

非定型抗精神病薬の一つであるクロザピンは、錘体外路症状を生じにくく、これまでのPETを用いたD2受容体占有率では定型抗精神病薬(70%以上)に比較し、低い(50%以下)と報告されている。今回、われわれはサルにおけるクロザピン投与後のD2受容体占有率の経時的変化を $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用い検討した。5mg/kg 静注時、80%に近い受容体占有率を一時的に認め、その後、急速な受容体占有率の低下をみとめた。定型抗精神病薬同様、クロザピンにおいても高いD2受容体占有率を呈することが確認された。また現在慢性服薬例におけるクロザピン投与後のD2受容体占有率の経時的変化について検討中である。

P208 リスペリドンによる皮質—辺縁系領域のD2受容体占有率と服薬量の関係について

安野史彦<sup>1,2</sup>, 須原哲也<sup>1,2</sup>, 大久保善朗<sup>1,2,3</sup>, 須藤康彦<sup>1,2</sup>, 井上真<sup>1,2</sup>, 一宮哲哉<sup>1,2</sup>

(1放医研, 2CREST・JST, 3東京医歯大)

リスペリドンは抗精神病薬として非特異的な性質を有することが知られているが、我々は現在非定型抗精神病薬で議論になっている辺縁系選択性について、7人の精神分裂病患者を対象として皮質—辺縁系領域におけるD2受容体占有率について検討を行った。皮質—辺縁系領域における受容体占有率は1から6mgの投与量で38%から80%の範囲にあった。我々の結果は、皮質—辺縁系領域におけるリスペリドンのD2受容体占有率がこれまでに報告されてきた線条体における値に近いことを明らかにした。また、それは定型的な抗精神病薬の値と同程度であることも示した。

P209 SCA6における神経細胞死メカニズム- $\alpha 1\text{A-Ca}$ チャンネル遺伝子変異と細胞質内封入体

水澤英洋<sup>1,3</sup>, 石川欽也<sup>1</sup>, 融衆太<sup>1</sup>, 大和田潔<sup>1</sup>, 常深泰司<sup>1</sup>, 久保寺隆行<sup>1</sup>, 三枝弘尚<sup>2,3</sup>, 田邊勉<sup>2,3</sup>

(1東京医歯大脳神経機能病態学, 2同大院高次機能薬理学, 3CREST・JST)

Spinocerebellar ataxia 6型(SCA6)は $\alpha 1\text{A-Ca}$ チャンネル遺伝子のCAGリピートの異常伸長により生じる。患者脳からこの遺伝子をクローニングし、特異抗体を作製し脳内でのリピート数、mRNAと蛋白の発現を検討した。リピート数はどの部位でもきわめて安定であったが、mRNAと蛋白の発現は小脳、中でもプルキンエ細胞に格段に多く、SCA6患者脳ではプルキンエ細胞の細胞質内に特異的封入体が存在した。さらに変異遺伝子の発現は培養細胞にも細胞死をもたらすことが確認された。変異 $\alpha 1\text{A-Ca}$ チャンネル蛋白の発現はSCA6における神経細胞死に関与しているものと思われる。

P210 プルキンエ細胞からのP型Caチャンネル $\alpha 1\text{A}$ サブユニットのクローニングとその機能解析

常深泰司<sup>1</sup>, 三枝弘尚<sup>2</sup>, 石川欽也<sup>1</sup>, 小山内実<sup>2</sup>, 村越隆之<sup>2</sup>, 水澤英洋<sup>1</sup>, 田邊勉<sup>1,2</sup>

(1東京医歯大脳神経機能病態学, 2同大院高次機能薬理学, 3CREST・JST)

P型とQ型のCaチャンネルの電気生理学的特性の違いは、転写後調節によって $\alpha 1\text{A}$ サブユニットが異なって修飾されることによると考えられている。しかし未だその違いは完全には説明されていない。今回我々はP型Caチャンネルのみ存在すると考えられているプルキンエ細胞から2種類の新規 $\alpha 1\text{A}$ サブユニットcDNAをクローニングした。これらには既知のin vitroでQ型の特性を示す $\alpha 1\text{A}$ サブユニットに対し5カ所の1塩基置換とエクソン47でスプライシングによる変化が生じていた。現在その電気生理学的特性を検討中である。