

【資料】

## 牧野 堅によるATPの構造解明

松 田 誠

東京慈恵会医科大学名誉教授

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もっと重要とおもわれる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。

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）を発見、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らうと考えた。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）<sup>1)</sup>（同時にこの物質が解糖系代謝の

### 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

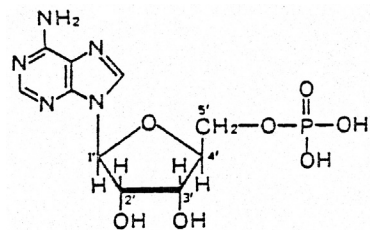


図1. アデノシン5'-リン酸  
（AMP、5'-アデニル酸、筋アデニル酸とも呼ばれる）

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 Subbarow, 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<sup>2)</sup>。

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 ヶ月のことで 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にしろ、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 か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<sup>3)</sup>。

I 式から IV 式までのどの構造をみても、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



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

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、これの弱点は、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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>)。

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(酸基数)の変化を電気滴定で追跡してみた<sup>4)</sup>。1 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

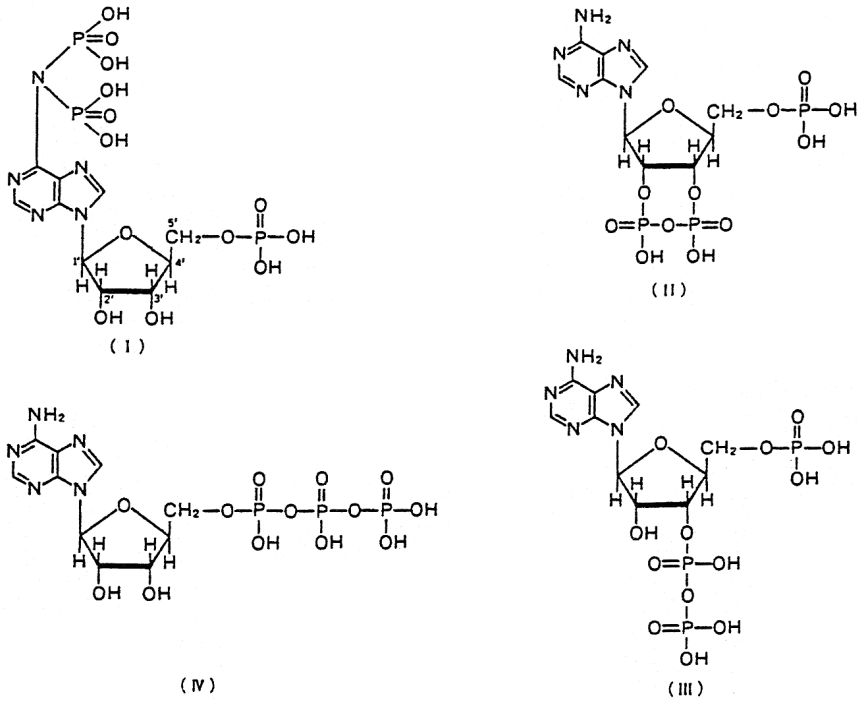


図2. 考えられる ATP の構造

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	

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 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)<sup>5)</sup>.

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. 酸価測定による検出

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からはっ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

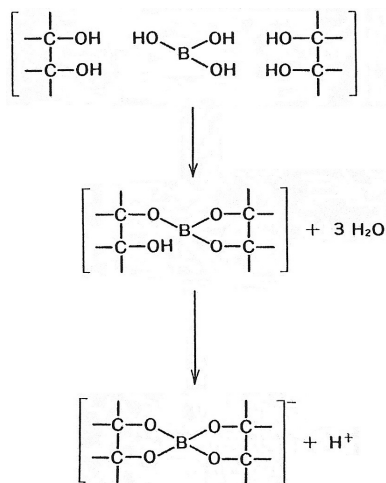


図3. Boeseken反応の機構図

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。

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らうと推測した。

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<sup>5)</sup>。原稿受付日は1935(昭和10)年3月14日であった(写真3上)。

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-

#### 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が生体で働くときは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  $\text{ATP} + \text{アルギニン} \rightarrow \text{ADP} + \text{アルギニンリン酸}$  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<sup>6)</sup>。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ヵ月おいていた（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ヵ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ヵ月の差で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ヵ月であるから、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ヵ月以上もあつたはずである。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ぼ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構造解明の紹介はあるが、牧野については、「牧

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)	4	3 → 4
	4	
図2. ⅣからのADP (アデノシン 5'-二リン酸)	3	

## Über die Konstitution der Adenosintri-phosphorsäure.

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 Adenosintri-phosphorsäure veröffentlicht, in der eine vorläufige Konstitutionsformel aufgestellt wird. Nach dieser Formel sind die beiden labilen Phosphorsäuregruppen der Adenosintri-phosphorsäure mit der Aminogruppe des Adenins verknüpft. Die Gründe sind folgende: 1. Nach den Autoren ist die Geschwindigkeit der Desaminierung der Adenosintri-phosphorsäure 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 Adenosintri-phosphorsäure, 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 Mitteilung<sup>1</sup> gegebenen Vorschrift wurde Adenosindiphosphorsäure hergestellt, deren Laugenverbrauch und Elektrotitrationskurve nach Zersetzen des Ba-Salzes mit der genauen Menge  $H_2SO_4$  in der üblichen Weise<sup>2</sup> 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。

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。

ところで牧野は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」の原稿の付記である)。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（大連病院のこと——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——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されたのである。さらにその上にLohmannのAdenosin-二燐酸の滴定実験など(電気滴定実験のこと——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で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、ペンシルバ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。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翌年である。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、傀儡皇帝に愛新覚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きた。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傾向が強かったのはそのことと無



関係ではないであろう)。

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らしい。

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(そのときの話の後年、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入れ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く、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—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、学術の深遠高尚に発達するは、畢竟学者の熱心、即ち道楽に在り。故に学術の高尚深遠ならんことを望まば、宜しく学者は楽しんで研究するの気風を養成するを要す」と(ここでの道楽とは、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、結局のところ学者の研究熱心にあるのであり、そのためにはまず学者が楽しんで研究できるような気風を養うべきであると言っているのである。大連病院における学問研究の自由の雰囲気はこの後藤の理想主義、すなわち「学問の発達に学者の道楽にあり」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見える研究は（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学問研究の自由も、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.