基礎老化研究 46（1）; 23－31, 2022

【総説】

細胞老化と糖鎖

佐々木　紀彦
東京都健康長寿医療センター研究所　老年病態研究チーム 心血管老化再生医学

要約

近年の研究により、加齢性疾患や寿命との関連で老化細胞の重要性が再認識され、疾患の予防や治療のために老化細胞の簡便な検出が必要である。しかしながら、古典的な老化マーカーは細胞内因子であり、細胞表面の老化マーカーがないのが現状である。細胞表面のタンパク質や脂質に結合している糖鎖は、細胞表面マーカーとしてだけでなく機能性分子として注目されている。最近の報告では、糖鎖の網羅的解析法であるレクチンマイクロアレイによる皮膚線維芽細胞や心臓系細胞の細胞老化に伴う糖鎖変化、血管内皮細胞の細胞老化で増加する糖脂質糖鎖の機能的関与、組織幹細胞の長期培養に伴う糖鎖変化などが明らかにされている。このように細胞老化研究において、糖鎖の重要性が明らかにされつつある。

キーワード：Senescence, Cell surface marker, Functional molecules, Sugar chains

1．はじめに

我々の体の中では、組織損傷や臓器ストレスに対して適応や修復することで機能を維持する機構が働いている。しかし、生きている長い間に、さまざまな外的な要因により、徐々に適応、修復機能が低下し、制御機構が破綻すると、組織の機能不全から、重篤な疾患の発症に至る。生体の恒常性に影響を与える一つとしてあげられるのが老化である。動物個体における老化の原因はいまだはっきりと解明されておらず、プログラム説や活性酸素説など複数の要因が考えられている。培養細胞を用いた研究から細胞レベルでの老化（細胞老化）が知られ、がんをはじめとする加齢性疾患や個体老化と深く関わる現象として老化細胞を対象とした研究が行われている。近年、老化細胞がさまざまな病態に関わり、寿命と関連することがマウスの個体レベルで明らかにされた[1]ことから、生体内での細胞老化の検出や抑制が、加齢性疾患の予防や治療に重要であることが再認識された。その後、細胞老化の抑制や senolytic drug（老化細胞死誘導薬）による老化細胞の除去に関する研究が精力的に行われている。最近の報告では、加齢マウスや疾患モデルマウスにおいて senolytic drug の使用により、運動機能低下の改善、疾患の抑制、寿命延長がみられている[2-5]。しかしながら、作用の特異性の解明やヒトへの応用にはまだまだ時間を要すると考えられる。一方、細胞老化を捉えることに関しては、老化関連酸性 ß- ガラクトシダーゼ（SA-ß-Gal）[6]やサイクリン依存性キナーゼ阻害因子（p16）[7]が古典的な細胞老化マーカーとして知られている。しかしながら、SA-ß-Gal は高密度培養でも活性が上がることから細胞老化特異的とはいえず[8]、また、p16 は細胞内タンパク質であり、細胞老化を簡便に捉えるのによい細胞表面マーカーがないのが現状である。

種々の糖が鎖状に連なった化合物である糖鎖は、膜タンパク質や脂質に修飾された形で主に細胞表面に発現しており、細胞の種類や状態などを反映する表面マーカーとして有用なことがよく知られている。さらに細胞表面糖鎖は、多彩な細胞機能に関わることから、第三の生命鎖とも言われている[9]（図１）。すなわち、細胞機能の低下を伴う老化細胞の検出に糖鎖が役立ち、糖鎖を標的とした老化細胞の機能回復や特異的除去などにつながる可能性があり、糖鎖が老化を捉えるのによい細胞表面マーカーになると考えられる。しかしながら、老化と関連づけた糖鎖研究はあまり進んでいないのが現状である。本稿では、著者らの近年の研究成果を中心に、細胞老化研究における糖鎖の有用性について概説する。

2．線維芽細胞の老化と糖鎖

線維芽細胞は、全身の結合組織を構成する細胞の一つで、創傷治癒や組織の線維化に重要な役割を果たしてお

連絡先：佐々木　紀彦
〒 173-0015　東京都板橋区栄町 35-2
TEL：03-3964-3241
E-mail：sasanori@tmig.or.jp

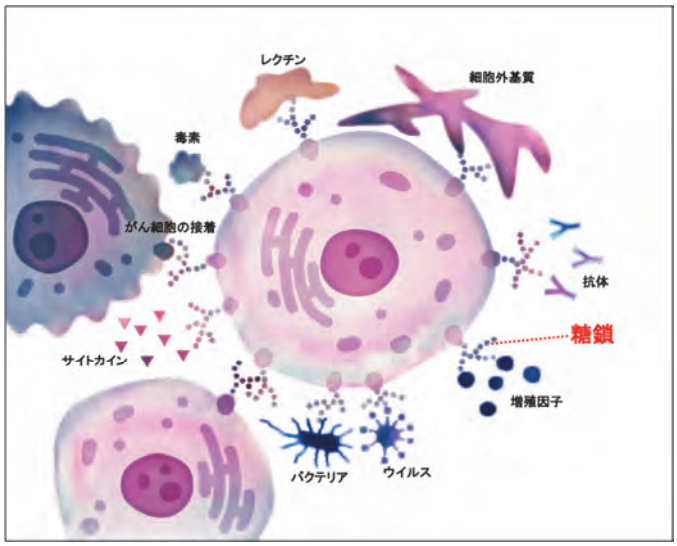

図１　細胞表面糖鎖と機能
細胞表面の糖鎖は、分化や癌などのマーカーとして知られるが、ウイルスやバクテリア感染、毒素の結合、細胞間接着、細胞外基質との接着、サイトカインや増殖因子の結合、抗体やレクチンの結合、さらにがん細胞の接着や転移、など重要な生理機能にも関与している。

り、古くから老化研究に用いられてきた。線維芽細胞の老化は、肌の老化、創傷治癒の低下や線維化の過形成に伴う病態の発症などにつながることが知られている[10,11]。一方、線維芽細胞の老化と糖鎖変化については、詳細は明らかにされていなかった。著者らは、年齢の異なる（胎児および高齢者）ヒト皮膚由来線維芽細胞や、ヒト心臓由来線維芽細胞を用いて、細胞の老化に伴う詳細な糖鎖変化について検討した。糖鎖プロファイル解析にはレクチンマイクロアレイ法（図２）を使用し、統計的な解析とともに、細胞増殖能などと比較検討を行った。その結果、皮膚由来線維芽細胞では、増殖能の低下やSA-ß-Gal 活性の増加よりも早く糖鎖の変化がみられた。胎児および高齢者における糖鎖プロファイルデータを比較した結果、個体年齢に応じて特異的な細胞表面糖鎖が存在すること、なかでも胎児由来の細胞では表面に存在するシアル酸の割合が多く、細胞由来年齢により大きな差があることが示唆された。そして、いずれの皮膚由来線維芽細胞においても細胞老化に伴って特定のシアル酸修飾糖鎖が低下することがわかった[12]（図３）。さらに老化に伴う細胞内代謝の変化を捉える目的で膜画分と細胞内親水性画分について糖鎖プロファイル解析を行った結果、皮膚由来線維芽細胞では細胞内外の糖鎖分布が老化に伴い変化すること、細胞老化が示す分布と個体の老化が示す分布が一致することを明らかにした[13]。一方、最近の著者らの報告で、ヒト心臓由来線維芽細胞においては、老化に伴う糖鎖プロファイルの変化はほとんどみられなかった[14]。これら糖鎖プロファイル解析は、細胞表面膜タンパク質上の糖鎖を標的としており、糖鎖が結合している膜タンパク質自身の変化が影響している可能性も否定できない。組織の由来によって老化に伴う糖鎖変化に違いがあることがわかり、特に心臓においては心機能の維持のために、機能的に影響を及ぼす可能性のある糖鎖の変化が小さいのかもしれない。

ヒト皮膚由来正常線維芽細胞の老化に伴うシアル酸の発現低下に関わる分子メカニズムについて、著者らはさらに検討を行った。線維芽細胞は、加齢に伴い増殖能の低下、細胞老化の誘導、遊走能の低下、活性化（筋線維芽細胞への分化）の低下がみられる。このような変化に

図２　レクチンマイクロアレイの概略
糖鎖の種類を簡便かつ網羅的に解析する方法である。細胞表面などの糖タンパク質を蛍光標識し、様々なレクチン（糖鎖を認識するタンパク質）が配置されたガラスプレート上で結合させ、スポットパターンとしてシグナルが得られる。

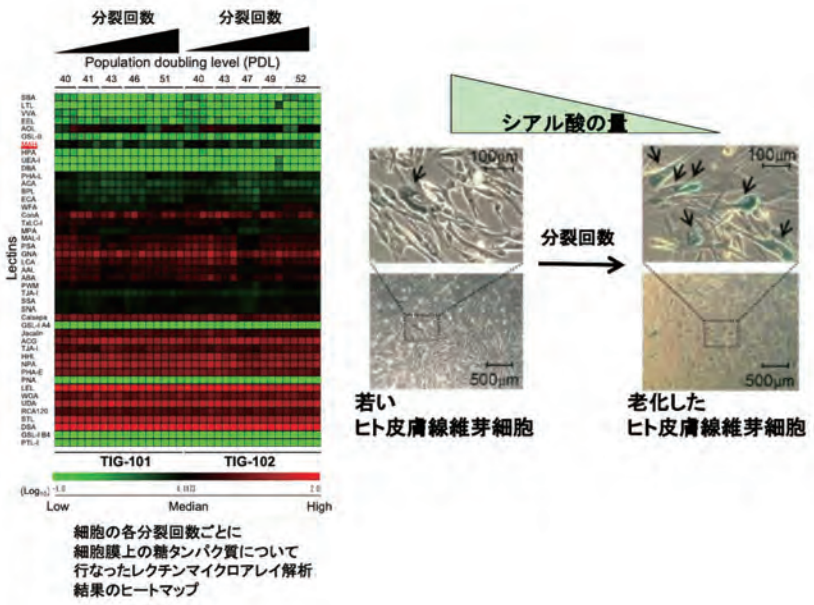

図３　ヒト皮膚線維芽細胞の老化と糖鎖
レクチンマイクロアレイ解析の結果、細胞老化に伴ってシアル酸修飾の低下が示唆された。左のヒートマップでは、高齢者由来ヒト皮膚線維芽細胞（TIG-101,TIG-102）における 45 種類のレクチンマイクロアレイの結果、糖鎖プロファイルが継代数で変化することを示す。特に α2,3 シアル酸を認識する MAH レクチンが分裂回数の増加に伴って低下（シグナル強度が黒から緑に変化）している。右図矢印は細胞老化の指標である老化関連 β ガラクトシダーゼ陽性細胞を示す。文献 12 より改変して掲載。

シアル酸量の低下が関わっているのか検討を行った。シアル酸の機能を調べるため、シアル酸発現の高い若い細胞についてシアリダーゼ処理を行い、シアル酸量の低下に伴う変化を観察した。その結果、増殖能、遊走能、そして細胞老化誘導には変化がみられなかった。一方、筋線維芽細胞への分化を指標とする活性化の低下が観察され、シアル酸が線維芽細胞の活性化に重要であることが示唆された。さらに、線維芽細胞の活性化には、ヒアルロン酸結合性膜タンパク質（CD44）の脂質ラフトへの移行が必要であることが知られていたが [15]、シアル酸量の低下した CD44 ではラフト移行が抑制されることがわかった。実際に、加齢した線維芽細胞では、NEU1 シアリダーゼが細胞表面に高発現し、これが細胞表面のシアル酸量の低下の一因と考えられることから、NEU1 の阻害薬により検討を行った。その結果、NEU1 シアリダーゼによる CD44 のシアル酸含量の低下が阻害され、加齢した線維芽細胞においても活性化が誘導されることがわかった。このようにシアル酸含量の変化が、線維芽細胞の活性化に関与していることを見いだし、高齢者における創傷治癒の遅延や組織の線維化に影響していることを示唆する新たな知見を得た [16]（図４）。

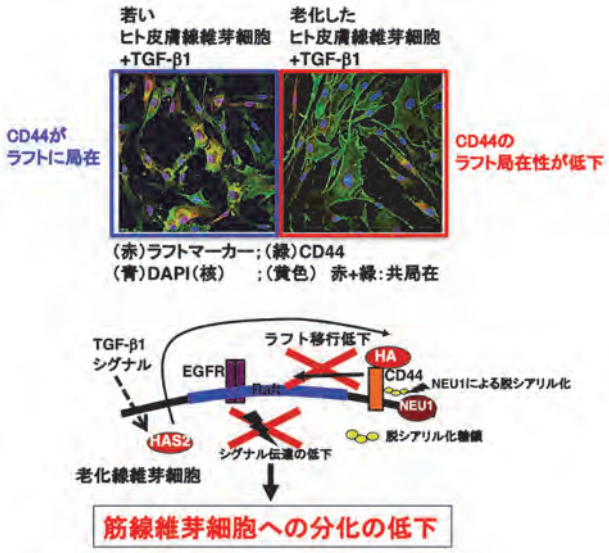

図４　老化したヒト皮膚線維芽細胞の活性化と糖鎖
老化細胞では TGF-β1 刺激に伴う CD44 のラフト局在性が低下する。CD44 上のシアル酸低下がラフトへの移行を低下させ、これによる下流シグナルの低下から、筋線維芽細胞への分化が低下する。文献 16 より改変して掲載。

３．血管内皮細胞の老化、炎症と糖鎖

血管内皮細胞は、血管の最内層に存在し、血管運動神経性緊張の制御、血球の輸送、血栓機構、透過性、増殖、生存性および免疫といった多くの生理的機能に重要な役割を果たしている。これまでに、加齢や老化に伴った血管疾患の発症や進展に血管内皮機能の低下が関わると考えられているが、その分子機構の詳細は、明らかにされていなかった。近年の報告により、血管内皮細胞表面の糖鎖が血管内皮の生理機能に関わっていることが明らかにされてきた[17]。加齢や老化に伴う糖鎖変化についてはある程度知られてきているが、変化した糖鎖の機能的関与についての報告はほとんどされていなかった。そこで著者らは、加齢や老化に伴う糖鎖変化がヒト血管内皮細胞の機能にどのように影響するか明らかにすることを目的に研究を行った。

ヒト大動脈血管内皮細胞（HAEC）を用いて、継続培養による細胞老化または過酸化水素によるストレス性細胞老化の過程での、糖脂質の一群であるガングリオシドの発現について分子および細胞生物学的な検討を行った。種々のガングリオシドの中で、GM1 の発現が血管内皮細胞の細胞老化に伴って増加することを明らかにした。GM1 の増加は細胞老化の誘導には影響しないことがわかった。一方、細胞老化に伴う内皮機能低下への GM1 の関与について検討した結果、GM1 の発現上昇が、重要な内皮機能である NO 産生に関わるインスリンシグナルの低下をもたらすことを見いだした。また、高齢者由来の HAEC では GM1 の発現が高いこともわかり、細胞老化のみならず個体の加齢に伴う内皮機能の低下に GM1 が関与していることも示唆された。これらの結果は、加齢や老化に伴う GM1 の増加が、血管内皮細胞のインスリン抵抗性に関わり、内皮機能の低下や血管疾患に関与することを示唆している[18,19]（図５）。

さらに、個体老化における種々の疾患の要因となる炎症の影響について検討した。HAEC を用いて、炎症性サイトカインの一つである腫瘍壊死因子（TNF-α）の濃度や曝露時間の違いによるガングリオシドの発現量について細胞生物学的な検討を行った。ガングリオシドとインスリンシグナルとの関連性についても検討した。その

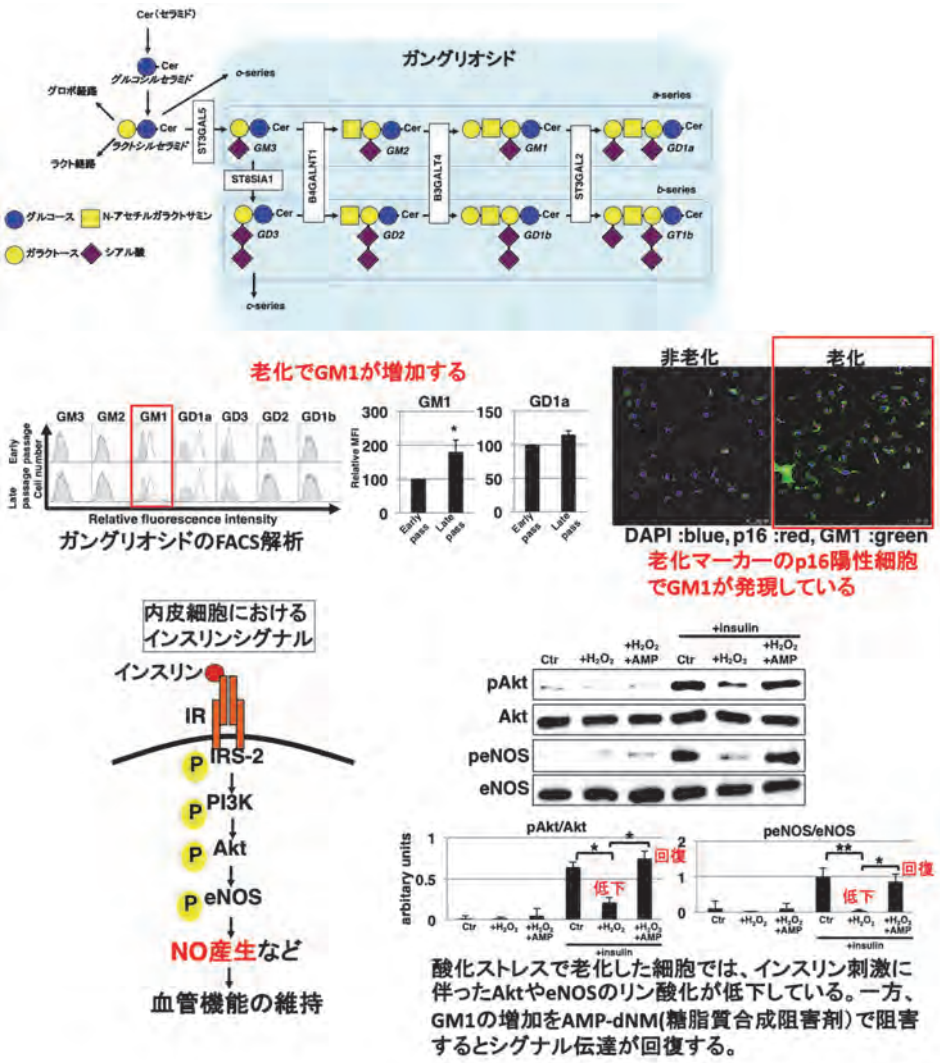

図５　ヒト血管内皮細胞の老化とガングリオシド
ヒト大動脈由来血管内皮細胞では、細胞老化に伴い、ガングリオシドの GM1 が増加する。増加した GM1 はインスリン受容体に影響を与え、インスリンシグナルの低下を引き起こす。文献 18 より改変して掲載

結果、種々のガングリオシドの中で、GM1 の発現量が TNF-α の濃度依存的に増加することを明らかにし、インスリンシグナルの低下に関わることを見いだした。高濃度の TNF-α に曝露した場合には、TNF-α を除いてからも GM1 の増加が継続することがわかった。GM1 増加のメカニズムを探る目的で、GM1 の合成に関わる一連の糖転移酵素について検討した結果、GM1 の増加には少なくとも β-1,4 *N*-acetylgalactosaminyltransferase 1（β4GALNT1）の増加が関わっていることが示唆された。また、長期間低濃度の TNF-α に曝露すると、GM1 依存的に内皮型 NO 合成酵素（eNOS）の発現低下につながることを見いだした。さらに、GM1 が高発現している老化細胞や高齢者由来の細胞では、短期間の TNF-α に曝露するのみで eNOS の発現が低下し、高発現量の GM1 によるものと示唆された。このように、TNF-α の刺激による急性および慢性炎症の *in vitro* 実験モデルを構築し、GM1 が制御するインスリン抵抗性の分子機序に関わる新たな知見を得た [20]（図６）。

マクロライド系化合物であるラパマイシンは、免疫抑制作用を示すことから臓器移植における拒絶反応を抑制する薬剤として使用されている一方、2009 年の Harrison らの報告 [21] でマウスにおいて寿命延長効果がみられたことから、老化や加齢性疾患との関連に注目した研究が行われている。培養細胞レベルでは、様々な細胞種において細胞老化抑制や senescence-associated secretory phenotype（SASP）の抑制が報告されている [22-24]。内皮細胞では知られていなかったため、著者らは内皮細胞のラパマイシンによる細胞老化抑制効果について検討した [25]（図７）。酸化ストレスによる細胞老化誘導に対し、処理期間にかかわらずラパマイシンの作用により、SA-β-gal 陽性の老化細胞の抑制効果がみられ、SASP 因子の発現も抑制された。一方、接着分子の ICAM-1 と GM1 の発現がラパマイシン処理でさらに増加し、血球細胞の接着性が促進されることがわかった。形態観察の結果、細胞老化では扁平・肥大化が見られるのに対し、ラパマイシン処理では紡錘状の形態を示した。これらの結果から、ラパマイシン処理による ICAM-1 と GM1 の増加および接着性の促進は、老化細胞とは異なる紡錘形細胞への変化と関連することが示唆された。内皮細胞は、血管病の進展にも関わる間葉系細胞に転換すること（内皮間葉転換，EndMT）が知られており、酸化ストレスによる細胞老化誘導においても一部の細胞で EndMT が誘導される。EndMT マーカーの発現を調べた結果、ラパマイシン処理した細胞では、有意に EndMT マーカーの増加がみられ、ラパマイシン処理により EndMT が促進されていることが示唆された。ラパマイシンの使用は、細胞老化や SASP 抑制が期待されるが、細胞種によってはラパマイシンの使用には注

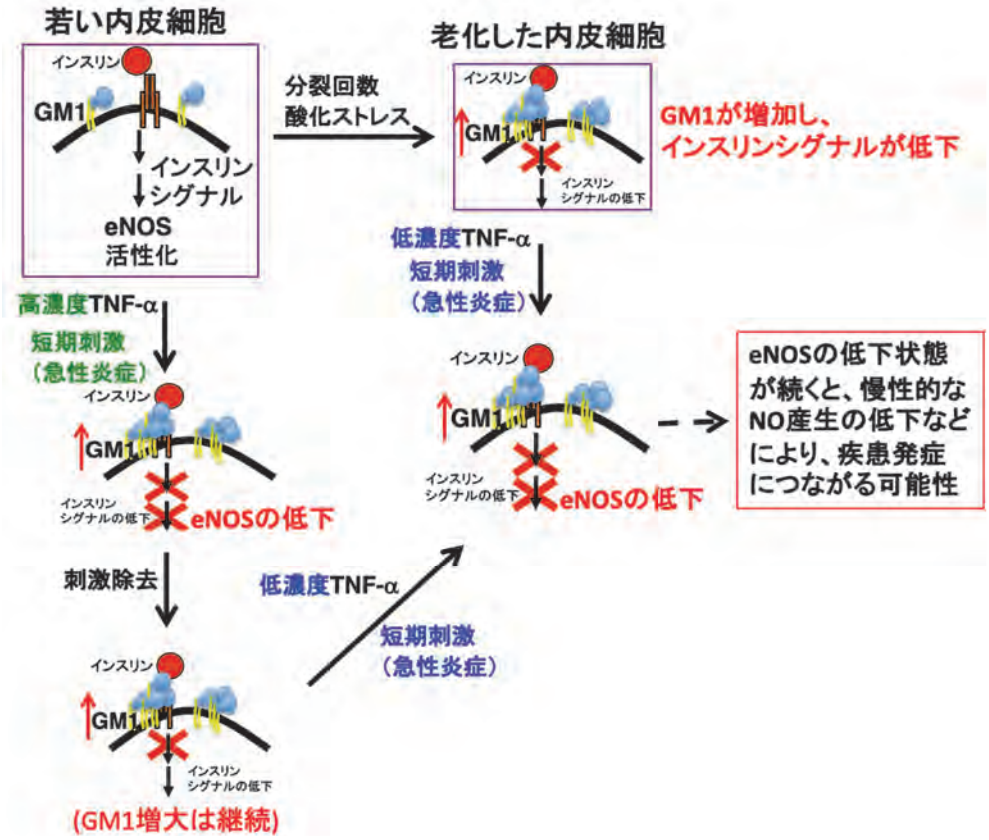

図６　ヒト血管内皮細胞の炎症、老化とガングリオシド
若い内皮細胞や老化内皮細胞に濃度や刺激期間の違いで炎症性サイトカインの TNF-α を作用させた場合のインスリンシグナルの結果を示す。特に老化細胞では GM1 の影響のためか、低濃度の短期刺激でも eNOS の低下に至る。文献 20 より改変して掲載。

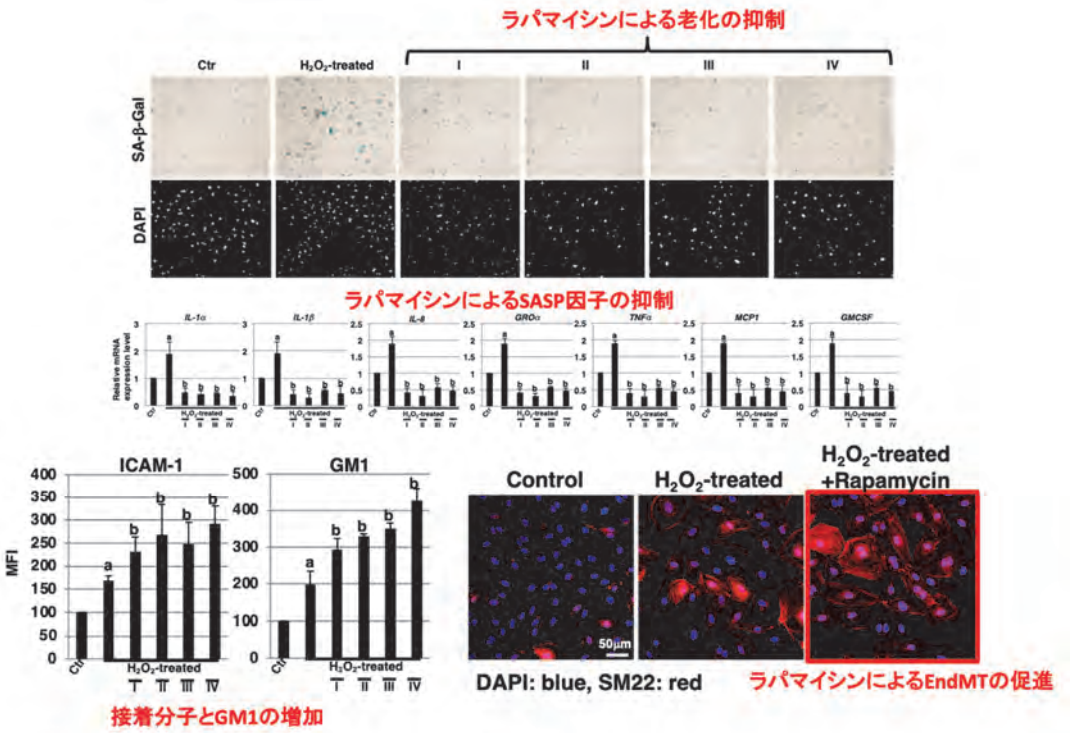

図７　ヒト血管内皮細胞へのラパマイシンの作用
ヒト血管内皮細胞の酸化ストレス誘導型の細胞老化に対するラパマイシンの作用を検討した結果、ラパマイシンの処理期間（I-IV, 文献 25 に記載）によらず細胞老化と SASP 因子の発現抑制が見られた。一方、接着分子と GM1 の増加が促進し、これはラパマイシンにより EndMT が促進される結果と考えられた。文献 25 より改変して掲載。

意が必要かもしれない。

最近著者らは、ヒト心臓由来細胞の冠動脈内皮細胞や微小血管内皮細胞の糖鎖プロファイルと細胞老化に伴う糖鎖変化について報告した[14]。レクチンマイクロアレイ法による糖鎖プロファイル解析の結果、他の心臓細胞である心筋細胞や線維芽細胞と比べて α1-2 フコースやコア α1-6 フコースと呼ばれる糖鎖構造が心臓の内皮細胞で多く発現していることを見出した。一方、細胞老化に伴う糖鎖変化については心筋細胞や線維芽細胞と同様に、ほとんどみられなかった。また、HAEC においても細胞老化に伴う糖鎖プロファイルの変化はほとんどみられていない（未発表）。上述のように糖脂質糖鎖であるガングリオシド GM1 は老化で増加している一方、膜タンパク質上の糖鎖プロファイルが変化していないことは、コアタンパク質自体の変化が影響している可能があるかもしれない。膜タンパク質上の糖鎖プロファイルが変化しない意義については、今後の検討課題である。

４．組織幹細胞の老化と糖鎖

組織幹細胞は、我々の体の中の様々な場所に存在し、生涯にわたって増殖しながら分化細胞を生み出す能力を持った細胞である。最近の研究では、身体の加齢変化の一因として、分化細胞の供給源である組織幹細胞の老化が提唱されるようになった。幹細胞の老化と糖鎖についていくつか報告されている。ヒト間葉系幹細胞では、長期間培養（*in vitro* cellular aging）することで α2-6 型のシアル酸修飾の低下がみられる。継代数の若い間葉系幹細胞は、３種類（骨、軟骨、脂肪）の細胞に分化できるが、長期培養によりシアル酸の低下した細胞では軟骨に分化が規定される[26]。シアル酸の低下が分化能低下につながっていると考えられている。また最近の報告では、若齢マウスと老齢マウス由来の皮膚幹細胞においてレクチンマイクロアレイ解析で比較すると、若齢マウス由来では高マンノース型と言われる糖鎖が多いのに対し、老齢マウス由来ではシアリル化複合型と言われる糖鎖が多いことが示された[27]。最近著者らは、マウス皮質骨由来幹細胞の糖鎖プロファイル解析について報告した[28]。この幹細胞では、骨髄由来間葉系幹細胞と比べて α2-6 型のシアル酸が少なく、ラクトサミン構造，ポリラクトサミンまたはポリ -N- ラクトサミン構造、α2-3 型シアル酸が多い。特に、ラクトサミン構造、ポリラクトサミンまたはポリ -N- ラクトサミン構造、α2-3 型シアル酸については、長期培養により増加することがわかった（図８）。上述のヒト間葉系幹細胞での報告と同様に、この細胞では長期培養で老化形質の一つである増殖停止や SA-ß-Gal 活性を示していない段階で糖鎖変化がみられている。マウス皮質骨由来幹細胞での糖鎖変化の機能的意義については不明であるが、いわゆる細胞老化の形質を示す前に糖鎖が変化することは、細胞老化の手前の段階で早期に老化を予測するのに糖鎖が良いマーカーとなりうることが期待される。

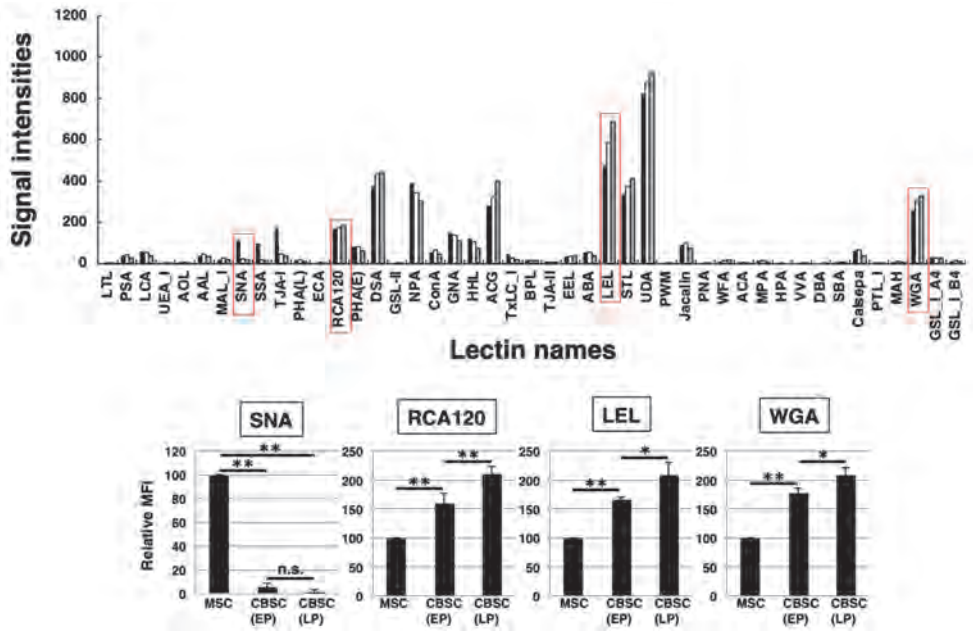

図８　皮質骨由来幹細胞と糖鎖
マウス骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）とマウス皮質骨由来幹細胞（CBSC）の継代の若い細胞（EP）と継代の進んだ細胞（LP）で、レクチンマイクロアレイ解析により糖鎖比較を行なった（黒色：MSC、白色 :CBSC-EP、灰色：CBSC-LP）。赤枠で示す、SNA（α2-6 型シアル酸）、RCA120（ラクトサミン構造）、LEL（ポリラクトサミンまたはポリ -N- ラクトサミン構造）、WGA（α2-3 型シアル酸）について、さらにフローサイトメトリー解析を行なった（下段）。文献 28 より改変して掲載。

５．最後に

細胞表面の糖鎖は、ウイルス感染との関連も知られ、特にインフルエンザ 、MERS、SARS-CoV および HCoV-OC43 といったウイルスの細胞への結合にはシアル酸が関わっている [29,30]。新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の最近の報告では、シアル酸修飾された糖タンパク質やガングリオシドに結合を示すことが示された [31]。SARS-CoV-2 ウイルスの標的細胞は、主に神経細胞、血管の内皮細胞、呼吸器系や消化管内の上皮細胞であると報告されている [32]。ガングリオシドを多く発現する神経細胞への感染には、ガングリオシドが関与しているかもしれない。また、上述のように老化した血管内皮細胞や高齢者由来の内皮細胞、さらに炎症刺激された内皮細胞でガングリオシドの GM1 が高発現することは [18,20]、高齢者における感染リスクの増加と関連している可能性もある。SARS-CoV-2 ウイルスの感染予防のために、シアル酸やガングリオシドといった糖鎖を標的とした新規治療戦略の開発が期待される。

老化については、生物学、医学、そして社会学的観点から世界的に研究が行われているが、研究対象として取り扱いが難しく、未解明な点が多いのが現状である。今後、ますます高齢化が進み、健康寿命の延伸が求められている現代社会において、老化と病態との関わりから疾患発症に至るメカニズムについて明らかにしていく必要がある。特に、今回紹介したように糖鎖の変化という視点からの老化研究は、老化に伴うさまざまな現象の検出のみでなく、加齢性疾患の発症メカニズムの解明につながる可能性があり、これらの疾患の予防から治療にまで役立つことが期待される。今後さらに老化と糖鎖の研究が進めば、老化細胞由来の分泌型糖鎖、ガングリオシド、エキソソーム上の糖鎖、などを血中で検出することにより、加齢性疾患の兆候としての細胞老化を早期に発見できるかもしれない。さらに、今後の開発が必要ではあるが、老化細胞特異的糖鎖抗体による抗体医薬、糖鎖合成阻害剤、老化細胞死誘導薬など老化細胞を標的とした新たな老化関連疾患の治療も可能になるかもしれない。

引用文献

1. Baker DJ, Childs BG, Durik M, *et al*. Naturally occurring p16（Ink4a）-positive cells shorten healthy lifespan. Nature 530: 184-189, 2016.
2. Jeon OH, Kim C, Laberge RM, *et al*. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. Nat Med.23: 775-781, 2017.
3. Ovadya Y and Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence. J Clin Invest. 128: 1247-1254, 2018.
4. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, *et al*. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. Nat Med. 24:1246-1256, 2018.
5. Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, *et al*. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. Science 371:265-270, 2021.

6. Dimri GP, Lee XH, Basile G, *et al*. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 92:9363-9367, 1995.
7. Alcorta DA, Xiong Y, Phelps D, *et al*. Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16 (INK4a) in replicative senescence of normal human fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A.93:13742-13747, 1996.
8. Yang NC and Hu ML. The limitations and validities of senescence associated-beta-galactosidase activity as an aging marker for human foreskin fibroblast Hs68 cells. Exp Gerontol.40: 813-819, 2005.
9. Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al*. Essentials of Glycobiology, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.
10. Demaria M, Desprez PY, Campisi J, *et al*. Cell Autonomous and Non-Autonomous Effects of Senescent Cells in the Skin. J Invest Dermatol.135: 1722-1726, 2015.
11. Schafer MJ, White TA, Iijima K, *et a*l. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. Nat Commun.8: 14532, 2017.
12. Itakura Y, Sasaki N, Kami D, *et al*. N- and O-glycan cell surface protein modifications associated with cellular senescence and human aging. Cell Biosci.6: 14, 2016.
13. Itakura Y, Sasaki N, Toyoda M. Qualitative and quantitative alterations in intracellular and membrane glycoproteins maintain the balance between cellular senescence and human aging. Aging(Albany NY) . 10:2190-2208, 2018.
14. Itakura Y, Sasaki N, Toyoda M.Glycan characteristics of human heart constituent cells maintaining organ function: relatively stable glycan profiles in cellular senescence. Biogerontology. 22:623-637, 2021.
15. Midgley AC, Rogers M, Hallett MB, *et al*. Transforming growth factor-β1 (TGF-β1) -stimulated fibroblast to myofibroblast differentiation is mediated by hyaluronan (HA) -facilitated epidermal growth factor receptor (EGFR) and CD44 co-localization in lipid rafts. J Biol Chem. 288:14824-38, 2013.
16. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Sialylation regulates myofibroblast differentiation of human skin fibroblasts. Stem Cell Res Ther. 8: 81, 2017.
17. Sasaki N and Toyoda M. Glycoconjugates and related molecules in human vascular endothelial cells. Int J Vasc Med. 2013: 963596, 2013.
18. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Ganglioside GM1 Contributes to the State of Insulin Resistance in Senescent Human Arterial Endothelial Cells. J Biol Chem. 290: 25475-25486, 2015.
19. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Gangliosides Contribute to Vascular Insulin Resistance. Int J Mol Sci. 20:1819, 2019.
20. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Ganglioside GM1 contributes to extracellular/intracellular regulation of insulin resistance, impairment of insulin signaling and down-stream eNOS activation, in human aortic endothelial cells after short- or long-term exposure to TNFα. Oncotarget 9: 5562-5577, 2017.
21. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, *et al*. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature 460:392-5, 2009.
22. Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, *et al*. Rapamycin decelerates cellular senescence. Cell Cycle 8:1888-95, 2009.
23. Zhuo L, Cai G, Liu F, *et al*. Expression and mechanism of mammalian target of rapamycin in age-related renal cell senescence and organ aging. Mech Ageing Dev. 130:700-8, 2009.
24. Laberge RM, Sun Y, Orjalo AV, *et al*. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. 17:1049-61, 2015.
25. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Rapamycin promotes endothelial-mesenchymal transition during stress-induced premature senescence through the activation of autophagy. Cell Commun Signal. 18:43, 2020.
26. Tateno H, Saito S, Hiemori K, *et al*. α2-6 sialylation is a marker of the differentiation potential of human mesenchymal stem cells. Glycobiology 26:1328-1337, 2016.
27. Oinam L, Changarathil G, Raja E, *et al*. Glycome profiling by lectin microarray reveals dynamic glycan alterations during epidermal stem cell aging. Aging Cell 19:e13190, 2020.
28. Sasaki N, Itakura Y, Mohsin S, *et al*. Cell surface and functional features of Cortical Bone Stem Cells. Int J Mol Sci. 22:11849, 2021.
29. Yang W, Punyadarsaniya D, Lambertz RLO, *et al*. Mutations during the Adaptation of H9N2 Avian Influenza Virus to the Respiratory Epithelium of Pigs Enhance Sialic Acid Binding Activity and Virulence in Mice. J Virol. 91:e02125-16, 2017.
30. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, *et al*. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 55:105938, 2020.

31. Fantini J, Scala CD, Chahinian H, *et al*. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. Int J Antimicrob Agents. 55:105960, 2020.

32. Zhang Y, Geng X, Tan Y, *et al*. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. Biomed Pharmacother. 127:110195, 2020.

Cellular senescence and sugar chains

Norihiko Sasaki

Research Team for Geriatric Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Abstract

Recent studies have reaffirmed the importance of senescent cells in relation to age-related diseases and longevity, and simple detection of senescent cells is required for the prevention and treatment of age-related diseases. However, the classical senescent marker is an intracellular factor, and the current situation is that there is no cell surface marker for detection of senescent cells. Sugar chains bound to proteins and lipids on the cell surface are attracting attention not only as cell surface markers but also as functional molecules. In recent reports, sugar chain changes associated with cellular senescence of skin fibroblasts and cardiac system cells by the lectin array method, which is a comprehensive analysis method of sugar chains, the function of glycolipid sugar chains increased by cellular senescence in vascular endothelial cells, and changes in sugar chains associated with long-term culture of tissue stem cells have been clarified. Thus, the importance of sugar chains is being clarified in studies of cellular senescence.

Keywords : Senescence, Cell surface marker, Functional molecules, Sugar chains