



ヘリカーゼ、プライマーゼ、岡崎フラグメント 不連続 DNA 合成とプライマーの発見とアメナリーフ

<https://l-hospitalier.github.io>

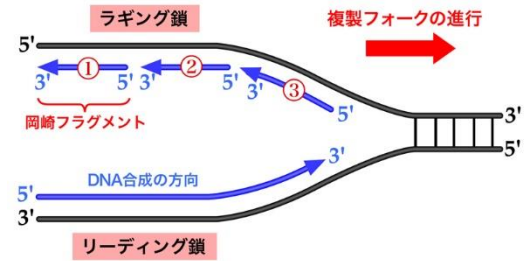
2019.12



感染対策の基礎知識

#218

【ポリメラーゼの DNA 複製】DNA を複製するのは**コーンバーク**父子^{*1}が発見した DNA 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 DNA の 1 本鎖に沿って DNA の複製がフォーク（分岐点）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**



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**

ーゼ】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**

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。

^{*1} 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 厚労省薬事・食品衛生審議会 医薬品第 2 部会；第 1 議題。

