

쑥으로부터 유래된 나노입자의 화장품 제품 응용

정 소 영^{1,†} · 강 해 란¹ · 유 한 준¹ · 최 형^{**} · 허 호 진^{**} · 차 병 선^{**} · Sofia Brito^{**} · 이 소 민¹ ·
여 혜 림^{**} · 강 서 정¹ · 이 대 엽¹ · 곽 병 문^{***} · 이 미 기^{****,††} · 빈 범 호^{*****,††}

^{*}아주대학교 응용생명공학과, 석사과정 학생

^{**}아주대학교 응용생명공학과, 박사과정 학생

^{***}세명대학교 화장품뷰티생명공학부, 교수

^{****}경기도경제과학진흥원

^{*****}아주대학교 응용생명공학과, 교수

(2021년 8월 27일 접수, 2021년 9월 28일 수정, 2021년 9월 29일 채택)

Application of Nanoparticles Derived from *Artemisia princeps* for Cosmetic Products

So Young Jung^{1,†}, Hae-Ran Kang¹, Han Jun Yoo¹, Hyeong Choi¹, Hyojin Heo¹, Byungsun Cha¹, Sofia Brito¹, So Min Lee¹,
Hye Lim Yeo¹, Seo Jeong Kang¹, Dae Yeop Lee¹, Byeong-Mun Kwak², Mi-Gi Lee^{3,††}, and Bum-Ho Bin^{1,††}

¹Department of Applied Biotechnology, Ajou University, 206, World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 16499, Korea

²School of Cosmetic Science and Beauty Biotechnology, Semyung University

³GBSA, Gyeonggido Business and Science Accelerator

(Received August 27, 2021; Revised September 28, 2021; Accepted September 29, 2021)

요 약: 나노입자(nanoparticles)는 그 크기가 피부를 구성하는 세포보다 작다. 따라서 세포막을 통과하고 약물 또는 유전자를 전달하는 매개체로서의 역할에 매우 적합하며 특정 성분을 피부 속에 전달할 수도 있다. 본 연구에서는 쑥으로부터 나노입자를 추출하여 dynamic light scattering (DLS)를 통해 100 nm 전후 크기의 입자를 얻었음을 확인하였고, MTT assay를 통하여 섬유아세포에서 cell viability를 농도 의존적으로 증진시키는 결과를 얻었다. 또한, quantitative real time PCR 분석법을 통해서 COL1A1 mRNA 발현량을 증가시키고 IL-6 mRNA 발현량은 감소시킴을 확인하였다. 세포실험뿐 아니라 화장품 제형에서도 적용 가능하며, 안정함을 확인하였다. 최근 화장품 산업 동향에서 화학 성분을 배제하고 식물 유래 성분 수요가 지속적으로 높아지고 있는 반면, 식물에서 유래된 나노입자의 응용분야를 제시하는 연구 결과가 거의 없다는 한계가 있다. 따라서 현시점에서의 화장품 산업의 한계점을 극복하고자 본 연구를 통해 얻은 결과를 견주어 쑥으로부터 유래된 나노입자를 고기능성 화장품 소재로서 제시하고자 한다.

Abstract: Nanoparticles are substances that are smaller in size and smaller than cells that make up the skin. Therefore, they are very suitable as mediators for transmitting drugs or genes across cell membranes, and also deliver specific ingredients into the skin. In this study, nanoparticles were extracted from mugwort and particles of around 100 nm were obtained through dynamic light scattering (DLS), and the results of concentration-dependent enhancement of cell viability in fibroblasts were obtained through MTT assay. In addition, it was confirmed that the COL1A1 mRNA expression level was increased and the IL-6 mRNA expression level was decreased through the quantitative real-time PCR analysis method. Moreover, as these nanoparticles were confirmed to be stable, they can be applied not only to cell experiments but also to cosmetic

† 주 저자 (e-mail: jiyksks@ajou.ac.kr)
call: 032-219-2618

formulations. While the demand for plant-derived ingredients continues to increase, excluding chemical ingredients from the recent cosmetics industry trend, there is a limitation in that there are few research results suggesting the application field of plant-derived nanoparticles. Therefore, in order to overcome the limitations of the cosmetic industry at the present time, the results obtained in this study present nanoparticles derived from *Artemisia princeps* (NDAP) as a highly functional cosmetic material.

Keywords: nanoparticles derived from *Artemisia princeps* (NDAP), cosmetic material, anti-aging, nanoparticle, natural ingredients

1. 서 론

나노입자(nanoparticle)는 그 크기가 원자보다는 크고 세포보다 작은 것으로 알려져 왔다. 나노입자를 구성하고 있는 나노구조체의 크기가 피부를 구성하는 세포보다 작기 때문에 세포막을 통과하고 약물 또는 유전자 전달을 매개하는 데 매우 적합하고, 나노입자에 함유되어 있는 특정 성분을 피부 속에 전달할 수 있다. 그에 따라 나노입자를 기반한 나노기술은 생명공학, 제약, 화장품 제조 등 다양한 분야에 활용되고 있다[1-4]. 또한, 이를 뒷받침하여 식물 유래 나노입자 성분은 세포 간 커뮤니케이션(intercellular communication) 역할을 하는 것으로 알려져 있고 그에 따라 염증성 질환 및 암에 대항하는 것으로 알려져 바이오파커로서의 잠재력이 있다고 할 수 있다[5].

최근 코로나바이러스 감염증 확산 이후 일반인들의 마스크 장기 착용에 따라 피부 트러블이 증가하면서 피부 염증 반응, 가려움증, 여드름 등을 개선할 수 있는 기능성 화장품을 찾는 소비자의 수요가 증가하고 있다. 또한, 환경 오염과 유해 성분에 대한 우려가 깊은 소비자가 증가하면서 자연 유래 성분을 활용한 기능성 화장품에 대한 수요와 공급이 급증하고 있는 추세이다[6].

쑥(*Artemisia princeps*, *A. princeps*)은 국화과(Compositae)에 속하는 다년생 식물로 생명력과 번식력이 매우 강하다. 한국, 중국 등 아시아 지역과 세계 여러 지역에서 재배되고 있으며, 쑥의 품종은 세계 전 지역에 200 여 종 혹은 500 여 분류군 이상이 분포하고 있다[7]. 예로부터 약재로 활용되었다고 알려진 쑥은 alkaloid류, 비타민류, 정유류, 무기질 등을 내포하며 주성분으로는 수분, 조섬유, 단백질, 지방으로 구성되어 있다[8-10]. 이를 바탕으로 항균, 항산화 및 주름개선 등의 효능이 있음을 다양한 논문을 통해 증명되고 있어 생리 활성 물질로 이용할 수 있다[11]. 그에 따라 피부 진정과 보습 등 기초적인 피부 관리가 가능하다는 점에서 화장품 산업에서 주목받고 있는 성분 중 하나로 여겨지고 있다.

본 연구에서는 쑥으로부터 나노입자를 추출하였고, 이후 명칭은 nanoparticles derived from *A. princeps* (NDAP)로 지칭하고자 한다. Dynamic light scattering (DLS)를 통해 NDAP의 나노입자 크기를 측정하고, 후 섬유아세포에서의 독성 실험을 진행하였다. 또한 quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR)을 통해 COL1A1과 IL-6 mRNA 발현량을 확인하여 주름 개선 및 염증 완화 등의 효능을 나타낼 수 있는지 검토했다[12-13]. 세포실험 외에도 화장품 소재로서의 화장료 적용 가능 여부를 검토하고자 두 가지 유형의 화장료를 제조하여 4 가지 온도 조건(4 °C, 25 °C, 37 °C, 50 °C)에서 총 6 주 동안 안정성을 검토하였다.

최근 화장품 산업에서는 화학성분을 배제하고자 하는 추세를 보이며 식물 유래 성분에 대한 수요가 높다. 하지만, 식물에서 유래된 나노입자의 화장품 산업에 응용할 수 있는 특정 용도에 대해서는 알려진 바가 거의 없는 실정이다. 결론적으로, 본 연구를 통해 검증된 쑥으로부터 유래

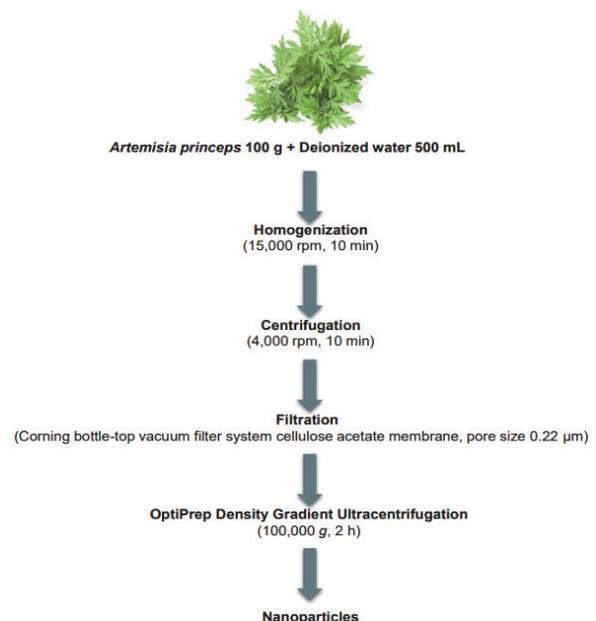


Figure 1. Isolation method of NDAP from *A. princeps*.

된 나노입자의 효능 및 효과를 통해 고기능성 화장품 소재로서의 응용 가능성을 제시하고자 하였다.

2. 실험방법

2.1. 원자재 속으로부터 NDAP 추출

세척한 속 원자재(연실영농조합/충북약초영농조합, Korea) 100 g과 정제수 500 mL을 혼합하여 high-speed homogenizer (HMZ-20DN, PoonglimCo., Korea)를 이용하여 15,000 rpm으로 10 min 간 분쇄하였다. 이후 4,000 rpm으로 10 min 간 원심분리하여 상층액을 coming bottle-top vacuum filter system cellulose acetate membrane, pore size 0.22 μ m (CLS430769, Sigma-aldrich, USA)를 이용하여 필터 여과하였다. 필터 후, 원심법(OptiPrep density gradient ultracentrifugation)을 활용하여, 리포좀의 밀도에 해당하는 구획을 획득하였다[14].

2.2. NDAP 입자 사이즈 측정

원심법과 필터 여과법을 활용하여 속으로부터 추출한 나노입자의 크기 측정을 위하여 zetasiser (Malvern Panalytical, UK) 기계로 DLS을 이용하였다. DLS 용 큐벳에 NDAP 1 mL을 첨가한 뒤, 25 $^{\circ}$ C 조건에서 10 회 반복하여 총 2 min 동안 측정하였다.

2.3. 세포배양

실험에는 이전 논문에 기재한 내용처럼 마우스로부터 분리해낸 섬유아세포를 사용하였다[15]. Fetal bovine serum (FBS, Gibco, USA) 10%, penicillin/streptomycin (Welgene, Korea)을 1%를 첨가한 DMEM/high glucose (Lonza, Switzerland) 배지를 사용하여 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다.

2.4. 세포 생존능(Cell Viability) 측정

시료의 세포 생존 능력을 평가하기 위해 MTT assay 실험을 수행하였다. 실험에서 사용된 섬유아세포는 10% FBS, 1% penicillin/streptomycin을 첨가한 DMEM 배지를 사용하여 5% CO₂, 37 $^{\circ}$ C 배양기에서 배양하였다. 세포독성은 MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay를 이용하여 측정하였다[16].

섬유아세포를 세포를 1 \times 10⁴ cells/well 농도로 96 well plate에 분주한 후 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 24 h 배양하였다. 세포 배양에 사용된 배지를 제거하고, NDAP를 1, 10, 100 μ g/mL 농도로 DMEM 배지로 희석하여 각 well 내

첨가하고 대조군에는 NDAP를 첨가하지 않은 DMEM 배지를 첨가한 후 다시 24 h 동안 배양하였다. 그 후에 5 mg/mL 농도의 MTT 시약을 well 당 20 μ L 첨가한 다음 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 4 h 동안 반응시킨 후, 환원된 MTT formazan 결정을 DMSO 200 μ L에 용해시켰다. 흡광도는 분광 광도계(SpectraMAX 190, Molecular Devices, USA)로 540 nm 파장에서 측정하였다. 이후 각각의 세포 독성은 세포 생존율(%)로 표시하였다.

2.5. Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR)

시료의 항염증 관련 유전자의 mRNA 발현 수준을 평가하고자 qPCR을 진행하였다. 섬유아세포를 1 \times 10⁵ cells/well 농도로 6 well plate에 분주한 후 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 24 h 동안 배양하였다. NDAP를 1, 10, 100 μ g/mL 농도로 DMEM 배지로 희석하여 24 h 처리한 후, TRIzol을 이용하여 mRNA 추출을 진행하였다. 추출된 mRNA 농도를 biophotometer (Hamburg-Eppendorf, Germany)로 측정하고, Accu Power[®] RocketScript[™] Cycle RT PreMix & Master Mix (Bioneer, Korea)를 사용하여 cDNA를 합성하였다. mRNA 발현 양을 측정하기 위해서 cDNA, Primer (Forward/Reverse), QGreen[™] SybrGreen Master Mix를 MicroAmp Fast Reaction Tubes (Applied Biosystems, Uberlingen, Germany)에 분주한 뒤, AriaMix real-time PCR system (Agilent Technologies, USA)로 진행하였다. qPCR에 사용된 primer sequence는 아래의 표와 같다(Table 1).

Table 1. Sequence of Primers

Primer Name		Sequence (5'→3')
COL1A1	Forward	AACAGTCGCTTCACCTACAG
	Reverse	GAGGCTCTGGTGGTTTTGTA
IL-6	Forward	TGGCAATTCTGATTGTATGA
	Reverse	GTTTGGTAGCATCCATCATT
GAPDH	Forward	CATTGACCTCAACTACATGGT
	Reverse	ATTTGATGTTAGTGGGGTCTC

2.6. NDAP 함유 화장품 제조 및 안정도 검토

NDAP의 화장품 소재로서의 적용을 검토하기 위해 층 분리 액상 미스트와 점액상 앰플을 제조하였다. 층 분리 액상 미스트는 점증제가 첨가되지 않는 제형으로 과량 적용 시 침전되므로 NDAP를 0.1% 첨가하였고 보습제에 분산한 후 수분산 하고 실온에서 첨가제를 투입하여 용해하

였다. 수상(phase A+B)과 유상(phase C)을 혼합하여 제조하였다. 점액상 앰플은 첨가제 및 보습제를 함유한 수상(phase A)을 60 ~ 70 °C까지 가열한 후 phase B를 분산하여 투입, 교반하여 완전히 용해하였다. 그 후 50 °C까지 냉각한 후 증탕 용해한 가용화제에 NDAP 0.5%와 착향제를 혼합하여 수상(phase A+B)에 첨가하여 가용화하여 35 °C까지 냉각하여 제조하였다. 두 제형에 대한 조성은 아래 도표에 표기하였다(Table 2, 3).

Table 2. Composition of 2 Phase Mist Containing NDAP

Ingredients	Phase	Contents (%)
Water	A	71.844
Dipropylene glycol		4.000
1,2-Hexanediol		3.000
NDAP		0.100
Sodium chloride		0.500
Magnesium sulfate	B	0.396
Sodium citrate		0.100
Disodium EDTA		0.050
Citric acid		0.010
Cyclopentasiloxane		11.800
Isododecane	C	4.000
<i>Helianthus annuus</i> (sunflower) seed oil		2.000
Hydrogenated polyisobutene		1.000
Diisostearyl malate		1.000
Tocopherol		0.100
<i>Mentha piperita</i> (peppermint) oil		0.100

Table 3. Composition of Liquid Ampoule Containing NDAP

Ingredients	Phase	Contents (%)
Water	A	78.760
Butylene glycol		5.000
1,2-Hexanediol		3.000
Hydroxypropyl cyclodextrin		2.000
Disodium EDTA		0.020
Adenosine	B	0.020
Glycerin		10.000
Xanthan gum		0.100
NDAP		0.500
PEG-60 hydrogenated castor oil		0.500
<i>Mentha piperita</i> (peppermint) oil	C	0.100

이후 동일한 용기에 일정량을 담아 1 주, 4 주, 6 주 간격으로 실온(25 °C), 저온(4 °C), 고온(37 °C, 50 °C) 조건에서 관찰하여 색상과 향취 변화, 침전물 생성 여부를 중심으로 화장료 안정성을 검토하였다.

2.7. 통계처리

모든 실험에 대한 분석값은 3 회 반복 실험을 통하여 평균값과 표준 편차 (mean ± SD)로 나타내었다. 통계적으로 유의한 차이는 student's *t*-test 방법을 사용하여 *p* < 0.05 의 신뢰수준에서 검증하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. NDAP 입자 사이즈 측정 결과

Zetasizer로 DLS를 이용하여 입자 사이즈를 분석하였다. 그 결과, 본 실험 과정을 통해 썩으로부터 100 nm 전후의 입자 사이즈를 가지는 NDAP를 추출하였음을 확인하였다(Figure 2).

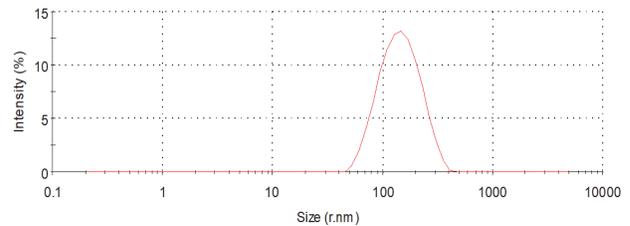


Figure 2. The result of NDAP particle size. An NDAP particle size graphic image with a diameter of around 100 nm was obtained using DLS.

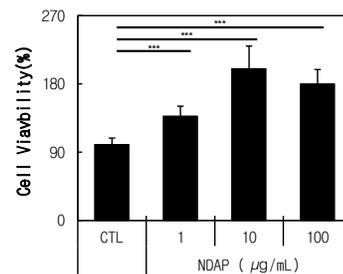


Figure 3. NDAP from *A. princeps* improves cell viability in skin fibroblast cells. CTL means control, it was not treated with NDAP. The results are presented as the mean ± SD of the experiment (N = 3), * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.005, compared to CTL.

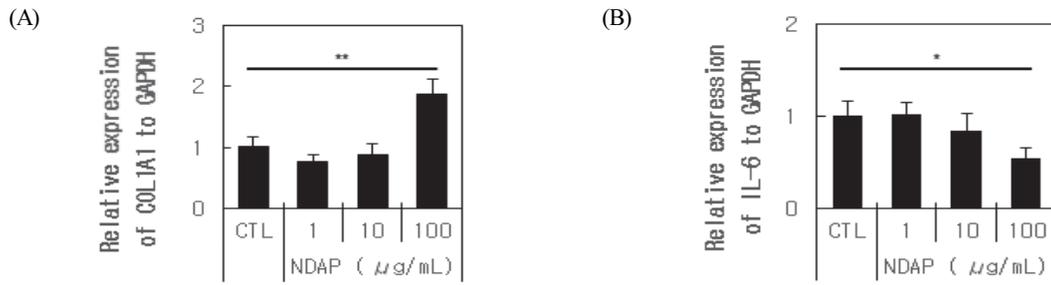


Figure 4. Comparison results for mRNA expression level through qPCR in skin fibroblast cells. (A) The result of relative expression level of COL1A1 to GAPDH. (B) The result of relative expression level of IL-6 to GAPDH. Cells were treated with NDAP for 24 h, 37 °C, 5% CO₂. CTL means control, it was not treated with NDAP. The results are presented as the mean ± SD of the experiment (N = 3), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$, compared to CTL.

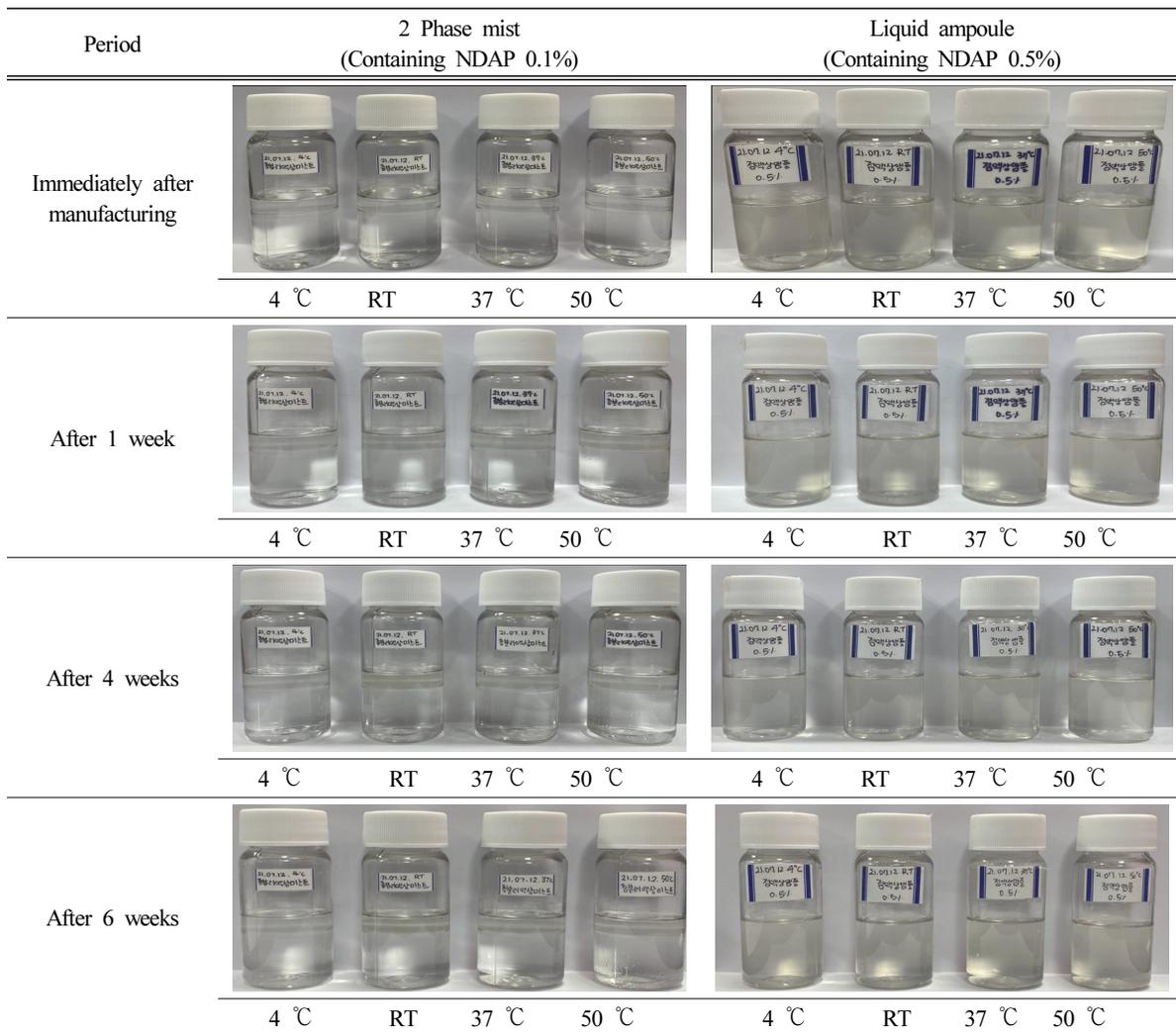


Figure 5. The stability of cosmetic product containing 0.1%, 0.5% of NDAP over time. After 4 weeks, the 2 phase mist had a specific under temperature conditions other than low temperature (4 °C), and the liquid ampoule was good for 6 weeks.

3.2. 섬유아세포에서의 세포 생존능(Cell Viability) 측정

NDAP의 안전성을 확인하기 위해 세포 독성 시험을 통해 세포 생장을 관찰하였다. MTT assay를 이용한 세포 독성 시험 결과, 대조군과 비교하여 NDAP 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도 조건까지 농도 의존적으로 세포 생존율이 증가했으며 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도 조건에서는 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도 조건보다 세포 생존율이 감소하였다(Figure 3). 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에 비하여 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 세포 생존율이 감소하긴 하나 대조군에 비하여 높은 세포 생존율을 보여주었다. 따라서 NDAP 성분은 세포 독성에 의한 영향이 비교적 적어 화장품 원료로서 응용할 수 있는 안전한 성분임을 시사한다.

3.3. 섬유아세포에서의 COL1A1, IL-6 발현 측정

COL1A1은 콜라겐 생합성 증가에 관여하는 세포외기질의 중요 성분으로써, 발현이 증가함에 따라 피부 탄력 개선에 도움을 준다[12]. 또한, IL-6은 염증 유발 사이토카인으로 발현이 감소함에 따라 피부 염증 완화에 도움을 준다[13,17]. 따라서 COL1A1 및 IL-6의 유전자 발현 확인을 통해 NDAP를 피부 탄력 및 피부 염증 완화에 도움을 줄 수 있는 소재로 활용할 수 있는지 검토하기 위하여 섬유아세포에서 실험을 진행하였다.

섬유아세포에 시료를 처리하지 않고 RT-qPCR을 진행한 결과를 대조군으로 설정하고 각 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도의 NDAP를 세포에 24 h 처리한 후 RT-qPCR 진행한 결과를 실험군으로 설정하였다. NDAP 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하 농도 처리 시 COL1A1 mRNA의 발현은 미비하거나 대조군 대비 감소하였으나 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도 처리 시 COL1A1 mRNA 발현이 증가함을 확인하였다. 반면에 IL-6 mRNA 발현은 NDAP 농도 의존적으로 감소함을 확인하였다(Figure 4).

3.4. NDAP 함유 화장료 안정도 검토

NDAP 함유 층 분리 액상 미스트와 점액상 앰플 두 가지 화장료의 안정도를 6 주 동안 1 주, 4 주, 6 주 간격으로 검토한 결과, 4 주 경과 시 저온(4 $^{\circ}\text{C}$)을 제외한 온도 조건에서 층 분리 액상 미스트의 특이취가 있었으나 사용감에는 영향이 없었다. 점액상 앰플은 저온(4 $^{\circ}\text{C}$), 실온, 고온(37 $^{\circ}\text{C}$, 50 $^{\circ}\text{C}$)에서 6 주간 안정함을 확인할 수 있었다(Figure 5).

원심법과 필터 여과법을 활용하여 얻은 NDAP 성분은 수상에 쉽게 분산되어 함량이 높을수록 외관을 현탁하게 하지만, 유상에는 분산되지 않고 분리됨을 확인하였다. 따

라서 제형 제조 시에는 보습제에 분산한 후 수상에 투입하였다. 함유량은 점증제가 첨가되지 않는 수용액 제품에는 0.1% 내외, 점증제가 첨가되거나 유화 제품에는 1% 내외로 적용 가능할 것으로 보인다. 결론적으로, 제형에 따른 함유량을 고려하여 처방한다면 NDAP를 고기능성 화장품 소재의 하나로 응용할 수 있을 것으로 사료된다.

4. 결 론

나노입자는 그 크기가 원자보다는 크고 세포보다 작다[1]. 현재까지 나노입자를 기반한 나노기술은 생명공학, 제약, 화장품 제조 등 다양한 분야에 활용되고 있다[3-4]. 또한, 이를 뒷받침하여 식물 유래 나노입자 성분은 세포 간 커뮤니케이션(intercellular communication) 역할을 한다. 그에 따라 염증성 질환 및 암에 대항하는 것으로 알려져 바 이오마커로서의 잠재력이 있다고 할 수 있으나 식물에서 유래된 나노입자의 특정 용도에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 따라서 본 연구를 통해 축소로부터 유래된 나노입자의 항노화 및 항염 효과를 검증하여 기능성 화장품 소재로서 개발하고자 연구를 진행하였다.

본 연구에서는 세포실험을 통하여 NDAP의 외부 독성 및 콜라겐 발현 증가, 염증 유도 사이토카인 감소 효과를 알 수 있었다. 이는 노화로 감소한 피부 탄력과 주름 개선 효과가 있을 수 있음을 시사한다[12-13]. 세포실험 결과 이외에도 NDAP를 적용하여 제형화 가능성 및 안정성을 알아보기 위하여 NDAP 0.1% 함유 층 분리 액상 미스트와 0.5% 함유 점액상 앰플을 제조하여 안정성을 검토한 결과, 층 분리 액상 미스트에서 4 주 경과 후 저온(4 $^{\circ}\text{C}$)을 제외한 모든 온도 조건에서 특이취가 발생했으나 사용감에는 영향이 없었다. 이는 층 분리 미스트에 과량 함유되어 있는 유상 성분의 산패 영향으로 인한 결과일 수 있으며, 화장료에 적용 시 유화제 및 산화방지제 함유량을 조절할 필요가 있을 것으로 사료된다. 점액상 앰플은 실온(25 $^{\circ}\text{C}$), 저온(4 $^{\circ}\text{C}$), 고온(37 $^{\circ}\text{C}$, 50 $^{\circ}\text{C}$) 모든 조건에서 안정함을 확인할 수 있었다.

최근 화장품 산업 동향에서 화학 성분을 배제하고 식물 유래 성분 수요가 지속적으로 높아지고 있는 반면, 식물에서 유래된 나노입자의 응용분야를 제시하는 연구 결과가 거의 없다는 한계가 있다. 본 연구를 통하여 NDAP의 화장품 소재로서의 응용 가능성을 유추할 수 있었으며, NDAP를 고기능성 화장품 소재, 세부적으로는 항노화 및 항염

소재로서 응용한다면 현실점에서의 화장품 산업의 한계점을 개선할 수 있는 계기가 될 것으로 사료된다.

References

1. H. J. Lee, G. Lee, N. R. Jang, J. H. Yun, J. Y. Song, and B. S. Kim, Biological synthesis of copper nanoparticles using plant extract, *Nanotechnology*, **1**(1), 371 (2011).
2. S. Rhaese, H. Briesen, H. Rübtsamen-Waigmann, J. Kreuter, and K. Langer, Human serum albumin-polyethylenimine nanoparticles for gene delivery, *J. Control. Release.*, **92**(1-2), 199 (2003).
3. E. Verleysen, T. Wagner, H. G. Lipinski, R. Kägi, R. Koeber, A. Boix-Sanfeliu, and J. Mast, Evaluation of a tem based approach for size measurement of particulate (nano) material, *Materials (Basel)*, **12**(14), 2274 (2019).
4. W. Lohcharoenkal, L. Wang, Y. C. Chen, and Y. Rojanasakul, Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy, *BioMed Res. Int.*, **2014**, 180549 (2014).
5. J. Mu, X. Zhuang, Q. Wang, H. Jiang, Z. B. Deng, B. Wang, L. Zhang, S. Kakar, Y. Jun, D. Miller, and H. G. Zhang, Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome like nanoparticles, *Mol. Nutr. Food Res.*, **58**(7), 1561 (2014).
6. S. Y. Choi, Emerging technology-development of skin depigmenting materials using food, *Bulletin of Food Technology*, **25**(2), 150 (2012).
7. M. S. Park, B. M. Nam, and G. Y. Chung, Taxonomic identities of *Artemisia capillaris* Thunb. and *A. scoparia* Waldst. & Kit, *Korean J. Pl. Taxon.*, **41**(1), 1 (2011).
8. S. H. Chang, E. J. Jung, Y. H. Park, D. G. Lim, N. Y. Ko, W. S. Choi, E. Her, S. H. Kim, K. D. Choi, J. H. Bae, S. H. Kim, C. D. Kang, D. J. Han, and S. C. Kim, Anti-inflammatory effects of *Artemisia princeps* in antigen-stimulated T cells and regulatory T cells, *J. Pharm. Pharmacol.*, **61**(8), 1043 (2009).
9. H. Y. Cho, S. Y. Yoon, J. J. Park, K. W. Yun, and J. M. Park, Antimicrobial activity of water-soluble extract from *Artemisia princeps* var. *orientalis*, *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **21**(2), 129 (2006).
10. G. D. Lee, J. S. Kim, J. O. Bae, and H. S. Yoon, Antioxidative effectiveness of water extract and ether extract in wormwood (*Artemisia montana* Pampan), *J. Korean Soc. Food Nutr.*, **21**(1), 17 (1992).
11. U. J. Jung, N. I. Baek, H. G. Chung, M. H. Bang, J. S. Yoo, T. S. Jeong, K. T. Lee, Y. J. Kang, M. K. Lee, H. J. Kim, J. Y. Yeo, and M. S. Choi, The anti-diabetic effects of ethanol extract from two variants of *Artemisia princeps* Pampanini in C57BL/KsJ-db/db mice, *Food and Chemical Toxicology*, **45**(10), 2022 (2007).
12. M. Inui, M. Ooe, K. Fujii, H. Matsunaka, M. Yoshida, and M. Ichihashi, Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation *in vitro* and *in vivo*, *Biofactors*, **32**(1-4), 237 (2008).
13. K. Aono, K. Isobe, K. Kiuchi, Z. H. Fan, M. Ito, A. Takeuchi, M. Miyachi, I. Nakashima, and Y. Nimura, *In vitro* and *in vivo* expression of inducible nitric oxide synthase during experimental endotoxemia: involvement of other cytokines, *J. Cell. Biochem.*, **65**(3), 349 (1997).
14. S. C. Jang, O. Y. Kim, C. M. Yoon, D. S. Choi, T. Y. Roh, J. Park, J. Nilsson, J. Lötvall, Y. K. Kim, and Y. S. Gho, Bioinspired exosome-mimetic nanovesicles for targeted delivery of chemotherapeutics to malignant tumors, *ACS nano*, **7**(9), 7698 (2013).
15. C. S. Hill, Transcriptional control by the SMADs, *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*, **8**(10), a022079 (2016).
16. T. Mosmann, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods*, **65**(1-2), 55 (1983).
17. S. H. Jeon and D. H. Yi, Effects of alliin on cellular protection, up-regulation of collagen and down-regulation of MMP1 in human dermal fibroblasts, *Kor. J. Aesthet. Cosmetol.*, **12**(2), 249 (2014).