

2021 年 7 月 7 日(水)

Loss of KDM4B exacerbates bone-fat imbalance and mesenchymal stromal cell exhaustion in skeletal aging

Deng P, Yuan Q, Cheng Y, Li J, Liu Z, Liu Y, Li Y, Su T, Wang J, Salvo ME, Wang W, Fan G, Lyons K, Yu B, Wang CY.

Cell Stem Cell 28(6):1057-1073, 2021

KDM4B の喪失は、骨格老化における骨と脂肪の不均衡および間葉系幹細胞の枯渇を悪化させる

老化は、骨髄の環境に影響をおよぼし、骨組織の減少および脂肪組織の増加を引き起こす。これまでに、骨芽細胞分化および脂肪細胞分化を誘導するサイトカインや転写因子が明らかにされている。しかしながら、エピジェネティックな因子が骨格の老化を制御するメカニズムは不明のままである。ヘテロクロマチンであるH3K9me3の喪失が老化に関連することは、すでに報告されている。本論文では、間葉系幹細胞(MSC)から脱メチル化酵素KDM4Bを喪失すると、H3K9me3が増加することで、骨髄での骨形成が減少、および脂肪組織が増加し、骨格の老化や骨粗鬆症が促進されることを明らかにした。KDM4Bは、抑制的なH3K9me3を除去することで、 β -catenin/smad1を介して転写された。そして、KDM4Bの喪失は、MSCの自己複製能を損ない、ヘテロクロマチン病巣形成を誘発し、加齢によるMSCの減少を促進した。さらに、KDM4Bは、 β -catenin/smad1を介してPTHの活性化を制御した。これら結果は、MSCのKDM4Bを活性化することで、エピジェネティックな若返りおよび骨と脂肪の不均衡の改善が期待されるため、KDM4Bが骨格の老化と骨粗鬆症の治療において新たなターゲットになりうる可能性を示唆している。