกควบคุมโดยโปรตีนมูรีน ดับเบิล มินิท ทู (murine double minute-2, MDM2) ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลาย p53 ส่วนเกินเพื่อป้องกันการกระตุ้นโดยไม่จำเป็น แต่เมื่อเซลล์เผชิญภาวะเครียด เช่น การสะสมของอนุมูลอิสระหรือโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า กลไกควบคุมนี้จะหยุดทำงาน ทำให้โปรตีน p53 ถูกฟอสโฟรีเลชันและสะสมในนิวเคลียส จากนั้นโปรตีน p53 จะเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีนพี-21 (p21) และโปรตีนพี-16 (p16) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ไซคลิน-ดีเพนเดนท์ ไคเนส (cyclin-dependent kinases, CDKs) ส่งผลให้เซลล์เข้าสู่ภาวะหยุดวัฏจักรเซลล์ (cell-cycle exit) ถึงแม้จะเป็นเซลล์ชนิดไม่แบ่งตัว (post-mitotic cell) อย่างเซลล์ประสาทก็ตาม<sup>3, 4</sup>



ภาพที่ 8.1 ชีวิตวิทยาการแก่ของเซลล์

*Ataxia telangiectasia mutated (ATM); Ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR); Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); Cyclin-dependent kinases (CDKs); cAMP response element-binding protein (CREB); Endoplasmic reticulum (ER); Matrix metalloproteinase (MMP); Mammalian target of rapamycin (mTOR); Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α); Sirtuin 1 (SIRT1); Senescence-associated β-galactosidase (SA-β-gal); Senescence-associated heterochromatin foci (SAHF); Senescence-associated secretory phenotype, SASP; Ubiquitin-proteasome system (UPS)*

## 1.2 ระยะต้นของการแก่ (early senescence)

เมื่อเซลล์ประสาทผ่านระยะการชักนำการแก่จากกลไกเส้นทาง p53-p21 จนเข้าสู่ภาวะหยุดวัฏจักรของเซลล์อย่างถาวร การทำงานภายในจะเปลี่ยนผ่านเข้าสู่ระยะต้นของการแก่ ซึ่งเป็นช่วงที่กลไกการคงสมดุลภายในเซลล์ล้มเหลวมากขึ้น โดยเฉพาะระบบออโตฟาจี (autophagy) และการทำงานของโปรตีนเซอร์โทอิน-วัน (SIRT1) (ภาพที่ 8.1)

ในภาวะปกติ ระบบออโตฟาจีและโปรตีน SIRT1 ทำหน้าที่ร่วมกันในการรักษาสมดุลภายในเซลล์ โดยออโตฟาจีทำหน้าที่กำจัดออร์แกเนลล์และโปรตีนที่เสื่อมสภาพ ส่วนโปรตีน SIRT1 ทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมเชิงลบของอินซูลินที่กระตุ้นการทำงานของออโตฟาจี ระบบต้านอนุมูลอิสระ และการสร้างพลังงานของไมโทคอนเดรียผ่านการควบคุมเส้นทาง PGC-1 $\alpha$  กลไกนี้ช่วยให้เซลล์สามารถรักษาสมดุลพลังงานและลดความเสียหายจากภาวะออกซิเดชันได้อย่างต่อเนื่อง

อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า หรือเกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การกระตุ้นโปรตีน p53 ในนิวเคลียสจะยับยั้งการถอดรหัสของยีน SIRT1 และกระตุ้นการทำงานของเส้นทางแมมมาเลียน ทาร์เก็ต ออฟ แรพามัยซิน (mammalian target of rapamycin, mTOR) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งหลักของออโตฟาจี เมื่อโปรตีน SIRT1 ลดลงและกลไกออโตฟาจีล้มเหลว เซลล์จึงเริ่มสะสมออร์แกเนลล์ที่เสื่อมสภาพและสารชีวโมเลกุลที่เกิดการออกซิเดชัน ซึ่งล้วนเพิ่มภาวะเครียดภายในเซลล์ให้รุนแรงยิ่งขึ้น<sup>5</sup>

นอกจากความบกพร่องของออโตฟาจีแล้ว ในระยะต้นของการแก่ยังพบการกระตุ้นภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum stress, ER stress) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การสะสมของโปรตีนที่พับผิดรูปภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม การตอบสนองต่อภาวะนี้อยู่ภายใต้เส้นทางการตอบสนองต่อโปรตีนพับผิดรูป (unfolded protein response, UPR) ผ่านสัญญาณ PERK-eIF2 $\alpha$ , IRE1-XBP1 และ ATF6 โดยการกระตุ้น UPR อย่างเฉียบพลันมีหน้าที่ปกป้องเซลล์ แต่เมื่อเกิดขึ้นอย่างเรื้อรัง กลไกนี้จะยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต่อการรักษาโครงสร้างของเซลล์ รวมถึงกระตุ้นโปรตีน CHOP ที่เพิ่มการอักเสบและการสร้างอนุมูลอิสระ นำไปสู่การเร่งภาวะแก่ของเซลล์ภายในสมองอย่างต่อเนื่อง<sup>6</sup>

ในระยะต้นของการแก่ ยังพบความผิดปกติของไดนามิกส์ของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial dynamics) ซึ่งเป็นกระบวนการสมดุลระหว่างการแยกตัว (fission) และการรวมตัว (fusion) ของไมโทคอนเดรีย โดยเซลล์ที่เข้าสู่ภาวะแก่พบว่า การแสดงออกของโปรตีนไดนาไมน์-รีเลเทด โปรตีน-1 (dynamin-related protein-1, DRP1) จะเพิ่มขึ้น ขณะที่โปรตีนควบคุมการรวมตัวของไมโทคอนเดรีย ได้แก่ มิโทฟิวซิน-ทู (mitofusin-2, Mfn2) และ OPA1 จะลดลง ทำให้ไมโทคอนเดรียมีลักษณะ

หดสั้น แดกกระจาย และมีประสิทธิภาพในการสร้าง ATP ลดลง พร้อมกับการเพิ่มขึ้นของการสร้างอนุมูลอิสระภายในเซลล์<sup>7</sup>

ระบบยูบิควิติน-โปรตีโอะโซม (ubiquitin-proteasome system, UPS) ซึ่งเป็นระบบกำจัดโปรตีนที่ผิดปกติหรือถูกออกซิไดซ์ ก็ลดประสิทธิภาพลงในระยะต้นของการแก่เช่นกัน เมื่อ UPS ทำงานลดลง จะเกิดการสะสมของโปรตีนผิดปกติและโปรตีนรวมก้อน (protein aggregates) ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่เหนี่ยวนำภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมและเสริมแรงการกระตุ้นของ mTOR และ UPR เป็นวงจรที่ขับเคลื่อนความเสื่อมของเซลล์ประสาทให้ดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง<sup>8</sup>

ตัวชี้วัดสำคัญเชิงปฏิบัติการของระยะต้นของการแก่คือ กิจกรรมเอนไซม์เอสเอ-เบต้า-แกล็กโทซิเดส (senescence-associated  $\beta$ -galactosidase, SA- $\beta$ -gal) ซึ่งตรวจวัดได้จากการย้อมติดใน pH ~6.0 โดยกิจกรรม SA- $\beta$ -gal ที่สูงขึ้นสะท้อนการขยายตัวของไลโซโซมและภาวะคั่งค้างของสารที่จะต้องถูกล่อย เช่น ลิพอฟัสซิน (lipofuscin) ซึ่งมักพบควบคู่กับการเพิ่มของ p21/p16 และการสะสม LC3-II และ  $\gamma$ H2AX<sup>9</sup>

### 1.3 ระยะเวลาของการแก่ (late senescence)

เมื่อกลไกระยะต้นของการแก่ไม่สามารถเยียวยาได้ เซลล์จะเข้าสู่ระยะปลายของการแก่เต็มตัว โดยโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์ถูกรบกวนในระดับลึก ทั้งในระดับดีเอ็นเอ โครมาติน ออร์แกเนลล์ และการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ กระบวนการนี้เกิดขึ้นหลังจากที่เซลล์คงตัวอยู่ในสภาวะหยุดวัฏจักรของเซลล์เป็นเวลานาน และกลไกฟื้นฟูภายในไม่สามารถชดเชยความเสียหายได้อีกต่อไป

หนึ่งในลักษณะสำคัญของระยะปลายคือการเปลี่ยนแปลงเหนือพันธุกรรม (epigenetic drift) ซึ่งเกิดจากการปรับเปลี่ยนรูปแบบการเมทิลเลชันของดีเอ็นเอ (DNA methylation) และการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮิสโตน (histone) โดยเฉพาะการลดลงของการอะซิเลชันของฮิสโตน เอชทีรีและเอชโฟร์ (histone H3/H4 hypoacetylation) และการเพิ่มของ H3K9me3 ซึ่งเป็นสัญญาณของโครมาตินที่อัดแน่นมากขึ้น โครงสร้างนี้จะก่อตัวเป็นกลุ่มโครมาตินผิดปกติ เรียกว่า senescence-associated heterochromatin foci (SAHF) ซึ่งมีบทบาทในการปิดการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนของไซแนปส์และการรักษาความยืดหยุ่นของโครงข่ายประสาท<sup>10</sup>

ในระยะนี้ เซลล์จะแลกเปลี่ยนสารชีวโมเลกุลกับสิ่งแวดล้อมไปในทิศทางที่ทำให้การอักเสบเรื้อรังดำเนินต่อเนื่อง โดยหลังพีโนไทป์การหลังที่สัมพันธ์กับความแก่ (senescence-associated secretory phenotype, SASP) กลุ่มสารเหล่านี้ได้แก่ ไซโตไคน์อักเสบ IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ,

MMPs และอนุมูลอิสระหลายชนิด โดยการหลั่ง SASP อยู่ภายใต้การควบคุมของเส้นทางสัญญาณ NF- $\kappa$ B และ JNK/p38 MAPK ซึ่งถูกกระตุ้นต่อเนื่อง อีกทั้ง SASP ยังสามารถเหนี่ยวนำภาวะแก่ไปยังเซลล์ข้างเคียง (paracrine senescence) ได้ ทำให้เกิดวงจรขยายสัญญาณการแก่ (senescence amplification loop) ภายในสมอง อีกทั้งยังส่งผลให้เซลล์ต่าง ๆ มีความไวต่อการชักนำให้เกิดการตายในรูปแบบต่าง ๆ ได้ง่ายขึ้น <sup>11</sup> (ภาพที่ 8.1)

การเปลี่ยนแปลงเหนือพันธุกรรมในระยะปลายยังส่งผลต่อยีนที่มีบทบาทสำคัญในความยืดหยุ่นของไซแนปส์และการสร้างความจำ ได้แก่ โพรตีนเบรน-โทรฟิก นิวโรโทรฟิก แฟกเตอร์ (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) และโปรตีนซีเอเอ็มพี รีสปอนส์ อีลิเมนต์-ไบดิง (cAMP response element-binding protein, CREB) เมื่อการถอดรหัสของยีนเหล่านี้ลดลง การส่งสัญญาณผ่านตัวรับ TrkB และเส้นทาง PI3K/Akt-ERK/MAPK จะถดถอย ทำให้การสร้างและคงไว้ซึ่งโครงสร้างเดนไดรต์และไซแนปส์ลดลงตามลำดับ ส่งผลให้วงจรประสาทในฮิปโปแคมปัสเสื่อมถอยและความสามารถในการเรียนรู้และการคงรูปความจำระยะยาวลดลงอย่างเด่นชัด <sup>12, 13</sup>

โดยสรุป ระยะปลายของการแก่เป็นช่วงที่กระบวนการเสื่อมของเซลล์ประสานกันทั้งในระดับโครงสร้าง ดีเอ็นเอ และการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ ส่งผลให้การสื่อสารระหว่างเซลล์ลดลงอย่างต่อเนื่อง วงจรประสาทสูญเสียความยืดหยุ่น และสมรรถภาพด้านความจำถดถอยอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้ง สภาวะนี้ยังเป็นตัวชักนำให้เซลล์มีความไวต่อสัญญาณการตายมากขึ้น

### ตาราง 8.1 กลไกการแก่ของเซลล์สมองในโรคอัลไซเมอร์

ระยะ	ตัวบ่งชี้	กลไกสำคัญ	ผลกระทบ
ระยะชักนำการแก่ (Senescence initiation)	ATM/ATR p53 $\gamma$ H2AX	ความเสียหายของดีเอ็นเอ ภาวะเครียดจากออกซิเดชัน การสะสมโปรตีนผิดรูป การสั้นลงของเทโลเมียร์ ความไม่เสถียรของ rDNA p53 ถูกกระตุ้น p21/p16 ถูกกระตุ้น	เซลล์เข้าสู่ภาวะหยุดวัฏจักรเซลล์ (cell-cycle exit) เป็นสภาวะเริ่มต้นของการแก่ แม้ในเซลล์ประสาทที่ไม่แบ่งตัว ทำให้ศักยภาพการซ่อมแซมและรักษาโครงสร้างไซแนปส์เริ่มเสื่อมลง
ระยะต้นของการแก่ (Early senescence)	SA- $\beta$ -gal p21/p16 SIRT1 mTOR	ความบกพร่องของออโตฟาจี การลดลงของ SIRT1 การกระตุ้น mTOR การกระตุ้น UPR ATP ลดลง	สมดุลพลังงานลดลง เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันเรื้อรัง และเริ่มมีการลดลงของความยืดหยุ่นของไซแนปส์ (synaptic plasticity) วงจรประสาทเริ่มถดถอยแต่ยังไม่เสียหายที่อย่างชัดเจน

ระยะ	ตัวบ่งชี้	กลไกสำคัญ	ผลกระทบ
ระยะปลาย ของการแก่ (Late senescence)	SAHF	เกิด epigenetic drift	เกิดการอักเสบระดับจุลภาคของ สมอง การสูญเสียไซแนปส์ต่อเนื่อง
	IL-1 $\beta$	การก่อตัวของ SAHF	
	IL-6	การหลั่ง SASP	การทำงานของเครือข่ายประสาท
	TNF- $\alpha$	การกระตุ้น NF-KB	เสื่อมลงและสมองเริ่มฝ่อเนื่องจาก
	MMPs	การกระตุ้น MAPK	เริ่มชักนำการตายของเซลล์

#### 1.4 การตอบสนองของเซลล์ในสมองชนิดต่าง ๆ ต่อการแก่

แม้ว่ากลไกการแก่ของเซลล์ จะมีลักษณะร่วมบางประการในทุกเซลล์ เช่น การกระตุ้นเส้นทาง p53-p21/p16 ความบกพร่องของออโตฟาจี การเสื่อมของไมโทคอนเดรีย การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และการหลั่งพีโนไทป์ที่สัมพันธ์กับความแก่ (SASP) แต่ การตอบสนองต่อความเสื่อมเหล่านี้จะแตกต่างกันในแต่ละชนิดเซลล์ เนื่องจากโครงสร้าง หน้าที่ เมแทบอลิซึม และความสัมพันธ์กับวงจรประสาทไม่เหมือนกัน โดยมีรายละเอียด ดังนี้

##### 1.4.1 การตอบสนองของเซลล์ประสาท

ในเซลล์ประสาทซึ่งเป็นเซลล์ชนิดไม่แบ่งตัว (post-mitotic cell) การเข้าสู่ภาวะแก่ไม่ได้สะท้อนเพียงการหยุดวัฏจักรของเซลล์ แต่สะท้อนการเสื่อมถอยของศักยภาพในการสื่อสารผ่านไซแนปส์และการรักษาโครงข่ายประสาทที่รองรับการเรียนรู้และความจำ เมื่อเซลล์ประสาทเผชิญภาวะเครียดเรื้อรังจากการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ภาวะออกซิเดชัน หรือความบกพร่องด้านพลังงาน จะมีการกระตุ้นสัญญาณ DDR ซึ่งนำไปสู่การทำงานของโปรตีน p53 และการเพิ่มของโปรตีน p21 และ p16 ร่วมกับการยับยั้งเอนไซม์ SA- $\beta$ -gal ที่เพิ่มสูงขึ้น ลักษณะเหล่านี้สะท้อนการเข้าสู่ภาวะแก่ในระดับเซลล์อย่างชัดเจน พร้อมกับการเสื่อมประสิทธิภาพของระบบออโตฟาจีและการลดลงของโปรตีน SIRT1 ซึ่งเป็นแกนสำคัญของการควบคุมเมแทบอลิซึมและการแบ่งตัวของไมโทคอนเดรีย

หลักฐานจากงานวิจัยเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาท เช่น สายพันธุ์ SH-SY5Y และ SK-N-SH สนับสนุนกลไกดังกล่าวอย่างชัดเจน โดยพบว่าการเหนี่ยวนำด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า หรือไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์สามารถเพิ่มระดับของ p53/p21, SA- $\beta$ -gal และลดศักยภาพเยื่อหุ้มเซลล์ไมโทคอนเดรีย ( $\Delta\Psi_m$ ) ลงได้ภายใน 24-48 ชั่วโมง พร้อมกับ การลดลงของโปรตีนโครงสร้างไซแนปส์ เช่น PSD-95 และ synaptophysin ซึ่งเป็นตัวสะท้อนการเสื่อมของความยืดหยุ่นของไซแนปส์ (synaptic plasticity) อย่างเป็นระบบ<sup>14-16</sup>

ผลการศึกษาจากสัตว์ทดลองสอดคล้องในทิศทางเดียวกัน โดยในแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์หนูสายพันธุ์ APP/PS1 พบว่าเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัสและเปลือกสมอง

มีสัญญาณการแก่เพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัด ทั้ง p16, SA- $\beta$ -gal และตัวบ่งชี้การเสื่อมของอโตฟาจี พร้อมกับ การลดลงของระดับโปรตีน BDNF และการทำงานของ CREB ซึ่งเป็นแกนสำคัญต่อการคงอยู่ของวงจรความจำ เมื่อมีการกระตุ้น SIRT1 หรือการฟื้นฟูการทำงานของอโตฟาจีด้วยแรปามัยซิน (rapamycin) พบว่าสามารถลดสัญญาณการแก่ พื้นความยืดหยุ่นของไซแนปส์ และปรับสมรรถภาพด้านความจำของสัตว์ทดลองได้ ซึ่งชี้ชัดว่า ภาวะแก่ในเซลล์ประสาทไม่ได้เป็นปรากฏการณ์ปลายเหตุเท่านั้น แต่มีบทบาทเชิงสาเหตุในความเสื่อมของเครือข่ายประสาทด้วย<sup>17-19</sup>

ในระดับมนุษย์ การศึกษาชิ้นนี้เฝ้าส่องผู้ป่วยอัลไซเมอร์พบสัญญาณการแก่ในเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในฮิปโปแคมปัส นอกจากนี้ ระดับของ BDNF ยังลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสมองส่วนดังกล่าว และระดับการลดลงนี้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะสมองเสื่อมและคะแนนการประเมินความสามารถทางสติปัญญาในคลินิก<sup>20</sup>

ดังนั้น อาจกล่าวได้ว่า การแก่ของเซลล์ประสาทคือจุดเชื่อมสำคัญระหว่างความเสียหายระดับโมเลกุลและการเสื่อมถอยของวงจรประสาท ซึ่งท้ายที่สุดจะสะท้อนออกมาเป็นความบกพร่องในการเรียนรู้และความจำที่ถือเป็นอาการเด่นของโรคอัลไซเมอร์

#### 1.4.2 การตอบสนองของแอสโทรไซต์

แอสโทรไซต์ที่เข้าสู่ภาวะแก่ จะลดประสิทธิภาพการทำงาน เช่น ลดการรักษาสภาวะสมดุลในสมอง ทั้งการควบคุมความเข้มข้นของโพแทสเซียมภายนอกเซลล์ การดูดกลับสารสื่อประสาททุกกลุ่ม การสร้างแล็กเทตเพื่อส่งต่อพลังงานแก่เซลล์ประสาท รวมถึงการหลั่งโปรตีน BDNF อย่างมีนัยสำคัญ

อีกทั้ง แอสโทรไซต์ที่เข้าสู่ภาวะแก่จะมีการแสดงออกของโปรตีน p53, p-16 และ p-21 เพิ่มขึ้น ร่วมกับการยับยั้ง SA- $\beta$ -gal ที่เด่นชัดและมีการเปลี่ยนแปลงเชิงสัญญาณ โดยเซลล์มีรูปร่างแผ่ขยายมากขึ้นและมีการสะสมของอโตฟาจิเวซิเคิล (autophagic vesicle) ภายในเซลล์ปริมาณมาก กลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องคือการลดลงของประสิทธิภาพของระบบอโตฟาจี ส่งผลให้เกิดการสะสมของอแกแนลล์ที่เสื่อมสภาพและการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น เมื่อภาวะเครียดนี้คงอยู่ต่อเนื่อง แอสโทรไซต์จะเปลี่ยนผ่านไปสู่ลักษณะการทำงานที่ผิดปกติ โดยลดการแสดงออกของตัวขนส่งกลูตาเมต ได้แก่ EAAT2 ทำให้กลูตาเมตสะสมในช่องว่างระหว่างไซแนปส์มากขึ้น ซึ่งนำไปสู่การกระตุ้นเซลล์ประสาทเกินระดับปกติ และเร่งการเกิดภาวะพิษจากกลูตาเมต (excitotoxicity) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่เร่งความเสื่อมของไซแนปส์ในฮิปโปแคมปัส<sup>21-23</sup>

### 1.4.3 การตอบสนองของไมโครเกลีย

ไมโครเกลียเป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันประจำระบบประสาทส่วนกลาง ทำหน้าที่สำคัญต่อการรักษาภาวะสมดุลของสภาพแวดล้อมของสมอง ผ่านกระบวนการตรวจจับสัญญาณความเสียหาย เมื่อไมโครเกลียเข้าสู่ภาวะแก่ บทบาทดังกล่าวจะเปลี่ยนแปลงไป คือ ลดคุณสมบัติของการเฝ้าระวัง พร้อมกับเพิ่มการหลั่งสารก่ออักเสบเรื้อรังจนส่งผลให้เกิดภาวะเสียสมดุลในวงจรประสาทในโรคอัลไซเมอร์

ในระดับเซลล์ ไมโครเกลียที่เข้าสู่ภาวะแก่จะมีการแสดงออกของโปรตีน p53 และ p-21 เพิ่มขึ้น ลักษณะสัญญาณขยายใหญ่ขึ้นและมีไซโตพลาสซึมที่เต็มไปด้วยไลโซโซมและไมโทคอนเดรียที่เสื่อมสภาพ กิจกรรมของเอนไซม์ SA- $\beta$ -gal เพิ่มขึ้นเด่นชัด พร้อมกับการลดลงของประสิทธิภาพของออโตฟาจี นอกจากนี้กระบวนการแบ่งตัวของไมโครเกลียก็ถูกยับยั้งพร้อมกับการลดลงของโปรตีน SIRT1<sup>24</sup>

การศึกษานิวโรจีโนมิกส์ (neurogenomics) ในระยะหลังพบว่า ไมโครเกลียในภาวะแก่จะเปลี่ยนการแสดงออกของยีนเข้าสู่ภาวะใหม่ที่เรียกว่า disease-associated microglia (DAM) หรือ microglial neurodegenerative phenotype (MGnD) ซึ่งมีลักษณะเด่นคือ การลดลงของการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเฝ้าระวัง เช่น TREM2 และ CX3CR1 ขณะเดียวกันจะเพิ่มการแสดงออกของยีน SASP เช่น IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  และ C1q การเพิ่มขึ้นของโปรตีน C1q มีบทบาทโดยตรงต่อการกำหนดสัญญาณให้แอสโตรไซต์เปลี่ยนสู่ภาวะเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท (A1-reactive state) ทำให้เกิดความเสียหายเพิ่มขึ้นในวงกว้าง<sup>25</sup>

### 1.4.4 การตอบสนองโอลิโกเดนโดรไซต์

ในภาวะปกติ โอลิโกเดนโดรไซต์จะทำงานร่วมกับเซลล์ประสาทในการรักษาเสถียรภาพของวงจรประสาทผ่านการสนับสนุนเมแทบอลิซึมและการคงความสมบูรณ์ของโครงสร้างไมอีลิน แต่เมื่อโอลิโกเดนโดรไซต์เข้าสู่ภาวะแก่ สมรรถภาพเหล่านี้จะลดลง ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการสื่อสารประสาทลดลงตามลำดับ

ในระดับเซลล์ พบว่าโอลิโกเดนโดรไซต์ในภาวะแก่มีการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของโปรตีน p-16, p-21 และ SA- $\beta$ -gal ร่วมกับการสะสมของไมโทคอนเดรียที่เสื่อมสภาพ และการลดลงของการทำงานของออโตฟาจี การลดลงของพลังงานภายในเซลล์ส่งผลให้ความสามารถในการคงรูปและซ่อมแซมปลอกไมอีลินลดลง นอกจากนี้ ยังพบการลดลงของการแสดงออกของยีนสำคัญต่อการสร้างไมอีลิน เช่น myelin basic protein (MBP) และ

proteolipid protein (PLP) ทำให้ปลอกไมอีลินบางลงและขาดความต่อเนื่อง ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อความเร็วในการนำสัญญาณประสาทและการประสานการทำงานของวงจรความจำ<sup>26</sup>

#### 1.4.5 การตอบสนองของระบบตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง

ตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง เป็นโครงสร้างที่ควบคุมการผ่านเข้าออกของสารระหว่างเลือดและเนื้อสมอง เพื่อรักษาสมดุลในสมอง เมื่อตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองเข้าสู่ภาวะแก่ โครงสร้างและหน้าที่ของระบบนี้จะสูญเสียความสมบูรณ์ ทำให้ความสามารถในการคัดกรองสารลดลง และเกิดการรั่วซึมของโปรตีนและโมเลกุลอักเสบเข้าสู่เนื้อสมอง ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่เร่งให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรังและการเสื่อมของเซลล์ประสาทในโรคอัลไซเมอร์

ในงานวิจัยพบว่าเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของสมองที่เข้าสู่ภาวะแก่จะมีการแสดงออกของโปรตีน p53 เพิ่มขึ้น ร่วมกับ SA- $\beta$ -gal ส่งผลให้โปรตีน tight junction ได้แก่ claudin-5, occludin และ zonula occludens-1 (ZO-1) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้ความแน่นของจุดเชื่อมระหว่างเซลล์ลดลงและเกิดการรั่วของผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ ยังพบการลดลงของโปรตีน P-glycoprotein (P-gp) และ LRP1 ซึ่งทำหน้าที่ในการขับโปรตีนอะไมลอยด์เบต้า ออกจากสมองร่วมด้วย<sup>27</sup>

กล่าวโดยสรุป การแก่ของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองทำให้สมองสูญเสียความสามารถในการควบคุมสภาวะแวดล้อมระดับจุลภาค ทั้งในด้านการคัดกรองสารการรักษาความสมบูรณ์ของหลอดเลือด และการกำจัดโปรตีนผิดปกติ ส่งผลให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรังและการสะสมของโปรตีนพิษในเนื้อสมอง ซึ่งเป็นปัจจัยเร่งสำคัญที่ทำให้วงจรประสาทด้านความจำเสื่อมถอย

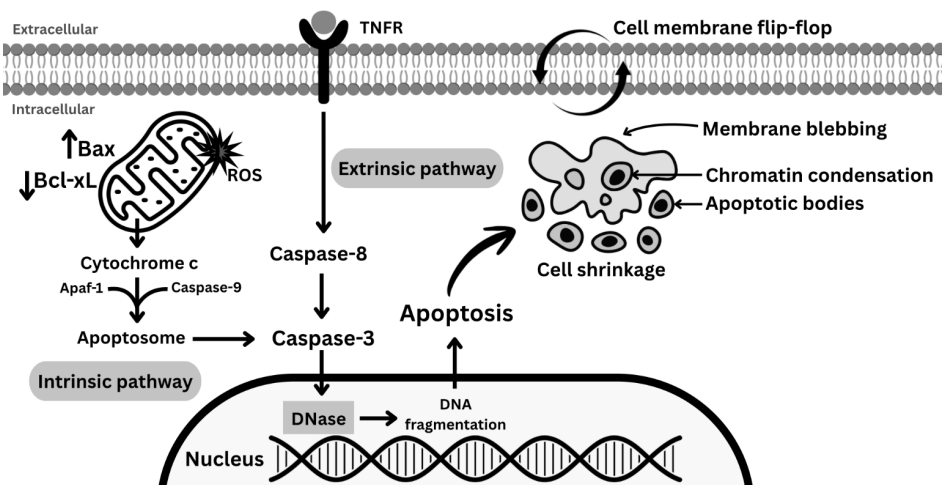
## 2. ชีววิทยาของการตายของเซลล์ (Biology of neuronal cell death)

เมื่อกระบวนการแก่ของเซลล์ดำเนินไปถึงระดับที่กลไกการรักษาสมดุลภายในไม่สามารถฟื้นคืนได้อีกต่อไป เซลล์จะเปลี่ยนผ่านสู่กระบวนการตายซึ่งเป็นจุดสิ้นสุดของการเสื่อมในระดับโครงสร้างและหน้าที่ ในโรคอัลไซเมอร์ ภาวะเครียดออกซิเดชัน การสะสมของโปรตีนพับผิดรูป การบกพร่องของไมโทคอนเดรีย และการหลั่งพีไอทีพีที่สัมพันธ์กับความแก่ (SASP) จะค่อย ๆ เพิ่มแรงกดดันต่อเซลล์จนเกิดการกระตุ้นเส้นทางการตายของเซลล์หลายรูปแบบ โดยในสมองไม่พบการตายของเซลล์เพียงชนิดเดียว แต่พบการตายที่หลากหลายและมีรูปแบบที่แตกต่างกัน เช่น การตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) การตายแบบเนครอพอโทซิส (necroptosis) การตายแบบ

ไพโรพโทซิส (pyroptosis) หรือการตายแบบเฟอโรพโทซิส (ferroptosis) โดยเส้นทางเหล่านี้เกิดขึ้นในระดับที่แตกต่างกันในเซลล์สมองแต่ละชนิด การทำความเข้าใจกลไกเหล่านี้ยิ่งสำคัญยิ่งสำหรับโรคอัลไซเมอร์ ทั้งนี้ วิธีการตายของเซลล์สามารถจำแนกได้หลายรูปแบบ ดังนี้<sup>28, 29</sup>

## 2.1 การตายแบบอะพอพโทซิส (Apoptosis)

การตายแบบอะพอพโทซิสเป็นกระบวนการ “ฆ่าตัวตาย” ที่มีการควบคุมทางชีวโมเลกุลเพื่อกำจัดเซลล์ที่ไม่ต้องการหรือเสียหาย โดยไม่กระตุ้นการอักเสบในเนื้อเยื่อรอบข้าง เซลล์ที่เข้าสู่การตายอะพอพโทซิสจะมีการหดตัวของเซลล์ (cell shrinkage) โครมาตินในนิวเคลียสเกิดการควบแน่น (chromatin condensation) และเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลงรูปร่างคล้ายฟอง (membrane blebbing) พร้อมกับการพลิกกลับของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane flip-flop) ก่อนที่เซลล์จะกลายเป็นชิ้นเล็ก ๆ เรียกว่าอะพอพโทติก บอดีส์ (apoptotic bodies) ซึ่งจะถูกลำเลียง (macrophage) หรือไมโครเกลียกำจัดภายหลัง ซึ่งในสมองปกติ กระบวนการนี้จะช่วยปรับสมดุลของโครงสร้างประสาทและกำจัดเซลล์ที่ไม่จำเป็นออกจากเนื้อเยื่อประสาท แต่ในโรคอัลไซเมอร์มีหลักฐานว่าการตายประเภทนี้จะเกิดขึ้นมากกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ



ภาพที่ 8.2 การตายแบบอะพอพโทซิส

*Apoptotic peptidase activating factor 1 (Apaf1); Reactive oxygen species (ROS); TNF-α receptor (TNFR);*

กลไกของอะพอพโทซิสสามารถแบ่งได้เป็น 2 เส้นทางหลัก ได้แก่ เส้นทางภายใน (intrinsic pathway) และเส้นทางภายนอก (extrinsic pathway) ในเส้นทางภายในจะอาศัยไมโทคอนเดรียเป็นแกนหลักของกลไก โดยภาวะเครียดเรื้อรังจะรบกวนสมดุลของโปรตีนตระกูลบีซีแอล-2 (Bcl-2 family) ทำให้อัตราส่วนของโปรตีนชักนำอะพอพโทซิส เช่น แบ็กซ์ (Bax) สูงขึ้นเมื่อเทียบกับโปรตีนต้านอะพอพโทซิส เช่น บีซีแอล-2 (Bcl-2) หรือบีซีแอลเอ็กซ์แอล (Bcl-xL) ส่งผลให้เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียสูญเสียความเสถียรและปลดปล่อยไซโตโครม ซี (cytochrome c) ออกสู่ไซโทพลาซึม จากนั้น cytochrome c จะรวมตัวกับอะพาฟ-วัน (Apaf-1) เพื่อก่อเป็นอะพอพโทโซม (apoptosome) ซึ่งกระตุ้นการทำงานของคาสเพส-9 (caspase-9) และนำไปสู่การกระตุ้นคาสเพส-3 (caspase-3) ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักที่ทำลายโปรตีนโครงสร้างและกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ดีเอ็นเอส (DNase) ที่อยู่ในนิวเคลียส ส่งผลให้สายดีเอ็นเอเกิดการแตกหัก (DNA fragmentation) และนำไปสู่การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (ภาพที่ 8.2)

ส่วนเส้นทางภายนอกจะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นตัวรับความตายบนเยื่อหุ้มเซลล์ (death receptor) เช่น ตัวรับแฟส (Fas receptor) และตัวรับของทูเมอร์ เนโครซิส แฟกเตอร์-อัลฟา (TNF- $\alpha$  receptor, TNFR) เมื่อได้รับการกระตุ้น ตัวรับเหล่านี้จะส่งสัญญาณไปยังคาสเพส-8 (caspase-8) ก่อนจะกระตุ้น caspase-3 หรือส่งเสริมการแทรกของโปรตีน Bcl-2 family เช่น โปรตีนบีด (Bid) ไปยังไมโทคอนเดรียเพื่อกระตุ้นเข้าสู่เส้นทางการตายแบบอะพอพโทซิสภายใน ผลลัพธ์คือ เซลล์จะส่งสัญญาณการทำลายโปรตีนภายในอย่างเป็นขั้นเป็นตอน แต่ไม่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตกหรือเกิดการอักเสบ

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ การตายแบบอะพอพโทซิสเป็นรูปแบบการตายที่พบมากที่สุด และเป็นรูปแบบการตายแรกที่ได้รับการศึกษาอย่างชัดเจน โดยงานวิจัยในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงชี้ให้เห็นว่าโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า สามารถเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสผ่านเส้นทางภายในได้โดยตรง โดยรบกวนสมดุลโปรตีน Bax และ Bcl-2 ทำให้เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียสูญเสียศักย์ไฟฟ้าและปลดปล่อย cytochrome c ออกสู่ไซโทพลาซึม จากนั้นกระตุ้นการทำงานของ Apaf-1 และ caspase-9 ต่อเนื่องไปยัง caspase-3 ก่อนชักนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสในที่สุด โดยกลไกนี้พบชัดเจนในเซลล์ประสาท เนื่องจากเซลล์ประสาทพึ่งพาไมโทคอนเดรียในการสร้างพลังงานและรักษาการทำงานของไซแนปส์ในระดับสูง<sup>15</sup>

ในขณะที่ เส้นทางภายนอกจะถูกกระตุ้นเด่นชัดในบริบทที่มีการอักเสบเรื้อรัง โดยไซโตไคน์อักเสบ เช่น TNF- $\alpha$  ที่หลังจากไมโครเกลียจะจับกับตัวรับ TRFR บนเยื่อหุ้มเซลล์แอสโตรไซต์ และโอลิโกเดนโดรไซต์ ทำให้เกิดการกระตุ้น caspase-8 และส่งต่อสัญญาณเข้าสู่ caspase-3

เช่นเดียวกัน กลไกนี้มีรายงานชัดในแอลไซม์และโอลิโกเดนโดรไซต์ที่อยู่รอบบริเวณก้อนโปรตีน อะไมลอยด์ เบต้า<sup>30, 31</sup>

การศึกษาในชิ้นเนื้อสมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ก็มีรายงานในทิศทางเดียวกันว่า พบระดับของ caspase-3 ที่ถูกกระตุ้นสูงขึ้นในฮิปโปแคมปัสและพรีพอนทัลคอร์เทกซ์ ร่วมกับการลดลงของโปรตีนโครงสร้างไซแนปส์ เช่น PSD-95 และ synaptophysin อีกทั้งยังพบการสูญเสียจำนวนเซลล์ประสาท แอลไซม์และโอลิโกเดนโดรไซต์จำนวนมาก ผลลัพธ์คือ เกิดการฝ่อของสมอง (brain atrophy) ซึ่งสามารถตรวจพบได้ด้วยเทคนิค MRI ดังนั้น การตายแบบอะพอพโทซิสในโรคอัลไซเมอร์จึงไม่ได้เป็นเพียงการตายระดับเซลล์ แต่เป็นกระบวนการที่เชื่อมโยงระหว่างความเสียหายระดับโมเลกุล การเสียหายของไซแนปส์ และการหายไปของเซลล์ประสาท ส่งผลให้เครือข่ายการเรียนรู้และความจำเสื่อมถอยลงอย่างเป็นระบบ<sup>32, 33</sup>

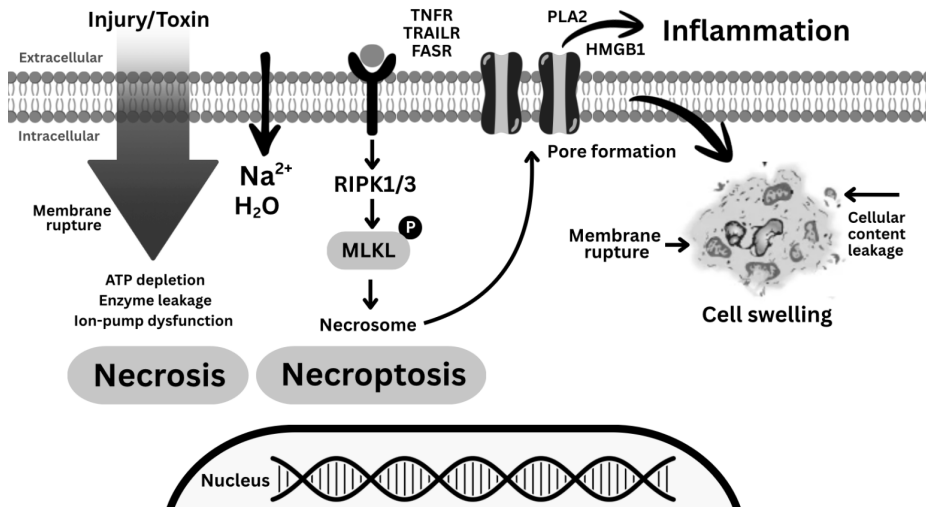
## 2.2 การตายแบบเนโครซิส (Necrosis)

การตายแบบเนโครซิสเป็นกระบวนการตายของเซลล์ที่เกิดจากความเสียหายอย่างรุนแรงจนไม่สามารถฟื้นตัวได้ จึงมักถูกเรียกว่า “การตายแบบอุบัติเหตุ” (accidental cell death) ซึ่งเกิดแบบเฉียบพลัน เช่น การเกิดอุบัติเหตุ การติดเชื้อ การได้รับสารพิษ โดยลักษณะสำคัญคือการบวมของเซลล์และออร์แกเนลล์ (swelling) การสูญเสียความสมบูรณ์ของเยื่อหุ้มเซลล์ การสูญเสียสมดุลของไอออน และการรั่วไหลของส่วนประกอบภายในเซลล์ออกสู่ช่องว่างนอกเซลล์ โดยสารที่รั่วออกมาเหล่านี้เรียกว่า โมเลกุลสัญญาณความเสียหาย (damage-associated molecular patterns, DAMPs) (ภาพที่ 8.3)

การตายแบบเนโครซิสมักเกิดจากการขาดพลังงานอย่างเฉียบพลัน ทำให้สมดุลของเซลล์เสียหาย เซลล์สูญเสียพลังงาน ATP ส่งผลให้ปั๊มไอออนหยุดทำงาน น้ำและโซเดียมไหลเข้าสู่เซลล์จนเกิดการบวม เยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลาย และเอนไซม์ต่าง ๆ ภายในเซลล์ถูกปลดปล่อยออกมา รวมถึงการปลดปล่อย DAMPs เช่น ฟอสโฟไลเปส เอทู (phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>) เอชเอ็มจีบีวัน (HMGB1) และ ATP ซึ่งกระตุ้นให้ไมโครเกลียและเซลล์ภูมิคุ้มกันสร้างสารก่อการอักเสบเพิ่มขึ้น<sup>34</sup>

อีกหนึ่งวิถีของเนโครซิส คือ เนโครพโทซิส (necroptosis) มีลักษณะสัญญาณการตายของเซลล์เหมือนเนโครซิส แต่ต่างกันที่มีเส้นทางสัญญาณที่ชัดเจน โดยเริ่มจากการกระตุ้นตัวรับการตาย เช่น TNFR1, TRAIL-R1/R2 หรือ FAS receptor จากนั้นโปรตีนรีเซปเตอร์อินแทรกติ้งคิเนส 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) และ RIPK3 จะทำให้มิกซ์ ลินจ์ ไคเนส โดเมน ไลค์ โปรตีน (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) ถูกฟอสโฟรีเลชันและจับกันเกิดเป็นเนโครโซม (necrosome) พร้อมทั้งเคลื่อนสู่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เกิดรูพรุนและ

นำไปสู่การฉีกขาดของเยื่อหุ้มเซลล์และอแกเนลล์ กลไกนี้มักถูกกระตุ้นเมื่อเซลล์ไม่สามารถเข้าสู่กระบวนการอะพอโทซิสได้ เช่น การติดเชื้อไวรัส ดังนั้น เนโครโทซิสจึงถือเป็นกลไกสำรองที่ช่วยกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อโรค และยังพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคทางระบบประสาทหลายชนิด รวมถึงโรคอัลไซเมอร์<sup>35</sup>



ภาพที่ 8.3 การตายแบบเนโครซิสและเนโครโทซิส

*Fas receptor (FASR); Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1); Mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL); Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>); High mobility group box1 (HMGB1);*

ในโรคอัลไซเมอร์ พบว่าการตายแบบเนโครซิสเกิดขึ้นได้น้อยมาก เนื่องจากลักษณะโรคเป็นการเสื่อมแบบค่อยเป็นค่อยไป ส่วนใหญ่ที่พบมักเป็นการตายแบบเนโครโทซิส โดยหลักฐานจากสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์และหนูแบบจำลอง เช่น หนูสายพันธุ์ APP/PS1 และ 5xFAD พบว่าระดับของ RIPK1, RIPK3 และ p-MLKL เพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัด โดยพบมากที่สุดที่เซลล์ประสาทของฮิปโปแคมปัส โดยเฉพาะบริเวณ CA1 เดนเทตไจรัส และพรีพอนทัลคอร์เทกซ์ การกระตุ้นเนโครโทซิสในบริเวณดังกล่าวสัมพันธ์กับการลดลงของโปรตีนโครงสร้างไซแนปส์ เช่น PSD-95 และ synaptophysin และสัมพันธ์โดยตรงกับความบกพร่องด้านความจำ แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการตายของเซลล์รูปแบบนี้ยังคงพบได้น้อยเมื่อเทียบกับการตายแบบอะพอโทซิส

นอกจากนี้ ในแอสโทรไซต์บริเวณรอบก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า พบการกระตุ้นสัญญาณ RIPK1-RIPK3 ได้เช่นกัน โดยเชื่อมโยงกับการหลั่ง TNF- $\alpha$  จากไมโครเกลีย ส่วนในระหว่างตัวกันระหว่างเลือดกับสมอง มีรายงานการกระตุ้น MLKL ในเซลล์บุโพรงหลอดเลือดร่วมกับ

การลดลงของ claudin-5, occludin และ P-gp ซึ่งสัมพันธ์กับการรั่วของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองและการอักเสบของเนื้อสมองโดยรอบ ขณะที่การศึกษาการเกิดเนโครโทซิสในไมโครเกลียและโอลิโกเดนโดรไซต์ ยังมีจำนวนจำกัดและยังไม่สามารถสรุปแนวโน้มได้ชัดเจนในปัจจุบัน<sup>36, 37</sup>

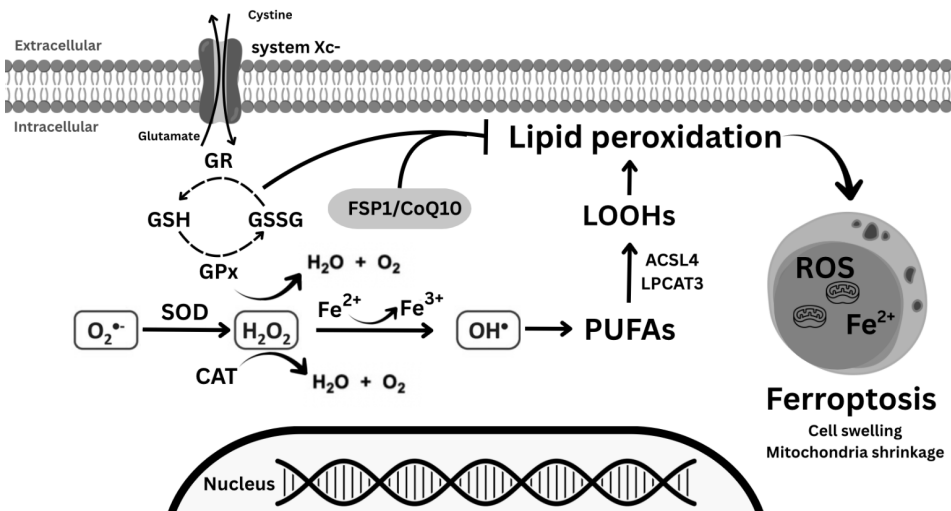
### 2.3 การตายแบบเฟอร์โรโทซิส (Ferroptosis)

การตายแบบเฟอร์โรโทซิสเป็นรูปแบบของการตายที่เกิดจากการสะสมของเหล็ก ( $Fe^{2+}$ ) และปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมันหรือลิพิดเพอร็อกซิเดชัน (lipid peroxidation) เซลล์ที่กำลังตายแบบเฟอร์โรโทซิสจะมีลักษณะบวม ไมโทคอนเดรียหดตัวและมีคริสตี (cristae) ลดลงหรือหายไป รวมทั้งมีเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียหนาแน่นและแตกขาด ในขณะที่ขนาดของนิวเคลียสยังคงปกติและไม่มีการหดตัวของโครมาติน

การตายแบบเฟอร์โรโทซิสเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างระบบออกซิเดชัน (oxidation) และระบบต้านออกซิเดชัน (antioxidant defense) ร่วมกับการสะสมของเหล็ก (iron overload) ภายในเซลล์ กระบวนการเริ่มจากการที่เหล็กอิสระ (labile iron pool) ทำปฏิกิริยาเฟนตัน (Fenton reaction) กับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ ) จนเกิดอนุมูลอิสระไฮดรอกซิล (hydroxyl radical,  $\bullet OH$ ) ซึ่งไปโจมตีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) ที่ฝังอยู่ในฟอสโฟลิปิด (phospholipids) ของเยื่อหุ้มเซลล์ กลายเป็นลิพิดไฮโดรเปอร์ออกไซด์ (lipid hydroperoxides, LOOHs) โดยกระบวนการนี้ถูกเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ ACSL4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4) และ LPCAT3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3) (ภาพที่ 8.4)

โดยปกติ เซลล์จะมีระบบต้านออกซิเดชันเพื่อลดทอนความเสียหาย เช่น เอนไซม์ GPX4 (glutathione peroxidase 4) หรือกลูตาไทโอน (glutathione, GSH) เพื่อลด LOOHs ให้กลายเป็นลิพิดแอลกอฮอล์ (lipid alcohols, LOHs) ที่เสถียรกว่า อีกทั้งยังมีระบบขนส่งซิสไธน (system Xc<sup>-</sup>) ที่นำซิสไธน (cystine)/เข้าสู่เซลล์เพื่อสร้างกลูตาไทโอน ร่วมกับระบบ FSP1/CoQ10 (flavin reductase protein 1/coenzyme Q10) ที่สร้างโคเอนไซม์ควิเทินเพื่อดักจับอนุมูลอิสระของไขมัน

อย่างไรก็ตาม เมื่อระบบเหล่านี้บกพร่อง เช่น การลดลงของ GPX4 และกลูตาไทโอน ร่วมกับภาวะเหล็กเกิน กระบวนการกำจัดลิพิดไฮโดรเปอร์ออกไซด์จะล้มเหลว ทำให้เกิดการสะสมของลิพิดเพอร็อกซิเดชันอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้เยื่อหุ้มเซลล์และออร์แกเนลล์เสียหายจนแตกสลายและท้ายที่สุดเซลล์ก็เข้าสู่การตายแบบเฟอร์โรโทซิส<sup>38</sup>



ภาพที่ 8.4 การตายแบบเฟอร์โรพโทซิส

*Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4); Catalase (CAT); Ferrous ion or iron (II) ion ( $Fe^{2+}$ ); Flavin reductase protein 1/coenzyme Q10 (FSP/CoQ10); Glutathione (GSH); Glutathione disulfide (GSSG); Glutathione peroxidase (GPx); Glutathione reductase (GR); Glutathione S-transferase (GST); Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ); Hydroxyl radical ( $\cdot OH$ ); Lipid hydroperoxide (LOOHs); Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 (LPCAT3); Peroxiredoxin (Prx); Polyunsaturated fatty acids (PUFA); Superoxide anion ( $O_2^{\cdot -}$ ); Superoxide dismutase (SOD); Thioredoxin (Trx);*

ในบริบทของโรคอัลไซเมอร์ การตายแบบเฟอร์โรพโทซิสมีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องว่ามีบทบาทสำคัญต่อการเสื่อมของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะในบริเวณฮิปโปแคมปัส การศึกษาชิ้นนี้ส่องมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์พบการสะสมของเหล็กในระดับที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในบริเวณ CA1 ของฮิปโปแคมปัส ซึ่งสอดคล้องกับภาพถ่ายสมองด้วยเทคนิค MRI และ Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) ที่แสดงการเพิ่มของสัญญาณจากโมเลกุลเหล็ก นอกจากนี้ ระดับการแสดงออกของเอนไซม์ GPX4 ในสมองของผู้ป่วยก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับการลดลงของกลูตาไทโอน ซึ่งบ่งชี้ว่าสมองผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสูญเสียความสามารถในการป้องกันตนเองจากการเกิดเฟอร์โรพโทซิส<sup>39, 40</sup>

ผลการทดลองในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ เช่น สายพันธุ์ 5xFAD พบว่าสมองมีการแสดงออกของ ACSL4 และ LPCAT3 เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งเสริมการสะสมของกรดไขมันไม่อิ่มตัวในเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เซลล์ประสาทไวต่อการเกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชันมากขึ้น ขณะเดียวกัน ระดับของ GPX4, FSP1/CoQ10 และโปรตีน system Xc<sup>-</sup> ลดต่ำลง ทำให้เซลล์ประสาทขาดกลไกป้องกันและเข้าสู่ภาวะความอ่อนไหวต่อการตายแบบเฟอร์โรพโทซิส<sup>41, 42</sup>

นอกจากเซลล์ประสาทแล้ว เซลล์สนับสนุนในสมองยังตอบสนองต่อการตายแบบเฟอร์โรพโทซิสเช่นกัน แต่ผลลัพธ์ของการตอบสนองจะแตกต่างกันตามบริบทการทำงาน โดยแอสโตรไซต์จะลด

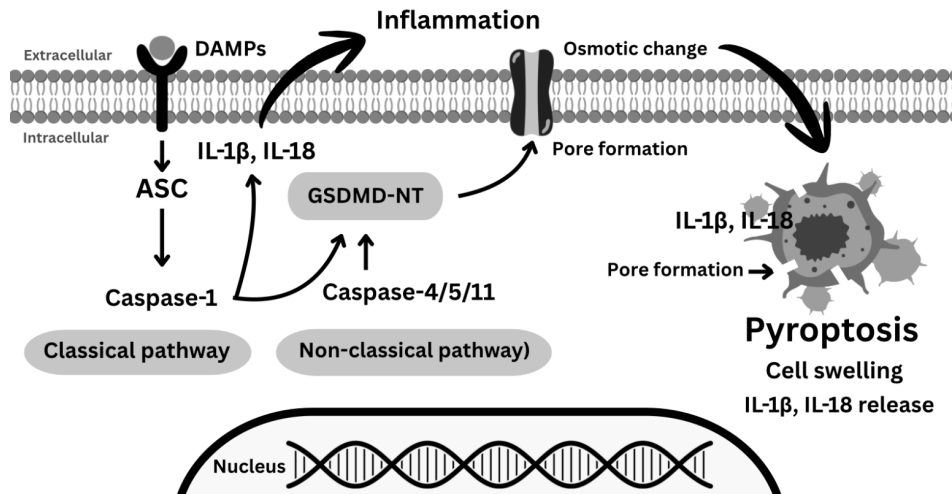
การแสดงออกของตัวขนส่งกลูตาเมต EAAT2 ทำให้กลูตาเมตสะสมในช่องว่างระหว่างไซแนปส์นำไปสู่ภาวะพิษจากการกระตุ้นเกินต่อเซลล์ประสาท ขณะที่ไมโครเกลียจะกระตุ้นเส้นทาง NLRP3 inflammasome และปลดปล่อยไซโตไคน์อักเสบ เช่น IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  ซึ่งย้อนกลับมาทำให้แอสโตรไซต์และเซลล์ประสาทมีความไวต่อการตายแบบเพอร์โรพโทซิสมากขึ้น ในขณะที่โอลิโกเดนโดรไซต์ ที่ต้องอาศัยกรดไขมันไม่อิ่มตัวจำนวนมากเพื่อสร้างปลอกไมอีลิน พบว่าการสะสมของลิพิดเพอร์ออกซิเดชันทำให้ปลอกไมอีลินบางลงและแตกเป็นช่วง ส่งผลให้ความเร็วการนำสัญญาณประสาทลดลง ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงของการเรียนรู้และการจำเชิงพื้นที่<sup>43-45</sup>

กล่าวโดยสรุป การตายแบบเพอร์โรพโทซิสในโรคอัลไซเมอร์ไม่ได้จำกัดเฉพาะเซลล์ประสาท แต่เป็นกลไกเชิงเครือข่ายที่เกี่ยวข้องกับแอสโตรไซต์ ไมโครเกลีย โอลิโกเดนโดรไซต์ร่วมกัน ซึ่งการคงอยู่ของภาวะเหล่านี้ และลิพิดเพอร์ออกซิเดชันเป็นแรงผลักดันที่ทำให้เกิดการตายแบบเพอร์โรพโทซิสและการเสื่อมของวงจรประสาทอย่างต่อเนื่อง

#### 2.4 การตายแบบไพโรพโทซิส (Pyroptosis)

การตายแบบไพโรพโทซิสเป็นรูปแบบของการตายที่มีลักษณะเด่นคือ การอักเสบ โดยเซลล์ที่เข้าสู่ภาวะนี้จะเกิดการบวมของไซโตพลาซึมและออร์แกเนลล์ และเยื่อหุ้มพลาสมาจะถูกเจาะเป็นรูพรุนโดยโปรตีนก๊าซเดอริมิน (gasdermin) ทำให้ของเหลวภายในเซลล์ไหลออกอย่างรวดเร็ว เซลล์จึงแตกสลายและปลดปล่อยโมเลกุลก่อการอักเสบจำนวนมาก เช่น IL-1 $\beta$  และ IL-18 สู่ออกสู่วัดล้อมภายนอก ส่งผลให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง

กลไกของไพโรพโทซิสสามารถแบ่งได้เป็น 2 เส้นทางหลัก ได้แก่ วิถีแบบคลาสสิก (classical pathway) และวิถีแบบไม่คลาสสิก (non-classical pathway) โดยในวิถีแบบคลาสสิก เริ่มต้นจากโมเลกุล DAMPs ถูกตรวจจับโดยตัวรับ แล้วกระตุ้นการรวมตัวของโปรตีน ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) กับโปร-คาสเปส-1 (pro-caspase-1) เพื่อเกิดเป็นคอมเพล็กซ์อินฟลาโมโซม (inflammasome complex) การกระตุ้น caspase-1 จะตัด pro-gasdermin D ให้ได้ GSDMD-NT ซึ่งเป็นส่วนของโปรตีนที่สามารถแทรกตัวในเยื่อหุ้มเซลล์และสร้างรูพรุนที่มีขนาดประมาณ 10–21 นาโนเมตร พร้อมกันนั้น caspase-1 ยังทำหน้าที่ตัด pro-IL-1 $\beta$  และ pro-IL-18 ให้เป็นรูปที่ทำงานได้และถูกหลั่งออกสู่ภายนอกเซลล์ ซึ่งเป็นสัญญาณสำคัญที่เหนี่ยวนำการอักเสบในระดับเนื้อเยื่อ (ภาพที่ 8.5)



ภาพที่ 8.5 การตายแบบไพโรพโทซิส

*Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC); Damage-associated molecular patterns (DAMPs); Gasdermin D (GSDMD); Interleukin (IL)*

สำหรับวิถีแบบไม่คลาสสิก จะอาศัย caspase-4 และ caspase-5 ในมนุษย์ หรือ caspase-11 ในหนู ซึ่งทำหน้าที่ตรวจจับไลโปโพลีแซ็กคาไรด์ (lipopolysaccharide, LPS) ที่เข้าสู่ไซโตพลาซึม เมื่อเอนไซม์เหล่านี้ถูกกระตุ้น จะตัด pro-gasdermin D ให้เป็น GSDMD-NT เช่นเดียวกับวิถีแบบคลาสสิก กระบวนการนี้จะนำไปสู่การสร้างรูพรุนบนเยื่อหุ้มเซลล์ การเปลี่ยนแปลงของแรงดันออสโมติก (osmotic pressure) และการแตกสลายของเซลล์ตามมา<sup>46, 47</sup>

งานวิจัยจำนวนมากยืนยันว่าในโรคอัลไซเมอร์ การตายแบบไพโรพโทซิสจะเกิดเด่นชัดที่สุดในไมโครเกลีย โดยการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าสามารถกระตุ้นการรวมตัวของโปรตีน ASC และ caspase-1 ส่งผลให้โปรตีน GSDMD-NT แสดงออกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลไกนี้ถูกยืนยันในหนูแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์สายพันธุ์ APP/PS1 ซึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ NLRP3, ASC และ caspase-1 มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ IL-1β และ IL-18 ที่สูงขึ้นในฮิปโปแคมปัส และเปลือกสมอง รวมถึงการลดลงของความสามารถด้านความจำ ส่วนการศึกษาในชิ้นเนื้อสมองผู้ป่วยยืนยันผลนี้เช่นเดียวกัน โดยพบการสะสมของ GSDMD-NT และ caspase-1 ภายในไมโครเกลียรอบก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ซึ่งชี้ชัดว่าไมโครเกลียจะเกิดการตายแบบไพโรพโทซิสภายใต้ภาวะอักเสบเรื้อรังได้<sup>48, 49</sup>

ในแอสโทรไซต์และเซลล์บุโพรงหลอดเลือด ก็ถูกรายงานว่าเกิดการตายแบบไพโรพโทซิสในระยะถัดมา เนื่องจากถูกชักนำจาก IL-1β และ IL-18 ที่หลั่งจากไมโครเกลีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณรอบก้อนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า<sup>50, 51</sup>

ตรงกันข้าม เซลล์ประสาทพบการกระต่ายแบบไพโรพโทซิสในระดับที่ต่ำกว่ามากเมื่อเทียบกับไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ โดยส่วนใหญ่เซลล์ประสาทตอบสนองต่อสภาพแวดล้อมที่เป็นพิษและจะเข้าสู่การตายแบบอะพอพโทซิสแทน <sup>52-54</sup>

กล่าวโดยสรุป การตายแบบไพโรพโทซิสในอัลไซเมอร์ไม่ได้เป็นการตายเพื่อกำจัดเซลล์ที่เสียหายเพียงอย่างเดียว แต่เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนวงจรการอักเสบเรื้อรังซึ่งเริ่มจากไมโครเกลียแล้วส่งผลต่อไปยังแอสโตรไซต์และตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ก่อนจะทำให้เซลล์ประสาทเสื่อมส่งผลให้การทำงานของเครือข่ายประสาทเสื่อมลงอย่างต่อเนื่อง

ตาราง 8.2 การตายของเซลล์สมองในโรคอัลไซเมอร์

ประเภทการตาย	โปรตีนสำคัญ	เซลล์ที่ได้รับผลกระทบ	บทบาทหลักในโรคอัลไซเมอร์
อะพอพโทซิส (Apoptosis)	Bcl-2 family protein cytochrome c Apaf-1 caspase-9 caspase-8 caspase-3	เซลล์ประสาท (เด่นที่สุด) แอสโตรไซต์ โอลิโกเดนโดรไซต์	- พบมากที่สุด - ทำให้ไซแนปส์เสื่อม - เดนไดรต์หดสั้น - จำนวนเซลล์ประสาทลดลง - จำนวนเซลล์เกลียลดลง
เนโครพโทซิส (Necroptosis)	RIPK1 RIPK3 MLKL	เซลล์ประสาท แอสโตรไซต์ เซลล์บุโพรงหลอดเลือด	- ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตก - ปลดปล่อย DAMPs - เพิ่มการอักเสบ - เร่งการสูญเสียไซแนปส์ - กระตุ้น BBB เสื่อม
เฟอร์โรพโทซิส (Ferroptosis)	Fe <sup>2+</sup> Lipid peroxidation GPX4 system Xc <sup>-</sup>	เซลล์ประสาท แอสโตรไซต์ ไมโครเกลีย	- เกิดลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน - เยื่อหุ้มเซลล์เสียหาย - ไซแนปส์เสื่อม - เพิ่มความไวต่อความเครียดออกซิเดชัน
ไพโรพโทซิส (Pyroptosis)	NLRP3 ASC caspase-1 GSDMD-N IL-1β IL-18	ไมโครเกลีย (เด่นที่สุด) แอสโตรไซต์ เซลล์บุโพรงหลอดเลือด	- ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง - กระตุ้น BBB เสื่อม - ทำให้เซลล์ประสาทไวต่อการตายแบบอะพอพโทซิส

## บทสรุป

กระบวนการเสื่อมของสมองในโรคอัลไซเมอร์เริ่มจากความบกพร่องของสมดุลภายในเซลล์ ต่อเนื่องยาวนาน โดยความผิดปกติเหล่านี้กระตุ้นสัญญาณตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอ ความสั้นของเทโลเมียร์ และความเครียดของเซลล์ ทำให้เซลล์เข้าสู่ภาวะการแก่ (cellular senescence) โดยในระยะต้น ประสิทธิภาพในการสร้างพลังงานและกำจัดของเสียของเซลล์จะลดลง ขณะที่ในระยะปลาย เซลล์จะหลั่งไฟโนไทป์ที่สัมพันธ์กับความแก่ (SASP) นำไปสู่การอักเสบเรื้อรังและเหนี่ยวนำภาวะแก่ในเซลล์ข้างเคียงเป็นวงกว้าง

ความแก่ของเซลล์ไม่ได้เกิดในเซลล์ชนิดเดียว แต่มีลักษณะเฉพาะตามหน้าที่ของแต่ละชนิด เซลล์ในสมอง โดยเซลล์ประสาทจะแสดงการลดลงของความยืดหยุ่นของไซแนปส์ ส่งผลโดยตรงต่อการเข้ารหัสและคงรูปความจำ ขณะที่แอสโตรไซต์ในภาวะแก่จะลดการดูดกลืนกลับกลูตาเมต และลดการส่งผ่านพลังงานสู่เซลล์ประสาท พร้อมทั้งมีการหลั่งไซโตไคน์อักเสบเพิ่มขึ้น ส่วนไมโครเกลียที่แก่จะลดความสามารถในการกำจัดโปรตีนผิดปกติแต่จะเพิ่มการปลดปล่อยสัญญาณก่อการอักเสบ อีกทั้ง โอลิโกเดนโดรไซต์จะสูญเสียความสามารถในการรักษาปลอกไมอีลิน ทำให้การนำสัญญาณประสาทช้าลง นอกจากนี้ ตัวกันระหว่างเลือดกับสมองจะสูญเสียเสถียรของ tight junction และความสามารถในการกำจัดโปรตีนพิษออกจากสมอง ผลรวมของการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ทำให้สภาพแวดล้อมในสมองเปลี่ยนไปสู่ภาวะอักเสบเรื้อรัง และลดทอนเสถียรภาพของวงจรประสาท

เมื่อเซลล์ไม่สามารถฟื้นฟูหรือชดเชยความเสียหายได้อีกต่อไป เซลล์จะเข้าสู่กระบวนการตายหลายรูปแบบ ได้แก่ อะพอพโทซิส เนโครพโทซิส เพอร์โรพโทซิส และไฟโรพโทซิส โดยการตายแบบอะพอพโทซิสพบเด่นในเซลล์ประสาทและสัมพันธ์กับการฝ่อของฮิปโปแคมปัส ในขณะที่เนโครพโทซิสและไฟโรพโทซิสสัมพันธ์กับภาวะอักเสบเรื้อรังและพบมากในไมโครเกลียและแอสโตรไซต์ ซึ่งมีบทบาททั้งในฐานะผู้ตอบสนองและผู้ผลักดันการอักเสบ ส่วนเพอร์โรพโทซิสสัมพันธ์กับภาวะเหล็กเกินและลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน ซึ่งส่งผลต่อโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์และพบเด่นในเซลล์ประสาทและโอลิโกเดนโดรไซต์ ทำให้การนำสัญญาณประสาทและความเสถียรของวงจรความจำลดลง

ดังนั้น การแก่และการตายในเซลล์สมองในโรคอัลไซเมอร์ไม่ใช่กระบวนการแยกจากกัน แต่เป็นลำดับเหตุการณ์ต่อเนื่อง ตั้งแต่ความผิดปกติระดับโมเลกุลสู่การเสื่อมของโครงสร้างสมองในระดับระบบ และนำไปสู่ความบกพร่องด้านการเรียนรู้และความจำซึ่งเป็นอาการสำคัญของโรคอัลไซเมอร์

## คำถามท้ายบท

### 1. ข้อใดคือกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการสะสมของโปรตีนผิดปกติในระยะต้นของการแก่ของเซลล์

- ก. ออโตฟาจีบกพร่อง
- ข. การยับยั้งการถอดรหัสของยีน SIRT1 โดย p53
- ค. การเพิ่มกิจกรรมของระบบยูบิควิติน-โปรตีโอโซม
- ง. การเพิ่มสัดส่วนของ DRP1 ต่อ Mfn2 และ OPA1 จนไมโทคอนเดรียแตกกระจาย

### 2. ข้อใดคือผลของภาวะแกในแอสโทรไซต์ที่นำไปสู่ภาวะพิษจากกลูตามेट (excitotoxicity)

- ก. EAAT2 ลดลง
- ข. การสร้างแล็กเทตลดลง
- ค. การเพิ่มการแสดงออกของ GFAP และ S100 $\beta$  ร่วมกับการหลั่งไซโตไคน์อักเสบ
- ง. การลดลงของการหลั่งปัจจัยโภชนาการระบบประสาท เช่น BDNF และ GDNF

### 3. ข้อใดคือเหตุการณ์สำคัญของการตายแบบอะพอพโทซิสผ่านเส้นทางภายใน (intrinsic pathway)

- ก. การสูญเสียศักย์เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย
- ข. การกระตุ้น caspase-8 ผ่านตัวรับความตายบนเยื่อหุ้มเซลล์
- ค. การฟอสโฟรีเลชันของ MLKL และการสร้างรูพรุนที่เยื่อหุ้มเซลล์
- ง. การกระตุ้นอินฟลาโมโซม NLRP3 และการปลดปล่อย IL-1 $\beta$  และ IL-18

### 4. ข้อใดคือรูปแบบการตายของเซลล์ที่พบเด่นชัดของฮิปโปแคมปัสในโรคอัลไซเมอร์

- ก. เนโครพโทซิสในไมโครเกลีย
- ข. ไพรโรพโทซิสในแอสโทรไซต์
- ค. อะพอพโทซิสในเซลล์ประสาท
- ง. เฟอโรพโทซิสในโอลิโกเดนโดรไซต์

### 5. ข้อใดคือการตรวจยืนยันภาวะการแก่ของเซลล์ในสมอง

- ก. การย้อมติด SA- $\beta$ -gal ที่ pH ~6.0
- ข. การเพิ่มระดับ CREB และ BDNF
- ค. การเพิ่มความหนาแน่นของไมอีลินในคอร์ปัสคัลโลซัม
- ง. การลดลงของโปรตีน synaptophysin และ PSD-95

เฉลย: 1:ข ; 2:ก ; 3:ก ; 4:ค ; 5:ก

## บรรณานุกรม

- (1) Ajoalabady, A.; Pratico, D.; Bahijri, S.; Tuomilehto, J.; Uversky, V. N.; Ren, J. Hallmarks of cellular senescence: biology, mechanisms, regulations. *Exp Mol Med* **2025**, *57* (7), 1482-1491.
- (2) Melo dos Santos, L. S.; Trombetta-Lima, M.; Eggen, B. J. L.; Demaria, M. Cellular senescence in brain aging and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* **2024**, *93* (2), 102141.
- (3) Mijit, M.; Caracciolo, V.; Melillo, A.; Amicarelli, F.; Giordano, A. Role of p53 in the regulation of cellular senescence. *Biomolecules* **2020**, *10* (3), 146-160.
- (4) Sikora, E.; Bielak-Zmijewska, A.; Dudkowska, M.; Krzystyniak, A.; Mosieniak, G.; Wesierska, M.; Wlodarczyk, J. Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci* **2021**, *13* (10), 136-151.
- (5) Xu, C.; Wang, L.; Fozouni, P.; Evjen, G.; Chandra, V.; Jiang, J.; Lu, C.; Nicastri, M.; Bretz, C.; Winkler, J. D.; et al. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing. *Nat Cell Biol* **2020**, *22* (10), 1170-1179.
- (6) Brown, M. K.; Naidoo, N. The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases. *Front Physiol* **2012**, *3* (6), 263-278..
- (7) Liu, Y. J.; McIntyre, R. L.; Janssens, G. E.; Houtkooper, R. H. Mitochondrial fission and fusion: A dynamic role in aging and potential target for age-related disease. *Mechanisms Ageing Dev* **2020**, *186* (1), 111212.
- (8) Frankowska, N.; Lisowska, K.; Witkowski, J. M. Proteolysis dysfunction in the process of aging and age-related diseases. *Frontiers in Aging* **2022**, *3* (13), 67-78.
- (9) Geng, Y.-Q.; Guan, J.-T.; Xu, X.-H.; Fu, Y.-C. Senescence-associated beta-galactosidase activity expression in aging hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun* **2010**, *396* (4), 866-869.
- (10) Jeong, H.; Mendizabal, I.; Yi, S. V. Human brain aging is associated with dysregulation of cell-type epigenetic identity. *bioRxiv* **2024**, *12* (1), 1-16.

- (11) Guerrero, A.; De Strooper, B.; Arancibia-Cárcamo, I. L. Cellular senescence at the crossroads of inflammation and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* **2021**, *44* (9), 714-727.
- (12) Von Bohlen Und Halbach, O. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci* **2010**, *2* (4), 121-135.
- (13) Lautrup, S.; Myrup Holst, C.; Yde, A.; Asmussen, S.; Thinggaard, V.; Larsen, K.; Laursen, L. S.; Richner, M.; Vægter, C. B.; Prieto, G. A.; et al. The role of aging and brain-derived neurotrophic factor signaling in expression of base excision repair genes in the human brain. *Aging Cell* **2023**, *22* (9), e13905.
- (14) **Jumnongprakhon, P.**; Pinkaew, D.; Phuneerub, P. The antiaging property of aqueous extract of *Millingtonia hortensis* flowers in aging neuron. *J Adv Pharm Technol Res* **2021**, *12* (1), 14-21.
- (15) **Jumnongprakhon, P.**; Chokchaisiri, R.; Thummayot, S.; Suksamram, A.; Tocharus, C.; Tocharus, J. 5,6,7,4'-Tetramethoxyflavanone attenuates NADPH oxidase 1/4 and promotes sirtuin-1 to inhibit cell stress, senescence and apoptosis in A $\beta$ 25-35-mediated SK-N-SH dysfunction. *Excli j* **2021**, *20* (3), 1346-1362.
- (16) Piechota, M.; Sunderland, P.; Wysocka, A.; Nalberczak, M.; Sliwinska, M. A.; Radwanska, K.; Sikora, E. Is senescence-associated  $\beta$ -galactosidase a marker of neuronal senescence? *Oncotarget* **2016**, *7* (49), 81099-81109.
- (17) Liu, Y.; Hong, T.; Lv, M.; Guo, X.; Zhang, P.; Yan, A.; Wei, W. Delphinidin attenuates cognitive deficits and pathology of Alzheimer's disease by preventing microglial senescence via AMPK/SIRT1 pathway. *Alzheimers Res Ther* **2025**, *17* (1), 138-147.
- (18) Wang, H.; Fu, J.; Xu, X.; Yang, Z.; Zhang, T. Rapamycin activates mitophagy and alleviates cognitive and synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2021**, *76* (10), 1707-1713.

- (19) Liu, Y.; Tan, Y.; Zhang, Z.; Yi, M.; Zhu, L.; Peng, W. The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing. *Translation Neurodegen* **2024**, *13* (1), 7-21.
- (20) Mueller, K.; Arelin, K.; Möller, H. E.; Sacher, J.; Kratzsch, J.; Luck, T.; Riedel-Heller, S.; Villringer, A.; Schroeter, M. L. Serum BDNF correlates with connectivity in the (pre)motor hub in the aging human brain--a resting-state fMRI pilot study. *Neurobiol Aging* **2016**, *38* (16), 181-187.
- (21) Gildea, H. K.; Liddelov, S. A. Mechanisms of astrocyte aging in reactivity and disease. *Molecular Neurodegeneration* **2025**, *20* (1), 21-32.
- (22) Habib, N.; McCabe, C.; Medina, S.; Varshavsky, M.; Kitsberg, D.; Dvir-Szternfeld, R.; Green, G.; Dionne, D.; Nguyen, L.; Marshall, J. L.; et al. Disease-associated astrocytes in Alzheimer's disease and aging. *Nature Neuroscience* **2020**, *23* (6), 701-706.
- (23) Ungerleider, K.; Beck, J.; Lissa, D.; Turnquist, C.; Horikawa, I.; Harris, B. T.; Harris, C. C. Astrocyte senescence and SASP in neurodegeneration: tau joins the loop. *Cell Cycle* **2021**, *20* (8), 752-764.
- (24) Alshaebi, F.; Sciortino, A.; Kaye, R. The role of glial cell senescence in Alzheimer's disease. *J Neurochem* **2025**, *169* (3), e70051.
- (25) Edler, M. K.; Mhatre-Winters, I.; Richardson, J. R. Microglia in aging and Alzheimer's disease: A comparative species review. *Cells* **2021**, *10* (5), 17-32.
- (26) Sams, E. C. Oligodendrocytes in the aging brain. *Neuronal Signal* **2021**, *5* (3), Ns20210008.
- (27) Kumar Nelson, V.; Jha, N. K.; Nuli, M. V.; Gupta, S.; Kanna, S.; Gahtani, R. M.; Hani, U.; Singh, A. K.; Abomughaid, M. M.; Abomughayedh, A. M.; et al. Unveiling the impact of aging on BBB and Alzheimer's disease: Factors and therapeutic implications. *Ageing Research Reviews* **2024**, *98* (6), 102224.
- (28) Andreone, B. J.; Larhammar, M.; Lewcock, J. W. Cell Death and Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2020**, *12* (2), 32-45.

- (29) Goel, P.; Chakrabarti, S.; Goel, K.; Bhutani, K.; Chopra, T.; Bali, S. Neuronal cell death mechanisms in Alzheimer's disease: An insight. *Front Mol Neurosci* **2022**, *15* (7), 76-90.
- (30) Wood, O. W. G.; Yeung, J. H. Y.; Faull, R. L. M.; Kwakowsky, A. EAAT2 as a therapeutic research target in Alzheimer's disease: A systematic review. *Front Neurosci* **2022**, *16*, 952096.
- (31) Lee, J. T.; Xu, J.; Lee, J. M.; Ku, G.; Han, X.; Yang, D. I.; Chen, S.; Hsu, C. Y. Amyloid-beta peptide induces oligodendrocyte death by activating the neutral sphingomyelinase-ceramide pathway. *J Cell Biol* **2004**, *164* (1), 123-131.
- (32) Kumari, S.; Dhapola, R.; Reddy, D. H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis* **2023**, *28* (7-8), 943-957.
- (33) Engidawork, E.; Gulesserian, T.; Seidl, R.; Cairns, N.; Lubec, G. Expression of apoptosis related proteins in brains of patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* **2001**, *303* (2), 79-82.
- (34) Nikolettou, V.; Markaki, M.; Palikaras, K.; Tavernarakis, N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1833* (12), 3448-3459.
- (35) Zhang, R.; Song, Y.; Su, X. Necroptosis and Alzheimer's Disease: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *J Alzheimers Dis* **2023**, *94* (1), 367-386.
- (36) Richard, R.; Mousa, S. Necroptosis in Alzheimer's disease: Potential therapeutic target. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2022**, *152* (5), 113203.
- (37) Koper, M. J.; Moonen, S.; Ronisz, A.; Ospitalieri, S.; Callaerts-Vegh, Z.; T'Syen, D.; Rabe, S.; Staufenbiel, M.; De Strooper, B.; Balusu, S.; et al. Inhibition of an Alzheimer's disease-associated form of necroptosis rescues neuronal death in mouse models. *Science Translational Medicine* **2024**, *16* (771), e5128.

- (38) Li, J.; Cao, F.; Yin, H.-l.; Huang, Z.-j.; Lin, Z.-t.; Mao, N.; Sun, B.; Wang, G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease* **2020**, *11* (2), 88-99.
- (39) Ma, H.; Dong, Y.; Chu, Y.; Guo, Y.; Li, L. The mechanisms of ferroptosis and its role in alzheimer's disease. *Front Mol Biosci* **2022**, *9* (10), 965064.
- (40) Gleason, A.; Bush, A. I. Iron and Ferroptosis as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* **2021**, *18* (1), 252-264.
- (41) Chen, L.; Dar, N. J.; Na, R.; McLane, K. D.; Yoo, K.; Han, X.; Ran, Q. Enhanced defense against ferroptosis ameliorates cognitive impairment and reduces neurodegeneration in 5xFAD mice. *Free Radic Biol Med* **2022**, *180* (8), 1-12.
- (42) Majerníková, N.; Marmolejo-Garza, A.; Salinas, C. S.; Luu, M. D. A.; Zhang, Y.; Trombetta-Lima, M.; Tomin, T.; Birner-Gruenberger, R.; Lehtonen, Š.; Koistinaho, J.; et al. The link between amyloid  $\beta$  and ferroptosis pathway in Alzheimer's disease progression. *Cell Death & Disease* **2024**, *15* (10), 782-796.
- (43) Wang, M.; Tang, G.; Zhou, C.; Guo, H.; Hu, Z.; Hu, Q.; Li, G. Revisiting the intersection of microglial activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease from the perspective of ferroptosis. *Chemico-Biological Interactions* **2023**, *375*, 110387.
- (44) Maimaiti, Y.; Su, T.; Zhang, Z.; Ma, L.; Zhang, Y.; Xu, H. NOX4-mediated astrocyte ferroptosis in Alzheimer's disease. *Cell Biosci* **2024**, *14* (1), 88-97.
- (45) Gutierre, R. C.; Rocha, P. R.; Graciani, A. L.; Coppi, A. A.; Arida, R. M. Tau, amyloid, iron, oligodendrocytes ferroptosis, and inflammaging in the hippocampal formation of aged rats submitted to an aerobic exercise program. *Brain Res* **2025**, *1850*, 149419.
- (46) Tang, T. Pyroptosis in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cell Mol Neurobiol* **2025**, *45* (1), 57-76.
- (47) Zhou, J.; Qiu, J.; Song, Y.; Liang, T.; Liu, S.; Ren, C.; Song, X.; Cui, L.; Sun, Y. Pyroptosis and degenerative diseases of the elderly. *Cell Death & Disease* **2023**, *14* (2), 94-107.

- (48) Tan, M. S.; Tan, L.; Jiang, T.; Zhu, X. C.; Wang, H. F.; Jia, C. D.; Yu, J. T. Amyloid- $\beta$  induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death & Disease* **2014**, *5* (8), e1382-e1382.
- (49) Moonen, S.; Koper, M. J.; Van Schoor, E.; Schaefferbeke, J. M.; Vandenberghe, R.; von Arnim, C. A. F.; Tousseyn, T.; De Strooper, B.; Thal, D. R. Pyroptosis in Alzheimer's disease: cell type-specific activation in microglia, astrocytes and neurons. *Acta Neuropathologica* **2023**, *145* (2), 175-195.
- (50) Hong, W.; Hu, C.; Wang, C.; Zhu, B.; Tian, M.; Qin, H. Effects of amyloid  $\beta$  (A $\beta$ )<sub>42</sub> and Gasdermin D on the progression of Alzheimer's disease in vitro and in vivo through the regulation of astrocyte pyroptosis. *Aging (Albany NY)* **2023**, *15* (21), 12209-12224.
- (51) Zheng, Z.-j.; Zhu, L.-z.; Qiu, H.; Zheng, W.-y.-x.; You, P.-t.; Chen, S.-h.; Hu, C.-l.; Huang, J.-r.; Zhou, Y.-j. Neferine inhibits BMECs pyroptosis and maintains blood-brain barrier integrity in ischemic stroke by triggering a cascade reaction of PGC-1 $\alpha$ . *Sci Rep* **2024**, *14* (1), 14438.
- (52) Li, Q.; Wang, Q.; Guan, H.; Zhou, Y.; Liu, L. Schisandrin inhibits NLRP1 inflammasome-mediated neuronal pyroptosis in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuropsychi Dis Treat* **2021**, *17* (1), 261-268.
- (53) Cheng, L.; Zhang, W. DJ-1 affects oxidative stress and pyroptosis in hippocampal neurons of Alzheimer's disease mouse model by regulating the Nrf2 pathway. *Exp Ther Med* **2021**, *21* (6), 557.
- (54) Nopparat, C.; Boontor, A.; Kutpruek, S.; Govitrapong, P. The role of melatonin in amyloid beta-induced inflammation mediated by inflammasome signaling in neuronal cell lines. *Sci Rep* **2023**, *13* (1), 17841.



# บทที่ 9

## เทคนิควิจัยสำหรับโรคอัลไซเมอร์

### บทนำ

โรคอัลไซเมอร์ เป็นภาวะสมองเสื่อมที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องตามโครงสร้างประชากรที่เข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ ความผิดปกติด้านการเรียนรู้และความจำ การทำงานเชิงบริหาร และพฤติกรรมที่เกิดขึ้นในโรคนี้นำส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว รวมถึงภาระด้านสังคมและเศรษฐกิจในระยะยาว แม้ว่าจะมีความพยายามพัฒนาแนวทางการรักษาเป็นเวลานาน แต่ต้นกำเนิดของกระบวนการเสื่อมและกลไกทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องยังคงเป็นประเด็นท้าทายสำหรับการศึกษาระดับสูงอย่างต่อเนื่อง

การศึกษาวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบันจึงไม่ได้จำกัดเฉพาะการสังเกตอาการในผู้ป่วยเท่านั้น แต่ต้องอาศัยการทำงานอย่างเป็นระบบตามลำดับขั้นตอนทางวิทยาศาสตร์ ตั้งแต่ระดับหลอดทดลอง (*in vitro*) ที่ช่วยอธิบายกลไกทางชีวโมเลกุลเชิงลึกได้ดี ไปจนถึงระดับสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ที่สะท้อนการทำงานของสมองในสภาวะแวดล้อมจริงของร่างกาย และขยายผลสู่การศึกษาในมนุษย์เชิงคลินิก (clinical research) เพื่อประเมินความหมายทางการรักษาและความสมเหตุสมผลในการนำไปประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติ

นอกจากนี้ การพัฒนาองค์ความรู้เกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ยังต้องพิจารณาทั้งเซลล์ประสาท เซลล์เกลีย และตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ซึ่งล้วนมีบทบาทร่วมกันในการคงสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมของสมอง ดังนั้น การสร้างแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ในแต่ละระดับจึงไม่เพียงสะท้อนภาพความเสื่อมของเซลล์ประสาทเพียงอย่างเดียว หากแต่ช่วยให้มองเห็นโครงข่ายการเปลี่ยนแปลงระหว่างเซลล์หลายชนิดที่สัมพันธ์ต่อการก่อโรค

ในบทนี้ จะนำเสนอหลักการพื้นฐานของแบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ทั้ง 3 ระดับ ได้แก่ ระดับหลอดทดลอง ระดับสัตว์ทดลอง และระดับคลินิก โดยในแต่ละระดับจะกล่าวถึงเซลล์ประสาท เซลล์เกลีย และตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง พร้อมระบุประโยชน์และแนวทางการนำไปประยุกต์ใช้ อย่างเป็นลำดับและครอบคลุม

## 1. แบบจำลองในหลอดทดลอง (*In vitro* models)

การศึกษาในหลอดทดลอง เป็นขั้นตอนพื้นฐานสำคัญในงานวิจัยโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากสามารถควบคุมสภาวะแวดล้อมและตัวแปรต่าง ๆ ได้อย่างเป็นระบบ ทำให้สามารถวิเคราะห์กลไกทางชีวโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์แต่ละชนิดได้อย่างเฉพาะเจาะจง การใช้แบบจำลองในระดับนี้จึงเหมาะสำหรับการศึกษากลไกในระดับลึก และการทดสอบสมมติฐานเบื้องต้นก่อนขยายสู่แบบจำลองที่ซับซ้อนมากขึ้น<sup>1</sup>

**ประโยชน์ของการใช้แบบจำลองในหลอดทดลอง ได้แก่**

- ◆ สามารถควบคุมตัวแปรที่เกี่ยวข้องได้อย่างแม่นยำ เช่น ความเข้มข้นของโปรตีนผิดปกติ ระดับของความเครียดออกซิเดชัน หรือปริมาณตัวกระตุ้น
- ◆ ช่วยแยกแยะบทบาทของเซลล์แต่ละชนิดในสมองได้อย่างชัดเจน เช่น เซลล์ประสาท แอสโตรไซต์ หรือไมโครเกลีย
- ◆ ใช้ทรัพยากรและเวลาในการทดลองน้อยกว่าแบบจำลองในสัตว์หรือการศึกษาในมนุษย์

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในหลอดทดลองมี **ข้อจำกัด** ที่ควรพิจารณา ได้แก่

- ◆ แบบจำลองมักไม่สามารถสะท้อนความซับซ้อนของสมองจริงได้ครบถ้วน โดยเฉพาะปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์หลายชนิดของเนื้อสมอง
- ◆ กลไกที่พบในระดับเซลล์อาจไม่ได้แปลผลโดยตรงในระดับสัตว์หรือระดับคลินิก หากไม่มีการตรวจสอบซ้ำในแบบจำลองที่สูงขึ้น
- ◆ แบบจำลองบางชนิด เช่น เซลล์สายพันธุ์หรือเซลล์ที่ผ่านการดัดแปลง อาจมีลักษณะแตกต่างจากเซลล์สมองธรรมชาติ

ด้วยเหตุนี้ การศึกษาระดับหลอดทดลองจึงควรถูกพิจารณาเป็น “ขั้นตอนแรก” ของการสร้างความรู้ โดยมีเป้าหมายหลักเพื่อ อธิบายกลไกสำคัญในระดับเซลล์และโมเลกุล และใช้เป็นฐานข้อมูลเพื่อคัดเลือกเงื่อนไขที่เหมาะสมต่อการทดสอบในระดับสัตว์ทดลองและการประเมินความหมายเชิงคลินิกในลำดับต่อไป

แบบจำลองในหลอดทดลองเป็นพื้นฐานสำคัญในการศึกษากลไกการเสื่อมของสมองในโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากสามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงทางชีวโมเลกุลและหน้าที่ของเซลล์ภายใต้สภาวะที่ควบคุมได้อย่างเป็นระบบ ก่อนการทดลอง นักวิจัยจำเป็นต้องพิจารณาเลือกใช้ชนิดของเซลล์ให้เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ตลอดจนกำหนดวิธีการจำลองโรคให้สอดคล้องกับคำถามวิจัยและสมมุติฐานที่ต้องการศึกษา เพื่อให้สามารถตีความผลลัพธ์ได้อย่างถูกต้องและมีความหมายเชิงชีววิทยา โดยรายละเอียดสามารถอธิบายได้ดังนี้

## 1.1 ประเภทของเซลล์ในหลอดทดลอง มี 3 ประเภท ได้แก่

### 1.1.1 เซลล์ปฐมภูมิ (Primary cell culture)

เซลล์ปฐมภูมิหมายถึง เซลล์ที่ได้มาจากการแยกออกจากเนื้อเยื่อสมองของสัตว์ทดลองหรือมนุษย์โดยตรง จึงคงคุณสมบัติทางสรีรวิทยา รูปแบบการทำงาน และสภาวะการสื่อสารสัญญาณที่ใกล้เคียงกับสมองตามธรรมชาติ การใช้เซลล์ปฐมภูมิเป็นประโยชน์ต่อการศึกษากลไกพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากช่วยลดปัจจัยแทรกซ้อนที่เกิดจากการดัดแปลงพันธุกรรมหรือการเปลี่ยนแปลงลักษณะการแบ่งตัวของเซลล์ อย่างไรก็ตามการเพาะเลี้ยงเซลล์ปฐมภูมิต้องอาศัยทักษะเฉพาะและมีช่วงเวลาการใช้งานจำกัด ทำให้ต้องวางแผนการทดลองอย่างรอบคอบ โดยเซลล์ปฐมภูมิในสมองที่นิยมศึกษา ได้แก่<sup>2</sup>

1) เซลล์ประสาทปฐมภูมิ (Primary neuron) มักแยกจากฮิปโปแคมปัสหรือเปลือกสมองของสัตว์ทดลองแรกเกิดหรือระยะตัวอ่อนในครรภ์ เซลล์ชนิดนี้มีโครงสร้างไซแนปส์และการนำสัญญาณไฟฟ้าที่ใกล้เคียงสมองจริง อย่างไรก็ตามเซลล์ประสาทไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้และมีอายุในการเพาะเลี้ยงอย่างจำกัด หากสภาวะเลี้ยงไม่เหมาะสม เซลล์จะเสื่อมสภาพหรือตอบสนองผิดปกติได้ง่าย

2) เซลล์แอสโตรไซต์ปฐมภูมิ (Primary astrocyte) มักแยกจากเปลือกสมองของสัตว์ทดลองแรกเกิด โดยทั่วไปเพาะเลี้ยงได้ง่ายกว่าเซลล์ประสาท มีความทนต่อการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อม และสามารถคงสภาพในงานเพาะเลี้ยงได้ยาวนานกว่า อย่างไรก็ตาม หากมีการรบกวนเชิงกลหรือสารกระตุ้นมากเกินไป แอสโตรไซต์อาจเข้าสู่ภาวะเปลี่ยนแปลงรูปแบบการทำงานได้ง่าย ทำให้ต้องควบคุมขั้นตอนการเพาะเลี้ยงให้สม่ำเสมอ

3) เซลล์ไมโครเกลียปฐมภูมิ (Primary microglia) มักแยกจากสมองทั้งก่อนของสัตว์ทดลองแรกเกิด โดยทั่วไปไมโครเกลียเพาะเลี้ยงได้ค่อนข้างยาก

เมื่อเทียบกับแอสโตรไซต์ เนื่องจากมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นสูงและสามารถเปลี่ยนสถานะการทำงานได้ง่ายแม้เพียงการเปลี่ยนอาหารเลี้ยงหรือการกระตุ้นทางกลเล็กน้อย ดังนั้น การศึกษาเซลล์ชนิดนี้จึงต้องดูแลอย่างระมัดระวังเพื่อให้เซลล์คงอยู่ในสภาวะปกติในระหว่างการทดลอง

#### 4) เซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ปฐมภูมิ (Primary oligodendrocyte)

มักแยกจากเซลล์ต้นกำเนิดของโอลิโกเดนโดรไซต์ (OPCs) ของสมองสัตว์ทดลองแรกเกิด ก่อนกระตุ้นให้พัฒนาเป็นโอลิโกเดนโดรไซต์เต็มวัย เซลล์ชนิดนี้ไวต่อสัญญาณการเจริญและการเปลี่ยนแปลง ทำให้ต้องควบคุมองค์ประกอบในอาหารเพาะเลี้ยงอย่างรัดกุม หากเงื่อนไขไม่เหมาะสม เซลล์จะหยุดพัฒนาและไม่สร้างไมอีลิน

#### 5) เซลล์บุโพรงหลอดเลือดสมองปฐมภูมิ (Primary brain endothelial cell)

มักแยกจากหลอดเลือดสมองขนาดเล็กของสัตว์ทดลองแรกเกิด ซึ่งเป็นเซลล์หลักของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง การเพาะเลี้ยงเซลล์ชนิดนี้ต้องรักษาระดับความแน่นของรอยต่อระหว่างเซลล์ (tight junction) ซึ่งไวต่อองค์ประกอบในอาหารเพาะเลี้ยงและแรงเชิงกล เช่น การไหลของของเหลว หากสภาวะไม่เหมาะสม เซลล์จะสูญเสียความแน่นของรอยต่อและไม่สามารถแสดงคุณสมบัติของตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองได้อย่างสมบูรณ์ อีกทั้งการเลี้ยงเซลล์ชนิดนี้จำเป็นต้องเลี้ยงควบคู่ (co-culture) กับแอสโตรไซต์ปฐมภูมิเพื่อช่วยรักษาคุณสมบัติทางสรีรวิทยาของเซลล์

#### 1.1.2 เซลล์สายพันธุ์หรือเซลล์ไลน์ (Cell line)

เซลล์สายพันธุ์หมายถึง เซลล์ที่สามารถแบ่งตัวได้อย่างต่อเนื่อง (immortalized cell) ภายใต้สภาวะการเพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง เซลล์เหล่านี้ถูกพัฒนาให้มีความคงที่ด้านการเจริญเติบโตและเพาะเลี้ยงได้ง่าย จึงเหมาะสำหรับการทดลองที่ต้องการปริมาณเซลล์มากและการทำซ้ำภายใต้เงื่อนไขเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ความสามารถในการแบ่งตัวต่อเนื่องของเซลล์สายพันธุ์มักเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือสภาวะภายในเซลล์ ทำให้คุณสมบัติบางประการแตกต่างจากเซลล์ที่พบในสมองตามธรรมชาติ การตีความผลลัพธ์จากเซลล์สายพันธุ์จึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบและเปรียบเทียบกับแบบจำลองอื่นร่วมด้วย โดยเซลล์สายพันธุ์ของสมองที่นิยมนำมาศึกษา ได้แก่<sup>3</sup>

#### 1) เซลล์ประสาทสายพันธุ์ (Neuronal cell lines) เช่น เซลล์ SH-SY5Y

และ SK-N-SH เป็นเซลล์ที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ประสาทของมนุษย์ ส่วนเซลล์ PC12 มีต้นกำเนิดจากต่อมหมวกไตของหนูแรท (rat) ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดลักษณะ

คล้ายเซลล์ประสาทได้ เซลล์กลุ่มนี้เพาะเลี้ยงง่ายและมีคุณสมบัติความเป็นเซลล์ประสาททั่วไปครบถ้วน จึงเหมาะสำหรับการศึกษากระบวนการทำงานพื้นฐานของเซลล์ประสาท อย่างไรก็ตาม การแสดงออกของยีนและลักษณะรูปร่างของเซลล์อาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อเพาะเลี้ยงเป็นเวลานาน หรือเมื่อความหนาแน่นของเซลล์ระหว่างการเพาะเลี้ยงไม่เหมาะสม

**2) เซลล์แอสโตรไซต์สายพันธุ์ (Astrocyte cell lines)** เช่น เซลล์ C6 มีต้นกำเนิดจากเซลล์แอสโตรไซต์ของหนูแรท ส่วน U373 มีต้นกำเนิดจากเซลล์ของมนุษย์ ทั้งสองสายพันธุ์เพาะเลี้ยงง่าย คงสภาพได้ดี และเหมาะต่อการศึกษาหน้าที่การทำงาน อย่างไรก็ตาม ระดับการแสดงออกของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเซลล์แอสโตรไซต์ เช่น GFAP (glial fibrillary acidic protein) อาจเปลี่ยนแปลงได้ตามจำนวนครั้งของการเพาะเลี้ยง (passage number) ทำให้จำเป็นต้องควบคุมจำนวนรอบการเพาะเลี้ยงก่อนนำมาทดลอง

**3) เซลล์ไมโครเกลียสายพันธุ์ (Microglia cell lines)** เช่น เซลล์ BV2 มีต้นกำเนิดจากไมโครเกลียของหนูเม้าส์ (mouse) เป็นเซลล์ที่เพาะเลี้ยงได้ง่ายและสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเจริญเติบโตได้สม่ำเสมอ จึงถูกใช้แพร่หลายในการศึกษาหน้าที่พื้นฐานของไมโครเกลีย อย่างไรก็ตาม เซลล์ BV2 ไม่ได้สะท้อนลักษณะทั้งหมดของไมโครเกลียตามธรรมชาติ การตรวจสอบซ้ำในเซลล์ปฐมภูมิจึงเป็นแนวทางที่เหมาะสมในลำดับต่อไป

**4) เซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์สายพันธุ์ (Oligodendrocyte cell lines)** เช่น เซลล์ OLN-93 และ เซลล์ CG4 มีต้นกำเนิดจากเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ของหนูแรท เซลล์กลุ่มนี้เหมาะสำหรับการศึกษาการพัฒนาและการเปลี่ยนแปลงของโอลิโกเดนโดรไซต์ เนื่องจากควบคุมสภาวะการเจริญได้ง่ายกว่าเซลล์ปฐมภูมิ อย่างไรก็ตาม เซลล์สายพันธุ์นี้อาจคงอยู่ในสถานะกึ่งพัฒนา (immature state) หากไม่มีกระบวนการกระตุ้นที่เหมาะสม ดังนั้น นักวิจัยจำเป็นต้องควบคุมปัจจัยการเจริญในการเพาะเลี้ยงอย่างระมัดระวังในการทดลอง

**5) เซลล์บุโพรงหลอดเลือดสมองสายพันธุ์ (Brain endothelial cell lines)** เช่น เซลล์ bEnd.3 มีต้นกำเนิดจากหนู และ hCMEC/D3 มีต้นกำเนิดจากมนุษย์ ทั้งสองชนิดสามารถสร้างการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ในงานเพาะเลี้ยงได้ จึงถูกใช้ในการจำลองเป็นตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง อย่างไรก็ตาม ความสามารถในการสร้างรอยต่อระหว่างเซลล์ (tight junction) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของตัวกั้น

ระหว่างเลือดกับสมอง อาจลดลงหากเพาะเลี้ยงผ่านจำนวนครั้งมากเกินไปหรือองค์ประกอบอาหารเลี้ยงไม่เหมาะสม ทำให้จำเป็นต้องตรวจสอบคุณสมบัตินี้เป็นระยะเมื่อใช้ในการทดลอง

### 1.1.3 เซลล์ต้นกำเนิดแบบชักนำ (induced pluripotent stem cells)

เซลล์ต้นกำเนิดชนิดชักนำ (induced pluripotent stem cells, iPSC) เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากร่างกาย เช่น เซลล์ผิวหนังหรือเซลล์เม็ดเลือด จากนั้นจะถูกชักนำให้พัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ของสมอง เช่น เซลล์ประสาท แอสโทรไซต์ ไมโครเกลีย หรือเซลล์บุโพรงหลอดเลือดสมอง เซลล์กลุ่มนี้มีจุดเด่นที่สำคัญ คือสามารถคงลักษณะทางพันธุกรรมของบุคคลที่เป็นแหล่งที่มาของเซลล์ ทำให้สามารถศึกษาความแตกต่างระหว่างบุคคลและความหลากหลายทางชีวภาพได้ดีมากกว่าสายพันธุ์เซลล์ทั่วไป

การเพาะเลี้ยงและชักนำให้ iPSC พัฒนาเป็นเซลล์ของสมองจำเป็นต้องควบคุมปัจจัยต่าง ๆ อย่างใกล้ชิด เช่น องค์ประกอบของอาหารเพาะเลี้ยง สารกระตุ้นและระยะเวลาของการเจริญพัฒนา โดยเซลล์ที่ได้จาก iPSC มักใช้เวลาหลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือนกว่าจะพัฒนาและเปลี่ยนแปลง (differentiation) เป็นเซลล์ที่มีรูปแบบและการทำงานใกล้เคียงกับเซลล์ในสมองจริง ทำให้กระบวนการนี้ต้องใช้ระยะเวลานานและความเชี่ยวชาญเฉพาะในการดูแลระหว่างการเพาะเลี้ยง

นอกจากนี้ การตรวจสอบคุณภาพของเซลล์ที่ได้จาก iPSC เป็นส่วนสำคัญ เช่น การตรวจการแสดงออกของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเฉพาะเซลล์แต่ละชนิด การทดสอบสัญญาณของเซลล์ และการประเมินความเสถียรของสภาวะทางชีววิทยา เพราะหากเซลล์พัฒนาไม่สมบูรณ์หรือยังคงลักษณะคล้ายเซลล์ต้นกำเนิดมากเกินไป อาจทำให้ผลการทดลองไม่สะท้อนคุณสมบัติของเซลล์เป้าหมายอย่างแท้จริง

แม้วิธีการใช้ iPSC จะมีความซับซ้อนและใช้เวลาในการเตรียมเซลล์ค่อนข้างมาก แต่ก็มิใช่ข้อได้เปรียบสำคัญคือสามารถสร้างแบบจำลองของระบบประสาทที่ใกล้เคียงกับร่างกายมนุษย์ได้ดี และสามารถศึกษาเซลล์หลายประเภทจากที่มาของพันธุกรรมเดียวกัน ทำให้เป็นเครื่องมือวิจัยที่มีบทบาทเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในงานประสาทวิทยาศาสตร์ร่วมสมัย <sup>4</sup>

ตาราง 9.1 ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ของสมองจากเซลล์ต้นกำเนิด<sup>5-7</sup>

ประเภทเซลล์	ตัวบ่งชี้	ความหมายโดยสรุป
เซลล์ประสาท (Neurons)	Tuj1 MAP2 NeuN	- Tuj1 และ MAP2 แสดงความเป็นเซลล์ประสาทและการสร้างโครงข่ายไซแนปส์ - NeuN บ่งชี้การเป็นเซลล์ประสาทที่เจริญเต็มที่
แอสโตรไซต์ (Astrocytes)	GFAP S100 $\beta$	- GFAP บ่งชี้โครงสร้างเส้นใยของแอสโตรไซต์ - S100 $\beta$ บ่งชี้การทำงานของแอสโตรไซต์
ไมโครเกลีย (Microglia)	Iba1 CD11b	- Iba1 เป็นตัวบ่งชี้เฉพาะของไมโครเกลีย - CD11b ใช้ยืนยันบทบาทด้านภูมิคุ้มกัน
โอลิโกเดนโดรไซต์ (Oligodendrocytes)	Olig2 MBP CNPase	- Olig2 เป็นตัวบ่งชี้เฉพาะโอลิโกเดนโดรไซต์ - MBP และ CNPase ใช้ยืนยันการสร้างปลอกไมอีลิน
เซลล์บุโพรงหลอดเลือดสมอง (Brain endothelial cells)	PECAM-1 Claudin-5 ZO-1	- PECAM-1 บ่งชี้ความเป็นเซลล์บุโพรงหลอดเลือด - Claudin-5 และ ZO-1 บ่งชี้ความสมบูรณ์ของรอยต่อระหว่างเซลล์ (tight junction)

## 1.2 แบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ในหลอดทดลอง (*In vitro* model of Alzheimer's disease)

การจำลองโรคอัลไซเมอร์ในระดับหลอดทดลองเป็นขั้นตอนสำคัญในการทำความเข้าใจการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต่าง ๆ ภายใต้ภาวะที่เกี่ยวข้อง โดยสามารถควบคุมตัวแปรได้อย่างแม่นยำและแยกศึกษาบทบาทขององค์ประกอบแต่ละชนิดได้อย่างเป็นระบบ การสร้างแบบจำลองในระดับนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อให้เซลล์ในงานเพาะเลี้ยงเกิดลักษณะบางประการที่คล้ายโรคอัลไซเมอร์ โดยวิธีการจำลองสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 แนวทางหลัก ได้แก่ การชักนำด้วยโมเลกุลที่จำเพาะและการปรับเปลี่ยนพันธุกรรม ดังนี้

### 1.2.1 การชักนำด้วยโมเลกุลที่จำเพาะ นิยมใช้โมเลกุลชักนำ ดังนี้

#### 1) การชักนำด้วยโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (amyloid-beta)

การใช้อะไมลอยด์ เบต้า ในรูปแบบสังเคราะห์ เป็นวิธีที่ใช้อย่างแพร่หลาย โดยการทดลองนิยมใช้โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในรูป  $AB_{1-42}$  ซึ่งมีความสามารถในการรวมตัวเป็นโอลิโกเมอร์สูง (oligomer) และมีความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาทอีกรูปแบบหนึ่ง คือ  $AB_{25-35}$  เป็นรูปแบบที่เสถียรและแสดงความเป็นพิษสูงกว่า พร้อมทั้งทำละลายได้ง่ายในหลอดทดลอง โดยก่อนทดลอง โปรตีนเหล่านี้จำเป็นต้อง

ถูกเตรียมให้อยู่ในสถานะที่เหมาะสม เช่น ในรูปโมโนเมอร์ (monomer) หรือ โอลิโกเมอร์ (oligomer) เพราะแต่ละสถานะให้ผลเชิงกลไกต่างกันอย่างชัดเจน เช่น รูปแบบโอลิโกเมอร์จะกระตุ้นความผิดปกติของไซแนปส์และการตายของเซลล์ได้เด่นชัดที่สุด ดังนั้น การควบคุมขั้นตอนการเตรียมโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า จึงเป็นปัจจัยสำคัญต่อความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์<sup>8,9</sup>

## 2) การชักนำด้วยโปรตีนเทา (Tau protein)

การชักนำด้วยโปรตีนเทา ใช้เพื่อศึกษากระบวนการแพร่กระจายของความผิดปกติของโปรตีนเทาระหว่างเซลล์ โดยการทดลองจะให้เทาในรูปโอลิโกเมอร์ (tau oligomer) และสังเกตว่าสามารถกระตุ้นให้โปรตีนเทาที่อยู่ภายในเซลล์เกิดการรวมตัวและฟอสโฟริเลชันเพิ่มขึ้นได้หรือไม่ วิธีนี้ช่วยชี้ให้เห็นว่าความผิดปกติของโปรตีนเทาไม่ได้เกิดเป็นจุด ๆ แต่สามารถแพร่ต่อไปในโครงข่ายสมอง โดยการประเมินผลมักอาศัยการตรวจระดับการฟอสโฟริเลชันของเทาที่ตำแหน่งสำคัญ เช่น Ser202/Thr205 ควบคู่กับการประเมินโครงสร้างไมโครทิวบูลและความสมบูรณ์ของโครงสร้างเซลล์ภายใน โดยการศึกษาในรูปแบบนี้มีน้อยและไม่ค่อยได้รับความนิยมน<sup>10</sup>

## 3) การชักนำด้วยสารกระตุ้นอื่นๆ

วิธีการนี้มุ่งปรับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการฟอสโฟริเลชัน การผลิตพลังงาน และสภาวะออกซิเดชันภายในเซลล์ เพื่อให้เซลล์แสดงสภาวะผิดปกติเพื่อสร้างอะไมลอยด์ เบต้า หรือโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันเกินปกติคล้ายพยาธิสภาพที่พบในสมองของผู้ป่วย

การชักนำความผิดปกติของโปรตีนเทาในหลอดทดลอง มักใช้โอคาไดคแอซิด (Okadaic acid) ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีนฟอสฟาเตสชนิด PP2A (protein phosphatase 2A) ที่ทำหน้าที่ตัดหมู่ฟอสเฟตออกจากโปรตีนเทา เมื่อ PP2A ถูกยับยั้ง โปรตีนเทาจึงถูกเติมหมู่ฟอสเฟตสะสมจนอยู่ในสภาวะฟอสโฟริเลชันเกินปกติได้ง่ายขึ้น (hyperphosphorylation tau) สารอีกชนิดที่ใช้อย่างแพร่หลายคือ ฟอर्सโคลิน (Forskolin) ซึ่งสามารถกระตุ้นโปรตีนไคเนสเอ (protein kinase A, PKA) นำไปสู่การเพิ่มการฟอสโฟริเลชันของโปรตีนเทา นอกจากนี้ การทำให้เซลล์ประสาทเกิดภาวะดีโพลาไรเซชัน (depolarization) ด้วยโพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) สามารถกระตุ้นโปรตีน p38 และ JNK ส่งผลให้โปรตีน

เทาเกิดการฟอสโฟริเลชันมากขึ้นและมีแนวโน้มรวมตัวเป็นก้อนภายในเซลล์ประสาทได้เช่นกัน<sup>11-14</sup>

การชักนำด้วยสารเคมีให้เกิดการสร้างและสังเคราะห์โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ภายในเซลล์ประสาท นิยมชักนำผ่านสภาวะความเครียดของไมโทคอนเดรีย และระบบการผลิตพลังงาน เช่น โซเดียมอะไซด์ (Sodium azide) หรือไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ มักถูกใช้เพื่อรบกวนการทำงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ระดับเรื้อรัง สภาวะนี้สามารถเปลี่ยนทิศทางการตัดโปรตีนอะไมลอยด์พรีเคอร์เซอร์ (amyloid precursor protein, APP) ไปสู่เส้นทางอะไมลอยด์เจนิค (amyloidogenic pathway) ซึ่งมีการทำงานร่วมกับ เอนไซม์เบต้า-ซีครีเทส ( $\beta$ -secretase, BACE1) และแกมมา-ซีครีเทส ( $\gamma$ -secretase) ส่งผลให้เซลล์ประสาทสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า มากขึ้น<sup>15, 16</sup>

### 1.2.2 การปรับเปลี่ยนพันธุกรรม

การปรับเปลี่ยนพันธุกรรมมีเป้าหมายเพื่อจำลองพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ ในระดับหลอดทดลองผ่านการตัดต่อยีน (gene) โดยอาศัยการปรับระดับการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และโปรตีนเทา การตัดต่อยีนในงานวิจัยประเภทนี้มักอาศัยเทคนิคการนำยีนเข้าสู่เซลล์ด้วยเวกเตอร์ (vector) เช่น ไวรัสอะดีโนแอสโซซิเอต (adeno-associated virus; AAV) หรือเลนติไวรัส (lentivirus) รวมถึงวิธีการส่งยีนด้วยพลาสมิดผ่านการทรานส์เฟกชัน (plasmid transfection) นอกจากนี้ การกดหรือเพิ่มการแสดงออกของยีน ยังสามารถทำได้ผ่านเทคนิค CRISPR/Cas9 หรือ RNA interference (siRNA/shRNA) ซึ่งให้ความจำเพาะในการควบคุมยีนสูงและสามารถติดตามผลกระทบต่อสมดุลของโปรตีนภายในเซลล์ได้อย่างเป็นระบบ

การตัดต่อยีนในระดับหลอดทดลองนิยมศึกษาในเซลล์ประสาทสายพันธุ์ เช่น เซลล์ SH-SY5Y หรือ SK-N-SH เนื่องจากเซลล์กลุ่มนี้สามารถรับการนำยีนด้วยไวรัสหรือพลาสมิดได้ดี และสามารถเพาะเลี้ยงให้มีจำนวนมากได้อย่างสม่ำเสมอ โดยการแสดงออกของยีน APP ที่กลายพันธุ์จะทำให้เซลล์ประสาทเพิ่มการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า ในขณะที่การแสดงออกของยีน PSEN1 หรือ PSEN2 ที่กลายพันธุ์ จะส่งผลให้เซลล์ประสาทสร้างอะไมลอยด์ เบต้า รูปแบบ  $A\beta_{1-42}$  มากขึ้น สำหรับการจำลองความผิดปกติของโปรตีนเทวมักใช้การกลายพันธุ์ของ MAPT(P301L) หรือ MAPT(P301S) ซึ่งทำให้โปรตีนเทามีแนวโน้มเกิดภาวะฟอสโฟริเลชันและรวมตัวเป็นก้อนผิดปกติ<sup>17-19</sup>

## 2. แบบจำลองในสัตว์ทดลอง (*In vivo/ Animal Models*)

การจำลองโรคอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลองเป็นขั้นตอนสำคัญที่ช่วยเชื่อมโยงผลการทดลองระดับหลอดทดลองกับสรีรวิทยาของสมองในสิ่งมีชีวิตจริง โดยสัตว์แต่ละชนิดมีระดับความซับซ้อนของระบบประสาทที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ระดับโมเลกุลไปจนถึงระดับพฤติกรรมและโครงข่ายประสาท การเลือกแบบจำลองจึงควรคำนึงถึงจุดประสงค์ของการศึกษา ความสอดคล้องกับพยาธิสภาพของโรค และข้อจำกัดด้านเวลา ค่าใช้จ่าย และความเหมาะสมเชิงจริยธรรม ดังนี้

**หนอนตัวกลม (*Caenorhabditis elegans*)** หนอน *C. elegans* มีระบบประสาทที่ประกอบด้วยเซลล์ประสาทเพียง 302 เซลล์ และมีจีโนมที่ปรับแต่งได้ง่าย ทำให้เหมาะสำหรับการศึกษากลไกพื้นฐานของการรวมตัวของโปรตีน เช่น อะไมลอยด์ เบต้า หรือโปรตีนเทา จุดเด่นคือสามารถสังเกตผลการแสดงออกของยีนได้ชัดเจน วัตถุประสงค์ของการศึกษา วัตถุประสงค์ของการศึกษา และใช้รอบการทดลองที่สั้น<sup>20</sup>

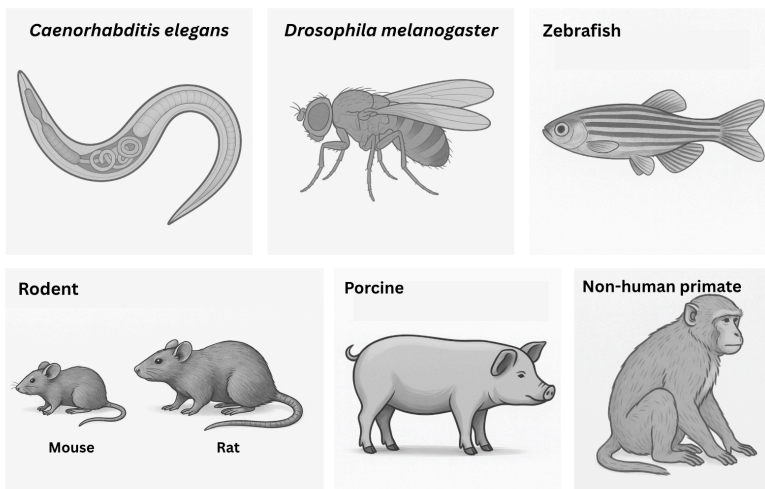
**แมลงวันผลไม้ (*Drosophila melanogaster*)** มีโครงสร้างระบบประสาทที่ซับซ้อนขึ้น และสามารถแสดงท่าทางการเรียนรู้ ความจำ หรือความบกพร่องด้านการเคลื่อนไหวได้ จึงเหมาะสำหรับศึกษาผลของการแสดงออกของโปรตีนผิดปกติ เช่น อะไมลอยด์ เบต้า หรือโปรตีนเทาที่ระดับที่สัมพันธ์กับพฤติกรรม อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างด้านโครงสร้างสมองและวงจรประสาทจากมนุษย์ยังคงมาก ทำให้ผลที่ได้ต้องถูกตรวจสอบซ้ำในสัตว์มีกระดูกสันหลัง<sup>21</sup>

**ปลาหมอสี (*Zebrafish*)** มีสมองและระบบประสาทที่พัฒนาใกล้เคียงสัตว์มีกระดูกสันหลัง อีกทั้งตัวอ่อนมีความโปร่งใส ทำให้สามารถติดตามพยาธิสภาพของสมอง เช่น การสะสมโปรตีนผิดปกติ หรือการเกิดความเครียดจากออกซิเดชันได้จากภาพสด (*in vivo* imaging) ซึ่งเป็นข้อได้เปรียบที่ทำให้ไม่ได้ในสัตว์บก อย่างไรก็ตาม รูปแบบสมองและลักษณะพฤติกรรมยังคงไม่เทียบเท่าสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม<sup>22</sup>

**สัตว์ฟันแทะ (Rodent)** โดยเฉพาะหนูเมาส์ (Mouse) และหนูแรท (Rat) เป็นแบบจำลองที่ถูกใช้มากที่สุดในการศึกษาพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากสมองมีวงจรประสาทคล้ายมนุษย์ ผลิตได้จำนวนมาก และสามารถศึกษาพฤติกรรมหรือความจำได้หลากหลาย อีกทั้งสามารถนำไปปรับเปลี่ยนพันธุกรรมให้สอดคล้องกับโรคอัลไซเมอร์ได้ง่าย โดยจุดเด่นของสัตว์กลุ่มนี้คือสามารถเชื่อมโยงระดับโมเลกุล-เซลล์-วงจรประสาท-พฤติกรรมได้ครบถ้วน อย่างไรก็ตามสัตว์ฟันแทะยังไม่เกิดพยาธิสภาพของโรคตามวัยเหมือนมนุษย์ ทำให้บางแบบจำลองอาจแสดงพยาธิสภาพเร็วเกินธรรมชาติ<sup>23</sup>

**หมูและลิง (porcine และ non-human primate)** หมูมีอัตราส่วนและรูปแบบรอยย่นของสมองใกล้เคียงมนุษย์ ทำให้เหมาะสำหรับการทดลองด้านภาพถ่ายสมอง เช่น การถ่ายภาพด้วย

เทคนิค MRI หรือ PET ส่วนลิงมีโครงสร้างวงจรประสาทและรูปแบบพฤติกรรมที่ใกล้เคียงมนุษย์มากที่สุด จึงเป็นแบบจำลองที่มีความหมายทางคลินิกสูงสุด อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย ระยะเวลาการทดลองที่ยาวนาน และประเด็นจริยธรรม ทำให้การใช้สัตว์กลุ่มนี้จำกัดเฉพาะการทดสอบในระดับสุดท้ายของงานวิจัย ก่อนเข้าสู่การทดลองในมนุษย์<sup>24</sup>



ภาพที่ 9.1 สัตว์ทดลองแต่ละชนิดสำหรับการศึกษาในโรคอัลไซเมอร์

## 2.1 แบบจำลองโรคอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาและแนวทางการรักษาโรคอัลไซเมอร์ แบบจำลองที่ถูกนำมาใช้มากที่สุดคือ สัตว์ฟันแทะ โดยเฉพาะหนูเมาส์ (mouse) และหนูแรท (rat) เนื่องจากมีโครงสร้างสมองและการทำงานของระบบประสาทที่สามารถเชื่อมโยงกับกระบวนการเรียนรู้และความจำได้ดี อีกทั้งยังสามารถดัดแปลงพันธุกรรมได้ง่าย มีรอบชีวิตสั้น ต้นทุนการดูแลต่ำ และมีเครื่องมือประเมินด้านพฤติกรรมและการทำงานของวงจรประสาทที่พัฒนาอย่างเป็นระบบ

นอกจากนี้ แบบจำลองในหนูยังช่วยให้สามารถติดตามความเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพได้ในหลายระดับ ตั้งแต่ระดับโมเลกุล ระดับเซลล์ จนถึงระดับพฤติกรรม ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาความเข้าใจลำดับขั้นของการเสื่อมในโรคอัลไซเมอร์อย่างต่อเนื่อง โดยการเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองเกิดลักษณะคล้ายโรคอัลไซเมอร์สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 แนวทางหลัก ได้แก่<sup>25-27</sup>

### 2.1.1 แบบจำลองด้วยการเปลี่ยนพันธุกรรม ได้แก่

1) APP/PS1แบบจำลองนี้พัฒนาจากการกลายพันธุ์ของยีน APP ร่วมกับยีน PSEN1 ทำให้มีการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า รูปแบบ  $A\beta_{1-42}$  ในระดับสูง

ร่วมกับโปรตีนเทาที่ผิดปกติในฮิบโปแคมปัสและเบลือกสมอง เหมาะสำหรับการศึกษาการก่อตัวของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และการเสื่อมของวงจรความจำ อย่างไรก็ตาม แบบจำลองนี้แสดงพยาธิสภาพของอะไมลอยด์ เบต้าเด่นชัดกว่าพยาธิสภาพของโปรตีนเทา

2) Tg2576 สายพันธุ์นี้แสดงการกลายพันธุ์ของยีน APP เพียงยีนเดียว ทำให้มีการสร้างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า เพียงอย่างเดียว โดยพยาธิสภาพจะเกิดช้ากว่าแบบจำลอง APP/PS1 จึงสะท้อนการดำเนินโรคที่ค่อยเป็นค่อยไปและสอดคล้องกับภาวะเสื่อมตามวัย เหมาะสำหรับการศึกษาลำดับการเสื่อมของไซแนปส์ในช่วงเริ่มต้นก่อนเกิดโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าหนาแน่น

3) 5xFAD แบบจำลองนี้ประกอบด้วยการกลายพันธุ์รวม 5 ตำแหน่งบนยีน APP และ PSEN1 ส่งผลให้มีการสร้าง  $A\beta_{1-42}$  ในระดับสูงและเกิดการสะสมของอะไมลอยด์ เบต้าอย่างรวดเร็วตั้งแต่อายุน้อย พร้อมการสูญเสียไซแนปส์และความผิดปกติของไมโทคอนเดรียที่เด่นชัด เหมาะสำหรับการศึกษาการเสื่อมของสมองระยะต้นและการคัดกรองสารต้านการสร้างอะไมลอยด์ เบต้า

4) Tau P301L / P301S แบบจำลองนี้แสดงการกลายพันธุ์ของยีน MAPT ทำให้โปรตีนเทาเกิดการฟอสโฟรีเลชันมากเกินไปและรวมตัวภายในเซลล์ประสาท ส่งผลให้โครงสร้างไมโครทิวบูลสูญเสียความมั่นคง การขนส่งภายในเซลล์บกพร่อง และเกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาท เหมาะสำหรับศึกษา กลไก tauopathy โดยตรง แต่ไม่แสดงพยาธิสภาพจากอะไมลอยด์

5) 3xTg-AD ประกอบด้วยการกลายพันธุ์ร่วมของ APP + PSEN1 + MAPT ทำให้เกิดทั้งโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า และการสะสมของโปรตีนเทาที่ผิดปกติ จึงสะท้อนพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ได้ครบที่สุด เหมาะสำหรับการศึกษาลำดับความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าและโปรตีนเทา แต่มีการแสดงพยาธิสภาพช้ากว่าแบบ 5xFAD

### 2.1.2 การชักนำพยาธิสภาพด้วยสารเคมีหรือโมเลกุลจำเพาะ (Chemically-induced Models)

แบบจำลองกลุ่มนี้อาศัยการให้สารเคมีหรือโมเลกุลชีวภาพที่มีผลต่อกระบวนการภายในสมองโดยตรงเพื่อชักนำให้เกิดพยาธิสภาพคล้ายโรคอัลไซเมอร์ การเหนี่ยวนำอาจเกิดจากการสะสมของโปรตีนผิดปกติภายในสมอง การเปลี่ยนแปลงสมดุลของเอนไซม์

ที่เกี่ยวข้องกับการฟอสโฟริเลชันของโปรตีนเทา หรือการเสื่อมของเซลล์ประสาทในระบบโคลิเนอร์จิกซึ่งเป็นระบบที่สำคัญต่อการเรียนรู้และความจำ สารที่ใช้เหี้ยนนำส่วนใหญ่ มักถูกฉีดเข้าช่องท้อง (intraperitoneal injection, IP) หรือการให้เข้าสู่หลอดเลือดดำ (intravenous injection, IV) แต่ในกรณีที่ต้องการจำลองพยาธิสภาพในพื้นที่เฉพาะของสมอง เช่น ฮิปโปแคมปัสหรือพรีพอนทัลคอร์เทกซ์ มักใช้เทคนิคการฉีดเข้าสมองโดยตรง (intracerebroventricular injection, ICV) หรือการฉีดแบบสเตอริโอแทกซิก (stereotaxic) ไปยังตำแหน่งเป้าหมายเฉพาะ เช่น บริเวณ CA1 ของฮิปโปแคมปัส ทำให้สามารถควบคุมตำแหน่งและระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพได้อย่างแม่นยำมากขึ้น

### 1) การชักนำให้เกิดการสะสมของโปรตีนผิดปกติ

แนวทางนี้อาศัยการทำให้อสมองเกิดความไม่สมดุลของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า หรือโปรตีนเทา ซึ่งถือเป็นจุดเริ่มต้นสำคัญของพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ ในกรณีของอะไมลอยด์ เบต้า นิยมใช้โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า รูปแบบ  $A\beta_{1-42}$  ซึ่งมีความสามารถในการรวมตัวเป็นโอลิโกเมอร์สูงและมีความเป็นพิษต่อไซแนปส์มากที่สุด หรือรูปแบบ  $A\beta_{25-35}$  ซึ่งเป็นรูปแบบที่เตรียมง่ายและแสดงความเป็นพิษสูงกว่า โดยก่อนให้โปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า แก่สัตว์ทดลอง มักต้องเตรียมโปรตีนเหล่านี้ให้อยู่ในสถานะโอลิโกเมอร์ สำหรับการฉีดมักใช้วิธี ICV หรือ stereotaxic โดยตรงไปยังฮิปโปแคมปัส เพื่อให้เกิดพยาธิสภาพแบบเฉพาะพื้นที่

ในทำนองเดียวกัน การชักนำความผิดปกติของโปรตีนเทาในสัตว์ทดลอง มักทำผ่านการปรับสมดุลเอนไซม์ภายในสมอง เช่น การให้ Okadaic acid หรือ Forskolin ซึ่งกระตุ้นให้โปรตีนเทามีแนวโน้มฟอสโฟริเลชันและรวมตัวเป็นก้อนภายในเซลล์มากขึ้น วิธีนี้สะท้อนกระบวนการเสื่อมของโครงสร้างไมโครทิวบูล และการลดลงของความมั่นคงของไซแนปส์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม การเหี้ยนนำด้วยสารประเภทนี้มีความรวดเร็วและเฉียบพลันกว่าการเกิดโรคจริงในมนุษย์ จึงเหมาะสำหรับการศึกษากลไกเฉพาะและจำเป็นต้องใช้ร่วมกับแบบจำลองระยะยาวเพื่อยืนยันความหมายเชิงพยาธิสรีรวิทยา

### 2) การชักนำให้เกิดการเสื่อมของระบบโคลิเนอร์จิก

แบบจำลองนี้เน้นที่การเสื่อมของเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก ซึ่งเป็นระบบที่มีบทบาทสำคัญต่อการเรียนรู้และการสร้างความจำระยะยาว วิธีที่ใช้แพร่หลายคือ การให้สาร 192 IgG-Saporin ซึ่งเป็นสารพิษที่จับจำเพาะต่อตัวรับของเซลล์ประสาท

โคลิเนอร์จิกและทำให้เซลล์ในระบบนี้เสื่อมลงอย่างค่อยเป็นค่อยไป ส่งผลให้ สัตว์ทดลองแสดงความบกพร่องของความจำและการเรียนรู้ใกล้เคียงกับผู้ป่วย อัลไซเมอร์ นอกจากนี้ ยังมีการใช้ไอบอเทนิค แอซิด (ibotenic acid) เพื่อทำให้เกิด ภาวะกระตุ้นเกินจากกลูตาเมต (excitotoxicity) ในฮิปโปแคมปัส โดยเฉพาะบริเวณ CA1 ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทและความบกพร่องด้านความจำ วิธีชักนำ แบบนี้สะท้อนผลลัพธ์เชิงการทำงานของวงจรประสาทได้ชัดเจน แต่ไม่ได้สร้างพยาธิสภาพของโปรตีนสะสม จึงเหมาะสำหรับการศึกษาการฟื้นฟูการทำงานของวงจร ประสาทหรือประสิทธิภาพของแนวทางการกระตุ้นการเรียนรู้ซ้ำมากกว่าการศึกษา เชิงโปรตีนวิทยา

### 3. การวิจัยเชิงคลินิกของโรคอัลไซเมอร์

การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาในโรคอัลไซเมอร์จำเป็นต้องดำเนินการอย่างเป็นลำดับขั้นตอน เพื่อให้มั่นใจว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้สะท้อนพยาธิสภาพของโรคจริงและเหมาะสมต่อสมมติฐานของ การทดลอง โดยทั่วไปจะเริ่มจาก **การคัดกรองพื้นฐานด้านประชากรศาสตร์** ได้แก่ ช่วงอายุ ประวัติการศึกษา ประวัติโรคประจำตัว และการใช้ยา เนื่องจากปัจจัยเหล่านี้มีผลโดยตรงต่อ การทำงานของสมองและการแปลผลลัพธ์เชิงพฤติกรรม ขึ้นต่อมาคือ **การทดสอบคัดกรองการรู้คิด** เช่น Mini-Mental State Examination (MMSE) หรือ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) เพื่อระบุความบกพร่องทางความจำและการทำงานเชิงบริหารเบื้องต้น หากผลการคัดกรองชี้ว่า มีความผิดปกติ จะมีการประเมินเชิงลึกด้วย **แบบทดสอบทางประสาทจิตวิทยาหลายรูปแบบ** เพื่อจำแนกว่าความบกพร่องเกิดในด้านใดเป็นหลัก เช่น ความจำเชิงเหตุการณ์ ภาษา หรือการมองเห็น เชิงพื้นที่ ซึ่งช่วยในการแยกความแตกต่างระหว่างโรคอัลไซเมอร์กับภาวะสมองเสื่อมชนิดอื่น

หลังจากการประเมินทางการรู้คิดแล้ว ผู้เข้าร่วมจะได้รับ **การตรวจเลือดและการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการพื้นฐาน** เพื่อตัดสาเหตุที่อาจเลียนแบบภาวะสมองเสื่อม เช่น ภาวะพร่องไทรอยด์ วิตามินบี 12 ต่ำ การติดเชื้อเรื้อรัง หรือผลข้างเคียงจากยาออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท การตัดปัจจัย เหล่านี้ออกเป็นขั้นตอนสำคัญเพื่อหลีกเลี่ยงการวินิจฉัยเกินจริง ต่อจากนั้น เป็นขั้นตอน **การตรวจ ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers)** ซึ่งถือเป็นหัวใจของเกณฑ์สมัยใหม่ในการแยกโรคอัลไซเมอร์ ออกจากความเสื่อมชนิดอื่น โดยอาจใช้การตรวจระดับโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (A $\beta$ 42/40 ratio) และโปรตีนเทาที่ฟอสโฟริเลชันผิดปกติ (p-tau181 หรือ p-tau217) จากน้ำหล่อสมองไขสันหลัง หรือในบางการศึกษาอาจใช้ **การตรวจจากเลือด** ซึ่งกำลังเป็นแนวโน้มใหม่ เนื่องจากมีความไม่รุกราน และเหมาะกับการติดตามในระยะยาว

เมื่อมีข้อมูลตัวบ่งชี้ทางชีวภาพแล้ว จะมีการประเมิน **ภาพสมองด้วยเทคนิค MRI** เพื่อดูการฝ่อลีบของโครงสร้างสำคัญ เช่น ฮิปโปแคมปัส หรือการบางของเปลือกสมอง (cortical thinning) และอาจพิจารณาการถ่ายภาพสมองด้วยเทคนิค **PET amyloid หรือ PET tau** เพื่อยืนยันการสะสมโปรตีนผิดปกติในสมองอย่างจำเพาะ ขั้นตอนนี้ช่วยแยกโรคอัลไซเมอร์ออกจากภาวะสมองเสื่อมที่มีพยาธิสภาพประเภทอื่น เช่น โรคสมองเสื่อมจากเลวีบอดี (Levy body dementia) หรือภาวะหลอดเลือดสมองเสื่อม (vascular dementia)

เมื่อข้อมูลทั้งหมดครบแล้ว ผู้เข้าร่วมจะถูกจัดกลุ่มตามระดับความก้าวหน้าของโรค ตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการ (preclinical AD) ระยะบกพร่องรู้คิดเล็กน้อยที่มีสาเหตุจากอัลไซเมอร์ (MCI due to AD) ไปจนถึงระยะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ (dementia due to AD) การจัดระดับความก้าวหน้าของโรคนี้มีความสำคัญต่อการเลือกตัวชี้วัดผลของการศึกษา เช่น หากศึกษาในระยะ MCI อาจประเมินการเปลี่ยนแปลงด้านความจำเชิงเหตุการณ์ แต่หากศึกษาในระยะสมองเสื่อม จะประเมินการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันและอาการพฤติกรรมร่วมด้วย

กล่าวโดยสรุป การคัดเลือกกลุ่มผู้เข้าร่วมสำหรับงานวิจัยในโรคอัลไซเมอร์จึงเป็นกระบวนการที่ต้องประสานข้อมูล อาการทางคลินิก ผลการทดสอบทางปัญญา ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ และภาพสมองเข้าด้วยกัน เพื่อให้มั่นใจว่าการแปลผลที่ได้มีความแม่นยำ เชื่อถือได้ และสะท้อนพยาธิสภาพของโรคอย่างแท้จริง<sup>28</sup>

#### 4. เทคนิคการทดสอบและการแปลผลในงานวิจัยโรคอัลไซเมอร์

การประเมินพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์จำเป็นต้องเลือกเทคนิคการทดสอบให้เหมาะสมกับระดับของแบบจำลองที่ใช้ ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง หรือในมนุษย์ เนื่องจากแต่ละระดับสะท้อนข้อมูลที่แตกต่างกัน ทั้งในเชิงกลไกระดับเซลล์ วงจรประสาท หรือการแสดงออกด้านพฤติกรรมและการรู้คิดในชีวิตจริง

การแปลผลจึงไม่ใช่เพียงการดูค่าตัวเลขหรือภาพผลการตรวจเท่านั้น แต่ต้องตีความว่าข้อมูลที่ได้ สะท้อนความเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพใด เกิดขึ้นในช่วงใดของกระบวนการเสื่อม และส่งผลต่อการทำงานของระบบประสาทอย่างไร การเข้าใจความหมายของข้อมูลในแต่ละเทคนิคจึงเป็นสิ่งสำคัญต่อการสรุปผลงานวิจัยได้อย่างถูกต้องและสอดคล้องกับคำถามเชิงวิทยาศาสตร์

รายละเอียดเบื้องต้นของเทคนิคและหลักการแปลผลในแต่ละระดับ สรุปได้ดังนี้

**4.1 การทดสอบในระดับเซลล์** มีเป้าหมายเพื่อทำความเข้าใจผลกระทบในระดับโมเลกุลและการตอบสนองของเซลล์แต่ละชนิดเชิงลึก โดยนิยมใช้เทคนิคการศึกษา ดังนี้

1) การประเมินระดับยีน ช่วยบ่งชี้ว่าความผิดปกติในโรคอัลไซเมอร์เริ่มเกิดขึ้นในระดับการควบคุมข้อมูลพันธุกรรมหรือไม่ โดยเทคนิคที่นิยม คือ

- ◆ เทคนิค RT-PCR (Reverse Transcription PCR) และ qPCR (Quantitative Real-time PCR) ใช้ตรวจและวัดระดับ mRNA ของยีนที่เกี่ยวข้อง เช่น APP, BACE1 และ MAPT เพื่อประเมินว่ามีการทำงานของยีนเพิ่มขึ้นหรือลดลงในเซลล์หรือไม่ การเพิ่มระดับ mRNA ของ APP หรือ BACE1 จะบ่งชี้การสร้างอะไมลอยด์ เบต้า ขณะที่การเปลี่ยนแปลง mRNA ของ MAPT จะสะท้อนแนวโน้มสู่ภาวะฟอสโฟรีเลชันของโปรตีนเทาที่ผิดปกติ<sup>29</sup>
- ◆ เทคนิค RNA-seq (RNA sequencing) ใช้สำหรับการประเมินระดับกว้างในหลายเส้นทางพร้อมกัน ซึ่งให้ข้อมูลเชิงระบบเกี่ยวกับสถานะของเซลล์ เช่น การอักเสบ ความเครียดออกซิเดชัน หรือการสูญเสียความสมบูรณ์ของไซแนปส์<sup>30</sup>

2) การประเมินระดับโปรตีน เช่น

- ◆ เทคนิค Western blot analysis สำหรับวัดปริมาณโปรตีนภายในเซลล์ เช่น APP, p-Tau, Synaptophysin, PSD-95 ว่าเพิ่มหรือลดลงเพียงใด<sup>8</sup>
- ◆ เทคนิค Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) สำหรับวัดปริมาณโปรตีนภายนอกเซลล์ว่าเพิ่มหรือลดลงเพียงใด<sup>31</sup>
- ◆ เทคนิค Immunofluorescence microscopy เพื่อดูการแสดงออกของโปรตีนภายในเซลล์ว่ามีการแสดงออกเพิ่มหรือลดลง ตำแหน่งของโปรตีนอยู่ตำแหน่งใด โดยแสดงในรูปแบบของภาพถ่าย ซึ่งไม่สามารถบอกปริมาณของโปรตีนได้เหมือนเทคนิค Western blot<sup>8</sup>

3) การประเมินภาวะออกซิเดชันและอนุมูลอิสระ

- ◆ เทคนิคการวัด DCFH-DA (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) หรือ DHE (dihydroethidium) staining สำหรับตรวจระดับอนุมูลอิสระ (ROS) ภายในเซลล์ ว่ามีปริมาณมากน้อยเพียงใด<sup>8</sup>
- ◆ เทคนิค TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) assay สำหรับวัด MDA (malondialdehyde) ซึ่งสะท้อนความเสียหายของเยื่อหุ้มเซลล์จากการเกิดลิพิดเพอรอกซิเดชัน (lipid peroxidation)<sup>32</sup>

#### 4) การประเมินการทำงานของไมโทคอนเดรีย

- ◆ เทคนิค JC-1 assay เพื่อตรวจศักย์ไฟฟ้าของเยื่อไมโทคอนเดรีย<sup>33</sup>
- ◆ เทคนิค ATP assay เพื่อประเมินความสามารถในการสร้างพลังงาน<sup>34</sup>

#### 5) การประเมินการอยู่รอดและการตายของเซลล์

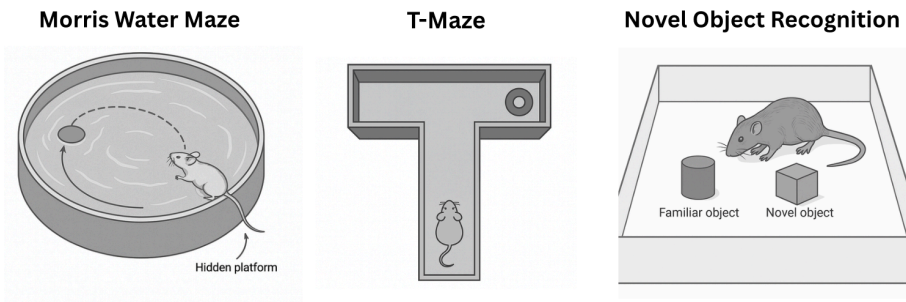
- ◆ เทคนิค MTT / WST-1 assay ใช้ประเมินความมีชีวิตของเซลล์จากทำงานของไมโทคอนเดรีย<sup>8</sup>
- ◆ เทคนิค Flow cytometry ใช้ประเมินการตายของเซลล์ โดยเฉพาะการตายแบบอะพอพโทซิส<sup>8</sup>
- ◆ เทคนิค Comet assay ใช้ประเมินการแตกของสายดีเอ็นเอของเซลล์<sup>35</sup>

4.2 การทดสอบในสัตว์ทดลอง มีเป้าหมายเพื่อเชื่อมโยงความผิดปกติระดับเซลล์เข้ากับผลลัพธ์เครือข่ายของสมอง โดยเฉพาะการประเมินสมองส่วนการเรียนรู้และความจำ โดยนิยมใช้เทคนิคการศึกษา ดังนี้

#### 1) แบบทดสอบความจำและพฤติกรรม<sup>36, 37</sup>

- ◆ เทคนิค Morris Water Maze (MWM) ใช้สำหรับประเมินความจำเชิงพื้นที่ (spatial memory) และการเรียนรู้เชิงพื้นที่ (spatial learning) ของสัตว์ทดลอง โดยให้สัตว์ว่ายน้ำในสระที่มีแท่นหลบซ่อน (hidden platform) ซึ่งอยู่ในตำแหน่งคงที่ การลดระยะเวลาในการค้นหาแท่นซ่อนในแต่ละวันสะท้อนถึงประสิทธิภาพการเรียนรู้ ส่วนการทดสอบความจำจะประเมินจากความสามารถในการจำตำแหน่งแท่นหลังการฝึก (probe trial) ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของความจำระยะสั้นและการทำงานของฮิปโปแคมปัสที่เกี่ยวข้องกับการเข้ารหัสและเรียกคืนข้อมูลเชิงพื้นที่
- ◆ เทคนิค Y-Maze หรือ T-Maze ใช้สำหรับประเมินความจำในการทำงาน (working memory) และความสามารถในการรับรู้สิ่งแวดล้อมใหม่ของสัตว์ทดลอง โดยอาศัยหลักการที่ว่าสัตว์จะมีแนวโน้มเลือกแขนของเขาวงกตที่ยังไม่เคยเข้าไปมาก่อน (spontaneous alternation behavior) อัตราการสลับแขนที่สูงสะท้อนถึงการทำงานของความจำระยะสั้นและการทำงานของฮิปโปแคมปัสที่ปกติ
- ◆ เทคนิค Novel Object Recognition (NOR) ใช้สำหรับประเมินความจำเชิงรับรู้ (recognition memory) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจำแนกความคุ้นเคย

ของวัตถุ โดยอาศัยหลักการที่ว่าสัตว์ทดลองจะใช้เวลาสำรวจวัตถุใหม่ (novel object) มากกว่าวัตถุเดิม (familiar object) การเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการสำรวจวัตถุใหม่สะท้อนถึงประสิทธิภาพของความจำเชิงรับรู้ ซึ่งขึ้นกับการทำงานของคอร์เทกซ์ส่วนขมับ (temporal cortex) และฮิปโปแคมปัส



ภาพที่ 9.2 แบบทดสอบความจำและพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง

## 2) การตรวจทางชีวโมเลกุลของสมอง<sup>38</sup>

- ◆ เทคนิคการตรวจเลือดหรือน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง เพื่อดูตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ เช่น  $AB_{1-42}$  หรือ p-Tau
- ◆ เทคนิค Immunohistochemistry staining เพื่อดูการสะสมของอะไมลอยด์เบต้า หรือโปรตีนเทาที่ผิดปกติในเนื้อเยื่อสมอง
- ◆ เทคนิค Golgi staining เพื่อประเมินลักษณะและจำนวนของเดนไดรติกสไปน์ (dendritic spine) ในเนื้อเยื่อสมอง
- ◆ เทคนิค Western blot analysis เพื่อวัดปริมาณโปรตีนภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้อง เช่น  $AB_{1-42}$  หรือ p-Tau
- ◆ เทคนิค ELISA เพื่อวัดปริมาณโปรตีนภายนอกเซลล์ที่เกี่ยวข้อง
- ◆ เทคนิค qPCR หรือ RT-PCR เพื่อศึกษาการแสดงออกของยีน
- ◆ เทคนิคโอมิกส์ (Omics technique) ครอบคลุมการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงระบบในระดับโมเลกุล เช่น จีโนมิกส์ (genomics), ทรานสคริปโตมิกส์ (transcriptomics), โปรตีโอมิกส์ (proteomics) และเมแทบอลิโอมิกส์ (metabolomics) ซึ่งช่วยให้เห็นภาพรวมของการเปลี่ยนแปลงทั้งระบบมากกว่าการประเมินโปรตีนหรือยีนเพียงตัวเดียว ตัวอย่างเช่น การวิเคราะห์

โปรตีนโอมิกส์สามารถระบุว่ามีโปรตีนใดเพิ่มขึ้นหรือลดลงในสมองที่มีพยาธิสภาพอัลไซเมอร์ ขณะที่เมแทบอลิโอมิกส์ช่วยตรวจความผิดปกติของเมแทบอลิซึมภายในเซลล์ เช่น กระบวนการสร้างพลังงานโดยไมโทคอนเดรีย ดังนั้น การแปลผลจากโอมิกส์จึงให้มุมมองแบบเครือข่าย (network-level) ที่ช่วยระบุเส้นทางชีวโมเลกุลที่เปลี่ยนแปลงพร้อมกัน ทำให้เข้าใจภาพรวมของกลไกโรคและค้นหาเป้าหมายการรักษาใหม่ได้อย่างเป็นระบบ

**4.3 การทดสอบเชิงคลินิกในมนุษย์** มีเป้าหมายเพื่อสะท้อนการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับพยาธิสภาพและผลลัพธ์ต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย

#### ตัวอย่างการทดสอบ

- ◆ **เทคนิคการตรวจน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง** เป็นวิธีมาตรฐานที่มีความจำเพาะสูง (high specificity) ต่อการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ หากพบว่าระดับของ A $\beta$ 1-42 ลดลง จะบ่งชี้ถึงการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้าในสมอง หรือระดับ p-Tau และ total Tau เพิ่มขึ้น จะบ่งชี้ถึงการเสื่อมของเซลล์ประสาทและการเกิดนิวโรไฟบริลลารี แทงเกิ้ลส์ (neurofibrillary tangles)
- ◆ **เทคนิคการตรวจเลือด** เป็นเทคนิคสมัยใหม่ที่พัฒนาเพื่อใช้แทนการตรวจน้ำหล่อสมองและไขสันหลังซึ่งมีความเจ็บปวดน้อยกว่าและเหมาะสำหรับการคัดกรองเบื้องต้นในประชากรทั่วไป ตัวบ่งชี้สำคัญประกอบด้วยสัดส่วนโปรตีนอะไมลอยด์ เบต้า (plasma A $\beta$ <sub>42</sub>/A $\beta$ <sub>40</sub> ratio) ที่สะท้อนการสะสมของอะไมลอยด์ในสมอง หรือโปรตีนเทาที่ผิดปกติ (p-Tau181, p-Tau217, p-Tau231) ซึ่งสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของโปรตีนเทา หรือ NFL (neurofilament light chain) ตัวบ่งชี้การเสื่อมของแอกซอน ทั้งหมดนี้สามารถบ่งชี้พยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียความจำและการทำงานทางสติปัญญาในโรคอัลไซเมอร์
- ◆ **เทคนิคการถ่ายภาพสมอง Magnetic resonance imaging (MRI)** เพื่อบ่งชี้การเปลี่ยนแปลงปริมาตรของสมอง เช่น มีการฝ่อของสมองหรือไม่<sup>39</sup>

- ◆ เทคนิคการถ่ายภาพสมอง Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) เพื่อบ่งชี้ภาวะการลดลงของการเผาผลาญกลูโคสในสมอง<sup>40</sup>
- ◆ เทคนิคการถ่ายภาพสมอง PET-amyloid / PET-tau เพื่อระบุตำแหน่งการสะสมโปรตีนผิดปกติโดยตรง<sup>41</sup>
- ◆ เทคนิคโอมิกส์ (Omics technique) ช่วยให้เห็นภาพรวมของการเปลี่ยนแปลงทั้งระบบด้วยการติดตามโมเลกุลต่าง ๆ<sup>42</sup>
- ◆ แบบประเมินผู้ป่วย MoCA / MMSE / ADAS-Cog เพื่อประเมินระดับการเสื่อมการรู้คิดในชีวิตจริง<sup>43</sup>

ตาราง 9.2 ตารางเปรียบเทียบการวิจัยในแต่ละระดับของโรคอัลไซเมอร์

ระดับ	จุดประสงค์	ตัวอย่างแบบจำลอง	ข้อดี	ข้อจำกัด
หลอดทดลอง ( <i>In vitro</i> )	ศึกษากลไกระดับเซลล์และโมเลกุล	- เซลล์ปฐมภูมิ (primary cell) - เซลล์สายพันธุ์ (cell line) - เซลล์ iPSC	- ควบคุมตัวแปรได้แม่นยำ - ใช้เวลาและทรัพยากรน้อย - แยกบทบาทของเซลล์ได้เฉพาะเจาะจง	- ไม่สะท้อนความซับซ้อนของสมอง - เซลล์อาจสูญเสียคุณสมบัติเดิมเมื่อเพาะเลี้ยงนาน
สัตว์ทดลอง ( <i>In vivo</i> )	ศึกษาพยาธิสภาพการทำงานของวงจรประสาทและพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับความจำ	- แบบจำลองพันธุกรรม เช่น APP/PS1 - แบบจำลองเหนี่ยวนำด้วยสารเคมี เช่น Okadaic acid, A $\beta$ <sub>1-42</sub>	- สะท้อนโครงสร้างและการทำงานของสมองจริง - ประเมินพฤติกรรม การเรียนรู้ และ ความจำได้	- พยาธิสภาพเกิดเร็วและรุนแรงกว่ามนุษย์ - มีความแตกต่างทางสายพันธุ์ - ใช้เวลานาน มีค่าใช้จ่าย และ ประเด็นด้านจริยธรรม
คลินิก (Clinical research)	ประเมินพยาธิสภาพ และ เชื่อมโยงข้อมูลชีวภาพกับอาการทางคลินิก	มนุษย์ที่ผ่านกระบวนการคัดกรอง - การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ - การถ่ายภาพสมอง	- สะท้อนพยาธิสภาพและอาการในชีวิตจริง - ช่วยพัฒนามาตรฐานการวินิจฉัยและการรักษา	- ควบคุมตัวแปรได้ยาก - ค่าใช้จ่ายและเวลาสูง - ข้อจำกัดด้านจริยธรรม

## บทสรุป

การวิจัยโรคอัลไซเมอร์จำเป็นต้องอาศัยแบบจำลองและเทคนิคการทดสอบหลายระดับ เนื่องจากพยาธิสภาพของโรคมีความซับซ้อน ครอบคลุมทั้งระดับโมเลกุล เซลล์ โครงข่ายประสาท พฤติกรรม และการแสดงออกทางคลินิกในมนุษย์ ไม่มีแบบจำลองใดเพียงอย่างเดียวที่สะท้อนโรคได้ครบถ้วน ดังนั้น การเลือกแบบจำลองจึงต้องสัมพันธ์กับ “คำถามวิจัย” ที่ต้องการตอบเป็นสำคัญ

แบบจำลองในหลอดทดลอง เหมาะสำหรับการศึกษากลไกเชิงลึกภายในเซลล์ เช่น การสะสมของโปรตีนผิดปกติ ภาวะความเครียดออกซิเดชัน และความเสื่อมของออร์แกเนลล์ โดยจุดเด่นคือสามารถควบคุมตัวแปรได้อย่างแม่นยำ ทำให้การตีความเชิงกลไกชัดเจน อย่างไรก็ตาม แบบจำลองนี้ยังไม่สามารถสะท้อนความซับซ้อนของโครงข่ายประสาทและปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ในสมองจริงได้อย่างครบถ้วน

แบบจำลองในสัตว์ทดลองโดยเฉพาะหนูทดลอง ช่วยเชื่อมโยงกลไกระดับเซลล์กับผลลัพธ์ระดับวงจรประสาทและพฤติกรรม เช่น ความจำและการเรียนรู้ ซึ่งเป็นแก่นสำคัญของโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตาม การแปลผลต้องคำนึงถึงความแตกต่างด้านวิวัฒนาการและสายพันธุ์

การศึกษาในระดับคลินิกของมนุษย์จึงมีบทบาทในการยืนยันความหมายทางชีววิทยาและผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตจริง ผ่านการใช้ตัวบ่งชี้ชีวภาพ การตรวจสอบด้วยภาพถ่ายเชิงประสาท และแบบประเมินความรู้คิด แม้จะไม่สามารถควบคุมตัวแปรได้เหมือนแบบจำลองในห้องปฏิบัติการ แต่เป็นระดับที่สะท้อนโรคได้แท้จริงที่สุด

นอกจากการเลือกแบบจำลองแล้ว การเลือกเทคนิคการทดสอบและการแปลผลก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน เพราะเทคนิคแต่ละชนิดให้ข้อมูลในมิติที่ต่างกัน เช่น การวัดระดับโปรตีนสะท้อนพยาธิสภาพภายในเซลล์ การวิเคราะห์พฤติกรรมสะท้อนผลลัพธ์ต่อวงจรประสาท และการตรวจภาพสมองในมนุษย์สะท้อนผลต่อโครงสร้างและการทำงานโดยรวม หากเลือกเทคนิคไม่ตรงกับระดับของคำถามวิจัย เช่น ใช้เพียงการตรวจความมีชีวิตของเซลล์เพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงของไซแนปส์ หรือใช้เฉพาะแบบประเมินความรู้คิดโดยไม่ตรวจตัวบ่งชี้ชีวภาพ ก็อาจนำไปสู่การตีความที่ไม่สอดคล้องหรือไม่เพียงพอต่อการอธิบายกลไกของโรคได้อย่างถูกต้อง

ดังนั้น การทำวิจัยโรคอัลไซเมอร์อย่างมีประสิทธิภาพต้องอาศัยการจับคู่แบบจำลองที่เหมาะสมกับเทคนิคการประเมินผลที่ตรงประเด็น โดยคำนึงถึงระดับของคำถามทางชีววิทยาและผลลัพธ์ที่ต้องการอธิบายเป็นหลัก เพื่อให้เกิดความเข้าใจโรคอัลไซเมอร์และต่อยอดสู่การพัฒนาการรักษาและการป้องกันที่แม่นยำยิ่งขึ้น

## คำถามท้ายบท

- ข้อใดต่อไปนี้เป็นจุดประสงค์หลักของการใช้แบบจำลองในหลอดทดลอง
  - ควบคุมตัวแปร
  - ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับกลไกภายในเซลล์
  - ประเมินผลของโปรตีนอะไมลอยด์และเทาต่อการคงรูปของไซแนปส์
  - ทำความเข้าใจการตอบสนองทางชีวเคมีของเซลล์แต่ละชนิดเชิงลึก
- ข้อใดคือหลักการสำคัญของการใช้แบบจำลองในสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาโรคอัลไซเมอร์
  - ตรวจพฤติกรรม
  - เชื่อมโยงระดับเซลล์กับพฤติกรรม
  - ประเมินการทำงานของวงจรสมองที่เกี่ยวข้องกับความจำ
  - สะท้อนความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล-พฤติกรรม
- ข้อใดคือข้อจำกัดสำคัญของแบบจำลองหนูที่ตัดต่อยีน APP และ PSEN
  - พยาธิสภาพเกิดเร็ว
  - สร้างอะไมลอยด์มากเกินไป
  - ไม่สะท้อนโรคอัลไซเมอร์ชนิดเกิดตามวัย (sporadic AD)
  - การสะสมของอะไมลอยด์ เบต้า เกิดชัดเจนแต่ไม่สะท้อนพลวัตของโรคในมนุษย์ทั้งหมด
- ข้อใดต่อไปนี้เป็นประโยชน์ของไมโทคอนเดรียในระดับเซลล์
  - JC-1
  - ATP assay เพื่อประเมินการสร้างพลังงาน
  - การวัด MDA เพื่อประเมินการเกิด lipid peroxidation
  - การตรวจศักยภาพเยื่อไมโทคอนเดรียร่วมกับปริมาณ ATP และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแบ่งและหลอมรวมของไมโทคอนเดรีย
- ข้อใดต่อไปนี้เป็นข้อสันนิษฐานการประเมินเชิงคลินิกของโรคอัลไซเมอร์ได้ถูกต้องที่สุด
  - MMSE
  - MoCA ตรวจพบความเสื่อมเริ่มต้นได้ไวกว่า MMSE
  - PET-amyloid ใช้ตรวจการสะสมโปรตีนผิดปกติในสมอง
  - การแปลผลเชิงคลินิกต้องพิจารณาร่วมระหว่างผลตัวชี้วัดชีวภาพในน้ำไขสันหลังหรือเลือด การตรวจสมองด้วยการถ่ายภาพเชิงประสาท และผลประเมินการรู้คิด

เฉลย: 1:ง ; 2:ง ; 3ค ; 4:ง ; 5:ง

## บรรณานุกรม

- (1) Blaikie, L.; Kay, G.; Maciel, P.; Kong Thoo Lin, P. Experimental modelling of Alzheimer's disease for therapeutic screening. *Eur J Med Chem Rep* **2022**, *5* (1), 100044.
- (2) Aggarwal, A.; Mendoza-Mari, Y.; Aggarwal, A.; Agrawal, D. K. Isolation of primary brain cells: challenges and solutions. *Arch Clin Biomed Res* **2025**, *9* (4), 286-296.
- (3) Kshirsagar, S.; Islam, M. A.; Reddy, A. P.; Reddy, P. H. Cell culture research in aging and Alzheimer's disease: The strategic use/reuse of untreated controls and savings people's tax dollars. *J Alzheimers Dis Rep* **2025**, *9* (2), 254248.
- (4) Lee, C.; Willerth, S. M.; Nygaard, H. B. The use of patient-derived induced pluripotent stem cells for Alzheimer's disease modeling. *Prog Neurobiol* **2020**, *192* (8), 101804.
- (5) McKinney, C. E. Using induced pluripotent stem cells derived neurons to model brain diseases. *Neural Regen Res* **2017**, *12* (7), 1062-1067.
- (6) Stöberl, N.; Maguire, E.; Salis, E.; Shaw, B.; Hall-Roberts, H. Human iPSC-derived glia models for the study of neuroinflammation. *J Neuroinflammation* **2023**, *20* (1), 231-246.
- (7) Tomov, M. L.; O'Neil, A.; Abbasi, H. S.; Cimini, B. A.; Carpenter, A. E.; Rubin, L. L.; Bathe, M. Resolving cell state in iPSC-derived human neural samples with multiplexed fluorescence imaging. *Commun Biol* **2021**, *4* (1), 786-798.
- (8) **Jumnongprakhon, P.**; Chokchaisiri, R.; Thummayot, S.; Suksamrarn, A.; Tocharus, C.; Tocharus, J. 5,6,7,4'-Tetramethoxyflavanone attenuates NADPH oxidase 1/4 and promotes sirtuin-1 to inhibit cell stress, senescence and apoptosis in A $\beta$ 25-35-mediated SK-N-SH dysfunction. *Excli j* **2021**, *20* (3), 1346-1362.
- (9) Apiraksattayakul, S.; Pingaew, R.; Prachayasittikul, V.; Ruankham, W.; Tantimongcolwat, T.; Prachayasittikul, V.; Prachayasittikul, S.; Phopin, K. Neuroprotective potential of aminonaphthoquinone derivatives against amyloid beta-induced neuronal cell death through modulation of SIRT1 and BACE1. *Neurochem Res* **2024**, *50* (1):50-68.

- (10) Sengupta, U.; Kaye, R. Tau oligomers as pathogenic seeds: preparation, characterization, and propagation *in vitro* and *in vivo*. in *tau protein: Methods and protocols*, Smet-Nocca, C. Ed.; Springer US, **2024**, pp 147-183.
- (11) Zhang, Z.; Simpkins, J. W. An okadaic acid-induced model of tauopathy and cognitive deficiency. *Brain Res* **2010**, *1359* (7), 233-246.
- (12) Wang, H.-H.; Li, Y.; Li, A.; Yan, F.; Li, Z.-L.; Liu, Z.-Y.; Zhang, L.; Zhang, J.; Dong, W.-R.; Zhang, L. Forskolin induces hyperphosphorylation of tau accompanied by cell cycle reactivation in primary hippocampal neurons. *Mol Neurobiol* **2018**, *55* (1), 696-706.
- (13) Guo, X.; Wu, X.; Ren, L.; Liu, G.; Li, L. Epigenetic mechanisms of amyloid- $\beta$  production in anisomycin-treated SH-SY5Y cells. *Neurosci* **2011**, *194*, 272-281.
- (14) Coles, B.; Wilton, L. A. K.; Good, M.; Chapman, P. F.; Wann, K. T. Potassium channels in hippocampal neurones are absent in a transgenic but not in a chemical model of Alzheimer's disease. *Brain Res* **2008**, *1190*, 1-14.
- (15) Gao, C.; Chang, P.; Yang, L.; Wang, Y.; Zhu, S.; Shan, H.; Zhang, M.; Tao, L. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on sodium azide-induced oxidative stress in PC12 cells. *Int J Mol Med* **2018**, *41* (1), 242-250.
- (16) Yang, J.; Ju, B.; Yan, Y.; Xu, H.; Wu, S.; Zhu, D.; Cao, D.; Hu, J. Neuroprotective effects of phenylethanoid glycosides in an *in vitro* model of Alzheimer's disease. *Exp Ther Med* **2017**, *13* (5), 2423-2428.
- (17) Sierant, M.; Kubiak, K.; Kazmierczak-Baranska, J.; Warashina, M.; Kuwabara, T.; Nawrot, B. Evaluation of BACE1 Silencing in Cellular Models. *Int J Alzheimers Dis* **2009**, *2009* (1), 231-242.
- (18) Sharma, N. S.; Karan, A.; Lee, D.; Yan, Z.; Xie, J. Advances in Modeling Alzheimer's Disease In Vitro. *Adv NanoBiomed Res* **2021**, *1* (12), 2100097.
- (19) Moore, C. B.; Guthrie, E. H.; Huang, M. T.; Taxman, D. J. Short hairpin RNA (shRNA): design, delivery, and assessment of gene knockdown. *Methods Mol Biol* **2010**, *629* (1), 141-158.

- (20) Alvarez, J.; Alvarez-Illera, P.; Santo-Domingo, J.; Fonteriz, R. I.; Montero, M. Modeling Alzheimer's disease in *Caenorhabditis elegans*. *Biomedicines* **2022**, *10* (2), 65-81.
- (21) Chakraborty, R.; Vepuri, V.; Mhatre, S. D.; Paddock, B. E.; Miller, S.; Michelson, S. J.; Delvadia, R.; Desai, A.; Vinokur, M.; Melicharek, D. J.; et al. Characterization of a *Drosophila* Alzheimer's disease model: pharmacological rescue of cognitive defects. *PLOS ONE* **2011**, *6* (6), e20799.
- (22) Newman, M.; Ebrahimie, E.; Lardelli, M. Using the zebrafish model for Alzheimer's disease research. *Front Genet* **2014**, *5* (3), 189-203.
- (23) Singhaarachchi, P. H.; Antal, P.; Calon, F.; Culmsee, C.; Delpech, J.-C.; Feldotto, M.; Geertsema, J.; Hoeksema, E. E.; Korosi, A.; Layé, S.; et al. Rodent models of Alzheimer's disease: Critical analysis of current hypotheses and pathways for future research. *Prog Neurobiol* **2025**, *252* (9), 102821.
- (24) Joho, D.; Sato, K.; Kumita, W.; Saido, T. C.; Sasaki, E.; Sasaguri, H. Advances in non-human primate models for Alzheimer's disease research. *Neurosci Res* **2025**, *10* (1), 104984.
- (25) Drummond, E.; Wisniewski, T. Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol* **2017**, *133* (2), 155-175.
- (26) de Sousa, A. A.; Rigby Dames, B. A.; Graff, E. C.; Mohamedel Hassan, R.; Vassilopoulos, T.; Charvet, C. J. Going beyond established model systems of Alzheimer's disease: companion animals provide novel insights into the neurobiology of aging. *Commun Biol* **2023**, *6* (1), 655-670.
- (27) Akhtar, A.; Gupta, S. M.; Dwivedi, S.; Kumar, D.; Shaikh, M. F.; Negi, A. Preclinical models for Alzheimer's disease: past, present, and future approaches. *ACS Omega* **2022**, *7* (51), 47504-47517.
- (28) Atri, A.; Dickerson, B. C.; Clevenger, C.; Karlawish, J.; Knopman, D.; Lin, P. J.; Norman, M.; Onyike, C.; Sano, M.; Scanland, S.; et al. Alzheimer's association clinical practice guideline for the diagnostic evaluation, testing, counseling, and disclosure of suspected Alzheimer's disease and related disorders (DETeCD-ADRD): Executive summary of recommendations for primary care. *Alzheimers Dement* **2025**, *21* (6), e14333.

- (29) Roselli, S.; Satir, T.M.; Camacho, R.; Fruhwürth, S.; Bergström, P.; Zetterberg, H.; et al. APP-BACE1 interaction and intracellular localization regulate A $\beta$  production in iPSD-derived cortical neurons. *Cell Molec Neurobiol* **2023**, *43* (7), 3653-3668.
- (30) Zhou, J.; Singh, N.; Galske, J.; Hudobenko, J.; Hu, X.; Yan, R. BACE1 regulates expression of Clusterin in astrocytes for enhancing clearance of  $\beta$ -amyloid peptides. *Mol Neurodegen* **2023**, *18* (1), 31-45.
- (31) Pellicanò, M.; Bulati, M.; Buffa, S.; Barbagallo, M.; Di Prima, A.; Misiano, G.; Picone, P.; Di Carlo, M.; Nuzzo, D.; Candore, G.; et al. Systemic Immune responses in Alzheimer's disease: in vitro mononuclear cell activation and cytokine production. *J Alzheimer's Dis* **2010**, *21* (1), 181-192.
- (32) Kawamoto, E. M.; Munhoz, C. D.; Glezer, I.; Bahia, V. S.; Caramelli, P.; Nitrini, R.; Gorjão, R.; Curi, R.; Scavone, C.; Marcourakis, T. Oxidative state in platelets and erythrocytes in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **2005**, *26* (6), 857-864.
- (33) Badshah, H.; Kim, T. H.; Kim, M. O. Protective effects of Anthocyanins against Amyloid beta-induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro*. *Neurochem Inter* **2015**, *80* (12), 51-59.
- (34) Coskuner, O.; Murray, I. V. J. Adenosine Triphosphate (ATP) Reduces Amyloid- $\beta$  Protein Misfolding in vitro. *J Alzheimer's Dis* **2014**, *41* (2), 561-574.
- (35) Møller, P.; Stopper, H.; Collins, A. R. Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions. *Mutagenesis* **2020**, *35* (1), 5-18.
- (36) Stover, K. R.; Campbell, M. A.; Van Winssen, C. M.; Brown, R. E. Early detection of cognitive deficits in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* **2015**, *289* (3), 29-38.
- (37) Hadzibegovic, S.; Bontempi, B.; Nicole, O. A novel Y-maze paradigm with enhanced sensitivity to subtle spatial recognition memory impairments in mice. *BMC Methods* **2025**, *2* (1), 22-31.

- (38) Liu, Y.-l.; Xu, S.; Xu, X.; Tang, Y.; Shao, J.; Chen, J.; Li, Y.-g. Integrating network pharmacology and multi-omics to explore the mechanism of *Callicarpa kwangtungensis* Chun in ameliorating Alzheimer's disease pathology in APP/PS1 mice. *J Ethnopharmacology* **2025**, *339* (2), 119148.
- (39) Sriram, S.; Nivethitha, V.; Arun Kaarthic, T. P.; Archita, S.; Murugan, T. Advanced MRI based Alzheimer's diagnosis through ensemble learning techniques. *Sci Rep* **2025**, *15* (1), 33840.
- (40) Marcus, C.; Mena, E.; Subramaniam, R. M. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med* **2014**, *39* (10), 413-422.
- (41) Aschenbrenner, A. J.; Gordon, B. A.; Benzinger, T. L. S.; Morris, J. C.; Hassenstab, J. J. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology* **2018**, *91* (9), 859-866.
- (42) Meng, L.; Jin, H.; Yulug, B.; Altay, O.; Li, X.; Hanoglu, L.; Cankaya, S.; Coskun, E.; Idil, E.; Nogaylar, R.; et al. Multi-omics analysis reveals the key factors involved in the severity of the Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther* **2024**, *16* (1), 213-230.
- (43) Wei, Y. C.; Chen, C. K.; Lin, C.; Chen, P. Y.; Hsu, P. C.; Lin, C. P.; Shyu, Y. C.; Huang, W. Y. Normative data of mini-mental state examination, montreal cognitive assessment, and Alzheimer's disease assessment scale-cognitive Subscale of community-dwelling older adults in taiwan. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2022**, *51* (4), 365-376.

## ดัชนี (INDEX)

<b>A</b>			
Action potential, AP	12	Cognitive testing	82
AMPA	24	Citric acid cycle	116
Anterior thalamic nucleus, ATN	8	Catalase, CAT	160
Astrocyte	13	Coenzyme Q10, CoQ10	163
Auditory cortex	4	Complement component 1q, C1q183	
Axon hillock	12	Cellular senescence	200
Acetylcholine, ACh	45	Cell line	229
Acetylcholinesterase, AChE	46	Consolidation	3
Amyloid beta plaque	94	<b>D</b>	
Amyloid cascade hypothesis	95	Declarative memory	3
Amyloid precursor protein	95	Dendritic spine	11
Amyloidogenic pathway	96	Dentate gyrus	6
Amyloid-beta, A $\beta$	94	Dopamine, DA	46
Apolipoprotein E, ApoE	98	Damage-associated molecular	
Autophagy,	128	patterns, DAMPs	183
Apoptosis	209	DNA methylation	203
Animal models	235	<b>E</b>	
<b>B</b>		Entorhinal cortex	7
Blood-brain barrier, BBB	13	Ependymal cells	14
<b>C</b>		Episodic memory	3
CA1 region	7	Excitatory postsynaptic potential	25
CA3 region	6	Energy compensation	118
Cingulate gyrus	8	Endoplasmic Reticulum stress	202
Cholinesterase inhibitors	87	Excitotoxicity	41

<b>F</b>		Inflammasome	182
Fluorodeoxyglucose–positron emission tomography, FDG-PET	77	Inhibitory neurotransmission	42
Free radicals	153	Interneuron	16
Ferroptosis	213	Insulin	117
<b>G</b>		Ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1	232
Glial cells	13	Interleukin-10, IL-10	181
Gustatory cortex	4	Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$	182
Glutamate	38	Interleukin-6, IL-6	183
GABA	42	<b>I</b>	
Glymphatic system	100	<i>In vitro</i> model	227
Glucose metabolism	115	Induced pluripotent stem cells, iPSC	231
Glucose transporter, GLUT	115	<b>J</b>	
Glycolysis	115	Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT	181
Glutathione peroxidases, GPx	162	<b>K</b>	
Glutathione reductase, GR	163	Ketone bodies	118
Glutathione, GSH	163	<b>L</b>	
GFAP	230	Long-term depression, LTD	29
<b>H</b>		Long-term memory, LTM	3
Hydrogen peroxide, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	153	Long-term potentiation, LTP	27
Hydroxyl radical, •OH	153	Lactate	115
Hippocampus	6	Lipid metabolism	133
<b>I</b>			
Inhibitory postsynaptic potential, IPSP	26		
Ionotropic receptors	24		
Infantile amnesia	56		

<b>M</b>			
Mamillary body	8	Nrf2-Keap1-ARE	167
Memory circuit	4	Neuroimmune	179
Memory consolidation	7	Neuroinflammation	183
Memory retrieval	9	NLRP3 inflammasome	182
Metabotropic receptors	24	Nuclear factor kappa-B, NF- <b>KB</b>	180
Microglia	14	Necroptosis	211
Mossy fibers	17	Necrosis	211
Muscarinic receptors, mAChRs	46	Novel Object Recognition, NOR	242
Mini-Mental State Examination, MMSE	83	<b>O</b>	
Montreal Cognitive Assessment, MoCA	83	Olfactory cortex	4
Monoamine oxidase, MAO	156	Oligodendrocyte	13
Mitogen-activated protein kinase, MAPK	181	Oxidation	153
Morris Water Maze, MWM	242	Oxidative stress	106
<b>N</b>		<b>P</b>	
Neocortex	14	Perforant pathway	16
Neuron	11	Postsynaptic terminal	12
Neuronal communication	21	Presynaptic terminal	12
NMDA	40	Protein metabolism	123
Non-declarative memory	3	Peroxisome	160
Neurotransmission	37	p53	200
Nicotinic receptors, nAChRs	46	Polyunsaturated fatty acids, PUFAs	213
Noradrenaline	48	Pyroptosis	215
NMDA receptor antagonist	88	Primary cell culture	228
NADPH oxidase, NOX	155	<b>R</b>	
Nitric oxide synthase, NOS	157	Reactive Oxygen Species, ROS	153
		Reduction	153

Reactive astrocytes	185	Tau hyperphosphorylation	101
		Tauopathy hypothesis	101
<b>S</b>		Tight junction	125
Saltatory conduction	24	Transition metals	158
Schaffer collaterals	28	Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$	108
Semantic memory	3	Telomere shortening	200
Sensory memory	2	T-Maze	242
Short-term memory, STM	2		
Short-term potentiation, STP	27	<b>U</b>	
Somatosensory cortex	4	Ubiquitin–proteasome system, UPS	127
Synapse	12		
Synaptic cleft	12	<b>V</b>	
Synaptic consolidation	3	Visual cortex	4
Synaptic plasticity	26		
Synaptogenesis	30	<b>Y</b>	
Serotonin	51	Y-Maze	242
Synaptic pruning	56		
Sirtuin 1, SIRT1	167	<b>Symbol</b>	
Superoxide anion, $O_2^{\cdot-}$	153	$\alpha$ -secretase	95
Superoxide dismutase, SOD	162	$\beta$ -secretase, BACE	96
Senescence-associated secretory phenotype, SASP	203	$\gamma$ -secretase	97
Senescence-associated $\beta$ - galactosidase, SA- $\beta$ -gal	203		
		<b>แ</b>	
<b>T</b>		แอสโทรไซต์	13
Terminal bouton	12		
Trisynaptic circuit	27	<b>เ</b>	
Thai Mental State Examination, TMSE	83	เซโรโทนิน	51
		เพอรอกซิโซม	160
		เซลล์ต้นกำเนิดแบบชักนำ	231

เซลล์ปฐมภูมิ	228	การอักเสบของสมอง	107
เซลล์สายพันธุ์	229	กรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน	213
เซลล์เกลีย	13	การแก่ของเซลล์	200
เซลล์ประสาท	11		
เซลล์อีเพินไดมอล	14	<b>ค</b>	
เมแทบอลิซึมของไขมัน	133	คีโตนบอดี	118
เมแทบอลิซึมของโปรตีน	123	ความเครียดออกซิเดชัน	106
เนโครซิส	211	ความเครียดต่อเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม	160
เนโครพโทซิส	211	คาทาเลส	160
เพอร์โรพโทซิส	213		
		<b>ช</b>	
<b>ไ</b>		ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส	162
ไมโครเกลีย	14	ซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน	153
ไมโครทบูล	102		
ไฮดรอกซิล แรดิคัล	158	<b>ต</b>	
ไฮโดรเจน เปอร์ออกไซด์	153	ตัวขนส่งกลูโคส	115
ไฟโรพโทซิส	215		
		<b>น</b>	
<b>โ</b>		นอร์อะดรีนาลีน	48
โอลิโกเดนโดรไซต์	13		
โดปามีน	47	<b>ป</b>	
โคเอนไซม์คิวเท็น	163	ปฏิกิริยารีดักชัน	153
		ปฏิกิริยาออกซิเดชัน	153
<b>ก</b>		<b>ร</b>	
กลูตาเมต	38		
กาบา	42	ระบบยูบิควิติน-โปรตีโอโซม	127
กลูตาไรโอน	163	ระบบภูมิคุ้มกันในสมอง	179
กลูตาไรโอนเพอร์ออกซิเดส	163		
กลูตาไรโอนรีดักเตส	163		

ว

วงจรรวดขีดตริก	116
----------------	-----

ส

สมมติฐานเทา	101
สมมติฐานอะไมลอยด์	95

อ

อะเซทิลโคลีน	45
อะเซทิลโคลีนเอสเทอร์เรส	46
อินเตอร์นิวรอน	16
อะไมลอยด์ เบต้า	94
อะไมลอยด์ เบต้า พลัค	97
ออโตฟาจี	127
อินซูลิน	117
อนุมูลอิสระ	153
อนุมูลอิสระจากออกซิเจน	153
อะพอพโทซิส	209

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล พิชย จันทวงศ์ประโคน  
Name-Surname Pichaya Jumnonprakhon  
ตำแหน่งวิชาการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์  
หน่วยงานที่สังกัดและที่ตั้ง ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์  
มหาวิทยาลัยนเรศวร อ. เมือง จ. พิษณุโลก 65000  
โทรศัพท์ 055-964712 ต่อ 4670  
อีเมล jumnonp.pichaya@gmail.com



### คุณวุฒิการศึกษา

ปริญญาเอก ปร.ด.ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (กายวิภาคศาสตร์)  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พ.ศ. 2559  
ปริญญาโท วท.ม. วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (กายวิภาคศาสตร์)  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พ.ศ. 2555  
ปริญญาตรี พท.บ. (เกียรตินิยมอันดับ 2) การแพทย์แผนไทยประยุกต์บัณฑิต  
มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง พ.ศ. 2552

ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน ประสาทวิทยาศาสตร์และโรคความเสื่อมของระบบประสาท

### ประสบการณ์ด้านการสอนและหลักสูตร

1. อาจารย์ประจำภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (พ.ศ. 2560-ปัจจุบัน)
2. อาจารย์ประจำหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (พ.ศ. 2560-ปัจจุบัน)
3. อาจารย์ผู้รับผิดชอบหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต พยาธิวิทยาภาควิชา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (พ.ศ. 2560- 2567)

### งานวิจัยตีพิมพ์

1. Jumnonprakhon P, Nitjapol A, Lonlab K, Nudmamud-Thanoi S, Chomchalao P, Tiyaboonchai W. From formulation to function:  $\gamma$ -oryzanol solid dispersion development and its neuroprotective effects on depression model. ACS Omega. 2025, 10(39), 45557-45570.
2. Janyou A, Moohammadaree A, Jumnonprakhon P, Tocharus C, Chokchaisiri R, Suksamram A, Tocharus J. Effects of isosakuranetin on cerebral infarction and blood brain barrier damage from cerebral ischemia/reperfusion injury in a rat model. Journal of Biomolecular structure and dynamics. 2023, 42(2), 1064-1071.

3. **Jumnongprakhon P.**, Chokchaisiri R., Thummayot A., Suksamran A., Tocharus C., Tocharus J. 5,6,7,4'-tetramethoxyflavone attenuates NADPH oxidase  $\frac{1}{4}$  and promotes Sirtuin-1 for inhibiting cell stress, senescence and apoptosis in  $A\beta_{25-35}$ -mediated SK-N-SH dysfunction. *EXCLI*. 2021, 23(20), 1346-1362.
4. **Jumnongprakhon P.**, Pasakawee K., Banjonginsiri P., Donrung N., Daodee S., Chonpathompikunlert P. The effects of ethanolic extract of Okra Fruit, *Abelmoschus Esculentus* (L.) Moench on cellular senescence in aging neuron. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*. 2021, 43(5), 1367-1373.
5. **Jumnongprakhon P.**, Pinkaew D, Phuneerub P. The antiaging properties of aqueous extract *Melingtonia Hortensis* flowers in aging neuron. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2021, 12(1), 14-21.
6. Pinkaew D, Kiattisin K, Tocharus J, **Jumnongprakhon P** and Awoot P. Phonopheresis associated with nanoparticle gel from *Phyllanthus amarus* relieves pain by reducing oxidative stress and proinflammatory marker in adults with knee osteoarthritis. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2019, 25(9), 691-695.
7. Thummayot S, Tocharus C, **Jumnongprakhon P.**, Suksamran A, Tocharus J. Cyanidin attenuates  $A\beta_{25-35}$ -induced neuroinflammation by suppressing NF- $\kappa$ B activity downstream of TLR4/NOX4 in human neuroblastoma cells. *Acta Pharmacologica Sinica* 2018, 39(9), 1439-1452.
8. **Jumnongprakhon P.**, Govitrapong P, Tocharus C and Tocharus J. Activation of melatonin receptor (MT1/2) promotes P-gp transporter in methamphetamine-induced toxicity on primary rat brain microvascular endothelial cells. *Toxicology in vitro*. 2017, 41(1), 42-48.
9. **Jumnongprakhon P.**, Govitrapong P, Tocharus C and Tocharus J. Inhibitory effect of melatonin on cerebral endothelial cells dysfunction induced by methamphetamine via NADPH oxidase-2. *Brain Research*. 2016, 1650, 84-92.
10. **Jumnongprakhon P.**, Govitrapong P, Tocharus C and Tocharus J. Melatonin promotes blood-brain barrier integrity in methamphetamine -induced inflammation in primary rat brain microvascular endothelial cells. *Brain Research*. 2016, 1646, 182-192.
11. **Jumnongprakhon P.**, Govitrapong P, Tocharus C, Pinkaew D and Tocharus J. Melatonin protects methamphetamine-induced neuroinflammation through NF- $\kappa$ B and Nrf2 pathways in glioma cell line. *Neurochemical Research*. 2015, 40(7), 1448-1456.

12. Jumnongprakhon P, Govitrapong P, Tocharus C, Tungkum W and Tocharus J. Protective effect of melatonin on methamphetamine-induced apoptosis in glioma cell line. *Neurotoxicity Research*. 2014, 25(3), 286-294.
13. Pinkaew D, Changtam C, Tocharus C, Jumnongprakhon P, Govitrapong P, Suksamrarn A and Tocharus J. Association of neuroprotective effect of Di-O-demethylcurcumin on A $\beta_{25-32}$ -induced neurotoxicity with suppression of NF- $\kappa$ B and activation of Nrf2. *Neurotoxicity Research*. 2015, 29(1), 80-91.
14. Tungkum W, Tocharus C, Jumnongprakhon P, Govitrapong P and Tocharus J. Melatonin suppresses methamphetamine-triggered endoplasmic reticulum stress in glioma cells. *Journal of the Toxicological Sciences*. 2017, 42(1), 63-71.
15. Chaiyawong N, Praditwattanakit N, Chomsodsai S, Jumnongprakhon P, Phoungpetchara I, Promsuban C. Comparative lobe-specific histomorphometric evaluation of pulmonary architecture, fibrosis, and alveolar macrophage distribution in swine raised under different management system. *Veterinary World*. 2026, 19(1), 422-439.



พิมพ์ที่ โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 ถ.มิตรภาพ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002  
โทรศัพท์ 0-4320-2100 มือถือ 09-9465-5115 ภายใน 44770  
E-mail: [kkuprinting@hotmail.com](mailto:kkuprinting@hotmail.com) Line ID: @kkuprinting