

みどりの香りの研究の今昔：

「ヒトは何故にみどりの香りによってリフレッシュされるのか！」

—植物とヒトの不思議な関係の実証的基礎研究—

山口大学名誉教授 畑中顯和

演者がこの研究に携わった 1957 年までには、恩師、京都大学教授、武居三吉先生による宇治の緑茶を用いた「緑茶の香りの研究」(1933-1942)と、その後の緑茶の香りの主成分；「青葉アルコールの研究」(1938-1943)がある。この研究は戦争による中断を経て、1957年に演者が引き継ぎ、今日の“みどりの香り”の研究へ発展、日本固有の伝統ある研究としての地歩を固めた。そして、今なお、「森の香りの防御・免疫系の驚くべき知恵の解明」と「みどりの香りのヒトの健康」を目途とした森林浴の効能の実証的研究の領域を加えて、限りなく発展している。1994年からは、みどりの香りのノーブルフォーラム：「ヒトは何故にみどりの香りによってリフレッシュされるのか！」—植物とヒトの不思議な関係の実証的基礎研究—という学際的研究プロジェクトを立ち上げ、その代表として、この研究をさらに幅広く進、毎年、このテーマで開催されているシンポジウムは、今年で第9回を迎えた 28-35) (以下片上の番号は参考資料の通し番号参照)。このように、凡そ50年の間、自然の奥深い謎を究めるため、息の長い研究を続け、世界で唯一の研究に育てた。以下に講演内容を概説する。

“みどりの香り”の研究—有機化学、植物生理・生化学、分子生物学の学際的分野から

みどりの香り^{1-13, 36-46)}

緑茶から放れる、所謂“みどりの香り”は青葉アルコール、青葉アルデヒドをはじめとする炭素数6コの飽和・不飽和アルコール・アルデヒド8成分(C6グループ)であることをチャ生葉から単離し明らかにした。また、果実・野菜の新鮮で、爽やかな Green odor は10%のC6グループにスミレ葉アルデヒド、キウリアルコールを含むC9の8成分を加えた16成分であることをキュウリ、トマト、ピーマンなどの野菜や、バナナの果肉から見出し、これらは共に複合の香りであることを実証した。そして、50余種の植物からこれらを単離し、生葉に広く存在する植物起源の香りであることを明らかにした。一方、これ等の化合物をアセチレンより-50の低温反応により合成し、特に、青葉アルコール、青葉アルデヒドに就いては工業的合成法の基礎を確立した。現在、これらは世界 No.1 の生産量を誇り、前者は日本ゼオン・信越化学で700トン/年、後者はチッソで80トン/年である。

みどりの香りの生態系での役割^{34, 44)}

みどりの香りは環境からのストレスに感応し、8成分の各々の濃度比を色々変えた意味の

あるシグナルを創り、植物・昆虫・微生物・動物の全生態系にアレロパシー；他感作用、フェロモン；誘引作用、フィトンチッド；殺菌作用を呈し、また、情報伝達や防御・免疫作用を呈すること、特に、ヒトには疲労回復・ストレス解消などの生理作用を呈していることを明らかにした。

みどりの香りの生合成^{3、4、8-10、36、42)}

生合成は緑葉が外界からの色々な刺激を受けると、葉緑体膜を構成する糖脂質⁴⁴⁾の加水分解によりリノレン酸・リノール酸を生成する。そして、これらの立体選択的過酸化・開裂反応とアルコール脱水素・異性化反応を経ていることを、葉緑体-基質反応系より中間体過酸化物、13-(S)-ヒドロペルオキシサイドの単離と立体配位の確認および同位元素；(U14C)-リノレン酸と葉緑体の反応物から(U14C)-(3Z)-ヘキセナールと(U14C)-(2E)-ヘキセナールの生成を確認することにより明らかにした。(別添図右緑矢印参照)そして、生合成に関与する酵素の単離と構造決定およびリノール酸:C18の全同属異性体の膨大な数の合成とそれらを用いて、酵素の基質反応特異性の解析、加えて、スピントラッピング剤の開発と、それを用いてESRによる含鉄酵素ラジカル反応中間体の存在確認、ならびに綿密な反応速度論的研究等々⁴²⁾から生成反応のメカニズムの全貌を明らかにした。

新茶の香りの生成機構の発見⁵⁻⁷⁾

5年間に及ぶ、静岡・金谷のチャ生葉中のみどりの香りの年間生成活性と四季を通しての気温・日照量・光合成活性との相関の追跡から、関与するこれらの酵素群の間で見事な連携・相互作用のあることを明らかにした。それらの結果を基に、新茶の香りの生成機構を明らかにし、静岡・藤枝茶・佐賀・嬉野茶・山口・小野茶などの緑茶の香りの育成に多大の貢献をした。

青葉アルコール芳香環化反応^{2、42)}

脂肪族化合物である青葉アルコールをナトリウムと180℃で8時間還流するとリプトン様の香りを放つ芳香族化合物が生成することを発見した。そして、この珍しい芳香環化反応のメカニズムを明らかにし、さらに、この反応を拡大し、この反応を特に、『青葉アルコール反応』と命名した。一方、チャ生葉の発酵過程でこのものが生成している可能性を紅茶、1000Kgを用いて示唆した。このことは、植物生体内の芳香環化反応が唯一、シキミ酸を経由するという定説に抗する発見である。

以上1957年から1994年までの研究業績^{1-10、36-46)}は「植物起源の“みどりの香り”の発現と生理学的意義の解明に関する研究」³⁸⁾日本農学会賞授賞および「青葉アルコール反応に関する研究」⁴²⁾日本農芸化学会(奨励)授賞の対象となった。研究業績は250有余の研究

論文と 50 数編の著書等に公表した。

森の香りの発見と植物界での防御・免疫システムの全貌の解明^{11-13,34,35)}

森の香りはみどりの香り（生合成ルート I、（別添図右緑矢印参照）に加えて、植物が地球上に出現以降、例えば、氷河期をはじめ、幾多の種絶滅の危機を乗り越えるために創り出した種の生き残りのための産物、テルペン類（生合成ルート II、図左青矢印参照）であることを明らかにした。

除虫菊の葉に傷害を加えると、花の子房に存在していると信じられていた人畜無害の神経毒性殺虫成分；ピレトリンがみどりの香りとテルペンを伴って生成することを発見した。そして、ピレトリンは生合成ルート I（ジャスミン酸経由のジャスモロン、別添図右ピンク矢印参照）とモノテルペン（菊酸）生成ルート II（別添図左青矢印参照）とのドッキング（エステル化）により生成することを発見し、みどりの香りがテルペンの生成を誘導しているという両者が密接に関係していることを明らかにした。そして、遺伝子情報などの分子生物学的追跡から、生合成ルート I と II の間でクロストークしているなど、植物の防御・免疫の驚くべき隠れたシステムの全貌の一端を明らかにした。これ等の事実は今後、森の香り、昆虫、ヒトの三者系相関の不思議な謎解明のパイオニア的发现である。

なお、この『ピレトリンの研究』は、1930 年頃恩師武居によって創められ、今日、上に述べられたようにその全貌解明を目途に精力的に続けている。一方、みどりの香りの研究の源流；『緑茶の香り』の研究も同じく、武居によって 1933 年に創められ、上記のようにこの 2 つの研究が今日ドッキングし、この古くて、しかし、新しく目覚ましい研究として発展していることは後継者として誠に幸せである。

以上の研究は 2000 年以降にスタートし、現在進行している研究¹¹⁻¹³⁾である。

“みどりの香り”とヒトの健康；森林浴の効能に関する研究 -アロマコロジー-

1980 年ころ、時の林野庁秋山智英長官の“森林浴のすすめ”を朝日新聞の編集委員三島昭男氏がこれを取り上げて紹介した。これに呼応し、候補者はこの研究をみどりの香りのヒトへの生理作用：健康との相関を目途として、学際的に実証するために、農学・工学・理学・医学・薬学・心理学の分野から広く人材を集め、研究プロジェクト：「みどりの香りのノーブルフォーラム」を編成し、「みどりの香りの嗅覚神経・脳神経機能・内分泌系・自

律神経系・免疫系への影響の実証的研究」を進め、以下のような成果を挙げている。また、「ヒトは何故にみどりの香りによってリフレッシュされるのか！」-植物とヒトの不思議な関係の実証的基礎研究-ではこれらの学際的研究の発展のため、毎年 200 名の参加者による活発な討論が展開されている。

みどりの香りの官能・感応および快適性相関¹⁴⁻¹⁹⁾

緑葉のみどりの香り C6 および果実・野菜の香り C9 を含めた 40 余の同属異性体を合成、その化学構造と官能相関をレーダーチャート化し、例えば青葉アルコールは化学構造の中の 3Z 構造因子により「緑葉グリーン様の強いイメージ」を、一方、青葉アルデヒドは 2E、 $C=C-C=O$ 構造により「新鮮様のイメージ」を与えること、また、果実様、野菜様のイメージと構造相関に就いて、前者は二重結合の位置が 1 位に向かって移動させると官能評価が下がり、後者は逆の傾向にあることを明らかにした。さらに、それらの主成分分析による散布図から二重結合の位置グループと官能相関が特異的傾向を示すことを明らかにした。この結果が嗅覚受容体の研究などに重要な知見を与えた⁴²⁾。

みどりの香りの脳機能イメージング²⁰⁻²³⁾

脳機能イメージングでは P-300 の事象電位による振幅の解析により、ヒトにみどりの香り（青葉アルコールや青葉アルデヒド）を暴露させると 1 波は 0.03 % の濃度で最快適性（鎮静作用）を呈すること、また、青葉アルコールと青葉アルデヒド各々よりも 1:1 のミックスの方がより快適性を示すこと、さらに、青葉アルコールの濃度差；10%と 0.01%では後者がより快適性を呈するなどを明らかにした。また、サルにみどりの香りを暴露すると、サルの好物；バナナの香りに比べ、この 2 つの香りは各々、脳の別々の特定部位に血流が現れる。即ち、構造によって、認識作用点が異なる。しかも、みどりの香りの方が優位に血流が流れることを発見した。

ストレスの解消・免疫抑制・疲労回復²⁴⁻²⁶⁾

ストレスの解消： マウスに拘束ストレス後およびその最中に於ける、副腎皮質刺激ホルモン、ACTH の動態および体温相関では、みどりの香りの暴露により、ACTH の放出や体温の上昇を長期間見事に抑制することを発見した。これはみどりの香りがストレスを緩和することを示している。（朝日新聞、2003・5・7：大阪掲載、中島、畑中らの共同研究）

免疫の抑制： マウスに拘束ストレスを架ける実験で、架ける 2 時間前にみどりの香りを暴露しておく、ストレスによって視床下部室傍核から出てくる Fos 様タンパク量は暴露しないものの 3 分の 1 に抑えられる。即ち、免疫系が良く抑えられることを明らかにした。

疲労回復： マウスの強制水泳後の疲労はみどりの香りの暴露では暴露しないものの 3 倍の

運動量に増加した。この事はみどりの香りが疲労の回復に大きく効果があることを実証した一例である。

みどりの香りの殺菌作用と薬剤耐性²⁷⁾

大腸菌、その病原性大腸菌 O-157、黄色ブドウ球菌、その耐性菌、MRSA そしてサルモネラ菌へは、抗生物質の 10-100 倍という高い殺菌作用を呈することを明らかにし、加えて、耐性菌にも同じ程度の効力を呈することなどを発見した。何故、みどりの香りが抗生物質よりも高い効果を示し、且つ、何故、耐性菌にも同じ程度の効力を呈するのか！に就いては目下研究を進めている。この研究は、植物-細菌-ヒトの三者系での生物活性作用相関問題の解明として興味があるこのように、1980 年以降の研究^{14-35,44,45)}はアロマコロジーの分野から：研究業績、30 余の研究論文と 10 数編の著書等を公表した。

別添図 森の香り：植物の防御・免疫機構：A-E：防御・免疫物質

ルート I (右)；ピンク矢印：ジャスモン酸 B 経由ピレトリン I E のアルコール部分ピレスロロン C の生成、緑矢印：みどりの香りと治傷ホルモン A の生成経路。

ルート II (左)；青矢印はテルペンの生成(非メバロン酸経由で生成し、この遺伝子の発現をみどりの香りがコントロールすることも発見、その遺伝子も獲得した) 即ち、モノテルペンであるピレトリン I E の酸性部分；菊酸 D の生成。

註 A の C12 はリノレン酸：C18 から Lipoxygenase-Hydroperoxide Lyase の作用で C6：みどりの香りと C12：Traumatic* acid (11-Formyl-9Z-undecenoic acid)、Traumatic Half Aldehyde (11-Formyl-10E-undecenoic acid)：治傷ホルモンが生成。

ピレトリン I E はルート I (右) C とルート II (左) D のドッキング(エステル化：この酵素および遺伝子の単離に成功)により生成し、この生成には、みどりの香りと 3Z-Hexenyl acetate (青葉アルコールのメチルエステル) およびセスキテルペンである (E)-Farnesene が共に関与している事を発見した。

参 考 資 料

おもな論文タイトル：300 余の論文の中から 10 篇(番号は本文の研究内容の文献番号に対応)

みどりの香り

1. Über das Vorkommen des trans-Isomeren im natürlichen Blatteralkohol; A. Hatanaka und M. Ohno, Z.Naturforsch., **15b**, 415 (1960).

2. Aromatische Verbindungen aus Blatteralkoholen; A. Hatanaka, M. Ohno und Y. Inouye, *Angew. Chem.*, **78**, 291-292 (1962).
3. Formation of *cis*-3-hexenal, *trans*-2-hexenal and *cis*-3-hexenol in macerated *Thea sinensis* leaves; A. Hatanaka and T. Harada, *Phytochemistry*, **12**, 2341-2346 (1973).
4. Biosynthesis of *trans*-2-hexenal in chloroplasts from *Thea sinensis*; A. Hatanaka, J. Sekiya and T. Kajiwara, *Phytochemistry*, **15**, 1125-1126 (1976).
5. Distribution of an enzyme system producing *cis*-3-hexenal and *n*-hexanal from linolenic and linoleic acids in some plants, A. Hatanaka, J. Sekiya and T. Kajiwara, *Phytochemistry*, **17**, 869-872 (1978).
6. Participation and properties of lipoxygenase and hydroperoxide lyase in volatile C6-aldehyde formation from C18-unsaturated fatty acids in isolated tea chloroplasts; A. Hatanaka, T. Kajiwara, J. Sekiya, M. Imoto and S. Inouye, *Plant & Cell Physiol.*, **23**, 91-99 (1982).
7. Distribution of lipoxygenase and hydroperoxide lyase in the leaves various plant species, J. Sekiya, T. Kajiwara, K. Munechika and A. Hatanaka, *Phytochemistry*, **22**, 1867-1869 (1983).
8. Oxygen incorporation in cleavage of 18O-labeled 13-L-hydroperoxylinoleyl alcohol into hexanal 12-hydroxy-(3Z)-docenal in Tea chloroplasts; A. Hatanaka, T. Kajiwara, J. Sekiya and H. Toyota, *Z. Naturforsch.*, **41c**, 359-362 (1986).
9. Studies on the substrate specificity soybean lipoxygenase-1 using entire series of (ω -3Z, ω -6Z, ω -9Z)-C12-C22-tricenoic acids and tridecenols, A. Hatanaka, T. Kajiwara, K. Matsui and M. Ogura, *Z. Naturforsch.*, **45c**, 1161-1164 (1990).
10. Fatty acid hydroperoxide cleaving enzyme, hydroperoxide lyase, from tea leaves; K. Matsui, H. Toyota, T. Kajiwara, T. Kakuno and A. Hatanaka, *Phytochemistry*, **30**, 2109-2113 (1991).

森の香り

11. 畑中顯和、"みどりの香り"はなぜヒトの心を癒すのか—植物の不思議な因縁—、遺伝、**52**(11), 40-47(1998).
12. FFI ジャーナル：候補者代表のみどりの香りノーブルフォーラム研究会、第7回シンポジウム 講演要旨：畑中顯和、「みどりの香りの研究の新しい展開—植物の防御・免疫システム—」**209**, p.237-238, 2004.
 菊田幸雄、松田一彦、中山幸治、勝田純郎、畑中顯和、駒井功一郎、安定同位元素を用いた天然ピレトリン類の生合成経路の推定(2003)日本農芸化学会大会(横浜)講演要旨 pp.268、同、傷害誘導的に除虫菊幼苗で生産される揮発性物質によるピレトリンの生

合成の調節(2004)日本農芸化学会大会(広島)講演要旨 pp.287、 菊田幸雄、幅 敦司、松田一彦、中山幸治、勝田純郎、畑中顯和、駒井功一郎、除虫菊の子房で発現する遺伝子の解析(2005)日本農芸化学会大会(札幌)講演要旨 pp.287.

13. K. Matsuda, Y. Kikuta, A. Haba, K. Nakayama, Y. Katsuda, A. Hatanaka & K. Komai, Biosynthesis of Pyrethrin I in seedling of *Chrysanthemum cinerariae-folium*, *Phytochemistry*, **66**, 1529-1535 (2005).

みどりの香りとヒトへの生理作用

みどりのりの化学構造と官能相関

14. A. Hatanaka, T. Kajiwara, H. Horino, Odor-structure relationships in *n*-hexenols and *n*-hexenals, *Z. Naturforsch.*, **47c**, 183-189 (1992).

15. Y. Sakoda, K. Matsui, T. Kajiwara, and A. Hatanaka, Chemical structure-odor correlation in a series of synthetic *n*-nonen-1-ols, *Z. Naturforsch.*, **50c**, 757-765 (1995).

16. Y. Sakoda, K. Matsui, Y. Akakabe, J. Suzuki, A. Hatanaka and T. Kajiwara, Chemical structures-odor correlation in series of synthetic methylene interrupted *n*-nonadien-1-ols, *Z. Naturforsch.*, **51c**, 841-848 (1996).

17. 佐野孝太、鈴木 潤、畑中顯和、緑葉の“みどりの香り”の化学構造と匂いの相関、日本味と匂い学会誌、**6**、461-464 (1999)。

18. 佐野孝太、鈴木 潤、畑中顯和、果実の“みどりの香り”の化学構造と匂いの相関、日本味と匂い学会誌、**7**、473-476 (2000)。

19. 佐野孝太、鈴木 潤、畑中顯和、“みどりの香り”の末端官能化学構造と匂いの相関、日本味と匂い学会誌、**8**、419-422 (2001)。

感応と脳機能イメージ

20. 菅野久信、内田誠也、佐藤信茂、畑中顯和、佐野孝太、みどりの香りの事象電位に対する効果、日本味と匂い学会誌、**3**、672-674 (1996)。

21. K. Sano, Y. Tsuda, S. Aou and A. Hatanaka, Effect of green odor on event related potential (P300) and pleasantness, *Chem. Senses*, **27**, 225-230 (2002).

22. H. Akutsu, T. Kikusui, Y. Takeuchi, K. Sano, A. Hatanaka and Y. Mori, Alleviating effects of plant-derived fragrances on stress-induced hyperthermia in rats, *Physiol. and Behav.*, **75**, 355-360 (2002).

23. T. Sasabe, M. Kobayashi, Y. Konno, H. Onoe, S. Matsubara, S. Tamamoto, H. Tsukada, K. Onoe, H. Watabe, H. Ida, M. Kogo, K. Sano, A. Hatanaka, T. Sawada and Y. Watanabe, Activation of the anterior cingulate gyrus by green odor: a monkey positron emission tomography study, *Chem. Senses*, **28**, 565-572 (2003).

ストレス解消・疲労回復作用

24. 畑中顯和、ヒトはなぜみどりの香りによってリフレッシュされるのか！-解明進む嗅覚神経・内分泌系・自律神経系・免疫系に与える影響-、化学と生物、**37**、644-649(1999)。
25. T. Nakashima, M. Akamatsu, A. Hatanaka and T. Kiyohara, Attention of stress-induced elevation in plasma ACTH level and body temperature by green odor in rats, *Physiol. & Behav.*, **80**, 481-488 (2004)。
26. 粟生修司、畑中顯和、みどりの香りの生理作用と効用、AROMARESEARCH, No.1, 49-54 (2001)

食品関連菌への驚くべき殺菌作用！

27. Nakamura and A. Hatanaka, Green-leaf-derived C6 aroma compounds with potent anti-bacterial action that act on both gram-negative and gram-positive bacteria; *J. Agric. Food Chem.*, **50**(12), 7639-7644 (2002)。

畑中顯和、『ヒトは何故にみどりの香りによってリフレッシュされるのか！』-植物とヒトの不思議な関係の実証的基礎研究-、FFI Journal of Japan、第1-8回；1997-2004、シンポジウムの講演要旨等

28. A. Hatanaka, The 1st. Symposium “ Why people are refreshed by the fresh green odor emitted by green leaves in forest! ” , *FFI Journal of Japan*, **209**, 991-1006, 2004.
29. A. Hatanaka, The 2nd Symposium, *id.* **180**, 90-97, 1999.
30. A. Hatanaka, The 3rd *id.*, **185**, 50-60, 2000.
31. A. Hatanaka, The 4th *id.*, **192**, 55-64, 2001.
32. A. Hatanaka, The 5th *id.*, **198**, 45-55, 2002.
33. A. Hatanaka, The 6th *id.*, **208**, 208-215, 2003,
34. A. Hatanaka, The 7th: *id.*, **209**, 229-239, 2004.
35. A. Hatanaka, The 8th *id.*, **210**, 362-371, 2005.

おもな著書等

36. Biosynthetic pathway for C6-aldehyde formation from linoleic acid in green leaves, A. Hatanaka, T. Kajiwarra, J. Sekiya, *Chem. & Physic. of lipids*, **44**, 341-361 (1987)。
37. 畑中顯和、「みどりの香り-青葉アルコールの秘密」；中公新書、**875** pp.1-230 (1988)。
38. 畑中顯和、『植物起源の“みどりの香り”の発現と生理的意義の解明』(日本農学賞受賞総説) 農化誌、**67**、1391-1398 (1993)。
39. A. Hatanaka, The biogeneration of green odour by green leaves, *Phytochemistry*, **35**, 1201-1218 (1993)。

- 40 A. Hatanaka, The fresh green odor emitted by plants, *Food Rev. Int.*, **12**, 303-350 (1996).
- 41 A. Hatanaka; Biosynthesis of so-called "green odor" emitted by green leaves, *Comprehensive natural products chemistry*, Vol.1-9, edited by Barton Nakanishi, Elsevier Sci., Vol.1, Chap.4, 83-116 (1999).
- 42 畑中顯和、植物起源の“みどりの香り”-化学と生化学-、*生化学*、**75**(11), 1417-1428 (2003).
- 43 畑中顯和、緑葉の香り、香りの百科辞典、864-871、丸善(2005)(分担)。44 松井健二・畑中顯和、“みどりの香り”の生物活性、*植物化学調節*、**40**(1), 52-61 (2005)。
- 45 畑中顯和、植物の偉大な知恵「みどりの香り」-井田由美とのインタビュー-、*三洋化成ニュース*、No.429, 7-12 (2005)。
- 46 畑中顯和、『植物の偉大な知恵“みどりの香り”-その謎を追って-』丸善：2005。