

# 樹木はどうして長生きできるのか？～長寿命維持における DNA 修復の役割と植物の DNA 修復遺伝子コピー数の比較～

青柳 優太

九州大学大学院 システム生命科学府  
〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744

## How do trees live for a long time? ~ The role of DNA repair in longevity and comparing copy number variation in DNA repair genes across plants ~

Yuta Aoyagi

Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University,  
744 Motooka, Fukuoka, 819-0395, Japan

Keywords: Copy number variation of genes, DNA damage, DNA repair, Tree longevity

DOI: 10.24480/bsj-review.13c4.00234

### 1. はじめに

#### 1-1. 樹木の寿命：樹木はどうして長生きか？

生物の寿命は数日ほどと短いものから数十年や数百年、中には千年以上のものなど、非常に多様性がある。ここでは特に長寿の種に着目して、種の最長寿命を挙げてみよう。動物では、深海性のサメであるニシオンデンザメの最長寿命は 392 年と推定されており (Nielsen et al. 2016), ゾウガメの一種であるアルダブラゾウガメでは 152 年という記録がある (Castanet 1994)。そして、我々ヒトではフランス人女性のジャンヌ・カルマン氏の 122 年が最長とされている (Allard et al. 1998)。植物では、ナミブ砂漠に生息する裸子植物のウェルウィッチアは 1500 年以上生きるとされ (Herre 1961), 日本の長寿の樹木として有名な縄文杉は 2170 年生きていると推定されている (屋久杉自然館, <http://www.yakusugi-museum.com/>)。また、アメリカ西部の高地に生息しているイガゴヨウマツ (bristlecone pine) は、なんと 4713 年も生きていると推測されている個体もあり (Lanner and Connor 2001), 最も長く生きる樹木と考えられている。このように、動物に比べて植物、特に樹木は非常に長い寿命を持っていることがわかる。では、どうして樹木は非常に長い期間生き続けることができるのであろうか？

#### 1-2. 生物の寿命・老化に関する仮説

生物の老化や寿命に関しては、古くから様々な仮説が提案され検証が行われてきた (Hayflick 1985; Semsei 2000; Weinert and Timiras 2003; Jin 2010)。それらの仮説は「プログラム説 (programmed theory)」と「エラー説 (error theory)」に大別される。

プログラム説：生物の発生や成長が遺伝子によって制御されているように、生物の老化や寿命も遺伝的に決まっているとする説。プログラム説には以下のようなものがある。

- Disposable soma theory (Kirkwood 1977)：生物の老化が、成長や生殖への資源分配と体細胞を維持するための修復への資源分配の間のトレードオフに起因するというもの。

- Endocrine theory: 体内時計がホルモン分泌の制御を介して、老化の速度の制御に関わる。
- Limited number of proliferation (Hayflick 1965): ヒトの培養細胞が一定回数細胞分裂を行った後、細胞分裂が停止することが観測されている。このことから、細胞分裂の回数には制限があり、細胞分裂回数によって寿命が規定されているというもの。

エラー説: 内的要因や外的要因により生体に様々なエラー (DNA やタンパク質, 細胞小器官の損傷など) が生じ, エラーの蓄積が最終的に個体の老化につながるという説。エラー説には以下のようなものがある。

- Free radical theory (Gerschman et al. 1954; Harman 1956): スーパーオキシドなどのフリーラジカルが核酸やタンパク質などに損傷を与え, そうした損傷の蓄積が最終的に細胞や器官の機能低下をもたらすというもの。
- Cross-linking theory (Bjorksten 1942; Kohn 1978): 時間とともにタンパク質に架橋が生じ蓄積する。そのような異常なタンパク質の蓄積が細胞の機能低下をもたらし, 老化が進行するというもの。
- DNA damage/mutation accumulation theory (Failla 1958; Szilard 1959; Gensler and Bernstein 1981): DNA の損傷は突然変異の原因となり, 体細胞の DNA 損傷や突然変異の蓄積が遺伝子発現の異常や細胞の機能低下をもたらし, 老化が進行するというもの。

DNA は生物の遺伝情報を担う重要な因子であり, 交換可能な他の細胞構成要素と異なり, 細胞の寿命を通して安定に維持される必要がある。そのため, 老化に対する DNA の損傷や突然変異の影響が重要視されている (Lombard et al. 2005)。そこで本稿では, DNA 損傷や突然変異の蓄積に焦点を当て, 樹木がどのようにして長期間に渡って生存を維持しているのかについて議論したい。

### 1-3. 生物の老化や寿命と DNA 損傷・体細胞突然変異の蓄積

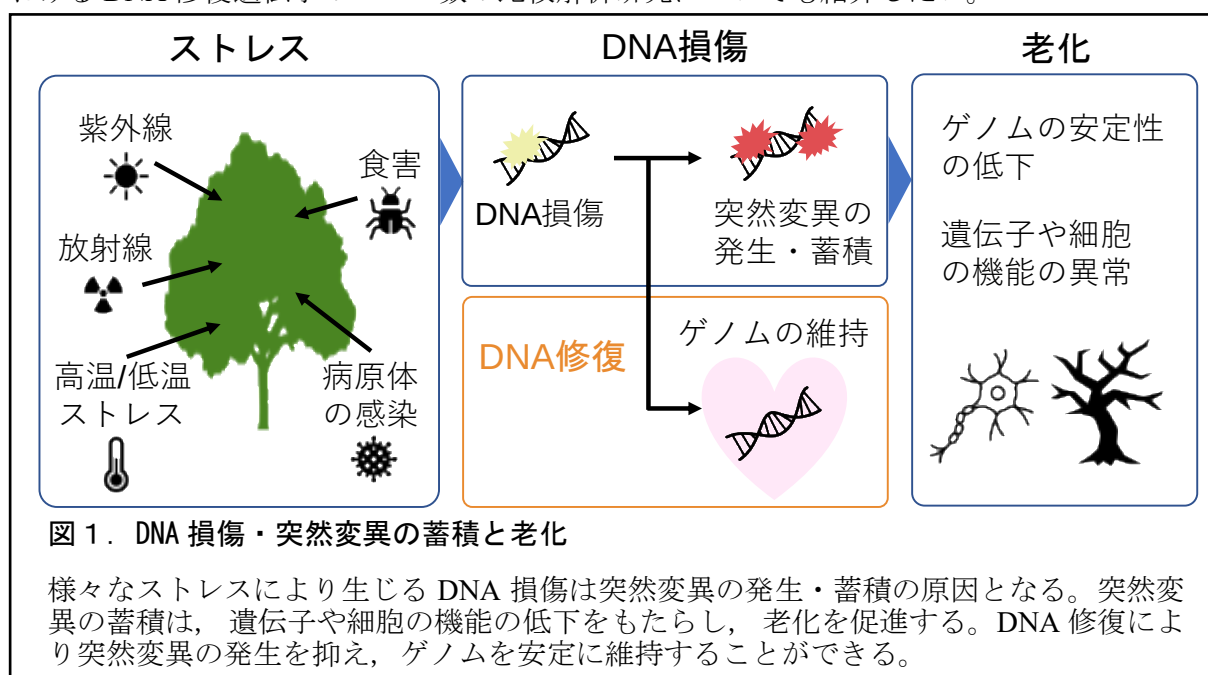
生物の老化が突然変異に起因するという考えは, はじめに Failla (1958) により出された。その後, Szilard (1959) などにより, 理論が発展, 拡張されてきた。DNA 損傷は突然変異の原因となることから, 現在では突然変異だけでなく DNA 損傷を含めたより広範な理論として扱われている (Freitas and de Magalhães 2011)。この老化の DNA 損傷・変異の蓄積理論では, 時間の経過や様々なストレスに起因する DNA 損傷や体細胞突然変異の蓄積が細胞の機能低下や恒常性の崩壊を引き起こし, それが老化の主な原因となっていると考えられている (図 1)。DNA 損傷や突然変異の多くは有害な影響を与えるものであり, DNA 損傷・突然変異の蓄積が, 遺伝子発現の異常や異常なタンパク質の産出といった遺伝子レベルの異常から, 秩序立った細胞分裂や分化の崩壊, 細胞の機能不全といった細胞・組織レベルの異常を引き起こし, 最終的に個体レベルで生存力の低下をもたらすと考えられる。

実際, これまでに哺乳類で加齢に伴い DNA 損傷や突然変異が蓄積することが示されている (Vijg 2000)。また, 早期老化や若年死を招く早老症様症候群と呼ばれる疾患の多くが, 突然変異の蓄積を抑制するのに重要な DNA 修復に関わる遺伝子の変異によって引き起こされることが明らかになっている (Hasty et al. 2003)。例えば, 日本人に発症例が多くみられ代表的な早老症の一つである Werner 症候群 (Werner syndrome) は, DNA の修復や複製, 組み換えな

どに関わる RecQ 型 DNA ヘリカーゼをコードする *WRN* 遺伝子の変異が原因であることがわかっている (Yu et al. 1996)。また、毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia) は運動失調と毛細血管拡張、細胞性免疫不全を呈する疾患であり、細胞周期チェックポイントや様々な DNA 損傷への応答に重要な役割を持つ *ATM* 遺伝子の機能喪失型変異が原因である (Savitsky et al. 1995)。このように、加齢に伴う DNA 損傷や突然変異の蓄積が観察されることや DNA 修復遺伝子の欠損が様々な早老症様症候群の原因となるという事実は、時間とともに蓄積する DNA 損傷や突然変異が生物の老化の原因となるという考えを支持している。

#### 1-4. 長寿を支えるしくみ: DNA 修復による変異の蓄積の抑制

DNA 損傷や突然変異の蓄積が老化の原因となることから、長寿の生物が長期間生存を維持するために、DNA 損傷や突然変異の発生と蓄積を抑えることが重要であると考えられる。本稿では、突然変異の発生・蓄積を抑制する上で重要な役割を果たしている DNA 修復に着目し、長寿命維持における役割について議論したい。これまで多くの研究が行われてきた動物、とりわけ哺乳類における DNA 修復と寿命の関係について紹介すると共に、筆者らが行った植物における DNA 修復遺伝子のコピー数の比較解析研究についても紹介したい。



## 2. DNA 修復と長寿

### 2-1. DNA 損傷の発生と修復

DNA の損傷は、放射線や紫外線のような外的ストレス、呼吸や光合成などの際に生じる活性酸素種や DNA 複製のエラーのような内的ストレスにより、日常的に発生している。DNA 損傷は一塩基レベルの小さな損傷から DNA の一本鎖や二本鎖の切断のような大きな損傷まで様々である。一日に発生する DNA 損傷の頻度は細胞の種類や個体のおかれている環境などにより異なるが、哺乳類の細胞では DNA の加水分解、酸化、メチル化による一塩基レベルの DNA 損傷が一細胞あたり一日 20,000 個ほど発生していると推定されている (Preston et al.

2010)。このような DNA 損傷による突然変異のリスクから自身のゲノムを守るために、生物は塩基除去修復、ヌクレオチド除去修復、ミスマッチ修復、相同組換え修復などの多様な DNA 修復系を備えている。長寿の生物は一生に DNA 損傷を引き起こす様々なストレスに数多く曝され続けることになるため、DNA 修復により突然変異の発生や蓄積を抑えることが長期間生存を維持する上で重要であると考えられる。また、DNA 修復の鍵となる反応経路やそれに関わるタンパク質をコードする遺伝子には、生物の幅広い系統において保存されているものが多く存在する (Eisen and Hanawalt 1999; Singh et al. 2010)。従って、寿命の異なる様々な生物において DNA 修復のはたらきを比較することで、生物の長寿命維持や寿命の進化における DNA 修復の役割を理解する手がかりが得られるであろう。

## 2-2. DNA 修復と寿命～動物～

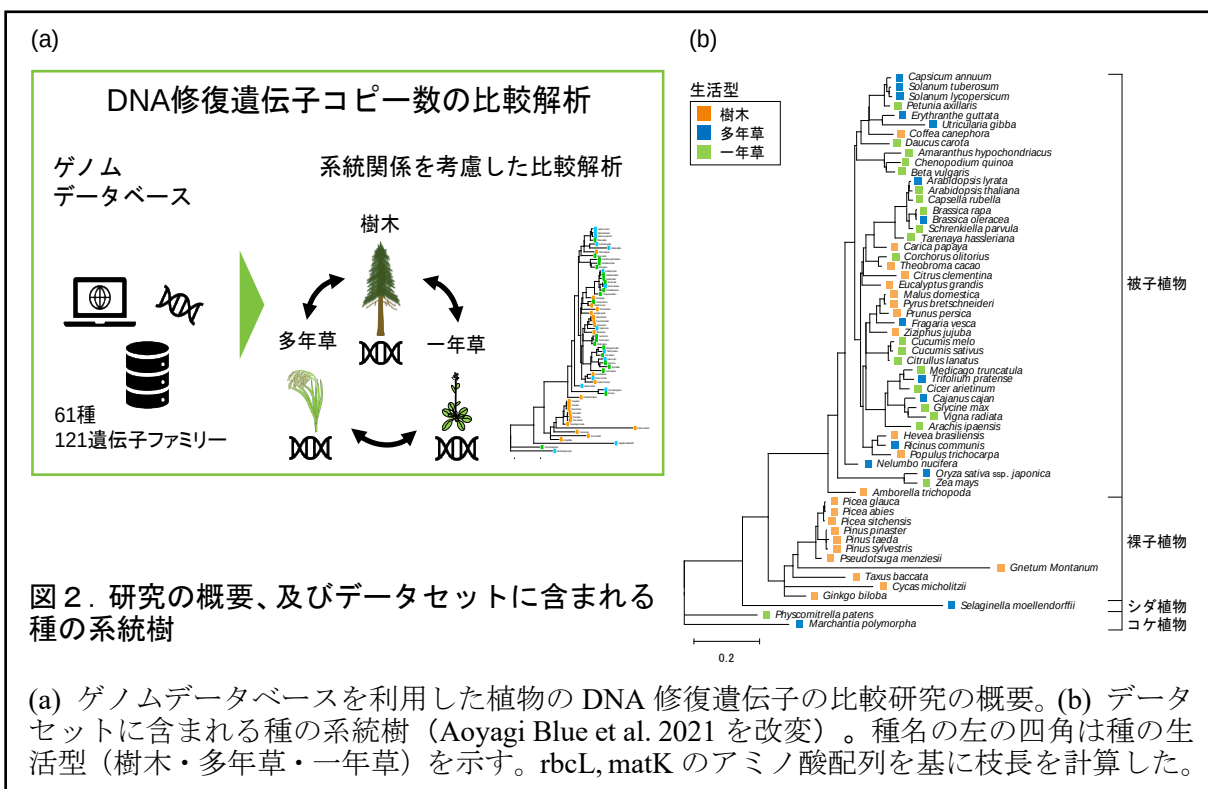
本稿の主役である植物の前に、寿命に関する研究が多数行われている動物、特に哺乳類における DNA 修復と寿命に関する研究を紹介したい。寿命に関わる要因や遺伝的基盤の研究は、ショウジョウバエや線虫などのモデル生物を用いた研究の他、ヒトの健康や寿命の理解や健康長寿を実現するための重要なモデルという観点から、ヒトと近縁で共通点も多い哺乳類を対象にした研究も多く行われている。例えば、マウスやカピバラ、ハダカデバネズミなどを含む 18 種の齧歯類を対象に、ヌクレオチド除去修復や DNA 二本鎖切断の修復の効率などを比較した研究では、長寿の齧歯類の種は DNA 二本鎖切断の修復の効率が高く、それには SIRT6 が関わっていることが示された (Tian et al. 2019)。また、61 種の脊椎動物のゲノム解析の結果、哺乳類の中でも身体が大きく最長寿命も 70 年ほどと長いアフリカゾウのゲノムには、ガン抑制遺伝子である TP53 のコピー数が 20 個と他の種よりも非常に多く存在するということがわかっている (Sulak et al. 2016)。このように、哺乳類では長寿の種において効率的な DNA 修復、そして DNA 修復やゲノムの安定性に関わる遺伝子のコピー数の増加が起きていることが明らかになってきている。

## 2-3. DNA 修復と寿命～植物～

哺乳類と同様に植物においても、樹木のような長寿の植物では効率的な DNA 修復や、DNA 修復やゲノムの安定性に関わる遺伝子のコピー数の増加などがみられるのであろうか？ここでは、筆者らが行った、樹木や多年草、一年草を含む様々な植物種の DNA 修復遺伝子のコピー数に着目した研究 (Aoyagi Blue et al. 2021) について紹介したい。

植物は一年草のように寿命が短いものから、1000 年以上生き続ける樹木のように寿命が長いものまで多様である。このような植物において DNA 修復と寿命の関係を明らかにすることは、長寿命を維持するメカニズムやその進化を理解する上で重要である。しかしながら、植物においては、哺乳類などの動物と比べると DNA 修復と寿命に関して様々な種を含む網羅的な比較解析は十分に行われておらず、未解明な部分が多いのが現状である。これは、多年生の草本や樹木は寿命が長く、特に樹木は体サイズも非常に大きくなることから、制御環境下での生育や実験が困難であることも原因であろう。そこで、著者らは DNA 修復遺伝子のコピー数に着目し、ゲノムデータベースを利用した解析を行った。遺伝子のコピー数は、進化の過程

で重複や欠失などを経ることで、増加したり減少したりしている。そして、重複による遺伝子のコピー数の増加は、遺伝子のコピーへの変異の蓄積などを経て新たな機能を持った遺伝子の創出や適応進化の機会をもたらす得る (Flagel and Wendel 2009)。様々な種における遺伝子のコピー数を比較するためには、様々な種のゲノムデータの解析が必要である。幸いなことに、近年のシーケンス技術の向上やゲノムデータベースの整備のおかげで、現在多くの生物のゲノムデータを利用し解析することが可能になっている。ゲノムデータを利用した解析では、特定の数種類の遺伝子だけでなく、多くの遺伝子を対象に網羅的な比較解析を行うことも可能である。著者らは、PLAZA (Proost et al. 2009; Van Bel et al. 2018; <https://bioinformatics.psb.ugent.be/plaza/>) という植物種のゲノムデータベースを利用し、被子植物 (45 種)、裸子植物 (11 種)、シダ植物 (1 種)、コケ植物 (2 種)、外群として藻類 (2 種) を含む 61 種の植物を対象に、DNA 修復に関わる 121 遺伝子ファミリーに含まれる遺伝子のコピー数を比較し、寿命が長い樹木においてコピー数が増加している DNA 修復遺伝子ファミリーの探索を行った (図 2)。



PLAZA データベースを用いて、121 の DNA 修復に関わる遺伝子ファミリーを選定し、61 種の植物ゲノムそれぞれに存在する、各遺伝子ファミリーに含まれる遺伝子のコピー数のデータを取得した。解析にあたり、種の総遺伝子数の違いを考慮し、種の総遺伝子数に対するコピー数の割合を標準化した値 (以下、“copy number ratio”と呼ぶ) を算出した。総遺伝子数は種によって異なっており、過去に全ゲノム重複や倍数化を経験した種は総遺伝子数が多く、同様に DNA 修復に関わる遺伝子のコピー数も多いと考えられるためである。また、藻類 2 種を除く 59 種をそれぞれ樹木、多年草、一年草のいずれかの生活型グループに分類した。シダ植物、コケ植物も生存期間に応じて多年草または一年草に含めた。そして、121 遺伝子ファミリーそ

れぞれにおいて、系統関係を考慮した解析により樹木、多年草、一年草間で copy number ratio を比較した。

その結果、121 遺伝子ファミリーのうち、Poly (ADP-ribose) polymerase (略称：PARP) をコードする遺伝子ファミリーにおいて、樹木は多年草、一年草どちらよりも copy number ratio が有意に高いことがわかった (図 3a)。特に、ベイマツ (*Pseudotsuga menziesii*) やヨーロッパアカマツ (*Pinus sylvestris*) といった最長寿命が 1000 年以上と非常に長いことが知られる樹木で PARP の copy number ratio が高いことがわかった (図 3b)。

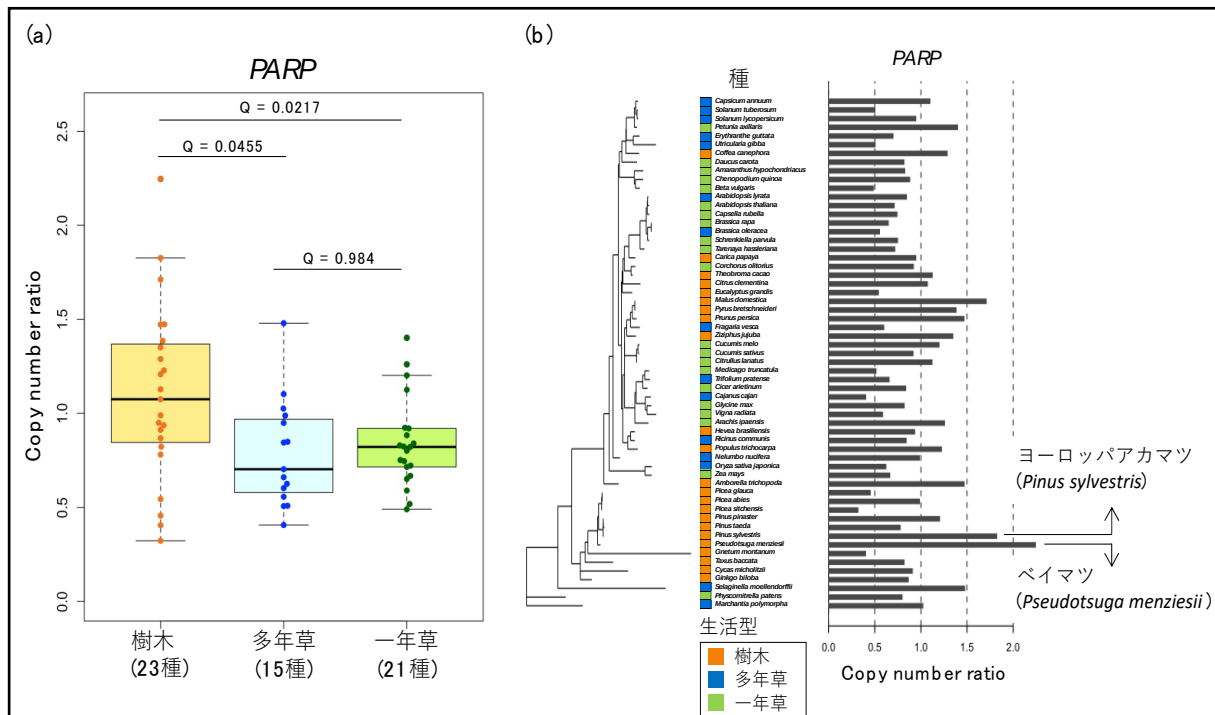


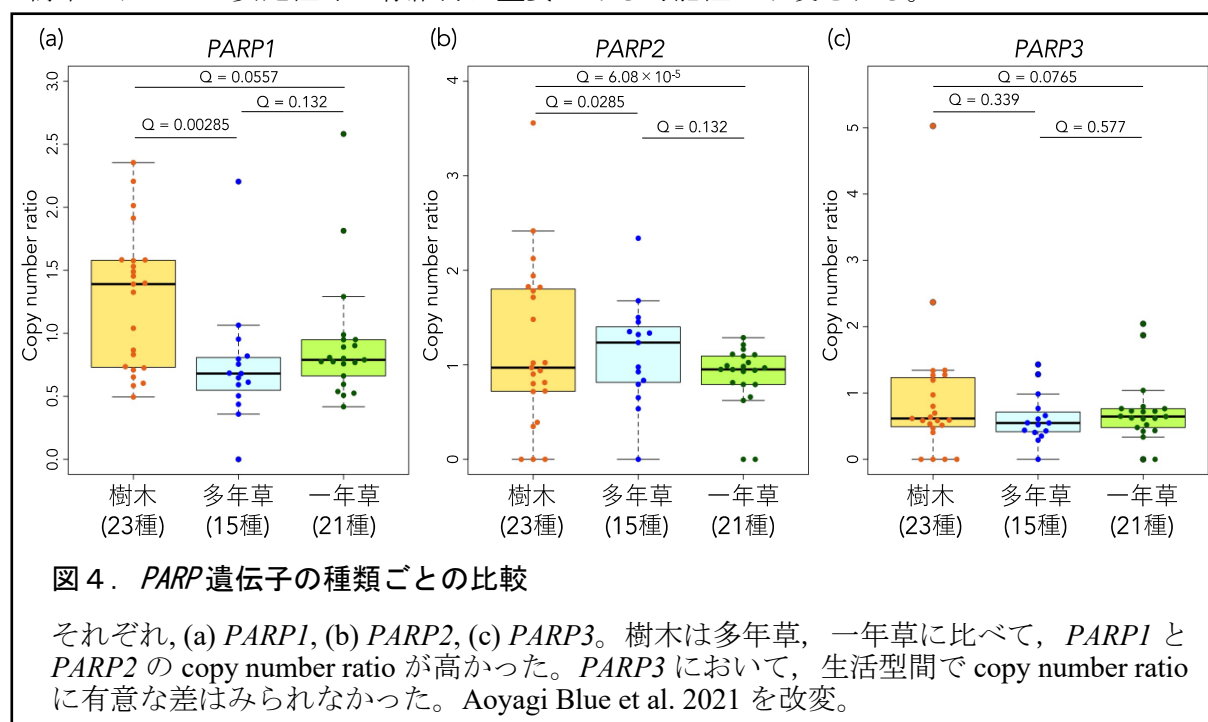
図 3. 樹木の種で copy number ratio が高い遺伝子ファミリー：PARP 遺伝子ファミリー

(a) 樹木、多年草、一年草の種における、PARP の copy number ratio の比較。(b) 種の系統関係と各種における PARP の copy number ratio。種名の左の四角は種の生活型 (樹木、多年草、一年草) を示す。Aoyagi Blue et al. 2021 を改変。

PARP は標的タンパク質への ADP-ribose 付加反応を触媒するタンパク質である。DNA 修復において、PARP は DNA の損傷部位に結合し PARP タンパク質自身や他の DNA 修復に関わるタンパク質に ADP-ribose を付加し、DNA 修復経路を活性化する (Rissel and Peiter 2019)。PARP 欠損変異体では、アルキル化剤や放射線などの変異原に対する感受性が高い (Masutani et al. 2000)。また、PARP 遺伝子は植物だけでなく動物や菌類、原生生物まで、真核生物の幅広い種に存在している (Citarelli et al. 2010) ことから、PARP が生物において重要な役割を担っていることが窺える。植物の PARP 遺伝子ファミリーに含まれる遺伝子は、配列の類似性を基に PARP1, PARP2, PARP3 の 3 つのグループに分けられる (Vainonen et al. 2016)。シロイヌナズナのゲノムには PARP1, PARP2, PARP3 がそれぞれ 1 つずつ存在する。シロイヌナズナにおける研究で、これら 3 種類の PARP 遺伝子の発現や機能に違いがあることが知られている。シロイヌナズナにおいて、PARP1 と PARP2 遺伝子は植物体全体で発現しているのに対し、PARP3 遺伝子の発現は発生中の種子でのみ高く、他では殆ど発現がみられない (Rissel



et al. 2014)。また、シロイヌナズナでは3種類のPARPのうち、PARP1、PARP2はDNA修復において主要な役割を担っている (Song et al. 2015; Gu et al. 2019) のに対し、DNA修復におけるPARP3のはたらきは限定的であることも明らかになっている (Gu et al. 2019)。こうしたことから、植物のPARPファミリーのうちPARP1やPARP2は、植物のDNA修復やゲノムの安定性においてより重要な役割を持っているのではないかと示唆される。では、樹木では3種類のPARPのうち、どのPARPのcopy number ratioが高いのであろうか。PLAZAデータベースの情報や遺伝子の配列の類似性を基にPARP遺伝子ファミリーに含まれる遺伝子をそれぞれ分類し、各PARPの種類において樹木、多年草、一年草間でcopy number ratioを比較した。その結果、PARP1とPARP2においては、樹木は多年草、一年草どちらよりもcopy number ratioが有意に高いことがわかった (図4a, b)。一方で、PARP3においては樹木、多年草、一年草間でcopy number ratioに有意な差はみられなかった (図4c)。先行研究の結果とも合わせて、PARPはDNA修復に重要な役割を持ち、植物のPARPファミリーの中でもPARP1とPARP2が樹木のゲノムの安定性や生存維持に重要である可能性が示唆される。



更にPARPはDNA修復以外の様々な機能にも関わっていることがわかっている。例えば、ヒトゲノムには17のPARP遺伝子が存在し、PARP1やPARP2はDNA修復などに関わる他、PARP5aやPARP5bはテロメアの制御、PARP13は抗ウイルス反応に関わることが知られている (Schreiber et al. 2006)。そして、植物のPARPはDNA修復だけでなく、植物の成長や防御にも関わることが示唆されている (Schulz et al. 2012)。シロイヌナズナにおいて阻害剤によってPARPタンパク質のはたらきを阻害すると、化学的防御などに関わるアスコルビン酸やアントシアニンの蓄積が低下する一方、ストレス耐性や成長が向上する (Schulz et al. 2012)。PARPの阻害によりストレス耐性や成長が向上するのは、PARPによるADP-ribose付加反応の基質であるNAD<sup>+</sup>の消費が減少することで、細胞死やエネルギーの消費が抑えられるためだと考えられている (De Block et al. 2005)。このような結果から、植物種間のPARPのはたら

きやコピー数の違いが植物の成長や防御の戦略の違いに影響を及ぼしているのではないかと、という新たな仮説が提起される。樹木では、寿命の長い樹木は成長速度が遅く、寿命の短い樹木は成長速度が速い傾向がある、というような成長の違いがみられる。そして、このような樹木における成長速度の違いをもたらす要因の一つには、成長と防御への資源やエネルギーの分配の違いがあると考えられている (Loehle 1988)。すなわち、寿命が長い樹木は化学的防御や物理的防御、力学的支持などにより多く資源やエネルギーを投資しているためにゆっくりと成長すると考えられる。もし *PARP* が植物の成長や防御においても重要な役割を担っているならば、*PARP* のコピー数が多い樹木は防御への投資が多く、遅い成長を示すのではないだろうか？ 著者らの研究では、*PARP* と樹木の成長速度の関係を調べるために、データセットに含まれている種のうち、樹高の成長速度のデータが得られた 11 種の樹種を対象に *PARP* の copy number ratio と成長速度の関係を調べた。その結果、*PARP* 遺伝子ファミリーの copy number ratio が高い種ほど成長速度が遅いという関係がみられた。また、各 *PARP* の種類別に解析したところ、*PARP1* では copy number ratio が高い種ほど成長速度が遅いという関係がみられたのに対し、*PARP2* や *PARP3* においては copy number ratio と成長速度の間に明確な関係性はみられなかった。*PARP*、特に *PARP1* が、長寿の樹木にみられる遅い成長と長寿命維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。今後、一年草のシロイヌナズナだけでなく多年生の植物も対象にした研究により、*PARP* のはたらきやコピー数の違いが植物の成長や防御の戦略の違いに関わっているか検証できると期待している。

著者らの研究では、ゲノムデータベースを利用した植物における DNA 修復遺伝子のコピー数の比較解析により、樹木の種では Poly (ADP-ribose) polymerase (*PARP*) 遺伝子ファミリーに含まれる遺伝子のコピー数が一年草や多年草に比べて多いことを明らかにした。*PARP* は DNA 修復だけでなく、成長や防御にも関わっており、*PARP* 遺伝子のコピー数の増加は樹木において重要な働きを持つと示唆される (図 5)。そして、興味深いことに、ヒトやマウス、ウマなど 13 種の哺乳類を対象にした研究で、最長寿命が長い種ほど *PARP* のはたらきが高いという関係性が示されている (Grube and Bürkle 1992)。著者らの研究の結果とも合わせて、*PARP* は動物においても植物においても長寿に重要な役割を果たしていることが示唆される。今後、モデル植物である一年草のシロイヌナズナの他、多年生の植物を対象にした表現型や生理学的機能の解析の他、野外に生育している長寿の樹木などを対象にしたフィールドトランスクリプトーム解析などにより、*PARP* が長期間のゲノム

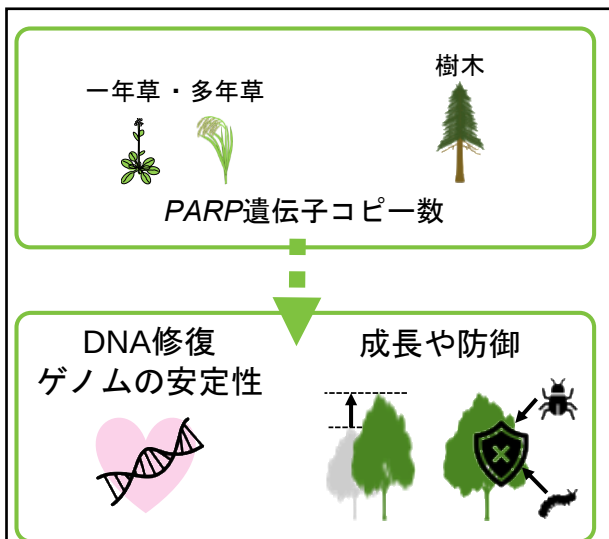


図 5. 研究のまとめ

樹木の種では一年草や多年草の種と比べて、Poly(ADP-ribose) polymerase (*PARP*) 遺伝子ファミリーに含まれる遺伝子コピー数が多いことがわかった。*PARP* は DNA 修復によるゲノムの安定性の維持や植物の成長、防御を通して、樹木が長期間生存を維持するのに重要な役割を果たしていると示唆される。



の安定性や植物の成長と防御,そして長寿命維持にどのように貢献しているのかを明らかにすることで,植物の寿命と DNA 修復の関係の理解が進むことと期待している。

### 3. 本稿のまとめと展望

本稿では,どうして長寿の生物が長期間生存を維持できているかという問いに対して,様々なストレスによって生じる DNA 損傷の修復に着目し,哺乳類と植物の DNA 修復と寿命の関係の研究例を紹介した。動物と植物では,身体の構造や生活史,繁殖様式などにおいて多くの差異がある。しかしながら,DNA の損傷発生や DNA 修復のメカニズム,それらに関わる遺伝的基盤の大部分は動物,植物を含めた生物に共通したものである。DNA 修復と寿命の関係を理解することで,生物の長寿や寿命の進化の理解につながるものと考えている。また,DNA 修復やゲノムの安定性の維持には, DNA メチル化やクロマチン構造制御などのエピジェネティックな制御も重要な役割を果たしていることが明らかになっている (Kim 2019)。そして,遺伝子発現制御やゲノムの安定性の維持における重要性から,近年ではモデル生物を中心にエピジェネティックな制御と生物の老化や寿命の関係を明らかにする研究が盛んに行われている。筆者らは, DNA 修復遺伝子に加えて,植物を対象にエピジェネティックな制御に関わる遺伝子のコピー数の比較解析も行っており (Aoyagi Blue and Satake, under review), 樹木の長寿命維持における DNA 修復とエピジェネティックな制御の役割を理解したいと考えている。

### 謝辞

本稿を執筆するにあたり,九州大学理学院の佐竹暁子氏,九州大学大学院システム生命科学府の富本創氏とは多くの議論を重ね,多くの貴重な助言を頂きました。この場を借りて感謝申し上げます。加えて,本稿の執筆の機会を与えて下さったオーガナイザーの皆様,及び日本植物学会,電子出版物編集委員の皆様には深く感謝いたします。本稿で紹介した著者らの研究 (Aoyagi Blue et al. 2021) は,科研費 (17H06478) の助成を受けて行われました。

### 引用文献

- Aoyagi Blue Y, Kusumi J, Satake A (2021) Copy number analyses of DNA repair genes reveal the role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in tree longevity. *iScience* 24(7):102779. doi: 10.1016/j.isci.2021.102779
- Allard M, Lèbre V, Robine JM, Calment J (1998) *Jeanne Calment: from Van Gogh's Time to ours, 122 Extraordinary Years*. N Y: W H Freeman
- Bjorksten J (1942) Chemistry of duplication. *Chem. Industries*, 49, pp. 2
- Castanet J (1994) Age estimation and longevity in reptiles. *Gerontology* 40(2–4):174–192. doi: 10.1159/000213586
- Citarelli M, Teotia S, Lamb RS (2010) Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol* 10(1):1–26. doi: 10.1186/1471-2148-10-308
- De Block M, Verduyn C, De Brouwer D, Cornelissen M (2005) Poly(ADP-ribose) polymerase in plants affects energy homeostasis, cell death and stress tolerance. *Plant J* 41(1):95–106. doi: 10.1111/j.1365-3113.2004.02277.x

- Eisen JA, Hanawalt PC (1999) A phylogenomic study of DNA repair genes, proteins, and processes. In *Mutat Res* 435(3):171-213. doi: 10.1016/S0921-8777(99)00050-6
- Failla G (1958) THE AGING PROCESS AND CANCEROGENESIS. *Ann N Y Acad Sci* 71:1124-1140. doi: 10.1111/j.1749-6632.1958.tb54674.x
- Flagel LE, Wendel JF (2009) Gene duplication and evolutionary novelty in plants. *New Phytol* 183(3):557–564. doi: 10.1111/j.1469-8137.2009.02923.x
- Freitas AA, de Magalhães JP (2011) A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutat Res* 728(1–2):12–22. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.05.001
- Gensler HL, Bernstein H (1981) DNA damage as the primary cause of aging. *Q Rev Biol* 56(3):279-303. doi: 10.1086/412317.
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO (1954) Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common. *Science* 119(3097):623–626. doi: 10.1126/science.119.3097.623
- Grube K, Bürkle A (1992) Poly(ADP-ribose) polymerase activity in mononuclear leukocytes of 13 mammalian species correlates with species-specific life span. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(24):11759–11763. doi: 10.1073/pnas.89.24.11759
- Gu Z, Pan W, Chen W, Lian Q, Wu Q, Lv Z, Cheng X, Ge X (2019) New perspectives on the plant PARP family: *Arabidopsis* PARP3 is inactive, and PARP1 exhibits predominant poly (ADP-ribose) polymerase activity in response to DNA damage. *BMC Plant Biol* 19(1):1–18. doi: 10.1186/s12870-019-1958-9
- Harman D (1956) AGING: A THEORY BASED ON FREE RADICAL AND RADIATION CHEMISTRY. *J Gerontol.* 11(3):298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
- Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J, Van Steeg H, Vijg J (2003) Aging and genome maintenance: Lessons from the mouse? *Science* 299(5611):1355–1359. doi: 10.1126/science.1079161
- Hayflick L (1965) The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 37(3):614–636. doi: 10.1016/0014-4827(65)90211-9
- Hayflick L (1985) Theories of Biological Aging. *Exp Gerontol* 20(3-4):145–159. doi: 10.1016/0531-5565(85)90032-4
- Herre H (1961) The age of *Welwitschia bainesii* (Hook. f) Cearr.: C14 research. *S Afr J Bot* 27:139–140.
- Jin K (2010) Modern biological theories of aging. *Aging Dis* 1(2):72–74. doi: 10.1093/jn/119.6.952
- Kim JH (2019). Chromatin remodeling and epigenetic regulation in plant DNA damage repair. *Int J Mol Sci* 20(17). doi: 10.3390/ijms20174093
- Kirkwood T (1977) Evolution of ageing. *Nature* 270(5635):301–304. doi: 10.1038/270301a0
- Kohn RR (1978). *Principals of mammalian aging*. 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Lanner RM, Connor KF (2001) Does bristlecone pine senesce? *Exp Gerontol* 36(4–6):675–685. doi: 10.1016/S0531-5565(00)00234-5
- Loehle C (1988) Tree life history strategies: the role of defenses. *Can J For Res* 18(2):209–222. doi: 10.1139/x88-032

- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW (2005) DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 120(4):497–512. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.028
- Masutani M, Nozaki T, Nakamoto K, Nakagama H, Suzuki H, Kusuoka O, Tsutsumi M, Sugimura T (2000) The response of Parp knockout mice against DNA damaging agents. *Mutat Res* 462(2–3):159–166. doi: 10.1016/S1383-5742(00)00033-8
- Nielsen J, Hedeholm RB, Heinemeier J, Bushnell PG, Christiansen JS, Olsen J, Ramsey CB, Brill RW, Simon M, Steffensen KF, et al. (2016) Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*). *Science* 353(6300):702–704. doi: 10.1126/science.aaf1703
- PLAZA. <https://bioinformatics.psb.ugent.be/plaza/>
- Preston BD, Albertson TM, Herr AJ (2010) DNA replication fidelity and cancer. *Semin Cancer Biol* 20(5):281–293. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.10.009
- Proost S, van Bel M, Sterck L, Billiau K, van Parys T, van de Peer Y, Vandepoele K (2009) PLAZA: A comparative genomics resource to study gene and genome evolution in plants. *Plant Cell* 21(12):3718–3731. doi: 10.1105/tpc.109.071506
- Rissel D, Losch J, Peiter E (2014) The nuclear protein Poly(ADP-ribose) polymerase 3 (AtPARP3) is required for seed storability in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Biol* 16(6):1058–1064. doi: 10.1111/plb.12167
- Rissel D, Peiter E (2019) Poly(ADP-ribose) polymerases in plants and their human counterparts: Parallels and peculiarities. *Int J Mol Sci* 20(7):1–29. doi: 10.3390/ijms20071638
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, et al. (1995) A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268(5218):1749–1753. doi: 10.1126/science.7792600
- Schreiber V, Dantzer F, Amé JC, De Murcia G (2006) Poly(ADP-ribose): Novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7(7):517–528. doi: 10.1038/nrm1963
- Schulz P, Neukermans J, van der Kelen K, Mühlenbock P, van Breusegem F, Noctor G, Teige M, Metzlauff M, Hannah MA (2012) Chemical PARP inhibition enhances growth of arabidopsis and reduces anthocyanin accumulation and the activation of stress protective mechanisms. *PLoS One* 7(5). doi: 10.1371/journal.pone.0037287
- Semsei I (2000) On the nature of aging. *Mech Ageing Dev* 117(1–3):93–108. doi: 10.1016/S0047-6374(00)00147-0
- Singh SK, Roy S, Choudhury SR, Sengupta DN (2010) DNA repair and recombination in higher plants: Insights from comparative genomics of arabidopsis and rice. *BMC Genomics* 11(1). doi: 10.1186/1471-2164-11-443
- Sulak M, Fong L, Mika K, Chigurupati S, Yon L, Mongan NP, Emes RD, Lynch VJ (2016) *TP53* copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *ELife* 5:1–30. doi: 10.7554/eLife.11994

- Song J, Keppler BD, Wise RR, Bent AF (2015) PARP2 Is the Predominant Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Arabidopsis DNA Damage and Immune Responses. *PLoS Genet* 11(5):1–24. doi: 10.1371/journal.pgen.1005200
- Szilard L (1959) ON THE NATURE OF THE AGING PROCESS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 45(1):30–45. doi: 10.1073/pnas.45.1.30
- Tian X, Firсанov D, Zhang Z, Cheng Y, Luo L, Tomblin G, Tan R, Simon M, Henderson S, Steffan J, et al. (2019) SIRT6 Is Responsible for More Efficient DNA Double-Strand Break Repair in Long-Lived Species. *Cell* 177(3):622–638.e22. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.043
- Vainonen JP, Shapiguzov A, Vaattovaara A, Kangasjärvi J (2016) Plant PARPs, PARGs and PARP-like Proteins. *Curr Protein Pept Sci* 17(7):713–723. doi: 10.2174/1389203717666160419144721
- Van Bel M, Diels T, Vancaester E, Kreft L, Botzki A, Van De Peer Y, Coppens F, Vandepoele K (2018) PLAZA 4.0: An integrative resource for functional, evolutionary and comparative plant genomics. *Nucleic Acids Res* 46(D1):D1190–D1196. doi: 10.1093/nar/gkx1002
- Vijg J (2000) Somatic mutations and aging: a re-evaluation. *Mutat Res* 447(1):117–135. doi: 10.1016/S0027-5107(99)00202-X
- Weinert BT, Timiras PS (2003) Theories of aging. *J Appl Physiol* 95(4):1706–1716. doi: 10.1152/japplphysiol.00288.2003
- 屋久杉自然館. <http://www.yakusugi-museum.com/>
- Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, Matthews S, Nakura J, Miki T, Ouais S, et al. (1996). Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272(5259):258–262. doi: 10.1126/science.272.5259.258