

腎疾患とオートファジー

Autophagy in kidney diseases

山原真子 山原康佑 久米真司

Mako Yasuda-YAMAHARA, Kosuke YAMAHARA, and Shinji KUME

はじめに

オートファジーは真核生物が持つ自己分解機構の一つである。1993年に大隅良典博士(2016年ノーベル生理学・医学賞受賞)が酵母オートファジーにおける必須遺伝子群を同定して以来、オートファジー研究は目覚ましい進歩を遂げている。その研究は、酵母などの下等生物から哺乳類にまで及び、現在までにさまざまな疾患における病態との関連も明らかとなっている。腎臓研究領域においても、これまで数多くの報告がなされてきており、本稿では、これまでの報告を基に、主だった腎疾患とオートファジーとの関連について概説する。

オートファジーとは

オートファジーとは、主に飢餓やオルガネラ障害時に活性化され、自己の蛋白や障害オルガネラを分解することで新たなエネルギー源の供給や、障害オルガネラの除去を行う細胞質分解機構の一つである。オートファジー活性化過程では、細胞内にオートファゴソームという隔離膜が形成され、細胞質蛋白質や障害オルガネラが細胞質ごと隔離され、リソソームにて分解される。この過程により、種々のストレス環境下において細胞内の恒常性が維持されている。このように、オートファジー・リソソーム系は蛋白を選択的に分解するユビキチン・プロテアソーム系に比較し、細胞内で不要となったものや細胞飢餓時のエネルギー再供給のための非選択的な分解を行うものと考えられている。しかし近年、オートファジーにも選択的な標的である細胞内小器官が存在し、分解対象を制御していることも明

らかとされつつあり、オートファジーの研究対象もこれまでの“非選択的なオートファジーの働き”から“選択的なオートファジーの働き”へと深化しつつある。

オートファジーの調節機構として細胞内栄養シグナルが重要な役割を果たしている。オートファジー活性は、栄養飢餓により活性化される AMP-activated protein kinase (AMPK) や Sirt1 により正に制御され、アミノ酸やグルコース存在下に活性化される mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) により負に制御される^{1~3)}。さらに、細胞内 ROS 産生や ER ストレス、ミトコンドリア障害や虚血といったストレス関連因子もオートファジーを誘導する^{3~5)} (図)。オートファジーにはいまだ解明されていない点も多く、依然謎に包まれた生命現象であるといえるが、これまで多くのオートファジー研究者たちの絶え間ない努力の結果として、詳細なオートファジー制御機構が解明され、オートファジーへの理解は急速に深まってきた。現在まで明らかになっているオートファジー分子機構の詳細については、別途総説を参考にさせていただきたい^{6,7)}。

腎疾患とオートファジー

さまざまな疾患において、病態形成とオートファジーの関連が明らかにされつつあるが^{8,9)}、腎臓も例外ではない。腎糸球体のポドサイトは高度に分化した細胞であり、分裂能は乏しいと考えられている。このため、細胞内の恒常性維持のためにオートファジーが重要な役割を果たしていることが推測される。また腎尿細管は、虚血に曝されやすいという解剖学的に不利な位置にありながら酸素消費量が非常に多い臓器である。その細胞内恒常性維持のためにもオートファジーが重要な働きをしていると考えられる。

これまで数々のオートファジー関連蛋白が同定されてお

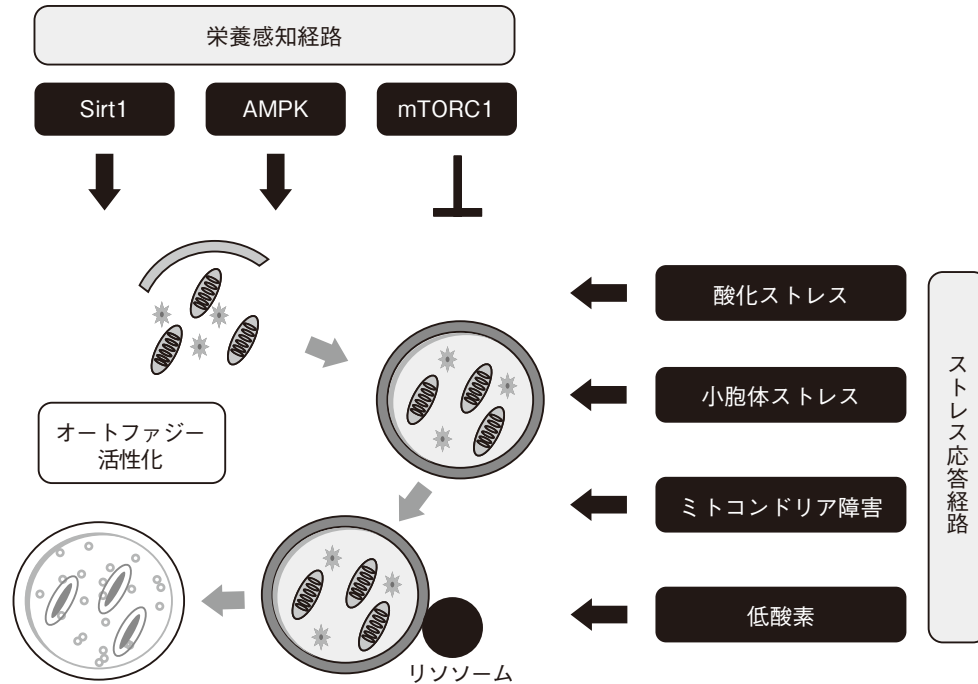


図 オートファジー活性の調節

オートファジーは栄養感知経路の AMPK や Sirt1 により活性化され、mTORC1 により抑制される。さらに、酸化ストレスや小胞体ストレス、ミトコンドリア障害や低酸素といったストレス応答経路によっても活性化される。

り、その遺伝子を欠損させることで臓器特異的にオートファジーを欠損させたモデルマウスを作製することが可能となった。これらマウスを用いた検討により、各細胞におけるオートファジーの役割が解明されている。このようなマウスモデルを用い、腎疾患とオートファジーとの関連について、これまで多くの報告がなされている¹⁰⁾。その多くはオートファジーに必須の蛋白を腎臓の各部位で特異的に欠損させたモデルマウスを用いたものであり、現時点での主だった報告を表にまとめる。本稿では、これらの仕事の一部を紹介し、腎疾患におけるオートファジーの役割について概説する。

1. 急性腎障害とオートファジー

さまざまな急性腎障害モデルを用いた研究により、オートファジーと急性腎障害との関係が解明されてきている。腎虚血は急性腎障害の要因の一つであるが、腎虚血による腎障害の機序にオートファジーが関与している。腎虚血再灌流は近位尿細管におけるオートファジーを活性化する。そして、近位尿細管特異的にオートファジー活性を欠損させたマウスでは、腎虚血再灌流による腎障害が増悪することが示された^{11~13)}。

薬剤性腎障害についても、オートファジーとの関連が示

されている。シスプラチンを投与し、急性尿細管障害を誘導したモデルマウスにおいて、尿細管のオートファジーを欠損させておくと、シスプラチンによる DNA 損傷の程度が増強し、尿細管障害が増悪する^{12,14)}。また、シスプラチン投与により、尿細管でのオートファジー、なかでもミトコンドリアの分解にかかわるミトファジーに関連する遺伝子(*PINK1/Parkin*)の発現が増加する。そして、この遺伝子の欠損マウスでは、尿細管における組織障害や細胞死が強く誘導される¹⁵⁾。以上のことから、薬剤誘導性急性腎障害において、オートファジーは DNA 損傷の軽減やミトコンドリア機能維持を介し、細胞保護的に働くことが示されている。

このように、日常診療で多くみられる虚血や薬剤による急性腎障害に対し、近位尿細管オートファジーの活性化が治療法の一つになる可能性が示されている。

2. 腎老化とオートファジー

老化もまた腎機能低下をきたす大きな要因である。これまでに、加齢に伴う腎組織の変化として、糸球体硬化や尿細管の萎縮などが明らかとなっているが、加齢による腎障害の詳細な機序については不明な点が多い。

ポドサイト特異的オートファジー欠損マウスは、野生型

表 オートファジー欠損モデルマウスとその表現型

モデル名	標的組織	腎障害モデル	表現型	文献
Nphs2-Cre Atg5 ^{n/n}	ポドサイト	なし	高齢で糸球体硬化, ユビキチン化蛋白凝集とポドサイト脱落	Hartleben B, et al. J Clin Invest 2010
		PAN/アドリアマイシン誘発, 蛋白尿モデル	尿蛋白の増悪	Hartleben B, et al. J Clin Invest 2010
		STZ 誘発糖尿病モデル	ポドサイト障害とアポトーシスの増悪	Lenoir O, et al. Autophagy 2015
		高脂肪食負荷肥満糖尿病モデル	ポドサイト障害と蛋白尿の増悪	Tagawa A, et al. Diabetes 2016
Nphs2-Cre Vps34 ^{n/n}	ポドサイト	なし	蛋白尿の増加と早期死亡	Bechtel W, et al. J Am Soc Nephrol 2013 Chen J, et al. J Am Soc Nephrol 2013
Nphs-CreERT2 Atg7 ^{n/n}	ポドサイト	PAN 誘発蛋白尿モデル	ポドサイト障害と蛋白尿の増悪	Yi M, et al. Am J Physiol Renal Physiol 2017
Cdh5-Cre Atg5 ^{n/n}	血管内皮細胞	STZ 誘発糖尿病モデル	糖尿病性腎臓病の増悪	Lenoir O, et al. Autophagy 2015
Six2-Cre Atg5 ^{n/n}	ポドサイト, ボウマン嚢上皮細胞, 尿細管細胞	なし	4 カ月齢で尿細管間質障害と FSGS, 5 カ月齢で死亡	Kawakami T, et al. J Am Soc Nephrol 2015
Six2-Cre Atg7 ^{n/n}	ポドサイト, ボウマン嚢上皮細胞, 尿細管細胞	なし	4 カ月齢で中程度アルブミン尿を伴う FSGS 12 カ月まで生存	Kawakami T, et al. J Am Soc Nephrol 2015
KAP-Cre Atg5 ^{n/n}	近位尿細管細胞	シスプラチン/虚血再灌流モデル	急性腎障害の増悪	Kimura T, et al. J Am Soc Nephrol 2011 Takahashi A, et al. Am J Pathol 2012
		脂肪酸結合アルブミン負荷モデル	尿細管間質障害の増悪	Yamahara K, et al. J Am Soc Nephrol 2013
PEPCK-Cre Atg7 ^{n/n}	近位尿細管細胞	シスプラチン/虚血再灌流モデル	急性腎障害の増悪	Jiang M, et al. Kidney Int 2012
Pax8.rTA ; tetO.CreAtg5 ^{n/n}	近位・遠位尿細管細胞, 集合管細胞	なし	5 カ月後より, 尿細管細胞微細構造の軽度異常	Liu S, et al. Autophagy 2012
		虚血再灌流モデル	高度尿細管障害, P62・酸化ストレスマーカー蓄積	Liu S, et al. Autophagy 2012
Ksp-Cre Atg5 ^{n/n}	遠位尿細管細胞	なし	腎機能正常, P62・酸化ストレスマーカー蓄積	Liu S, et al. Autophagy 2012
NDRG1-Cre ERT2 Atg5 ^{n/n}	近位尿細管細胞	高脂肪食負荷モデル	ミトコンドリア機能異常, 炎症・腎線維化の増悪	Yamamoto T, et al. J Am Soc Nephrol 2017
GGT-CreERT2 Atg5 ^{n/n}	近位尿細管 S3 セグメント	虚血再灌流モデル	腎線維化および腎老化の進行抑制	Matsuda J, et al. Autophagy 2018

マウスに比し 24 カ月齢の加齢状態において尿蛋白の増悪を認める¹⁶⁾。また, 近位尿細管におけるオートファジー欠損マウスでも, 24 週齢から尿細管機能障害を認めるようになり, 24 カ月齢では高度な尿細管萎縮や腎線維化をきたすことが報告されている¹¹⁾。これらの結果から, オートファジーには腎老化に対しても, 細胞保護的な役割を果たす可

能性が示唆されている。

治療介入として, オートファジーの活性化が腎老化抑制につながる可能性も報告されている。24 週齢の加齢マウスの腎臓では, 近位尿細管において, オートファジー活性の低下を伴うミトコンドリア機能異常が認められるが, これらの異常は 12 カ月齢からその後 12 カ月にわたるカロリー

制限によりすべて改善することが報告されている²⁾。これらの結果は、加齢により細胞保護的に働くオートファジー活性が低下すること、カロリー制限によるオートファジーの再活性化が、腎老化に対する治療標的となりうる可能性を示唆している。腎老化は全身の老化や寿命と大きく関連している。腎臓におけるオートファジーの活性化は、カロリー制限による寿命延長効果の一端を担っているのかもしれない。

3. 糖尿病性腎臓病とオートファジー

糖尿病性腎臓病は、わが国の透析導入原疾患の第1位であり、その障害機序の解明が進められている。近年の報告から、オートファジーは糖尿病性腎臓病の病態にも関与していることが示されている。

ストレプトゾトシン(STZ)を用いた1型糖尿病モデル動物のポドサイトでは、オートファジー活性の低下を示すP62蛋白が強く染色されることから、ポドサイトにおけるオートファジー活性が低下していると考えられている^{17,18)}。また、ヒト腎生検標本や2型糖尿病モデルラットの腎組織標本を用いた検討でも、高度の尿蛋白を呈した糖尿病性腎臓病において、ポドサイト細胞障害とともにポドサイトにおけるP62の蓄積が確認されている¹⁹⁾。以上のことから、1型、2型にかかわらず、糖尿病ではポドサイトにおけるオートファジー活性は低下していると考えられる。さらにわれわれの検討では、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負荷肥満2型糖尿病を誘導すると、顕著なポドサイト障害ならびに尿中アルブミン排泄を認めた¹⁹⁾。以上のことから、糖尿病によるポドサイトのオートファジー活性の減弱は、ポドサイト障害の進展、高度蛋白尿への進展に関与する可能性があり、その活性化に治療標的としての可能性が示されている。

古典的な糖尿病性腎症を含む糸球体疾患では、糸球体から漏出した大量の尿蛋白が近位尿細管で再吸収されることで負荷がかかり、尿細管間質の炎症や線維化が生じ、腎機能が低下するといわれている。興味深いことに、アルブミンを再吸収した近位尿細管細胞ではオートファジーが惹起され、これらは肥満状態で抑制されることが確認されている²⁰⁾。さらに、その分子基盤として、高脂肪食負荷により近位尿細管におけるmTORC1の活性化が、尿蛋白により惹起されるオートファジーの抑制に関与することが示されている。この報告以外にも、糖尿病性腎臓病の病態にmTORC1の異常活性化が関与していることが報告されており^{5,21~23)}、mTORC1の抑制も含め、細胞内栄養シグナル異常の是正が糖尿病性腎臓病の新たな治療標的となりうる

と期待される。

尿細管特異的オートファジー欠損マウスを用いた検討では、STZを用いた1型糖尿病モデルマウスにおいて、近位尿細管への終末糖化産物(AGEs)の過剰な蓄積により尿細管障害が惹起されること²⁴⁾、高脂肪食負荷肥満2型糖尿病モデルにおいても、尿細管障害の増悪を認めることが報告されている^{20,25)}。以上のことから、尿細管細胞障害に対しても、1型、2型を問わず、オートファジーの活性化は新しい糖尿病性腎臓病の治療標的となりうることを期待される。

4. その他の疾患とオートファジー

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の病態においても、ポドサイトのオートファジーが関与する可能性が示されている。FSGSモデルであるアドリアマイシン腎症やPAN腎症をマウスに引き起こすと、ポドサイト特異的オートファジー欠損マウスではポドサイト障害がより悪化し蛋白尿が増加する¹⁶⁾。また、FSGS患者のポドサイトにおいてオートファジー小胞が減少しており、オートファジー活性の低下が示唆されるという報告もある²⁶⁾。以上のことから、FSGSの病態進展機能の一つとしてオートファジー不全との関連が示されている。

また、血管内皮細胞においても高いオートファジー活性が認められており、内皮細胞のオートファジーと糸球体障害の関連も明らかとなってきた。内皮細胞のオートファジーを欠損させたマウスでは、ポドサイトの形態異常と酸化ストレスの亢進を認め、糸球体硬化が進行すること、活性酸素種除去剤であるN-アセチルシステインを生後から投与すると糸球体病変は改善し、内皮細胞傷害も軽減したことが報告されている²⁷⁾。この結果は、これまで検討されてきたポドサイトや尿細管細胞のオートファジーだけでなく、内皮細胞におけるオートファジーもまた腎疾患の病態に深く関与することを示している。

オートファジーの今後の課題

本稿では主に、腎臓におけるオートファジーの細胞保護的な働きを述べてきた。しかし、腎臓でのオートファジー低下が、虚血再灌流や、たばこの副流煙による腎障害に対して、保護的であるという報告もある^{28,29)}。これらの報告からは、腎臓におけるオートファジーを抑制するほうが腎保護につながるという可能性を示唆している。また、腎臓だけでなく、他臓器においてもオートファジーの活性化はポジティブな効果だけでなく、ネガティブな影響をもたらすことも報告されてきている^{30,31)}。今後の更なる検討によ

り、腎臓オートファジーの腎保護的役割がどのような状況で起こるのか、どのような病態で活性化、あるいは不活性化すべきか、個別化医療への可能性も含めて解決していく必要がある。

組織や細胞によって、オートファジー活性の強さやオートファゴソームの観察される箇所は千差万別であり、オートファジーの生理的な役割も細胞により異なっているようである。腎臓の各細胞において、オートファジーがどのように細胞恒常性を維持しているのか、どのオルガネラを標的としているのか、いまだ不明な点が多い。

そして何よりも、オートファジーに特異的な活性薬の開発が不可欠である。現在、オートファジー研究は多くの分野で活発に行われており、今後、このような薬剤が開発、臨床応用されることを期待したい。近年、オートファジー活性にかかわる転写因子 transcription factor EB (TFEB) の活性化薬が開発され、動物モデルではあるが、糖尿病治療薬としての可能性が期待できると報告されている³²⁾。またこのような活性化薬の開発とともに、生体のオートファジー活性化状態を正確にモニタリング可能な臨床指標の開発も必要と思われる。このような残された課題が一つずつ解決され、将来オートファジーが腎疾患治療薬の一つとなることを期待したい。

おわりに

本稿では、オートファジーの腎に対する働きについて概説した。オートファジーの基礎研究は進んでいるものの、臨床現場で応用できるまで、まだまだ解決すべき課題が残っている。現在、オートファジー研究は加速的に活発化している。これまで困難であった課題が解決される日も近づいていると期待したい。本稿が読者の皆様方の臨床や研究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

- Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 : 132-141.
- 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.
- He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009 ; 43 : 67-93.
- Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 2010 ; 40 : 280-293.
- Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012 ; 61 : 23-29.
- Mizushima N, Komatsu M. Autophagy : renovation of cells and tissues. *Cell* 2011 ; 147 : 728-741.
- Russell RC, Yuan HX, Guan KL. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res* 2014 ; 24 : 42-57.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008 ; 451 : 1069-1075.
- Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 651-662.
- Lenoir O, Tharaux PL, Huber TB. Autophagy in kidney disease and aging : lessons from rodent models. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 950-964.
- 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.
- Jiang M, Wei Q, Dong G, Komatsu M, Su Y, Dong Z. Autophagy in proximal tubules protects against acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1271-1283.
- 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.
- Takahashi A, Kimura T, Takabatake Y, Namba T, Kaimori J, Kitamura H, Matsui I, Niimura F, Matsusaka T, Fujita N, Yoshimori T, Isaka Y, Rakugi H. Autophagy guards against cisplatin-induced acute kidney injury. *Am J Pathol* 2012 ; 180 : 517-525.
- Wang Y, Tang C, Cai J, Chen G, Zhang D, Zhang Z, Dong Z. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is activated in cisplatin nephrotoxicity to protect against kidney injury. *Cell Death Dis* 2018 ; 9 : 1113.
- Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, Wiech T, Grahmmer F, Arnold S, Lindenmeyer M, Cohen C, Pavenstädt H, Kerjaschki D, Mizushima N, Shaw A, Walz G, Huber T. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1084-1096.
- 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, Hélique 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.
19. 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.
 20. 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.
 21. Inoki K, Mori H, Wang J, Suzuki T, Hong S, Yoshida S, Blattner SM, Ikenoue T, Rüegg MA, Hall MN, Kwiatkowski DJ, Rastaldi MP, Huber TB, Kretzler M, Holzman LB, Wiggins RC, Guan KL. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2181-2196.
 22. Yasuda M, Tanaka Y, Kume S, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1842 : 1097-1108.
 23. Kuwagata S, Kume S, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Nakazawa J, Sugaya T, Koya D, Haneda M, Maegawa H, Uzu T. MicroRNA148b-3p inhibits mTORC1-dependent apoptosis in diabetes by repressing TNFR2 in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 1211-1225.
 24. Takahashi A, Takabatake Y, Kimura T, Maejima I, Namba T, Yamamoto T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, Matsusaka T, Niimura F, Yoshimori T, Isaka Y. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules. *Diabetes* 2017 ; 66 : 1359-1372.
 25. Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Kimura T, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori JY, Matsui I, Matsusaka T, Niimura F, Yanagita M, Isaka Y. High-fat diet-induced lysosomal dysfunction and impaired autophagic flux contribute to lipotoxicity in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 1534-1551.
 26. Zeng C, Fan Y, Wu J, Shi S, Chen Z, Zhong Y, Zhang C, Zen K, Liu Z. Podocyte autophagic activity plays a protective role in renal injury and delays the progression of podocytopathies. *J Pathol* 2014 ; 234 : 203-213.
 27. Matsuda J, Namba T, Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Yamamoto T, Minami S, Sakai S, Fujimura R, Kaimori JY, Matsui I, Hamano T, Fukushima Y, Matsui K, Soga T, Isaka Y. Antioxidant role of autophagy in maintaining the integrity of glomerular capillaries. *Autophagy* 2018 ; 14 : 53-65.
 28. Baisantray A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R. Autophagy induces pro-senescent changes in proximal tubular S3 segments. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1609-1616.
 29. Pabón MA, Patino E, Bhatia D, Rojas-Quintero J, Ma KC, Finkelsztejn EJ, Osorio JC, Malick F, Polverino F, Owen CA, Ryter SW, Choi AM, Cloonan SM, Choi ME. Beclin-1 regulates cigarette smoke-induced kidney injury in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease. *JCI Insight* 2018 ; 3.
 30. 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.
 31. White E. The role for autophagy in cancer. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 42-46.
 32. Lim H, Lim YM, Kim KH, Jeon YE, Park K, Kim J, Hwang HY, Lee DJ, Pagire H, Kwon HJ, Ahn JH, Lee MS. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1438.