ไหม: การประยุกต์ใช้เป็นชีววัสดุทางการแพทย์

Silk: Biomedical Applications

วัลยา สุทธิขำ[1] วิไลวรรณ สิมเชื้อ[2] และ ประสงค์ สีหานาม[1*]

Vallaya Sutthikhum[1], Wilaiwan Simchoer[2] and Prasong Srihanam[1*]

[1]อาจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

[1]Lecturer, Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahasarakham University, Maha Sarakham 44150, Thailand

[2]พนักงานวิทยาศาสตร์ ศูนย์เครื่องมือกลาง คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม 44150

[2]Science Officer, Instrumental Center, Faculty of Science, Mahasarakham University, Maha Sarakham 44150, Thailand

บทคัดย่อ

ไหม เป็นเส้นใยธรรมชาติซึ่งประกอบด้วยโปรตีนอย่างน้อยสองชนิด คือ ไฟโบรอิน และเซอริซิน ปัจจุบัน ไหมไฟโบรอิน เป็นชีววัสดุที่สำคัญชนิดหนึ่งในการนำไปใช้ประโยชน์เพราะว่าไหมมีสมบัติที่น่าสนใจ ได้แก่ สลายตัวได้ด้วยกระบวนการชีวภาพ ระบายน้ำและอากาศได้ดี เข้ากับเซลล์ร่างกายได้ดีจึงแทบจะไม่ก่อให้เกิดอาการอักเสบนอกจากนี้ ไหม ยังสามารถปรับเปลี่ยนให้อยู่ในรูปแบบที่หลากหลายเพื่อให้เหมาะสำหรับการนำไปใช้งานที่แตกต่างกัน ประโยชน์ของไหม คือ ทำเครื่องนุ่งห่ม เครื่องสำอาง ส่วนประกอบของเครื่องมือบางชนิด และเป็นสารเติมแต่งในอาหารและเครื่องดื่ม ไหม ถูกนำไปประยุกต์ใช้เป็นชีววัสดุทางการแพทย์ และพบว่า ไหมเป็นชีววัสดุที่น่าสนใจอย่างยิ่ง ดังนั้น ในบทความนี้ จึงนำเสนองานวิจัยที่เกี่ยวกับการศึกษาและนำไหมไปใช้ประโยชน์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นชีววัสดุสำหรับงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

คำสำคัญ : ไหม สมบัติ ชีววัสดุ การประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ วิศวกรรมเนื้อเยื่อ

Abstract

Silk is a natural fiber which composed of at least two main proteins fibroin and sericin. Silk fibroin, recently, is a crucial candidate as biomaterial applications, due to its interesting properties including biodegradability, good oxygen and water vapor permeability, biocompatibility and minimum inflammatory. In addition, it can perform in various forms depending on the applications. Silk applications are in textiles, cosmetics, part of some instruments as well as food and drink additives. Silk has been applied for biomedical applications and reported as attractive biomaterial. Therefore, this review aimed to present some literatures on silk applications especially scaffolds for tissue engineering.

Keywords : Silk, Property, Biomaterial, Medical applications, Tissue engineering

***Corresponding author.** E-mail: srihanam__prasong@yahoo.com

บทนำ

ไหม เป็นเส้นใยธรรมชาติ สร้างโดยแมลงหลายชนิดในชั้น (Class) Arachnida เช่น แมงมุง และ ลำดับ (Order) Lepidoptera เช่น หนอนของผีเสื้อ (Vepari and Kaplan, 2007) แต่ที่รู้จักกันดีคือหนอนไหม (Jin *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2005) โดยทั่วไปไหมแบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ไหมบ้าน *(Bombyx mori)* และไหมป่า (wild silk) โดยไหมบ้านจะกินใบหม่อนเป็นอาหาร ส่วนไหมป่าจะกินใบพืชชนิดอื่น เช่น ใบละหุ่ง หรือ ใบมันสำปะหลัง เส้นไหมประกอบด้วยโปรตีนหลักอย่างน้อย 2 ชนิด คือ ไฟโบรอิน ซึ่งเป็นเส้นใยหลัก จำนวน 2 เส้นและเซอริซิน ที่มีลักษณะคล้ายกาวทำหน้าที่เคลือบและเชื่อมเส้นใยหลักสองเส้นให้ติดกัน (Altman *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2005) จึงนิยมเรียกว่ากาวไหมเซริซิน โดยกาวไหมสามารถละลายในน้ำร้อนหรือสารละลายด่างได้ดี เนื่องจากองค์ประกอบของกรดอะมิโนส่วนใหญ่เป็นชนิดมีขั้ว (hydrophilic amino acids) ส่วนไฟโบรอินจะไม่ละลายในน้ำหรือตัวทำละลายทั่วไป แต่จะถูกละลายในสารละลายเกลือเข้มข้น เช่น ลิเธียมโบรไมด์ (Lithuim bromide) แคลเซียมคลอไรด์ (Calcium chloride) เป็นต้น ไหมไฟโบรอินประกอบด้วยกลุ่มของโปรตีนสายหลัก น้ำหนักประมาณ 350 กิโลดาลตัน และ โปรตีนสายรอง น้ำหนัก ประมาณ 25 กิโลดาลตัน เชื่อมกันด้วยพันธะไดซัลไฟด์ (Tanaka *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 2000)

ไหม ถูกนำไปใช้ประโยชน์และมีประวัติมานาน ในยุคแรกจะทำเป็นเครื่องนุ่งห่ม ต่อมาได้นำไหมไปใช้ประโยชน์ในหลายๆ ด้าน ได้แก่ เครื่องสำอาง ส่วนประกอบของเครื่องมือ สารเติมแต่งในอาหารและเครื่องดื่ม นอกจากนี้ยังใช้เป็น ไหมเย็บแผล (Meinel *et al.*, 2005) จนกระทั่งปัจจุบันได้มีการพิสูจน์แล้วว่า ไหม เป็นชีววัสดุสำคัญยิ่งสำหรับประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ ทั้งนี้เป็นเพราะไหมมีสมบัติที่เหมาะสมหลายประการ ได้แก่ สลายตัวได้ด้วยกระบวนการชีวภาพ ระบายอากาศและน้ำได้ดี เข้ากับเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ดีจึงก่อให้เกิดอาการอักเสบน้อย (Altman *et al.*, 2003; Chiarini *et al.*, 2003; Min *et al.*, 2004) และที่ทำให้ไหมเป็นที่สนใจพิเศษ คือ ไหมมีความแข็งแรงที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะตัว นักวิจัยได้ทดลองนำวัสดุที่ทำจากไหมหรือมีไหมเป็นส่วนประกอบไปใช้ในงานด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ โดยทำเป็นวัสดุค้ำจุนเซลล์ พบว่า วัสดุดังกล่าวช่วยเอื้อต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ชนิดต่างๆ ได้เป็นอย่างดี (Gotoh *et al.*, 1998; Inouye *et al.*, 1998) ดังนั้น จึงมีรายงานการวิจัยจำนวนมากเกี่ยวกับการนำไหมไฟโบรอิน เป็นชีววัสดุสำหรับเลี้ยงเซลล์ เพื่อการรักษาหรือทดแทนเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายและ/หรือเสื่อมสภาพ ดังนั้น บทความวิชาการฉบับนี้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อนำเสนอรายงานวิจัยที่มีเนื้อหาเกี่ยวข้องกับการศึกษาสมบัติของไหมและการประยุกต์ใช้ไหมเป็นชีววัสดุทางการแพทย์

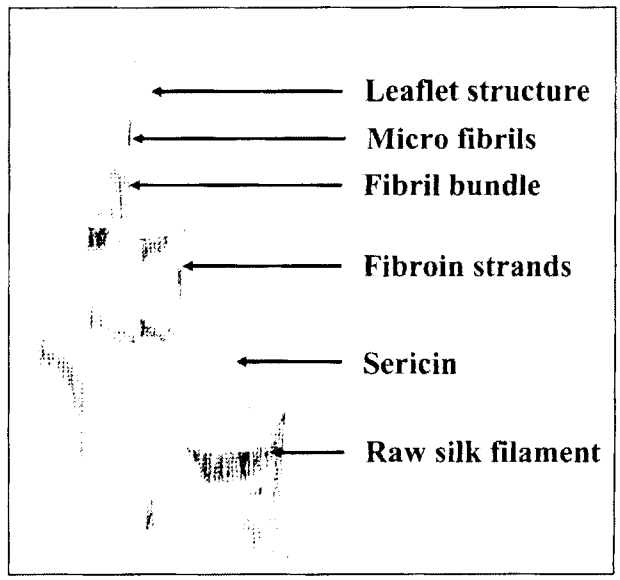
ส่วนประกอบของเส้นไหม

สัดส่วนของไฟโบรอินและเซริซินในเส้นไหม แตกต่างกันขึ้นอยู่กับกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบหลัก นอกจากนี้ ยังขึ้นกับภาวะโภชนาการและสภาพแวดล้อมในขณะที่ไหมพ่นเส้นใยด้วย (Craig *et al.*, 1999; Shao and Vollrath, 2000) โดยทั่วไปโครงสร้างเส้นไหมประกอบด้วยโปรตีนที่จัดเรียงตัว (protein configuration) อย่างน้อย 3 แบบ ได้แก่ แบบแผ่นบีต้า (β-sheet) เกลียวสุ่ม (random coil) หรือ เกลียวแอลฟ่า (α-helical structure) (Craig and Riekel, 2002; Freddi *et al.*, 1993; Van Beek *et al.*, 2002) องค์ประกอบหลักส่วนใหญ่ของไหมไฟโบรอิน เป็นกรดอะมิโนขนาดเล็กที่ไม่มีขั้ว (hydrophobic amino acids) ได้แก่ ไกลซีนและ อะลานีน สายโอลิโกเพปไทด์มอนอเมอร์มีลำดับกรดอะมิโนเป็นไกลซีน-อะลานีน-ไกลซีน-อะลานีน-ไกลซีน-เซอรีนหรือไทโรซีน เรียงขนาน และสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างสายเป็นแผ่นบีต้าในทิศทางสวนทางกัน (antiparallel β-sheets) (He *et al.*, 1999; Jin *et al.*, 2002) สัดส่วนของกรดอะมิโนดังกล่าว เป็นสิ่งที่ชี้บ่งคุณลักษณะเฉพาะตัวของไหมไฟโบรอิน (Chang *et al.*, 2005) โดยเฉพาะความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของเส้นไหม ซึ่งเป็นสมบัติที่เกิดจากบริเวณผลึกของโครงสร้างนี้ (Grubb and Jelinski, 1997; Wang *et al.*, 2006) อย่างไรก็ตาม เส้นไหมยังประกอบด้วยกรดอะมิโนที่มีขนาดใหญ่อื่นๆ เช่น กรดกลูตามิก กรดแอสปาติก โพรลีน และวาลีน (Casem *et al.*, 1999; Vollrath and Knight, 2001) กรดอะมิโนเหล่านี้จะก่อเป็นบริเวณอสัณฐาน (amorphous part) ซึ่งจะเชื่อมกับส่วนผลึกทำหน้าที่ด้านกายภาพโดยรวมของเส้นไหม ปริมาณกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบในเส้นไหม แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงกรดอะมิโนที่เป็นองค์ประกอบในเส้นไหมของ *B. mori* (หน่วยต่อ 1000 หน่วย) (Robson, 1985)

Amino acids	Fibroin	Sericin
Glycine	446.0	127.0
Alanine	294.0	55.1
Valine	22.0	26.8
Leucine	5.3	7.2
Isoleucine	6.6	5.5
Serine	121.0	319.7
Threonine	9.1	82.5
Aspartic acid	13.0	138.4
Glutamic acid	10.2	58.0
Lysine	3.2	32.6
Arginine	4.7	28.6
Histidine	1.4	13.0
Tyrosine	51.7	34.0
Phenylalanine	6.3	4.3
Proline	3.6	5.7
Tryptophan	1.1	-
Methionine	1.0	0.5
$(Cysteine)_2$	2.0	1.4

องค์ประกอบทางเคมี โดยน้ำหนักของเส้นไหม คือ ไฟโบรอิน ร้อยละ 75-83 เซอริซินร้อยละ 17-25 แวกซ์หรือส่วนที่เป็นไขมันร้อยละ 1.5 และ สารประกอบไฮโดรคาร์บอนอื่นๆ ร้อยละ 1-2 (Lee *et al.*, 2005) ไหมสามารถถูกย่อยสลายด้วยกระบวนการทางชีวภาพได้ (biodegradable material) มีความแข็งแรง ยืดหยุ่นได้ดีและมีความเงางามเฉพาะตัว (Pérz-Rigueiro *et al.*, 1998) ไหมทนร้อนได้ถึง 140 องศาเซลเซียส แต่จะสลายตัวเมื่ออุณหภูมิสูงเกินกว่า 150 องศาเซลเซียส มีความหนาแน่นสูงกว่าน้ำในช่วง 1,320-1,400 กรัมต่อลูกบาศก์เมตร เมื่อมีเซอริซิน แต่หากปราศจากเซอริซินจะมีค่าเป็น 1,300-1,380 กรัมต่อลูกบาศก์เมตร (Lee *et al.*, 2005) สัณฐานวิทยาของเส้นไหมแสดงดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงสัณฐานวิทยาของเส้นไหม *B. Mori* (Sandoz Colour Chronicle, 1990)

องค์การอาหารและยาของอเมริกา (U.S. FDA) จำแนกไหมให้อยู่ในกลุ่มวัสดุที่ไม่ย่อยสลาย เนื่องจาก เมื่อปลูกถ่ายในเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตเป็นเวลา 60 วันแล้วไหมยังคงความแข็งแรงมากกว่าครึ่งหนึ่งของความแข็งแรงก่อนปลูกถ่าย (Altman *et al.*, 2003) อย่างไรก็ตาม เมื่อเวลาผ่านไปนานขึ้น เอนไซม์โปรตีเอสภายในร่างกายจะค่อยๆ ย่อยไหมตามกลไกการกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย จึงถือว่าไหมสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ (Lam *et al.*, 1995; Soong and Kenyon, 1984) โดยปกติแล้วเส้นไหมจะสูญเสียความแข็งแรงทั้งหมดภายในระยะเวลา 1 ปีที่อยู่ภายในร่างกาย และจะไม่ถูกจดจำโดยเซลล์ของร่างกายหลังจากเวลาผ่านไป 2 ปี (Altman *et al.*, 2003) มีรายงานถึงกลไกการย่อยสลายไหมด้วย เอนไซม์โปรตีเอส เช่น chymotrypsin (Asakura *et al.*, 1997), protease cocktails (Minoura *et al.*, 1990) เอ็นไซม์ดังกล่าว จะทำให้เส้นไหมบวมและสูญเสียความแข็งแรง แล้วจะถูกเซลล์เม็ดเลือดขาวจับกินอย่างง่ายดาย แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า เส้นไหมที่ยังอยู่ที่เปลือกรังไหมจะมีความคงทนเป็นเวลานาน นั่นเป็นเพราะว่า หนอนไหม *B. mori* สร้างสารที่ยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสภายในต่อมไหม และหลั่งออกมาเก็บไว้ที่บริเวณรังไหม เพื่อป้องกันการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ดังกล่าว (Kurioka *et al.*, 1999)

การประยุกต์ใช้ไหมเป็นชีววัสดุทางการแพทย์

ในปัจจุบัน งานวิจัยเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ไหมที่ได้รับความสนใจและแพร่หลายนั้นมักจะอยู่ในรูปการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ ซึ่งประกอบด้วยสาขาหลักๆ ดังนี้

วิศวกรรมเนื้อเยื่อ

งานด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ อาศัยความรู้หลากหลายสาขาในการพัฒนาอุปกรณ์ หรือเครื่องมือที่จำเพาะต่อเซลล์ของร่างกาย นับว่าเป็นวิธีการที่สำคัญอย่างมากในปัจจุบันที่ใช้รักษาเนื้อเยื่อที่เสียหาย หรือถูกทำลาย สิ่งที่สำคัญในงานด้านนี้อย่างหนึ่ง คือ วัสดุ ที่จะใช้ในการทดแทนเนื้อเยื่อ หรือใช้สำหรับปลูกเซลล์ มีการศึกษาและพัฒนาเกี่ยวกับวัสดุอย่างมากมายทั้งที่เป็นวัสดุสังเคราะห์และมาจากธรรมชาติ (Badylak, 2007; Chong *et al.*, 2007; Jin *et al.*, 2004; Lee and Mooney, 2001) ในปัจจุบันชีววัสดุที่สลายตัวได้ทางชีวภาพเริ่มได้รับความสนใจ เนื่องจากความเหมาะสมหลายด้าน โดยเฉพาะความเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม (Ouyang *et al.*, 2003) ตัวอย่างของชีววัสดุที่สลายตัวได้และมีการศึกษาอย่างมากคือ คอลลาเจน ไคติน-ไคโตซาน poly-glycolic acid (PGA) และ poly-lactic acid (PLA) โดยเฉพาะคอลลาเจนได้รับความนิยมเพื่อพัฒนาเป็นชีววัสดุเพื่อปลูกถ่ายเนื้อเยื่ออย่างแพร่หลาย (Boyce and Hansbrough, 1988; Lamme *et al.*, 1998; Mansbridge *et al.*, 1998; Sorensen, 1998) อย่างไรก็ตาม จุดอ่อนของคอลลาเจนคือ โครงรูปเปลี่ยนแปลงง่ายและมีความแข็งแรงต่ำ (Young *et al.*, 1998) ในขณะเดียวกันได้มีนักวิจัยได้ใช้ไหมเป็นชีววัสดุ โดยพยายามที่จะทำให้อยู่ในรูปแบบหลากหลายเพื่อให้เกิดผลดีต่อการเลี้ยงเซลล์ เช่น วิธีถักทอ (knitted method) (Zdrahala, 1996) วิธีผสมกับโพลีเมอร์อื่น (solution blend method) (Kweon *et al.*, 2001) หรือ การปั่นด้วยกระแสไฟฟ้า (electrospinning) (Chong *et al.*, 2007) ข้อดีของไหมไฟโบรอินอีกประการคือ สามารถใช้งานได้หลากหลายรูปแบบ เช่น เจล ผง ฟิล์ม ฟองน้ำ เส้นใยหรือแผ่น ตัวอย่างขั้นตอนในการเตรียมไหมเพื่อนำไปใช้เป็นชีววัสดุแสดงดังภาพที่ 2 ผลการวิจัยพบว่าชีววัสดุที่ทำจากไหมมีส่วนช่วยให้เกิดการเกาะติด การเพิ่มขนาด และการสร้างเนื้อเยื่อ ของเซลล์หลากหลายชนิดได้อย่างดีเยี่ยม (Vepari and Kaplan, 2007)

วิศวกรรมหลอดเลือด (Blood vessel engineering)

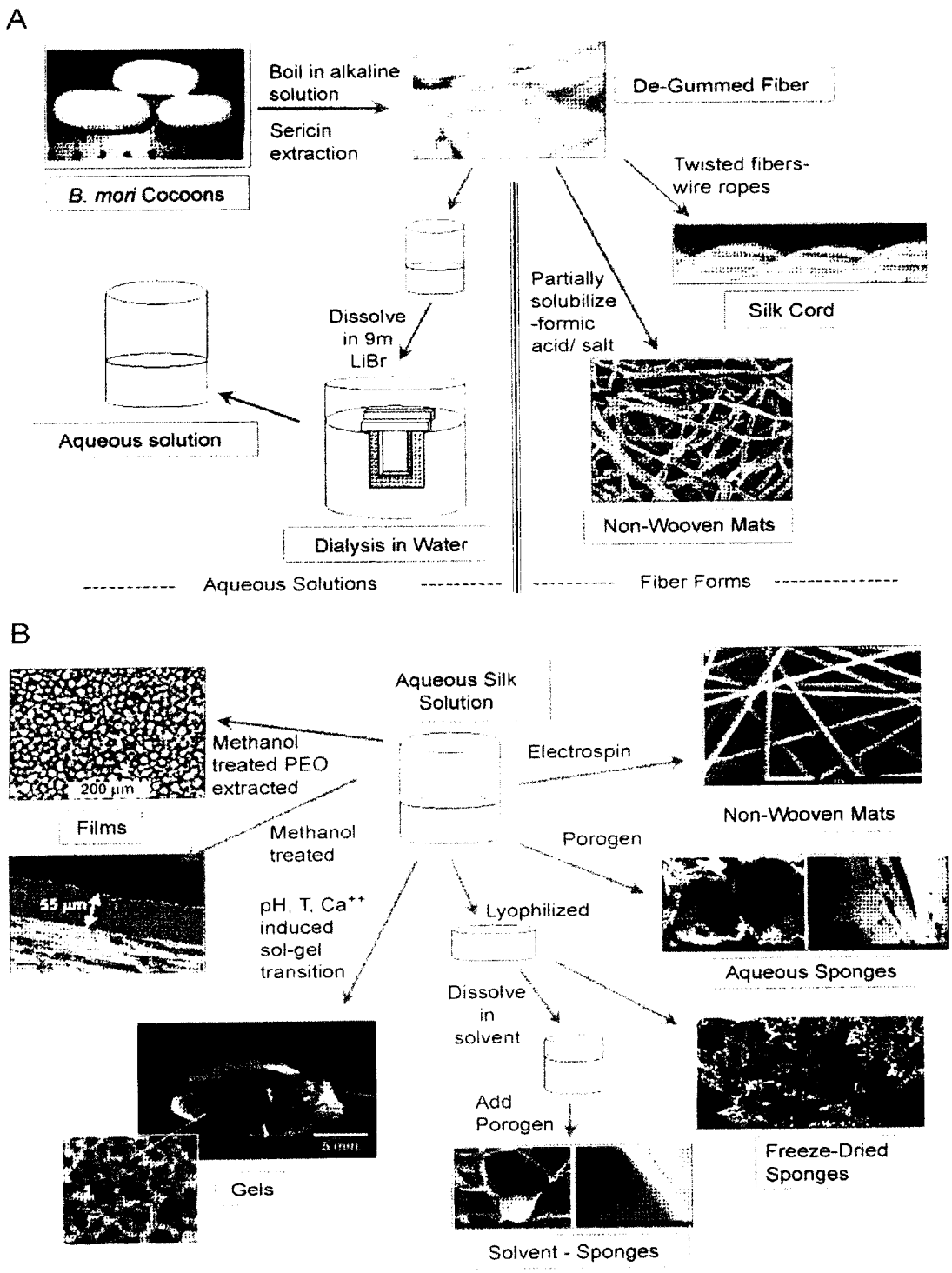
Mitchell และ Niklason (2003) รายงานเกี่ยวกับคนป่วยที่ต้องผ่าตัด (by pass) หลอดเลือด coronary artery ว่ามีจำนวนมากกว่า 450,000 คนในแต่ละปี นักวิจัยได้พยายามพัฒนาวัสดุที่ทำจากไหมให้มีลักษณะคล้ายหลอดเลือดและปลูกด้วยเซลล์มนุษย์ คือ human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) พบว่า หลอดเลือดที่ทำจากไหมมีข้อดีหลายประการ เช่น สามารถป้องกันการเกิด thrombosis ได้ในขณะที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะ นอกจากนี้ ยังพบว่า สามารถควบคุมขนาดรูพรุนของวัสดุได้ตามต้องการ ซึ่งนับเป็นข้อดีอีกประการหนึ่งที่จะช่วยในการเคลื่อนที่ของเซลล์ และ การลำเลียงอาหาร (Lovett *et al.*, 2007)

วิศวกรรมเนื้อเยื่อเส้นเอ็นและข้อต่อ (Tendon/ligament tissue engineering)

เมื่อเส้นเอ็นหรือข้อต่อเกิดความบกพร่อง การรักษาจะทำได้ยากมาก วิธีที่ใช้รักษาในปัจจุบัน คือ การปลูกเซลล์บนวัสดุค้ำจุนจนกระทั่งเซลล์สร้างเนื้อเยื่อแล้วจึงปลูกถ่ายเข้าไปยังบริเวณที่เนื้อเยื่อได้รับความบกพร่อง นักวิจัยหลายกลุ่มได้ทดลองนำเซลล์ปลูกบนวัสดุค้ำจุนที่มีไหมเป็นองค์ประกอบ เช่น bone marrow stromal cells (BMSCs) (Altman *et al.*, 2002; Jin *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2008) เซลล์ไฟโบรบลาสต์ หรือ mesenchymal stem cells (MSC) เพื่อสร้างเนื้อเยื่อเส้นเอ็น (Vunjak-Novakovic *et al.*, 2004) เซลล์ MSC นี้ยังเหมาะที่จะนำไปใช้สำหรับงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อของเซลล์กระดูกอ่อนอีกด้วย (Wang *et al.*, 2005, Wang *et al.*, 2006) พบว่า ไหมช่วยส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์ และ การสร้างผลิตภัณฑ์ที่จำเพาะ เช่น คอลลาเจน หรือ โปรตีโอไกลแคน (proteoglycans)

พัฒนาการของเซลล์กระดูก (Guiding bone regeneration)

การศึกษาของ Kim และคณะ (2005) พบว่า วัสดุที่ทำจากไหม ช่วยเพิ่มการสร้างเซลล์กระดูกที่ได้รับความเสียหาย และส่งเสริมให้เซลล์มีการสร้างโปรตีนที่สำคัญในการสร้างกระดูกเพิ่มมากขึ้น ผลที่ได้คล้ายกับรายงานก่อนหน้านี้ที่ว่า ไหมช่วยให้วัสดุเข้ากับร่างกายได้ดีและยังช่วยในการเจริญเติบโตของเซลล์กระดูกมากยิ่งขึ้น (Altman *et al.*, 2003; Jin *et al.*, 2004; Meinel *et al.*, 2004; Sofia *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2006)



ภาพที่ 2 แสดงการเตรียมไหมในรูปแบบต่างๆ เพื่อนำไปใช้เป็นชีววัสดุ (A) การกำจัดกาวเซอริซิน แล้วทำให้เป็นใจไหม โดยการบิด ทำให้เป็นแผ่นโดยการละลายบางส่วน หรือละลายโดยลิเธียมโบรไมด์แล้วกำจัดเกลือออกโดยการไดอะไลซิสด้วยน้ำ จะได้สารละลายไหมซึ่งสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปแบบต่างๆได้ (B) การเตรียมเส้นใยจากสารละลายไหม การทำให้อยู่ในรูปฟองน้ำ ไฮโดรเจล และฟิล์ม (Vepari and Kaplan, 2007)

การฟื้นฟูเนื้อเยื่อประสาท (Peripheral nerve repair)

การฟื้นฟูเนื้อเยื่อประสาท ถือเป็นความท้าทายอย่างยิ่งในการรักษาโดยเฉพาะผู้ป่วยรายที่มีภาวะบกพร่องอย่างหนัก และไม่มีเนื้อเยื่อเพียงพอที่จะมาทดแทนได้ การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่ของผู้ป่วยเองมักจะก่อให้เกิดปัญหาหลายอย่าง เช่น การต่อต้านโดยระบบภูมิคุ้มกันและโอกาสที่จะประสบผลสำเร็จมีน้อยมาก (Fansa *et al.*, 2002) นักวิจัย ได้พยายามค้นคว้าเพื่อจะหาวัสดุทดแทนทั้งที่มาจากธรรมชาติและวัสดุสังเคราะห์ เช่น polyglycolic acid (PGA), polylactic acid (PLA), ไคโตซาน, alginate และ สารผสมอื่นกับวัสดุเหล่านี้ (Fabre *et. al.*, 2001; Suzuki *et al.*, 2000; Weber *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2005; Yuan *et al.*, 2004) รวมทั้งวัสดุที่ทำจากไหมด้วย เมื่อทดลองเลี้ยงเซลล์ประสาท พบว่า เซลล์เจริญเติบโตดีและไม่มีปฏิกิริยาต่อต้านจากเซลล์ในทุกวัสดุที่กล่าวมา (Yang *et al.*, 2007) อย่างไรก็ตาม วัสดุสังเคราะห์มีข้อดีคือสามารถปรับแต่ง และขึ้นรูปได้ง่าย แต่จะมีข้อเสียได้แก่ระยะเวลาในการสลายตัวไม่สัมพันธ์กับการเจริญของเซลล์ และส่วนใหญ่จะสลายตัวเร็วเกินไป ในขณะที่ไหมมีระยะเวลาในการสลายตัวได้ช้าและให้ความแข็งแรงดีกว่า ดังนั้น วัสดุที่ทำจากไหมจึงเหมาะในกรณีที่ต้องเลี้ยงเซลล์โดยใช้ระยะเวลานานเมื่อเทียบกับวัสดุอื่น

การเกาะติดและการเจริญของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Attachment and growth of fibroblast cells)

ไหม เป็นโปรตีนเส้นใยคล้ายกับคอลลาเจนแต่มีความแข็งแรงมากกว่า ดังนั้น จึงได้มีนักวิจัยพยายามสร้างวัสดุจากไหมสำหรับเลี้ยงเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Gotoh *et al.*, 1998; Minoura *et al.*, 1995; Min *et al.*, 2004) ซึ่งเซลล์ไฟโบรบลาสต์ ถือเป็นเซลล์พื้นฐานที่สำคัญในการพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่ออื่น เช่น ผิวหนังหรือกระดูก พบว่า เซลล์มีการกระจายตัว ขยายขนาดและสร้างผลิตภัณฑ์บนวัสดุที่ทำจากไหมได้ดีไม่แตกต่างกับคอลลาเจน เมื่อทดลองปลูกเซลล์ดังกล่าวบนวัสดุที่ทำจากโพลี (คาร์บอเนต) ยูรีเทน (poly(carbonate) urethane) ซึ่งเคลือบผิวหน้าด้วยสารละลายไหม พบว่าเซลล์เจริญเติบโตมากกว่าชุดที่ไม่เคลือบผิวหน้าด้วยสารละลายไหมถึง 2.5 เท่า (Chiarini *et al.*, 2003) นอกจากนี้ เมื่อทดลองเลี้ยงเซลล์ที่ได้จากสัตว์ชนิดอื่น โดยภาพรวม พบว่าไหมสามารถส่งเสริมเซลล์ให้เจริญเติบโตรวมถึงการสร้างผลิตภัณฑ์ได้ดีเช่นกัน (Inouye *et al.*, 1998)

การปลดปล่อยยา (Drug delivery)

นักวิจัยได้พัฒนาวัสดุสำหรับปลดปล่อยยา โดยใช้ไหมเป็นองค์ประกอบเพื่อทำให้วัสดุนั้นมีความเสถียรและทำให้ยาปลดปล่อยในอัตราที่พอเหมาะ (Gobin *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2007) โดยส่วนใหญ่พยายามทำในรูปเม็ดกลม (sphere) ซึ่งสามารถบรรจุยาไว้ภายในและที่ผิวหน้า เมื่อวัสดุถูกย่อยสลายยาจะถูกปลดปล่อยออกมาเป็นระยะในระดับที่พอดีสำหรับการควบคุมอาการของโรค จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาบ่อยครั้ง โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์ตกค้างและร้ายแรง

จากรายงานการนำไหมไปประยุกต์ใช้ในด้านอื่นๆ นอกจากทำเป็นเครื่องนุ่งห่ม พบว่า ไหม เป็นเส้นใยธรรมชาติที่มีความเหมาะสม สำหรับการนำไปใช้เป็นชีววัสดุทางการแพทย์อย่างยิ่ง โดยพิจารณาจากสมบัติที่ดีของไหมและผลการวิจัยดังที่กล่าวมาเบื้องต้น

เอกสารอ้างอิง

Altman, G.H., Diaz, F., Jakuba, C., Calabro, T., Horan, R.L., Chen, J., Lu, H.H., Richmond, J., & Kaplan, D.L. (2003). Silk-based biomaterials. *Biomaterials, 24*, 401-416.

Altman, G.H., Horan, R.L., Lu, H.H., Moreau, J., Martin, I., Richmond, J.C., & Kaplan, D.L. (2002). Silk matrix for tissue engineered anterior cruciate ligaments. *Biomaterials, 23*, 4131-4141.

Asakura, T., Demura, M., Date, T., Miyashita, N., Ogawa, K., & Williamson, M.P. (1997). NMR study of silk I structure of *Bombyx mori* silk fibroin with ^{15}N- and ^{13}C-NMR chemical shift contour plots. *Biopolymers, 41*, 193-203.

Badylak, S.F. (2007). The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials, 28*, 3587-3593.

Boyce, S.T., & Hansbrough, J.F. (1988). Biologic attachment, growth and differentiation of cultured human epidermal keratinocytes on a graftable collagen and chondroitin-6 sulfate substrate. *Surgery, 103*, 421-431.

Casem, M.L., Turner, D., & Houchin, K. (1999). Protein and amino acid composition of silk from the cob weaver, Latrodectus hesperus (black widow). *Int. J. Biol. Macromol.*, *24*, 103-108.

Chang, J.C., Fletcher, M.J., Gurr, G.M., Kent, D.S., & Gilbert, R.G. (2005). A new silk: Mechanical, compositional, and morphological characterization of leafhopper (Kahaono montana) silk. *Polymer*, *46*, 7909-7917.

Chiarini, A., Petrini, P., Bozzini, S., Dal Pra, I., & Armato, U. (2003). Silk fibroin/poly(carbonate)-urethane as a substrate for cell growth: *in vivo* interactions with human cells. *Biomaterials*, *24*, 789-799.

Chong, E.J., Phan, T.T., Lim, I.J., Zhang, Y.Z., Bay, B.H., Ramakrishna, S., & Lim, C.T. (2007). Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution. *Acta Biomaterialia*, *3*, 321-330.

Craig, C.L., & Riekel, C. (2002). Comparative architecture of silks, fibrous proteins and their encoding genes in insects and spiders. *Comp. Biochem. Physiol. Part B: Biochem. Mol. Biol.*, *133*, 493-507. 10

Craig, C.L., Riekel, C., Herberstein, M.E., Weber, R.S., Kaplan, D.L., & Pierce, N.E. (1999). A comparison of the composition of silk proteins produced by spiders and insects. *Int. J. Biol. Macromol.*, *24*, 109-118.

Fabre, T., Schappacher, M., Bareille, R. Dupuy, B., Soum, A., & Bertrand-Barat, J. (2001). Study of a (trimethylenecarbonate-co-epsilon-caprolactone) polymer-Part 2: in vitro cytocompatibility analysis and in vivo ED1 cell response of a new guide. *Biomaterials*, *22*, 2951-2958.

Fansa, H., Schneider, W., Wolf, G., & Keilhoff, G. (2002). Host responses after acellular muscle basal lamina allografting used as a matrix for tissue engineered nerve grafts 1. *Transplantation*, *74*, 381-387.

Freddi, G., Bianchi Svilokos, A., Ishkawa, H., & Tsukada, M. (1993). Chemical composition and physical properties of *Gonometa rufobrunnae* silk. *J. Appl. Polym. Sci.*, *48*, 99-106.

Gobin, A.S., Rhea, R., Newman, R.A., & Mathur, A.B. (2006). Silk-fibroin-coated liposomes for long-term and targeted drug delivery. *Int. J. Nanomed.*, *1*, 81-87.

Gotoh, Y., Tsukada, M., & Minoura, N. (1998). Effect of the chemical modofication of the arginyl residue in *Bombyx mori* silk fibroin on the attachment and growth of fibroblasts cells. *J. Biomed. Mater. Res.*, *39*, 351-357.

Grubb, D.T., & Jelinski, L.W. (1997). Fiber morphology of spider silk: The effects of tensile deformation. *Macromolecules*, *30*, 2860-2867.

He, S.J., Valluzzi, R., & Gido, S.P. (1999). Silk I structure in *Bombyx mori* silk foams. *Int. J. Biol. Macromol.*, *24*, 187-195.

Inouye, K., Kurokawa, M., Nishikawa, S., & Tsukada, M. (1998). Use of *Bombyx mori* silk fibroin as a substratum for cultivation of animal cells. *J. Biochem. Biophys. Methods.*, *37*, 159-164.

Jin, H.J., Fridrikh, S.V., Rutledge, G.C., & Kaplan, D.L. (2002). Electrospinning *Bombyx mori* silk with Poly(ethylene oxide). *Biomacromolecules*, *3*, 1233-1239.

Jin, H.J., Park, J., Valluzzi, R., Cebe, P., & Kaplan, D.L. (2004). Biomaterial films of *Bombyx mori* silk fibroin with Poly(ethylene oxide). *Biomacromolecules*, *5*, 711-717.

Kim, H.J., Kim, U-J., Vunjak-Novakovic, G., Min, B-H., & Kaplan, D.L. (2005). Influence of macroporous protein scaffolds on bone tissue engineering from bone marrow stem cells. *Biomaterials*, *26*, 4442-4452.

Kim, U.J., Park, J., Kim, H.J., Wada, M., & Kaplan, D.L. (2005). Three-dimensional aqueous-derived biomaterial scaffolds from silk fibroin. *Biomaterials*, *26*, 2775-2785.

Kurioka, A., Yamazaki, M., & Hirano, H. (1999). Primary structure and possible functions of a trypsin inhibitor of *Bombyx mori*. *Eur. J. BioChem.*, *259*, 120-126.

Kweon, H.Y., Um, I.C., & Park, Y.H. (2001). Structural and thermal characteristics of Antheraer pernyi silk fibroin/chitosan blend film. *Polymer*, *42*, 6651-6656

Lam, K.H., Nijenhuis, A.J., Bartels, H., Postema, A.R., Jonkman, M.F., Pennings, A.J., & Nieuwenhuis, P. (1995). Reinforced poly(L-lactic acid) fibres as suture material. *J. Appl. Biomater., 6*, 191-197.

Lamme, E.N., Van Leeuwen, R.T., Jonker, A., Van Marle, J., & Middelkoop, E. (1998). Living skin substitutes: survival and function of fibroblasts seeded in a dermal substitute in experimental wounds. *J. Invest. Dermatol., 111*, 989-995.

Lee, K.Y., & Mooney, D.J. (2001). Hydrogels for tissue engineering. *Chem. Rev., 101*, 1869-1879.

Lee, S.M., Cho, D., Park, W.H., Lee, S.G., Han, S.O., & Drozal, L.T. (2005). Novel silk/poly (butylene succinate) biocomposites: the effect of short fibre content on their mechanical and thermal properties. *Comp. Sci. Tech., 65*, 647-657.

Liu, H., Fan, H., Toh, S.L., & Goh, J.C.H. (2008). A comparison of rabbit mesenchymal stem cells and anterior cruciate ligament fibroblasts responses on combined silk scaffolds. *Biomaterials, 29*, 1443-1453.

Lovett, M., Cannizzaro, C., Daheronc, L., Messmer, B., Vunjak-Novakovic, G., & Kaplan, D.L. (2007). Silk fibroin microtubes for blood vessel engineering. *Biomaterials, 28*, 5271-5279.

Mansbridge, J., Liu, K., Patch, R., Symons, K., & Pinney, E. (1998). Three-dimensional fibroblast culture implant for the treatment of diabetic foot ulcers: metabolic activity and therapeutic range. *Tissue Eng., 4*, 403-414.

Min, B.M., Lee, G., Kim, S.H., Nam, Y.S., Lee, T.S., & Park, W.H. (2004). Electrospinning of silk fibroin nanofibers and its effect on the adhesion and spreading of normal human keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Biomaterials, 25*, 1289-1297.

Meinel, L., Hofmann, S., Karageorgiou, V., Carl, K.-H., McCool, J., Gronowicz, G., Zichner, L., Langer, R., Gordana, V.-N., & Kaplan, D.L. (2005). The inflammatory responses to silk films in vitro and in vivo. *Biomaterials, 26*, 147-155.

Meinel, L., Karageorgiou, V., Fajardo, R., Synder, B., Shinde-Patil, V., Zichner, L., Kaplan, D.L., Langer, R., & Vunjak-Novakovic, G. (2004). Bone tissue engineering using human mesenchymal stem cells: effects of scaffold material and medium flow. *Ann. Biomed. Eng., 32*, 112-22.

Minoura, N., Aiba, S., Gotoh, Y., Tsukada, M., & Imai, Y. (1995). Attachment and growth of cultured fibroblast cells on silk protein matrices. *J. Biomed. Mater. Res., 29*, 1215-1221.

Minoura, N., Tsukada, M., & Nagura, M. (1990). Physico-chemical properties of silk fibroin membrane as a biomaterial. *Biomaterials, 11*, 430-434.

Mitchell, S.L., & Niklason, L.E. (2003). Requirements for growing tissue-engineered vascular grafts. *Cardiovasc. Pathol., 12*, 59-64.

Ouyang, H.W., Goh, J.C.H., Thambyah, A., Teoh, S.H., & Lee, E.H. (2003). Knitted polylactide-co-glycolide scaffold loaded with bone marrow stromal cells in repair and regeneration of rabbit Achilles tendon. *Tissue Eng., 9*, 431-439.

Perez-Rigueiro, J., Viney, C., Llorca, J., & Elices, M. (1998). Silkworm silk as an engineering material. *J. Appl. Polym. Sci., 70*, 2439-2447.

Robson, R.M. (1985). In Silk; Composition, Structure and Properties. *Handbook of Fibre Science and Technology*, Vol. IV. Edited by Lewin, M., and Pearce, E.M., Mercel Dekker Inc., New York: 649-700.

Sandoz Colour Chronicle. (1990). October/December, 1-4 and 16-19.

Shao, Z., & Vollrath, F. (2000). Surprising strength of silkworm silk. *Nature*, 418, 741.

Sofia, S., McCarthy, M.B., Gronowicz, G., & Kaplan, D.L. (2001). Functionalized silk-based biomaterials for bone formation. *J. Biomed. Mater. Res., 54*, 139-148.

Soong, H.K., & Kenyon, K.R. (1984). Adverse reactions to virgin silk sutures in cataract surgery. *Ophthalnology, 91*, 479-483.

Sorensen, J.C. (1998). Living skin equivalents and their application in wound healing. *Clin. Podiatr. Med. Surg.*, *15*, 129-137.

Suzuki, K., Suzuki, Y., Tanihara, M., Ohnishi, K., Hashimoto, T., & Endo, K. (2000). Reconstruction of rat peripheral nerve gap without sutures using freeze-dried alginate gel. *J. Biomed. Mater. Res.*, *49*, 528-533.

Tanaka, K., Kajiyama, N., Ishikura, K., Waga, S. Kikuchi, A., Ohtomo, K., Takagi, T., & Mizuno, S. (1999). Determination of the site of disulfide linkage between heavy and light chains of silk fibroin produced by Bombyx mori. *Biochim. Biophys. Acta.*, *1432*, 92-103.

Van Beek, J.D., Hess, S., Vollrath, F., & Meier, B.H. (2002). The molecular structure of spider dragline silk: folding and orientation of the protein backbone. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, *99*, 10266-10271.

Vepari, C., & Kaplan, D.L. (2007). Silk as a biomaterials. *Prog. Polym. Sci.*, *32*, 991-1007.

Vollrath, F., & Knight, D.P. (2001). Liquid crystalline spinning of spider silk. *Nature*, *410*, 541-548.

Vunjak-Novakovic, G., Altman, G., Horan, R., & Kaplan, D.L. (2004). Tissue engineering of ligaments. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, *6*, 131-156.

Wang, Y., Blasioli, D.J., Kim, U.-J., Kim, H.-J., Kim, H.S., & Kaplan, D.L. (2006). Cartilage tissue engineering with silk scaffolds and human articular chondrocytes. *Biomaterials*, *27*, 4434-4442.

Wang, Y., Kim, H.-J., Vunjak-Novakovic, G., & Kaplan, D.L. (2006). Stem cell-based tissue engineering with silk biomaterials. *Biomaterials*, *27*, 6064-6082.

Wang, Y., Kim, U.-J., Blasioli, D.J., Kim, H.-J., & Kaplan, D.L. (2005). In vitro cartilage tissue engineering with 3D porous aqueous-derived silk scaffolds and mesenchymal stem cells. *Biomaterials*, *26*, 7082-7094.

Wang, X., Hu, W., Cao, Y., Yao, J., Wu, J., & Gu, X. (2005). Dog sciatic nerve regeneration across a 30-mm defect bridged by a chitosan/PGA artificial nerve graft. *Brain*, *128*, 1897-1910.

Wang, X., Wenk, E., Hu, X., Castro, G.R., Meinel, L., Wang, X., Li, C., Merkle, H., & Kaplan, D.L. (2007). Silk coatings on PLGA and alginate microspheres for protein delivery. *Biomaterials*, *28*, 4161-4169.

Weber, R.A., Breidenbach, W.C., Brown, R.E., Jabaley, M.E., & Mass, D.P. (2000). A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast. Reconstr. Surg.*, *106*, 1036-1045.

Yang, Y., Chen, X., Ding, F., Zhang, P., Liu, J., & Gu, X. (2007). Biocompatibility evaluation of silk fibroin with peripheral nerve tissue and cells in vitro. *Biomaterials*, *28*, 1643-1652.

Young, R.G., Butter, D.L., Weber, W., Caplan, A.I., Gordon, S.L., & Fink, D.J. (1998). Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for achilles tendon repair. *J. Orthop. Res.*, *16*, 406.

Yuan, Y., Zhang, P., Yang, Y., Wang, X., & Gu, X. (2004). The interaction of Schwann cells with chitosan membranes and fibers in vitro. *Biomaterials*, *25*, 4273-4278. 14

Zdrahala, R.J. (1996). Small caliber vascular grafts. I. State of the art. *J. Biomater. Appl.*, *10*, 309-329.

Zhou, C.Z., Confalonieri, F., Medina, N., Zivanovic, Y., Esnault, C., Yang, T., Jacquet, M., Janin, J., Duguet, M., Perasso, R., & Li, Z.G. (2000). Fine organization of Bombyx mori fibroin heavy chain gene. *Nucleic Acids Res.* *28*, 2413-2419.