

—総説—

## ニューロンのゲノムの多様性

井之口 文月<sup>1,2)</sup>、 勝山 裕<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 解剖学講座 神経形態学部門

2) 聖泉大学 看護学部 基礎看護学領域

**抄録:** 組織の再生が極めて限定的な脳では、胎生期から出生後の早い時期にかけて産生された1つ1つのニューロンは個体の生涯を通じて神経ネットワークの中で機能し続ける。脳は膨大かつ多様なニューロンから成っており、一つとして同じ形態や機能を持つニューロンは存在しない。ニューロンではゲノムにも多様性が報告されてきた。染色体数の異常とゲノム DNA 配列の突然変異に加え、ニューロンの多様性を作るためのゲノムの積極的な再構成もある。発生期にゲノム異常を持ったニューロンが多く生じるが、それ以降にもニューロンのゲノムは常に不安定な状態にある。そのため脳内でニューロンがゲノムの観点からモザイク状であることは一般的である。複雑な脳機能を担うニューロンにとってゲノムの多様性は重要であり、ヒトでは個性などを生じる原因と考えられる。一方で脳の発生やニューロンの機能に関わる遺伝子に起こる *de novo* 変異が神経発達障害や神経変性症に関与していることが示唆されている。脳では少数もしくは1集団のニューロンに起こる *de novo* 変異でもネットワーク全体の機能に影響を与える可能性があり、近年では脳に起こる *de novo* 変異と神経発達障害の関連が大規模なゲノム解析によって調査されている。個々のニューロンに起きるゲノム変異の広汎な調査によって、神経発達障害や神経変性症の孤発性発症の原因が明らかになることが期待される。

**キーワード:** ニューロン、ゲノム、脳のモザイク性、神経発達障害、神経変性症

### 1. ニューロンのゲノムの特殊性

多くの臓器や組織では損傷が起きた場合に幹細胞から新たな細胞が供給されるが、中枢神経系を構成するニューロンは代わりがきかないという点で特殊である。心筋細胞や膵臓β細胞など再生能力が極めて限られている細胞は他にも存在するが、最近の研究ではこれらの細胞を内在的に再生する方法が報告されている。しかし、成体の脳におけるニューロン新生は極めて限定的であり、成熟した健康な脳のほとんどの領域では新たなニューロンの供給はなく、個々のニューロンはそれぞれにユニークな形態と機能を持つため、他のニューロンによって代替することが不可能である。脳の発生過程で胎生期に産生されたニューロンはヒトの生涯にわたって維持され、脳機能を担う。脳は頭蓋骨によって守られてはいるものの放射線や血液脳関門を通過するような化学物質に対しての脆弱性をもっている。ニューロンは全身が消費する酸素の20%、グルコースの25%を消費すると計算され<sup>[1]</sup>、エネルギーを多く要

求する細胞であり、その代謝産物も DNA にダメージを与えうる<sup>[2]</sup>。例えば、ミトコンドリアが酸素やグルコースを代謝して ATP を合成すると、その副産物として、活性酸素、活性窒素、脂質過酸化反応産物が生じ、これらは DNA に極めて有害である。実際、1つの細胞が1日に受ける DNA 損傷は1万から10万と計算されている<sup>[3-4]</sup>。一方で、脳は他の臓器と比べて、構成する細胞の多様性が膨大であり、多種多様なニューロンの存在が脳の複雑な機能を担っていると考えられている。複雑に突起を伸ばし、多様な神経接続を持つという意味で、脳の中には1つとして同じニューロンは存在しない。また電気的活動や遺伝子発現でもニューロンの多様性は示される。

細胞の形態や機能に加え、ニューロンにはゲノムの多様性が報告されている。発生過程では劇的な速さで脳(特に大脳皮質)を構成するニューロンが産生されており、それはヒトの場合に1分間に約10-30万個と計算されている<sup>[5-8]</sup>。そのためこの発生段階でニューロン

のゲノム DNA に変異が起こっている。ニューロンの DNA の保存性についてはクローンマウス作成実験で調べられている。正常なクローンマウスを得るためには移植した核のゲノムが分化全能性を保持していることが必須となる。そのため実験によって得られるクローンマウスの成績によって実験に用いた核の性質を評価することができる。除核した卵細胞に細胞周期の G0 期にある培養細胞の核を移植することでクローンマウスを作成することができる。そこでマウスの成体の中で G0 期にあることが知られている体細胞であるセルトリ細胞、卵丘細胞、ニューロンの核を除核した卵細胞にそれぞれ移植すると、セルトリ細胞、卵丘細胞由来の核の移植によってクローンマウスを作ることにはできるが、ニューロン由来の核の移植ではクローンマウスは生まれてこない<sup>[9]</sup>。さらにニューロンの分化過程での各段階の細胞から核を卵細胞に移植すると、細胞分化が進むほどクローンマウスが得られる確率が低下し、胎児期の脳皮質ニューロンの核移植による実験ではほとんどのクローンマウスが胚性致死であり、クローン胚の発生初期に神経管形成異常があることが報告されている<sup>[10]</sup>。以上のクローンマウス作成実験の結果はニューロンのゲノムに正常な発生が不可能になる何らかの変異が生じていることを示している。ついで、嗅球の僧帽細胞と房飾細胞から核移植によってクローンマウスを作成できることが報告された<sup>[11]</sup>。これら嗅球ニューロンは脳の発生過程で、特に早い時期に分化する。この実験によって作成されたマウスのゲノム配列を決定することで、このマウスが由来したニューロンにどのようなゲノム変異が生じているかを調べると、ゲノム再配置やトランスポゾンなどによる移動性 DNA 配列の挿入が起こっていなかった。一方で、単一塩基変異は他の研究結果<sup>[12]</sup>と同様に(他の細胞種と異なる)ニューロンに特徴的な進化的に保存された領域で頻発していた。これらの変異は、元となった神経幹細胞がニューロンに分化する前に行った細胞分裂によるのではなく、ニューロンに分化したのちに生じていると考えられている<sup>[11]</sup>。しかし、この実験では核移植によってマウスが得られる過程で、正常な発生に悪影響を与えるようなゲノム変異を持つ核が実験結果からは除かれている可能性が高い。

つまり脳の発生初期の神経幹細胞からのニューロン産生過程でゲノムに変異が生じる可能性が高いばかりでなく、特定の種類のニューロンに分化する過程や神経活動などでもニューロンに固有の変異が生じる可能性があり、ニューロンのゲノム多様性が生じる。

## 2. ニューロンに起こるゲノム変異

大脳皮質ニューロンの染色体を調べると、33.2%の細胞では染色体数の増減といった異数性(aneploid)が起こっていることが報告されている<sup>[13]</sup>。同様に 8 週齢以上の成熟したマウスの大脳皮質ニューロンもしくは

小脳 Purkinje 細胞の核を卵細胞に移植することで核型を確認すると、いずれのニューロンの場合でも 6 割の核に染色体異常が観察された<sup>[14]</sup>。ヒトの脳についての研究では、21 番染色体に注目して調べた場合に 2 歳児の大脳皮質のサンプルで 3.2%、15 歳のサンプルで 3.8%、35 歳、48 歳といった中年のサンプルで 3.6%、77 歳、86 歳といった高齢者のサンプルで 4.8%、5.2% といった異数性が検出されている<sup>[15]</sup>。同様な染色体異数性はマウスとヒトの小脳でも報告されている<sup>[16]</sup>。このようなニューロンで報告されている染色体の不安定性や染色体のモザイク性は腫瘍細胞に匹敵する<sup>[17]</sup>。染色体異数性に加えて、胚期の脳の細胞には 1 メガ塩基以下の複数のコピー数多型(copy number variation)が報告されている<sup>[18]</sup>。ヒトの iPS 細胞から分化した 24 個のニューロンのゲノムを調べた結果、7 個のニューロンでは染色体の増加があり、4 個で染色体の減少があり、12 個ではコピー数多型(CNV)がみとめられた。CNV は 12 個のニューロンでそれぞれにユニークであったことから、これらはクローンや培養内で同じ細胞系譜から由来しているとは考えられず、それぞれの CNV はニューロンが由来した線維芽細胞よりも著しく多かった<sup>[19]</sup>。死後脳の前頭葉から採取した個々のニューロンでゲノム配列を調べると、110 個のニューロンのうち 45 個で 2.9 から 75 メガ塩基の 1 つ以上の CNV が検出された。染色体内での小さなゲノム配列の欠損は調べた 3 人の脳で頻繁に見られた<sup>[19]</sup>。ヒトの白血球と小脳ニューロン、大脳皮質前頭葉ニューロンの DNA 量を比較すると、前頭葉ニューロンで約 250 メガ塩基(ヒトゲノムの約 4%)DNA 量が増えており、増加量は個体によって異なっていた<sup>[20]</sup>。染色体異数性の観察では染色体が減少する例が多いことから<sup>[13, 21-22]</sup>、大脳皮質前頭葉ニューロンでの DNA 量の増加は染色体異数性以外に大きな原因があると考えられる。この原因の 1 つとしてレトロトランスポゾンがある。レトロトランスポゾンはゲノム中に普遍的に分布しており、ヒトゲノムの約半分がレトロトランスポゾンに由来するといわれているが、その多くはトランスポゾンとしての活性は失われている。ゲノム中の活性を持つレトロトランスポゾン配列は RNA に転写され、逆転写酵素によって複製 DNA を作り、由来とは異なるゲノム中に取り込まれる。レトロトランスポゾンのなかで特に LINE-1 (L1)はヒトの発生過程でゲノムのモザイク性に関わっている<sup>[23]</sup>。小脳ニューロンと前頭葉ニューロンのゲノムでは白血球のゲノムに比べて L1 リピート配列が顕著に増加しており<sup>[20]</sup>、ニューロン産生時の高いトランスポゾン活性が指摘されている<sup>[24]</sup>。L1 配列の脳を含む様々な臓器での発現は個体によって異なっており<sup>[25]</sup>、L1 レトロポゾンがゲノム DNA 量の変化に重要な働きをしているかもしれない<sup>[26]</sup>。

胎生期の後期の脳では全体の 30 から 70%の細胞減少が起こっており<sup>[27]</sup>、その結果、出生後の脳では染色

体異数性やコピー数多型をもったニューロンは 10% 程度にまで減少する<sup>[18-19]</sup>。先に述べたような、発生過程での脳を構成する細胞のゲノムを調べた研究結果から、ゲノムの不安定性を抱えるような劇的な細胞増加とその後の減少は大脳皮質を構成する膨大な数のニューロンを限られた期間の間に産生する必要性と、その結果として起こるゲノム異常を持つニューロンの除去機構が脳の正常な発生において働いていると考えられる。

マウスの脳で報告されている染色体異数性は、ヒトの脳のニューロンではまれであるが、13-41%のヒト大脳皮質ニューロンには CNV があるとされている<sup>[19,28-29]</sup>。染色体異数性や CNV のような大きなゲノムの変異に対して、遺伝子発現制御やクロマチンのような高次構造の変化、ニューロンの活動によって生じる活性酸素などの毒性分子に対する応答などの日常的に起こる事象において働く DNA 修復機構による一定頻度の修復エラーが、単一塩基変異の原因となることが考えられる。胎生期ニューロン産生では単一塩基変異が 1 個の神経前駆細胞で 1 日に 5.1 個生じ、そのため 1 つのニューロンのゲノムには約 800 から 2000 個の単一塩基変異があると見積もられている<sup>[30]</sup>。新しい単一塩基変異は 1 つのニューロンあたり毎年約 23 個生じ、このような変異の蓄積が神経変性疾患と関係していることが示唆される。実際に加齢に伴う神経変性を起こした脳では正常な脳よりも単一塩基変異が多い<sup>[31]</sup>。

上記のような事後的なゲノムや染色体の変化とは別に、ニューロンにおいてはゲノムの再構成が積極的に行なわれていることも報告されている。CNR/Pcdh はカドヘリンファミリーに含まれる遺伝子群であり、細胞接着に関わっている。CNR/Pcdh はゲノム上でエクソンのクラスターを形成している。可変領域には 14 個のエクソンがあり、そのうちの 1 つが選ばれて発現することで多様なアイソフォームを生じ、ニューロンの多様性に寄与していると考えられる<sup>[32]</sup>。

ニューロンには毎日、1 万から 10 万の DNA 修復が起こっており、ヒトの生涯を通じて存続するニューロンでは十億回以上の DNA 修復が起こっている計算になる<sup>[33]</sup>。ニューロンでは DNA 修復が神経活動に関わる遺伝子座に集中し、そのかわりに遺伝子発現が不活性化しているゲノム領域が失われていることが示唆されている<sup>[34]</sup>。例えば、機能的に成熟したニューロンは神経回路の中で、常時に活動電位の発生やその他の膜電位変化を行っているが、これらの電気生理学的活動が DNA 二本鎖切断を生じることが報告されており<sup>[37-38]</sup>、この DNA 損傷の修復もニューロンゲノムに変異が起こる原因となる。よって正常な神経機能によっても個体が老化するのに従って DNA 損傷が蓄積され、遺伝子発現が変化することでニューロンの機能に影響が生じる<sup>[35-36]</sup>。また、アンドロゲンのようなステロイドの作用によって、L1 の活性が誘導されることから、環境などのストレスの影響によってステロイドホルモンが働き、L1 発現が誘導されゲノム変異が生じうる

<sup>[39]</sup>。他にも運動によってマウスの海馬歯状回ニューロンのゲノムでトランスポゾンの移動が 2 倍に増えることでニューロンゲノムの多様性が生じる例が示されている<sup>[40]</sup>。この研究はニューロンのゲノムにおいてトランスポゾンの移動による変化が環境や動物の行動の影響を受ける可能性を示唆している。蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法による染色体、各染色体内での異常の検出によって 1000 個以上のニューロンを調べると、50 歳以下では 12%、50 歳以上では 17% のニューロンでゲノムに大きな変異があることが報告されている<sup>[41]</sup>。つまり、脳では発生期に限らずニューロンのゲノム不安定性が常に起こっていると考えられる。加齢によってニューロンのゲノムに異常が蓄積されるという確定的な報告はないが、ヒトの成長と老化の過程で蓄積されるゲノム変異が神経変性や精神疾患の発症機構の仮説となっている<sup>[42]</sup>。

これまで述べてきた研究から、脳内でニューロンがゲノムの観点からモザイク状であることは例外的なことではなく、むしろ一般的であることは明らかである。つまり全てのニューロンはそれぞれに異なったゲノム配列をもっており、神経回路の中でシナプス接続しているニューロンの間でもゲノムの違いがある可能性が高い。

### 3. 神経変性疾患と神経発達障害におけるニューロンゲノムの多様性

同じ病気の患者が多く現れる家系において遺伝する染色体部位を同定し、その中から共通した変異を含む遺伝子を探す手法によってこれまでに多くの遺伝性疾患の原因遺伝子が同定されてきた。一方で次世代シーケンシングなどの技術の開発により、詳細なゲノム変異を見出すことが容易になったため遺伝子疾患における *de novo* 変異の重要性が示されてきた。*de novo* 変異は患者の両親の体細胞ゲノムにはないが、両親の生殖細胞やその受精卵の発生過程で起こる変異である。親の生殖細胞に由来する *de novo* 変異の場合は、子どの体細胞でも同じ遺伝子変異が起こっている。このような *de novo* 変異が起こる確率は母親と父親の年齢が上がるにつれて上昇し、特に父親の年齢が自閉症スペクトラム障害や統合失調症の発症リスクとなることから、*de novo* 変異が神経発達障害の原因の 1 つと考えられている<sup>[43]</sup>。また家族性神経変性疾患の発症は稀であり、筋萎縮性側索硬化症の場合に 10% 以下<sup>[44]</sup>、アルツハイマー病の場合にも同様な割合が示されている<sup>[45]</sup>。つまり、患者の 9 割は両親から疾患を受け継がない孤発性であることから、神経性変性でも *de novo* 変異が原因であることが多いことが考えられる。

老化に従うゲノム変異の蓄積や DNA 修復機構の障害とアルツハイマー病との関連が報告されており<sup>[46-48]</sup>、マウスを用いた実験で DNA ポリメラーゼ  $\beta$  を欠

損によって脳での塩基除去修復障害と(アルツハイマー病発症に関わるとされる)A $\beta$ タンパク質の沈着を伴う神経変性が生じることが示されている<sup>[49]</sup>。またアルツハイマー病の病理所見となる神経原線維に含まれる Tau タンパク質にはニューロンにおける DNA 修復への関与<sup>[50,51]</sup>や、広汎なクロマチン構造への影響を介して神経変性を起こすこと<sup>[52]</sup>が示されていることから、Tau がゲノムの安定性に関与しており、その過剰な発現や異常な化学修飾を受けた Tau 蓄積がゲノムの不安定性をまねき、アルツハイマー病発症の原因となっている可能性がある。いくつもの研究グループ<sup>[53-56]</sup>による老年期発症(late-onset)のアルツハイマー病患者のゲノムの広汎な比較による GWAS(genome-wide association study)解析から、病気との関連が示唆される *de novo* 変異を生じる遺伝子のリストを作ることができ、これら遺伝子と病理学と神経生理学的な異常との関連を示すことでボトルネックとなるアルツハイマー病発症の分子機構を明らかにすることが期待される。

これまでに脳の発生やニューロンの機能に関わる遺伝子が数多く同定されており、これらの遺伝子に *de novo* 変異が起これば、神経発達障害が起こる。*de novo* 変異は両親の生殖細胞系列に限らず、卵割期、胚期、胎児期、新生児期、その後続く人生のどのタイミングでも起こり体細胞変異を作る。計算上ヒトでは1つのゲノムに45から60の *de novo* 変異が起こる<sup>[43,57]</sup>。このような *de novo* 変異は個体を構成する細胞のモザイク性に寄与する。どの臓器を作る細胞においても *de novo* 変異が起こり、場合によってはがん細胞となる<sup>[58]</sup>。ヒトのゲノム中のどこにでも *de novo* 変異は生じる可能性があるが、実際には健常者のゲノムでも *de novo* 変異の分布には偏りがある<sup>[59]</sup>。先に述べたように大きなゲノム変異は脳の発生の早い段階に高確率で起こる。ただし、変異が細胞に与えるダメージが極めて大きい場合は細胞死を生じ、脳全体としての疾患につながることはない。同様に変異が遺伝子機能に影響がない場合にも脳に異常を与えない。つまり個体の生存が可能なゲノム変異かつ神経ネットワーク形成や神経伝達機能に関わる遺伝子に起こる *de novo* 変異が疾患の原因となる。脳の発生に関わることが実験動物で確認されている遺伝子に変異が起これば脳の形態異常が起こる。神経前駆細胞の増殖を促進する変異によって脳の過剰発達といった異常が起こる<sup>[60]</sup>。脳の発生過程ではニューロンが産生された場所から移動する。大脳皮質では脳室に面した層の神経幹細胞から生じたニューロンは放射移動(脳室側から脳の表面に向かって移動)し6層構造を作る。この移動に関わる遺伝子には *LIS1*, *DCX*, *REELIN* などが知られており、これらの遺伝子変異は滑脳症の原因となる<sup>[61]</sup>。そのような脳の発生に関わる遺伝子のいくつかは自閉症スペクトラム症との関連が指摘されている<sup>[62-65]</sup>。皮質異形成と片側巨脳症についても病気の具体的な責任遺伝子が同定されており、そ

れらは *AKT3*, *PIK3CA*, *PTEN* などのように mTOR 経路に関連した遺伝子である<sup>[66,67]</sup>。一塩基多型は基本的に1つの塩基の別の塩基への置換であるが、他に塩基の欠損や挿入も一塩基多型と呼ぶ場合もある。このような小さな変異がタンパク質をコードする領域に生じ、イオンチャネルの機能に影響すれば癲癇の原因となることが報告されている<sup>[68-72]</sup>。

自閉症スペクトラム症<sup>[60]</sup>、統合失調症<sup>[73]</sup>、知的障害<sup>[74]</sup>は神経発生や脳の発達との関係が指摘される一般的な神経発達障害である。これら疾患はゲノム変異との関連が示されているが、症状の表現型はとても多様であり、様々なタイプのゲノム変異が原因の候補因子として報告されている。神経発達障害の脳ではゲノム中で *de novo* 変異が数千塩基から100千塩基といった範囲内に偏って分布していることが報告されている<sup>[57]</sup>。しかし特定の遺伝子に原因を見出すことが困難であり、症状と患者のゲノム情報との関連を調べる様々な提案や努力がなされている<sup>[75-78]</sup>。脳では少数もしくは1集団のニューロンに *de novo* 変異が起こることでもネットワーク全体の機能に影響を与える可能性があり、近年では脳に起こる *de novo* 変異と神経発達障害の関連が大規模なゲノム解析によって調査されている。アメリカ国立精神衛生研究所(NIMH)では多数の研究グループによる脳体細胞モザイクネットワーク(Brain Somatic Mosaicism Network)を進めている<sup>[79]</sup>。このネットワークに加わっているグループでは一般的で健康なニューロンのゲノムの多様性を明らかにするとともに、各精神疾患における体細胞変異の頻度やパターンをゲノム解析によって調べている。将来的には例えば単一細胞のゲノム配列を信頼しうる技術によって決定し、個々のニューロンに起きる *de novo* 変異を同定し、神経発達障害との関連を調べる解析方法とデータベースの構築が期待される。

## 文献

- [1] Harris JJ, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. *Neuron*, 75(5):762-777, 2012.
- [2] McKinnon PJ. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nat Rev Neurosci*, 10(2):100-112, 2009.
- [3] Martin LJ. DNA damage and repair: relevance to mechanisms of neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67(5):377-387, 2008.
- [4] Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*, 361(15):1475-1485, 2009.
- [5] Muotri AR, Gage FH. Generation of neuronal variability and complexity. *Nature*, 441:1087-1093, 2006.
- [6] Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*, 3:31, 2009.
- [7] Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano-Houzel S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an

- isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol*, 513(5):532-541, 2009.
- [8] Workman AD, Charvet CJ, Clancy B, Darlington RB, Finlay BL. Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *J Neurosci*, 33: 7368-7383, 2013.
- [9] Wakayama T, Perry AC, Zuccotti M, Johnson KR, Yanagimachi R. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature*, 394(6691):369-374, 1998.
- [10] Yamazaki Y, Makino H, Hamaguchi-Hamada K, Hamada S, Sugino H, Kawase E, Miyata T, Ogawa M, Yanagimachi R, Yagi T. Assessment of the developmental totipotency of neural cells in the cerebral cortex of mouse embryo by nuclear transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(24):14022-14026, 2001.
- [11] Hazen JL, Faust GG, Rodriguez AR, Ferguson WC, Shumilina S, Clark RA, Boland MJ, Martin G, Chubukov P, Tsunemoto RK, Torkamani A, Kupriyanov S, Hall IM, Baldwin KK. The Complete Genome Sequences, Unique Mutational Spectra, and Developmental Potency of Adult Neurons Revealed by Cloning. *Neuron*, 89(6):1223-1236, 2016.
- [12] Lodato MA, Woodworth MB, Lee S, Evrony GD, Mehta BK, Karger A, Lee S, Chittenden TW, D'Gama AM, Cai X, Luquette LJ, Lee E, Park PJ, Walsh CA. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. *Science*, 350(6256):94-98, 2015.
- [13] Rehen SK, McConnell MJ, Kaushal D, Kingsbury MA, Yang AH, Chun J. Chromosomal variation in neurons of the developing and adult mammalian nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(23), 2001.
- [14] Osada T, Kusakabe H, Akutsu H, Yagi T, Yanagimachi R. Adult murine neurons: their chromatin and chromosome changes and failure to support embryonic development as revealed by nuclear transfer. *Cytogenet Genome Res*, 97(1-2):7-12, 2002.
- [15] Rehen SK, Yung YC, McCreight MP, Kaushal D, Yang AH, Almeida BS, Kingsbury MA, Cabral KM, McConnell MJ, Anliker B, Fontanoz M, Chun J. Constitutional aneuploidy in the normal human brain. *J Neurosci*, 25:2176-2180, 2005.
- [16] Westra JW, Peterson SE, Yung YC, Mutoh T, Barral S, Chun J. Aneuploid mosaicism in the developing and adult cerebellar cortex. *J Comp Neurol*, 507:1944-1951, 2008.
- [17] Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Kutsev SI, Pellestor F, Beresheva AK, Demidova IA, Kravets VS, Monakhov VV, Soloviev IV. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain. *PLoS One*, 2, e558.26, 2007.
- [18] Rohrback S, April C, Kaper F, Rivera RR, Liu CS, Siddoway B, Chun J. Submegabase copy number variations arise during cerebral cortical neurogenesis as revealed by single-cell whole-genome sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115:10804-10809, 2018.
- [19] McConnell MJ, Lindberg MR, Brennand KJ, Piper JC, Voet T, Cowing-Zitron C, Shumilina S, Lasken RS, Vermeesch JR, Hall IM, Gage FH. Mosaic copy number variation in human neurons. *Science*, 342(6158):632-637, 2013.
- [20] Westra JW, Rivera RR, Bushman DM, Yung YC, Peterson SE, Barral S, Chun J. Neuronal DNA content variation (DCV) with regional and individual differences in the human brain. *J Comp Neurol*, 518(19): 3981-4000, 2010.
- [21] Yang AH, Kaushal D, Rehen SK, Kriedt K, Kingsbury MA, McConnell MJ, Chun J. Chromosome segregation defects contribute to aneuploidy in normal neural progenitor cells. *J Neurosci*, 23:10454-10462, 2003.
- [22] Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Kutsev SI, Pellestor F, Beresheva AK, Demidova IA, Kravets VS, Monakhov VV, Soloviev IV. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain. *PLoS One*, 2, e558.26, 2007.
- [23] Kano H, Godoy I, Courtney C, Vetter MR, Gerton GL, Ostertag EM, Kazazian HH Jr. L1 retrotransposition occurs mainly in embryogenesis and creates somatic mosaicism. *Genes Dev*, 23(11):1303-1312, 2009.
- [24] Coufal NG, Garcia-Perez JL, Peng GE, Yeo GW, Mu Y, Lovci MT, Morell M, O'Shea KS, Moran JV, Gage FH. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells. *Nature*, 7:460(7259):1127-1131, 2009.
- [25] Faulkner GJ, Kimura Y, Daub CO, Wani S, Plessy C, Irvine KM, Schroder K, Cloonan N, Steptoe AL, Lassmann T, Waki K, Hornig N, Arakawa T, Takahashi H, Kawai J, Forrest AR, Suzuki H, Hayashizaki Y, Hume DA, Orlando V, Grimmond SM, Carninci P. The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat Genet*, 41(5):563-571, 2009.
- [26] Singer T, McConnell MJ, Marchetto MC, Coufal NG, Gage FH. LINE-1 retrotransposons: mediators of somatic variation in neuronal genomes? *Trends Neurosci*, 33(8):345-354, 2010.
- [27] Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal cell death. *Physiol Rev*, 98:813-880, 2018.
- [28] Cai X, Evrony GD, Lehmann HS, Elhosary PC, Mehta BK, Poduri A, Walsh CA. Single-cell, genome-wide sequencing identifies clonal somatic copy-number variation in the human brain. *Cell Rep*, 8(5):1280-1289, 2014.
- [29] Gole J, Gore A, Richards A, Chiu YJ, Fung HL, Bushman D, Chiang HI, Chun J, Lo YH, Zhang K. Massively parallel polymerase cloning and genome sequencing of single cells using nanoliter microwells. *Nat Biotechnol*, 31(12):1126-1132, 2013.
- [30] Lodato MA, Woodworth MB, Lee S, Evrony GD, Mehta BK, Karger A, Lee S, Chittenden TW, D'Gama AM, Cai X, Luquette LJ, Lee E, Park PJ, Walsh CA. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. *Science*, 350:94-98, 2015.
- [31] Lodato MA, Rodin RE, Bohrsen CL, Coulter ME, Barton AR, Kwon M, Sherman MA, Vitzthum CM, Luquette LJ, Yandava CN, Yang P, Chittenden TW, Hatem NE, Ryu SC, Woodworth MB, Park PJ, Walsh CA. Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons. *Science*, 359:555-559, 2018.
- [32] Esumi S, Kakazu N, Taguchi Y, Hirayama T, Sasaki A, Hirabayashi T, Koide T, Kitsukawa T, Hamada S, Yagi T. Monoallelic yet combinatorial expression of variable exons of the protocadherin-alpha gene cluster in single neurons. *Nat Genet*, 37(2):171-176, 2005.
- [33] Jackson S, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267):1071-1078, 2009.
- [34] Nospikel T, Hanawalt PC. Terminally differentiated human neurons repair transcribed genes but display attenuated global DNA repair and modulation of repair gene expression. *Mol Cell Biol*, 20(5):1562-1570, 2000.
- [35] 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(6994):883-891, 2004.

- [36] Vermeij WP, Dollé ME, Reiling E, Jaarsma D, Payan-Gomez C, Bombardieri CR, Wu H, Roks AJ, Botter SM, van der Eerden BC, Youssef SA, Kuiper RV, Nagarajah B, van Oostrom CT, Brandt RM, Barnhoorn S, Imholz S, Pennings JL, de Bruin A, Gyenis Á, Pothof J, Vijg J, van Steeg H, Hoeijmakers JH. Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice. *Nature*, 537(7620):427-431, 2016.
- [37] Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV, Wang X, Ho K, Eilertson K, Devidze N, Kreitzer AC, Mucke L. Physiological Brain Activity Causes DNA Double Strand Breaks in Neurons — Exacerbation by Amyloid- $\beta$ . *Nat Neurosci*, 16(5): 613-621, 2013.
- [38] Madabhushi R, Gao F, Pfenning AR, Pan L, Yamakawa S, Seo J, Rueda R, Phan TX, Yamakawa H, Pao PC, Stott RT, Gjoneska E, Nott A, Cho S, Kellis M, Tsai LH. Activity-Induced DNA Breaks Govern the Expression of Neuronal Early-Response Genes. *Cell*, 161(7):1592-1605, 2015.
- [39] Morales JF, Snow ET, Murnane JP. Environmental factors affecting transcription of the human L1 retrotransposon. I. Steroid hormone-like agents. *Mutagenesis*, 17(3): 193-200, 2002.
- [40] Muotri AR, Zhao C, Marchetto MCN, Gage FH. Environmental influence on L1 retrotransposons in the adult hippocampus. *Hippocampus*, 19(10), 1002-1007, 2009.
- [41] Andriani GA, Maggi E, Piqué D, Zimmerman SE, Lee M, Quispe-Tintaya W, Maslov A, Campisi J, Vijg J, Mar JC, Montagna C. A direct comparison of interphase FISH versus low-coverage singlecell sequencing to detect aneuploidy reveals respective strengths and weaknesses. *Sci Rep*, 9: 10508, 2019.
- [42] Potter H, Chial HJ, Caneus J, Elos M, Elder N, Borysov S, Granic A. Chromosome instability and mosaic aneuploidy in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Front Genet*, 10:1092, 2019.
- [43] Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412): 471-475, 2012.
- [44] Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, 344:1688-1700, 2001.
- [45] Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? *Hum Mol Genet*, 13(1): R135-R141, 2004.
- [46] Williams TI, Lynn BC, Markesbery WR, Lovell MA. Increased levels of 4-hydroxynonenal and acrolein, neurotoxic markers of lipid peroxidation, in the brain in Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 27: 1094-1099, 2006.
- [47] Weissman L, Jo DG, Sørensen MM, de Souza-Pinto NC, Markesbery WR, Mattson MP, Bohr VA. Defective DNA base excision repair in brain from individuals with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Nucleic Acids Res*, 35(16):5545-5555, 2007.
- [48] Downey J, Lam JCK, Li VOK, Gozes I. Somatic Mutations and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 90(2):475-493, 2022.
- [49] Sykora P, Misiak M, Wang Y, Ghosh S, Leandro GS, Liu D, Tian J, Baptiste BA, Cong WN, Brennerman BM, Fang E, Becker KG, Hamilton RJ, Chigurupati S, Zhang Y, Egan JM, Croteau DL, Wilson DM 3rd, Mattson MP, Bohr VA. DNA polymerase beta deficiency leads to neurodegeneration and exacerbates Alzheimer disease phenotypes. *Nucleic acids research*, 43(2):943-959, 2015.
- [50] Violet M, Delattre L, Tardivel M, Sultan A, Chauderlier A, Caillieuz R, Talahari S, Nessler F, Lefebvre B, Bonnefoy E, Buee L, Galas MC. A major role for Tau in neuronal DNA and RNA protection in vivo under physiological and hyperthermic conditions. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8:84, 2014.
- [51] Asada-Utsugi M, Uemura K, Ayaki T, Uemura T-M, Minamiyama S, Hikiyama R, Morimura T, Shodai A, Takahashi R, Ueki T, Kinoshita A, Urushitani M. Failure of DNA Double-Strand Break Repair by Tau Mediates Alzheimer's disease Pathology in vitro. *Commun Biol*, 5(1):358, 2022.
- [52] Frost B, Hemberg M, Lewis J, Feany MB. Tau promotes neurodegeneration through global chromatin relaxation. *Nature neuroscience*, 17:357-366, 2014.
- [53] Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Hardy J, Dunckley T, Zismann VL, Joshipura KD, Pearson JV, Hu-Lince D, Huentelman MJ, Craig DW, Coon KD, Liang WS, Herbert RH, Beach T, Rohrer KC, Zhao AS, Leung D, Bryden L, Marlowe L, Kaleem M, Mastroeni D, Grover A, Heward CB, Ravid R, Rogers J, Hutton ML, Melquist S, Petersen RC, Alexander GE, Caselli RJ, Kukull W, Papassotiropoulos A, Stephan DA. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron*, 54(5):713-720, 2007.
- [54] Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? *Hum Mol Genet*, 13(1): R135-R141, 2004.
- [55] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvin V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan AR, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schürmann B, Heun R, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Hüll M, Rujescu D, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Muhleisen TW, Nothen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Holmans PA, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 41(10):1088-1093, 2009.
- [56] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, DeStafano AL, Bis JC, Beecham GW, Grenier-Boley B, Russo G, Thornton-Wells TA, Jones N, Smith AV, Chouraki V, Thomas C, Ikram MA, Zelenika D, Vardarajan BN, Kamatani Y, Lin CF, Gerrish A, Schmidt H, Kunkle B, Dunstan ML, Ruiz A, Bihoreau MT, Choi SH, Reitz C, Pasquier F, Cruchaga C, Craig D, Amin N, Berr C, Lopez OL, De Jager PL, Deramecourt V, Johnston JA, Evans D, Lovestone S, Letenneur L, Morón FJ, Rubinsztein DC, Eiriksdottir G, Sleegers K, Goate AM, Fievet N, Huentelman MW, Gill M, Brown K, Kamboh MI,

- Keller L, Barberger-Gateau P, McGuinness B, Larson EB, Green R, Myers AJ, Dufouil C, Todd S, Wallon D, Love S, Rogaeva E, Gallacher J, St George-Hyslop P, Clarimon J, Lleo A, Bayer A, Tsuang DW, Yu L, Tsolaki M, Bossù P, Spalletta G, Proitsi P, Collinge J, Sorbi S, Sanchez-Garcia F, Fox NC, Hardy J, Deniz Naranjo MC, Bosco P, Clarke R, Brayne C, Galimberti D, Mancuso M, Matthews F; European Alzheimer's Disease Initiative (EADI); Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease; Alzheimer's Disease Genetic Consortium; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology; Moebus S, Mecocci P, Del Zompo M, Maier W, Hampel H, Pilotto A, Bullido M, Panza F, Caffarra P, Nacmias B, Gilbert JR, Mayhaus M, Lanefelt L, Hakonarson H, Pichler S, Carrasquillo MM, Ingelsson M, Beekly D, Alvarez V, Zou F, Valladares O, Younkin SG, Coto E, Hamilton-Nelson KL, Gu W, Razquin C, Pastor P, Mateo I, Owen MJ, Faber KM, Jonsson PV, Combarros O, O'Donovan MC, Cantwell LB, Soininen H, Blacker D, Mead S, Mosley TH Jr, Bennett DA, Harris TB, Fratiglioni L, Holmes C, de Bruijn RF, Passmore P, Montine TJ, Bettens K, Rotter JI, Brice A, Morgan K, Foroud TM, Kukull WA, Hannequin D, Powell JF, Nalls MA, Ritchie K, Lunetta KL, Kauwe JS, Boerwinkle E, Riemenschneider M, Boada M, Hiltunen M, Martin ER, Schmidt R, Rujescu D, Wang LS, Dartigues JF, Mayeux R, Tzourio C, Hofman A, Nöthen MM, Graff C, Psaty BM, Jones L, Haines JL, Holmans PA, Lathrop M, Pericak-Vance MA, Launer LJ, Farrer LA, van Duijn CM, Van Broeckhoven C, Moskvina V, Seshadri S, Williams J, Schellenberg GD, Amouyel P. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 45(12):1452-1458, 2013.
- [57] Michaelson JJ, Shi Y, Gujral M, Zheng H, Malhotra D, Jin X, Jian M, Liu G, Greer D, Bhandari A, Wu W, Corominas R, Peoples A, Koren A, Gore A, Kang S, Lin GN, Estabillio J, Gadowski T, Singh B, Zhang K, Akshoomoff N, Corsello C, McCarroll S, Iakoucheva LM, Li Y, Wang J, Sebat J. Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. *Cell*, 151:1431-1442, 2012.
- [58] Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, 349(6255):1483-1489, 2015.
- [59] Francioli LC, Polak PP, Koren A, Menelaou A, Chun S, Renkens I. Genome-wide patterns and properties of de novo mutations in humans. *Nat Genet*, 47:822-826, 2015.
- [60] D'Gama AM. Somatic Mosaicism and Autism Spectrum Disorder. *Genes (Basel)*, 12(11):1699, 2021.
- [61] Di Donato N, Timms AE, Aldinger KA, Mirzaa GM, Bennett JT, Collins S, Olds C, Mei D, Chiari S, Carvill G, Myers CT, Rivière J, Zaki MS, Gleeson JG, Rump A, Conti V, Parrini E, Ross ME, Ledbetter DH, Guerrini R, Dobyns WB. Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly. *Genet Med*, 20(11):1354-1364, 2018.
- [62] Dou Y, Yang X, Li Z, Wang S, Zhang Z, Ye AY, Yan L, Yang C, Wu Q, Li J, Zhao B, Huang AY, Wei L. Postzygotic single-nucleotide mosaicism contribute to the etiology of autism spectrum disorder and autistic traits and the origin of mutations. *Hum Mutat*, 38(8):1002-1013, 2017.
- [63] Freed D, Pevsner J. The contribution of mosaic variants to autism spectrum disorder. *PLoS Genet*, 12, e1006245, 2016.
- [64] Krupp DR, Barnard RA, Duffourd Y, Evans SA, Mulqueen RM, Bernier R, Rivière JB, Fombonne E, O'Roak BJ. Exonic mosaic mutations contribute risk for autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*, 101, 369-390, 2017.
- [65] Lim ET, Uddin M, De Rubeis S, Chan Y, Kamumbu AS, Zhang X, D'Gama AM, Kim SN, Hill RS, Goldberg AP, Poultney C, Minshew NJ, Kushima I, Aleksic B, Ozaki N, Parellada M, Arango C, Penzol MJ, Carracedo A, Kolevzon A, Hultman CM, Weiss LA, Fromer M, Chiocchetti AG, Freitag CM; Autism Sequencing Consortium; Church GM, Scherer SW, Buxbaum JD, Walsh CA. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*, 20(9):1217-1224, 2017.
- [66] Dobyns WB, Mirzaa GM. Megalencephaly syndromes associated with mutations of core components of the PI3K-AKT-MTOR pathway: PIK3CA, PIK3R2, AKT3, and MTOR. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 181(4):582-590, 2019.
- [67] Lee WS, Baldassari S, Stephenson SEM, Lockhart PJ, Baulac S, Leventer RJ. Cortical Dysplasia and the mTOR Pathway: How the Study of Human Brain Tissue Has Led to Insights into Epileptogenesis. *Int J Mol Sci*, 23(3):1344, 2022.
- [68] Gennaro E, Santorelli FM, Bertini E, Buti D, Gaggero R, Gobbi G, Lini M, Granata T, Freri E, Parmeggiani A, Striano P, Veggiotti P, Cardinali S, Bricarelli FD, Minetti C, Zara F. Somatic and germline mosaicism in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 341:489-493, 2006.
- [69] Vadlamudi L, Dibbens LM, Lawrence KM, Iona X, McMahon JM, Murrell W, Mackay-Sim A, Scheffer IE, Berkovic SF. Timing of de novo mutagenesis--a twin study of sodium-channel mutations. *N Engl J Med*, 363: 1335-1340, 2010.
- [70] Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, Tohyama J, Okuda M, Wada T, Shimakawa S, Imai K, Takeshita S, Ishiwata H, Lev D, Lerman-Sagie T, Cervantes-Barragán DE, Villarreal CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*, 81:992-998, 2013.
- [71] Xu X, Yang X, Wu Q, Liu A, Yang X, Ye AY, Huang AY, Li J, Wang M, Yu Z, Wang S, Zhang Z, Wu X, Wei L, Zhang Y. Amplicon resequencing identified parental mosaicism for approximately 10% of "de novo" SCN1A mutations in children with Dravet syndrome. *Hum Mutat*, 36:861-872, 2015.
- [72] Zerem A, Lev D, Blumkin L, Goldberg-Stern H, Michaeli-Yossef Y, Halevy A, Kivity S, Nakamura K, Matsumoto N, Leshinsky-Silver E, Saitsu H, Lerman-Sagie T. Paternal germline mosaicism of a SCN2A mutation results in Ohtahara syndrome in half siblings. *Eur J Paediatr Neurol*, 18:567-571, 2014.
- [73] Singh SM, Castellani CA, Hill KA. Postzygotic Somatic Mutations in the Human Brain Expand the Threshold-Liability Model of Schizophrenia. *Front Psychiatry*, 11:587162, 2020.
- [74] Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*, 17:9-18, 2016.
- [75] Poot M, van der Smagt JJ, Brilstra EH, Bourgeron T. Disentangling the myriad genomics of complex disorders, specifically focusing on autism, epilepsy, and schizophrenia. *Cytogenet Genome Res*, 135(3-4):228-240, 2011.
- [76] Wilfert AB, Sulovari A, Turner TN, Coe BP, Eichler EE. Recurrent de novo mutations in neurodevelopmental disorders: properties and clinical implications. *Genome Med*, 9(1):101, 2017.

- [77] Exposito-Alonso D, Rico B. Mechanisms Underlying Circuit Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders. *Annu Rev Genet*, 56:391-422, 2022.
- [78] Bizzotto S, Walsh CA. Genetic mosaicism in the human brain: from lineage tracing to neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 23(5):275-286, 2022.
- [79] McConnell MJ, Moran JV, Abyzov A, Akbarian S, Bae T, Cortes-Ciriano I, Erwin JA, Fasching L, Flasch DA, Freed D, Ganz J, Jaffe AE, Kwan KY, Kwon M, Lodato MA, Mills RE, Paquola ACM, Rodin RE, Rosenbluh C, Sestan N, Sherman MA, Shin JH, Song S, Straub RE, Thorpe J, Weinberger DR, Urban AE, Zhou B, Gage FH, Lehner T, Senthil G, Walsh CA, Chess A, Courchesne E, Gleeson JG, Kidd JM, Park PJ, Pevsner J, Vaccarino FM. Intersection of diverse neuronal genomes and neuropsychiatric disease: The Brain Somatic Mosaicism Network. *Brain Somatic Mosaicism Network*. *Science*, 356(6336): eaal1641, 2017.

## Variations of the Neuronal Genome

Fuduki INOBUCHI<sup>1,2)</sup> and Yu KATSUYAMA<sup>1)</sup>

1) Department of Anatomy, Shiga University of Medical Science

2) Faculty of Nursing, Seisen University

**Abstract** Because tissue regeneration is highly restricted in the human brain, the neurons born in the fetal and neonatal periods have extreme longevity. The brain is consisted of huge number of various neurons. Variations in the neuron have been reported in its genome. Such variations include microscopic abnormalities of chromosomes, copy number variations, and single nucleotide mutations. Addition to these, developmentally regulated DNA sequence rearrangements were also reported. During early stage of the brain development, rapid production of neurons causes accidental abnormalities in chromosomes and genome sequence frequently. Mutations in the neuronal genome occur in the mature brain. Thus, generally the brain exhibits variation in the neuronal genome. This mosaicism is suggested to be important for complicated brain functions and contribute to differences of individuals, such as personalities and health indices. Because it is possible that a mutation in the genome of one neuron or a group of neurons affects neuronal network functions, large scale investigations of de novo mutations in the brain are ongoing recently. These efforts are expected to find relationships between variations in the genome of neurons and sporadic neurodevelopmental and neurodegenerative disorders.

**Keyword** neuron, genome, mosaicism in the brain, neurodevelopmental disorders, neurodegenerative disorders