

2019.12



岡崎恒子、玲児
夫妻

感染対策の基礎知識

#218

ポリメラーゼⅠ、Ⅱ、Ⅲ。この酵素は既にある核酸断片の①**延長**しかできないし、その延長方向は②**5'→3'方向のみ**。右図下側のように鋳型 ラギング鎖 複製

へ向かって進めばヘリカーゼが2本鎖を分離しながら（分

岐点は右に進む 合成が進み図下側のリーディング鎖（先導鎖）では娘 DNA は連続的に複製。しかし Watson-Crick

モデルの 2 本鎖 DNA は逆並行の配置で、図上側の **ラギング**

鎖（遅れた鎖）では分岐点から遠ざかる方向に複製が進み、鋳型 DNA が短いときはすぐ DNA 端に達する。【岡崎フラグメントの発見】名大の岡崎令児、恒子^{*2}夫妻は DNA

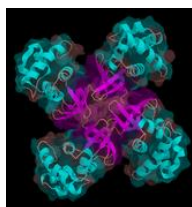
ポリメラーゼの特性から複製は一部非連続に起こると考えた。複製中の DNA を ^3H (トリチウム) チミジン液中に数秒間浸した後で放射活性を測定すると 1000~2000 塩基の短い DNA 断片 (**岡崎フラグメント**) に放射活性を認め、数分以上浸した場合には再合成された長い DNA 分子中に放射活性を認めた。この結果から彼らはラギング鎖では多

数の短い 1 本鎖 DNA の断片が不連続的に合成され、DNA リガーゼ (ligase) により 1 本の DNA 鎖に再合成されると考えた。しかし延長することしかできない DNA ポリメラーゼがどうして岡崎フラグメントの合成を開始できるのか？ **【プライマーの発見】** 岡

崎令児の死後、DNA 修復の際にも短鎖が発生することがわかり、短鎖 RNA が岡崎フラグメントのプライマーである**証拠**が要求された。 **岡崎恒子**らは困難な研究を遂行、検出された短鎖断片全体の約半数にあたる **10,11,12 塩基長**の 3 種の RNA プライマーが岡崎フラグメント由来であることを証明した。 DNA 合成開始には 3'-OH 末端が必要で DNA、RNA、オリゴヌクレオチド、蛋白などが 3'-OH を提供でき**プライマー**（primer、下塗り）となりうる。 これで岡崎フラグメント合成時には必ず**短い RNA プライマー**が作成されることが確定³。 ①DNA ポリメラーゼⅢが **RNA プライマー**を延長 ②DNA ポリメラーゼⅠが RNA プライマーの除去と隙間の埋め ③DNA リガーゼが長い DNA 鎖に再合成。 この 3 段階全てで誤転写修正を行うという図式が確定した。 **[DNA ヘリカ**

一ゼ】 DNA を複製するには局所的にでも 2 本鎖をいったん分離する必要がある。ヘリカーゼ (左図) は ATP 分解エネルギーで 2 本鎖を分離する**必須酵素**。細菌ではヘリカーゼが 2 本鎖を開きながら前進すると**プライマーゼ**がヘリカーゼと周期的に結合して**プライモソーム**を構成、これが短い RNA プライマーを周期的に合成する。**【ヘリカー**

ゼ/プライマーゼ阻害剤】アメナビル（ASP2151）がこの酵素の阻害薬なら極めて危険（多分**無知な医者をたぶらかすキャッチコピー**）。 アメナビルは10年前米国の治験第1相で**非回復性血小板減少**との因果関係が否定できず**重篤な副作用**で開発中止(#103参照)。 会社を変え2017/9 日本のみ発売。 2017 年厚労省審議会議事録^{*4}で**アメナリ****ーフ**の血小板減少とQT 延長関連の記述は**伏せ字**で詳細隠蔽。



* Arthur Kornberg は 1958 年ポリメラーゼ I を発見、1959 年 S Ochoa とノーベル賞 (2006 年の RG Kornberg は長男)。UCSF の Thomas Kornberg は次男で 1971 年 DNA ポリメラーゼ II, III を発見 (ジュリアード出のチェリスト!)。

^{*2}写真は名大が世界に誇る**岡崎夫妻**。岡崎令児は広島で被爆、1975年白血病で死去（44歳）。^{*3} Okazaki T et al., Cold Spring Harbor Quant Biol 43:203-219, 1979. ^{*4} 2017/5/30 厚生省薬事・食品衛生審議会 医薬品第2部会;第1議題。