



# DNA ヘリカーゼ、プライマーゼ阻害薬

## ー 岡崎フラグメントとプライマーの証明 ー

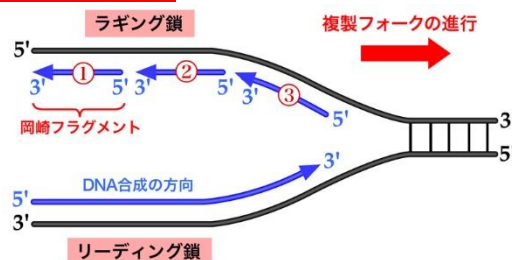


<https://l-hospitalier.github.io>

2019.12

### 感染対策の基礎知識

【ポリメラーゼの DNA 複製】DNA を複製するのは DNA ポリメラーゼだがこの酵素は既にある核酸断片を①延長するしかできない。また Kornberg 父子が発見した DNA ポリメラーゼ I、II、III とも ②5'→3'の方向にのみ DNA を延長。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二本鎖を分離しながら（分岐点は右に進む）合成が進みリーディング鎖（先導）では娘 DNA は連続的に複製される。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（遅れたの意）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<sup>\*1</sup> 夫妻は DNA ポリメラーゼの性質から複製は一部が非連続に起ると考えた。複製中の DNA を <sup>3</sup>H（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した場合は 1000~2000 塩基の短い DNA 断片に放射活性を認め、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（岡崎フラグメント）、DNA リガーゼ（ligase）により一本の 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するのか？【プ



#218

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 10 塩基程度の 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、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、検出された断片の約半数が岡崎フラグメント由来であることを証明した。この結果 DNA 合成開始には 3'-OH 末端が必要で 3'-OH は DNA、RNA、オリゴヌクレオチド、蛋白などが提供可だが、これらがプライマーとなる。こうして岡崎フラグメント合成時に短い RNA プライマーが作成されることが確定した<sup>\*3</sup>。これで DNA ポリメラーゼ III が DNA を延長、DNA ポリメラーゼ I が RNA プライマーの除去と隙間の埋めを行い、最終的に DNA リガーゼが一本の長い DNA 鎖につなぎ合わせるという図式が完成。【DNA ヘリカーゼ】DNA を複製するには局所的にでも、2 本鎖を分離する必要がある。ヘリカーゼ（左図）が ATP のエネルギーを使って 2 本鎖を分離するが、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】アメナリーフが本当にこの 2 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 年前米国の投与試験で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の薬（#103 参照）。会社を変え 2017/9 日本国内のみ発売。2017 年の厚労省審議会議事録<sup>\*4</sup>では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判読不可。

<sup>\*1</sup> 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 年死去（CML, 44 歳）。<sup>\*2</sup> 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）。<sup>\*3</sup> Okazaki T et al., Cold Spring Harbor Quant Biol 43:203-219, 1979. <sup>\*4</sup> 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。

