

Shiga 毒素による HeLa 細胞のアポトーシス機構

藤井潤*, 松井隆司, D. P. Heatherly*, K. H. Schlegel*, P. I. Lobo*,
G. M. Ciruolo**, R. E. Morris**, and T. Obrig*

Infect Immun, 71: 2724-35, 2003

Rapid apoptosis induced by Shiga toxin in HeLa cells.

J. Fuji*, T. Matsui, D. P. Heatherly*, K. H. Schlegel*, P. I. Lobo*,
G. M. Ciruolo**, R. E. Morris** and T. Obrig*

ABSTRACT : Bacterial Shiga toxin (Stx1 and Stx) induced rapid apoptosis of HeLa cells. Stx1-induced activation of caspases 3, 6, 8, and 9 were demonstrated by an enzymatic assay, and by detection of the activated forms of these caspases. Stx1-induced apoptosis was accompanied by damage to mitochondrial membranes, and increased release of cytochrome c. It was also demonstrated that Bid, a protein known to permeabilize mitochondrial membrane, was activated by Stx1, and further that a specific inhibitor of caspase-8 prevented the mitochondrial damage. On the contrary, a specific inhibitor of caspase-9 did not protect against apoptosis. We found an increase of XIAP, a direct inhibitor of caspase-9 in HeLa cells treated with Stx1. It was therefore concluded that the primary pathway of Stx1-induced apoptosis and DNA fragmentation in HeLa cells is unique and includes caspases 8, 6, and 3, but is independent of events in the mitochondrial pathway.

抄録 大腸菌 Shiga 毒素 (Stx1) は HeLa 細胞を非常に早いアポトーシスを誘導した。Stx1 によりカスパーゼ 3、6、8 および 9 が活性化されることを見い出した。Stx1 によるアポトーシスではミトコンドリアの膜のダメージとシトクローム c の遊離や、ミトコンドリア膜の透過性を高める Bid の活性化が観察された。Stx1 によるアポトーシスはカスパーゼ 8 阻害剤で抑制されたのに対して、カスパーゼ 9 阻害剤では抑制されなかった。Stx1 処理した HeLa 細胞でカスパーゼ 9 阻害タンパクである XIAP が誘導されたことから、Stx1 による HeLa 細胞のアポトーシスにはカスパーゼ 3、6 および 8 は関与しているが、カスパーゼ 9 が関与していないと考えられた。

* Department of Internal Medicine/Nephrology, University of Virginia,

** Department of Cell Biology, University of Cincinnati Medical Center