

総 説

オートファジーと老化の関連性

猪 俣 恵 堀 江 俊 引 頭 毅

Relationship Between Autophagy and Aging

INOMATA MEGUMI, HORIE TOSHI, INTO TAKESHI

オートファジーは酵母から哺乳動物まで保存された細胞内分解機構であり、細胞内浄化、栄養素のリサイクルと恒常性の維持を担う。現在までに、老化がオートファジーの活性低下を引き起こすこと、一方で、オートファジーが抑制されると老化との関連性の高い退行性変化や疾患が引き起こされることが明らかにされている。さらに、薬理学的特性あるいは遺伝学的特性に基づいた延命治療はオートファジーを活性化すること、一方で、オートファジーが抑制されると延命効果が妨げられることが様々なモデル動物において分かっている。この総説では、オートファジーと老化の関連性に関する近年の知見について報告する。

キーワード：オートファジー，老化，加齢関連疾患

Autophagy is an intracellular degradation system conserved from yeast to mammals, which is responsible for intracellular clearance, recycling of nutrients, and maintenance of homeostasis. Aging is often associated with a reduced autophagic potential, whereas the inhibition of autophagy induces degenerative changes in mammalian tissues that resemble those associated with aging. Pharmacological or genetic manipulations that increase the life span of model organisms often stimulate autophagy, and its inhibition compromises the longevity-promoting effects of these treatments. In this review, we will discuss the relationship between autophagy and aging.

Key words : Autophagy, Aging, Age-related diseases

1. 緒言 ～オートファジーとは～

オートファジーは細胞質成分をリソソームで分解する細胞のプロセスと定義される。オートファジーには、マクロオートファジー、ミクロオートファジーおよびシャペロン介在性オートファジーが含まれる。2007年にはオートファジー関連因子である light chain 3 (LC3) を用いる特殊なファゴサイトーシスとして LC3-associated phagocytosis の存在も明らかにされた¹⁾ (図1)。この総説では細胞質成分を二重あるいは多重の小胞 (オートファゴソーム) で覆いリソソームにてバルク (バルクとは「かさの大きい、大規模な」という意味) 分解するマクロオートファジー (以下、オートファジーと呼ぶ)

に着目する。オートファジーの初期段階には、隔離膜またはファゴフォアとよばれる扁平小胞が伸長しながらわん曲し、直径500 nm～1.5 μm 程度の細胞質領域を取り込んだオートファゴソームを形成する。オートファゴソームが完成すると、リソソームが融合する (通常は複数個)。その後オートファゴソームの内膜とともに、取り込んだ内容物がリソソームで分解される。オートファジーは、細胞内浄化、栄養素のリサイクルと細胞内の品質管理に必要な細胞内分解機構として働く^{2,3)}。

オートファジーは細胞や組織の状態に影響を及ぼすだけでなく、多くのモデル動物において、その低下や活性化は老化や老化防止効果と関連性があること (老化がオートファジーの活性を低下させるのに対し、

朝日大学口腔感染医療学講座口腔微生物学分野
〒501-0296 岐阜県瑞穂市穂積1851番地1
Department of Oral Microbiology, Division of Oral Infections and

Health Sciences, Asahi University School of Dentistry
Mizuho, Gifu, Japan
(平成30年3月1日受理)

オートファジーの活性化は老化防止効果をもたらす), また寿命を決定する重要な役割を担っていることが分かってきている^{4,6)}. この総説では, 老化がどのようにオートファジーの活性低下を加速するのか, オートファジーの活性化がどのように老化を制御するのかなど幾つかの疑問に焦点をあてる.

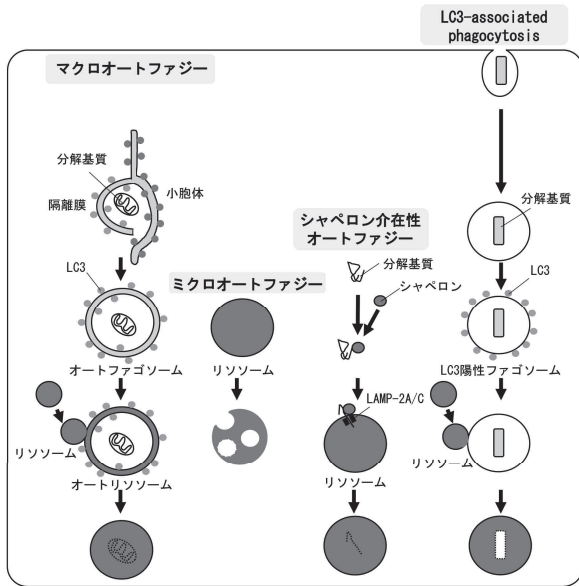


図1 3つの種類のオートファジーと LC3-associated phagocytosis

- ①マクロオートファジー：隔離膜から二重膜のオートファゴソームが形成されながら細胞質の一部を取り込み, それがリソソームと融合するとオートファゴソームの内膜とともに内容物が分解される. オートファゴソームの内膜・外膜ともに LC3陽性である.
- ②マイクロオートファジー：オートファゴソームを必要せず直接リソソーム膜が内側に陥入することで細胞質の一部が分解される.
- ③シャペロン介在性オートファジー：KFERQ 様モチーフを持つ細胞質タンパク質が Hsc70 を中心としたシャペロンに認識され, リソソーム膜上の受容体と考えられている LAMP-2A との結合を介してリソソーム膜を直接透過し分解される. 最近, DNA・RNA が LAMP-2C を介してリソソームに輸送される経路が発見された.
- ④ LC3-associated phagocytosis：一重膜のファゴソーム膜に直接 LC3 が結合する. PI3K, Atg 結合システムは必要とするが ULK 複合体は必要としない.

2. オートファジーの主な機能

オートファジーは栄養欠乏時の生存にとって重要であり, タンパク質を分解・リサイクルし栄養とエネルギーを供給する^{2,3)}. オートファジーの基質となるタンパク質には, α -シヌクレイン (パーキンソン病に関与する), タウ (アルツハイマー病に関与する) のような神経変性疾患に関連するタンパク質や変異したハンチンチンのようなポリグルタミン鎖が伸長したタンパク質 (ハンチントン病に関与する) なども含まれる³⁾. オートファジーの基質にはタンパク質以外にも, グリコーゲン, RNA, 細胞内小器官や細胞内病原体など様々な細胞質成分が含まれる. そのため, オートファジーは細胞内小器官を含む細胞質成分の恒常性維持や機能制御, さらには宿主の感染防御機構にも重要な役割を果たす^{2,7,8)}. 例えば, 脱分極したミトコンドリアは, リン酸化酵素 PINK1 およびそれに続く E3 ユビキチンリガーゼである Parkin を介してオートファジーによって除去される⁹⁾. また, Group A *Streptococcus*, *Mycobacterium Tuberculosis* や *Salmonella Typhimurium* などはオートファジーの標的となり分解される⁷⁾. 興味深いことに, ある種の細菌はこのような抗菌オートファジーから逃れることが明らかにされている. さらにはオートファジーを自己の生存のために利用する菌さえ存在することも分かっている. 歯周病の主要な原因菌として考えられている *Porphyromonas gingivalis* に関しては, オートファゴソームとリソソームの融合を阻止することでオートファジーによる分解から逃れ, 増殖胞の構築にオートファジーを利用することが報告されている¹⁰⁾. *P. gingivalis* のこのような能力が歯周病の発症, さらには病態の慢性化を助長している可能性が考えられ非常に興味深い.

3. オートファジーの分子機構

オートファゴソームの形成からその内容物の分解までは, オートファジー関連遺伝子 (autophagy-related gene: ATG) にコードされるタンパク質 Atg タンパク質によって制御されている¹¹⁾. 1) UNC-51-like kinase (ULK) 複合体, 2) 膜タンパク質 (Atg9L1), 3) クラス III phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 複合体, 4) Atg2 複合体, 5) Atg12-Atg5 結合系, 6) LC3-Phosphatidyl Ethanolamine (PE) 結合系の6つのグループに分類することができ, オートファゴソームの形成過程ではこれらが段階的に作用している (図2). ULK 複合体が初期の段階で働き, クラス III PI3K 複合体は ULK 複合体依存的にオートファゴソーム

形成部位へリクルートされ、オートファジーに必須である脂質成分である Phosphatidylinositol(3, 4, 5) -trisphosphate(PI(3)P) を産生する。LC3 を除く Atg タンパク質は伸長していく隔離膜にのみ存在し完成したオートファゴソームから解離する。LC3 システムも隔離膜の伸長に関与しているが LC3 はリン脂質である PE と共有結合を形成することでオートファゴソーム膜に局在する性質を持っている¹¹⁾。

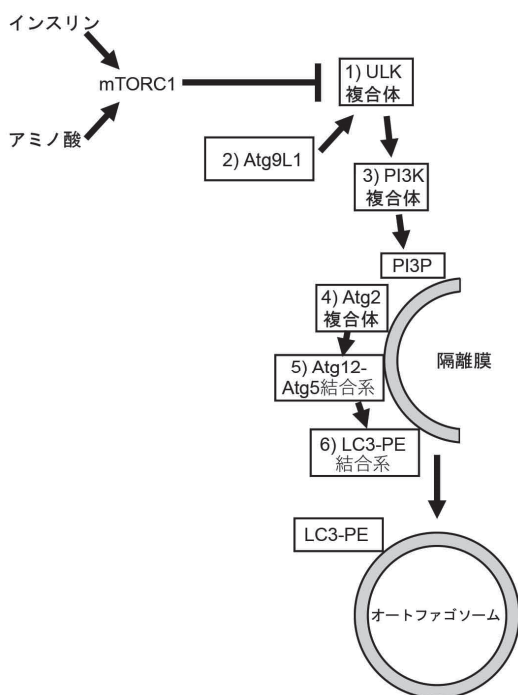


図2 オートファジーの分子機序

オートファゴソーム形成に必要な分子群は6つの基本単位を構成している（詳しくは本文参照）。

4. オートファジーの制御機構

オートファジーは定常状態では低いレベルに抑えられているが、栄養飢餓状態などのストレスによって活性化される。(mammalian) target of rapamycin complex 1((m)TORC1) は、酵母から哺乳動物にわたるオートファジーの主要な抑制因子であり、細胞が栄養飢餓に陥ると mTORC1 の不活性化によって ULK 複合体が活性化しオートファジーが誘導される¹²⁾。ラパマイシンは mTORC1 の阻害剤であり、オートファジーを誘導するのに利用されている¹¹⁾。

mTORC1 の活性化には主にインスリンシグナルとアミノ酸シグナルが関与する。インスリンとアミノ酸は mTORC1 を活性化しオートファジーを抑制する(図2)。一方でインスリンあるいはアミノ酸が欠乏した

ときには逆のことが起こる。インスリンとアミノ酸ほど強くないが、mTORC1 の活性化に関与する栄養素として、グルコースが知られている¹²⁾。低グルコース状態では ATP が減少し AMP/ATP の比率が上昇し adenosine monophosphate(AMP)-activated protein kinase(AMPK) が活性化され ULK 複合体を直接活性化するとともに、mTORC1 を不活性化することでオートファジーを誘導することが知られている^{12,14)}。

その他の mTORC1 非依存的なオートファジー調整メカニズムとして、イノシトールリン脂質経路が挙げられる。細胞内 Inositol trisphosphate(IP3) レベルの低下や IP3 受容体をノックダウンすることによりオートファジーが亢進する¹⁵⁾ ため、イノシトールリン脂質経路はオートファジーに対しては抑制的に働くと考えられている。他にも p53 経路や JNK1-Bcl-2(抗アポトーシスタンパク質) 系によるオートファジーの調節も報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

5. オートファジーと老化の関連性

オートファジーと老化の関連性に関する興味深い知見として、Zhang and Cuervo らの報告が挙げられる^{19,20)}。Zhang and Cuervo らは、老齢マウスの肝臓ではリソソーム膜上の受容体と考えられている LAMP-2A の発現が低下していること、さらにはシャペロン介在性オートファジーの活性ならびにマクロオートファジーの活性が低下していることを見出している¹⁹⁾。また、老齢マウスの肝臓において LAMP-2A の発現を維持させた場合には、シャペロン介在性オートファジーの低下とマクロオートファジーの低下を防ぎ、さらには肝臓におけるポリユビキチン化タンパク質の凝集およびアポトーシス細胞を減少させることを見出している²⁰⁾。これらの報告から、老化がオートファジーの活性低下を誘導すること、さらには老化に伴うオートファジーの低下を抑制した場合には老化との関連性の高い退行性変化の発症を制御できることが示唆される。

老化がオートファジーに及ぼす影響として、他にも、ヒトの脳では加齢とともに Atg5、Atg7 および Beclin1 の発現が低下することやアルツハイマー病などの加齢とともに発症率が増加する神経変性疾患では、IP3 受容体を介した経路の活性化とオートファジーの活性低下が認められることが明らかにされている^{21,22)}。ゆえにこれらの報告からも、老化がオートファジーの活性低下を誘導することが考えられる。

一方で、オートファジーの活性低下が老化および老化に関連した退行性変化に及ぼす影響についても、様々なモデル動物を用いた研究によって明らかにされている。出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に

において老化関連因子を探索するため無作為スクリーニングをしたところ、117個の短命の変異株が同定されその内の10個が *Atg* の変異株であった²³⁾。線虫 *Caenorhabditis elegans* では *Atg1*(Unc-51), *Atg7*, *Atg18*および *Beclin1*(*Bec-1*) の突然変異株が短命となることが報告されている²⁴⁾。ハエ *Drosophila melanogaster* では *Atg1*, *Atg8*, および *Sestrin1* (オートファジーの誘導に必要とされる因子) の発現を欠失した場合には、短命に繋がるのが明らかにされてい

る^{25,26)}。*Atg* 遺伝子の組織特異的ノックアウトマウスでは、劇的な変異は見られないもののユビキチン陽性のタンパク質凝集体の形成、リポフスチン(加齢に伴い過酸化脂質が産生する黄色素)の蓄積、ミトコンドリアの機能障害やカルボニル化、カルボキシメチル化、またはニトロ化などの酸化タンパク質の蓄積など老化によって見られる特徴的な現象が観察される。他にも糖尿病、心筋症、癌や筋減少症など老化と関連性の高い疾患も認められている²⁷⁻⁴⁰⁾(表1)。

表1 組織特異的オートファジーノックアウトマウスにおける加齢関連疾患と表現型

オートファジー欠損遺伝子型	加齢関連疾患	表現型	文献
<i>Beclin 1</i> +/- (全身)	癌, 神経変性疾患	炎症の増加, 肝細胞癌, 肺腺癌, リンパ腫	27,28)
<i>Atg5</i> flox/flox ; <i>Nestin-Cre</i> <i>Atg7</i> flox/flox ; <i>Nestin-Cre</i> (神経幹細胞)	神経変性疾患	神経でのユビキチン陽性タンパク質の凝集 による小脳プルキンエ細胞や 大脳皮質の錐体細胞の部分的脱落と細胞死	29,30)
<i>Atg5</i> flox/flox ; <i>PcP2-Cre</i> <i>Atg7</i> flox/flox ; <i>PcP2-Cre</i> (プルキンエ細胞)	神経変性疾患	軸索ジストロフィー, 軸索終末の分解, プルキンエ細胞死, 小脳失調	31)
<i>Atg5</i> flox/flox ; <i>Podocin-Cre</i> (糸球体足細胞)	糸球体硬化症	遅発性糸球体硬化症, 足細胞脱落, 異常ミトコンドリアやリポフスチンの蓄積, 小胞体ストレス	32)
<i>Atg5</i> flox/flox ; <i>MLC2v-Cre</i> (心筋)	心筋症	心肥大, 心収縮能低下, 心圧負荷感受性亢進	33)
<i>Atg7</i> flox/flox ; <i>MLC1f-Cre</i> (骨格筋)	筋減少症	筋萎縮と加齢性筋力低下, 異常ミトコンドリアの蓄積, 筋小胞体や筋節の形態異常	34)
<i>Atg7</i> flox/flox ; <i>RIP2-Cre</i> (膵臓β細胞)	2型糖尿病	耐糖能障害, インスリン分泌低下, ランゲルハンス島の変性	35,36,37)
<i>Atg7</i> flox/flox ; <i>Mx1-Cre</i> (肝臓)	肝障害	肝腫大, 肝酵素の上昇	38)
<i>Atg7</i> flox/flox ; <i>Alb-Cre</i> (肝臓)	メタボリックシンドローム, 脂肪性肝炎	インスリン抵抗性の発症, 肝細胞における 脂肪滴の蓄積と小胞体ストレス, 肝腫瘍	39,40)

6. オートファジーの活性化と老化防止・延命効果

カロリー制限(栄養不調を伴わない低カロリーな食事)はオートファジーの最も生理学的な誘導因子であり、インスリンシグナルの抑制、AMPK や Sirtuin1 (SIRT1: 後述) を介してオートファジーを誘導することが分かっている⁴¹⁾。アカゲザルなどのこれまでに研究された動物

において、カロリー制限が糖尿病、心臓血管疾患、癌、および脳萎縮の発生率を低下させ老化防止・延命効果をもたらしたことが報告されている⁴²⁾。線虫を用いた研究では、インスリンシグナルの阻害がオートファジーを活性化し延命効果をもたらすことが報告されている⁴³⁾。また、薬理学的手法(ラパマイシンを含む)や遺伝学的手法によってTORC1を阻害すると、酵母、線虫、ハエ

およびマウスの寿命を延ばすことが分かっている^{44,47}。

カロリー制限による延命効果は、TORC1シグナルが抑制されている場合には認められず⁴⁷、またラパマイシンによる延命効果は *Atg* 遺伝子をノックアウトあるいはノックダウンした場合には見られない⁴⁴ ことから、これらの延命効果にはオートファジーが関与していると考えられている。しかしながら、ラパマイシンは強力にオートファジーを誘導だけでなく、炎症および自己免疫プロセスを抑制する作用も持つため、後者の作用によって寿命に影響を及ぼすことも考えられている⁴⁸。さらに、TORC1の阻害はタンパク質の翻訳に影響を及ぼすことが分かっている⁴⁸ ため、TORC1を介した延命効果がオートファジーの誘導によるものか、オートファジーと無関係の効果によるものかを検討する必要はある。

SIRT1は長寿遺伝子または抗老化遺伝子とも呼ばれ、カロリー制限がSIRT1の発現（またはその酵素活性）を増加させ延命効果をもたらすことが酵母、寄生虫およびハエを用いた研究で明らかにされている⁴⁹。また、SIRT1の活性化剤であるレスベラトロールを投与した場合やSIRT1を高発現させた場合には線虫に延命効果をもたらすことが報告されている^{49,50}。さらにSIRT1が欠損したマウスでは、カロリー制限による延命効果が見られないことが明らかにされている⁴⁹。カロリー制限ならびにレスベラトロールはSIRT1依存的にオートファジーを誘導すること、*Atg* 遺伝子をノックダウンするとカロリー制限ならびにレスベラトロールによる延命効果は認められなくなることから、SIRT1による延命効果にはオートファジーが関与していることが考えられている⁵⁰。しかしながらSIRT1がどのようにオートファジーを誘導するかは明らかになっていない。SIRT1はNAD⁺ 依存性脱アセチル化酵素であり、核および細胞質で働く⁴⁹。細胞質に局在するよう改変したSIRT1の変異体では、野生型SIRT1と同程度にオートファジーを誘導したことからSIRT1は細胞質で働くことを示唆している⁵¹。SIRT1はいくつかの *Atg* 遺伝子を脱アセチル化する⁵²。またレスベラトロールも数十種類の細胞質タンパク質の脱アセチル化を誘導する⁵¹ ことから、細胞質タンパク質の脱アセチル化がオートファジーの誘導に重要であることが示唆されるが、詳細は明らかにされていない。

7. 結 語

オートファジーは細胞内浄化や栄養素のリサイクルだけでなく、老化防止効果や延命効果をもたらす。しかしながら一方で、オートファジーの活性は老化に伴い減弱する。ラパマイシンはオートファジーの活性化を誘導するだけでなく、炎症および自己免疫を抑制する作用も有

する。またmTORC1の阻害はタンパク質の翻訳に影響を及ぼす。そのため今後の研究によって、ラパマイシン等を用いたオートファジーによる老化防止効果や延命効果のメカニズムについて慎重に検討する必要はあるが、加齢でオートファジーの活性が低下するのなら、食生活の改善やレスベラトロール等の食品の摂取によってオートファジーの活性低下を予防するのも有益であると考えられる。

歯科の2大疾患の1つである歯周病は加齢とともに発症・進行する慢性炎症疾患である。今後、老化に伴うオートファジーの低下が *P. gingivalis* をはじめとする歯周病関連細菌にどのような影響を及ぼすかや歯周病の病態に及ぼす影響を調べることで、歯周病の原因の一端を見い出せるかもしれない。

謝辞

本総説は2017年度学術研究振興資金によって執筆されており、ここに厚く御礼申し上げます。

文献

- Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SW, Moshiah S, Dorsey F, Connell S, Komatsu M, Tanaka K, Cleveland JL, Withoff S, Green DR: Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature*. 2007; 450: 1253-1257.
- Mizushima N, Komatsu M: Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011; 147: 728-741.
- Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, Futter M, Garcia-Arencibia M, Green-Thompson ZW, Jimenez-Sanchez M, Korolchuk VI, Lichtenberg M, Luo S, Massey DC, Menzies FM, Moreau K, Narayanan U, Renna M, Siddiqi FH, Underwood BR, Winslow AR, Rubinsztein DC: Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2010; 90: 1383-1435.
- Cuervo AM: Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet*. 2008; 24: 604-612.
- Rubinsztein DC, Marino G, Kroemer G: Autophagy and aging. *Cell*. 2011; 146: 682-695.
- Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G: Can autophagy promote longevity? *Nat Cell Biol*. 2010; 12: 842-846.
- Shibutani ST, Saitoh T, Nowag H, Munz C, Yoshimori T: Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat Immunol*. 2015; 16: 1014-1024.
- Levine B, Kroemer G: Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008; 132: 27-42.
- Sekine S, Youle RJ: PINK1 import regulation: a fine system to convey mitochondrial stress to the cytosol. *BMC Biol*. 2018; 16: 2.
- Dorn BR, Dunn WA, Jr., Progulsk-Fox A: *Porphyromonas gingivalis* traffics to autophagosomes in human coronary artery endothelial cells. *Infect Immun*. 2001;

- 69: 5698–5708.
- 11) Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y: The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011; 27: 107–132.
 - 12) Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM: mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011; 12: 21–35.
 - 13) Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R, Asara JM, Fitzpatrick J, Dillin A, Viollet B, Kundu M, Hansen M, Shaw RJ: Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science.* 2011; 331: 456–461.
 - 14) Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL: AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011; 13: 32–41.
 - 15) Criollo A, Maiuri MC, Tasdemir E, Vitale I, Fiebig AA, Andrews D, Molgó J, Díaz J, Lavandero S, Harper F, Pierron G, di Stefano D, Rizzuto R, Szabadkai G, Kroemer G: Regulation of autophagy by the inositol trisphosphate receptor. *Cell Death Differ.* 2007; 14: 1029–1039.
 - 16) Maiuri MC, Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Malik SA, Kroemer G: Autophagy regulation by p53. *Curr Opin Cell Biol.* 2010; 22: 181–185.
 - 17) Wei Y, Pattingre S, Sinha S, Bassik M, Levine B: JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Mol Cell.* 2008; 30: 678–688.
 - 18) Bodemann BO, Orvedahl A, Cheng T, Ram RR, Ou YH, Formstecher E, Maiti M, Hazelett CC, Wauson EM, Balakireva M, Camonis JH, Yeaman C, Levine B, White MA: Ra1B and the exocyst mediate the cellular starvation response by direct activation of autophagosome assembly. *Cell.* 2011; 144: 253–267.
 - 19) Cuervo AM, Dice JF: Age-related decline in chaperone-mediated autophagy. *J Biol Chem.* 2000; 275: 31505–31513.
 - 20) Zhang C, Cuervo AM: Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat Med.* 2008; 14: 959–965.
 - 21) Lipinski MM, Zheng B, Lu T, Yan Z, Py BF, Ng A, Xavier RJ, Li C, Yankner BA, Scherzer CR, Yuan J: Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107: 14164–14169.
 - 22) Decuyper JP, Monaco G, Missiaen L, De Smedt H, Parys JB, Bultynck G: IP (3) Receptors, Mitochondria, and Ca Signaling: Implications for Aging. *J Aging Res.* 2011; 2011; 920178.
 - 23) Matecic M, Smith DL, Pan X, Maqani N, Bekiranov S, Boeke JD, Smith JS: A microarray-based genetic screen for yeast chronological aging factors. *PLoS Genet.* 2010; 6: e1000921.
 - 24) Tóth ML, Sigmond T, Borsos E, Barna J, Erdélyi P, Takács-Vellai K, Orosz L, Kovács AL, Csikós G, Sass M, Vellai T: Longevity pathways converge on autophagy genes to regulate life span in *Caenorhabditis elegans*. *Autophagy.* 2008; 4: 330–338.
 - 25) Simonsen A, Cumming RC, Brech A, Isakson P, Schubert DR, Finley KD: Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. *Autophagy.* 2008; 4: 176–184.
 - 26) Lee JH, Budanov AV, Park EJ, Birse R, Kim TE, Perkins GA, Ocorr K, Ellisman MH, Bodmer R, Bier E, Karin M: Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. *Science.* 2010; 327: 1223–1228.
 - 27) Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, Vuong N, Chen G, Chen HY, Bray K, Reddy A, Bhanot G, Gelinas C, Dipaola RS, Karantza-Wadsworth V, White E: Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell.* 2009; 137: 1062–1075.
 - 28) Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, Small S, Spencer B, Rockenstein E, Levine B, Wyss-Coray T: The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2190–2199.
 - 29) Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, Ueno T, Koike M, Uchiyama Y, Kominami E, Tanaka K: Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature.* 2006; 441: 880–884.
 - 30) Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N: Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature.* 2006; 441: 885–889.
 - 31) Komatsu M, Wang QJ, Holstein GR, Friedrich VL, Jr., Iwata J, Kominami E, Chait BT, Tanaka K, Yue Z: Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 14489–14494.
 - 32) Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, Wiech T, Grahmmer F, Arnold SJ, Lindenmeyer MT, Cohen CD, Pavenstädt

- H, Kerjaschki D, Mizushima N, Shaw AS, Walz G, Huber TB: Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest.* 2010; 120: 1084-1096.
- 33) Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, Omiya S, Mizote I, Matsumura Y, Asahi M, Nishida K, Hori M, Mizushima N, Otsu K: The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007; 13: 619-624.
- 34) Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, Metzger D, Reggiani C, Schiaffino S, Sandri M: Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab.* 2009; 10: 507-515.
- 35) Jung HS, Chung KW, Won Kim J, Kim J, Komatsu M, Tanaka K, Nguyen YH, Kang TM, Yoon KH, Kim JW, Jeong YT, Han MS, Lee MK, Kim KW, Shin J, Lee MS: Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia. *Cell Metab.* 2008; 8: 318-324.
- 36) Ebato C, Uchida T, Arakawa M, Komatsu M, Ueno T, Komiya K, Azuma K, Hirose T, Tanaka K, Kominami E: Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab.* 2008; 8: 325-332.
- 37) Wu JJ, Quijano C, Chen E, Liu H, Cao L, Fergusson MM, Rovira II, Gutkind S, Daniels MP, Komatsu M, Finkel T: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress mediate the physiological impairment induced by the disruption of autophagy. *Aging (Albany NY).* 2009; 1: 425-437.
- 38) Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, Sou YS, Ueno I, Sakamoto A, Tong KI, Kim M, Nishito Y, Iemura S, Natsume T, Ueno T, Kominami E, Motohashi H, Tanaka K, Yamamoto M: The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol.* 2010; 12: 213-223.
- 39) Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ: Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature.* 2009; 458: 1131-1135.
- 40) Yang L, Li P, Fu S, Calay ES, Hotamisligil GS: Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab.* 2010; 11: 467-478.
- 41) Canto C, Jiang LQ, Deshmukh AS, Matakai C, Coste A, Lagouge M, Zierath JR, Auwerx J: Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2010; 11: 213-219.
- 42) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009; 325: 201-204.
- 43) Melendez A, Taloczy Z, Seaman M, Eskelinen EL, Hall DH, Levine B: Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans*. *Science.* 2003; 301: 1387-1391.
- 44) Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A, Partridge L: Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab.* 2010; 11: 35-46.
- 45) Kenyon CJ: The genetics of ageing. *Nature.* 2010; 464: 504-512.
- 46) Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009; 460: 392-395.
- 47) Grandison RC, Piper MD, Partridge L: Amino-acid imbalance explains extension of lifespan by dietary restriction in *Drosophila*. *Nature.* 2009; 462: 1061-1064.
- 48) Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katewa SD, Li PW, Thomas EL, Kockel L: With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab.* 2010; 11: 453-465.
- 49) Haigis MC, Sinclair DA: Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 253-295.
- 50) Morselli E, Maiuri MC, Markaki M, Megalou E, Pasparaki A, Palikaras K, Criollo A, Galluzzi L, Malik SA, Vitale I, Michaud M, Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G: Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy. *Cell Death Dis.* 2010; 1: e10.
- 51) Morselli E, Mariño G, Bennetzen MV, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S, Cabrera S, Bénit P, Rustin P, Criollo A, Kepp O, Galluzzi L, Shen S, Malik SA, Maiuri MC, Horio Y, López-Otín C, Andersen JS, Tavernarakis N, Madeo F, Kroemer G: Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *J Cell Biol.* 2011; 192: 615-629.
- 52) Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB, Liu J, Bruns NE, Tsokos M, Alt FW, Finkel T: A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 3374-3379.