

牧野 堅による ATP の構造解明

牧野堅先生といってももう知らない人も多いであろう。先生はこの東京慈恵会医科大学で 1954（昭和 29）年から約 20 年間、医化学教室（現在の生化学講座）の主任教授であった。

ビタミン B1 は先生によってその化学構造が明らかになったのである（1936）。それは先生がまだ若い（弱冠 28 歳の）内科医として満州（中国東北部）の大連病院に勤務していたときの業績であった。

高木兼寛先生の脚気の栄養説は、ビタミン B1 の発見という実を結んだわけであるが、牧野先生はそのビタミン B1 の構造を解明したのである。その意味で筆者は、両先生を脚気研究の初めと終わりを代表する優れた学者であるとして何度も紹介、論評してきた。

ところが牧野先生には、このビタミン B1 の仕事の 1 年前に、医学生物学においてさらに重要とおもわれる ATP の構造を解明したという業績があるのである。しかも先生の言によると、この ATP の仕事はビタミン B1 の仕事のよい練習になったという。

ATP（アデノシン三リン酸）は読んで字の如くアデノシンという核酸成分にリン酸が 3 個結合した物質である。そのリン酸結合が分解するときエネルギーを放出するが、それは生体のあらゆる活動に利用される。DNA、RNA などの核酸の合成や蛋白質の合成から、運動、能動輸送まで、その利用エネルギーは、すべてこの ATP のリン酸結合のエネルギーに由来するのである。

ところが不思議なことに、この生体エネルギーの通貨ともいべき ATP の発見とその構造の解明についての事情はあまりよく知られていない。ましてその正しい構造式が牧野堅という日本の生化学者（内科医）によってはじめて決定、提出されたことなどほとんど知られていないのである。

I. Lohmann らによる ATP の発見

ATP は 1929 年にドイツとアメリカで筋肉からほぼ同時に発見された。

すでにドイツではフランクフルト大学の Emden, G. が、筋肉中にアデノシン 5'-リン酸を発見していたが (1926), この物質はアデノシンのリボース部分の 5' 位置にリン酸を結合したもので (図 1), ATP 構造を考える場合の中核になったのである (この物質はまた AMP, 5'-アデニル酸, 筋アデニル酸とも呼ばれる)。その頃、カイザー・ウィルヘルム医学研究所の Meyerhof, O. の研究室では (Meyerhof の強力な指導のもとに) Lohmann, K. (1898-1978) が筋肉の解糖系代謝の研究を展開していたが、筋肉からピロリン酸 (リン酸 2 分子が結合したものを) を発見し、これを単離した (1927)。このピロリン酸は生の筋肉には存在しないので、もとの物質はおそらくさきのアデノシン 5'-リン酸とこのピロリン酸が結合したアデノシン三リン酸 (ATP) であり、抽出の過程で分解してアデノシン 5'-リン酸とピロリン酸に分解したのだろうと考えた。そして間もなくその考えにもとづいて ATP そのものの単離にも成功した (1929 年 8 月)¹⁾ (同時にこの物質が解糖系代謝の補助因子 (補酵素) であることも明らかになった)。

他方、アメリカではハーバード大学の Fiske, C.H. (1890-1978) と Sub-

barow, Y. (1896-1948) が、筋肉中のリン酸化合物を地道に (しらみつぶしに) 研究していた。そして極めて不安定なリン酸化合物、クレアチンリン酸を発見し、さらにアデノシンを含んだ幾つかのリン酸化合物をも分離することに成功していた。しかもこのアデノシンリン酸化合物の中に ATP が存在するこ

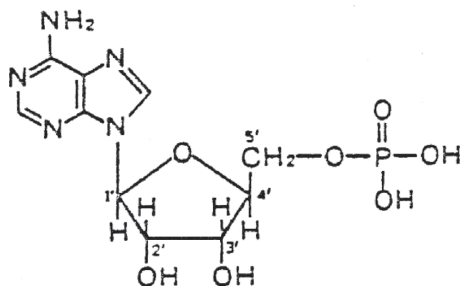


図 1. アデノシン 5'-リン酸
(AMP, 5'-アデニル酸, 筋アデニル酸とも呼ばれる)

とも証明できた。しかし彼らは、それらの分析に時間がかかりすぎ、発表は Lohmann よりやや遅れて、原稿受付日は同じ 1929 年の 10 月になってしまった²⁾。

このようなわけで、ATP 発見のプライオリティー（先取権）については、著名な生化学史家 Florkin, M. がのべるように、Lohmann に帰すことになったのである。わずか 2 カ月のことで Fiske らには気の毒なことになった。

II. 考えられる ATP の構造

ATP 発見の経緯から明らかなように、ATP の凡その構造が、アデノシン 5'-リン酸（図 1）にピロリン酸が結合したものであるらしいが、しかしアデノシン 5'-リン酸のどの位置に、どのように結合しているかについてはまったく不明であった。それについては Lohmann も Fiske らも何も言及していないのである。

生化学に関心がある人ならば、主構造がアデノシン 5'-リン酸であり、これにピロリン酸が結合しているとすれば、すぐに現在知られている ATP 構造（アデノシン 5'-リン酸-リン酸-リン酸）を想像するであろうが、そう簡単に事は運ばないのである。当時はむしろ化学の常識から考えて、リン酸が 3 個も直列に結合するなどということはほとんどあり得ないとされていたのである。

1932 年、ウイーン大学の Barrenscheen, H. K. と Filz, W. は「ATP の化学」という論文を発表し、その中で図 2 のような構造の可能性を示した。そしてこの構造式の中で、彼ら自身は I 式がもっとも可能性が高いとした³⁾。

I 式から IV 式までのどの構造をみても、



写真 1. Lohmann, K. (1898-1978) ATP の発見者。ATP 研究当時はカイザー・ウィールヘルム医学研究所の研究助手であった。

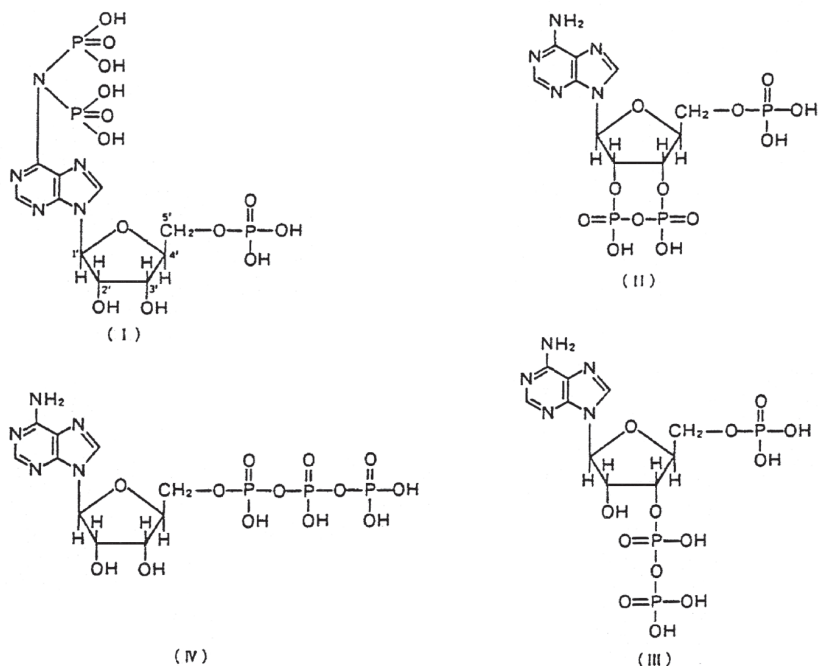


図 2. 考えられる ATP の構造

表 1. ATP の酸水解前後の酸価の変化

ATP の推定構造	酸水解前後の酸価の変化 (推定値)	酸水解前後の酸価の変化 (実測値)
図 2. II	4	4 → 6
〃 III	5	
〃 IV	4	

さきのアデノシン 5'-リン酸 (図 1) を共通構造にしていることは明らかであろう。I 式はアデニン部分のアミノ基に 2 個のリン酸が結合したかたちであり、II はリボース部分の 2', 3' にピロリン酸がまたがって結合したもの

であり、III はリボースの 3' にピロリン酸が結合したものであり、最後の IV は 5' のリン酸基にさらに付加するかたちでピロリン酸が結合したものである。IV は現在われわれが知っている ATP の構造である。

I から IV までの構造式のうち、まず Barrenscheen・Filz の推薦する第 I 式であるが、この弱点は、ATP の調製中にピロリン酸が簡単に離れてくることが説明できないことである（この構造ではピロリン酸でなく 2 個の無機リン酸が離れてくるのである）。さらにこの式のようにアミノ基がリン酸で塞がれているときには、脱アミノ反応が進行し難いはずなのに、Lohmann が示したように他のアミノ基と同様容易に脱アミノされるので⁴⁾、この I 式の可能性は非常に薄いと思われた（このことは牧野によっても別の根拠から強調された⁵⁾）。

Lohmann は、さらに可能性の濃い構造式にしぼるために、ATP 試料とその酸水解物の酸価（酸基の数）の変化を電気滴定で追跡してみた⁴⁾。I 分子の ATP を水解すると、1 分子のアデニンと 1 分子のリボース 5'-リン酸と 2 分子の（無機）リン酸に分解されるが、酸価は ATP 試料の 4 から分解物の 6 まで上昇した（無機リン酸は 2 価の酸であることに注意）。このことは ATP の構造が、II 式ないし IV 式であることを示唆しており、III 式はその推定値がすでに 5 であり、実測値 4 から外れているため可能性は否定された（表 1）。この電気滴定の実験結果について、Lohmann はどちらかというと IV 式よりも II 式の可能性を考えていたようであった。

III. 牧野堅による ATP 構造の決定

ATP の最終的な正しい構造式は大連病院の牧野堅（1907-1990）によって決定された（1935）⁵⁾。以下、彼の論文にしたがってその決定法を述べることにする。

1. 酸価測定による検討

彼はまず、ATP とその酸水解物について、フェノールフタレインを指示

薬として、アルカリ液で滴定してみた。そして ATP の酸価は 4 であり、水解物のそれは 6 であることを確かめた。先の Lohmann の結果を追試、確認したのである（ただ違うところは、Lohmann が電気滴定という高級な機器を使うのに対して、牧野は普通のビューレットによる手動式滴定であった。牧野は不器用であったが手動式滴定だけは自信があった）。この実験結果は Lohmann の結論と同じく、ATP の構造式としては図 2 の II 式か IV 式の可能性の大きいことを示した。

また I 式の可能性については、すでにその推定値 6 が実測値 4 からはつきり外れているためこれを否定した。

2. Boeseken 反応による検討

さてこうなると、この II 式と IV 式のどちらが正しいかを決定せねばならないが、これはかなり難しい問題であった。両式の違いは、IV のようにリボースの 2', 3' の OH に何も結合していないか、II のようにそこにピロリン酸を結合しているか という点にある。

牧野は IV の構造式を見ていたとき、有機化学反応に Boeseken 反応というのがあることを思い出した。IV 式のように隣り合う 2 個の OH 基に何も結合していないとき（フリーであるとき）は、この Boeseken 反応が陽性に出るというのである。ATP 試料についてこの Boeseken 反応の有無をしらべ、それが陽性であれば IV 式が正しいことになり、陰性であれば II 式が正しいことになるのではないか。牧野はこの反応が陽性に出ること（つまり IV 式の正しいこと）を何となく予感した。

Boeseken 反応の機構を簡単に説明すると図 3 のようになる。この反応の主役はホウ酸 ($B(OH)_3$) という弱酸であるが、これが、隣接するフリーの（正確にはさらに同方向を向く）OH 基をもつ分子と共存すると、ホウ酸はその分子 2 個の間にはいりこみ（同図上段）、その分子どうしを結び付け、脱水縮合（エステル形成）しながら（同図中段）、さらに水素イオンを放出して錯イオンを形成する（同図下段）というのである。重要なことは、弱酸であるホウ酸が反応に参加して、水素イオンを放出することによって、反応液を

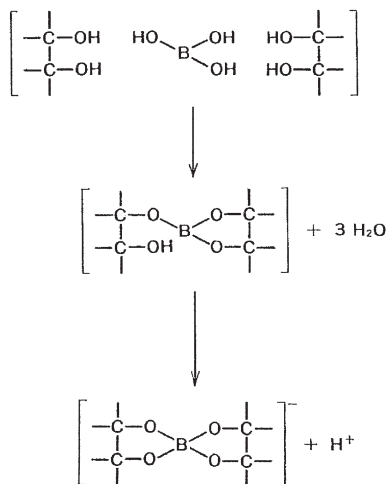


図 3. Boeseken 反応の機構図

ホウ酸 (B(OH)₃) は弱酸であるが、隣接し同方向を向く 2 つの OH 基をもつ分子 2 個を脱水縮合して錯イオンを生成し、同時に水素イオンを放出して反応液を強く酸性にする。



写真 2. 牧野 堅 (1907-1990)

ATP の構造解明者。ATP 研究当時は満州・大連病院の内科医であった。その後、熊大医学部生化学教授、慈恵医大医化学教授を歴任した。

強い酸性にすることである。つまりこの反応が進行するときは、牧野の得意とする滴定によって放出する水素イオンの個数まで測定できるのである。

幸い、Levene, P. A. によって、すでに 1931 年に、アデノシンの糖がリボースであり、したがって 2', 3' の両 OH が同方向を向いていることが明らかになっているので、図 3 のホウ酸分子の左右に、それぞれ IV 式 ATP (のリボース 2', 3' OH 部分) を配置すれば、Boeseken 反応が進行し、陽性になることが理解できるであろう。反対に II 式のように 2', 3' OH にリン酸を結合している場合には、(リン酸が邪魔をして) この反応は進行せず、陰性になることも理解できるであろう。

牧野が ATP 試料について実際に Boeseken 反応を試してみると (嬉しいことに) はっきりと陽性を示した。そして滴定実験で水素イオンの個数まで測

定することができた。また（RNAをアルカリ水解して得た）アデノシン 3'-リン酸をつかって対照実験を行ってみると、これは予想通り、3'-OH にリン酸を結合しているために（リン酸が邪魔をして）Boeseken 反応は進行せず、完全に陰性であった。

この実験によって、ATP はそのリボースの 2', 3' 両 OH には何も結合していない、つまりフリーであり、IV の構造式が正しいことを明確に証明することができたのである。実にあざやかな証明法ではないだろうか。

3. 血圧降下作用による吟味

牧野の ATP 研究におけるもう一つの骨子は、アデノシン関連物質の薬理作用の面からのアプローチであった（臨床医らしい実験法でありながら、医学生物学の基本問題にも立ち向かえる有力な方法になった）。

一般にアデノシン関連物質は血圧降下作用をもっている。その作用の中心はアデノシンやアデノシンリン酸のアミノ基にあるらしく、脱アミノしてイノシンやイノシン酸にすると作用を失うのである。

ただ実際の降下作用はもう少し複雑であり、アデノシン、アデノシン 5'-リン酸、アデノシン 3'-リン酸をそれぞれウサギの耳静脈に注射すると、もちろん三者とも血圧降下作用を示すが、これらを門脈に注射すると、アデノシン 3'-リン酸のみはなお明らかな降下作用を示すのに、アデノシンとアデノシン 5'-リン酸はまったくその作用を失うのである（表 2）。牧野はこの事実を、アデノシンやアデノシン 5'-リン酸の場合は肝臓における脱アミノ反応によって容易にイノシンやイノシン酸に変化するのに、アデノシン 3'-リ

表 2. アデノシン関連物質の血圧降下作用

	アデノシン (2',3'-OH フリー)	アデノシン 5'-リン酸 (2',3'-OH フリー)	アデノシン 3'-リン酸 (3'-OH リン酸)	ATP
耳静脈注射	+	+	+	+
門脈注射	-	-	+	-

血圧降下作用を示すとき +，示さないとき -

ン酸の場合はその 3' のリン酸がこの反応を阻害するために血圧降下作用をいつまでも持続するのだろうと推測した。

脱アミノ反応のメカニズムはともかくとして、この血圧降下作用の有無を ATP 試料について調べれば、ATP の 2', 3'-OH の状態、つまり両 OH が空いているのか、リン酸が付いているのか、を検定できるのではないかと考えた。

ATP 試料についての実際の検定実験は同じ研究室の城野寛によっておこなわれたが、結果は表 2 に示す通りであった。ATP 試料は、耳静脈注射では降下作用を示すが門脈注射では示さない というアデノシンやアデノシン 5'-リン酸とまったく同じパターンを示したのである。つまり ATP の 2', 3'-OH には何も結合していない、フリーであることを示したのである。この実験結果は上の Boeseken 反応での結論とも完全に一致し、さらにそれを補強するものであった。

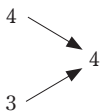
牧野はこれらの結果をまとめて、さらに図 2 の IV 式に相当する ATP の構造式（アデノシン 5'-三リン酸）をはっきり図示して、当時最高の権威があるといわれたドイツの生化学雑誌 *Biochemische Zeitschrift* に投稿した。幸いアクセプトされ、同誌第 278 号、161-163 頁（1935）に掲載された⁵⁾。原稿受付日は 1935（昭和 10）年 3 月 14 日であった（写真 3 上）。

IV. その後 Lohmann も牧野と同じ ATP 構造を提出

Lohmann は先の II 項「考えられる ATP の構造」で述べたように、電気滴定実験によって ATP の構造は図 2 の II 式か IV 式であろうとしたわけであるが、彼は同じ実験法をさらにすすめて、II 式か IV 式のどちらが正しいかの問題に決着をつけることにした。

ATP が生体で動くときは 1 分子のリン酸を放出して ADP（アデノシン二リン酸）になるわけであるが、彼はこの ADP の構造からもとの ATP の構造が推定できないかと考えた。生の組織から ADP を調整するのは困難であるが、以前彼が発見した $\text{ATP} + \text{クレアチン} \rightarrow \text{ADP} + \text{クレアチンリン酸}$ と

表 3. ADP の酸水解前後の酸価の変化

ADP の推定構造	酸水解前後の酸価の変化 (推定値)	酸水解前後の酸価の変化 (実測値)
図 2.II からの ADP (アデノシン 3',5'-二リン酸)		3 → 4
図 2.IV からの ADP (アデノシン 5'-二リン酸)		

いう反応 (Lohmann 反応として知られる) を利用して, ADP を量的に調製することができた (実際の ADP の調製にはカニの筋けんだく液をつかって同型の ATP + アルギニン → ADP + アルギニンリン酸 の反応を利用した).

彼はこのような方法でつくった ADP 試料を用いて, ADP とその酸水解物の酸価の変化を電気滴定によって追跡してみた. 実験結果は, 1 分子の ADP が水解されると, 1 分子のアデニンと 1 分子のリボース 5'-リン酸と 1 分子の (無機) リン酸になったが, そのとき酸価は ADP の 3 から水解物の 4 に増大することを知った (表 3. 無機リン酸の酸価は 2 であることに注意). この結果は, ADP の構造が IV 式の ATP に由来するアデノシン 5'-二リン酸であることを示したのである. すなわち Lohmann が到達した ATP の構造は, 先の牧野が掲げた ATP 構造とまったく同じになったのである.

Lohmann の論文は, 牧野の論文と同じ *Biochemische Zeitschrift* の第 282 号, 120-123 頁 (1935) に掲載された⁶⁾. 論文受付日は 1935 年 9 月 14 日であり, 牧野の論文よりまる 6 カ月おくれていた (写真 3. 下).

V. ATP 構造決定の先取権 (プライオリティー) 問題

Lohmann の論文を読んでまず気がつくことは, 牧野の論文が 6 カ月も早く発表されているのに, 牧野の業績についてまったく引用していないことである. 周知のように, 同じことを発表した場合は, 原稿受付日の早い方が先取権を得るのが常識である (先述の ATP の発見の先取権が, わずか 2 カ月

Über die Konstitution der Adenosintriphosphorsäure.

Von

Katashi Makino.

(Aus der Inneren Abteilung des Dairen-Hospitals, Dairen, Südmandschurei.)

(Eingegangen am 14. März 1935.)

Im Jahre 1932 wurde von *Barrenscheen* und *Filz* eine Mitteilung über die Struktur der Adenosintriphosphorsäure veröffentlicht, in der eine vorläufige Konstitutionsformel aufgestellt wird. Nach dieser Formel sind die beiden labilen Phosphorsäuregruppen der Adenosintriphosphorsäure mit der Aminogruppe des Adenins verknüpft. Die Gründe sind folgende: 1. Nach den Autoren ist die Geschwindigkeit der Desaminierung der Adenosintriphosphorsäure mit salpetriger Säure langsamer als die der Muskeladenylsäure. 2. Die Darstellung der Inosinpyrophosphorsäure, die nach *Lohmann* existenzfähig ist, gelang nicht. 3. Die Adenylsäure kann durch den Muskelextrakt von *Schmidt* enzymatisch desaminiert werden, dagegen nicht die Adenylpyrophosphorsäure. 4. Gegenüber der Muskeladenylsäure zeigt die Adenosintriphosphorsäure, von der wesentlich besseren und länger anhaltenden Wirkung abgesehen, einen weiteren charakteristischen Unterschied:

Konstitution

der Adenylpyrophosphorsäure und Adenosindiphosphorsäure.

Von

K. Lohmann.

(Aus dem Institut für Physiologie am Kaiser Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg.)

(Eingegangen am 14. September 1935.)

Mit 1 Abbildung im Text.

Nach der in der vorstehenden Mitteilung¹ gegebenen Vorschrift wurde Adenosindiphosphorsäure hergestellt, deren Laugenverbrauch und Elektrotitrationskurve nach Zersetzen des Ba-Salzes mit der genauen Menge H_2SO_4 in der üblichen Weise² vor und nach der Hydrolyse aufgenommen wurden. (Die Adenosindiphosphorsäure zerfällt bei kurzer Säurehydrolyse in je 1 Molekül Adenin, Pentosephosphorsäure und anorganische Phosphorsäure.) Danach enthält die Adenosindiphosphorsäure selbst *drei*, die hydrolysierte Verbindung aber bis zum schwach alkalischen Gebiet *vier* Säurevalenzen.

写真 3. 牧野 堅と Lohmann, K. の ATP 構造解明の論文

両論文ともドイツの同じ生化学雑誌 *Biochemische Zeitschrift* に発表された。写真はそれぞれの第 1 頁の上部を写したものであるが、その受付日 牧野の 1935 年 3 月 14 日と Lohmann の 1935 年 9 月 14 日がはっきり認識できる。

の差で Fiske・Subbarow でなく Lohmann に帰したように)。まして先の論文が公刊されてから投稿したときには、後のものが先のものを引用するのが当然であり、それが研究者のモラルというものである。

牧野の論文受付日は上述のように 1935 年 3 月 14 日である。この号の正確な発刊日は分からないが、常識的には投稿されてから 2-3 カ月であるから、牧野の論文の発刊は、おそらく同年の 5-6 月であっただろう。Lohmann の投稿受付は 9 月 14 日であるから、その余裕時間は 3 カ月以上もあったはずである。Lohmann が牧野の論文を見ていないはずはないのである。おそらく承知の上で黙殺したのであろう。ATP の問題はもともと自分の問題だという自負心が牧野論文の引用をこばんだのではないだろうか。

しかし不思議なのは当時の世界の生化学者も Lohmann にひいきしているように見えることである。1937 年の生化学年報にも Lohmann の ATP 構造成明の紹介はあるが、牧野については、「牧野も同じ結論に達した」としか書かれていない。当時有名であった Oppenheimer の「Die Fermente und ihre Wirkungen」(1939) などにも同じように書かれているのみである。当時のドイツ生化学の権威に影響されたのだろうか。しかし、少なくとも国際的著書、雑誌においては客観的根拠（原稿受付日）によってその先取権を判断するのが当然ではないだろうか。ATP の構造については、最小限「それは Makino-Lohmann によって 1935 年に解明された」と書くのが当然と思われる。

ところで牧野自身はこの先取権のことをどのように思っていたのであろうか。さいわい彼の 1935 年 12 月 10 日付けの書き物が残っている（同年の日本生化学会総会における彼の特別講演「核酸の構造とその分解酵素について」の原稿である）。それにはこのように書かれている。

「12 月 7 日、Heidelberg の Kaiser-Wilhelm 医学研究所の K. Lohmann は余に書を寄せられ、余の Adenosin-三燐酸の構造に対する実験並びにその化学式に敬意を払う旨申されたり。然るに翌 8 日に当医院（大連病院のこ一筆者）に到着せる Biochem Z. 282 号を見るに、Lohmann は余の論文を引用することなく、余の構造式とまったく同一の式を掲載している。

余は余の構造式の根拠として、

1) ……、2) ……、3) …… (上述 III 項の検討内容一筆者) を挙げ、この諸点によって余の式は完全に証せられたと思っている。……即ち余の構造式はすでに完全に証明せられたのである。さらにその上に Lohmann の Adenosin-二燐酸の滴定実験など (先の IV 項で述べた電気滴定実験のこと一筆者) を俟つまでも無いのである」と。ATP の構造は自分の実験によってもう十分証明されたのであり、それ以上のことは必要ないと言っているのである。牧野はこのような状況にあっても意気軒昂であった。

牧野の文書にあるように、Lohmann は彼自身の論文が刊行されるころ牧野に手紙を送り、その中で牧野の研究に敬意を表し、顕彰しているのである。そのようにすれば事態は冷めていくと軽く考えていたのだろうか。それとも Meyerhof の言うことは絶対であったというから (Lohmann などは一介の研究助手に過ぎなかったというから)、牧野にたいする処置も Lohmann の真意でなく、Meyerhof の指図であったのだろうか。いずれにせよ、なにかドイツの生化学の権威を背景にした言動のような気がしてならないのである。

たしかに当時のドイツは (とくにカイザー・ウィルヘルム医学研究所は) 世界の生化学の中心であった。イギリス、フランスは後進国であり、アメリカは学問の植民地にすぎなかった。満州という未開辺鄙の地からの牧野の論文などは *Biochemische Zeitschrift* に掲載されただけでも有難く思うべきだと考えていたのかも知れない。

とくに牧野が ATP 論文を発表した 1935 年当時のドイツ生化学界は華やかなもので、生生活躍中の (生化学関連) ノーベル賞受賞者だけでも 7 人もおり (Willstaetter, R.M., Meyerhof, O., Wieland, H.O., Windaus, A.O., Fischer, H., Warburg, O.H., Kuhn, R.J.), しかも問題の Meyerhof のごときは、その弟子 4 人もがその後次々とノーベル賞を受賞していくのである (Lwoff, A.M., Wald, G., Lipmann, F.R., Ochoa, S.). 当時のドイツ生化学の華々しさが想像できるのである。

しかしナチスが政権をとってからは、さしもの隆盛も急激に衰退に向かっていった。ユダヤ人に対する迫害も急激にすすみ、ユダヤ人であった Meyerhof もついに追放された (1940)。彼はアメリカに逃れ、ペンシルベニア大

学の生理化学教授の地位についた。

ドイツ人 Lohmann はベルリン大学の生理化学教授に就任した。しかし彼は Meyerhof の助手としてはきわめて優れていたが、長としては不適であったといわれる。研究にたいするビジョンというものがなく、Meyerhof が去ってからは、もっぱら教育に専念した。第二次世界大戦後は東ベルリンのフンボルト大学医学部長や東独生化学会会長として管理職に徹した。1964 年に退職し、1978 年 4 月 22 日に没した。享年 80 歳であった。

ATP の構造決定に貢献した牧野の名誉は、その後、丸山工作（千葉大学教授）、Kalckar, H.（ボストン大学教授）、Fruton, J.（エール大学教授）らの努力によって回復されてきた。

VI. 牧野の独創的研究を可能にした満州・大連病院

牧野は、1927（昭和 2）年、奉天（現瀋陽）の満州医科大学（の学部）に入学した。満州駐在の日本軍・関東軍が中国東北軍閥の首領・張作霖を爆殺した年の前年である。そして 1931（昭和 6）年に卒業した。それは関東軍の後押しで満州国が成立し、傀儡皇帝に愛新覺羅溥儀が就任した年の前年であった。いうならば牧野は満州国を誕生させるためのあわただしい時期に医学を学んでいたのである。

牧野は学生時代、基礎医学に興味をもち、有名な生理学教授の久野寧の研究室で実験の手伝いをしていた。生来手が不器用なため、いつも実験器具を壊しては悩んでいたが、教授が大切にしていた van Slyke 装置を壊したときには、自分ながら基礎医学はむいていないと思って基礎医学志向を諦めたという（しかしその後の彼の研究がいつも論理的理詰めの傾向が強かったのを見ると、やはり生来基礎医学にむいていたのではないだろうか）。

大学を卒業すると、彼は実家のある大連にかえり、そこの大連病院の内科に就職した。その病院には、学生時代に内科学を教わり、そのアカデミックな講義に好感をもっていた守中清が病院長（兼内科部長）として就任してい

た。大連病院での牧野の正式の職名は財団法人・大連医院内科部兼医化学科医員であった。ここの医化学科医員という職名は、当時の大連病院は東洋一といわれるほどの大病院であり、大きい研究室をいくつももっていたというから、その医化学研究室の研究員でもあるということなのであろう。牧野によると、医師たちは診療のかたわら研究室に出入りして、自由に好きなテーマで研究にいそしんでいたという。

守中清院長（兼内科部長）は、京都大学出身の生化学者（荒木寅三郎門下）であり、満州にくる前にドイツのハイデルベルク大学に留学し、有名な Kossel, A. 教授のもとで核酸の研究に従事していた。その頃、Kossel はノーベル賞（「蛋白質と核酸の化学的研究」）を受賞したばかりであり（1910）、最も張り切っていた時期だったのではないだろうか。守中もその影響で、大連病院にきてからも、満州医科大学から城野寛を招いて、RNA の水解産物（ヌクレオチドなど）の血圧にたいする薬理作用の研究などをすすめている。牧野もこの城野の研究にずいぶん刺激されたい。

牧野ははじめ診察室で守中内科部長のベシュライバー（筆記係）をしていたが、患者を待つ時間などにはいつも守中はドイツでの楽しい研究生活のことを牧野に話して聞かせたらしい（そのときの話を後年、筆者は牧野から辟易するぐらい聞かされた）。そのせいか、牧野は *Biochemische Zeitschrift* や *Zeitschrift fuer physiologische Chemie* などの生化学雑誌はいつもポケットにいて病院裏の小公園で読んでいたという。興味の中心はなんといっても核酸とその関連物質の化学であり、その一つが ATP の化学だったのである。ときはまさに核酸研究の黎明期であった。

牧野の話によると、大連病院には必要な学術図書、雑誌の類はすべて揃っており、不自由することは何もなかったというし、また医師の多くは、たっぷりある時間を何の束縛も無く、自分の研究に没頭できたという（研究者の理想郷である）。このような研究の自由な雰囲気は、一体どのような社会的経済的支えによって成り立っていたのだろうか。

そこには南満州鉄道という大きい存在があったように思われる。満州医科大学も大連病院も南満州鉄道株式会社（俗称、満鉄）の運営するところであっ

たのである。この満鉄というのは、日露戦争勝利後（1906）、ロシアからゆずられた長春一大連間の鉄道を中心に、その周辺の鉄道ならび諸産業の中核をなす半官半民の大株式会社であった（経済的にはきわめて良好であり、満州国の建国ならびにその発展のために大きい力になった）。

初代満鉄総裁は、それまで台湾総督府民生長官であった後藤新平であった（1906）。彼はその頃すでに大政治家であったが、もと医師であったために、医科大学や病院にたいしてはとくに大きい理解と理想をもっていた。守中や牧野、城野らが味わっていた研究の自由はこの後藤の理想主義的な思想に由来したのではないかと思われる。

幸い 1898（明治 31）年ころの後藤の医学教育、研究にたいする基本的考えが残っている（その頃まで彼は内務省衛生局長であった）。当時、医師の質を向上させるために、医師国家試験問題をもっと難しくするべきではないかという意見が（明治医会から）出されていたが、彼はこれを強く否定し、つぎのような意見をのべているのである。

「試験の難度の高低を以って医学術の進歩を左右すると言うは、惑えるの甚だしきものと謂わざるべからず。試験の難度を高くするも、その効は微々たるものにして、學術の深遠高尚に發達するは、畢竟學者の熱心、即ち道樂に在り。故に學術の高尚深遠ならんことを望まば、宜しく學者は楽しんで研究するの氣風を養成するを要す」と（ここでの道樂とは、好きなことに没頭してこれを楽しむことである）。つまり医学を深遠高尚にするのは、結局のところ學者の研究熱心にあるのであり、そのためにはまず學者が楽しんで研究できるような氣風を養うべきであると言っているのである。大連病院における學問研究の自由の雰囲気はこの後藤の理想主義、すなわち「學問の發達は學者の道樂にあり」からきているように思われる。

牧野が ATP の研究をしていたころの日本本土の大学では、講座制がすでに確立しており、その完成されたヒエラルヒーのもとでは、牧野のような一見突飛にみえる研究は（実行の前に潰されてしまい）到底許されなかったのではないだろうか。

しかしそのような大連病院における學問研究の自由も、やがて日中戦争、

第二次世界大戦が始まると、急激に縮小され、それまで毎年年間 5 報は出していた牧野の論文も、1942（昭和 17）年ころから急激に減少していくのである。大連病院に存在した学問研究の自由も、そしてそこから生まれた優れた世界的成果も、戦争（日露戦争）と戦争（日中戦争、第二次大戦）の短いあいだに咲いたオアシスの花のようなものだったのかも知れない。

本稿執筆にさいして文献、資料の検索、写真の作成などに大変お世話になった村上安子客員教授、高田耕司准教授、松田実准教授、平河多恵研究補助員らに衷心感謝申し上げます。

文 献

- 1) Lohmann K. Ueber die Pyrophosphatfraktion im Muskel. Naturwissenschaften 1929; 17: 624-5.
- 2) Fiske CH and Subbarow Y. Phosphorus compounds of muscle and liver. Science 1929; 70: 381-2.
- 3) Barrenscheen HK and Filz W. Untersuchungen zur Frage der Co-Fermentwirkung. 2. Mitteilung: Zur Chemie der Adenosintriphosphorsaeuren. Biochem Z 1932; 250: 281-304.
- 4) Lohmann K. Untersuchungen zur Konstitution der Adenylpyrophosphorsaeure. Biochem Z 1932; 254: 381-97.
- 5) Makino K. Ueber die Konstitution der Adenosintriphosphorsaeure. Biochem Z 1935; 278: 161-3.
- 6) Lohmann K. Konstitution der Adenylpyrophosphorsaeure und Adenosindiphosphorsaeure. Biochem Z 1935; 282: 120-3.