

〈特集：酸化ストレス〉

酸化的DNA傷害と神経疾患

榎戸 靖、岡澤 均

Oxidative DNA damage and neurological disorders

Yasushi Enokido and Hitoshi Okazawa

Summary Accumulating evidence suggests that oxidative DNA damage poses a potential risk of brain aging and neurodegenerative disease. Oxidative DNA damage is thought to affect the expression of various genes involved in learning, memory and neuronal survival, thus initiating a program of brain aging that starts early in adult life. Especially in postmitotic neurons that do not self-renew and that consume a large amount of oxygen to maintain their effective energy metabolism, oxidative DNA damage should be promptly and correctly treated throughout their long life. In this review, we will focus on recent advances in our knowledge of the molecular link between oxidative DNA damage and neurological disorders. The prevention and repair of oxidative DNA damage in neural cells should prove be crucially important in developing effective therapeutic strategies against various neurological disorders. The development of an effective assay system for evaluating DNA damage in brain tissue can be expected in the near future.

Key words: Reactive oxygen species, DNA repair, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Ataxia with oculomotor apraxia

I. はじめに

グルコースを用いた好氣的エネルギー代謝に大きく依存する脳では、多量の酸素消費よって生じた酸化ストレスをいかに効率よく防ぐかが、恒常的な機能発現にとって重要となる。中でも酸化ストレスによるDNA傷害は、非分裂細胞として長らく生存し続けるニューロンの機能低下

や細胞死の原因として古くから注目されてきた。しかし意外なことに、酸化的DNA傷害が神経変性疾患や脳老化の直接の引き金となることを示す実験的証拠は、ごく最近まで殆ど知られていなかった。本稿では、最近明らかにされたDNA修復遺伝子変異とリンクした神経疾患の分子病態メカニズムを紹介し、神経機能障害ならびに脳老化に対する酸化的DNA傷害の関与を考察し

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野
〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

Department of Neuropathology, Medical Research
Institute and 21st Century Center of Excellence Program
(COE) for Brain Integration and Its Disorders, Tokyo
Medical and Dental University,
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

たい。脳神経系の試料を用いた酸化的DNA傷害の測定は、今後さまざまな脳機能障害や精神・神経疾患の診断ならびに治療法の開発にとってさらに重要な指標となることが予想される。

II. 脳神経系で見られる主な酸化的DNA傷害とその修復メカニズム

紫外線や電離放射線、化学物質、代謝などにより、生体内では様々な種類のDNA傷害が生じることが知られているが、頭蓋や血液脳関門によって保護された脳では、酸化ストレスによるDNA傷害が最も高頻度に生じると考えられている。脳神経系で産生される主な酸素ラジカル(ROS)には、代謝の過程で生じるスーパーオキシド(O₂⁻)やヒドロキシラジカル(OH⁻)に加え、神経伝達物質の一つである一酸化窒素(NO)が挙げられる。ROSによる酸化的DNA傷害には、以下に挙げるいくつかの種類が存在するが、それぞれ異なる細胞内経路を経て修復される(図1)。

1) 酸化的塩基損傷

DNAを構成するヌクレオチドが酸化され、複製や遺伝子発現が阻害されることで様々な細胞障害が引き起こされることが知られている。中でも酸化的塩基損傷は、ROSがDNA合成の基質として存在する遊離のヌクレオチド(ヌクレオ

チドプール)やDNA鎖の中で対合するヌクレオチドを攻撃することによって高頻度に生じることが知られている。主な酸化的塩基損傷には8-オキソ-デオキシGTP(8-oxo-dG)、チミングリコール、2-オキソ-デオキシATP(2-oxo-dATP)、2-ヒドロキシ-デオキシATP(2-OH-dATP)などがある(図2)。

酸化的塩基修飾によるDNAダメージの修復は、酸化プリンヌクレオシド三リン酸分解酵素によるヌクレオチドプールからの酸化ヌクレオチドの除去、ならびに塩基除去修復機構によるDNA中の酸化塩基の除去によって行なわれる。酸化プリンヌクレオシド三リン酸分解酵素であるMTH1やNTH1は、細胞質とミトコンドリアに存在し、ヌクレオチドプール中の酸化塩基を分解排除する。MTH1は2-oxo-dATP、2-OH-dATPおよび8-oxo-dGTPを分解し、NTH1はチミングリコールおよび5-OH-dCTPを主に分解することが知られている¹⁻³⁾。一方、塩基除去修復はDNA二重らせん中に存在する損傷塩基をそれぞれ特異的なDNAグリコシラーゼが認識し、N-グリコシド結合の切断によって取り除くことで始まる。次に脱塩基部位(APサイト)を認識する特異的なエンドヌクレアーゼ(APエンドヌクレアーゼ)がDNA鎖のホスホジエステル結合を切断し、これによって出来たギャップをDNAポリメラーゼβやDNAリガーゼIなどが埋めることで修復が完了する⁴⁾。興味深いことに、ヒト細胞に

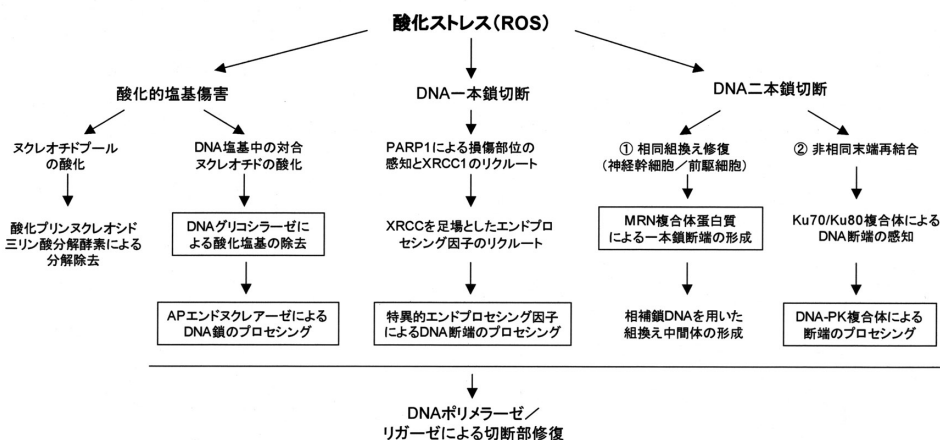


図1 脳神経系で見られる主な酸化的DNA傷害とその修復機構
DNAの酸化で生じる主なDNA傷害とその修復経路を示した。枠で囲った部分は、DNA断端の違いに応じた多様なプロセッシング因子が反応を担うステップ。

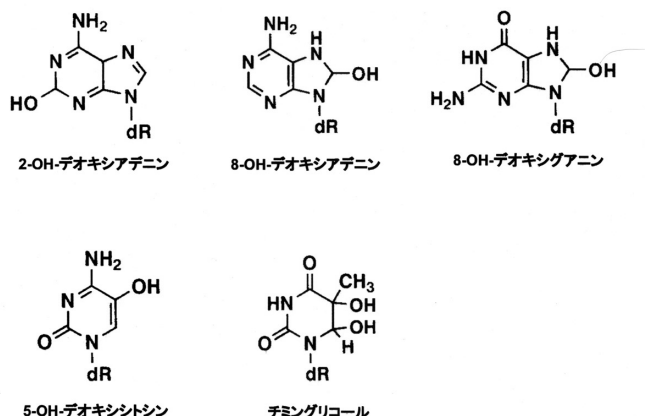


図2 酸化ストレスによって生じる主要なデオキシヌクレオチド

はDNA中のシトシンと対合する8-oxo-dGのみを認識するDNAグリコシラーゼOGG1が存在するが、OGG1は他のグリコシラーゼと比べ、脳神経組織で高い発現がみられることから、8-oxo-dGによる酸化的DNA傷害の蓄積が神経機能障害に深く関わる可能性が示唆されている⁵⁾。

2) 一本鎖DNA切断

一本鎖DNA切断 (SSB: DNA single-strand break) は、DNA二重らせんの一方がヌクレオチドの欠失あるいは5'-もしくは3'-末端が化学修飾を受けて切断されることで生じる⁶⁾。SSBは生体内で最も高頻度で生じるDNA傷害であり、一細胞あたり一日に数万個以上に及ぶと考えられている。SSBはROSによる直接の攻撃の他、不完全な塩基除去修復によっても生じる。ROSで生じたSSBの修復は、ポリADPリボースポリメラーゼ1 (PARP1) がSSBを感知する事によって始まる。PARP1は、一本鎖切断修復に必要な蛋白質複合体形成の重要な足場となるXRCC1をリクルートする。殆どのSSBにおいて、切断された一本鎖DNAの3'-水酸基や5'-リン酸基は何らかの化学修飾を受けているため、DNA鎖を正しくつなぎ合わせるにはこれを正常な末端に戻すための処理 (エンドプロセッシング) が必要となる。エンドプロセッシングは、SSBの修復過程の中で最も多様性に富む酵素化学反応であり、切断端の修飾の種類によって異なる蛋白因子がこれを担う。広く知られるPNKPやAPE1、DNAポリメラーゼβ (pol β) に加え、最近新たに眼球運動失

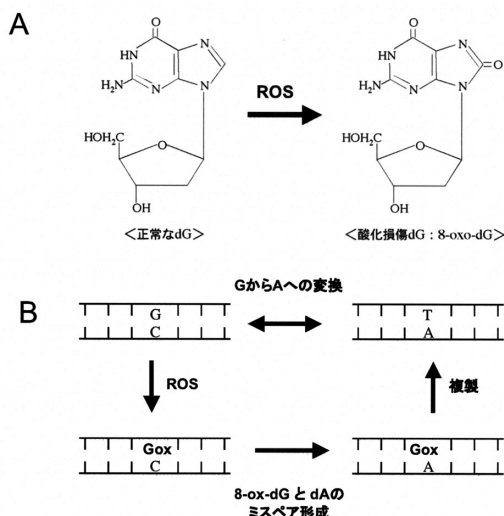


図3 8-oxo-dGの構造とGCからATへの塩基対変換 ROSによってデオキシグアニンの8位の炭素が酸化され、8-oxo-dGが生じる。DNA二重らせん中でグアニン残基が酸化されたまま修復されないと、DNA鎖の切断やG-CからA-Tへの塩基対変異が生じることとなる。

行と低アルブミン血症を伴う脊髄小脳失調症 (AOA) の責任遺伝子産物アプラタキシンなどが酸化的修飾を受けた5'-末端DNAに対するエンドプロセッシング因子であることが報告された^{7,8)}。エンドプロセッシング後、傷害を受けていないもう一方のDNA相補鎖を鋳型としてpol βやpol δ /

εが傷害部位を埋め、さらにDNAリガーゼIIIが間隙を再結合して修復が完了する。

3) 二本鎖DNA切断

DNA二重らせんの両方の鎖が同時に切断されてしまう二本鎖DNA切断 (DSB: DNA double-strand break) は、DNA傷害の中で最も重篤なものと考えられている⁹⁾。生体内では、複製、組換え、転写時に起こるDNAの構造変化に加え、ROSによる直接の攻撃、さらに上記の一本鎖DNA切断修復が不完全に行なわれることによって生じる。DNA二本鎖切断の修復には相同組換え (HR: homologous recombination) と非同源末端再結合 (NHEJ: Non-Homologous End-Joining) の二つの経路が知られている。HRは細胞周期のS期とG2期において同一の遺伝情報をコードする無傷の相同DNAを鋳型に用いる精度の高い修復機構である。これを行うことができるのは増殖細胞のみであるため、HRは哺乳類の脳では主に発達過程の神経幹細胞や神経前駆体細胞など

に限られる¹⁰⁾。HRはMRE11/RAD50/NBS1の3つの蛋白質からなる複合体 (MRN複合体) によってDNA二本鎖切断が感知されることによって始まる。さらに、これらの複合体のエンドヌクレアーゼ活性によって3'末端に50-100塩基からなる一本鎖突出断端がつけられた後、Rad51に代表されるRadファミリー蛋白質やRPAなどにより、相同DNAを鋳型とする組換え中間体 (ホリデー中間体) の形成および二本鎖DNAの結合・解離がおこなわれる。

一方、NHEJは相同な鋳型を必要とせず、傷害を受けたDNA二重鎖の末端同士を直接結合させる修復反応である¹¹⁾。NHEJは全ての細胞周期において行なうことができるため、非分裂細胞であるニューロンにとって最も主要なDSB修復経路と考えられている。NHEJはまずKu70、Ku80がヘテロダイマーをつくり、二本鎖切断部位を認識して開環構造にする。次にDNA-PKcsを損傷部位に引き寄せた後、さらにXRCC4-DNAリガーゼIVと結合することによってDNA末端同士を再

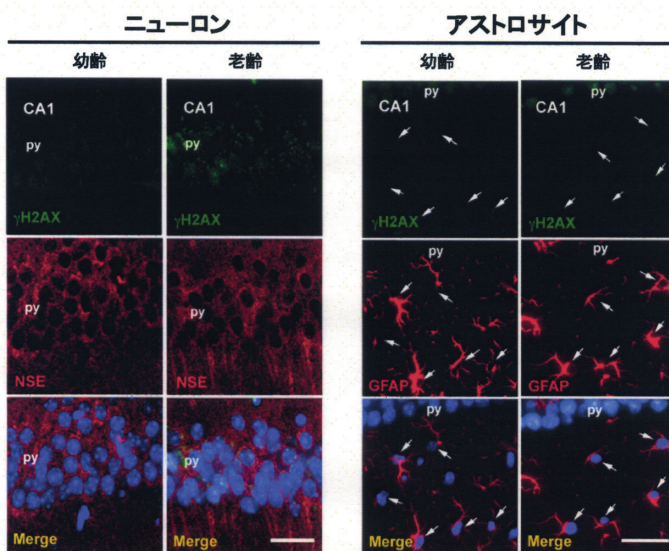


図4 老齢マウス脳で見られるDNA二重鎖切断マーカーの増加
 幼若および老齢マウス海馬をDNA二重鎖切断マーカーであるリン酸化ヒストン2AX (γ H2AX) 抗体 (緑) とニューロンのマーカーであるNeuron-Specific Enolase (NSE) 抗体 (赤) あるいはアストロサイトマーカーであるGFAP (赤) を用いて免疫染色を行った。老齢マウスニューロン核で γ H2AXの増加が観察される。矢印はアストロサイト核の位置。核の位置を明確にするためにDAPI (青) 染色の結果とMergeさせた (下段)。CA1: 海馬CA1領域、Py: 錐体細胞層。スケールは25 μ m。(文献13より改変引用)

結合する。

最近我々は、ハンチントン病や加齢脳のニューロンの核において、DNA修復の鍵分子として知られるHMGB1蛋白質の発現低下とDSBの顕著な増加がみられることを明らかにしている(図4)¹²⁻¹³⁾。ハンチントン病ではミトコンドリア機能障害を伴う酸化ストレスの増加が知られており¹⁴⁻¹⁶⁾、これらの結果は、脳神経系における酸化的DNA傷害として、塩基修飾やSSBだけでなく、DSBの蓄積が、加齢依存的な神経変性疾患や脳老化に深く関わることを示唆している。

Ⅲ. 酸化的DNA損傷修復遺伝子変異と遺伝性神経変性疾患

興味深いことに、DNA修復遺伝子の異常と関連したヒト疾患には、早期老化や発がんに加え、神経症状を特徴とするものが数多く存在する。このことは、DNA修復遺伝子が脳神経系の発達や機能維持に必須の役割を演じていること意味している。さらに最近、酸化的DNAダメージ修復遺伝子変異と直接リンクした遺伝性神経変性疾患が新たに同定され、脳神経系に優位性を持った酸化的DNA傷害およびその修復異常に起因した病態メカニズムに大きな関心が寄せられている(表1)。

1) 眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う脊髄小脳失調症

眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う脊髄小脳失調症(AOA: Ataxia with oculomotor apraxia)は、小脳萎縮と感覚運動失調を伴うヒト常染色体劣性遺伝子疾患である。これまでに2つのサブタイプ(AOA1ならびにAOA2)が知られており、いずれも酸化的DNA傷害で生じる一本鎖ならびに二本鎖DNA切断修復遺伝子の変異によって発症すると考えられている。

AOA1はヒト染色体9p13に位置するアプラタキシン(Aprataxin: APTX)遺伝子の変異によって発症し、日本における常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の中では最も頻度が高い^{7,8)}。幼少時(2-6歳)から発症する進行性の眼球運動失行と小脳失調を特徴とし、20~30歳代で末梢神経障害と低アルブミン血症が顕著となる。アプラタキシンは342アミノ酸残基からなるヌクレオチド加水分解酵素/トランスフェラーゼのヒスチジン三連構造(HIT)ファミリー蛋白質である。また、DNA修復タンパク質XRCC1およびXRCC4と結合し、一本鎖DNA切断修復に必要なDNAの5'末端に存在するAMPを取り除く活性を持つ⁹⁾(図5)。患者で見られる変異の大部分がHITドメインに限定されることや、アプラタキシンを欠損した神経系細胞ならびにAPTX欠損

表1 DNA修復遺伝子変異と関連した神経変性疾患

病名	原因遺伝子	神経症状
ヌクレオチド除去修復		
色素性乾皮症(XP)	<i>XPA, XPB, XPD, XPF, XPG</i>	小頭症、進行性神経変性
コケイン症候群(CS)	<i>XPB, XPD, XPG, CSA, CSB</i>	小頭症、進行性神経変性
硫黄欠乏性毛髪発育異常症(TTD)	<i>XPB, XPD, TFBS/TTD-A</i>	小頭症
二本鎖DNA切断修復		
毛細血管拡張性運動失調症(AT)	<i>ATM</i>	運動失調、進行性神経変性
ナイミーヘン症候群(NBS)	<i>NBS1</i>	小頭症
家族性小頭症1型(MCPH1)	<i>MCPH1/BRIT1</i>	小頭症
一本鎖DNA切断修復		
眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う脊髄小脳失調症1型(AOA1)	<i>APTX</i>	運動失調、進行性神経変性 眼球運動失行
眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う脊髄小脳失調症1型(AOA2)	<i>SETX</i>	運動失調、進行性神経変性 眼球運動失行
軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症(SCAN1)	<i>TDP-1</i>	運動失調、進行性神経変性 軸索型ニューロパチー

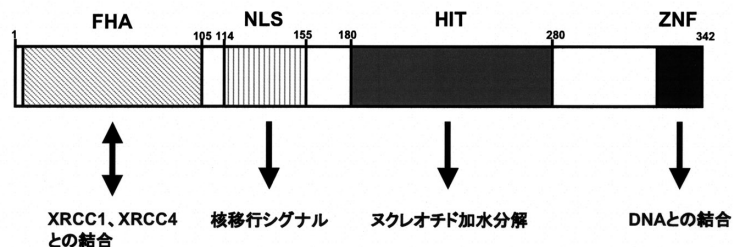


図5 アプラタキシンの構造
アプラタキシンには、核移行シグナル（NLS）の他、XRCC1やXRCC4との相互作用に関わるFHA（Forkhead associated）領域、ヌクレオチド加水分解酵素/トランスフェラーゼに保存されるHIT（Histidine triad）領域、DNAとの結合に関わるZNF（Zinc finger）領域が存在する。

マウス脳では一本鎖DNA切断の蓄積とそれらの修復活性の低下が観察されることから、AOA1の神経症状が一本鎖DNA修復異常によることが強く示唆されている。一方、AOA2はヒト染色体9q34に位置するセナタキシシン（Senataxin: SETX）遺伝子の変異が原因であり、遅発性（発症年齢10-22歳）の進行性眼球運動失行と小脳失調を特徴とする¹⁷⁾。また、セナタキシシンの変異は常染色体優性遺伝疾患である若年性筋萎縮性側索硬化症（ALS4）でも知られている¹⁸⁾。セナタキシシンは2,677アミノ酸残基からなり、C末端にDNA/RNAヘリカーゼIファミリー蛋白質に特徴的なモチーフ構造を持つ。また、酵母のSen1p蛋白質と高い相同性を持つことから、DNA修復やRNAプロセシングへの関与が示唆されている。また最近、AOA2患者から得た細胞を用い、セナタキシシンが酸化ストレスによって生じたDNA二本鎖切断修復に関与することが報告された¹⁹⁾。これらのことから、AOA2の原因が、AOA1同様、酸化ストレスによるDNAダメージ修復異常によることが示唆されるとともに、セナタキシシンが酸化ストレスによって生じるDNA二重鎖切断修復、もしくはそれらに関わる遺伝子の発現制御に関与すると考えられている。

2) 軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症
軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症（SCAN1: Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy-1）は、ヒト染色体14q31に位置するTDP-1（tyrosyl DNA phosphodiesterase 1）遺伝子

の変異によって生じる遅発性常染色体劣性遺伝子疾患である²⁰⁾。TDP-1はホスホリパーゼDスーパーファミリー蛋白質として神経系に高い発現を示し、トポイソメラーゼIのチロシン部位とDNAの3'末端リン酸基の間のホスホジエステル結合を加水分解する。この活性は、DNAの転写や複製の過程で生じたDNAの立体構造のゆがみを元に戻す際、トポイソメラーゼIによって作られたDNA一本鎖切断を修復するために必要となる。さらに最近、酸化ストレスで生じた一本鎖DNA切断の修復にTDP-1ならびにポリヌクレオチドキナーゼ（Pnk1）が必要であることが酵母を用いた実験で示された²¹⁾。また、TDP-1欠損マウスのニューロンでは、酸化ストレスのマーカーである8-oxo-dGの増加ならびにROSによるDNA一本鎖切断修復活性の低下が報告されている²²⁾。これらのことから、TDP-1がトポイソメラーゼIだけでなく、酸化的DNA損傷によるSSB修復にも重要であることが示唆されている。

3) 毛細血管拡張性運動失調症

毛細血管拡張性運動失調症（AT: Ataxia-telangiectasia）はヒト染色体11q22.3に位置するATM（Ataxia-telangiectasia mutated）遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝子疾患であり、生後1年頃から発症する進行性の眼球運動失行と小脳失調、言語障害などの神経症状を特徴とする¹⁰⁾。また、AOAやSCAN1とは異なり、AT患者では神経症状に加えて毛細血管拡張、免疫不全、さらに、患者の約10-15%で悪性リンパ腫を合併するな

ど、症候群の病状を示す。ATMは3,056アミノ酸残基からなり、C末端にPI3キナーゼ様の構造を持つセリン/スレオニンキナーゼをコードする。ATMはDNA二重鎖切断に応答して活性化し、DNA二重鎖切断修復経路の活性化、細胞周期チェックポイントやp53を介した細胞死誘導シグナルおよび遺伝子発現の制御に重要な役割を演じていることが知られている。ATMの脳神経系における働きについては、ATM遺伝子欠損マウスで酸化ストレスによるDNA傷害が小脳特異的に蓄積していることや、神経前駆細胞のDNA二重鎖切断傷害への感受性が見られなくことから、特に発達過程においてDNA二重鎖切断が蓄積したニューロンを選択的に取り除くゲートキーパーとして重要な役割を演じていると考えられている²³⁾。

IV. おわりに

酸化的DNA傷害を効率よく取り除くことは、恒常的な脳機能発現の維持にとって必要不可欠である。また、その異常が神経疾患や脳老化の直接の引き金となることが遺伝子レベルで明らかとなってきた。しかし現在でも、「なぜ上記遺伝性神経変性疾患の症状が特定の脳部位で強く見られるのか?」、「どの程度のDNA傷害の蓄積によって神経症状や細胞死が生じるのか?」、さらに、「脳神経系にドミナントなDNA修復遺伝子はどの程度存在するのか?」など重要な問題が明らかになっていない²⁴⁻²⁷⁾。今後、神経疾患に関わる新たなDNA修復遺伝子の同定に加え、脳神経組織を用いた様々なDNA傷害の検出・測定法の確立が、神経変性疾患や脳血管障害の病態把握や治療戦略を新たな側面から進める上でさらに重要なものになると予想される。

参考文献

- 1) Sakumi K, Furuichi M, Tsuzuki T, Kakuma T, Kawabata S, Maki H, Sekiguchi M: Cloning and expression of cDNA for a human enzyme that hydrolyzes 8-oxo-dGTP, a mutagenic substrate for DNA synthesis. *J. Biol. Chem.*, 268: 23524-23530, 1993
- 2) Sarker AH, Ikeda S, Nakano H, Terato H, Ide H, Imai K, Akiyama K, Tsutsui K, Bo Z, Kubo K, Yamamoto K, Yasui A, Yoshida MC, Seki S: Cloning and characterization of a mouse homologue (mNth11) of *Escherichia coli* endonuclease III. *J. Mol. Biol.*, 282: 761-774, 1998
- 3) Dizdaroglu M, Karahalil B, Sentürker S, Buckley TJ, Roldén-Arjona T: Excision of products of oxidative DNA base damage by human NTH1 protein. *Biochemistry*, 38: 243-246, 1999
- 4) Barnes DE, Lindahl T: Repair and genetic consequences of endogenous DNA base damage in mammalian cells. *Annu. Rev. Genet.*, 38: 445-476, 2004
- 5) Karahalil B, Hogue BA, de Souza-Pinto NC, Bohr VA: Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: tissue-specific variations. *FASEB J.*, 16: 1895-1902, 2002
- 6) Caldecott KW: Single-strand break repair and genetic disease. *Nat. Rev. Genet.*, 9: 619-931, 2008
- 7) Date H, Onodera O, Tanaka H, et al.: Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat. Genet.*, 29: 184-188, 2001
- 8) Moreira MC, Barbot C, Tachi N, et al.: The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat. Genet.*, 29: 189-193, 2001
- 9) van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R: Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat. Rev. Genet.*, 2: 196-206, 2001
- 10) McKinnon PJ: DNA repair deficiency and neurological disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10: 100-112, 2009
- 11) Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K: Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 4: 712-720, 2003
- 12) Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada YI, Watase K, Ishiura SI, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, Okazawa H: Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nature Cell Biol.*, 9: 402-414, 2007
- 13) Enokido Y, Yoshitake A, Ito H and Okazawa H: Age-dependent change of HMGB1 and DNA-double strand break accumulation in mouse brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 376: 128-133, 2008
- 14) Bogdanov MB, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante RJ, Beal MF: Increased oxidative damage to DNA in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J. Neurochem.*, 79: 1246-9, 2001
- 15) Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, McMurray CT: OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature*, 447: 447-452, 2007

- 16) Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Kraic D: Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell*, 127: 59-69, 2006
- 17) Moreira MC, Klur S, Watanabe M, et al.: Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat. Genet.*, 36: 225-227, 2004
- 18) Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, et al.: DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am. J. Hum. Genet.*, 74: 1128-1135, 2004
- 19) Suraweera A, Becherel OJ, Chen P, et al.: Senataxin, defective in ataxia oculomotor apraxia type 2, is involved in the defense against oxidative DNA damage. *J. Cell Biol.*, 177: 969-979, 2007
- 20) Takashima H, Boerkoel CF, John J, et al.: Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat. Genet.*, 32: 267-272, 2002
- 21) Ben Hassine S, Arcangioli B: Tdp1 protects against oxidative DNA damage in non-dividing fission yeast. *EMBO J.*, 28: 632-640, 2009
- 22) Katyal S, el-Khamisy SF, Russell HR, et al.: TDP1 facilitates chromosomal single-strand break repair in neurons and is neuroprotective in vivo. *EMBO J.*, 26: 4720-4731, 2007
- 23) Herzog KH, Chong MJ, Kapsetaki M, et al.: Requirement for Atm in ionizing radiation-induced cell death in the developing central nervous system. *Science*, 280: 1089-1091, 1998
- 24) Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW: DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*, 120: 497-512, 2005
- 25) Rass U, Ahel I, West SC: Defective DNA repair and neurodegenerative disease. *Cell*, 130: 991-1004, 2007
- 26) Lu T, Pan Y, Kao SY, Li C, Kohane I, Chan J, Yankner BA: Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, 429: 883-891, 2004
- 27) Lee CK, Weindruch R, Prolla TA: Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nat. Genet.*, 25: 294-297, 2000