

平 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) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 臨床検体の三次元的複層分子解析によるがん多様性創出機構の
実証的解明とその克服に向けた臨床応用研究
(英語) Research to reveal the generative mechanism of tumor heterogeneity
by three-dimensional multi-layer molecular analysis of clinical
samples toward clinical application

研究開発担当者 (日本語) 加藤 護
所属 役職 氏名： (英語) Mamoru Kato, Head, Department of Bioinformatics,
National Cancer Center Japan

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 一細胞シーケンスによる多様性獲得素過程の解明
開発課題名： (英語) Reveal elementary processes of acquiring tumor heterogeneity by
single-cell sequencing

研究開発分担者 (日本語) 加藤 護
所属 役職 氏名： (英語) Mamoru Kato, Head, Department of Bioinformatics,
National Cancer Center Japan

分担研究 (日本語) 腫瘍内ゲノム・エピゲノム多様性解明と浸潤、転移との関連について
開発課題名： (英語) Unveil the intra-tumor genomic/epigenetic heterogeneity leading to
invasion and metastasis.

研究開発分担者 (日本語) 三森功士、九州大学・別府病院・教授
所属 役職 氏名： (英語) Koshi Mimori, Professor, Kyushu University Beppu Hospital

分担研究 (日本語) 血中遊離核酸を用いた局所的多様性の視点による
臨床シーケンスでの有効性検証
開発課題名: (英語) Utility of cell-free DNA from the viewpoint of tissue-local
heterogeneity

研究開発分担者 (日本語) 前田大地、秋田大学・医学系研究科 器官病態学講座・准教授
所属 役職 氏名: (英語) Daichi Maeda, Associate Professor, Akita University

分担研究 (日本語) 腫瘍内多様性を背景とした治療応答、再発・形質転換を示す臨床検体の
三次元初代培養系の確立
開発課題名: (英語) Establish three-dimensional primary cultures of clinical samples that
show the recurrence, transformation, and drug response associated
with intra-tumor heterogeneity

研究開発分担者 (日本語) 横井左奈、千葉県がんセンター・臨床ゲノム研究部・部長
所属 役職 氏名: (英語) Sana Yokoi, Chief, Chiba Cancer Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究の目的

がんゲノム多様性は治療抵抗性獲得や転移といった難治性の原因となり、その分子機構解明と克服は次世代がん治療法開発において必須である。そこで、本研究では3次元情報を加味した手術切除検体からのサンプル採取とオミックス統合解析・細胞モデル系1細胞解析によって、がんゲノム・エピゲノム再構築の相互連携関係から多様性創出過程を精緻に追跡し、多様性克服の鍵となるドライバー異常の同定・薬剤抵抗性・転移抑制に向けた治療開発・個別化診断の評価等の臨床応用を目指す。

1. 一細胞シーケンシングによるがん多様性の数理的解析（分担：加藤）

腫瘍内多様性の生成過程を調査するため、1細胞からの3次元培養と同種移植を基礎とした大腸がんを模すマウスモデルを用い、その発がん過程3時刻点において、マウス腫瘍部位から一細胞を分離し、DNAおよびRNAの一細胞シーケンスを実施した。シーケンスデータ処理パイプラインを開発し、1細胞レベルでの変異コール法と発現量算出法を確立した。Transcriptome解析では、細胞間で発現量が異なる遺伝子の同定に成功した。また、細胞を3D培養下から皮下に接種すると、細胞機能の異なる新規細胞分集団が発生することが分かった。Exome解析においては、変異の蓄積がすでに3時刻点より前に完了し、皮下接種後もその遺伝的多様性があまり変化しないことが判明した。系統樹解析を行うと、時刻間で細胞があまり分離しないこと、つまり、selective sweepのような淘汰が起きていないことが観察された。これらの結果から、1) 実際に一細胞から遺伝的多様性や転写多様性が発生することを実証し、また、2) 十分な変異蓄積のある腫瘍細胞では、皮下接種のような急激な環境変化に対して、(恐らくエピゲノム変化を通して) 遺伝子発現を変えることで適応し、最終的に大きな遺伝的違いを伴わない新規細胞分集団が発生していることが示唆された。

2. 多数検体からのゲノム情報の特徴抽出と解析（分担：三森）

大腸がん症例を分割し、進行がん、早期癌、前癌病変を研究対象として、細分化したサンプルを用いてゲノムレベルおよびエピゲノムレベルの進化を調査した。その結果、すべての原発巣領域におけるゲノム変異は加齢とともに蓄積していることを明らかにした。さらに、発癌の黎明期には重要な癌抑制遺伝子の高メチル化が生じることを明らかにした。そして、進行大腸がんにおいては不均一性を生み出す変異は中立進化により形成されることが示唆されているが、大腸前がん病変から発がんに至る過程では自然選択の影響が大きいことが示唆された。以上の結果により、大腸がんの発がんから進行がんまでのゲノム進化およびエピゲノム進化の概要が明らかとなった。

3. cfDNAによる多様性検出と臨床応用（分担：前田・高井）

血中遊離核酸（cfDNA）からのがん遺伝子異常検出における腫瘍内多様性の影響を調べ、がんの転移や治療抵抗性に関連する遺伝子異常をcfDNAから高精度に検出するプラットフォームを確立することを目指して検討を行なった。がん患者の剖検症例から検体の収集を行ない、計16例の剖検症例から検体を採取することができた。その中で、2症例について複数の腫瘍組織および屍体血由来血中遊離核酸の解析を進めた。同一患者由来の腫瘍でも、転移巣ごとに異なるdriver遺伝子変異の蓄積など多様性が認められ、血中遊離核酸の解析によって、腫瘍組織を用いた解析よりも包括的にがんのゲノム異常を捉えられる可能性が示された。

4. 腫瘍内多様性を背景とした治療応答、再発・形質転換を示す臨床検体の三次元初代培養系の確立（分担：横井）

腫瘍内多様性は臨床検体において、経時的にどのように発展していくのか。上記三課題を補完する発

展的課題として、臨床検体の経時的腫瘍内多様性の解明を試みた。肺がん患者の生検検体および手術切除検体を用いた三次元初代培養により、113 症例を保存した。これらのうち、同一患者において異時性の複数点のサンプリングがある症例を検索したところ、異時性多発肺癌症例 5 例、原発性肺癌と脳転移巣のペア症例 3 例の合計 8 例を見出した。

以上、大腸前がん病変から早期がんにおいては遺伝的多様性やメチル化による自然選択の影響が大きく、一方、進行がんにおいては遺伝的要因よりもむしろ遺伝子発現変化による適応が、腫瘍内多様性生成や悪性化・転移に関わっていることが示唆された。腫瘍内多様性解析と血中遊離核酸解析とを組み合わせ、血中遊離核酸の臨床応用性を調べたところ、腫瘍組織を用いた臨床シーケンスよりも、血中遊離核酸解析の方が包括的にがんゲノム異常の多様性をとらえられる可能性が示唆された。

Objective of this research

Tumor heterogeneity is an important factor for drug resistance and metastasis and it is necessary to understand the generative molecular mechanism for development of the next-generation cancer treatment. We perform integrative omics analysis of clinical samples based on three-dimensional tissue sampling to reveal the interplay between genomic and epi-genomic structuring. We perform single-cell sequencing to reveal the generative mechanisms of tumor heterogeneity. We also aim at clinical application leading to new therapies and diagnostics that will ultimately prevent drug resistance and metastasis.

1 . Reveal elementary processes of acquiring tumor heterogeneity by single-cell sequencing (by Kato)

To investigate the generative mechanism of intra-tumor heterogeneity, we used a mouse model based on 3D culture derived from a single cell and allograft. We sampled tumor cells at 3 different time points, performing single-cell DNA and RNA sequencing. We set up pipelines for the sequence data and established the methods of variant calling and expression level calculation at the single-cell level. In transcriptome analysis, we identified genes varied across single cells. We found that new subpopulations with distinct cellular functions were generated under the environmental change from the 3D culture to the mouse skin. In exome analysis, variants were already accumulated before the 3 time points and the genetic diversity did not greatly change. In phylogenetic tree analysis, cells were not separated on the tree, which indicates that selective sweep did not occur at the environmental transition. In conclusion, 1) we proved that genomic and transcriptomic diversity were actually generated from a single tumor cell, and 2) cancer cells with enough genetic alterations may adapt to drastic environmental changes such as transplantation, largely by changing their transcriptional expressions (possibly through epi-genetic changes), resulting in new subpopulations without great genetic differences.

2 . Unveil the intra-tumor genomic/epigenetic heterogeneity leading to invasion and metastasis (by Mimori)

We performed multi-regional analysis of advanced/early cancers and precancerous lesions to examine the evolution from the genomic and epi-genomic perspectives. As a result, we found that genomic variants increased according to age in all primary regions. Furthermore, hyper-methylation occurred in important tumor suppressors at the early stages of tumorigenesis. It is indicated that neutral evolution plays an important role on the generation of heterogeneity in advanced cancers,

while selective force may play an important role in early cancers and precancerous lesions. We thus delineated a synopsis of genomic and epi-genomic evolution from precancerous stages to advance cancer.

3 . Utility of cell-free DNA from the viewpoint of tissue-local heterogeneity (by Maeda and Takai)

We examined the influence of intra-tumor heterogeneity on detection of tumor variants that were identified from cell-free DNA, in order to establish a platform that identifies genetic aberrations related to metastasis and drug resistance from cell-free DNA. Collecting autopsy samples, we successfully sampled tissue from 16 autopsies. Of them, we used 2 cases for analysis to examine the relationship between variants in multi-regional tumor tissue and those in cell-free DNA. We identified tumor heterogeneity, in which driver mutations were accumulated in different metastatic regions even in the sample patient, and we further identified more variants from cell-free DNA than those. Cell-free DNA analysis may more comprehensively detect variants than tissue-based sequencing.

4 . Establish three-dimensional primary cultures of clinical samples that show recurrence, transformation, and drug response associated with intra-tumor heterogeneity (by Yokoi)

How is intra-tumor heterogeneity generated according to time in clinical samples? To complement the above three issues, we tried to analyze intra-tumor heterogeneity in clinical samples. We stored 113 cases of primary cultures derived from the biopsies or surgical tissue of lung cancer patients, of which 8 cases were paired primary-metastasis samples and multi-recurrent tumors at different time points.

In conclusion, selective force plays an important role from precancerous lesions to early cancers through genetic heterogeneity or methylation changes, while adaptation through gene expressions is more important than genetic changes in advanced cancers for generating intra-tumor heterogeneity and for malignancy/metastasis. From a combination analysis of tissue heterogeneity and cell-free DNA, cell-free DNA method may capture more variants than those identifiable by tissue-based clinical sequencing.

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 2 件、国際誌 21 件)

1. Daisuke Shiokawa, Hirokazu Ohata, Ai Sato, Michihiro Muto, Shigeki Sekine, Masahito Hosokawa, Mamoru Kato, Hideki Kanbara, Tatsuhiko Shibata, Koji Okamoto. The induction of selected Wnt target genes by Tcf1 mediates generation of tumorigenic colon stem cells. *Cell Reports*, 2017, 19, 981-994.
2. Shigeki Sekine, Taisuke Mori, Reiko Ogawa, Masahiro Tanaka, Hiroshi Yoshida, Hirokazu Taniguchi, Takeshi Nakajima, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Mamoru Kato, Eisaku Furukawa, Atsushi Ochiai, and Nobuyoshi Hiraoka. Mismatch repair deficiency commonly

precedes adenoma formation in Lynch syndrome-associated colorectal tumorigenesis. *Modern Pathology*, Accepted.

3. Tsuyoshi Takahashi, Asmaa Elzawahry, Sachiyo Mimaki, Eisaku Furukawa, Rie Nakatsuka, Hiromi Nakamura, Takahiko Nishigaki, Satoshi Serada, Tetsuji Naka, Seiichi Hirota, Tatsuhiro Shibata, Katsuya Tsuchihara, Toshirou Nishida, and Mamoru Kato. Genomic and transcriptomic analysis of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 2017, 56, 303-313.
4. Naofumi Asano, Akihiko Yoshida, Sachiyo Mitani, Eisuke Kobayashi, Bunsyo Shiotani, Motokiyo Komiyama, Hiroyuki Fujimoto, Hirokazu Chuman, Hideo Morioka, Morio Matsumoto, Masaya Nakamura, Takashi Kubo, Mamoru Kato, Takashi Kohno, Akira Kawai, Tadashi Kondo, and Hitoshi Ichikawa. Frequent amplification of receptor tyrosine kinase genes in well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Oncotarget*, 2017, 8, 12941-12952.
5. Clinical Significance of *FANCD2* Gene Expression and its Association with Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. Komatsu H, Masuda T, Iguchi T, Nambara S, Sato K, Hu Q, Hirata H, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Anticancer Res.* 2017,37(3),1083-1090.
6. Downregulation of *ST6GALNAC1* is associated with esophageal squamous cell carcinoma development. Iwaya T, Sawada G, Amano S, Kume K, Ito C, Endo F, Konosu M, Shioi Y, Akiyama Y, Takahara T, Otsuka K, Nitta H, Koeda K, Mizuno M, Nishizuka S, Sasaki A, Mimori K. *Int J Oncol.* 2017,50(2),441-447.
7. Somatic mutations in plasma cell-free DNA are diagnostic markers for esophageal squamous cell carcinoma recurrence. Ueda M, Iguchi T, Masuda T, Nakahara Y, Hirata H, Uchi R, Niida A, Momose K, Sakimura S, Chiba K, Eguchi H, Ito S, Sugimachi K, Yamasaki M, Suzuki Y, Miyano S, Doki Y, Mori M, Mimori K. *Oncotarget.* 2016,7(38),62280-62291.
8. 8q24 Polymorphisms and Diabetes Mellitus Regulate Apolipoprotein A-IV in Colorectal Carcinogenesis. Sugimachi K, Yamaguchi R, Eguchi H, Ueda M, Niida A, Sakimura S, Hirata H, Uchi R, Shinden Y, Iguchi T, Morita K, Yamamoto K, Miyano S, Mori M, Maehara Y, Mimori K. *Ann Surg Oncol.* 2016,23(Suppl 4),546-551.
9. Decreased Expression of Fructose-1,6-bisphosphatase Associates with Glucose Metabolism and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma. Hirata H, Sugimachi K, Komatsu H, Ueda M, Masuda T, Uchi R, Sakimura S, Nambara S, Saito T, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Ito S, Terashima K, Sakamoto K, Hirakawa M, Honda H, Mimori K. *Cancer Res.* 2016,76(11),3265-76.
10. Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer. Masuda T, Hayashi N, Iguchi T, Ito S, Eguchi H, Mimori K. *Mol Oncol.* 2016,10(3),408-17.
11. Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Iinuma H, Sasaki S, Nagayama S,

- Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. PLoS Genet. 2016,12(2),e1005778.
12. 加藤 護、「一細胞シーケンスのデータ解析」、医学のあゆみ、2016, 258, 317-323
 13. Akihiro Fujimoto*, Mayuko Furuta*, Yasushi Totoki*, Tatsuhiko Tsunoda*, Mamoru Kato*, Yuichi Shiraiishi, Hiroko Tanaka, Hiroaki Taniguchi, Yoshiiku Kawakami, Masaki Ueno, Kunihito Gotoh, Shun-ichi Ariizumi, Christopher P Wardell, Shinya Hayami, Toru Nakamura, Hiroshi Aikata, Koji Arihiro, Keith A Boroevich, Tetsuo Abe, Kaoru Nakano, Kazuhiro Maejima, Aya Sasaki-Oku, Ayako Ohsawa, Tetsuo Shibuya, Hiromi Nakamura, Natsuko Hama, Fumie Hosoda, Yasuhito Arai, Shoko Ohashi, Tomoko Urushidate, Genta Nagae, Shogo Yamamoto, Hiroki Ueda, Kenji Tatsuno, Hidenori Ojima, Nobuyuki Hiraoka, Takuji Okusaka, Michiaki Kubo, Shigeru Marubashi, Terumasa Yamada, Satoshi Hirano, Masakazu Yamamoto, Hideki Ohdan, Kazuaki Shimada, Osamu Ishikawa, Hiroki Yamaue, Kazuki Chayama, Satoru Miyano, Hiroyuki Aburatani, Tatsuhiko Shibata, and Hidewaki Nakagawa. Whole genome mutational landscape and characterization of non-coding and structural mutations in liver cancer. Nature Genetics, 2016, 48, 500-509.
 14. Shinichi Yachida, Laura D. Wood, Masami Suzuki, Erina Takai, Yasushi Totoki, Mamoru Kato, Claudio Luchini, Yasuhito Arai, Hiromi Nakamura, Natsuko Hama, Asmaa Elzawahry, Fumie Hosoda, Tomoki Shirota, Nobuhiko Morimoto, Kunio Hori, Jun Funazaki, Hikaru Tanaka, Chigusa Morizane, Takuji Okusaka, Satoshi Nara, Kazuaki Shimada, Nobuyoshi Hiraoka, Hirokazu Taniguchi, Ryota Higuchi, Minoru Oshima, Keiichi Okano, Seiko Hirono, Masamichi Mizuma, Koji Arihiro, Masakazu Yamamoto, Michiaki Unno, Hiroki Yamaue, Matthew J. Weiss, Christopher L. Wolfgang, Toru Furukawa, Hitoshi Nakagama, Bert Vogelstein, Tohru Kiyono, Ralph H. Hruban, and Tatsuhiko Shibata. Genomic sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma. Cancer Cell, 2016, 29, 229-240.
 15. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- β signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice, Nishio M...Mimori K., Proc Natl Acad Sci, USA, 2015, Dec
 16. Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, Sawada G, Uchi R, Mizuno H, ..., Mimori K. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. *Ann Oncol*. 2015.
 17. Kurashige J, Mima K, Sawada G, Takahashi Y, Eguchi H, Sugimachi K, ..., Mimori K. Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal dissemination in gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2015;36:133-41.
 18. Sugimachi K, Yokobori T, Iinuma H, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, ..., Mimori K. Aberrant expression of plastin-3 via copy number gain induces the epithelial-mesenchymal transition in circulating colorectal cancer cells. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3680-90.

19. Kondo Y, Iwao T, Yoshihashi S, Mimori K, et al. Histone deacetylase inhibitor valproic acid promotes the differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells. *PloS One*. 2014;9:e104010.
20. Hirata H, Sugimachi K, Takahashi Y, Ueda M, Sakimura S, Uchi R, ..., Mimori K. Downregulation of PRRX1 Confers Cancer Stem Cell-Like Properties and Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. . 2014.
21. Hamabe A, ..., Mimori K, et al. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:15526-31.
22. Yasushi Totoki, Kenji Tatsuno, Kyle R Covington, Hiroki Ueda, Chad J Creighton, Mamoru Kato, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nature Genet*. 2014 46:1267-73.
23. 加藤 護、「一細胞ゲノム解析」、医学の歩み、2014, 249, 1088-1092

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肝癌における Fructose-1,6-biphosphatase 発現異常と腫瘍進展・糖代謝異常の検討, 平田秀成、杉町圭史、小松久晃、増田隆明、林直樹、江口英利、伊藤修平、平川雅和、本田浩、三森功土. 第 25 回日本癌病態治療研究会.2016/6/8,国内.
2. 大腸癌症例の原発巣および肝転移巣癌細胞の統合的解析による多様性の解明. 江口英利、高橋佑典、木戸上真也、胡慶江、南原翔、小松久晃、上田正射、林直樹、井口友宏、増田隆明、伊藤修平、三森功土. 第 116 回日本外科学会.2016/4/14.国内
3. がん転移における前転移ニッチ形成の機序解明とその阻害剤プロパゲルマニウムの転移制御剤としての臨床応用への展開. 増田隆明、胡慶江、木戸上真也、南原翔、小松久晃、上田正射、林直樹、井口友宏、江口英利、伊藤修平、中山敬一、三森功土. 第 116 回日本外科学会.2016/4/14. 国内
4. Proposal of new tactics to overcome resistance to molecular target therapy provoked heterogeneity. 三森功土、高橋佑典、内龍太郎、新井田厚司、宮野悟、森正樹. 第 71 回日本消化器外科学会.2016/7/20.国内.
5. がん幹細胞および幹細胞ニッチを制御する分子標的治療の確立を目指して. 三森功土. 第 14 回日本臨床腫瘍学会.2016/7/29.国内.
6. 大腸がんにおける多様性創出機構の解明. 三森 功土.金沢大学がん進展制御研究所セミナー.2016/11/17.国内.
7. 大腸癌のゲノム進化にみる自然選択説と中立進化説～固形がん原発巣の一腫瘍内多様性について～.三森功土.九州胆・膵癌治療フォーラム.2017/1/20.国内.
8. 日本人食道癌致死率逡減のための分子遺伝学的特徴と超早期診断の実現. 三森功土. 第 35 回日本口腔腫瘍学会.2017/1/26.国内.
9. 大腸がんのゲノム・エピゲノムレベルの進化と多様性の解明. 三森功土. エピジェネティック療法研究会.2017/2/25.国内.

10. 大腸がんのゲノム解析による新たな発がん・がん進展モデルの提唱. 三森功土. 第 26 回泌尿器科分子・細胞研究会.2017/3/10.国内.
11. 神経内分泌分化を制御する転写因子の下流遺伝子は小細胞肺癌において鋳型鎖・非鋳型鎖の変異率に強い非対称性を示す、口頭、末永雄介、新行内雅斗、兼松宗太郎、飯笹俊彦、加藤護、横井左奈、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6 日、国内。
12. 一細胞シーケンスが明らかにする、マウスモデルの腫瘍進展におけるゲノムおよびトランスクリプトームのダイナミクス、口頭、加藤護、新井康仁、小野華子、宮本丈、古川英作、成島大智、中村浩実、アスマエルザワハリ、筆宝義隆、柴田龍弘、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 6 日、国内
13. Cancer omics analysis and clinical sequencing. Mamoru Kato. CREST International Symposium on Big Data Application, Tokyo, Japan, March 4-5, 2016.
14. 大腸癌におけるゲノム・エピゲノムの多様性と癌進化のシミュレーション、三森功土、第 61 回日本病理学会秋期特別総会 東京大学安田講堂、2015 年 11 月 5 日、国内
15. Tumor heterogeneity and single-cell sequencing., Mamoru Kato, 74rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October 8-10, 2015., 国内
16. Bioinformatics for clinical sequencing and single-cell sequencing. Mamoru Kato Mathematics in Cancer Genome Analysis, Mathematical Cooperation Program 2015 September 30, 2015, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 個別化医療のためのがんゲノム研究と診療の連携、横井左奈、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチ (TR) センター第 5 回シンポジウム、2016.8.27、国内。

(4) 特許出願