

ผลของเมลาโทนินต่อโรคอัลไซเมอร์

Effect of Melatonin on Alzheimer's disease

ปัทมา ปานมาก^{1*} และอรุณณี วงศ์ปันดี¹

Pattama Panmak^{1*} and Arunnee Wongpandeed¹

¹คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย

¹School of Nursing, Eastern Asia University

*Corresponding author: pattama@eau.ac.th

Received: February 28, 2025

Revised: July 25, 2025

Accepted: July 31, 2025

บทคัดย่อ

โรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะสมองเสื่อม ซึ่งโรคนี้เป็นโรคของความเสื่อมทางระบบประสาทและสมองที่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ โดยโรคนี้มีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มมากขึ้น โดยจะแสดงอาการบกพร่องทางเรียนรู้และความจำ ซึ่งมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากการวินิจฉัยโรคนี้ในระยะแรกนั้นทำได้ยาก ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักถูกพบในระยะที่มี อาการแสดงออกของโรคอย่างชัดเจนแล้ว โรคอัลไซเมอร์นั้นมีโปรตีนสำคัญที่พบได้ในสมองของผู้ป่วย ได้แก่ amyloid plaques และ Neurofibrillary Tangles: NFT ซึ่งเป็นตัวการทำให้เซลล์สมองถูกทำลาย เกิดพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนที่ถูกสร้างขึ้นจากต่อมไพเนียลภายในสมอง ระดับของเมลาโทนิน ที่ลดลงนั้นจะพบได้ในคนวัยชราและผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ จากหลักฐานการศึกษาในอดีตพบว่าเมลาโทนินนั้นสามารถช่วยลดความบกพร่องทางการเรียนรู้และความจำรวมถึงสามารถลดการเกิด amyloid plaques และ Neurofibrillary Tangles: NFT ทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองอีกด้วย ดังนั้นจากความสัมพันธ์ดังกล่าวฮอร์โมนเมลาโทนิน อาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: โรคอัลไซเมอร์ เมลาโทนิน

Abstract

Alzheimer's Disease: AD is the most common cause of dementia, a progressive neurodegenerative disease for which there is currently no cure. The disease is strongly associated with increasing age and presents with progressively worsening cognitive and memory impairments. Due to the early stages of the disease difficulty in diagnosing, lead to worse symptoms in the majority of AD patients. Two hallmark pathologies required for AD are amyloid plaques and neurofibrillary tangles. These peptides contribute to neurotoxicity and play a central role in AD pathology. Melatonin is the hormone that mainly secreted by pineal gland in the brain. The reduced levels of melatonin are found in elderly people and AD patients. Previous studies documented melatonin improves cognition deficit. Furthermore, melatonin attenuates amyloid plaques and Neurofibrillary Tangles: NFT both in vivo and in vitro. Therefore, these evidence from the previous studies suggests that melatonin may be the new choice of treatment medicine in the future for AD.

Keywords: Alzheimer's disease, melatonin



บทนำ

อาการหลงลืมเพียงเล็กน้อยตามช่วงอายุวัยที่เพิ่มมากขึ้นอาจเป็นเรื่องปกติที่สามารถพบเจอได้ทั่วไป แต่เมื่อใดที่อาการหลงลืมเหล่านี้เพิ่มระดับความรุนแรงมากขึ้นจนกระทั่งส่งผลกระทบกับการดำรงชีวิตประจำวันแล้วนั้นเป็นสิ่งที่น่ากังวลใจเป็นอย่างยิ่ง เพราะนั่นอาจนำไปสู่จุดเริ่มต้นของภาวะสมองเสื่อมที่เรียกว่าโรคอัลไซเมอร์ โรคอัลไซเมอร์นั้นเป็นสาเหตุที่ถูกรับมากที่สุดของภาวะสมองเสื่อมที่ยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาด โดยจะแสดงอาการบกพร่องทางเรียนรู้และความจำ รวมไปถึงความสามารถในการดำรงชีวิตประจำวัน จนนำไปสู่สาเหตุของการเสียชีวิตได้ (Kumar et al., 2024) จากรายงานของกระทรวงสาธารณสุขในประเทศไทยพบว่า มีผู้ป่วยราว 600,000 ราย และคาดการณ์แนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยมีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 100,000 รายต่อปี ปี 2573 แนวโน้มของผู้ป่วยอัลไซเมอร์เพิ่มสูงขึ้นเป็น 1,177,000 ราย (Panmak, 2018) ปัญหานี้ไม่ได้เกิดขึ้นกับประเทศไทยเพียงเท่านั้นในประเทศที่พัฒนาแล้วอย่าง เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา ก็พบว่ามีรายงานการเพิ่มขึ้นของจำนวนผู้ป่วยอัลไซเมอร์เช่นกัน โดยในปี พ.ศ. 2568 มีรายงานพบผู้ป่วยอัลไซเมอร์ประมาณ 7,200,000 คน (Alzheimer's Association, 2025) จากข้อมูลจำนวนผู้เสียชีวิตด้วยโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบันนั้นมีจำนวนไม่น้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ และที่น่าเป็นห่วง

มากที่สุด คือ การรักษาโรคอัลไซเมอร์นั้นยังไม่มียารักษาให้หายขาดได้ มีเพียงการรักษาแบบประคับประคองเพื่อบรรเทาอาการและชะลอความเสื่อมถอยของสมองที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ยิ่งไปกว่านั้นโรคนี้มิได้ส่งผลกระทบต่อแค่ผู้ป่วยและครอบครัวเพียงเท่านั้นแต่ยังส่งผลกระทบทางสังคมและเศรษฐกิจอีกด้วย เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในระยะยาวดังนั้นจึงมีค่าใช้จ่ายทั้งทางตรง คือ ค่ารักษาพยาบาลและค่าใช้จ่ายทางอ้อม คือ ค่าเสียโอกาสในการทำงาน ดังนั้นการศึกษาวิจัยเรื่องการรักษาโรคอัลไซเมอร์จึงไม่ได้เป็นประโยชน์ในทางการแพทย์แต่เพียงอย่างเดียวเท่านั้นแต่ยังช่วยลดปัญหาทางเศรษฐกิจและสังคมได้อีกด้วย

เมลาโทนิ (Melatonin) เป็นฮอร์โมนที่ร่างกายผลิตขึ้นจากต่อมไพเนียล (Pineal Gland) ในสมอง โดยหน้าที่หลักของฮอร์โมน เมลาโทนิ (Melatonin) นั้นเกี่ยวข้องกับการควบคุมการนอนหลับพักผ่อน นอกจากนี้แล้วฮอร์โมนเมลาโทนิยังมีความสามารถในการกำจัดอนุมูลอิสระ เพิ่มประสิทธิภาพให้กับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายอีกด้วย ในปัจจุบันพบหลักฐานสำคัญแสดงถึงความสัมพันธ์กันระหว่างฮอร์โมนเมลาโทนิกับโรคอัลไซเมอร์ โดยพบว่าในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ นั้นจะมีระดับของฮอร์โมนเมลาโทนิลดลงทั้งในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) และในพลาสมา (Plasma) เมื่อ

เทียบกับคนปกติ นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับของเมลาโทนิน ยังไม่แสดงตามวัฏจักรประจำวัน ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ นั้นไม่สามารถนอนหลับได้เหมือนคนปกติ ดังนั้นในบทความนี้จึงขอเสนอหลักฐานงานวิจัยที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลฮอร์โมนเมลาโทนินต่อโรคอัลไซเมอร์เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานและเป็นประโยชน์ในการพัฒนาการรักษาโรคอัลไซเมอร์ในอนาคตต่อไป

โรคอัลไซเมอร์คืออะไร

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) คือ หนึ่งในภาวะสมองเสื่อมที่พบได้บ่อยที่สุด โดยคิดเป็นร้อยละประมาณ 60-70 เปอร์เซ็นต์ ของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด โดยโรคนี้ถูกวินิจฉัยขึ้นเป็นครั้งแรกโดยจิตแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Alois Alzheimer อาการสำคัญของโรคที่พบในผู้ป่วย คือ การเริ่มสูญเสียความทรงจำที่ระยะสั้นโดยจะสูญเสียความทรงจำระยะสั้น (short-term memory loss) โดยไม่พบความผิดปกติอื่นทางร่างกาย จากนั้นอาการของโรคจะเริ่มมีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่า มีปัญหาในเรื่องของภาษา การรับรู้เวลาและสถานที่ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการหลงทางบ่อย พบการเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์เริ่มไม่สนใจดูแลตัวเอง มีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เริ่มถอยห่างจากครอบครัวและสังคม และค่อย ๆ สูญเสียหน้าที่การทำงานของร่างกาย จนกระทั่งเสียชีวิตลงในที่สุด สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคอัลไซเมอร์นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากรายงานพบว่า ประมาณร้อยละ 70 ของความเสี่ยง ที่จะเกิดโรคมมาจากพันธุกรรมซึ่งเกิดจากยีนหลายตัวเป็นตัวกำหนด นอกจากนี้ยังพบสาเหตุอื่น ๆ ที่เชื่อว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการก่อให้เกิดโรค เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การกระทบกระเทือนทางสมอง และภาวะซึมเศร้า (Burns & Iliffe, 2009)

พยาธิสภาพของโรค

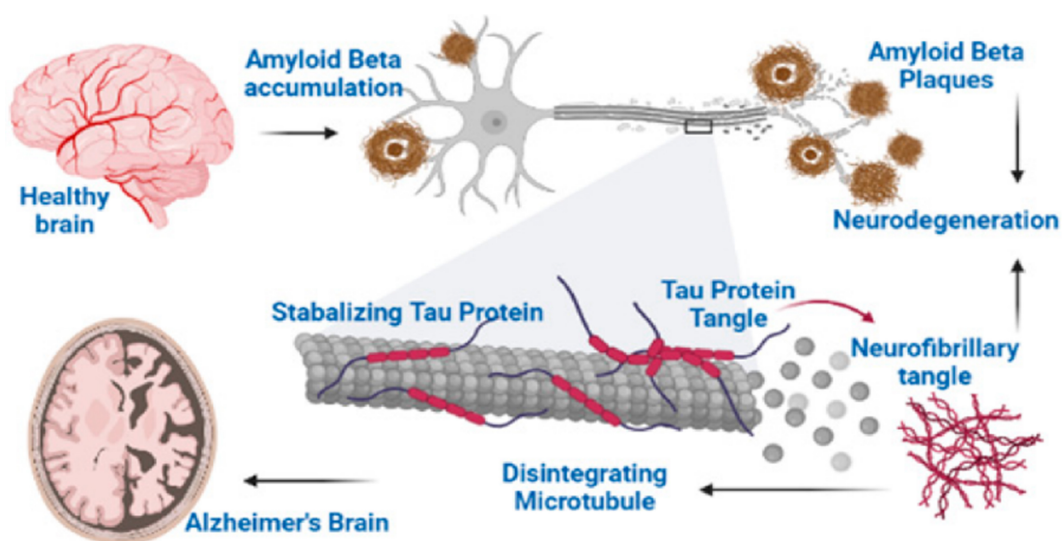
ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์นั้นถูกตรวจพบว่า มีการตายของเซลล์ประสาท ซึ่งส่งผลทำให้สารสื่อประสาท (neurotransmitter) นั้นลดลง สารสื่อประสาทที่สำคัญ ได้แก่ อะเซทิลโคลีน (acetylcholine) และซีโรโทนิน (serotonin) สารเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการทำงานของสมองส่วนที่ทำหน้าที่ควบคุมความรู้สึกตื่นตัว การหลับตื่น อารมณ์และความจำ ผลการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์พบความผิดปกติดังต่อไปนี้

1. พบ Amyloid plaques หรือ Neuritic plaques ซึ่งเป็นกลุ่มแผ่นโปรตีนที่เกิดจากการรวมตัวกันของ โปรตีน Amyloid Beta: A β เป็นองค์ประกอบหลักที่อยู่รอบตัวเซลล์ประสาทที่มีความเสื่อม (dystrophic neuritis) ซึ่งกลุ่มแผ่นโปรตีนเหล่านี้จะรวมตัวอยู่ในเนื้อสมองนอกตัวเซลล์ประสาท แผ่นโปรตีนหรือ plaques นั้นถูกสร้างมาจากสายเปปไทด์เล็กๆ โดยสายเปปไทด์เหล่านี้ที่ถูกเรียกว่า Amyloid Beta: A β นั้น เป็นส่วนหนึ่งของโปรตีนที่มีชื่อว่า Amyloid Precursor Protein: APP ซึ่งโปรตีนนี้จะถูกตัดด้วยเอนไซม์ gamma secretase และ beta secretase ซึ่งเอนไซม์กลุ่มนี้จะเข้ามาตัด Amyloid Precursor Protein: APP ในตำแหน่งที่ทำให้เกิดโปรตีน Amyloid Beta: A β กลุ่มโปรตีน Amyloid Beta: A β นี้จะรวมตัวกันจนเกิดแผ่นโปรตีน (plaques) ที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทที่อยู่โดยรอบ ในระยะแรกของโรคนั้นจะพบ Amyloid plaques ใน Hippocampus และ Entorhinal cortex ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับความจำ และในระยะหลังของโรคนั้นจะพบ Amyloid plaques ได้ที่ตำแหน่งของ Prefrontal cortex ซึ่งเป็นสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการคิดและเหตุผล (Hooper, 2005)

2. พบ Neurofibrillary Tangle: NFT ที่เกิดจากการรวมตัวกันของเส้นใยฝอย (fibril) ของโปรตีน Tau โดย NTF นั้นจะพบในตัวเซลล์ประสาทนอกนิวเคลียส ซึ่งหน้าที่ของโปรตีน Tau ในภาวะปกติ จะทำหน้าที่รัดไมโครทิวบูล (Microtubule) ไว้ ทำให้เกิดความคงตัว นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็นตัวนำสารอาหารและโมเลกุลต่าง ๆ จากตัวเซลล์ประสาทไปยังส่วนของแอกซอน (Axon) ได้ แต่ในโรคอัลไซเมอร์นั้นพบว่าเกิดกระบวนการ hyperphosphorylation ของโปรตีน Tau ซึ่งโปรตีน Tau ที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตให้เป็นจำนวนมากนั้นจะหลุดออกมาจากสายไมโครทิวบูล (Microtubule) แล้วเกิดจากการรวมตัวกันเป็นร่างแห NFT นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาทตามมา (Hernández & Avila, 2007) (ภาพ 1)

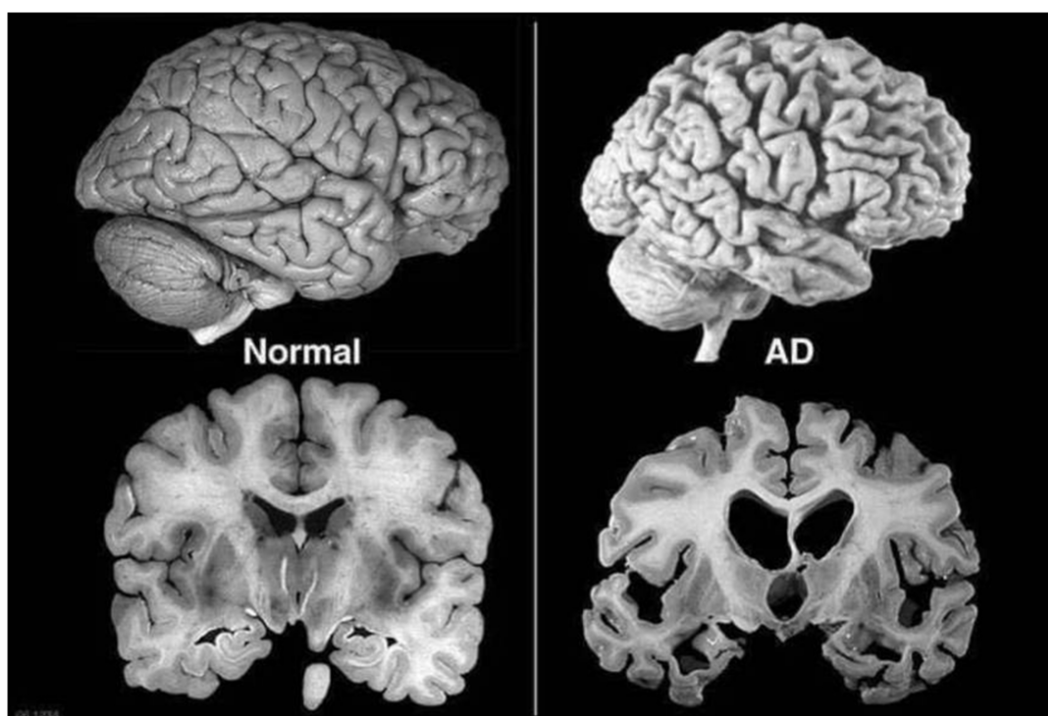
นอกจากการสะสมของโปรตีน Amyloid plaques และการสะสมของ Neurofibrillary Tangle ที่สามารถการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์แล้ว ยังพบว่า มีปัจจัยอื่น เช่น ROS: Reactive Oxygen Species และ neuroinflammation ที่สามารถก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ได้เช่นกันซึ่งในบทความนี้จะยังไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียด

3. เมื่อตรวจดูด้วยตาเปล่าจะพบการลดลงของขนาดสมองเนื่องจากการฝ่อลีบเมื่อเทียบกับขนาดของสมองของคนปกติ (ภาพ 2)



ภาพ 1 กลุ่มโปรตีนสำคัญที่พบในโรคอัลไซเมอร์ (A β and NFTs)

Note. From “Alzheimer’s Disease as a Major Public Health Concern: Role of Dietary Saponins in Mitigating Neurodegenerative Disorders and Their Underlying Mechanisms,” by A. A. Abduljawad, M. A. Elawad, M. E. M. Elkhailifa, A. Ahmed, A. A. E. Hamdoon, L. H. M. Salim, M. Ashraf, M. Ayaz, S. S. U. Hassan, and S. Bungau, 2022, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(20), pp. 6804. Copyright by MDPI



ภาพ 2 รูปเปรียบเทียบขนาดของสมองของคนปกติ (ซ้าย) และสมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ (ขวา)

Note. From “Resting state fMRI and improved deep learning algorithm for earlier detection of Alzheimer’s Disease,” by H. Guo and Y. Zhang, 2020. in *IEEE Access*, 8, 115383-115392. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3003424>. Copyright by IEEE

การดำเนินไปของโรค

อาการของโรคอัลไซเมอร์นั้นจะค่อยเป็นค่อยไป เกี่ยวข้องกับความจำและการรับรู้ คือสมองเริ่มมีความเสื่อมจนกระทั่งมีความเสื่อมระดับรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ (Mekha, Teeyasuksaet & Osathanunkul, 2024) โดยสามารถแบ่งเป็น 4 ระยะ ดังนี้

1. ระยะก่อนสมองเสื่อม (pre dementia)

ในระยะนี้หากเกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอาจทำให้เกิดความสับสนระหว่างอาการที่เกิดจากความชราภาพ โดยจะพบความบกพร่องทางการเรียนรู้ของผู้ป่วยเพียงเล็กน้อย (mild cognitive impairment) พบปัญหาในการจดจำข้อมูลที่เพิ่งเรียนรู้มาได้ไม่นาน ไม่สามารถรับข้อมูลใหม่ ๆ ได้ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะยังสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้ตามปกติ สามารถตัดสินใจทำในสิ่งต่าง ๆ ได้ด้วยตนเอง ยกเว้นเรื่องที่มีความยุ่งยากซับซ้อนก็ตาม ในระยะดังกล่าวนี้ยังคงเป็นที่ปัญหาที่ถกเถียงกันว่าควรจะให้ได้รับการวินิจฉัยแยกออกไปหรือจัดรวมเป็นระยะแรกของโรคอัลไซเมอร์

2. สมองเสื่อมระยะแรก (early dementia)

เป็นระยะที่มีการสูญเสียความจำระยะสั้นและความจำที่เพิ่งได้มาใหม่ เช่น ผู้ป่วยอาจมีอาการหลงลืมที่เก็บกุญแจ ลืมว่ารับประทานยาไปแล้ว มีการถามคำถามหรือพูดซ้ำ ๆ ในขณะที่ความทรงจำระยะยาว เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเฉพาะตัวผู้ป่วย ได้แก่ ความจำเชิงเหตุการณ์ ความรู้ทั่วไปและความจำปริยาย (ความจำของร่างกายว่าทำสิ่งต่าง ๆ ได้อย่างไร เช่น การใช้ช้อนและส้อมในการรับประทานอาหาร) จะได้รับผลกระทบน้อยกว่าความจำระยะสั้นหรือความรู้ใหม่ ในเรื่องของการใช้ภาษาจะพบความผิดปกติ ได้แก่ ผู้ป่วยจะรวบคำพูดให้สั้น การพูดหรือใช้คำศัพท์นั้นไม่คล่องแคล่วเหมือนแต่ก่อน ผู้ป่วยในระยะนี้เริ่มใช้ชีวิตไม่ปกติเหมือนเช่นเดิม ความคิดสร้างสรรค์ลดลง การตัดสินใจช้าลง

3. สมองเสื่อมปานกลาง (moderate dementia)

ในระยะนี้ความผิดปกติของสมองจะพบได้ชัดเจนขึ้น ผู้ป่วยนั้นจะไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ด้วยตนเอง มีปัญหาทางด้านการพูดอย่างชัดเจน เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถนึกหาคำศัพท์ที่จะใช้ในการพูดได้ (inability to recall vocabulary) ส่งผลให้เลือกใช้คำศัพท์ผิด หรือใช้คำอื่นมาแทน (paraphasia) พบความบกพร่องของทักษะการอ่านและการเขียนมากขึ้นเรื่อย ๆ การทำงานประสาน

กันของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการเคลื่อนไหวลดลง นำไปสู่ภาวะเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้มและเกิดอุบัติเหตุได้ง่ายขึ้น ในระยะนี้ยังพบว่า ความจำระยะยาวเริ่มมีความบกพร่อง โดยผู้ป่วยจะจำชื่อและหน้าตาของเพื่อนหรือแม้แต่คนในครอบครัวไม่ได้ ผู้ป่วยจะมีอารมณ์หงุดหงิด โมโหง่าย วิตกกังวล สับสน อารมณ์แปรปรวน มีอาการหลงผิด เห็นภาพหลอน โดยเฉพาะช่วงเวลาพระอาทิตย์ตกดินจะมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไป (sundowning) เช่น ในช่วงเวลาตอนเย็นหรือกลางคืนผู้ป่วยจะเดินออกจากบ้านไปโดยไม่มีจุดหมาย และไม่สามารถกลับบ้านเองได้

4. สมองเสื่อมระยะสุดท้าย (advanced dementia)

ในระยะสุดท้ายนี้ผู้ป่วยจะไม่สามารถดูแลตนเองได้ต้องพึ่งพาผู้ดูแลตลอดเวลา เนื่องจากความทรงจำระยะสั้น ความทรงจำระยะยาว ความรู้ทั่วไปรวมถึงความจำปริยายได้สูญเสียไป ทักษะการใช้ภาษาของผู้ป่วยได้ลดลงเป็นอย่างมากแม้แต่การพูดเพียงวลีง่าย ๆ หรือคำเดียว ๆ จนกระทั่งไม่สามารถพูดได้เลย (Forsti & Kurz, 1999; Frank, 1994) แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการสูญเสียความสามารถทางการใช้ภาษาพูด แต่ผู้ป่วยยังสามารถเข้าใจและตอบสนองกลับมาด้วยการแสดงอารมณ์ได้ ในระยะนี้ผู้ป่วยมักจะแสดงสีหน้าสภาวะไร้อารมณ์มากกว่าอารมณ์ก้าวร้าว มีการลดลงของมวลกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหว ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้จนนำไปสู่สาเหตุทำให้ผู้ป่วยติดเตียง (bedridden) รวมถึงสาเหตุชักนำของการเสียชีวิตส่วนใหญ่ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์จึงมักมาจากปัจจัยอื่น เช่น ภาวะปอดติดเชื้อ การติดเชื้อจากแผล กดทับ เป็นต้น

เมลาโทนินคืออะไร

เมลาโทนิน (Melatonin) คือ ฮอร์โมนที่ร่างกายสร้างขึ้นจากต่อมไพเนียลในสมอง (pineal gland) (Hardeland et al., 2011; Tordjman et al., 2017) ฮอร์โมนนี้เกี่ยวข้องกับกระบวนการนอนหลับโดยระดับเมลาโทนินจะกระตุ้นให้อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายเกิดกระบวนการเผาผลาญ ซึ่งสารนี้จะหลั่งในช่วงพระอาทิตย์ตกดินสู่ระดับสูงที่สุดในช่วงเวลากลางคืน และลดลงในช่วงเช้า (Pimsarn, limlikidaksorn & Buachsantia, 2023) ระดับฮอร์โมนที่สูงขึ้นนั้นจะมีผลทำให้เกิดความรู้สึกง่วงนอน ซึ่งเป็นกลไกทางธรรมชาติที่ร่างกายสร้างขึ้นมาเพื่อควบคุมให้นอนหลับ เพื่อให้ร่างกายได้พักผ่อน ฟื้นฟู ซ่อมแซม

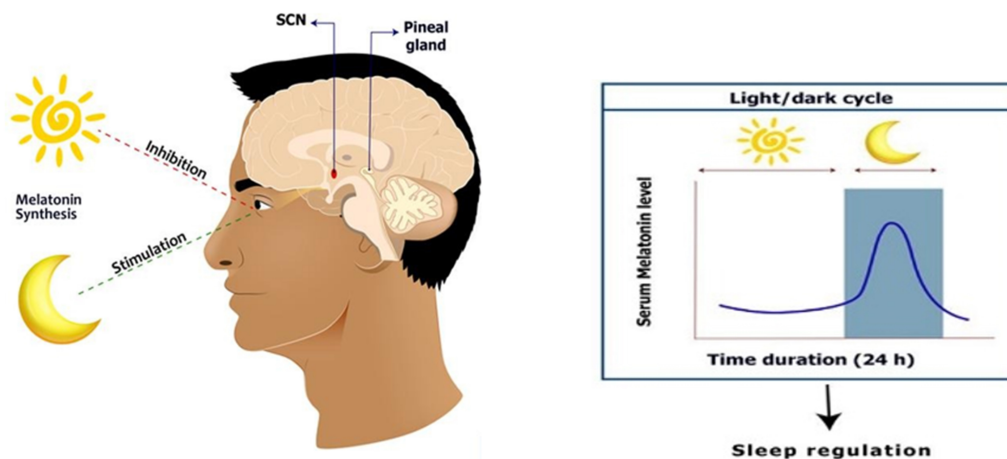
ส่วนต่าง ๆ ที่สีกหรือ นอกจากคุณสมบัติของเมลานินที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการการนอนหลับของสิ่งมีชีวิตแล้วนั้น ยังพบคุณสมบัติอื่น ๆ ที่น่าสนใจของฮอร์โมนเมลานิน ได้แก่ คุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ฤทธิ์ในการต้าน และการตายของเซลล์ อีกด้วย (Esposito & Cuzzocrea, 2010; Hardeland & Pandi-Perumal, 2005)

ผลของเมลานินต่อการเรียนรู้และความจำ

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า เมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ระดับการเรียนรู้และความจำนั้นจะมีระดับลดลง จากการศึกษาผลของเมลานินที่มีต่อการเรียนรู้และความจำในหนูทดลองที่มีอายุราว 2 ปี ซึ่งเทียบเท่ากับผู้สูงอายุ 60-70 ปี นั้นพบว่า หนูแกะนั้นเมื่อนำมาทดสอบการเรียนรู้และความจำ (cognitive training) โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Morris water maze ผลที่ได้พบว่า การเรียนรู้และความจำของหนูแกะนั้นช้ากว่าหนูที่เป็นหนูกลุ่มวัยรุ่น และเมื่อนำเมลานินผสมน้ำให้หนูแก่งิน ปรากฏว่าหนูแก่งั้นสามารถพัฒนาการเรียนรู้และความจำได้ใกล้เคียงกับกลุ่มหนูวัยรุ่น (Mukda, Panmanee, Boontem & Govitrapong, 2016) นอกจากนี้เมื่อนำหนูที่ถูกทำให้มีอาการผิดปกติทางสมองเสมือนเป็นโรคอัลไซเมอร์ที่มีการเรียนรู้และความจำลดลงเมื่อเทียบกับหนูกลุ่มปกติที่อายุเท่ากันมาฉีดสารเมลานินเข้าทางชั้นผิวหนังก็พบว่า เมลาโทนินนั้นสามารถป้องกันอาการเสื่อมถอยของการเรียนรู้และความจำได้ (Panmak, Nopparat, Permpoonpattana, Namyen & Govitrapong, 2021) เช่นเดียวกันกับการทดลองโดยใช้เครื่องมือ Y-maze ในหนูทดลองที่ถูกทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์โดยใช้ streptozocin นั้นก็พบว่าเมื่อให้สารเมลานินแล้วสามารถช่วยในเรื่องปัญหาการเรียนรู้และความจำของหนูทดลองได้เช่นกัน (Andrade et al., 2023) จากการศึกษาในมนุษย์โดยใช้แบบประเมินสภาพสมองเบื้องต้น Mini-Mental State Examination (MMSE) ยังชี้ให้เห็นถึงการรักษาด้วยเมลานินโดยใช้ระยะเวลาเกินกว่า 12 สัปดาห์ ช่วยให้การทำงานของสมองในเรื่องการเรียนรู้และความจำในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์นั้นดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่อยู่ในระยะเริ่มแรก (Sumsuzzman et al., 2021)

ผลของเมลานินต่อความเป็นพิษของโปรตีน Amyloid Beta: A β

การสะสมของสายโปรตีน Amyloid Beta: A β ในสมองนั้นเกิดขึ้นจากกระบวนการ amyloidogenic pathway ในการตัดสายโปรตีน Amyloid Precursor Protein: APP ที่เกิดความไม่สมดุลกันระหว่างการสร้างและการกำจัดโปรตีน Amyloid Beta: A β การสะสมของโปรตีนนี้จะถูกพบในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์และนำไปสู่การตายของเซลล์สมองทำให้เกิดปัญหาในเรื่องการเรียนรู้และความจำซึ่งเป็นหนึ่งในอาการที่ถูกพบในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นหากสามารถลดจำนวนโปรตีน Amyloid Beta: A β ที่เกิดขึ้นมากเกินไปจนรวมตัวกันเป็นแผ่นโปรตีน (plaques) ได้ น่าจะเป็นอีกวิธีหนึ่งที่สามารถลดปัจจัยสำคัญในการก่อให้เกิดโรคได้ มีหลักฐานงานวิจัยจำนวนมากที่สนับสนุนว่าเมลานินนั้นสามารถลดระดับปริมาณของโปรตีน Amyloid Beta: A β ลงได้ ทั้งในหลอดทดลอง Panmak, Nopparat, Permpoonpattana, Namyen and Govitrapong (2021); Shukla, Govitrapong, Boontem, Reiter and Satayavivad (2017); Matsubara et al. (2003); Lahiri, Chen, Ge, Bondy and Sharman (2004) และสัตว์ทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Panmak, Nopparat, Permpoonpattana, Namyen and Govitrapong (2021); Lahiri, 1999; Song & Lahiri, 1997; Zhang, Wang, Wang, Wang and Wang (2004); Olivieri et al. (2001) เมลาโทนินนั้น สามารถเปลี่ยนแปลงระดับของเอนไซม์ (enzyme) ที่ใช้ในกระบวนการตัดสายโปรตีน Amyloid Precursor Protein: APP โดยลดระดับเอนไซม์ Bace1 และ PS1 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้างโปรตีน Amyloid Beta: A β และเพิ่มเอนไซม์ ADAM10 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เมื่อตัดสายโปรตีน Amyloid Precursor Protein: APP แล้วไม่ทำให้เกิดโปรตีน Amyloid Beta: A β ขึ้น โดยเมลานินนั้น ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีน Amyloid Precursor Protein: APP แต่อย่างใด Panmak, Nopparat, Permpoonpattana, Namyen and Govitrapong (2021); Shukla, Govitrapong, Boontem, Reiter and Satayavivad (2017) จากรายงานการวิจัยเหล่านี้ยังเป็นหลักฐานสนับสนุนถึงผลของเมลานินที่มีฤทธิ์ในการป้องกันการสะสมของโปรตีน Amyloid Beta: A β ที่เป็นตัวทำลายเซลล์สมองทำให้เกิดการเสื่อมจนนำไปสู่การตายของเนื้อสมองในที่สุด



ภาพ 3 การสังเคราะห์ฮอร์โมนเมลาโทนินและระดับของฮอร์โมนเมลาโทนินในช่วงกลางวันและกลางคืน

Note. From “Timing is everything: Circadian rhythms and their role in the control of sleep,” by S. R. Pandi-Perumal, D. P. Cardinali, N. F. W. Zaki, R. Karthikeyan, D. W. Spence, R. J. Reiter and G. M. Brown, 2022, *Frontiers in neuroendocrinology*, 66, 100978 Copyright by Elsevier

ผลของเมลาโทนินต่อกระบวนการ hyperphosphorylation ของโปรตีน Tau

การสะสมของเส้นใย Neurofibrillary Tangle: NFT ของโปรตีน Tau นั้นถือว่ามีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทซึ่งเป็นความผิดปกติที่มักถูกพบได้ในโรคที่เกี่ยวข้องกับความเสื่อมของระบบประสาทและสมอง รวมถึงโรคอัลไซเมอร์ด้วยเช่นกัน ดังนั้นการยับยั้งการเกิดกระบวนการ hyperphosphorylation ของโปรตีน Tau นั้น จึงเป็นอีกหนึ่งเป้าหมายในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยเช่นกัน จากหลักฐานงานวิจัยศึกษาความสัมพันธ์ของเมลาโทนินต่อกระบวนการเกิด hyperphosphorylation ของโปรตีน Tau นั้นพบว่า เมลาโทนินสามารถยับยั้งการเกิดกระบวนการนี้ได้โดยการยับยั้งโปรตีนที่มีชื่อว่า GSK3 β ซึ่งโปรตีนนี้เป็นโปรตีนตัวสำคัญที่ทำให้เกิด hyperphosphorylation ของโปรตีน Tau (Hardeland et al., 2011; Panmak, Nopparat, Permpoonpattana, Namyen & Govitrapong, 2021) โดยทำให้โปรตีน Tau นั้นหลุดออกจากสายไมโครทิวบูล (microtubule) แล้วจับตัวกันเป็นร่างแห NFT ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทตามมา การที่เมลาโทนินสามารถยับยั้งปริมาณโปรตีน GSK3 β นี้ได้ ส่งผลให้การเกิด hyperphosphorylation ของโปรตีน Tau นั้นลดลง ซึ่งยับยั้งการตายของเซลล์ประสาทได้นั่นเอง

บทสรุป

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าโรคอัลไซเมอร์นั้น มีปัจจัยเกิดที่สมองและเป็นโรคที่ยังไม่สามารถหาวิธีการรักษาให้หายขาดได้ ความเสื่อมของสมองที่เกิดขึ้นนั้นอาจจะใช้กระบวนการยาวนานกินเวลาเป็น 10 ปีก่อนที่จะปรากฏอาการผิดปกติให้เห็น การวินิจฉัยในระยะเริ่มแรกของโรค อาจทำได้ยากเนื่องจากลักษณะอาการอาจจะยังไม่ชัดเจน ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกวินิจฉัยโรคได้ในระยะที่มีการแสดงออกของโรคที่ชัดเจนไปแล้วและนำไปสู่ปัญหาการพึ่งพาการดูแลจากผู้ดูแลในระยะยาวตามมา ก่อให้เกิดปัญหาทางด้านเศรษฐกิจ ความเครียดภายในครอบครัว ในปัจจุบันการรักษาโรคอัลไซเมอร์นั้นจะเป็นเพียงยาที่รักษาตามอาการของโรคเพียงเท่านั้น ยังไม่มียาตัวใดที่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ ดังนั้นการศึกษาวินิจฉัยเพื่อหาวิธีการรักษาโรคให้ตรงจุดนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างมาก จากหลักฐานข้อมูลงานวิจัยที่ได้ทำการทดลองทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่าเมลาโทนินนั้นสามารถลดปริมาณ 2 โปรตีนสำคัญที่พบได้ในโรคอัลไซเมอร์ (hallmarks of Alzheimer’s disease) ซึ่งได้แก่ amyloid plaques และ neurofibrillary tangles ในสมอง ซึ่งโปรตีนทั้งสองตัวนี้เป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิดความเสื่อมไปจนถึงเกิดการตายของเซลล์ประสาท จำนวนเซลล์ประสาทในสมอง

ที่ลดลงนั้นโดยเฉพาะในตำแหน่งที่มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการเรียนรู้และความจำ ซึ่งได้แก่สมองส่วนเปลือกสมอง (cortex) และสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ย่อมทำให้เกิดความบกพร่องต่อการทำหน้าที่ของสมองส่วนดังกล่าว จากงานวิจัยจำนวนมากมีผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกันถึงผลของเมลาโทนินที่สามารถช่วยลดความเสื่อมถอยของระดับการเรียนรู้และความจำ ยิ่งเป็นตัวชี้วัดถึงคุณสมบัติของเมลาโทนินต่อการรักษาโรคอัลไซเมอร์

จากความสัมพันธ์ดังกล่าวฮอร์โมนเมลาโทนินอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยค้นคว้าเพิ่มเติมในเรื่องของข้อจำกัดในการใช้เมลาโทนิน เช่น การดูดซึมในร่างกายของมนุษย์ รวมถึงขนาดที่เหมาะสมกับการใช้ในด้านการรักษาโรค รวมไปถึงผลข้างเคียงของเมลาโทนิน เพื่อที่จะสามารถนำเมลาโทนินไปใช้ในทางคลินิกในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ได้อย่างปลอดภัยในอนาคต



References

- Abduljawad, A. A., Elawad, M. A., Elkhaila, M. E. M., Ahmed, A., Hamdoon, A. A. E., Salim, L. H. M., Ashraf, M., Ayaz, M., Hassan, S. S. U., & Bungau, S. (2022). Alzheimer's Disease as a Major Public Health Concern: Role of Dietary Saponins in Mitigating Neurodegenerative Disorders and Their Underlying Mechanisms. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(20), 6804. <https://doi.org/10.3390/molecules27206804>
- Alzheimer's Association. (2025). *Alzheimer's disease facts and figures*. Retrieved from <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>
- Andrade, M. K., Souza, L. C., Azevedo, E. M., Bail, E. L., Zanata, S. M., Andreatini, R., & Vital, M. A. B. F. (2023). Melatonin reduces β -amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. *IBRO Neuroscience Reports*, 14, 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.01.005>
- Burns, A., & Iliffe, S. (2009). Alzheimer's disease. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 338, b158. <https://doi.org/10.1136/bmj.b158>
- Esposito, E., & Cuzzocrea, S. (2010). Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 228–242. <https://doi.org/10.2174/157015910792246155>
- Förstl, H., & Kurz, A. (1999). Clinical features of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(6), 288–290. <https://doi.org/10.1007/s004060050101>
- Frank, E. M. (1994). Effect of Alzheimer's disease on communication function. *Journal of the South Carolina Medical Association* (1975), 90(9), 417–423. Retrieved from <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7967534/>

- Guo, H., & Zhang, Y. (2020). Resting state fMRI and improved deep learning algorithm for earlier detection of Alzheimer's Disease. in *IEEE Access*, 8, 115383-115392.
<https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3003424>.
- Hardeland, R., & Pandi-Perumal, S. R. (2005). Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutrition & Metabolism*, 2, 22. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-22>
- Hardeland, R., Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Spence, D. W., Brown, G. M., & Pandi-Perumal, S. R. (2011). Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in neurobiology*, 93(3), 350–384. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.12.004>
- Hernández, F., & Avila, J. T. (2007). Tauopathies. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 64(17), 2219–2233. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7220-x>
- Hooper, N. M. (2005). Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein. *Biochemical Society Transactions*, 33(Pt 2), 335–338.
<https://doi.org/10.1042/BST0330335>
- Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2024). Alzheimer Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
- Lahiri, D. K. (1999). Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types. *Journal of Pineal Research*, 26(3), 137–146.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1999.tb00575.x>
- Lahiri, D. K., Chen, D., Ge, Y. W., Bondy, S. C., & Sharman, E. H. (2004). Dietary supplementation with melatonin reduces levels of amyloid beta-peptides in the murine cerebral cortex. *Journal of Pineal Research*, 36(4), 224–231. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00121.x>
- Matsubara, E., Bryant-Thomas, T., Pacheco Quinto, J., Henry, T. L., Poeggeler, B., Herbert, D., Cruz-Sanchez, F., Chyan, Y. J., Smith, M. A., Perry, G., Shoji, M., Abe, K., Leone, A., Grundke-Ikbal, I., Wilson, G. L., Ghiso, J., Williams, C., Refolo, L. M., Pappolla, M. A., Chain, D. G. & Neria, E. (2003). Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 85(5), 1101–1108.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01654.x>
- Mekha, P., Teeyasuksaet, N., & Osathanunkul, K. (2024). Comparison of Performance Using Neural Networks with Various Learning Configurations for Image Classification of Alzheimer's Disease in Humans. *Maejo Information Technology and Innovation Journal*, 10(4), 163-180. Retrieved from <https://mitij.mju.ac.th/ARTICLE/R67049.pdf>. (in Thai)

- Mongkalig, M., & Thaipisuttikul, P. (2023). Prevalence of hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease and vascular dementia at outpatient unit in Ramathibodi hospital: Retrospective study. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand*, 68(1), 115-125. Retrieved from <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JPAT/article/view/260795> (in Thai)
- Mukda, S., Panmanee, J., Boontem, P., & Govitrapong, P. (2016). Melatonin administration reverses the alteration of amyloid precursor protein-cleaving secretases expression in aged mouse hippocampus. *Neuroscience letters*, 621, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.013>
- Olivieri, G., Hess, C., Savaskan, E., Ly, C., Meier, F., Baysang, G., Brockhaus, M., & Müller-Spahn, F. (2001). Melatonin protects SHSY5Y neuroblastoma cells from cobalt-induced oxidative stress, neurotoxicity and increased beta-amyloid secretion. *Journal of pineal research*, 31(4), 320–325. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310406.x>
- Pandi-Perumal, S. R., Cardinali, D. P., Zaki, N. F. W., Karthikeyan, R., Spence, D. W., Reiter, R. J., & Brown, G. M. (2022). Timing is everything: Circadian rhythms and their role in the control of sleep. *Frontiers in neuroendocrinology*, 66, 100978. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100978>
- Panmak, P. (2018). Effect of Exercise on Alzheimer's Disease. *EAU Heritage Journal Science and Technology*, 12(3), 25-32. Retrieved from <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/EAUHJSci/article/view/157513> (in Thai)
- Panmak, P., Nopparat, C., Permpoonpattana, K., Namyen, J., & Govitrapong, P. (2021). Melatonin protects against methamphetamine-induced Alzheimer's disease-like pathological changes in rat hippocampus. *Neurochemistry International*, 148, 105121. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105121>
- Pimsarn, N., limlikidaksorn, C., & Buachsantia, N. (2023). Understanding melatonin : health benefits and effects. *Journal of MCU Nakhondhat*, 10(7), 246–254. retrieved from <https://so03.tci-thaijo.org/index.php/JMND/article/view/270749>. (in Thai)
- Shukla, M., Govitrapong, P., Boontem, P., Reiter, R. J., & Satayavivad, J. (2017). Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 15(7), 1010–1031. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313123454>
- Song, W., & Lahiri, D. K. (1997). Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 9(2), 75–92. <https://doi.org/10.1007/BF02736852>

- Sumsuzzman, D. M., Choi, J., Jin, Y., & Hong, Y. (2021). Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 459–473. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.034>
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N., & Fougrou, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current Neuropharmacology*, 15(3), 434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
- Wu, Y. H., & Swaab, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of pineal research*, 38(3), 145–152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00196>.
- Zhang, Y. C., Wang, Z. F., Wang, Q., Wang, Y. P., & Wang, J. Z. (2004). Melatonin attenuates beta-amyloid-induced inhibition of neurofilament expression. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(4), 447–451. retrieved from <http://www.chinaphar.com/article/view/8055/8643>

