

糖尿病性腎症の発症進展におけるオートファジーの関与

Role of autophagy in diabetic nephropathy

山原康佑*^{1,2} 山原真子*^{1,2} 久米真司*¹

Kosuke YAMAHARA, Mako YAMAHARA, and Shinji KUME

はじめに

糖尿病性腎症は、わが国における末期腎不全の原疾患の第1位であり、その病態の解明と治療法の開発が喫緊の課題となっている。糖尿病性腎症は、尿中アルブミンの出現に始まり(微量アルブミン尿期)、進行とともに蛋白尿が増加し(顕性蛋白尿期)、最終的に腎機能が低下・廃絶する(終末期)という進行性の経過をたどる。これまでの知見から、アルブミン尿を中心とした蛋白尿の発症・進展機序には糸球体バリア機構の破綻が、そして腎機能低下機序には蛋白尿増加に伴う尿細管間質障害が大きく関与していることが明らかにされており、これまでは主に、蛋白尿の軽減を目指した治療法の確立が進められてきた。

現在の臨床現場では、血糖・血圧・脂質のコントロールを主とした、蛋白尿の抑制を目標とした治療が行われることで、多くの症例で尿中アルブミン排泄量の減少、その後の腎機能の保護が望めるようになった^{1~4)}。しかし、いまだ蛋白尿が減少せず末期腎不全に至る症例も数多く存在することも事実である。また、蛋白尿を呈する疾患のなかでも糖尿病性腎症の予後がきわめて悪く、糖尿病性腎症の病態の背景には、他の腎疾患にはない糖尿病特有の治療抵抗性をもたらす病態がかかわっているのではないかと推察される。よって、現行の治療に加えて、糖尿病性腎症の腎予後をより改善しうる治療法の確立のためには、このような治療抵抗性の蛋白尿出現機構や尿細管細胞の脆弱性を説

明する病態解明が不可欠である(図1)。

さらに近年、糖尿病症例のなかで蛋白尿を伴わず腎機能低下を呈する症例が少なからず存在することが明らかとなっている。このような症例は高齢者のなかによくみられることが明らかになっており、糖尿病症例のなかで、加齢という要素も腎機能の低下機序に対して強く影響を与えている⁵⁾。高齢化が著しく進行しているわが国にとって、加齢は看過できない腎機能低下因子であり、加齢に伴う腎機能低下機構の解明は、今後の糖尿病性腎症予後改善に不可欠な研究課題であると思われる。

糖尿病や加齢といった細胞障害性ストレス下におけるストレス応答機構の一つとして、細胞内分解機構であるオートファジーが近年着目されている。糖尿病や加齢という環境下では、オートファジー活性が変化しており、糖尿病性腎症の悪化・進展機構に対してもオートファジーの異常が関与していることが明らかになりつつある。そこで本稿では、われわれの教室で進めてきた研究成果を中心に、糖尿病性腎症におけるオートファジーの役割について概説したい。

オートファジーとは

オートファジーはギリシア語の「Auto(自己)」「Phagy(貪食)」から成る言葉で、「自食作用」とも訳される蛋白質分解機構の一種である。オートファジーが活性化すると、オートファゴソーム膜が出現し、対象となる細胞内小器官を包み込み、リソソームと結合しアミノ酸レベルまで対象物を加水分解する。オートファジーによって分解される細胞内小器官は、障害を受けているもの、機能不全を起こしてい

*1 滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科

*2 Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Freiburg, Germany

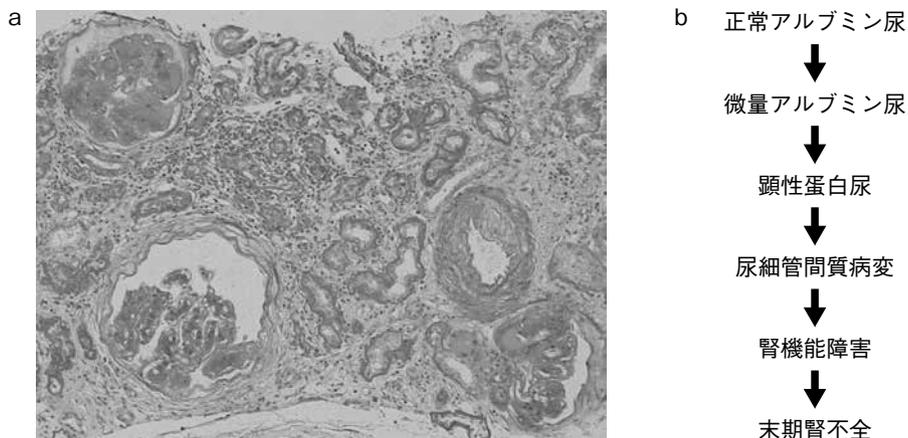


図1 糖尿病性腎症の臨床経過

- a: 糖尿病性腎症の腎生検像：糸球体の部分硬化や結節性病変，尿管間質の線維化像が見られる。
- b: 糖尿病性腎症の経過：集学的治療によって，正常アルブミン尿にまで回復することが臨床研究により明らかにされている。しかし，顕性蛋白尿の進行により腎機能が低下すると，末期腎不全を回避することは困難となる。それぞれの段階において病態機構の解明や新たな治療法の開発が待たれている。

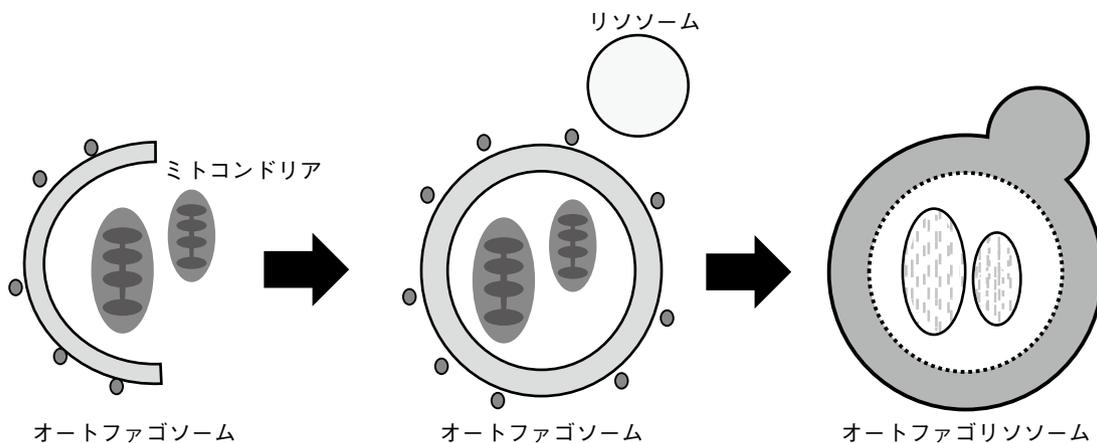


図2 オートファジーの模式図

オートファジーが誘導されると，オートファゴソーム膜が細胞内に出現し，ミトコンドリアなどの細胞内小器官を内包し，オートファゴソームと呼ばれる球体を形成する。それがリソソームに結合することで，オートファゴリソソームとなり，リソソーム内の加水分解酵素によってオートファゴソームの内容物が分解される。

るものなど，細胞にとって不要なものと考えられており，蛋白質の恒常性維持や細胞内浄化に大きな役割を果たしている⁶⁾(図2)。

ポドサイト(糸球体上皮細胞)のオートファジー

ポドサイトは糸球体バリア機構のなかで最も重要な役割

を担う細胞と考えられている。微小変化型ネフローゼ症候群のように，ポドサイトに異常があるだけでネフローゼレベルの蛋白尿を呈することからも，糸球体バリア機構におけるポドサイトの重要性は明らかである。

筋や肝などの他の細胞では，栄養状態が良好なときにはオートファジーがほとんど観察されず，飢餓状態にするとオートファジーの亢進が見られる。しかし大変興味深いこ

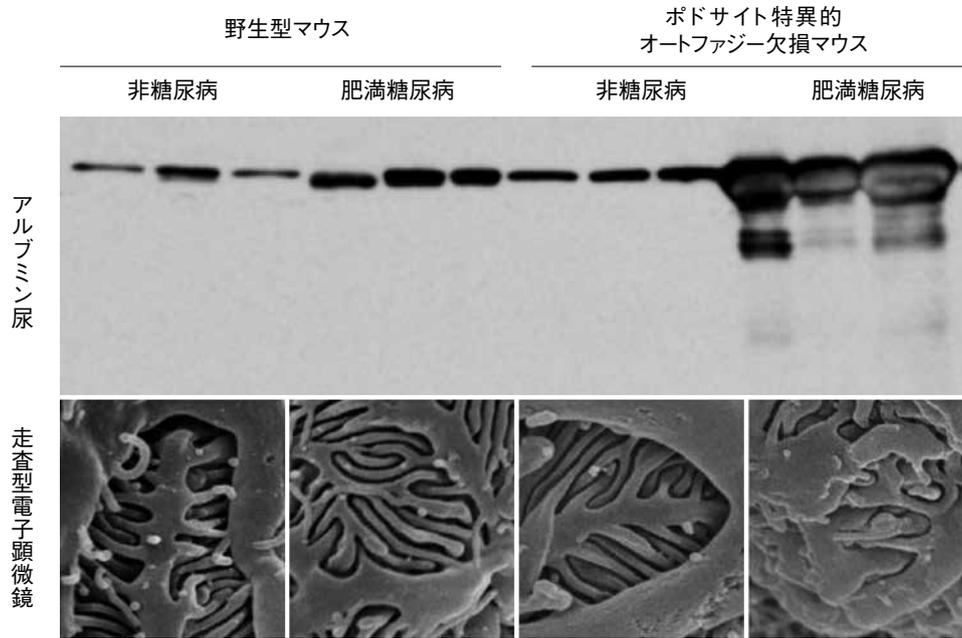


図3 オートファジー欠損が肥満2型糖尿病のポドサイト機能に与える影響

ポドサイト特異的にオートファジー欠損マウスと野生型マウスを、高脂肪食で32週間飼育し糖尿病を惹起し、尿中アルブミン量ならびにポドサイトの形態を評価した。野生型ではアルブミン尿が軽度上昇しているのに対し、オートファジー欠損マウスではアルブミン尿が顕著に増量し、ポドサイト足突起の顕著な形態異常が観察された。オートファジーはポドサイト保護的に働いていることが示唆された。(文献11より引用、改変)

とに、ポドサイトでは飢餓状態のみならず栄養状態が良好なときにもオートファジーが定常的に高いレベルで活性化している。ポドサイトは分化終末細胞であることから、細胞障害性ストレスなどから自己を保護するための浄化機構としてオートファジーが発達しているのではないかと考えられている。事実、ポドサイト特異的にオートファジーを欠損させたマウスでは、加齢や薬剤誘導性腎障害により高度な蛋白尿を呈することから、ポドサイトにおいてオートファジーは細胞保護的に働くことが示唆されている^{7,8)}。しかし、標的となる細胞内小器官、恒常的オートファジーの分子調節機構など、ポドサイトにおけるオートファジーの生理的な役割についてはまだ不明な点が多い。

糖尿病におけるポドサイトのオートファジー

糖尿病性腎症とポドサイトにおけるオートファジーについて現時点で解明されている点を概説する。糖尿病性腎症における病理所見では、ポドサイトの腫大や脱落、足突起の一部の融合といったポドサイト障害が見られることから、ポドサイト障害が糖尿病性腎症のアルブミン尿発症機序に関与していることに疑いの余地はない。

1型糖尿病におけるポドサイトのオートファジーに関するこれまでの報告によると、1型糖尿病状態では、ポドサイトにおけるオートファジーの活性が低下していることが示唆されている。ストレプトゾトシン(STZ)を用いた1型糖尿病モデルマウスやラットのポドサイトでは、糖尿病罹患期間が長くなるにつれ、オートファジーの活性化を示すLC3蛋白の染色が減弱し、オートファジーの活性低下を示すp62蛋白が強く染色されることが報告されている^{9,10)}。

また、われわれの教室では、2型糖尿病状態でもポドサイトのオートファジーが低下していることを報告している。糖尿病性腎症でネフローゼレベルの蛋白尿を有する2型糖尿病患者の腎組織では、p62蛋白が強く染色されていた。また、ポドサイト特異的オートファジー欠損マウスに高脂肪食を負荷し肥満2型糖尿病を誘発すると、オートファジー欠損糖尿病群では高度な蛋白尿を呈し、高度なポドサイト障害の増悪を認めた(図3)。さらにマウス培養ポドサイトに、糖尿病性腎症でネフローゼレベルの蛋白尿を有する患者の血清を付置することで、オートファジー活性の減弱が確認された¹¹⁾。これらの結果より、2型糖尿病の状態では何らかの液性因子によりポドサイトのオートファジーの活性が低下し、このためポドサイト障害が増悪する

ことで、糖尿病性腎症における蛋白尿の増悪につながる事が明らかとなった。また同様に、ポドサイト特異的オートファジー欠損マウスに対し、STZを用いて1型糖尿病モデルにすると、ポドサイトの形態異常や糸球体硬化が増悪し、アルブミン尿が増加することが報告されている¹⁰⁾。このことから1型糖尿病の状態においても、ポドサイトのオートファジーは細胞保護的に働いていることが示唆される。

これらのように、1型糖尿病、2型糖尿病のいずれの病態においても、ポドサイトのオートファジー活性の低下がポドサイトの障害に関与していることが想定される。今後、オートファジー活性を低下させる糖尿病環境下の液性因子の解明が待たれ、ポドサイトにおけるオートファジー活性の低下抑制や再活性化が、糖尿病性腎症における高度蛋白尿、難治性蛋白尿に対する新たな治療戦略になりうることが示唆される。

近位尿細管細胞におけるオートファジー

マウスに絶食刺激を与えると、筋や肝などの他の細胞と同様に、近位尿細管細胞のオートファジーが活性化し、栄養再利用機構としてオートファジーが働くことが報告されている。

蛋白尿を伴う糸球体疾患において、近位尿細管細胞では増加した尿蛋白による細胞障害から尿細管間質の炎症や線維化をきたし、腎機能が低下することが知られている。われわれの教室では、病態モデルにおいて、アルブミンを再吸収した近位尿細管細胞において、オートファジーが惹起されることを報告している¹²⁾。また、近位尿細管においてアルブミンの再吸収を司る Megalin 蛋白を近位尿細管細胞特異的に欠損させたマウスでは、尿蛋白によって誘導されるオートファジーが観察されなくなることが報告されており、尿中アルブミンを尿細管管腔から再吸収することでオートファジーが誘導されていることが明らかになっている¹³⁾。

近位尿細管細胞特異的オートファジー欠損マウスでは、アミノ酸尿を呈し、尿細管間質病変が観察される。また、シスプラチンなどを用いた急性腎障害モデルでも、オートファジー欠損マウスの尿細管間質病変は野生型に比し、より悪化することが報告されている^{14~16)}。これらの結果より、近位尿細管細胞におけるオートファジーは、絶食飢餓時の自己栄養再利用機構という働きのみならず、尿蛋白の再吸収時や急性細胞障害時に生じる細胞ストレスから細胞

を保護する役割があると考えられる。特に、尿蛋白の再吸収によってオートファジーが誘導される機構は、絶えず尿中からアルブミンなどを再吸収しストレス環境下におかれている近位尿細管細胞にとって、細胞恒常性を維持するうえで重要な生理的機能であることが示唆される。

糖尿病における近位尿細管細胞のオートファジー

STZを用いた1型糖尿病モデルマウスならびに Wistar fatty rat を用いた2型糖尿病モデルラットにおいて、オートファジー活性の低下を示す p62 蛋白が近位尿細管細胞に蓄積することが報告されており^{17,18)}、1型および2型糖尿病いずれの状態においても、近位尿細管細胞でのオートファジー活性は低下していることが推測される。また、われわれの教室では、肥満2型糖尿病において近位尿細管細胞のオートファジー活性が低下していること、近位尿細管細胞特異的オートファジー欠損マウスに対する蛋白尿モデルでの尿細管間質病変の増悪を報告している¹²⁾。ポドサイト同様に糖尿病状態における近位尿細管細胞のオートファジー減弱もまた、難治性糖尿病性腎症による腎機能低下の過程に関与している可能性が示された。

さらにわれわれは、オートファジー抑制機構に関する解析を進めた。高脂肪食負荷による肥満2型糖尿病モデルマウスの近位尿細管細胞では、栄養感知経路の mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) が活性化し、尿蛋白誘導性オートファジーの活性化を抑制していた。食餌制限もしくは mTORC1 選択的阻害薬であるラパマイシンを用いると、高脂肪食負荷により亢進していた mTORC1 が抑制され、尿蛋白誘導性オートファジーの活性化が回復した。さらに、肥満2型糖尿病の顕性蛋白尿患者の腎組織では、近位尿細管細胞においてオートファジー活性の低下を示す p62 蛋白と mTORC1 の活性化を示すリン酸化 S6 蛋白が染色された¹²⁾ (図4)。これらの結果より、糖尿病状態の近位尿細管細胞では mTORC1 の異常な活性化が生じており、尿蛋白誘導性オートファジーの活性化を可逆的に抑制し、尿蛋白による細胞障害に対する脆弱性を惹起していることが明らかとなった。糖尿病の環境下でみられた近位尿細管細胞のオートファジー活性の低下は、糖尿病性腎症の悪化・進展を引き起こしていることが示唆された。

加齢による腎機能低下とオートファジー

加齢は独立した腎機能悪化因子であることに疑いの余地

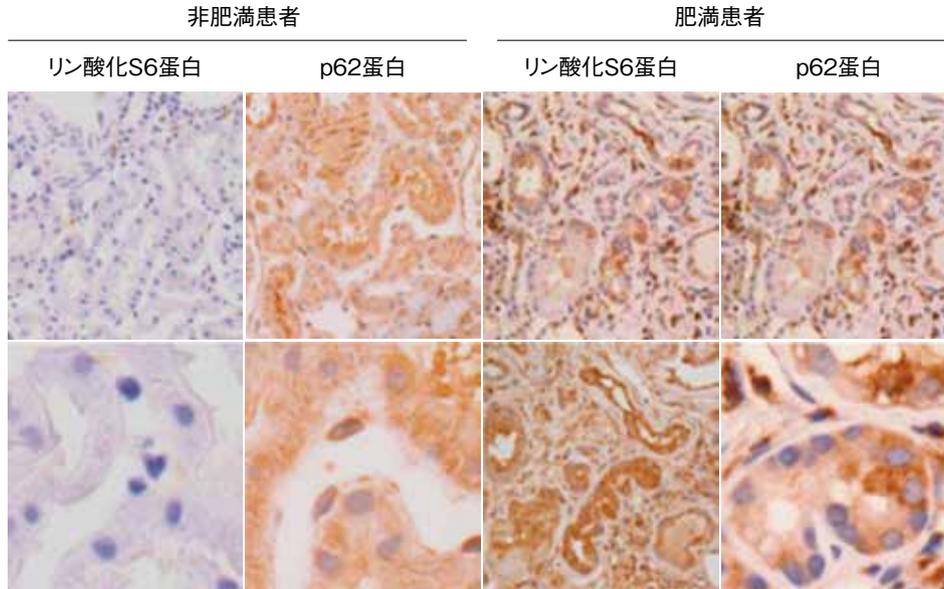


図4 肥満に伴う近位尿細管細胞オートファジー活性減弱

非肥満ならびに肥満顕性蛋白尿患者の腎生検検体を用いた免疫染色。肥満患者の近位尿細管細胞では、mTORC1シグナルの過剰亢進を示すS6蛋白のリン酸化の増加が見られ、それら陽性細胞ではオートファジー活性の減弱を示すp62蛋白の蓄積が確認された。

(文献12より引用、改変)

はなく、前述したように、高齢糖尿病患者における腎機能低下が臨床上また一つ新たな研究課題としてあげられている。われわれの過去の研究では、近位尿細管細胞におけるオートファジーは加齢に伴う腎機能低下に関与していることが示されている。

加齢に伴う腎障害において、尿細管細胞に対する栄養血管である傍尿細管血管網の減少により生じる栄養供給、酸素供給の低下が大きく寄与していることが示唆されている。本来、このような低酸素の状態ではオートファジーが活性化され細胞保護をもたらすが、加齢の腎臓では、肥満糖尿病同様にオートファジー活性が障害されており、ミトコンドリア機能障害を引き起こし、腎老化を促進することが明らかとなった。一方で、青年期からのカロリー制限により、近位尿細管細胞におけるオートファジー活性は維持され、ミトコンドリア障害や酸化ストレスからの細胞保護がもたらされ、腎機能が維持されることも明らかにした¹⁹⁾(図5)。

このように、オートファジーは難治性糖尿病性腎症の発症・進展機構のみならず、加齢という独立した腎機能悪化機構に関与している。このことから、オートファジーの活性化は、現在治療方法の確立していない難治性蛋白尿からの腎機能保護や、蛋白尿を伴わない腎機能低下の抑制い

れにおいても新たな治療標的と期待される²⁰⁾(図6)。

オートファジーを標的とする治療に向けての課題

本稿では、糖尿病や加齢による腎組織におけるオートファジー活性の低下に対し、オートファジーの再活性化や活性低下の予防が腎機能低下に対する治療標的になりうることを論じた。

近年、肥満や糖尿病の領域において、各種臓器のオートファジーの関与についての検討が進んでいる。オートファジー関連遺伝子のヘテロノックアウトにより全身でのオートファジー活性を低下させたマウスを肥満にすると、野生型に比し、インスリン抵抗性が上昇し糖尿病が悪化することや²¹⁾、膵β細胞においてオートファジーを欠損させるとインスリン分泌能が低下することなどが明らかとなっている²²⁾。これらの報告からは、オートファジー活性の低下や欠損が糖尿病の病態の進行にも関与していることが推察される。しかし一方で、筋や脂肪細胞において特異的にオートファジーを欠損させたマウスでは、高脂肪食負荷による肥満糖尿病に対し抵抗性を示すことが報告されており²³⁾、オートファジー活性の低下が肥満2型糖尿病の病態悪化を引き起こすとは一概に言い切れない。このように、オート

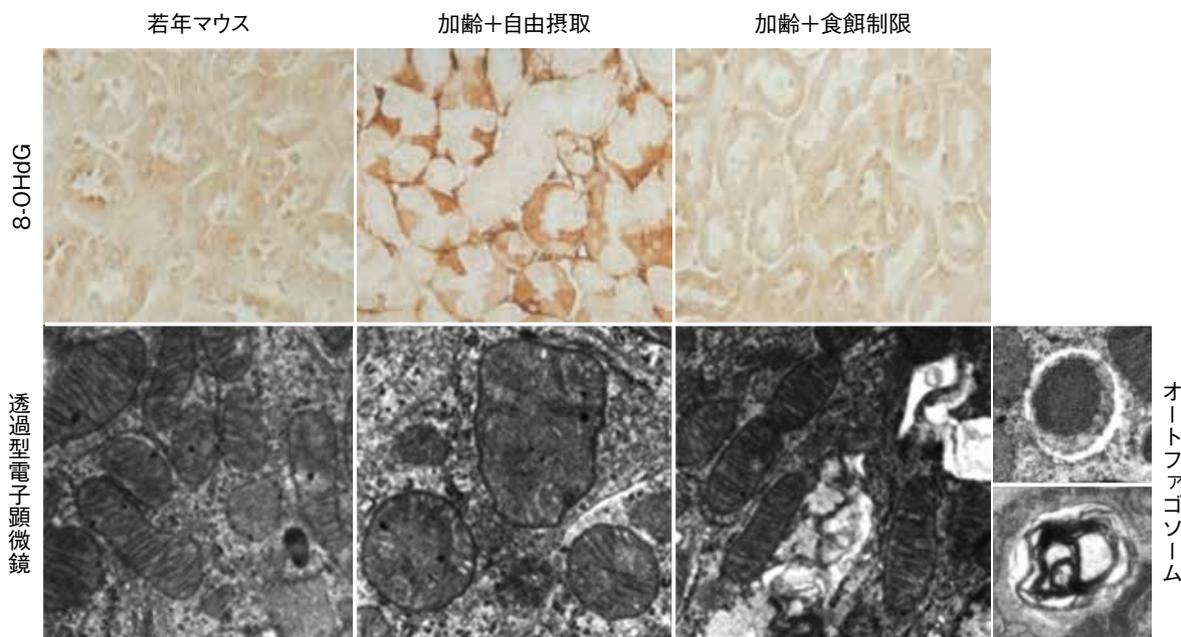


図 5 カロリー制限による抗腎老化機構

12 カ月齢のマウスに対し、12 カ月間の自由摂食群(中央)と 40% のカロリー制限群(右)に分け、その後 12 カ月間飼育した後の 24 カ月齢時に腎病変を評価した。若年マウスの腎臓(左)に比し、加齢マウスの腎臓では、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の蓄積、異常な形態を示すミトコンドリアの蓄積が確認されたが、カロリー制限により、オートファジーの活性化を伴い、これら異常が改善された。この結果は、加齢による酸化ストレスに対してもオートファジーが細胞保護的に働くことを示唆している。(文献 19 より引用, 改変)

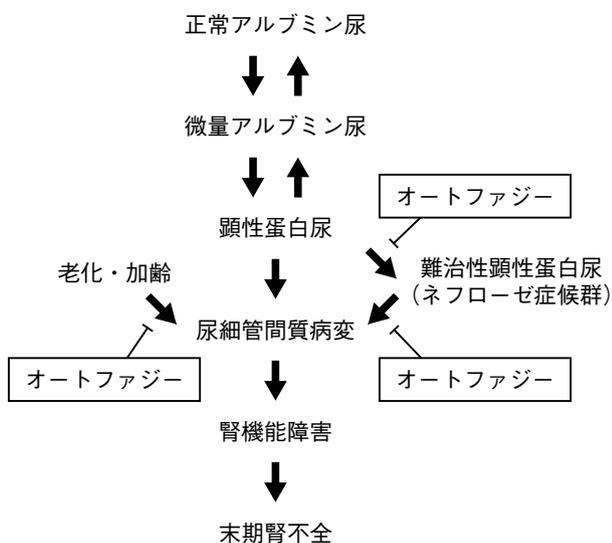


図 6 オートファジーを標的とした難治性糖尿病性腎症治療の可能性

顕性蛋白尿のなかでも難治性の蛋白尿に至る病態、蛋白尿の持続から尿細管障害が進展する病態、蛋白尿を伴わずに尿細管障害や腎機能低下をきたす病態の解明が望まれている。オートファジーはそれぞれの段階や病態に対し細胞保護的に働く可能性がある。

ファジーは組織や細胞種ならびに病態によって働きや役割が異なると考えられる。

オートファジーは細胞内の機構であるものの、オートファジーの活性レベルを捉える血清バイオマーカーや尿中バイオマーカーはいまだに発見されていない。仮にオートファジー活性を制御できる薬剤を導入したとしても、薬剤効果を評価できる指標が存在しないというのが現状である。また、各種臓器や組織によって、定常状態におけるオートファジーの活性レベルが異なっていることが知られており、薬剤による全身のオートファジーを無差別に活性化させるような治療法は、予期せぬ作用も多く出ることが予想される²⁴⁾。このように、オートファジーを標的とした治療には多くの課題が残されており、2016 年現在、臨床試験にまで至った例は悪性腫瘍の領域にとどまっているのが現状である²⁵⁾。オートファジーを標的とした糖尿病性腎症の治療を目指すためには、組織特異的なドラッグデリバリーシステムの開発、オートファジーバイオマーカーの探索、組織特異的なオートファジー活性の評価法の開発などの更なる研究が必要である。

おわりに

本稿では糖尿病性腎症におけるオートファジー研究の状況について概説してみた。近年オートファジー分野の研究は加速度的な進展をみせているが、それに伴って新たな課題も次々と明らかになってきている。オートファジーを標的とした糖尿病性腎症の治療法が確立するまでには、まだまだ時間を要するのが現状であるが、実現へと近づいていることもまた事実である。本稿が読者の皆様方の研究や臨床の一助になれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, Investigators RS. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-117.
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes 1988-2014. *JAMA* 2016 ; 316 : 602-610.
- Mizushima N, Komatsu M. Autophagy : renovation of cells and tissues. *Cell* 2011 ; 147 : 728-741.
- Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, Wiech T, Grahammer 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.
- Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, Yoshimori T, Ohsumi Y. *In vivo* analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell* 2004 ; 15 : 1101-1111.
- Fang L, Zhou Y, Cao H, Wen P, Jiang L, He W, Dai C, Yang J. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury. *PLoS One* 2013 ; 8 : e60546.
- Lenoir O, Jasiek M, Hénique C, Guyonnet L, Hartleben B, Bork T, Chipont A, Flosseau K, Bensaada I, Schmitt A, Massé JM, Souyri M, Huber TB, Tharaux PL. Endothelial cell and podocyte autophagy synergistically protect from diabetes-induced glomerulosclerosis. *Autophagy* 2015 ; 11 : 1130-1145.
- Tagawa A, Yasuda M, Kume S, Yamahara K, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Koya D, Asanuma K, Kim EH, Haneda M, Kajiwara N, Hayashi K, Ohashi H, Ugi S, Maegawa H, Uzu T. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2016 ; 65 : 755-767.
- Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1769-1781.
- Kuwahara S, Hosojima M, Kaneko R, Aoki H, Nakano D, Sasagawa T, Kabasawa H, Kaseda R, Yasukawa R, Ishikawa T, Suzuki A, Sato H, Kageyama S, Tanaka T, Kitamura N, Narita I, Komatsu M, Nishiyama A, Saito A. Megalin-mediated tubuloglomerular alterations in high-fat diet-induced kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1996-2008.
- Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori JY, Matsui I, Namba T, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Soga T, Rakugi H, Isaka Y. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 902-913.
- Liu S, Hartleben B, Kretz O, Wiech T, Igarashi P, Mizushima N, Walz G, Huber TB. Autophagy plays a critical role in kidney tubule maintenance, aging and ischemia-reperfusion injury. *Autophagy* 2012 ; 8 : 826-837.
- Yang C, Kaushal V, Shah SV, Kaushal GP. Autophagy is associated with apoptosis in cisplatin injury to renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F777-787.
- Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T. Knockout of N-glycose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 304 : F156-167.
- Kitada M, Takeda A, Nagai T, Ito H, Kanasaki K, Koya D. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats : a model of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011 ; 908185, Epub 2011 Sep 22.
- Kume S, Uzu T, Horiike K, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest*

- 2010 ; 120 : 1043-1055.
20. Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012 ; 61 : 23-29.
 21. Lim YM, Lim H, Hur KY, Quan W, Lee HY, Cheon H, Ryu D, Koo SH, Kim HL, Kim J, Komatsu M, Lee MS. Systemic autophagy insufficiency compromises adaptation to metabolic stress and facilitates progression from obesity to diabetes. *Nat Commun* 2014 ; 5 : 4934.
 22. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, Komatsu M, Ueno T, Komiya K, Azuma K, Hirose T, Tanaka K, Kominami E, Kawamori R, Fujitani Y, Watada H. 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.
 23. Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, Kim SS, Kim DH, Hur KY, Kim HK, Ko T, Han J, Kim HL, Kim J, Back SH, Komatsu M, Chen H, Chan DC, Konishi M, Itoh N, Choi CS, Lee MS. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med* 2013 ; 19 : 83-92.
 24. Yamahara K, Yasuda M, Kume S, Koya D, Maegawa H, Uzu T. The role of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2013 : 193757, Epub 2013 Dec 17.
 25. Mukhopadhyay S, Sinha N, Das DN, Panda PK, Naik PP, Bhutia SK. Clinical relevance of autophagic therapy in cancer : Investigating the current trends, challenges, and future prospects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016 ; 53 : 228-252.