

ラット網状赤血球のアデニル酸シクラーゼ系に  
おけるフォルボルエステルによる $\beta$ -アド  
レナリン作動薬刺激に対する脱感作の誘導

山下 純\*, 黒川 知則\*, 壇浦 俊雄\*  
東 恭一郎, 石橋 貞彦\*

*Biochemical and Biophysical research communications*, 138(1), 125-130(1986)

**Induction of Desensitization by Phorbol Ester to  $\beta$ -Adrenergic  
Agonist Stimulation in Adenylate Cyclase System of Rat Reticulocytes**

Atsushi YAMASHITA\*, Tomonori KUROKAWA\*, Toshio DAN' URA\*,  
Kyoichiro HIGASHI, and Sadahiko ISHIBASHI\*

**ABSTRACT:** Treatment of rat reticulocytes with a phorbol ester, tetradecanoyl phorbol acetate (TPA), resulted in the desensitization of adenylate cyclase to the  $\beta$ -adrenergic stimulation depending on the dose and period of the TPA treatment. Treatment of the reticulocytes with TPA caused approximately 40% reduction in the stimulation by  $\beta$ -adrenergic agonists of adenylate cyclase activity, whereas the treatment had little effect on the basal activity and the activation by fluoride and guanine nucleotide of the enzyme system. No change in the number of  $\beta$ -adrenergic receptors was observed after the TPA treatment. Treatment with 1-oleoyl-2-acetyl-glycerol (OAG), an activator of protein kinase C, also caused the desensitization of reticulocyte adenylate cyclase to isoproterenol. On the other hand, 1-(5-isoquinolinylnsulfonyl)-2-methylpiperazine (H-7), a potent inhibitor of protein kinase C, prevented the desensitization induced by TPA. These results suggest the involvement of protein kinase C in a process of desensitization of adenylate cyclase system to  $\beta$ -adrenergic agonists in rat reticulocytes.

抄録 ラット網状赤血球をフォルボルエステル, Tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) で処置すると, TPA濃度と処置時間に依存して,  $\beta$ -アドレナリン作動薬刺激に対するアデニル酸シクラーゼの脱感作を生じた。

TPA処置により $\beta$ -アドレナリン作動薬刺激によるアデニル酸シクラーゼ活性は, 約40%減少した。一方, アデニル酸シクラーゼの基礎活性と, NaF, または, グアニンスクレオチド

による $N_g$ を介した活性化には、ほとんど影響しなかった。またTPA処置により、 $\beta$ -受容体に変化は認められなかった。1-Oleoyl 2-acetyl glycerol(OAG)は、TPAとともに、C-キナーゼの活性化因子である。OAG処置は、やはりTPA処置と同様な脱感作を誘導した。

他方、C-キナーゼの阻害剤である1-(5-Iso quinolynyl sulfonyl)-2-methyl piperazine (H-7)は、TPAによる脱感作を抑制した。

以上の結果は、ラット網状赤血球の $\beta$ -アドレナリン作動薬に対するアデニル酸シクラーゼ系の脱感作の課程に、C-キナーゼの関与を示唆するものである。

\* Hiroshima University School of Medicine. 広島大学医学部