

オートファジー減弱と老化の関わり

江崎 淳二 上野 隆

要約 バルクの細胞内分解系として働くオートファジーが、老化を抑制する機構として注目を集め始めている。オートファジーと加齢の関わりについては *in vivo* および培養細胞を用いた実験で調べられており、老齢動物におけるオートファゴソーム形成抑制およびタンパク質分解活性の低下が報告されている。オートファジーは細胞内小器官を含む細胞質成分の代謝回転を担っていることから、オートファジー活性を抑えると変成タンパク質や異常なミトコンドリアなどの蓄積が起こる。このような蓄積は細胞老化に関わる大きな特徴であり、異常なミトコンドリアから出される ROS の増加が老化による細胞障害を加速すると考えられる。すなわち、オートファジーによる細胞質浄化能が加齢によって低下することが老化の原因の一つだと考えられる。脳のオートファジーを特異的に欠損させると神経細胞の脱落が起こり、多くの神経変成疾患と共通の異常を示すようになり、肝臓の場合には異常な細胞内小器官蓄積や細胞肥大の後、腫瘍形成にいたる。脳および肝臓いずれの場合にもユビキチン化された異常タンパク質の増加および不溶性タンパク封入体の形成・蓄積が認められ、これらの症状は老化と深い関わりのあるものである。更に、抗老化活性を示すことが知られている Sirt1 が、オートファジー形成に関わるタンパク質と直接相互作用することも示されており、オートファジーが抗老化活性に関与することが示唆される。これらのことから、オートファジーを加齢によって低下させない老化治療方法の有効性が示唆され、その開発が期待される。

Key words : オートファジー, LC3, P62, ROS, Sirt1

(日老医誌 2011; 48: 606-612)

はじめに

一般的に老化とは、細胞が受ける様々なストレスによって分子のレベルで生じた損傷やダメージが少しずつ蓄積し、細胞機能低下が経年変化として増大し、ひいては個体の生活活動も衰退して行くことと理解される¹⁾²⁾。老化や寿命に遺伝的素因が深く関わっていることは古くから認識されており、老化を抑制あるいは加速させる遺伝学的な根拠について近年様々な説が提出され、盛んに研究が進められている³⁾。老化の機構解明はストレスの原因が多岐にわたることや、細胞や組織によって基準が全く異なることなどから極めて困難であったが、Sirt1 に代表される一群のヒストン脱アセチル化酵素、サーチュイン (Sirtuin) が“長寿遺伝子”として各種ストレスや老化からの保護に働くことが見出され、盛んに研究が進められている。さらに、最近、細胞内大規模分解系として働くオートファジーが老化の予防に深く関わる

ことが明らかになってきた。中でも、線虫やショウジョウバエの研究から導かれたインスリンシグナル遮断と寿命延長の関係において、また、Sirt1 のシグナル伝達とその調節において、オートファジーは非常に重要な関わりを持ち、多大の興味が寄せられている⁴⁾。ここでは加齢とオートファジーの関係について紹介しながら老化について考えてみたい。

加齢とオートファジーの関係

オートファジーはユビキチン・プロテアソーム系とともに細胞内の主要なタンパク質分解経路の一つであり、細胞質構成成分をリソソーム酵素の働きで分解する大規模分解システムである。この分解系は酸化ストレスや UV 照射などによって傷害されたタンパクの分解、ミトコンドリアやペルオキシソームといった細胞内小器官の代謝回転などにも関わるということが知られている。まず、その機構を簡単に述べる (図 1)。すなわち、栄養飢餓やストレスにさらされた細胞で、脂質に富む隔離膜が形成され (①)、この膜が伸張して細胞質ゾルおよび細胞内小器官を取り囲む (②, ③)。基質細胞質成分は内側と外側二重の膜によって囲まれることになり、この特徴的

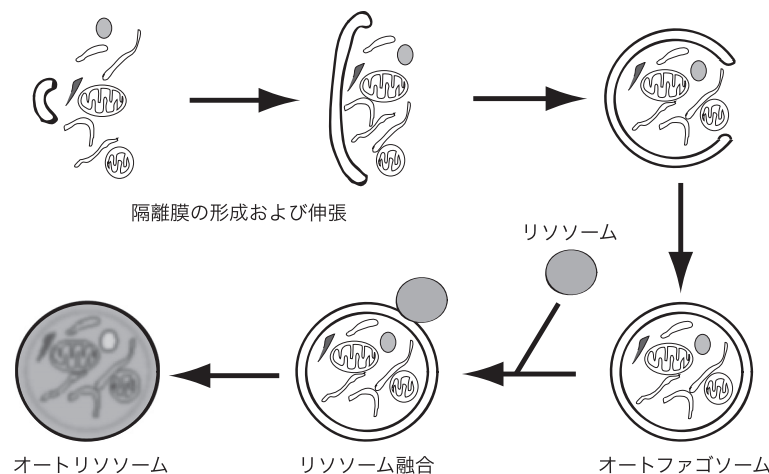


図1 オートファジーの形成過程

何らかの刺激によって生じた小胞は、伸張して細胞質成分を取り囲む。形成されたオートファゴソームの外膜とリソソーム膜は融合し、リソソーム酵素群が送り込まれる。やがて活性化された酵素群が細胞質成分を内膜とともに分解し、オートリソソームとなる。

な膜小胞をオートファゴソーム (AP) と呼んでいる。AP はその後リソソームと融合し (④)、取り囲んだ細胞内成分と内側の膜はリソソームの加水分解酵素によって分解されてオートリソソーム (AL) となる (⑤)。オートファジーは、栄養飢餓の他、折りたたみ不全タンパク質 (unfolded protein) 蓄積による小胞体ストレスや低酸素、酸化ストレス、細菌やウイルスなどの感染、rapamycin をはじめとする薬物などによって誘導され、その機構には細胞内シグナル伝達系が密接に関係する。近年、オートファジー不能マウスの解析から神経変性疾患や腫瘍形成を含む様々な病気へのオートファジーの関与が立証され^{5)~8)}、老化とオートファジーの関係にも注目が集まっている。

老化がオートファジーにおよぼす影響については、個体レベルでは老化に伴う AP 形成能およびタンパク質分解活性の低下が示されている。電子顕微鏡により脂質二重膜で囲まれた AP を比較した実験では、20~21 月齢のマウスにおいては 5~6 月齢のものに比べて AP 形成能が有意に減少することが認められた⁹⁾。一方、ラット初代培養肝細胞のタンパク質分解速度を測定してオートファジーの活性を評価したときにも、老化による有意な低下が認められた¹⁰⁾。また、この実験系を用いて細胞外からのアミノ酸添加の影響を調べると、若年ラットの肝細胞では活性が抑制されるが、老齢ラットの肝細胞ではこの抑制が起こらなくなった。ところが老化によるタンパク質分解速度の減少やアミノ酸添加への不応答は食餌制限によって回復することが示されている¹⁰⁾。また、若年と老齢マウスの肝臓および胸腺を、AP 形成の指標と

なる LC3-II のイムノプロットングで比較すると、老齢マウスの組織ではいずれも LC3-II 量の減少が観察され、老化によってオートファジー活性が低下することが示唆された¹¹⁾。

細胞内浄化システムとしてのオートファジー

富栄養条件下においてオートファジーは低いレベルに抑えられているが (恒常的オートファジー)、栄養飢餓条件下でこの活性は 2 倍程度亢進され (誘導的オートファジー)、細胞質構成成分の速やかな分解に与る。AP 膜タンパクの LC3 に GFP を融合させた GFP-LC3 を発現するトランスジェニックマウスを絶食させると、肝、筋、腎、心、脾など多くの臓器で AP 形成に伴う GFP-LC3 のドットの形成が認められ、誘導的オートファジーが確認されている。一方、脳では常に栄養が供給されるため、誘導的オートファジーは認められず、恒常的オートファジーのみが確認されている¹²⁾。

近年、オートファジー不能マウスを用いた実験によって細胞機能におけるオートファジーの多様な重要性が次々に明らかにされてきた。オートファジーに必須な遺伝子である *Atg5* あるいは *Atg7* を欠失させたノックアウトマウスは正常に生まれるが、その後 24 時間以内に死亡する。これはノックアウトマウスでは、胎盤からの栄養供給が断たれた後の生理的飢餓時にアミノ酸や糖がオートファジーによって供給されることがなく、結果的にエネルギー不足となるためだと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。一方、肝臓特異的に *Atg7* を欠損させたマウスでは肝実質細胞の膨潤を伴う肝肥大が認められた。電子顕微鏡に

よる観察では、異常な小胞体の構造や変形したミトコンドリアやペルオキシソームの蓄積が認められた¹⁴⁾。また、脳特異的オートファジー不能マウスは生後2週間で成長に遅延が起き、反射異常や振戦などの運動異常が認められるようになる。その後、自発運動量低下や協調運動障害など、多くの神経変性疾患と共通の症状を示すようになり、生後28日目までに死亡が確認されている。病理所見では大脳皮質の萎縮が認められ、大脳皮質および海馬の錐体細胞脱落、小脳プルキンエ細胞の脱落などが観察されている。オートファジー不能の肝および神経細胞に特徴的なこととして、細胞内に可溶性のポリユビキチン化タンパクが増加した後、凝集して不溶性のタンパク封入体を形成・蓄積することが挙げられる。オートファジー不能マウスのプロテアソーム活性は正常なので、ユビキチン化された異常タンパク質の除去にオートファジーが関わっていることが明らかになった訳である⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾。これらの知見は、細胞の浄化や細胞質成分の品質管理に恒常的オートファジーが重要であり、その不全によって異常タンパク質からなる封入体の蓄積が加速することを意味する。加齢とともにオートファジーの活性が低下することを考慮すれば、オートファジーを低下させない医学的戦略が老化の防止に貢献することは想像に難くない。

P62と選択的オートファジー

オートファジー不能肝や脳に蓄積するポリユビキチン化タンパクの解析から、ユビキチンとオートファゴソームの関係を仲介する分子としてP62/A170/SQSTM1(以後P62と記載)の存在が同定され¹⁵⁾¹⁶⁾、ユビキチン化タンパク質のオートファジーによる分解過程が解明されることになった。p62はC末端側にユビキチンを結合するユビキチン鎖結合(UBA)ドメインおよび、N末端側に多量体化および凝集体形成を行うPhox and Bem1p(PB1)ドメインを持つタンパク質である(図2A)。これらのドメインにより、p62はポリユビキチン化タンパクを結合すると同時に自身多量体となり、不溶化ポリユビキチンタンパク凝集体を形成する。一方、P62はLC3と相互作用するLC3認識配列(LRS)を持ち、この配列によってLC3-I(-II)に結合できることが確認された。これらのことから、UBAドメインでユビキチン化タンパク質を結合したp62がLC3との特異的結合を介してオートファゴソームに運ばれて恒常的に分解されること、すなわちオートファジーによるユビキチン化タンパク質の選択的な分解が行われることが明らかになった(図2B)¹⁵⁾¹⁶⁾。アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎

縮性側索硬化症といった神経変性疾患や、アルコール性肝炎、 α 1アンチトリプシン欠損症、肝臓癌などの肝疾患で、p62およびユビキチン陽性の凝集体が認められることは注目に値する¹⁷⁾。すなわちこれらの病気で蓄積する変性タンパクは、本来オートファジーで分解されるべきものがオートファジー不全で、あるいは変異を起こした基質タンパクが分解されずに凝集体として蓄積していると考えられる。ポリユビキチン化タンパクをAPへ運ぶレセプタータンパク質としては、p62と同様にLRS、UBAドメインおよびPB1ドメインを持つNbr1(Neighbor of BRCA gene)が発見され¹⁸⁾、選択的オートファジーを仲介するタンパク質がp62の他にも存在することが判明した。

肝臓特異的オートファジー欠損と発がん

肝特異的オートファジー不能マウスで蓄積するp62の新しい役割が注目されている。Atg7の肝特異的ノックアウトマウスでは週齢とともに肝肥大が急激に起こることを先に述べたが¹⁴⁾、この原因として酸化ストレス防御機構の中心的働きをする転写因子、Nrf2(NF-E2-related factor 2)の増加が確認された¹⁵⁾¹⁹⁾。このNrf2の増加は、Nrf2の量を制御するCullin-3型のユビキチンリガーゼであるKeap1のNrf2結合部位にp62が付くことによって引き起こされる(図2C)。すなわち、オートファジー欠損によって増加したp62がKeap1に結合することでNrf2の分解が抑えられ、Nrf2は増加する。Nrf2はその後核に移行して複数の酸化ストレス応答タンパクやGST(Glutathione S-transferase)の発現を誘導し、これらのタンパク質の働きで肝肥大が起こると考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。肥大した肝臓を更に長期にわたって観察すると、腫瘍の形成が認められるようになる⁵⁾⁶⁾。詳しい機構は不明であるが、p62がPB1ドメインやジンクフィンガードメインを介してTRAF6(TNF receptor-associated factor 6)やaPKC(atypical protein kinase C)、ERK(Extracellular signal-regulated kinase)、RIP(Regulated intramembrane proteolysis)などのシグナル伝達を担う分子群と相互作用する足場タンパク質であることから、p62と発がんの関係が注目を集めている。

オートファジーとアンチエイジング

近年、老化とオートファジーの関わりについて遺伝学的な証明が線虫やショウジョウバエを用いた実験で報告されている。線虫はインスリン/IGF-1受容体であるdaf-2を変異させると寿命の延長が起きることが知られているが、オートファジーに必須なAtg6/VPS30/beclin1

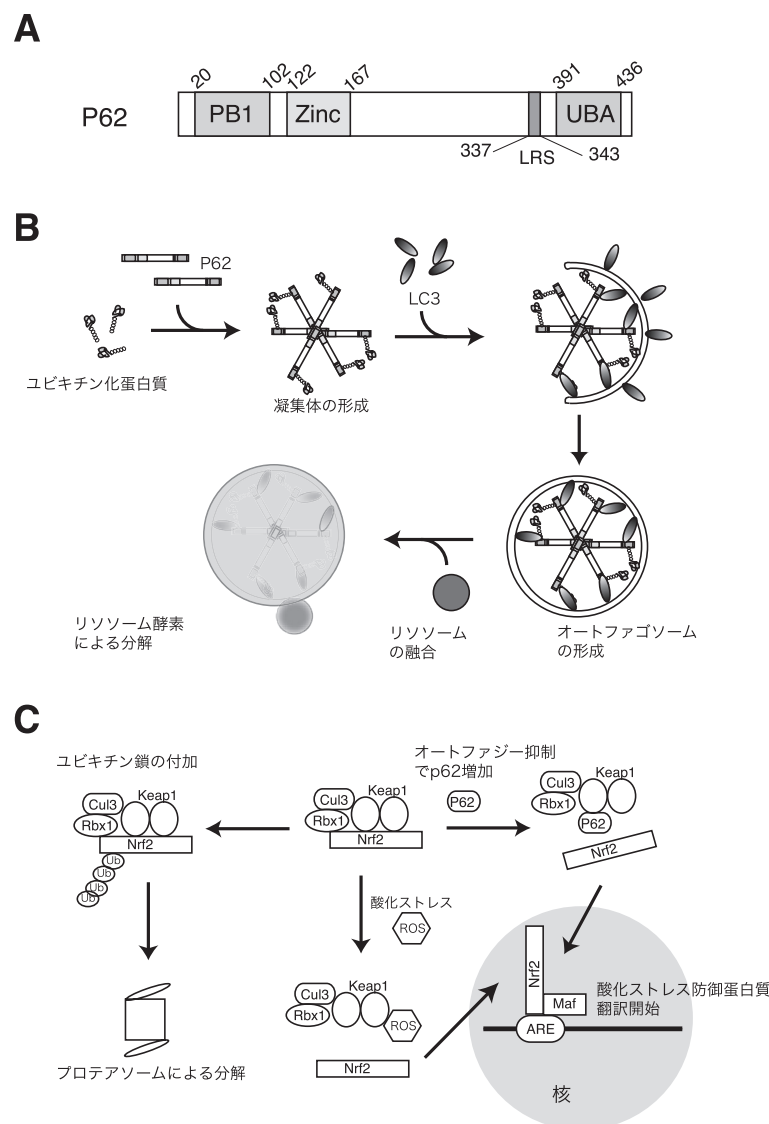


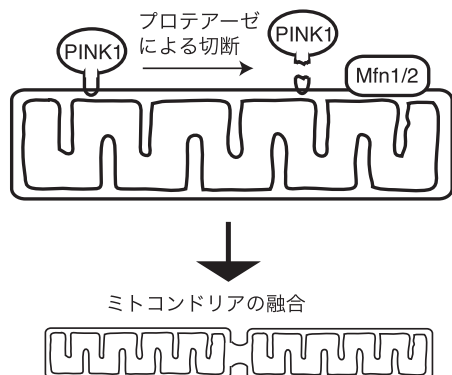
図2 P62の構造とLC3との相互作用を介した選択的オートファジー

A. N末端のPB1ドメインを介して他のPBドメインを持つタンパク質とオリゴマー構造を作る。UBAドメインではユビキチン鎖と相互作用し、ジンクフィンガードメインを介してRIP1やTRAF6と相互作用する。LC3認識配列(LRS)にLC3を結合してオートファジーへの局在化を行う。B. 上記のドメインを介してユビキチン化タンパク質が凝集体を形成した後にオートファゴソームに至り分解される。C. 肝臓におけるNrf2のKeap1による制御とオートファジーの関わり。通常Nrf2はKeap1によってユビキチン鎖の付加を受け、プロテアソームで分解される。オートファジーによって増加したP62や酸化ストレスによってKeap1はNrf2のユビキチン化を行えなくなり、分解を免れたNrf2は核に至り酸化ストレス防御タンパク質の翻訳を開始させる。

の相同遺伝子である *bec-1* をノックダウンするとその効果が消失する²¹⁾。このことから、線虫において IGF-1 シグナル伝達経路の遮断による寿命延長にオートファジーが必要であることが示された。また、ショウジョウバエで *Atg8* の変異を導入すると寿命が短くなり、逆に正常な *Atg8* を過剰発現すると平均寿命の延長が認められ、酸化ストレスに対する抵抗性が増した²²⁾。さらに、*Atg7*

をノックアウトした実験ではやはり寿命の短縮が観察され、低栄養や酸化ストレスへの感受性が高くなる。これら *Atg7*^{-/-} のショウジョウバエでは神経変性が認められ、変性した細胞にはマウスと同様のユビキチン陽性凝集体の蓄積が確認された²³⁾。このような凝集体蓄積は老化の原因の一つと考えられ、オートファジーによるポリユビキチン化タンパクの分解除去を効率的に行うことが

A. 正常なミトコンドリア



B. 脱分極した異常なミトコンドリア

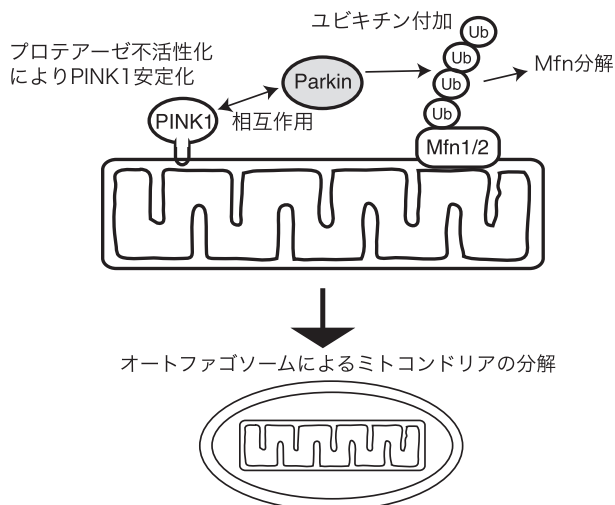


図3 PINK1とParkinによるミトコンドリアの品質管理
 正常なミトコンドリアでは膜上にあるPINK1はミトコンドリアのタンパク質分解によって切断される。このようなミトコンドリアは融合によって安定化することができる。しかし、異常なミトコンドリアで脱分極が生じるとPINK1は外膜上で安定化する。更にPINK1はParkinと何らかの相互作用を行い、ユビキチンリガーゼであるParkinは外膜に存在するMfn1/2にユビキチン鎖を付けてプロテアソームによる分解を促進する。Mfn1/2が分解されたミトコンドリアは融合が行えなくなり、オートファジーによって分解される。

寿命の延長に必要なだと考えられる。

現在、最も効果的な老化抑制法として食事制限が知られている。食事制限とはインスリンシグナル伝達を抑制することであるから、上述のインスリン(IGF-1)シグナル遮断による寿命の延長とも関連し、同時に、オートファジーを誘導レベルに亢進させるという意味で合目的である⁴⁾²⁴⁾。実際、最近マウス肝を用いた系統的なオートファジー誘導実験においても、インスリン濃度が検出

限界以下にまで低下することが大規模なアミノ酸放出を伴うオートファジー誘導の引き金として働き、Akt/mTOR系のシグナルは完全に抑制されていることが確認された²⁵⁾。このことから、人為的にオートファジーを誘導レベルに引き上げることができれば、老化による恒常的オートファジーの低下をある程度補うことができるのかもしれない。

オートファジーは細胞内小器官の代謝にも深く関わり、その異常は酸化障害などの原因となる。特によく調べられているのは、オートファジーによるミトコンドリアの選択的な分解(マイトファジー)の異常である。老朽化したミトコンドリアがオートファジーによって選択的に分解されるという考えは以前から有ったが、その機構がようやく明らかになってきたのは最近のことである。すなわち、何らかの障害によって内膜の膜電位が脱分極するとミトコンドリア膜上でPTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)が安定化され、PINK1に親和性を持つユビキチンリガーゼであるParkinをミトコンドリアに引きつけるようになる²⁶⁾。Parkinはここでミトコンドリア膜上の基質であるMfn1とMfn2(これらのタンパク質はミトコンドリアの分裂; fissionを抑制する)にユビキチン鎖の付加を行い、AAA+ATPaseであるp97とプロテアソームによる分解を受けさせる(図3)。この後ミトコンドリアの異常な部分は正常な本体から分離され、選択的にオートファゴソームに取り込まれた後に分解されると考えられる²⁷⁾。ところが、オートファジーの活性が低下してミトコンドリアの選択的分解に支障を来すと、異常なミトコンドリアが蓄積し、細胞に障害を与える活性酸素を産生するようになると考えられている。

Sirt1とオートファジーの関わり

抗老化遺伝子として酵母で見出されたSir2の哺乳類のホモログであるSirt1は絶食などの状態でNAD⁺/NADH比の上昇を感知して核内の転写因子やコファクターを脱アセチル化することが知られている。ターゲットとしてストレス抵抗性を制御するものが含まれ、これらを活性化することで抗老化活性を示すことが報告されている²⁸⁾²⁹⁾。しかし、それ以外の働きとして、オートファジーに直接関わりを持っているらしいことも明らかにされつつある。Sirt1をノックアウトしたSirt1^{-/-}マウスは、野生型と同様に生まれるが、その後エネルギーの不足によって死亡するなどAtg5^{-/-}マウスと良く似た表現形を示した。また、Sirt1^{-/-}マウスから得られた胎児性線維芽細胞(MEF)は貧栄養状態でもオートファジーを完

全に起こさず、p62の蓄積が認められた。また、Sirt1タンパク質は免疫沈降実験によってAtg5、Atg7およびAtg8と共沈することが確認されている³⁰⁾。これらのことから、Sirt1の抗老化活性の一部はオートファジー活性に関与することで起こされているのかもしれない。

終わりに

恒常的オートファジーは細胞質成分をバルクで分解し、恒に代謝回転することによって細胞内の浄化を行っている。また、異常になったタンパク質やミトコンドリアなどを選択的に分解することにも積極的に関わり、品質管理を行う機構として考えられている。ところが加齢によって恒常的オートファジー活性が低下すると、異常タンパク質や機能不全を起こしたミトコンドリアなどが蓄積し、老化の原因となると思われる。これまで知られている最も効果的な老化抑制法は食事制限である。この時インスリン/IGF-1受容体やAkt/mTOR系といった栄養感受性シグナルの抑制によって誘導的オートファジーの活性化が行われ、老化によって低下した恒常性オートファジーを補っている可能性が考えられる。また、線虫やショウジョウバエを用いた実験からもオートファジーがアンチエイジング効果を発揮することが示唆されている。これらのことから、加齢によるオートファジー活性の低下を抑制することで老化防止に効果をもたらすのではないかと期待される。

文 献

- Murphy MP, Partridge L: Toward a control theory analysis of aging. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 777-798.
- Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT: Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 503-535.
- Kirkwood TB: Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437-447.
- Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z: The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1114: 69-78.
- Inami Y, Waguri S, Sakamoto A, Kouno T, Nakada K, Hino O, et al.: Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol* 2011; 193: 275-284.
- Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al.: Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev* 2011; 25: 795-800.
- Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, et al.: Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006; 441: 885-889.
- Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, et al.: Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 2006; 441: 880-884.
- Terman A: The effect of age on formation and elimination of autophagic vacuoles in mouse hepatocytes. *Gerontology* 1995; 41 (Suppl 2): 319-326.
- Donati A, Cavallini G, Paradiso C, Vittorini S, Pollera M, Gori Z, et al.: Age-related changes in the autophagic proteolysis of rat isolated liver cells: effects of antiaging dietary restrictions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: B375-383.
- Uddin MN, Nishio N, Ito S, Suzuki H, Isobe KI: Autophagic activity in thymus and liver during aging. *Age (Dordr)* 2011 (in press).
- 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.
- Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T, et al.: The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 2004; 432: 1032-1036.
- Komatsu M, Waguri S, Ueno T, Iwata J, Murata S, Tanida I, et al.: Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol* 2005; 169: 425-434.
- Komatsu M, Waguri S, Koike M, Sou YS, Ueno T, Hara T, et al.: Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell* 2007; 131: 1149-1163.
- Bjorkoy G, Lamark T, Brech A, Outzen H, Perander M, Overvatn A, et al.: p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol* 2005; 171: 603-614.
- Zatloukal K, Stumptner C, Fuchsichler A, Heid H, Schnoelzer M, Kenner L, et al.: p62 Is a common component of cytoplasmic inclusions in protein aggregation diseases. *Am J Pathol* 2002; 160: 255-263.
- Kirkin V, Lamark T, Sou YS, Bjorkoy G, Nunn JL, Bruun JA, et al.: A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates. *Mol Cell* 2009; 33: 505-516.
- Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, et al.: The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 213-223.
- Matsumoto N, Ezaki J, Komatsu M, Takahashi K, Mineki R, Taka H, et al.: Comprehensive proteomics analysis of autophagy-deficient mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368: 643-649.
- Melendez A, Tallozy 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.

- 22) 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.
 - 23) Juhasz G, Erdi B, Sass M, Neufeld TP: Atg7-dependent autophagy promotes neuronal health, stress tolerance, and longevity but is dispensable for metamorphosis in *Drosophila*. *Genes Dev* 2007; 21: 3061-3066.
 - 24) Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katewa SD, Li PW, Thomas EL, et al.: With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab* 2010; 11: 453-465.
 - 25) Ezaki J, Matsumoto N, Takeda-Ezaki M, Komatsu M, Takahashi K, Hiraoka Y, et al.: Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acid levels. *Autophagy* 2011; 7: 727-736.
 - 26) Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, et al.: PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010; 189: 211-221.
 - 27) Tanaka A, Cleland MM, Xu S, Narendra DP, Suen DF, Karbowski M, et al.: Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin. *J Cell Biol* 2010; 191: 1367-1380.
 - 28) Salminen A, Kaarniranta K: SIRT1: regulation of longevity via autophagy. *Cell Signal* 2009; 21: 1356-1360.
 - 29) Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L: Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403: 795-800.
 - 30) Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB, Liu J, Bruns NE, et al.: A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3374-3379.
-