NF-κB의 활성화와 면역학적 기능

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
채 성 원

Function and Activation of NF-κB in Immune System

Sung Won Chae, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

NF-κB는 염증반응 조절, 면역체계 조절(immune modulation), 세포고사(apoptosis), 세포증식, 상피세포의 분화(epithelial differentiation) 등에 관여하는 단백질군(protein family)으로 다양한 유전자들의 발현을 조절하며 세포내의 신호전달 체계의 중심축을 이루고 있다. NF-κB의 작용중 염증반응에 대한 조절 기능과 면역체계에 대한 이해는 TNFα 억제제를 이용한 치료제 개발 시도 이후에 염증반응과 면역치료에 대한 새로운 가능성을 제시하고 있으며 또한 세포고사 및 세포증식에 대한 이해는 종양의 발생과 전이기전에 대한 연구에 중요하다고 하겠다. 따라서 NF-κB에 대한 최근 연구 동향에 대한 이해를 통하여 염증성 질환, 자가면역질환 및 종양에 대한 치료 가능성에 더 가까이 다가갈 수 있을 것으로 생각된다.

NF-κB의 개요

NF-κB의 의하여 조절되는 사이토카인(cytokine) 종류로는 TNFα, Interleukin-1(IL-1), IL-6, GM-CSF 등이 있으며, 키모카인(chemokine) 종류로는 IL-8, macrophage-inflammatory protein(MIP)-1α, methyl accepting chemotaxis protein1(MCP1), RANTES, eotaxin이 있다. 또한 NF-κB의 의하여 조절되는 접합분자(adhesion molecule) 종류로는 E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1), endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM), intercellular cell adhesion molecule1(ICAM-1)이 있고, 유도효소(inducible enzyme) 종류로는 cyclooxygenase-2(COX-2), inducible nitroxide synthase(iNOS) 등이 있어 NF-κB는 체내의 거의 모든 생리반응에 연관되어있다.[1)]

NF-κB 단백의 종류는 p50, p52, RelA(p65), RelB, c-Rel, v-Rel로 구성되어 있으며 다양한 이름을 갖는다(Table 1). NF-κB 단백들은 모두 Rel-homology domain(RHD)을 공통적으로 가지고 있는데 이들은 이합체 형성, 특정 DNA와의 결합, IκB 단백과의 반응에 관여한다. 이들 중 p50과 p52는 다른 NF-κB 단백과 달리 각각 p105와 p100이라는 전구물질로 부터 전환되어 생성된다. 반면 RelA, RelB, v-Rel, c-Rel에는 RHD와 함께 전사촉진영역 (transcription activation domain)이 있어 p50과 p52와는 다른 구성을 이루고 있다(Fig. 1).[2)]

NF-κB 단백은 다양한 homo-, hetero 이합체(dimmer)의 형태로 존재하며 그 조합에 따라 다양한 기능을 나타내는데 p50 혹은 p52 homodimer는 전사억제자(transcriptional repressor)로 작용하는 반면, RelA(p65), c-Rel을 포함하는 이합체는 전사촉진자(transcriptional activator)로 작용하여 이합체 조합에 따라 다른 반응을 일으킨다.

대부분의 세포에 있어서 NF-κB 단백 이합체는 NF-κB 활성화을 억제하는 IκB(inhibitor κB) 단백과 결합하여 세포질 내에서 비활성화 상태로 존재하며, NF-κB 단백과 IκB 단백의 결합은 NF-κB 단백에 존재하는 RHD에 의하여 일어난다. IκB 단백의 종류로는 IκBα, IκBβ, IκBγ가 있는데 이중 IκBα가 가장 중요한 역할을 수행한다.[3)] NF-κB의 활성화 경로는 NF-κB 단백 이합체가 억제 단백과 세포질에서 분리되어 핵막을 통과하여 핵내로 이동하고 전사RNA(mRNA)를 생성하는 것이며 현재까지 밝혀진 NF-κB의 활성화 경로로는 전형적 NF-κB 활성화 경로와 부수적 NF-κB 활성화 경로 두 가지가 있다. 이중 전형적 활성화 경로는 선천면역(innate immunity)에 관여하며 부

Table 1. NF-κB and IKK proteins

Protein	Other names
NF-κB proteins	
p50 (p105)	NF-κB1, p110, KBF1, EBO-1
p52 (p100)	NF-κB2, p50B, p49, p55, Lyt10, H2TF1
RelA	p65
RelB	I-Rel
IκB kinase (IKK) proteins	
IKK α	IKK1, CHUK
IKK β	IKK2
IKK γ	IKK3, NEMO (NF-κB essential modulator)

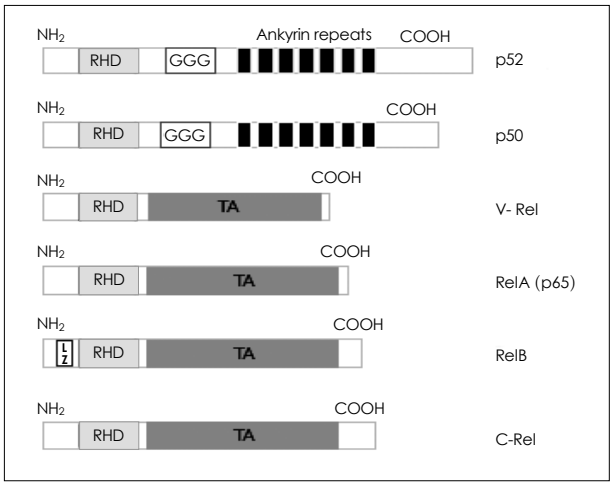

Fig. 1. NF-κB proteins contain a well conserved Rel-homology domain (RHD). Some proteins, such as c-Rel, RelB and RelA, contain transactivation domains in addition to the RHD.

수적 활성화 경로는 적응면역(ad-aptive immunity)에 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.

전형적 NF-κB 활성화 경로 (Classical NF-κB Activation Pathway)

선천면역에 필수적인 신호전달체계를 이루는 경로로서 전형적 NF-κB 활성화 경로는 지금까지 많은 연구가 이루어진 분야이다.[4]

IKKβ-의존성 IκB 분해(IKKβ-dependent IκB degradation)에 의하여 세포질내의 NF-κB가 핵내로 이동하여 활성화되는 것이다. 이 과정은 NF-κB를 세포질내에서 억제하고 있는 IκB의 활성을 IKK복합체(IκB kinase (IKK) complex)를 이용하여 조절하는 것으로 IKK 복합체는 IKKα, IKKβ, IKKγ(NEMO ; NF-κB essential modulator)로 구성되어 있으며 이중 IKKβ의 기능이 가장 강력한 것으로 알려져 있다.

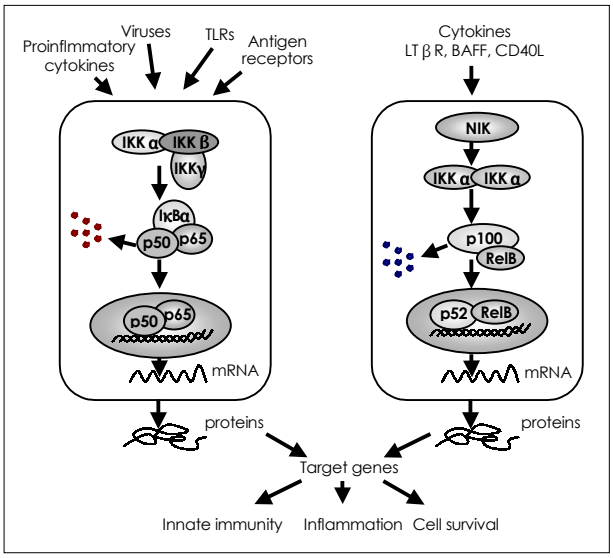

Fig. 2. Classical and alternative NF-κB pathway. A : The classical NF-κB pathway is activated by a variety of inflammatory signals. B : The alternative NF-κB pathway is strictly dependent on IKKa homodimers and is activated by NIK. IKK : IκB kinase, NIK : NF-κB-inducing kinase, LT : lymphotoxin, BAFF : B-cell activating factor belong to the TNFG family, CD40L : CD40 ligand.

외부에서 pathogen-associated molecular pattern(PAMPs), TNF 수용체(TNFR)나 Toll-like 수용체(TLR), IL-1 수용체(IL-1R) 등을 통하여 세포가 자극되면 IKK 복합체가 NF-κB 이합체에 결합하여 활성화를 억제하고 있는 IκB를 인산화(phosphorylation)와 polyubiquitination 과정을 거쳐 proteasome에서 분해함으로서 NF-κB 이합체를 IκB로부터 분리 활성화시킨다. IκB가 분리된 NF-κB 이합체는 핵막을 통과하여(대개 p50-p65 이합체) 핵안으로 들어가서 DNA와 결합, 유전자 전사(gene transcription)를 활성화시키는 과정에 이르게 된다(Fig. 2). 전형적 NF-κB 활성화 경로를 통하여 여러 가지 키모카인, 사이토카인, ICAM-1, VCAM-1, endothelial leu-kocyte adhesion molecule-1(ELAM), 2차적인 염증매개 효소와 세포고사를 억제 효소를 코드화(encoding)하는 유전자 전사를 활성화 시키는 것으로 알려져 있다.[5] 최근의 연구결과에 따르면 주요 역할을 수행하는 IKKβ 이외 IKKα도 전형적 NF-κB 활성화 경로에 일정 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

부수적 NF-κB 활성화 경로 (Alternative NF-κB Activation Pathway)

최근 IKKβ, IKKγ와는 무관하게 IKKα에 의해서만 조절되는 다른 NF-κB 활성화 경로가 발견되었다. 부수적

NF-κB 활성화 경로의 조절인자로는 NF-κB inducing kinase(NIK)와 IKKα가 있다.

B-cell activating factor(BAFF), CD40 ligand, LTβR에 의한 신호가 NIK를 활성화 시키고 이것이 다시 IKKα 동종이합체를 자극하여 직접 세포질내의 RelB-p100을 인산화, polyubiquitination 시켜 RelB-p52의 형태로 바뀌게 되면 NF-κB가 활성화 되어 핵내로 이동된다(Fig. 2). 이러한 NF-κB 활성화 경로는 B-cell activating factor (BAFF), CD40 ligand, LTβR 등을 통한 자극으로 발생하게 된다.[1)6)7)] LTβR의 경우 전형적 NF-κB 활성화 경로와 부수적 NF-κB 활성화 경로 모두를 이용하는데 이러한 반응들은 순차적으로 일어나는 것으로 생각되며 반응 초기에는 RelA에 의하여 후기에는 RelB에 의하여 NF-κB의 활성을 지속하는 것으로 설명되고 있다.[8)]

IKKα와 IKKβ는 유전자 서열(gene sequence)의 유사성에도 불구하고 기능에 있어서 차이를 보이는데 IKKα의 기능은 2차 림프절기관(lymph node organ)과 B세포 성숙에 중요한 역할을 하며 IKKβ는 선천면역반응의 활성화와 면역세포의 생존에 관여하는데 이러한 차이는 조절기전의 차이와 기질 특이성(substrate specificity)에서 기인한다.

3개의 구성 요소(IKKα, IKKβ, IKKγ)로 이루어진 전형적 IKK 복합체는 IKKα-IKKα와는 다른 조절 특성을 가지고 있다. 전형적 IKK 복합체는 TNFα, IL-1, PAMPs에 의해 활성화되나 LTα/β, BAFF에 의해서는 활성화되지 않으며, IKKα-IKKα는 LTα/β, BAFF에는 활성화 되지만 전형적 IKK complex를 활성화시키는 자극에 의해서는 활성화 되지 않는다. 이러한 차이는 부수적 NF-κB 활성화 경로에 필요한 NIK에 대한 IKKα의 높은 친화성에 기인한다. 그러나 p50-p65 혹은 p52-RelB가 어떻게 각각 다른 유전자들을 전사하는가에 대해서는 알려져 있지 않다.[9)] 최근 IKKα knock-out 생쥐에서 각질세포 분화(keratinocyte differentiation)와 증식 이상이 있어 IKKα가 상피세포의 분화에도 관여하는 것으로 알려져 있다.[10)11)]

면역체계와의 관계

선천면역의 주요 기능은 면역세포(대식세포, 과립세포, 수상돌기세포, 림파구) 등이 감염 부위에 모여 발생하는 것으로 이는 감염이 일어난 조직에서 나오는 친염증성 키모카인(proinflammatory chemokine)에 의하여 일어난다. 이러한 키모카인은 IKKβ 의존성 NF-κB 활성화 경로에 의해 세포내에서 생성된다. 이러한 면역세포에 의해 병원균이 제거되면 이들 병원균의 항원은 항원제공세포(antigen presenting cell)에 의해 비장(spleen)이나 림프절에 존재하는 T세포, B세포들에 의해 처리되는데 이러한 항원제공세포가 림프조직으로 이동하는데에는 부수적 NF-κB 활성화 경로에서 생산되는 ELC, SLC, SDF-1, BLC와 같은 키모카인들이 관여한다.[12)]

IKKβ와 p65이 결핍되면 감염에 대한 감수성이 증가하는 것으로 알려져 있다. IKKβ 의존성 NF-κB 활성화 이후 유전자 전사로 생성되는 키모카인, 사이토카인, 접합분자, ICAM-1, VCAM-1, ELAM, 2차적인 염증매개물과 세포고사를 억제하는 효소가 선천면역에 중요한 역할을 하는 물질이므로 IKKβ와 p65이 결핍시 미생물 침입에 의한 염증반응에 장애가 생기며 적절한 대식세포의 이동에도 장애가 발생하게 된다.[13)]

예를 들면 장침습성 세균(enteroinvasive bacteria)은 소장 상피세포에서 NF-κB를 활성화 시켜서 monocyte chemotactic protein-1(MCP-1), IL-8, TNFα, ICAM, COX-2와 같은 염증매개물질의 생산을 일으킨다. 또한 위의 물질로 활성화된 대식세포는 세균을 처리하여 2차림프기관(secondary lymphoid organ)에 미생물 항원을 제공한다. 이러한 반응은 세균에만 국한되지 않고 Trypanosome cruzi와 같은 원충(protozoa)과 mycobacterium tuberculosis에서도 동일한 NF-κB의 활성화가 발생하여 선천면역의 중추적 역할을 한다.[14)]

다양한 병원균에 따른 다양한 전형적 NF-κB 활성화 경로는 양식인지수용체(pattern recognition receptor)인 Toll-like 수용체(TLR)에 의해 일어난다. 그람음성균에 의해 생성되는 지다당류(lipopolysaccharide)는 TLR4를 활성화 시키며 TLR2는 그람양성균에 의해 생성되는 펩티도글라이칸(peptidoglycan)과 지단백질(lipoprotein)을 포함한 광범위한 미생물 산물을 인식한다. TLR5는 세균성 플라젤린(bacterial flagellin)을 인식하며 TLR9는 비메틸화된 세균 DNA(non-methylated bacterial DNA)를 인식하고 TLR3은 바이러스에 의한 dsRNA의 수용체로 작용한다. 이러한 TLR의 다양성에도 불구하고 모든 TLR은 NF-κB를 활성화 시켜서 필요한 유전자를 활성화 시킴으로서 선천면역을 수행한다.[15)16)] 따라서 선천면역에 중요한 역할을 하는 골수세포(myeloid cell)에서는 TLR, NF-κB이 높은 수준으로 발현된다.

비장은 적응면역반응에 중요한 역할을 하는데 p50, p52, p65, RelB, c-Rel 전사 RNA(mRNA)가 비장의 백수(white pulp)에서 높이 발현되고 있어 NF-κB 부분 결핍이 있는 경우 비장에서의 다양한 면역결핍이 발생하는 것으로 알

려져 있다.[17]

세포고사에서의 NF-κB의 역할

NF-κB는 염증, 면역 반응의 신호전달물질뿐만 아니라 세포증식, 세포고사, 세포주기에 관계된 중요한 물질들을 증가시키는데 이러한 NF-κB 활성화 경로의 조절장애가 발생하면 이러한 매개물질이 지속적으로 증가하게되어 자가면역 질환과 유사한 상태가 발생된다. [18]

또한 세포증식, 생존에 관계된 유전자와 혈관 형성, 전이에 관계된 유전자의 조절에 관여함으로써 NF-κB는 종양원성표현형(oncogenic phenotype)의 유지에도 중요한 역할을 한다. 실제로 항암 치료 후 증가된 NF-κB활성은 세포고사 억제를 유발하여 항암제의 치료효과를 감소시킨다는 점을 볼 때 NF-κB의 지속적인 발현은 종양의 생성과 치료에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

NF-κB의 활성화로 인하여 세포고사를 억제하는 물질들로는 cellular inhibitors of apoptosis(c-IAPs), caspase-8-c-FLIP(FLICE inhibitory protein), A1, TNFR-associated factor1(TRAF1), TRAF2 등이 있다. 이들 물질들은 세포고사 신호전달 과정의 여러 단계에서 억제인자로 작용한다.[18]

NF-κB에 의하여 조절되는 c-IAP의 경우 caspase-3, caspase-7 뿐만 아니라 pro-caspase-6과 procaspase-9의 활성화도 억제되어 사망수용체 과정(death receptor pathway)과 미토콘드리아의존성과정(mitochondria dependent pathway) 모두가 억제되고 있으며 이러한 전과정이 NF-κB에 의해 조절되고 있음이 확인되었다.[19]

염증반응에서의 NF-κB의 역할

NF-κB는 친염증성 사이토카인, 접합분자, 키모카인, 성장인자(growth factor), COX-2나 iNOS와 같은 유도효소 (inducible enzyme) 등을 코드화하는 유전자를 조절함으로서 염증반응에도 중요 역할을 수행한다.

Carrageenin을 이용한 급성염증 반응연구에서 염증매개물질들이 24시간에 최고치를 이루며 48시간 후에는 소실되는 과정을 보이게 되는데 초기에는 호중구(neutrophil granulocyte)가 주종을 이루지만 시간이 지남에 따라 단핵식세포(mononuclear phagocyte)가 나타나고 염증의 소실단계에 이르면 단핵식세포가 주종을 이루게 된다. 염증의 초기 반응은 주로 COX-2와 iNOS와 이들에 의한 친염증성 매개물(proinflammatory mediator)들에 의해 주도되며 여기에는 prostaglandin E_2와 nitric oxide등이 있다.[20] 이와 반대로 염증 반응의 소실은 cyPG 15-deoxy-$^{[12,14]}PGJ_2$($15dPGJ_2$)와 같은 반염증성 매개물(anti-inflammatory mediator)를 생산함으로써 가능하게 되므로 NF-κB는 이러한 염증반응의 발생과 소실 단계 모두에 관여함으로써 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하게 된다.[21] NF-κB가 초기에는 친염증성 매개물들을 생산하여 염증반응을 유발 시키지만 후기에는 반염증성 매개물들을 생산함으로써 염증반응의 소실을 유도하는 기능을 함께 한다는 것을 알 수 있다. 염증반응의 소실에 있어서 백혈구의 세포고사와 대식세포에 의한 제거가 중요한데 NF-κB는 이들 세포에서 친세포고사(proapoptotic activity)와 반세포고사(antiapoptotic activity)에 모두 작용하여 염증반응 초기에는 백혈구와 대식세포에 대한 반세포고사를 염증반응 회복기에는 친세포고사를 유발한다.

암종에서의 NF-κB의 역할

NF-κB의 활성도가 상피세포암종이나, 암종 세포주, 림프종 등에서 증가되어 있다는 것이 밝혀져 있고 이는 세포고사가 억제되어 세포의 증식률과 전이가 증가될 수 있음을 의미한다. 여러 혈액학적 종양에서 많이 관찰되는 염색체의 전위(translocation), 증폭(amplification), 결손(deletion), 돌연변이(mutation)등은 NF-κB와 IκB단백 유전자에 영향을 주어 이들의 활성도를 증가시키는데, 그 예로 염색체 이상을 일으키는 Human T-cell leukemia virus(HTLV)-1은 직접적으로 IKK 복합체와 반응하여 NF-κB의 활성도를 증가시키며 EBV nuclear antigen(EBNA)-2와 latent membrane protein-1(LMP-1)은 NF-κB의 DNA 결합을 증가시키고 전사 활성도를 증가시킨다.[22]

DNA가 파괴되어 염색체의 재배열이 일어난 종양세포들은 NF-κB의 활성도가 증가되어 세포고사를 억제하는 Bcl-2 혹은 c-IAP유전자들의 발현을 증가시켜 종양세포에 대한 세포고사를 억제하도록 하는데 이것이 종양세포의 생존에 매우 중요한 역할을 한다.[23]

NF-κB가 활성화된 종양의 경우 항암제에 잘 반응하지 않는 것으로 알려져 있으며 그 원인으로는 다중 약재 내성을 유발하는 P-glycoprotein이 NF-κB에 의하여 조절되는 유전자로 생각되고 있다. 반면 섬유육종이나 대장, 직장암 세포주에서 NF-κB의 활성화 억제는 세포고사가 쉽게 발생할 수 있는 환경을 만들어 방사선 치료나 항암제치료에 대한 좋은 결과를 보이게 하였다.[24] NF-κB의 활성화는 혈관내피세포성장인자(VEGF), COX-2와 iNOS을 통

하여 혈관을 증식시키며, matrix metalloproteinase, plasminogen activator, heparinase등을 통하여 종양의 침윤 및 전이에 관여한다.[25)]

따라서 NF-κB 활성화를 선택적으로 억제하는 치료제 개발은 암종 자체의 성장을 억제하며 전이를 예방하고 방사선과 항암제 치료효과를 높일 수 있을 것으로 생각되어 활발한 연구가 진행중이다.

REFERENCES

1) Yamamoto Y, Gaynor RB. *Ikappab kinases: Key regulators of the NF-κB pathway. Trends Biochem Sci 2004;29:72-9.*
2) Bonizzi G, Karin M. *The two NF-κB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. Trends Immunol 2004;25:280-8.*
3) Mercurio F, DiDonato JA, Rosette C, Karin M. *P105 and p98 precursor proteins play an active role in NF-κB -mediated signal transduction. Genes Dev 1993;7:705-18.*
4) Alcamo E, Mizgerd JP, Horwitz BH, Bronson R, Beg AA, Scott M, *et al. Targeted mutation of TNF receptor 1 rescues the RelA-deficient mouse and reveals a critical role for NF-κB in leukocyte recruitment. J Immunol 2001;167:1592-600.*
5) Elewaut D, DiDonato JA, Kim JM, Truong F, Eckmann L, Kagnoff MF. *NF-κB is a central regulator of the intestinal epithelial cell innate immune response induced by infection with enteroinvasive bacteria. J Immunol 1999;163:1457-66.*
6) Claudio E, Brown K, Park S, Wang H, Siebenlist U. *BAFF-induced NEMO-independent processing of NF-κB 2 in maturing B cells. Nat Immunol 2002;3:958-65.*
7) Li Q, Estepa G, Memet S, Israel A,Verma IM. *Complete lack of NF-κB activity in IKK1 and IKK2 double-deficient mice: Additional defect in neurulation. Genes Dev 2000;14:1729-33.*
8) Muller JR, Siebenlist U. *Lymphotoxin beta receptor induces sequential activation of distinct NF-κB factors via separate signaling pathways. J Biol Chem 2003;278:12006-12.*
9) Zandi E, Chen Y, Karin M. *Direct phosphorylation of Ikappab by IKKalpha and IKKbeta: Discrimination between free and NF-κB-bound substrate. Science 1998;281:1360-3.*
10) Takeda K, Takeuchi O, Tsujimura T, Itami S, Adachi O, Kawai T, *et al. Limb and skin abnormalities in mice lacking IKKalpha. Science 1999;284:313-6.*
11) Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, Greten FR, Johnson R, Schmidt EV, *et al. IKKalpha provides an essential link between rank signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. Cell 2001;107:763-75.*
12) Silverman N, Zhou R, Stoven S, Pandey N, Hultmark D, Maniatis T. *A drosophila IKK complex required for relish cleavage and antibacterial immunity. Genes Dev 2000;14:2461-71.*
13) Ghosh S, May MJ, Kopp EB. *NF-κB and Rel proteins: Evolutionarily conserved mediators of immune responses. Annu Rev Immunol 1998;16:225-60.*
14) Wickremasinghe MI, Thomas LH, Friedland JS. *Pulmonary epithelial cells are a source of IL-8 in the response to mycobacterium tuberculosis: Essential role of IL-1 from infected monocytes in a NF-κB-dependent network. J Immunol 1999;163:3936-47.*
15) Medzhitov R. *Toll-like receptors and innate immunity. Nat Rev Immunol 2001;1:135-45.*
16) Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, Godowski PJ, Madara JL. *Cutting edge: Bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. J Immunol 2001;167:1882-5.*
17) Grigoriadis G, Zhan Y, Grumont RJ, Metcalf D, Handman E, Cheers C, *et al. The Rel subunit of NF-κB-like transcription factors is a positive and negative regulator of macrophage gene expression: Distinct roles for Rel in different macrophage populations. Embo J 1996;15:7099-107.*
18) Weih F, Carrasco D, Bravo R. *Constitutive and inducible Rel/NF-κB activities in mouse thymus and spleen. Oncogene 1994;9:3289-97.*
19) Karin M, Lin A. *NF-κB at the crossroads of life and death. Nat Immunol 2002;3:221-7.*
20) Deveraux QL, Roy N, Stennicke HR, Van Arsdale T, Zhou Q, Srinivasula SM, *et al. IAPs block apoptotic events induced by caspase-8 and cytochrome c by direct inhibition of distinct caspases. Embo J 1998;17:2215-23.*
21) Tomlinson A, Appleton I, Moore AR, Gilroy DW, Willis D, Mitchell JA, *et al. Cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase isoforms in rat carrageenin-induced pleurisy. Br J Pharmacol 1994;113:693-8.*
22) Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA. *Possible new role for NF-κB in the resolution of inflammation. Nat Med 2001;7:1291-7.*
23) Gilmore T, Gapuzan ME, Kalaitzidis D, Starczynowski D. *Rel NF-κB/IκB signal transduction in the generation and treatment of human cancer. Cancer Lett 2002;181:1-9.*
24) Duyao MP, Kessler DJ, Spicer DB, Bartholomew C, Cleveland JL, Siekevitz M, *et al. Transactivation of the c-myc promoter by human T cell leukemia virus type 1 tax is mediated by NF-κB. J Biol Chem 1992;267:16288-91.*
25) Li N, Karin M. *Ionizing radiation and short wavelength uv activate NF-κB through two distinct mechanisms. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:13012-7.*