

序 文

私がいつどこでゲノムに魅了されたのかは定かでない。ただ、その興味が尽きない理由にはつきりしている——“生命の暗号”^{コード}ともいえるゲノムの解析は、この上なく刺激的だ。来る日も来る日も、私たちはコードの解析を試みている。私たちが目指しているのは、ヒトとしての根幹を成すと同時に、我々の究極の目的を果たしてくれるようなコードの解析だ。それは、困難な遺伝性疾患に苦しむ多くの家族を救う鍵となるようなコードだ。人生において、これ以上にやりがいのある仕事はない。

もつとも、1970年代に西スコットランドで子ども時代を過ごしていた私には、こんな未来は想像すらできなかった。70年代といえば、とあるウイルスのゲノムが初めて解読されたところだ。以来我々は、ゲノムが地球上のあらゆる生命体と自身とを結ぶコードであることを学んできた。それは人類の歴史を内包するコード、何百年、いや何千年という家族の歴史を刻んだコードだ。自分だけの唯一無二のコードであり、現在はもちろん、過去に生きたどんな人とも異なるコードだ（二卵性双生児ですら全く同じコードを持つことはない）。そのコードには、おおよその背丈、体重、髪の色、瞳の色、さらには気質や体質、何千とある疾患の中から自身が抱える病気まで、我々に関するあらゆる情報が詰め込まれている。コードから、自分がどのように生き、どのように死ぬ可能性が高いのか、といった未来すら予知できる。

こうしたすべてを記す分子がデオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)、つまりDNAだ。DNAという単語は今やすっかり我々に馴染み深いものとなり、分子からメタファーに変貌した。例えば、ある種の特徴が会社や組織の“DNAに刻まれている”などと表現するが、実際のところはそのいずれも有機体ではない。た

だそうした特色が非常に深く根づいていて、会社なり組織なりと固く結びあっており、両者が切っても切れな
いもので、その存在の根幹そのものを成すものであるという意味なのだ。特定の人物に関して、ある種の特
徴が「DNAからくる」などと表現する場合は、そうした性質がその人に内在するものであり、深く根づい
ている、天性のものであるという趣旨で使われている。

2本で1組、右巻きと左巻きの二重らせん構造*3を持つDNAは、たった4つのシンプルな構成要素から成る。これ
らの要素が、端から端までさまざまなパターンで配列されている。この基本単位であるヌクレオチドこそが、
命を形作るアルファベットだ。A、T、G、そしてCの4つの塩基が唯一無二のコードとなり、体中のほぼ
すべての細胞ひとつひとつに厳重に格納されている。ヒトゲノムとは、30億個の塩基対、60億個のデー
タポイントから成る全長2メートルの分子だ。これが23対の染色体という形に凝縮されている。全身で30兆個あ
る体細胞に収められたDNAをすべてつなぎ合わせれば、地球と月を何千往復もできる長さになる。*4これは、
ヒトとは何かを文字どおり表す指標のひとつでもある。

ヒトゲノム(全塩基配列)を解読する最初の試み——ヒトゲノム計画は、予算数十億ドル、10年がかりの国際
的プロジェクトで、当初は10人のDNAをつなぎ合わせて解読する計画だった(最終的には2人から採取したゲノム
ということになったのだが、これについては後に詳しく述べたいと思う)。最初のヒトゲノム解読には数十億ドルを要したが、
それから20年も経たない現在、ヒトゲノムは私が毎日の通勤に使っているお手ごろ価格の自転車よりも安い
値段で解読できるようになった。コストがここまで劇的に削減されたことで、科学的発見が怒濤のようにも
たらされ、医療の専門家たちは患者の人生を変えるまたとない機会を手に入れた。ヒトゲノム解析は疾患を
再定義する手段であり、医学的な謎を解明する手段であり、病に苦しんできた多くの家族に希望を与え、さ
らには潜在的な患者を守る手段でもある。この分子レベルの「顕微鏡」のおかげで、病気をより深いレベル
で理解できるようになり、医療をカスタマイズするきっかけができた。

我々はDNAの理論的な理解から最初のヒトゲノム解読へと進み、さらには何百万ものゲノムのシーケンシングによって医療のパラダイムシフトに至った。本書で語られるこうした劇的な進化がもたらされたのは、革命的に進歩したDNAの解読手法があったからだ。さらには、コンピュータプログラムや人々の協力により、解読されたDNAの解析が可能になったからだ。

将来はヒトゲノムの研究に身を捧げることになると知ったら、若き日の私はさぞかし驚いたことだろう。もつとも、幼いころから自分は医者になるという漠然とした確信はあった。10歳にもならないうちから、友だちは膝を擦りむいたらまずは私のところにやってきて血を拭ってもらおうとした（父親が地元の医者だったから私には当然のごとくそういう役割が回ってきた——ちなみに早くから獣医になると宣言していた姉のもとには、死んだ小鳥なんか運び込まれた）。でも私はこの役割に満足していた。12歳になるころには応急処置を学び、仲間内では身体機能に関する専門家ということになっていた。私はこの高度な専門知識に磨きをかけるべく、父の診療所を訪れてはさまざまな器具を観察したり、父が診察の際に使う椅子に腰かけてくるくると回ってみたりした。とりわけ診察カバンには魅了された。黒い箱型のカバンは私の膝の高さくらいあり、まるでミニチュアの病院のように思えた。お宝の詰まった小さな引き出しを開けると、針や縫合用の糸、好奇心をそそられる金属製の器具なんかが出てきた。もつとも、そうした器具の使い道となると見当もつかなかった。あるときなど、父は我が家のキッチンで友だちのおでこの傷を縫ってやったのだが、あれは本当に鼻が高かった。往診に連れて行ってくれることもあった。あるクリスマスマスの日には、肺疾患を患った患者が病院に戻らずに家で過ごせるよう、父は傍らで何時間も酸素投与を続けた。母は助産師だったのだが、やはり往診に私を伴うことがあった。私は両親から、献身と思いやり、そして医者というのは仕事ではないということを学んだ。それは、単なる専門職ですらない。それは生き方そのものであり、人としての在り様なのだ。私は医者というものに直感的

に惹かれた。自分がこの惑星に生まれ落ちたのは、人を助けるためなのだと感じた。

その一方で、私はどうしようもないほどのハイテクマニアでもあった。確か10歳のころだが、150ドル手に入れた私は、スコットランド式の倹約を強制されたことがある。お金は貯金という名の「投資」に回すべきであり、ワイパー付きのメガネを買うべきではないと説得されたのだ。父とともにルービックキューブにはまったのは12歳のころだ（私の記録は30秒だったと記憶しているが、過去は得てして美化されるものだ。おぼろげな記憶の中でも、あの夏のことは鮮明に覚えている——外でスコットランドの「天気」を楽しむ代わりに、私は家にもつて父の診療所の給与税を計算するコンピュータプログラムを書くのに熱中していた。お約束どおり翌年には税法が改正され、私は大切なことを学んだ。つまり、行政と税について。どちらにしる会計事務には向いていなかったのだが（お金について相談するなら、私の兄がお薦めだ）、一度、本気で大金を稼げるのではないかと夢想したことがある。14歳でホームコンピュータのシンクレア・ZXスペクトラム用に競馬ゲームのプログラムを書いたときのことだ。ゴム製キーボードのキーを交互に素早く連打すると自分の馬の速度が上がるというプログラムだった。金持ちにはなれなかったが、オタク仲間には絶賛してくれた。少なくとも、口では。

そんなハイテクマニアのティーンエイジャーだったが、学校では物理学や数学だけでなく語学や音楽にも興味を持った。生物学の教師は私がお調子者だと両親に報告したことがあるのだが、16歳のときに遺伝学への情熱に火がついたのは、はからずもこの教師のおかげだった。リチャード・ドーキンスの著書、『利己的な遺伝子*』をもらったのが、そのきっかけだった（きみの実験器具はノートに描き写す前に床に落ちてしまったよねとほとんど冗談抜きで言ったのもこの先生だった。美術は決して得意分野ではなかったので無理もないのだが。私は有名な科学書を読むのが趣味になった——リチャード・ドーキンス、ステイヴン・ジェイ・グールド、リチャード・C・レウオンティン、オリヴァー・サックス、ジャレド・ダイアモンド、ステイブ・ピンカー、そしてもちろん

んチャールズ・ダーウィンだ。医学部に通うようになって、この情熱が冷めることはなかった。そして入学して間もないころに受けた生理学の授業が、私の運命を決定づけた。私たちは4人1組で実験室の低い作業台に集まり、座り心地の悪い木のスツールに腰かけていた。そこへ、摘出されたばかりの、まだ鼓動しているウサギの心臓が配られた。私たちは心臓をついたり、湿った感触を確かめたり、持ち上げたり、自発的な拍動に驚嘆したりし、やがて上部に突き出た大動脈にチューブを挿入した。私たちの課題はチューブに吊るした心臓に液体を流し、できるだけ長時間、心臓を生かしておくことだった。私は心臓を何時間も観察し続けた。その美しさにすっかり釘づけになってしまったのだ——優美で、この上なく同期的な生物的マシンの。この進化の奇跡はまるで魔法だった。リズムがあり、その音からは音楽が生まれた。私は一瞬で虜になった。こうして私は天職に出会った。心臓病学という分野からは、緊張感に満ちた活気が感じられた。心停止した患者に電気ショックを与える毎日は、刺激的に思えた。それに、私には心臓病を患う親戚が大勢いた。いつの日か彼らの役に立てるかもしれない、とも思った。

後年、多くの幸運に恵まれ、私は心臓専門医として、またカリフォルニアのスタンフォード大学遺伝性心血管疾患センターの初代所長として、これらの情熱をひとつに結びつけることに成功した。私の中のハイテクマニアは、巨大なコンピュータと実験を駆使して生物学の理解を深めるラボの経営を心から楽しんでいく。幸運にも才能ある同僚にも恵まれ、いくつかのバイオテクノロジー企業も共同で設立した。他のスタートアップ企業と同様、グーグルやアップル、アマゾン、インテルといった会社と仕事ができただけでなく、数カ国の政府に対して医療におけるゲノムの役割について助言を行えたのも、幸運だった。遺伝学と医療における技術革新の時代に生きられたことを光栄に思う。

今日、我々は自身のゲノムを数百ドルで解読できる。数年前、私はゲノムを理解する研究に専念しようとして決意した。私は、ゲノムの持つ意味を分析できれば、遺伝的な未来を解読できると考えている——病を発症

する前に予見し、予防することも。もしかしたら、ヒトであるということが何を意味するのかも、この研究は教えてくれるのかもしれない。

本書には、私がこの決意を固めてから数年間の冒険が記されている。この本を通じて、私はヒトゲノム科学とヒトゲノム医療を知る旅へと読者を導くつもりだ。例えば、患者のゲノムを解析することによって、治療法に変化がもたらされた症例をいくつか紹介したいと考えている。また、私が率いた尊敬すべき科学者たちのチームを紹介し、ゲノムデータから医療行為に至る道のりをたどりたいと思う。

最初の数章（第1部：ゲノムシーケンシングの夜明け）では私の研究チームを紹介している。また、塩基配列を解析し、ゲノムを医学的に解読しようとした初期のいくつかの試みについても述べている。2009年のある日、スタンフォード大学の同僚のオフィスにふらりと立ち寄ったときのことについても触れた。そのときは、彼自身のゲノムの解析に夢中になっていた。その啓示的な瞬間がきっかけとなり、私たちは、当時知られていた限りのヒトの遺伝情報すべてに照らして彼のゲノムを解析することになった。彼がどんな病気のリスクを抱えているのかを知ろうとしたのだ。10代で突然死した彼のいとこの息子について、また、残された家族のために答えを見つけようと、死後に採取された心臓組織のDNAシーケンシングを我々が行った過程についても述べている。ニューヨーク州バッファローにおける、ヒトの標準ゲノム配列の起源について、そして理科の実習のために家族全員のゲノム配列を持ち込んだ高校生についても。こうした数々の取り組みを、私たちがいかにしてスタンフォード大学の臨床講義に適用したのかも書いているし、その影響力を広めるため、大学という壁を越えて起業した経緯についても述べている。

第2部（疾患探偵）では、ゲノム医療がまるで探偵業のようなものだということを理解してもらえば幸いだ。我々は「犯罪」現場からスタートし、丹念に手掛かりを観察する。そして医療の現場では数千年の実績を持つ伝統的な手法で証拠を収集する——すなわち、観察し、調査し、記録し、分析する。その上で、ゲノ

ム解析という最新のツールを持ち出すのだ。診断の確定しない病を抱えて何年も答えを探し続け、ゲノム科学の奇跡によつてその答えを見出した患者についても書いてある。疾患探偵の全国的ネットワークも紹介している。彼らは、確定診断を求めてさまよう患者たちの「オデッセイ」（訳注…苦難に満ちた長旅）を、システムチックに終わらせる使命を負っている。

第3部（ゲノムと心臓）では、最も私の心に残る心臓病患者の症例を紹介する。遺伝子の気まぐれなめぐり合わせから肥大型心筋症を患い、心臓移植に直面したブロードウェイの新進のスターについて。生まれ落ちた最初の日に五度も心停止した新生児を診断し治療するため、私たちがいかにかにしてゲノム解析の最速記録を破ったのか。素敵な笑顔の青年との出会い。彼の心臓の内部に複数の腫瘍ができていたこと。その原因がゲノムの欠損であるという事実をいかにして突き止めたか。そして、1セットではなく2セットのゲノムを持つて生まれた女兒を発見した経緯。この第3部では、心臓疾患と突然死、その原因となる環境因子について私たちがどのような過程で理解を深めていったのかも述べている。そして、こうした疾患を治療するのに欠かせない見識を、その研究を通じてもたらしてくれた個性豊かな面々も紹介する。

最後の第4部（精密な医療）では、未来を見据えている。スーパーヒューマン——ゲノムによつて疾患から守られている人間——の存在が、我々のようなごく普通の人間をいかにして、今よりもほんの少しだけ「スーパー」にしてくれるのか。オバマ大統領のプレジジョンメデイシン・イニシアティブやUKバイオバンクなど、数百万人分のゲノムのシークエンシングによつてデータを収集するという、わくわくするような新しい取り組みもいくつか紹介したい。遺伝療法を含む、遺伝性疾患の治療と手当ての進歩について、またゲノムという武器を得て加速した従来型薬剤の開発手法の進歩についても紹介する。

たつた一冊の本で全分野を網羅しようなどと思うべきではないし、本書においても医学的に重要だがあまり触れられていない分野もある。例えば、癌については本書では深く扱っていない。この分野に関して雄弁

に語られている書籍は実際他にあるし、癌患者や癌組織の遺伝子検査の研究には目を見張るものがあるものの、全ゲノムのシークエンシングにはほとんど関与していないからだ（癌検査においては、通常ゲノムの部分的な配列を詳細に調べ）。そんなわけで、癌についてはまた別の機会に取り上げたいと考えている。妊娠期間中の遺伝子検査についての議論もここでは扱っていない。母親の血液中から胎児のDNAの断片を拾い上げることが可能になり、胎児の遺伝子検査への取り組みは大きく変化した。とはいえ、毎回こうしたDNAの断片を集めて全ゲノムを解析するわけではないので、この分野に関しては今のところ語らずにおこうと思う。最後に、本書では触れることができなかったが、まだまだたくさんさんの素晴らしい進展や感動的なストーリーを、世界中の仲間たちもたらしている。私たちの患者や、彼らの治療に関する私たちの功績については公正に述べているつもりだ。ただ、ここに登場しない仲間たちの功績は数え切れないほどだ。彼らの仕事無しには、私たちの成功もまた不可能だっただろう。

本書のヒーローたちは、患者であり、その家族たちだ。彼らは遺伝という重荷を分かち合っている。予約外来で笑ったり泣いたりする子どもたち。新たな診断と闘い、予期せぬ現実を果敢に生き抜く10代の子どもたち。障害を持つ我が子のケアに日々奮闘する親。彼らは医者から医者へと渡り歩き、先の見えない未来に不安を抱きながら日々を生きている。私の毎日は、彼らのためにある。私たちのところへやってくる患者とその家族は、遺伝子が彼らの生活にもたらした運命から逃れることは決してできない。彼らのゲノムをより詳しく理解し、より効果的な治療を模索することが私たちの使命であり、手を緩めることは絶対に許されない。そして、その努力が報われなときは、私たちは彼らを固く抱きしめ、約束しなければならぬ———とにも明るい未来にたどり着くまで、決して歩みを止めることはない。

- * 1 とあるウイルスのゲノムが初めて解読された。いくつかの章で取り上げているが、世界で初めて解析されたのはファイ X174 のゲノムだ。いわゆるバクテリオファージと呼ばれる、細菌に感染するウイルスで、フレデリック・サンガーの手で解読された：Sanger F, Air GM, Barrell BG, et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature*. 1977;265 (5596) : 687-695.
- * 2 一卵性双生児ですら全く同じコードを持つことはない。通説とは異なり、一卵性双生児は同一のゲノムを有しているわけではない。これは、胚が形成された後に生じる遺伝的差異に起因するさまざまな理由による。また、生涯を通じて発生する科学的な変化により、ゲノムの発現形態も変化し、そうした変化は個人によつて異なる：Bruder CEG, Plotowski A, Gijssbers AACJ, et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet*. 2008;82 (3) : 763-771; Lyu G, Zhang C, Ling T, et al. Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease. *BMC Genomics*. 2018;19 (1) : 428; Do Identical Twins Have the Same DNA? *BioTechniques*. <https://www.biotechniques.com/omics/not-so-identical-twins/>. Published November 26, 2018. Accessed March 29, 2020.
- * 3 右巻きの二重らせん構造。右巻きらせんは時計回りに巻く。つまり、らせんを「上から見下ろす」場合、時計回りの向きに遠くかつていくように見える。ときに科学者がイラストレーターにこの点を伝え忘れることがあり、インターネット上には左巻きらせんのDNAが散見される。かくいう私も経験がある。スタンフォードが契約した広告会社がマーケティング・キャンペーンの際に作成したイラストが左巻きらせんだったのだ（私たちは大意を間違いを訂正した）。
- * 4 地球と月を何千往復もできる長さになる。細胞あたりのDNAの長さや、塩基数×塩基間の距離により算出される。こうした数字は現在でも論争の対象となっており、通常、科学文献には登場しない。本書で使用した数字は以下から引用している：Length of uncoiled human DNA. Skeptics Stack Exchange. <https://skeptics.stackexchange.com/questions/106606/length-of-uncoiled-human-dna>. Accessed January 26, 2020; Crew B. Here's How Many Cells in Your Body Aren't Actually Human. ScienceAlert. <https://www.sciencealert.com/how-many-bacteria-cells-outnumber-human-cells-microbiome-science>. Accessed January 31, 2020; Yong E. *I Contain Multitudes: The Microbes Within Us and a Grandder View of Life*. New York: Random House; 2016.
- * 5 リチャード・ドーキンスの著書『利己的な遺伝子』 Dawkins R. *The Selfish Gene*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1976.