ヘアレスマウスにおける過酸化ベンゾイル誘発皮膚紅斑に 対する桜皮配合十味敗毒湯の抑制作用の機序

張 群, 道原成和, 瀬島健裕, 韓 立坤,* 高橋隆二

Mechanism of Inhibitory Effects of Cherry Bark-containing Jumihaidokuto on Benzoyl Peroxide Induced Erythema in Hairless Mice

Qun Zhang, Seiwa Michihara, Takehiro Sejima, Li-Kun Han,* and Ryuji Takahashi

Kampo Research Laboratories, Kracie Pharma, Ltd.; 3-1 Kanebo-machi, Takaoka, Toyama 933-0856, Japan.

(Received May 24, 2020; Accepted September 7, 2020)

Benzoyl peroxide (BPO) has been widely used to treat acne vulgaris. Skin flaking, erythema and skin irritation have been observed as side effects of BPO in the treatment of this disorder. In a clinical study, cherry bark-containing jumihaidokuto significantly reduced the erythema induced by BPO application. However, its mechanism of action has not been clarified. In the present study, an application of 10% BPO caused erythema and an increase in interleukin (IL)-1 α in the skin of hairless mice, and these changes were significantly suppressed by cherry bark-containing jumihaidokuto at 600 mg/kg. In addition, using a three-dimensional cultured human epidermis model (LabCyte EPI-MODEL), cherry bark-containing jumihaidokuto extract at 250 or 500 μ g/mL significantly suppressed IL-1 α mRNA expression induced by the application of 0.2 mM BPO. Therefore, cherry bark-containing jumihaidokuto may have suppressed BPO-induced erythema by inhibiting the increase in the IL-1 α level in the skin.

Key words—benzoyl peroxide; cherry bark-containing jumihaidokuto; hairless mouse; erythema; interleukin (IL)-1 α

緒 言

過酸化ベンゾイル (benzoyl peroxide; BPO) 外用剤は、2015 年 4 月に日本で販売が開始された尋常性痤瘡の治療薬である。BPO は酸素を緩徐に放出することから、特に嫌気性菌及び微好気性菌アクネ桿菌に対して酸化作用を示す殺菌剤として作用する。BPO はその酸化作用により角化細胞も標的とし、角質溶解作用により面皰から角栓を剥離させる。しかし、その強力な酸化力により、その副作用が問題視されている。副作用には皮膚剥脱、紅斑及び皮膚刺激感などがあり、国内臨床試験ではこれらの副作用の発現率が投与時間とは関係なく高いことが報告されている。^{1,2)} 臨床では BPO の副作用の発現率が高く、患者のアドヒアランスが低下し再受診に至らないケースもある。

十味敗毒湯は、江戸時代の医家華岡青洲が中国の古典『万病回春』に記されている荊防敗毒散を基本

とし、和薬である桜皮 (ヤマザクラの樹皮) を配合することで創られた。その後、浅田宗伯が桜皮の代わりに樅欖 (クヌギの樹皮) を使用したことから、現在の医療用漢方製剤では「桜皮配合十味敗毒湯」と「樅欖配合十味敗毒湯」の 2 種類が存在する。桔梗、柴胡、川芎、茯苓、独活、防風、甘草、荊芥、生姜及び桜皮 (又は樅欖) より構成されることから十味といい、皮膚における化膿等の毒を敗退させるという意味で敗毒と表現されたものである。³⁾ 現在では化膿性皮膚疾患、急性皮膚疾患の初期、じんましん、急性湿疹、水虫などに効能、効果を持つ医療用漢方エキス製剤として厚生労働省に認可され、尋常性痤瘡など皮膚疾患の治療薬として臨床で用いられている。^{4,5)}

臨床研究において、桜皮配合十味敗毒湯との併用により BPO 外用剤の副作用である皮膚の赤みが軽減されることが確認されている。⁶⁾ この結果は、桜皮配合十味敗毒湯が BPO 外用剤の副作用軽減効果を持つことを示しており、尋常性痤瘡患者の生活の質 (QOL) 向上につながることが期待されている。しかしながら、その詳細な作用機序については明ら

クラシエ製薬株式会社漢方研究所

*e-mail: han_likun@phm.kracie.co.jp

かにされていないため、本研究では、桜皮配合十味敗毒湯による BPO 外用剤の副作用軽減作用のメカニズムについて調べたので報告する。

実験材料及び実験方法

1. 実験材料 過酸化ベンゾイル (BPO) は Polyscience 社 (Warrington) より購入し、動物実験に用いた際に 10% (w/v) になるようにアセトンに溶解した。また、ヒト三次元培養表皮モデルを用いた際には BPO の添加濃度が 0.2 mM になるようにエタノールを用いて調製した (エタノール最終濃度: 8%)。これらの BPO 溶液はいずれも用時調製した。

桜皮配合十味敗毒湯エキス粉末 (Lot.15111210) はクラシエ製薬株式会社高岡工場 (高岡) より入手した。

2. 実験動物 5 週齢の Hos:HR-1 雄性ヘアレスマウス (星野試験動物飼育所, 坂東) を購入し、1 週間予備飼育の後実験に供した。飼育は室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、8 時点灯、20 時消灯の 12 時間毎の明暗サイクルの環境で行い、飼料並びに水は自由摂取とした。なお、本実験はクラシエ製薬 (株) 漢方研究所動物実験委員会の承認の下、同研究所の定める動物実験実施規定及び「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」に従って実施した。

3. BPO 副作用モデル作製及び桜皮配合十味敗毒湯エキスの有効性評価 尋常性痤瘡患者の経皮水分蒸散量は健常のヒトより増加することが報告されている。⁷⁾ 今回、尋常性痤瘡患者に類似した皮膚状態を構築するため、Denda ら⁸⁾ の操作方法を一部改変し、テープストリッピングした。具体的には、6 週齢の雄性ヘアレスマウスを用い、isoflurane 麻酔下で 1 日 2 回超透明テープ S (スリーエムジャパン株式会社, 東京) を用いてテープストリッピング (1-5 枚/回) を 5 日間連日行った。その後、1 日間あけて 1 回テープストリッピング (8 枚) を行い、24 時間後マウス皮膚水分蒸散量が $14-17 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 範囲内であることを確認した上、紅斑指数が等しくなるように①Control 群 (アセトン塗布 + 蒸留水経口投与, $n=8$)、②BPO 群 (10% BPO 塗布 + 蒸留水経口投与, $n=9$)、③桜皮配合十味敗毒湯群 (10% BPO 塗布 + 桜皮配合十味敗毒湯 600 mg/kg

経口投与、ヒト一日エキス服用量に相当する量を投与量として算出,⁹⁾ $n=8$) の 3 群に分けた。毎日経口投与 30 分後に麻酔下にて皮膚状態の観察を行い、その後 BPO 及びアセトンを塗布した。桜皮配合十味敗毒湯の経口投与、BPO 塗布及び観察は 10 日間繰り返した。実験の最終日に桜皮配合十味敗毒湯経口投与後麻酔下で BPO 副作用の発現を確認するため皮膚の紅斑、経皮水分蒸散量及び皮膚水分量を測定した。

皮膚の紅斑、経皮水分蒸散量及び皮膚水分量の測定には Multi Display Devices MDD4 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln) を用いた。紅斑の測定時には本体に Mexameter MX18 プローブを接続した。Mexameter の測定原理は Dawson らや Kollias らの提案する方法に基づき、660, 568 nm の反射率の測定により、紅斑指数として算出された。¹⁰⁾ BPO 及びアセトンを塗布し、その 6 時間後にマウスを剖検し、ダイヤルシクネスゲージ (株式会社ミットヨ, 川崎) を用いて皮膚の厚さを測った後、皮膚組織を採取し、直ちに液体窒素で凍結させ、 -80°C で保存し、後日の解析に供した。

4. マウス皮膚中の interleukin (IL)-1 α 濃度測定

採取した皮膚片を 2 mL スクリューキャップチューブに入れ、0.5 mM EDTA を含む 1 mL ダルベッコのリン酸緩衝液 [PBS (-)] 及び 5 mm ステンレスビーズ 2 個を加えた。Tissue Lyser LT (株式会社キアゲン, 東京) を用いて、50 /s, 1 分間振盪後 1 分間氷冷を 5 回繰り返し、皮膚片を破碎した。皮膚片の破碎液を 4°C 、 $8000 \times g$ で 10 分間遠心分離したのち、上清を分取し、使用時まで -80°C で凍結保存した。測定時、凍結保存した上清を室温下で溶解後に 0.5 mM EDTA を含有する PBS (-) にて 100 倍希釈した。希釈液中の IL-1 α の定量には、市販の Mouse IL-1 α /IL-1F1 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis) を用いた。

5. ヒト三次元培養表皮モデルの培養表皮の IL-1 α 遺伝子発現

ヒト三次元培養表皮モデル (LabCyte-EPI-MODEL 24, Japan Tissue Engineering Co., Ltd., 蒲郡) の培養カップを、アッセイ培地 0.5 mL を入れた 24 ウェルアッセイプレートに移し、 37°C 、5% CO_2 条件下で 3 時間前培養した。その後、アッセイ培地で調製した桜皮配合十味敗毒

Fig. 1. Inhibitory Effect of Cherry Bark-containing Jumihaikokuto on 10% BPO-induced Erythema in a Mouse Model of Disrupted Cutaneous Barrier

Mice were treated topically once daily for 10 d with 10% BPO 30 min after the oral administration of cherry bark-containing jumihaikokuto (600 mg/kg of body weight). (A) Photographs of mice skin after BPO application. (B) Erythema index. Data are expressed as means $\pm$ S.D. of 8–9 mice. Groups that do not share a letter have a mean difference that is statistically significant. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

湯溶液（終濃度 250, 500 $\mu\text{g/mL}$ ）を入れたアッセイプレートに培養カップを移し 2 時間培養した。2 時間後、培養カップの培養表皮表面に 0.2 mM BPO を含有するエタノール溶液（エタノール最終濃度：8%）0.15 mL で暴露した。桜皮配合十味敗毒湯溶液添加及び BPO 溶液暴露後、各々 24 時間毎に培地交換を 2 回行った。2 回目の BPO 培地交換 24 時間後に、PBS（-）溶液で培養表皮表面を 2 回洗浄した後、培養表皮を回収して RNA 抽出を行い、以下のプライマーを用いて IL-1 α の遺伝子発現量を解析した。

IL-1 α Forward primer 5'-ATTGTATGTGACTGCCCAAGATGA-3'

Reverse primer 5'-AGTTTCCCAGAAG AAGAGGAGGTT-3'

18s Forward primer 5'-GTAACCCGTTGAACCCATT-3'

Reverse primer 5'-CCATCCAATCGGTAGTAGCG-3'

6. 統計処理 結果は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。各群の有意差検定は StaCel3 ソフトを用いて Tukey-Kramer test で行い、危険率 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判定した。

結 果

1. BPO 塗布による副作用に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果 表皮バリア破壊の動物モデルにおいて、BPO 塗布により紅斑指数の変化量が増加し、桜皮配合十味敗毒湯投与によりその改善が認められた (Fig. 1)。BPO 塗布により経皮水分蒸散量、皮膚水分量及び皮膚の厚さは桜皮配合十味敗毒湯投与により変化がなかった (Supplemental Table 1)。

2. BPO 塗布後マウス皮膚中 IL-1 α の変動に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果 皮膚の紅斑惹起には炎症性サイトカインの関与が多いことが報告されている。そこで、今回 BPO 塗布後マウス皮膚中の炎症性サイトカインを測定したところ、BPO による IL-1 α 濃度の上昇が認められた。さらに、桜皮配合十味敗毒湯投与で BPO 塗布による IL-1 α 濃度の上昇を有意に抑制した (Fig. 2)。

3. BPO 添加後の三次元培養表皮の IL-1 α 遺伝子発現変化に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果 ヒト三次元培養表皮モデルにおいて、BPO 暴露により IL-1 α mRNA の発現が有意に増加した (Fig. 3)。桜皮配合十味敗毒湯 (250 及び 500 $\mu\text{g/mL}$) の前処理により、BPO の IL-1 α mRNA の発現増加作用を有意に抑制した (Fig. 3)。

Fig. 2. Inhibitory Effect of Cherry Bark-containing Jumihaidokuto on 10% BPO-induced Increase in IL-1 α Levels in a Hairless Mice Skin Model

Mice were treated topically once daily for 10 d with 10% BPO 30 min after the oral administration of cherry bark-containing jumihaidokuto (600 mg/kg of body weight). Data are expressed as means $\pm$ S.D. of 8–9 mice. Groups that do not share a letter have a mean difference that is statistically significant. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

考 察

BPO 外用剤の副作用の 1 つである紅斑を発現する動物モデルの構築及びその副作用に対する桜皮配合十味敗毒湯の改善効果について検討を行うこととした。

BPO は欧米では 1960 年代から尋常性痤瘡の治療に使用されていた。¹¹⁾ 21 世紀に入り抗菌薬（抗生物質）の長期使用による薬剤耐性菌の出現が問題となり、耐性菌の心配のない BPO の使用が推奨されるようになった。BPO は強力な酸化剤であり、分解によって生じたフリーラジカルが *in vitro* にて尋常

性痤瘡病態に関与しているアクネ菌、表皮ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌の膜構造、DNA、代謝などを障害して、抗菌作用を発揮する。¹²⁾ この作用機序により、アクネ菌に対する耐性菌を生じ難く、尋常性痤瘡の長期治療も可能となる。また、角層中コルネオデスモソームの構成タンパク質を変性させることにより、角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の角層肥厚を改善する効果がある。¹²⁾ 2015 年 4 月、日本でも BPO の販売が開始された。角層が剥がれることによって、毛穴の詰まりを取り除く一方で、正常な肌の角層にも作用する。そのため、皮膚が赤くなり、ピリピリする刺激感、肌荒れのような乾燥状態が副作用として生じる。^{13,14)} BPO はその酸化作用により副作用を生じ易く、治療を長く続けられないという問題が生じている。

十味敗毒湯は『日本皮膚科学会尋常性痤瘡治療ガイドラン 2017』で急性炎症期の炎症性皮疹の項目で推奨度 C1 に分類され、治療選択肢の 1 つとして推奨されている。¹⁵⁾ 漢方薬は多数の生薬の複合物であるため薬理作用が多岐にわたる。尋常性痤瘡治療において、桜皮配合十味敗毒湯は毛包角化抑制作用、テストステロンによる皮脂合成の抑制作用、抗酸化作用、抗炎症作用及び炎症性細胞遊走作用など多様な作用が報告されている。^{16,17)} 臨床では、腸内環境を変化させる作用などがあり、皮疹の改善とともに便秘や疲労感の改善も報告されている。¹⁸⁾

尋常性痤瘡患者の皮膚にはバリア機能障害があ

Fig. 3. Inhibitory Effect of Cherry Bark-containing Jumihaidokuto on BPO-induced Increase in IL-1 α mRNA Expression in Three-dimensional Cultured Human Epidermis Model

The three-dimensional cultured human epidermis models were untreated or treated with 0.2 mM BPO after 2 h of administered with cherry bark-containing jumihaidokuto at 250 and 500 μ g/ml. The BPO and cherry bark-containing jumihaidokuto were changed at 24 h after first treated, respectively. And it was repeated twice. The human epidermal tissues were removed from the culture inserts at the end of third operation, and the total RNA was extracted to be used for real-time PCR. Data are expressed as means $\pm$ S.D. of 6–16 human epidermal tissues. Groups that do not share a letter have a mean difference that is statistically significant. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

り、経皮水分蒸散量の増加、皮膚水分量の減少、過角化、炎症などがみられる。^{19,20)} また、尋常性痤瘡患者の経皮水分蒸散量は軽症では $14.4 \pm 2.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 、中等度症では $16.8 \pm 3.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ であることが報告されている。⁷⁾ テープストリッピング法は皮膚領域の研究ではよく使う方法であり、連日のテープストリッピング処置により、経皮水分蒸散量の増加、表皮過形成、炎症などが起こる。^{8,21)} そこで、まず BPO 使用対象者である尋常性痤瘡患者の皮膚状態 [経皮水分蒸散量: $14\text{--}17 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 程度] に類似したマウス皮膚状態の作製を、テープストリッピング処置を行うことで試みた (Supplemental Fig. 1)。今回、マウスの経皮水分蒸散量は平均 $16.97 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ となり、尋常性痤瘡患者の経皮水分蒸散量と同程度であるため、皮膚状態の一部を反映したと考えられた。さらに BPO を塗布すると経皮水分蒸散量、紅斑と皮膚の厚さの有意な増加、皮膚水分量の有意な低下が認められた。これより乾燥と紅斑の副作用を確認することができた。これらに対して桜皮配合十味敗毒湯の効果を検討したところ、マウスの皮膚の紅斑において有意な改善が認められた。これは野本らの臨床報告と一致する。⁶⁾ また、千葉らは動物モデルが異なるものの桜皮配合十味敗毒湯がアクネ菌皮膚炎症マウスモデルによる皮膚の紅斑を抑制することを報告した。²²⁾ 紅斑惹起には炎症性サイトカインが関与する場合が多い。²³⁾ Dowd らはヒト正常皮膚において IL-1 α の皮内注射により紅斑が誘発されることを報告した。²⁴⁾ BPO 塗布では IL-1 α 濃度の上昇が報告されており、²⁵⁾ 本検討の結果と一致した。本検討において、BPO 塗布による皮膚中 IL-1 α 濃度の上昇に対して桜皮配合十味敗毒湯によるその抑制作用が認められた。さらに、ヒト三次元培養表皮モデルを用いた試験では、桜皮配合十味敗毒湯を前処理することで BPO 暴露による IL-1 α の遺伝子発現量の増加が有意に抑制された。桜皮配合十味敗毒湯の紅斑抑制における IL-1 α の上昇抑制の寄与率は不明ではあるが、作用機序の一部に IL-1 α 抑作用があることが考えられる。

今回は桜皮配合十味敗毒湯の構成生薬の検討を行ってないが、構成生薬の桜皮 (sakuranetin),²⁶⁾ 柴胡 (saikosaponin),²⁷⁾ 桔梗 (platycodin D),²⁸⁾ 甘草 (glycyrrhizin)²⁹⁾ の抗炎症作用が報告されており、今回桜皮配合十味敗毒湯の作用はこれら構成生

薬の総括的な働きによるものと考えられる。今後、本試験モデルにおいてこれら構成生薬及びその成分の生理作用を明らかにする必要がある。また、オートクライン的に働く IL-1 α は、AP-1 と NF- κ B の活性化により合成・分泌されることが一般的に知られている。^{30,31)} 一方、Valacchi らは HaCat cell を用いた BPO 処理後の IL-1 α 遺伝子発現量の増加に NF- κ B が関与しないことを報告したため、³²⁾ BPO による IL-1 α の増加は AP-1 活性化によるものと示唆された。今後、作用機序検討のために BPO 及び桜皮配合十味敗毒湯による AP-1 の変化を検討していきたい。

筆者らは、尋常性痤瘡治療薬であるアダパレンの塗布による副作用モデルにおいて、桜皮配合十味敗毒湯が皮膚の紅斑の抑制とともに皮膚水分量の減少及び痒みを抑制したことを報告した。³³⁾ 本検討において桜皮配合十味敗毒湯は BPO 副作用の紅斑のみに効果を示した。両モデルはいずれも痤瘡治療薬の副作用を評価するモデルであるが、今回のモデルで桜皮配合十味敗毒湯は皮膚水分量に影響しなかった。これは、テープストリッピング処置と BPO の塗布を併用する過酷なモデルであったためと考えられる。今後、更なるモデルの構築とともに、皮膚水分量、皮膚掻痒感及び刺激感に対して桜皮配合十味敗毒湯の作用を検討していきたい。

BPO 塗布後マウス皮膚の紅斑が認められ、これは皮膚中 IL-1 α の増加によって惹起されたと考えられた。これに対して、桜皮配合十味敗毒湯は皮膚中 IL-1 α の増加を抑えることで紅斑を抑制したと考えられた。

利益相反 張 群, 道原成和, 瀬島健裕, 韓立坤, 高橋隆二 (クラシエ製薬株式会社の社員)。

Supplementary materials この論文のオンラインに Supplementary materials (電子付録) を含んでいる。

REFERENCES

- 1) Kawashima M., Sato S., Furukawa F., Matsunaga K., Akamatsu H., Igarashi A., Tsunemi Y., Hayashi N., Yamamoto Y., Nagare T., Katsuramaki T., *J. Clin. Therap. Med.*, **30**,

- 651–668 (2014).
- 2) Kawashima M., Nagare T., Katsuramaki T., *J. Clin. Therap. Med.*, **30**, 669–689 (2014).
 - 3) Gouda Y., Hakamatsuka T., “Shin Ippan you Kampo Shoho no Tebiki,” ed. by Japan Kampo Medicines Manufacturers Association, Jiho Inc., Tokyo, 2013, pp. 145–146.
 - 4) Higaki S., Nakamura M., Kitagawa T., Morohashi M., Yamagishi T., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **27**, 161–164 (2001).
 - 5) Ouguma S., *J. Tradit. Med.*, **10**, 131–134 (1993).
 - 6) Nomoto M., *J. Jpn. Organ. Clin. Dermatol.*, **32**, 589–591 (2015).
 - 7) Yamamoto A., Takenouchi K., Ito M., *Arch. Dermatol. Res.*, **287**, 214–218 (1995).
 - 8) Denda M., Wood L. C., Emami S., Calhoun C., Brown B. E., Elias P. M., Feingold K. R., *Arch. Dermatol. Res.*, **288**, 230–238 (1996).
 - 9) Nair A. B., Jacob S., *J. Basic Clin. Pharm.*, **7**, 27–31 (2016).
 - 10) Masuda Y., *J. Jpn. Soc. Colour Mater.*, **76**, 78–83 (2003).
 - 11) Kikukawa Y., *Farumashia*, **51**, 1082–1083 (2015).
 - 12) Kitamura S., *Oto-Rhino-Laryngology, Tokyo*, **58**, 183–185 (2015).
 - 13) Swinyer L. J., Baker M. D., Swinyer T. A., Mills O. H. Jr., *Br. J. Dermatol.*, **119**, 615–622 (1988).
 - 14) Gollnick H. P. M., Draelos Z., Glenn M. J., Rosoph L. A., Kaszuba A., Cornelison R., Gore B., Liu Y., Graeber M., *Br. J. Dermatol.*, **161**, 1180–1189 (2009).
 - 15) Hayashi N., Akamatsu H., Iwatasuki K., Oomori R., Kaminaka C., Kurokawa I., Kono T., Kobayashi M., Tanioka M., Furukawa F., Furumura M., Yamasaki O., Yamasaki K., Yamamoto Y., Miyachi Y., Kawashima M., *J. Jpn. Organ. Clin. Dermatol.*, **127**, 1261–1302 (2017).
 - 16) Higaki S., Kitagawa T., Kagoura M., Morohashi M., Yamagishi T., *J. Dermatol.*, **27**, 635–638 (2000).
 - 17) Higaki S., Toyomoto T., Morohashi M., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **28**, 193–196 (2002).
 - 18) Nomoto M., *Visual Dermatology*, **14**, 714–716 (2015).
 - 19) Foti C., Pomita P., Borghi A., Angelini G., Bonamonte D., Corazza M., *Dermatol. Ther.*, **28**, 323–329 (2015).
 - 20) Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J. P., Leccia M. T., DelGiudice P., Dreno B., *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **28**, 271–278 (2014).
 - 21) Proksch E., Feingold K. R., Man M. Q., Elias P. M., *J. Clin. Invest.*, **87**, 1668–1673 (1991).
 - 22) Chiba S., Fujita N., Yomoda S., Takahashi R., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **73**, 1265–1273 (2016).
 - 23) Kamide R., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **30**, 265–272 (1996).
 - 24) Dowd P. M., Camp R. D., Greaves M. W., *Skin Pharmacol.*, **1**, 30–37 (1988).
 - 25) Zhao J. F., Moushumi L. C., Yofech S., Rajesh A., *Carcinogenesis*, **21**, 811–816 (2001).
 - 26) Kim K. Y., Kang H., *Evid. Based Complementary Altern. Med.*, 9824203 (2016).
 - 27) Sung O. K., Ji Y. P., Seo Y. J., Chea H. Y., Mi R. K., *Int. J. Mol. Med.*, **35**, 1126–1132 (2015).
 - 28) Zhang M., Du T., Long F., Yang X., Sun Y., Duan M., Zhang G., Liu Y., Zhou E., Chen W., Chen J., *Viruses*, **10**, 657–675 (2018).
 - 29) Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M., Wolkerstorfer A., Ernst W., Szolar O. H. J., *Biochem. J.*, **421**, 473–482 (2009).
 - 30) Sen C. K., Packer L., *FASEB J.*, **10**, 709–720 (1996).
 - 31) Hsu T. C., Young M. R., Cmarik J., Colburn N. H., *Free Radic. Biol. Med.*, **28**, 1338–1348 (2000).
 - 32) Giuseppe V., Gerald R., Claude S., Stefan U. W., Lester P., *Toxicology*, **165**, 225–234 (2001).
 - 33) Imamura T., Murayama C., Sejima T., Han L., Zhang S., Fujita N., *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.*, **73**, 1017–1024 (2016).