

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) Down症の急性巨核芽球性白血病発症を予測する革新的バイオマーカーの開発
(英語) Development of innovative biomarker for prediction of acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授 伊藤 悦朗
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Professor, Etsuro Ito

実施期間： 平成28年 5月25日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) エピゲノム解析による新規腫瘍検出法の開発及び細胞の分化制御に立脚したがんの
開発課題名： 創薬
(英語) Development of high sensitive detection of childhood tumors and screening of epigenetic regulators for tumor treatment

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 iPS細胞研究所 特定拠点助教/主任研究員 渡辺 亮
所属 役職 氏名： (英語) Center for iPS cell research and application, Kyoto University, Principal investigator and assistant professor, Akira Watanabe

分担研究 (日本語) Down症の急性巨核芽球性白血病発症を予測する革新的バイオマーカーの開発のため
開発課題名： の検体及び臨床データ収集
(英語) Collection of clinical data and samples to develop innovative predictive biomarkers for onset of acute megakaryoblastic leukemia in patients with Down syndrome

研究開発分担者 (日本語) 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長 渡邊 健一郎
所属 役職 氏名： (英語) Department of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital, Head, Kenichiro Watanabe

- 分担研究 (日本語) 臨床検体における *GATA1* 変異及び DS-AMKL 進展に関わる DNA メチル化領域の検出
開発課題名: (英語) Detection of *GATA1* mutations and methylated DNA regions involved in the
progression of DS-AMKL in clinical specimens
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人弘前大学大学院医学研究科小児科学 講師 土岐 力
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of Medicine,
Lecturer, Tsutomu Toki
- 分担研究 (日本語) 臨床検体における DS-AMKL 進展に関わる DNA メチル化領域の検出と臨床データとの
開発課題名: 関連の検出
(英語) Detection of differentially methylated regions between TAM and DS-AMKL and
their associations with clinical data
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人弘前大学大学院医学研究科小児科学 准教授 照井 君典
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of Medicine,
Associate Professor, Kiminori Terui
- 分担研究 (日本語) 臨床検体を用いた高精度 *GATA1* 変異検出法の開発
開発課題名: (英語) Development of highly accurate detection assay for *GATA1* mutations using
clinical specimens
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人弘前大学大学院医学研究科小児科学 助教 金崎 里香
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of Medicine,
Assistant Professor, Rika Kanazaki

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発の目的は、ダウン症 (21トリソミー) の白血病発症を正確に予測できる DNA メチル化マーカーを同定し、白血病予防法を開発することである。約 5~10% のダウン症児は TAM と呼ばれる前白血病を発症するが、その多くは自然寛解して治癒する。一方で TAM 発症者の 20% は、自然寛解後に真の白血病である急性巨核芽球性白血病 (DS-AMKL) へ進展する。よって、TAM 発症者に潜在する DS-AMKL 予備群を検出し、予防法を開発することにより不必要な治療を避けることが求められている。同時に、ダウン症児の約 20% に潜在している臨床症状を呈しないが DS-AMKL 発症の危険のある「サイレント TAM」の早期発見は急務となっている。

平成 28 年度の成果としては、「サイレント TAM」を診断するために、次世代シーケンサーを用いた *GATA1* 遺伝子のターゲットシーケンスによって、アレル頻度が 0.3% 以上の *GATA1* 変異を有する TAM 細胞が検出できる高感度アッセイを構築した。さらに、感度を高めるために error-corrected シーケンスの開発を開始した。「サイレント TAM」の多施設共同研究を行うために研究計画を作成し、静岡こども病院、弘前大学および京都大学の各施設において、倫理委員会の承認を取得した。また、データシートを作成し、研究開始の体制を整えた。

ほとんどのDS-AMKLは、「サイレントTAM」も含めたTAMを発症後に、生後3年以内に進展する。したがって、TAM発症から3年以上経過した症例は、DS-AMKLに進展したかどうかを正確に知ることができる。そこで、TAMの発症から3年以上経過したサンプルで、芽球が30%以上を占めるTAM検72検体について、Infinium HumanMethylation 450BeadChip（イルミナ社）を用いてDNAメチル化状態を解析した。後にDS-AMKLを発症したTAMとDS-AMKLの発症が認められなかったTAMを比較し、両者を明確に区別することが可能な20プローブを抽出した。これらのDNAメチル化解析を行った症例のうち、DS-AMKLを発症した1症例について、TAM細胞及びAMKL細胞の全ゲノムシーケンス解析を行った。TAMの時には*GATA1*変異の他にはアミノ酸置換を引き起こす遺伝子変異を認めなかった一方、AMKL発症時には16番染色体上の*CTCF*遺伝子を含む欠失を認めた。デジタルドロップレットPCRを用いた変異解析では、TAMの時期には約0.1%だった*CTCF*欠失が、AMKL発症時にはほぼ100%の細胞で欠失していることが確認された。これらの結果より、この症例では、*CTCF*遺伝子の欠失が生じる前にDNAメチル化などのエピゲノムの変化が生じている可能性が示唆された。

DNAメチル化マイクロアレイを用いて、TAMとDS-AMKLで異なるDNAメチル化配列を明らかにした。このDNAメチレーションの差が生物学的にどのような意味があるかを明らかにするために、プロモーター領域の全てのプローブを用いて、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)を施行した。その結果、DNAメチル化解析において赤芽球分化に関わる遺伝子群のプロモーター領域では、DNAメチル化状態がTAMとDS-AMKLで異なることを明らかにした。一部の細胞に含まれるDNAメチル化変化を捉えるアルゴリズムを開発した。また、オープンクロマチン解析によってTAMとAMKLで異なるクロマチン状態を検出した。これらの領域に結合する転写因子の候補探索を実施した。

Summary of the research progress

The purpose of this research and development project is to identify the DNA methylation marker for accurate prediction of leukemia progression and develop the method to prevent leukemia in Down syndrome (DS) also known as Trisomy 21. Neonates with DS are at high risk of developing transient abnormal myelopoiesis (TAM), which is characterized by rapid growth of abnormal megakaryoblasts with *GATA1* mutations. About 5 to 10% of DS neonates will develop TAM. Although self-limiting in majority cases, about 20% of TAM patients develop genuine leukemia, acute megakaryoblastic leukemia (DS-AMKL) after spontaneous remission. Therefore, it is important to identify the subgroup of TAM patients, who develops DS-AMKL, and develop the method to prevent the progression. Because recent report estimated that about 20% of DS neonates develop “silent TAM”, who have no clinical presentation but are at risk for DS-AMKL development, it is also necessary to develop the procedure for early diagnosis of “silent TAM”.

We established a high-sensitive method to diagnose “silent TAM” using targeted next-generation sequencing (NGS) for detection of *GATA1* mutation (sensitivity ~0.3%). We are now developing more sensitive method, error-corrected sequencing using NGS to detect *GATA* mutation. We drafted a protocol for a multi-institutional study of “silent TAM”, and obtained approval from the ethical committees of Shizuoka Children Hospital, Hirosaki University and Kyoto University. Subsequently, we prepared case report forms and established a framework to start the study.

TAM cases including “silent TAM” develop AMKL, if any, within the first 3 years of life. Therefore, we can discriminate between the individuals who will develop leukemia from individuals who will not progress to leukemia in the cases of older than 3 years. We analyzed global DNA methylation profiling of 72 samples with more than 30% of blastic cells from TAM cases after passage of 3

years by the HumanMethylation450 BeadChip (Illumina). We compared the DNA methylation profiling between TAM cases who subsequently developed DS-AMKL and the remaining cases without AMKL development. We successfully identified 20 probes to discriminate these two groups. We next performed whole-genome sequencing of both TAM and AMKL samples for one of these patients who developed DS-AMKL. No non-silent somatic mutations except *GATA1* mutation were identified in TAM phase. However, a large deletion at chromosome 16 involving *CTCF* locus was identified in DS-AMKL phase. Droplet Digital PCR analysis showed the frequency of *CTCF* deletion in TAM and DS-AMKL phase was 0.1% and 100%, respectively. These results suggested that epigenetic changes including DNA methylation might occur before *CTCF* deletion.

We developed a new algorithm to detect differentially DNA methylated cytosines existing in minor cell population and identified promoter regions, which were differentially DNA methylated between TAM and DS-AMKL, by DNA methylation microarray. To address a biological significance of differential DNA methylation, we conducted Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), using all probes designed on the promoter regions. The analysis exhibited that the CpGs hypermethylated in DS-AMKL were significantly enriched on the promoters of erythroid differentiation-related genes including several transcription factors. We also found that the open chromatin regions, which were differentially regulated between TAM and DS-AMKL, by chromatin accessibility assay

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 21 件)

1. MATSUO H, SHIGA S, IMAI T, KAMIKUBO Y, TOKI T, TERUI K, ITO E, ADACHI S. Purification of leukemic blast cells from blood smears using laser microdissection. *Int J Hematol*. 2017. [Epub ahead of print]
2. NOUJIMA-HARADA M, TAKATA K, MIYATA-TAKATA T, SAKURAI H, IGARASHI K, ITO E, NAGAKITA K, TANIGUCHI K, OHNISHI N, OMOTE S, TABATA T, SATO Y, YOSHINO T. Frequent downregulation of BACH2 expression in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2017. [Epub ahead of print]
3. MURAMATSU H, OKUNO Y, YOSHIDA K, SHIRAISHI Y, DOISAKI S, NARITA A, SAKAGUCHI H, KAWASHIMA N, WANG X, XU Y, CHIBA K, TANAKA H, HAMA A, SANADA M, TAKAHASHI Y, KANNO H, YAMAGUCHI H, OHGA S, MANABE A, HARIGAE H, KUNISHIMA S, ISHII E, KOBAYASHI M, KOIKE K, WATANABE K, ITO E, TAKATA M, YABE M, OGAWA S, MD, MIYANO S, KOJIMA S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Genet Med*. 2017 [Epub ahead of print]
4. IKEDA F, YOSHIDA K, TOKI T, UECHI T, ISHIDA S, NAKAJIMA Y, SASAHARA Y, OKUNO Y, KANEZAKI R, TERUI K, KAMIO T, KOBAYASHI A, FUJITA T, SATO-OTSUBO A, SHIRAISHI Y, TANAKA H, CHIBA K, MURAMATSU H, KANNO H, OHGA S, OHARA A, KOJIMA S, KENMOCHI N, MIYANO S, OGAWA S, ITO E. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica*. 2017;102(3):e93-e96.
5. SHIBA N, YOSHIDA K, SHIRAISHI Y, OKUNO Y, YAMATO G, HARA Y, NAGATA Y, CHIBA K, TANAKA H, TERUI K, KATO M, PARK MJ, OHKI K, SHIMADA A, TAKITA J, TOMIZAWA D, KUDO K, ARAKAWA H, ADACHI S, TAGA T, TAWA A, ITO E, HORIBE K, SANADA M, MIYANO S, OGAWA S, HAYASHI Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016; 175(3):476-489.
6. YABE M, YABE H, MORIMOTO T, FUKUMURA A, OHTSUBO K, KOIKE T, YOSHIDA K, OGAWA S, ITO E, OKUNO Y, MURAMATSU H, KOJIMA S, MATSUO K, HIRA A, TAKATA M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol*. 2016;175(3):457-461.
7. UTSUGISAWA T, UCHIYAMA T, TOKI T, OGURA H, AOKI T, HAMAGUCHI I, ISHIGURO A, OHARA A, KOJIMA S, OHGA S, ITO E, KANNO H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:31-6.
8. BANNO K, OMORI S, HIRATA K, NAWA N, NAKAGAWA N, NISHIMURA K, OHTAKA M, NAKANISHI M, SAKUMA T, YAMAMOTO T, TOKI T, ITO E, YAMAMOTO T, KOKUBU C, TAKEDA J, TANIGUCHI H, ARAHORI H, WADA K, KITABATAKE Y, OZONO K. Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interaction of Trisomy 21 and GATA1 Mutations in Hematopoietic Abnormalities. *Cell Rep*. 2016;15(6):1228-41.

9. YOSHIMI A, TOYA T, NANNYA Y, TAKAOKA K, KIRITO K, ITO E, NAKAJIMA H, HAYASHI Y, TAKAHASHI T, MORIYA-SAITO A, SUZUKI K, HARADA H, KOMATSU N, USUKI K, ICHIKAWA M, KUROKAWA M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. *Annals of Oncology*. 2016;27(5):887-95.
10. HASEGAWA A, KANEKO H, ISHIHARA D, NAKAMURA M, WATANABE A, YAMAMOTO M, TRAINOR CD, SHIMIZU R. GATA1 Binding Kinetics on Conformation-Specific Binding Sites Elicit Differential Transcriptional Regulation. *Molecular and Cellular Biology*. 2016;36:2151-2167.
11. AMEKU T, TAURA D, SONE M, NUMATA T, NAKAMURA M, SHIOTA F, TOYODA T, MATSUI S, ARAOKA T, YASUNO T, MAE S, KOBAYASHI H, KONDO N, KITAOKA F, AMANO N, ARAI S, ICHISAKA T, MATSUURA N, INOUE S, YAMAMOTO T, TAKAHASHI K, ASAKA I, YAMADA Y, UBARA Y, MUSO E, FUKATSU A, WATANABE A, SATO Y, NAKAHATA T, MORI Y, KOIZUMI A, NAKAO K, YAMANAKA S, OSAFUNE K. Identification of MMP1 as a novel risk factor for intracranial aneurysms in ADPKD using iPSC models. *Scientific Reports*, 2016;6:30013.
12. NISHIZAWA M, CHONABAYASHI K, NOMURA M, TANAKA A, NAKAMURA M, INAGAKI A, NISHIKAWA M, TAKEI I, OISHI A, TANABE K, OHNUKI M, YOKOTA H, KOYANAGI-AOI M, OKITA K, WATANABE A, TAKAORI-KONDO A, YAMANAKA S, YOSHIDA Y. Epigenetic Variation between Human Induced Pluripotent Stem Cell Lines Is an Indicator of Differentiation Capacity. *Cell Stem Cell*. 2016;19:341-354.
13. SAMATA B, DOI D, NISHIMURA K, KIKUCHI T, WATANABE A, SAKAMOTO Y, KAKUTA J, ONO Y, TAKAHASHI J. Purification of functional human ES and iPSC-derived midbrain dopaminergic progenitors using LRTM1. *Nature Communications*. 2016;4:13097.
14. OHTA R, NIWA A, TANIGUCHI Y, SUZUKI NM, TOGA J, YAGI E, SAIKI N, NISHINAKA-ARAI Y, OKADA C, WATANABE A, NAKAHATA T, SEKIGUCHI K, SAITO MK. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 2016;6:35680.
15. MATSUNO K, MAE SI, OKADA C, NAKAMURA M, WATANABE A, TOYODA T, UCHIDA E, OSAFUNE K. Redefining definitive endoderm subtypes by robust induction of human induced pluripotent stem cells. *Differentiation*. 2016;92:281-290.
16. IKEDA K, MIZORO Y, AMEKU T, NOMIYA Y, MAE SI, MATSUI S, KUCHITSU Y, SUZUKI C, HAMAOKA-OKAMOTO A, YAHATA T, SONE M, OKITA K, WATANABE A, OSAFUNE K, HAMAOKA K. Transcriptional Analysis of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Using an Induced Pluripotent Stem Cell Disease Model. *Circulation Journal*. 2016;81:110-118.
17. SUGIYAMA H, TAKAHASHI K, YAMAMOTO T, IWASAKI M, NARITA M, NAKAMURA M, RAND TA, NAKAGAWA M, WATANABE A, YAMANAKA S. Nat1 promotes translation of specific proteins that induce differentiation of mouse embryonic stem cells. *Proceedings of National Academy Sciences, U S A*. 2017;114:340-345.
18. KAWASAKI Y, ODA H, ITO J, NIWA A, TANAKA T, HIJIKATA A, SEKI R, NAGAHASHI A, OSAWA M, ASAKA I, WATANABE A, NISHIMATA S, SHIRAI T, KAWASHIMA H, OHARA O, NAKAHATA T, NISHIKOMORI R, HEIKE T, SAITO MK. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;69:447-459.

19. MANDAI M, WATANABE A, KURIMOTO Y, HIRAMI Y, MORINAGA C, DAIMON T, FUJIHARA M, AKIMARU H, SAKAI N, SHIBATA Y, TERADA M, NOMIYA Y, TANISHIMA S, NAKAMURA M, KAMA O H, SUGITA S, ONISHI A, ITO T, FUJITA K, KAWAMATA S, GO MJ, SHINOHARA C, HATA KI, SAWADA M, YAMAMOTO M, OHTA S, OHARA Y, YOSHIDA K, KUWAHARA J, KITANO Y, AMANO N, UMEKAGE M, KITAOKA F, TANAKA A, OKADA C, TAKASU N, OGAWA S, YAMANAKA S, TAKAHASHI M. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. The New England Journal of Medicine. 2017;376:1038-1048.
20. KATO I, NISHINAKA Y, NAKAMURA M, AKARCA AU, NIWA A, OZAWA H, YOSHIDA K, MORI M, WANG D, MORITA M, UENO H, SHIOZAWA Y, SHIRAISHI Y, MIYANO S, GUPTA R, UMEDA K, WATANABE K, KOH K, ADACHI S, HEIKE T, SAITO MK, SANADA M, OGAWA S, MARAFIOTI T, WATANABE A, NAKAHATA T, ENVER T. Hypoxic adaptation of leukemic cells infiltrating the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGF. Blood. In press.
21. IMAMURA K, IZUMI Y, WATANABE A, TSUKITA K, WOLTJEN K, YAMAMOTO T, HOTTA A, KONDO T, KITAOKA S, OHTA A, TANAKA A, WATANABE D, MORITA M, TAKUMA H, TAMAOKA A, KUNATH T, WRAY S, FURUYA H, ERA T, MAKIOKA K, OKAMOTO K, FUJISAWA T, NISHITOH H, HOMMA K, ICHIJO H, JULIEN JP, OBATA N, MASATO H, AKIYAMA H, KANEKO S, AYAKI T, ITO H, KAJI R, TAKAHASHI R, YAMANAKA S, INOUE H. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. Science Translational Medicine. in press.
22. 渡辺亮. シングルセル発現解析による多能性幹細胞研究, 医学のあゆみ, 2016;258:305-310.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Genetic and Epigenetic Alterations in Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome, 口頭, 招待講演, Ito E, Yoshida K, Toki T, Saida S, Watanabe K, Nakamura M, Terui K, Nakahata T, Miyano S, Watanabe A, Ogawa S. Fifth JCA- AACR Special Joint Conference -The Latest Advances in Hematological Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics, Chiba, 2016/7/15, 国内 (国際) .
2. Dysegregation of *KIT* expression by GATA1s in TAM and acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome, Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sasaki S, Kudo K, Kamio T, Sato T, Ikeda F, Ito E, 口頭, 第78回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/15, 横浜 (国内) .
3. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis and clinical impacts of GATA1 mutation types: A report from the JPLSG TAM-10 study, ポスター, Terui K, Toki T, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Park MJ, Iwamoto S, Taga T, Yanagisawa R, Koh K, M. Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K, Ito E. 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, SanDiego, CA, USA, 2016/12/4, 国外.
4. Gene expression profiles and methylation analysis in Down syndrome related acute lymphoblastic leukemia, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, SanDiego, CA, USA, 2016/12/5, 国外.

5. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome, 口頭, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京都, 2016/12/15, 国内.
6. 一過性異常骨髄増殖症における GATA1 遺伝子変異 JPLSG TAM-10 登録症例の解析(GATA1 mutation status in infants with transient abnormal myelopoiesis: A report from the JPLSG TAM-10 study), 口頭, 照井君典, 土岐力, 濱麻人, 村松秀城, 長谷川大輔, 朴明子, 岩本彰太郎, 多賀崇, 柳澤龍, 康勝好, 林泰秀, 足立壯一, 水谷修紀, 渡邊健一郎, 伊藤悦朗, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 品川プリンスホテル, 2016/12/15, 国内.
7. 次世代シングルセル解析が明らかにする細胞社会学, 口頭, 基調講演, 渡辺亮, JASIS2016 ライフサイエンスイノベーション, 2016/9/8, 国内.
8. シングルセルマルチオミックス解析による細胞個性の深層理解, 口頭, 特別講演, 渡辺亮, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の新規治療法開発をめざした病態解明, 平成 28 年度ワークショップ 2016/9/30, 国内.
9. 臨床応用へ向けたゲノムシーケンスに求めるバイオインフォマティクス, ランチョンセミナー, 渡辺亮, 第 5 回生命医薬情報連合大会, 2016/9/29, 国内.
10. Digitalizing Transcription by Single Cell Transcriptomics, invited speaker, Watanabe A, 13th MicRO Alliance, 2016/11/8, 国内.
11. 次世代シングルセルマルチオミックス解析で迫る細胞運命の理解と疾患研究, 口頭, シンポジスト, 渡辺亮, 第 39 回分子生物学会, 2016/11/30, 国内.
12. シーケンシングテクノロジーが支える再生医療・発生生物学, 口頭, 招待講演, 渡辺亮, 日本大学学部連携研究推進シンポジウム, 2017/2/18, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし