

Genome-wide association study identifies susceptibility loci for B-cell childhood acute lymphoblastic leukemia

Jayaram Vijayakrishnan et al. Nature communications 2018;9:1340

鈴木 悠貴
指導：真部 淳先生

Back ground

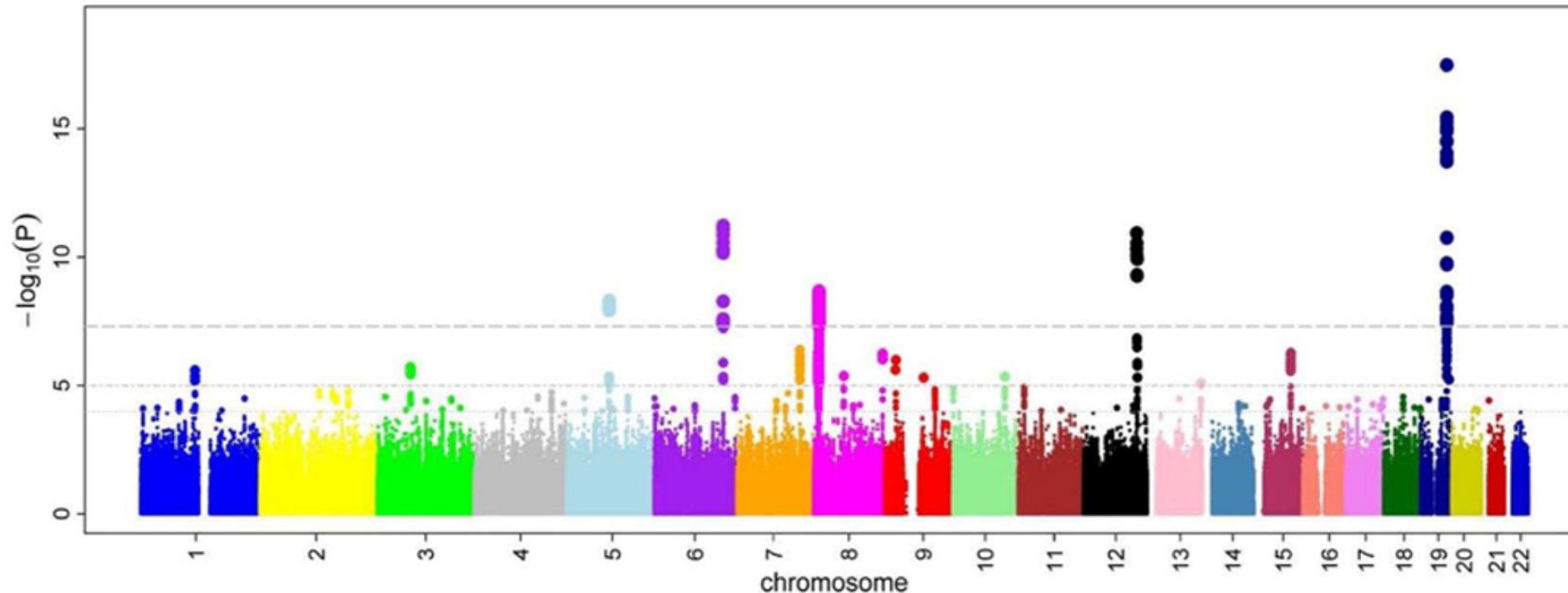
- ・急性リンパ性白血病（A L L）は西欧諸国で最も一般的な小児がんであり、中でもB前駆細胞性リンパ性白血病（B C P-A L）は症例の約80%を占める。
- ・A L Lの病因は理解されておらず、特定の環境リスクはこれまで同定されていない。

GWAS(genome-wide association study)

- 従来、白血病の基礎研究は白血病細胞の体細胞変異を主に展開されてきた。
 - 最近、分子生物学的な解析方法が進歩し、患者の生殖細胞変異の研究が大きく進歩してきた。
 - 生殖細胞変異を調べることにより、白血病になりやすい宿主がわかってきている。
- 現在では体細胞変異のみならず、生殖細胞変異も網羅的に調べることができるようになり、そのような研究はgenome-wide association study（GWAS：ゲノムワイド関連分析）と呼ばれるようになった。

GWAS(genome-wide association study)

- ある疾患や形質と関連があると考えられるSNPを、全ゲノムを対象に網羅的に検索し抽出する方法。
- 疾患群と対照群からそれぞれDNAを抽出し、SNPチップ(SNP array)とハイブリダイズさせることにより、その疾患と有意に関連するSNPを検出する。



Introduction

- これまでのGWASではALLにおいて、8つの感受性遺伝子座があげられている。

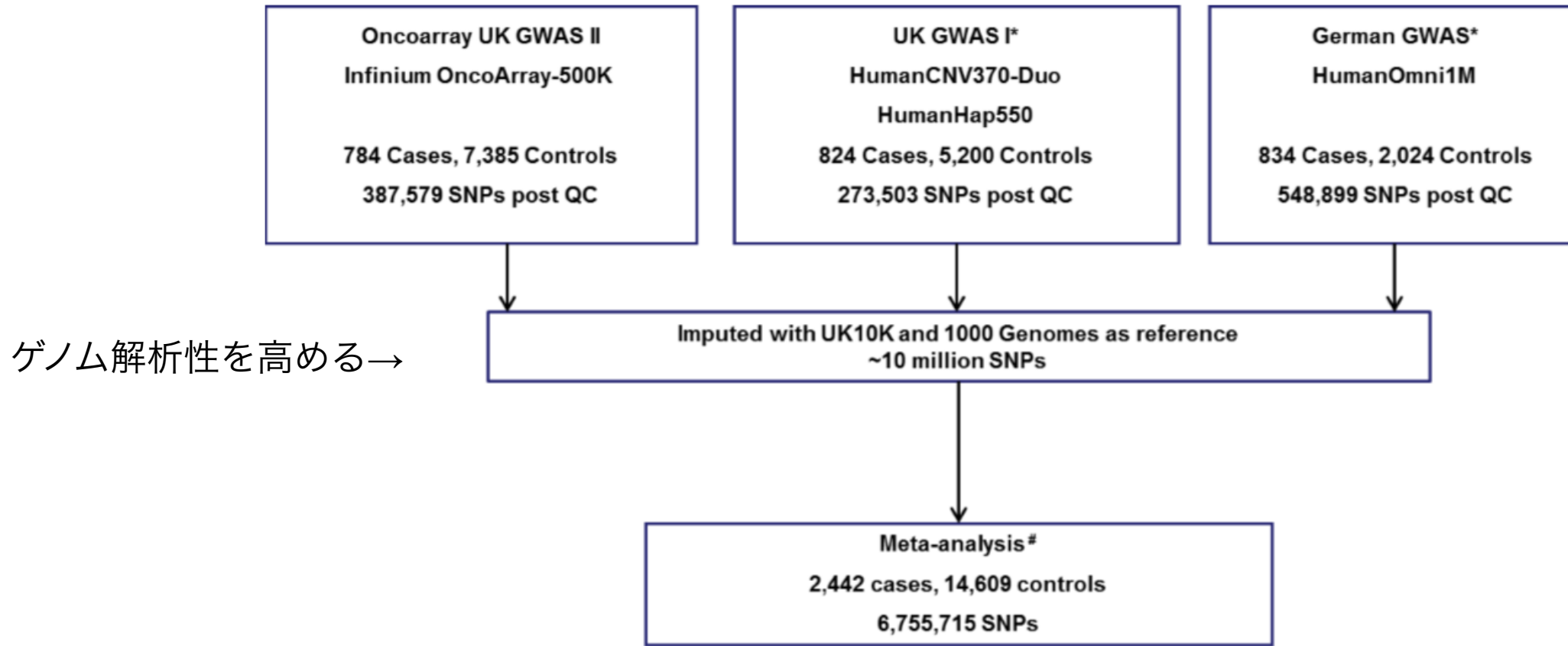
7p12.2 (IKZF1), 9p21.3 (CDKN2A), 10p12.2 (PIP4K2A),
10q26.13 (LHPP), 12q23.1 (ELK3), 10p14 (GATA3),
10q21.2 (ARID5B), and 14q11.2 (CEBPE)

- high-hyperdiploid BCP-ALL(>50 chromosome):10q21.2 (ARID5B)
- Ph-like BCP-ALL : 10p14 (GATA3)

Introduction

- ALLの素因に関するより包括的な知見を得るために、以前に発表された2つのGWASと新しいGWASのメタ分析を行った。
- 過去に同定されていない2つのリスク遺伝子座を報告

Methods Results



Supplementary Figure1

Supplementary Table1

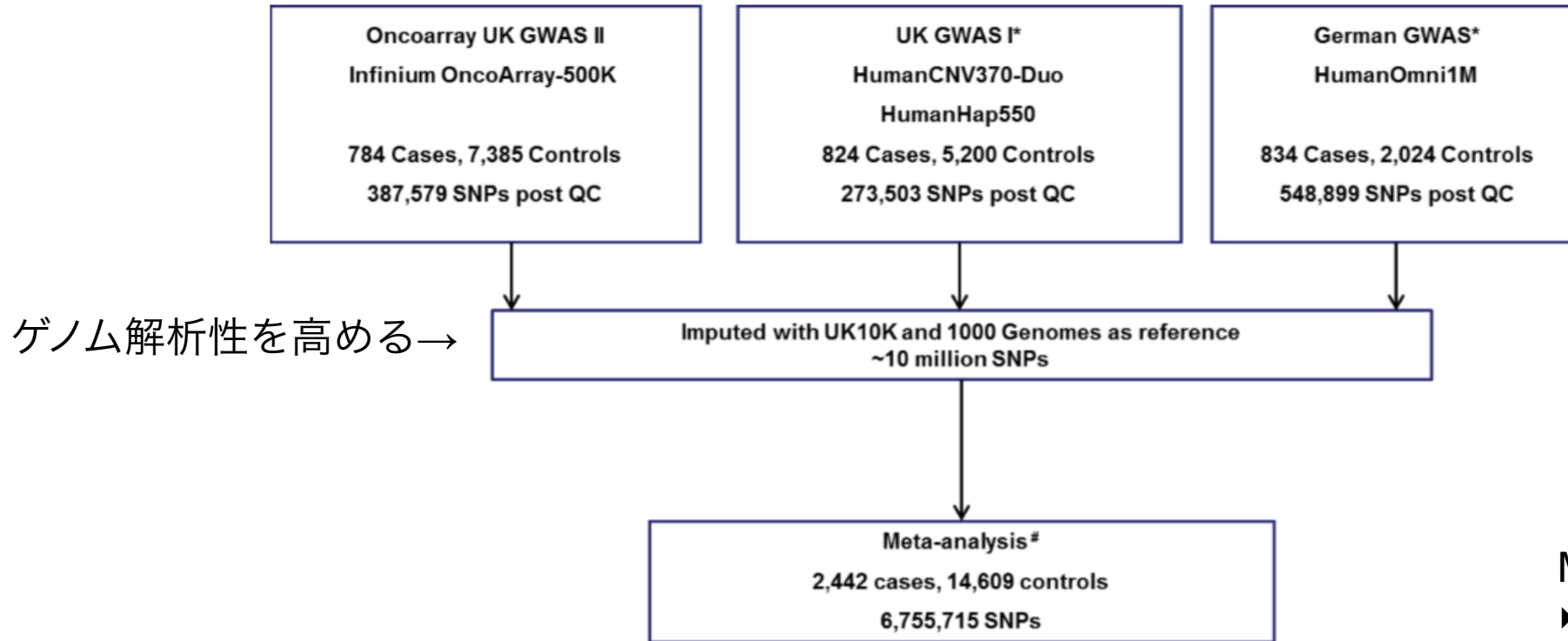
a. Sample QC	UK GWAS II	
	Cases	Controls
Pre-quality control	1,021	7,519
Sex discrepancy	13	0
Call rate fail/ Heterozygosity rate (<95%)	88	35
Related Individuals	13	67
Non-European Ancestry	219	56
Post-quality control [†]	784	7,385

b. SNP QC	UK GWAS II
Genotyping Platform	Infinium OncoArray-500K BeadChip
Pre-quality control	473,991
Call rate fail (<95%)	8
HWE fail (P -value<1x10 ⁻⁵)	20
MAF (< 0.01)	75,937
Differential case-control genotype rate	10448
Post-quality control [†]	387,579

[†] ...

Materials and Methods Results

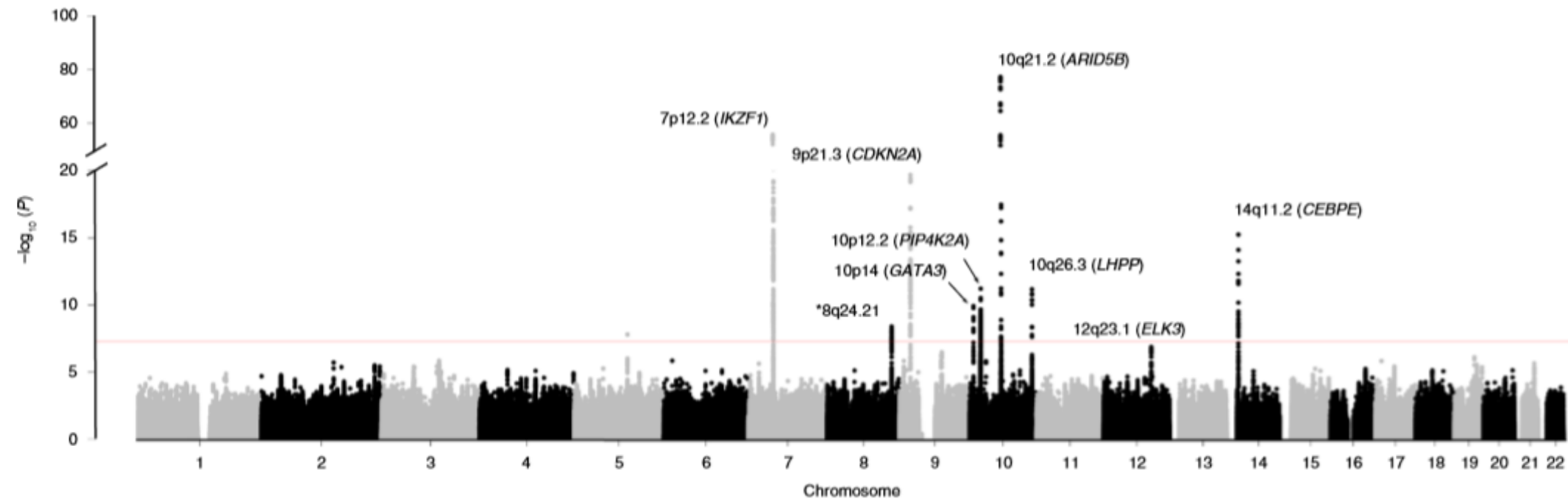
Supplementary Figure1



BCP-ALLに加えて, high-hyperdiploid ALL ($i>50$ chromosomes),
ETV6RUNX1 陽性 BCP-ALLに関しては亜型特異的なOR

MAF > 0.01の各SNPに関して,
▶OR
▶95% confidence intervals
▶Per allele P-values

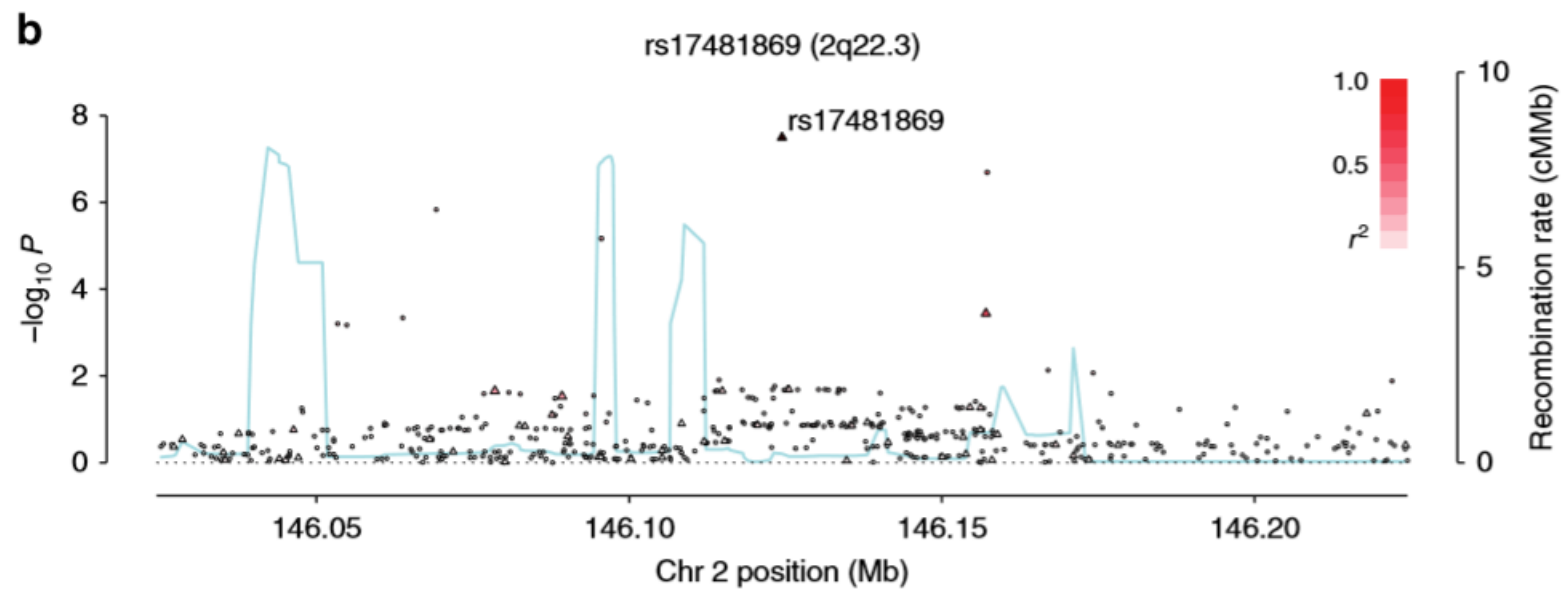
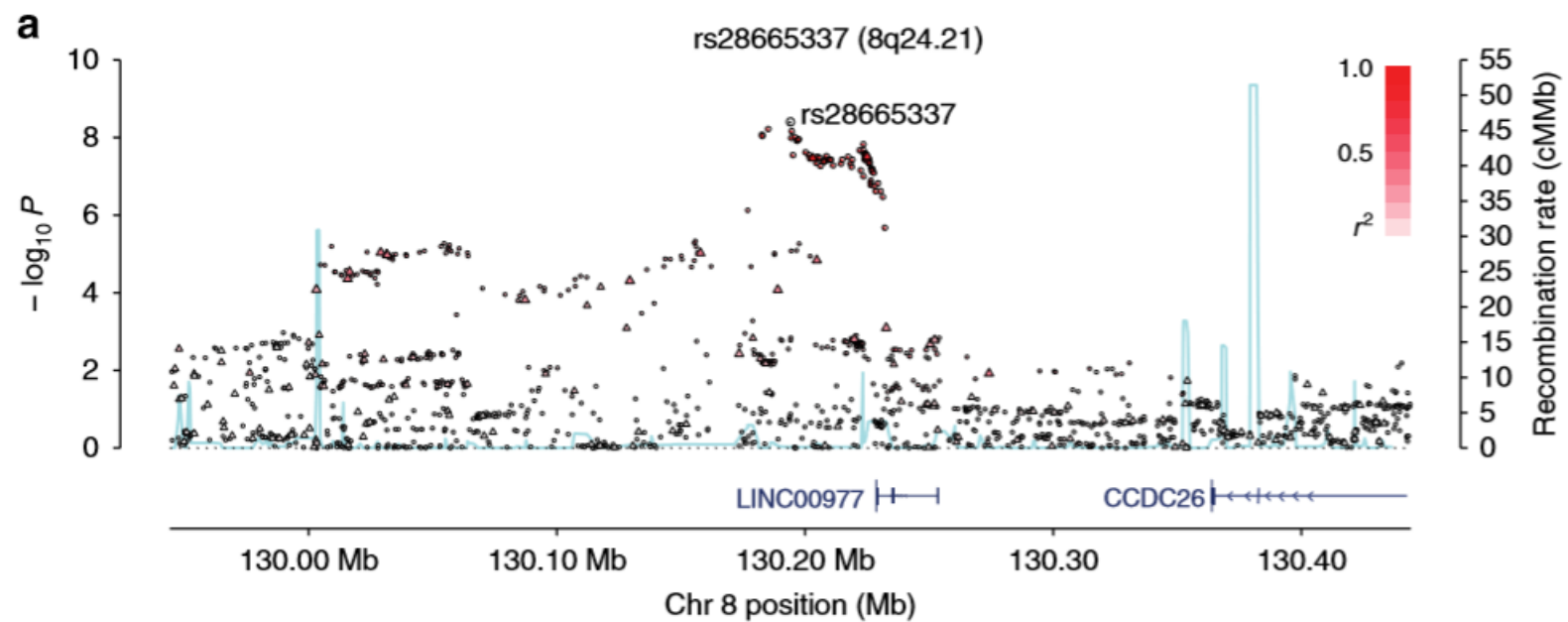
Figure1



Supplementary table2

Chr	Locus (gene)	Previous top SNP ^a	Meta-analysis P-value ^b	Top SNP from Meta-analysis ^c	Position	r ²	D'	Odds ratio (95%CI)	P-value
7	7p12.2 (<i>IKZF1</i>) ²	rs4132601	6.33x10 ⁻⁵⁵	rs10230978	50477144	0.97	0.99	1.75 (1.63-1.88)	1.89 x 10 ⁻⁵⁶
9	9p21.3 (<i>CDKN2A</i>) ³	rs3731249	1.09x10 ⁻²⁷	-	21970916	-	-	2.65 (2.22-3.17)	1.09 x 10 ⁻²⁷
9	9p21.3 (<i>CDKN2A</i>) ⁵	rs3731217	7.24x10 ⁻¹⁴	-	21984661	-	-	0.70 (0.64-0.77)	7.24 x 10 ⁻¹⁴
10	10q21.2(<i>ARID5B</i>) ¹	rs7089424	1.98x10 ⁻⁷³	rs10821936	63723577	-	-	0.53 (0.50-0.57)	5.77 x 10 ⁻⁷⁸
10	10p14 (<i>GATA3</i>) ¹	rs3824662	1.67x10 ⁻¹⁰	rs3781093	8101927	0.86	0.97	1.34 (1.22-1.47)	1.18 x 10 ⁻¹⁰
10	10p12.2 (<i>PIP4K2A</i>) ¹	rs10828317	2.07x10 ⁻¹⁰	rs11013051	22856279	0.85	0.93	0.79 (0.73-0.84)	5.92 x 10 ⁻¹²
10	10q26.13 (<i>LHPP</i>) ⁴	rs35837782	9.35x10 ⁻¹¹	rs12779301	126292655	0.86	0.97	1.26 (1.18-1.35)	6.63 x 10 ⁻¹²
12	12q23.1 (<i>ELK3</i>) ⁴	rs4762284 ^d	3.15x10 ⁻⁰⁷	rs1030137	96616051	0.86	0.96	1.21 (1.12-1.30)	1.35 x 10 ⁻⁰⁷
14	14q11.2 (<i>CEBPE</i>) ²	rs2239633	5.39x10 ⁻¹⁴	rs2239630	23589349	0.74	0.98	0.73 (0.69-0.78)	2.45 x 10 ⁻²¹

Figure2



Supplementary table3

UK GWAS 1			Alleles		Cases				Controls				
SNP	CHR	POS	A	B	AA	AB	BB	RAF	AA	AB	BB	RAF	P-value
rs28665337	8	130194104	C	A	600	209	15	0.15	4049	1086	64	0.12	7.92×10^{-04}
rs17481869*	2	146124454	C	A	99	26	1	0.11	4503	675	22	0.07	8.52×10^{-03}
rs7449087	5	107928071	C	T	474	295	55	0.25	2626	2162	412	0.29	4.66×10^{-4}

German GWAS					Cases				Controls				
SNP	CHR	POS	A	B	AA	AB	BB	RAF	AA	AB	BB	RAF	P-value
rs28665337	8	130194104	C	A	600	207	27	0.16	1552	443	29	0.12	7.64×10^{-03}
rs17481869*	2	146124454	C	A	48	15	0	0.12	1717	295	12	0.08	1.14×10^{-01}
rs7449087	5	107928071	C	T	451	328	55	0.26	1017	819	188	0.29	1.12×10^{-2}

UK GWAS II					Cases				Controls				
SNP	CHR	POS	A	B	AA	AB	BB	RAF	AA	AB	BB	RAF	P-value
rs28665337	8	130194104	C	A	561	206	17	0.15	5764	1504	117	0.12	4.16×10^{-05}
rs17481869*	2	146124454	C	A	165	51	4	0.13	6338	1002	45	0.07	2.90×10^{-06}
rs7449087	5	107928071	C	T	448	298	38	0.24	3798	3006	581	0.28	2.33×10^{-4}

Supplementary table4

SNP	Alleles	Concordance (imputed/sequenced)	r^2
rs28665337	AA	7/7	0.98
	AC	53/54	
	CC	142/141	
rs7449087	CC	106/106	0.81
	CT	76/56	
	TT	6/26	

Table 1 rs28665337 (8q24.21) genotypes and risk associated with BCP-ALL, high-hyperdiploid, and *ETV6-RUNX1*-positive childhood BCP-ALL subtypes

	RAF		Number		OR	CI	P-value
	Cases	Controls	Cases	Controls			
All BCP-ALL							
UK GWAS I	0.15	0.12	824	5200	1.32	(1.12-1.55)	7.91×10^{-4}
German GWAS	0.16	0.12	834	2024	1.28	(1.07-1.53)	7.64×10^{-3}
UK GWAS II	0.15	0.12	784	7385	1.39	(1.21-1.47)	4.16×10^{-5}
Combined			2442	14,609	1.34	(1.21-1.47)	3.86×10^{-9}
						$P_{\text{het}} = 0.77$	$I^2 = 0\%$
High-hyperdiploid							
UK GWAS I	0.15	0.12	289	5200	1.45	(1.11-1.88)	6.30×10^{-3}
German GWAS	0.17	0.12	176	2024	1.49	(1.06-2.09)	2.29×10^{-2}
UK GWAS II	0.15	0.12	251	7385	1.38	(1.05-1.81)	2.19×10^{-2}
Combined			716	14,609	1.49	(1.21-1.87)	2.55×10^{-5}
						$P_{\text{het}} = 0.94$	$I^2 = 0\%$
<i>ETV6-RUNX1</i>-positive							
UK GWAS I	0.16	0.12	126	5200	1.51	(1.01-2.26)	4.27×10^{-2}
German GWAS	0.09	0.12	63	2024	0.78	(0.44-1.38)	3.93×10^{-1}
UK GWAS II	0.14	0.12	220	7385	1.23	(0.94-1.62)	1.38×10^{-1}
Combined			409	14,609	1.23	(1.00-1.51)	5.20×10^{-4}
						$P_{\text{het}} = 0.18$	$I^2 = 42\%$

Note: P-values for each individual study were generated using SNPTTEST v2.5.2 software. Combined P-values and estimates were obtained using a fixed-effects model using beta values and standard errors. RAF risk allele frequency, OR odds ratio, P_{het} P heterogeneity, I^2 index to quantify dispersion of odds ratio, CI confidence interval

8q24.21はすべてのBCP-ALLにおいて、有意差をもって高い発症リスク

Table 2 rs17481869 (2q22.3) genotypes and risk associated with BCP-ALL, high-hyperdiploid, and ETV6-RUNX1 childhood BCP-ALL subtypes

	RAF		Number		OR	CI	P-value
	Cases	Controls	Cases	Controls			
All BCP-ALL							
UK GWAS I	0.08	0.07	824	5200	1.18	(0.95-1.46)	1.37×10^{-1}
German GWAS	0.10	0.08	834	2024	1.25	(1.01-1.56)	4.33×10^{-2}
UK GWAS II	0.10	0.07	784	7385	1.52	(1.25-1.84)	2.53×10^{-5}
Combined			2442	14,609	1.32	(1.17-1.49)	5.36×10^{-6}
						$P_{\text{het}} = 0.19$	$I^2 = 39.3\%$
High-hyperdiploid							
UK GWAS I	0.06	0.07	289	5200	0.86	(0.61-1.22)	4.03×10^{-1}
German GWAS	0.08	0.08	176	2024	0.98	(0.64-1.48)	9.11×10^{-1}
UK GWAS II	0.10	0.07	251	7385	1.48	(1.06-2.08)	2.13×10^{-2}
Combined			716	14,609	1.10	(0.89-1.35)	0.38
						$P_{\text{het}} = 0.07$	$I^2 = 62\%$
ETV6-RUNX1-positive							
UK GWAS I	0.11	0.07	126	5200	2.01	(1.20-3.39)	8.52×10^{-3}
German GWAS	0.12	0.08	63	2024	1.72	(0.88-3.38)	1.14×10^{-1}
UK GWAS II	0.13	0.07	220	7385	2.34	(1.64-3.35)	2.90×10^{-6}
Combined			409	14,609	2.14	(1.64-2.80)	3.20×10^{-8}
						$P_{\text{het}} = 0.70$	$I^2 = 0\%$

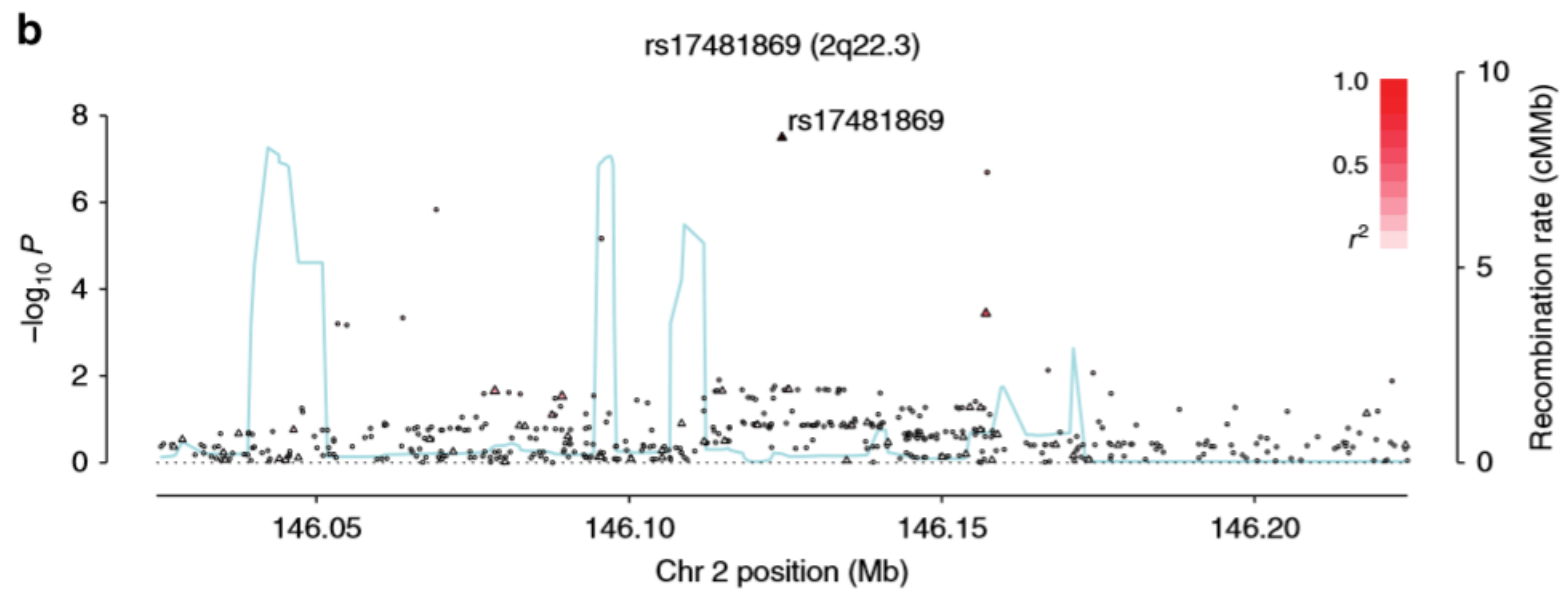
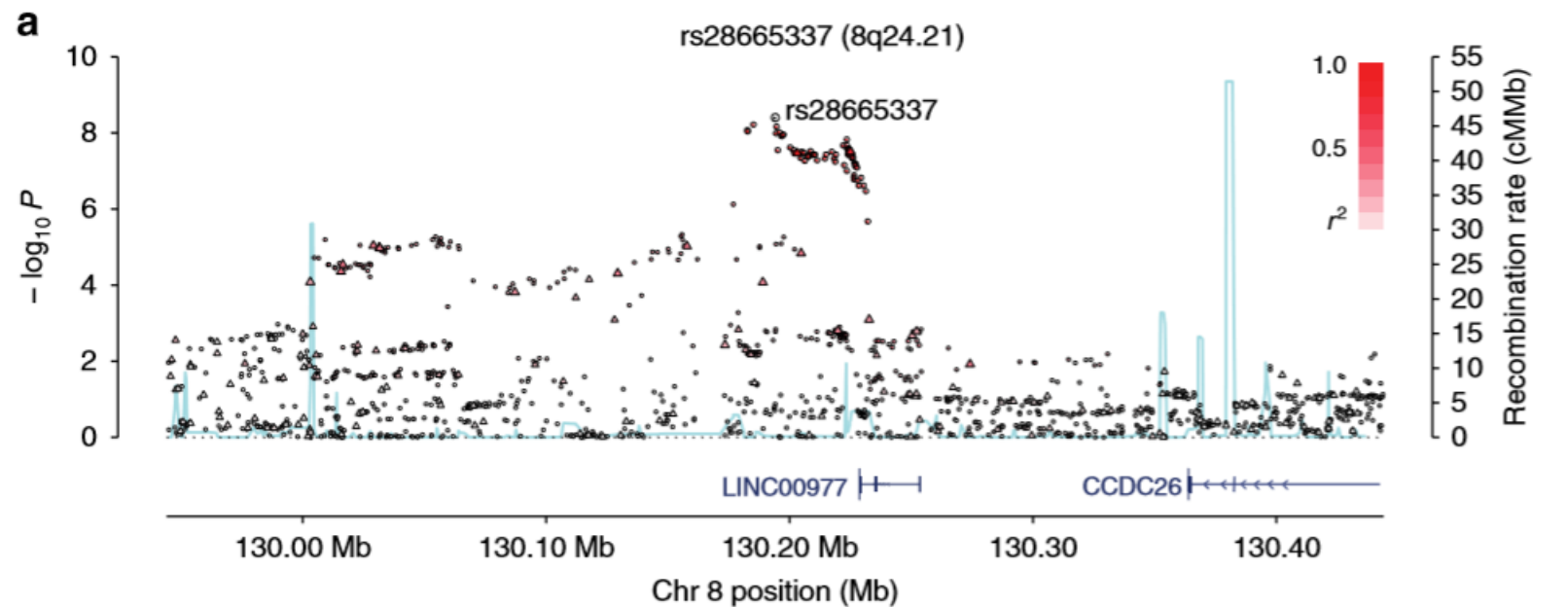
Note: P-values for each individual study were generated using SNPTTEST v2.5.2 software. Combined P-values and estimates were obtained using a fixed-effects model using beta values and standard errors. RAF risk allele frequency, OR odds ratio, P_{het} P heterogeneity, I^2 index to quantify dispersion of odds ratio, CI confidence interval

2q22.3はETV-RUNX1-PositiveBCP-ALLにのみに有意差があった

Cancer	SNP	Reference	Previously Reported		Current ALL GWAS		LD with rs28665337	
			Risk Allele	P value	Risk Allele	P value	r ²	D'
Hodgkin's Lymphoma	rs2019960	1	C	6×10^{-10}	T	0.545	1.01×10^{-04}	-5.20×10^{-02}
Colorectal Cancer	rs6983267	2	G	5×10^{-14}	T	0.903	9.99×10^{-05}	-2.88×10^{-02}
Prostate Cancer	rs1447295	3	A	6×10^{-18}	C	0.523	3.97×10^{-05}	-6.73×10^{-03}
Prostate Cancer	rs12682344	3	G	5×10^{-12}	T	0.339	2.57×10^{-04}	-2.35×10^{-01}
Prostate Cancer (early onset)	rs10505477	4	A	9×10^{-9}	A	0.940	1.68×10^{-04}	-3.69×10^{-02}
Colorectal Cancer	rs10505477	5	T	8×10^{-13}	A	0.940	1.68×10^{-04}	-3.69×10^{-02}
Breast Cancer (early onset)	rs2392780	6		1×10^{-8}	A	0.892	7.82×10^{-04}	6.40×10^{-02}
Renal cell carcinoma	rs6470589	7	G	5×10^{-11}	G	0.510	1.59×10^{-04}	-3.77×10^{-02}
Bladder Cancer	rs9642880	8	T	4×10^{-38}	T	0.313	1.55×10^{-04}	3.16×10^{-02}
Chronic lymphocytic leukemia	rs2466035	9	C	2×10^{-8}	C	0.653	1.01×10^{-05}	-1.27×10^{-02}
Breast Cancer	rs13281615	10	G	1×10^{-17}	G	0.807	7.45×10^{-04}	-8.97×10^{-02}
Breast Cancer	rs11780156	10	T	3×10^{-11}	T	0.094	3.97×10^{-04}	-1.17×10^{-01}
Ovarian Cancer	rs10088218	11		1×10^{-17}	A	0.006	1.15×10^{-02}	1.16×10^{-01}
Prostate Cancer	rs6983561	12	C	4×10^{-13}	A	0.362	2.49×10^{-04}	-2.32×10^{-01}
Prostate Cancer	rs13254738	13	C	4×10^{-10}	A	0.639	7.52×10^{-04}	1.12×10^{-01}
Prostate Cancer	rs4242384	14	C	3×10^{-16}	A	0.419	1.07×10^{-04}	-1.11×10^{-02}
Prostate Cancer	rs1016343	14	T	4×10^{-10}	C	0.225	5.53×10^{-04}	-1.27×10^{-01}
Glioma	rs4295627	15	G	5×10^{-21}	T	0.097	1.55×10^{-04}	1.56×10^{-02}
Breast Cancer	rs1562430	16	A	3×10^{-11}	T	0.769	8.27×10^{-04}	6.56×10^{-02}
Prostate Cancer	rs1456315	17	A	2×10^{-29}	C	0.858	7.28×10^{-04}	1.10×10^{-01}
Prostate Cancer	rs7837688	17	T	1×10^{-25}	G	0.712	2.13×10^{-04}	-1.55×10^{-02}
Prostate Cancer	rs16902094	18	G	6×10^{-15}	A	0.856	1.39×10^{-05}	-2.44×10^{-02}
Prostate Cancer	rs16901979	18	A	3×10^{-14}	C	0.334	2.57×10^{-04}	-2.35×10^{-01}
Prostate Cancer	rs445114	18	T	5×10^{-10}	C	0.521	2.70×10^{-04}	-5.84×10^{-02}
Glioma	rs891835	19	G	8×10^{-11}	T	0.126	1.17×10^{-05}	-1.78×10^{-02}
Colorectal Cancer	rs7014346	20	A	9×10^{-26}	A	0.718	1.11×10^{-04}	-2.28×10^{-02}
Prostate Cancer	rs6983267	21	G	7×10^{-12}	T	0.903	9.99×10^{-05}	-2.88×10^{-02}
Glioma	rs55705857	22	A	2×10^{-38}	A	0.204	3.79×10^{-04}	2.91×10^{-02}
Diffuse large B-cell Lymphoma	rs13255292	23	T	10×10^{-13}			4.70×10^{-03}	1.39×10^{-01}
Diffuse large B-cell Lymphoma	rs4733601	23	A	4×10^{-10}			1.00×10^{-04}	3.01×10^{-02}

結腸直腸癌、前立腺癌、膀胱癌
およびびまん性大細胞型B細胞
リンパ腫、ホジキンリンパ腫お
よび慢性リンパ球性白血病など
のB細胞悪性腫瘍を含む、複数の
の癌に関連する変異型が
8q24.21領域に存在する

Figure2



連鎖不均衡 (LD)
ゲノム上の隣接した2つ以上のSNPsが独立ではなく連鎖していること

Relationship between SNP genotype and patient outcome

rs28665337 (8q24.21)		P value	
Trial	Subtype	EFS*	Relapse*
UK ALL2003	BCP-ALL	0.90	0.90
	ETV6-RUNX1 positive	0.70	0.90
	ETV6-RUNX1 negative	0.90	0.80
UK ALL97-99	BCP-ALL	0.50	0.50
	ETV6-RUNX1 positive	0.80	0.80
	ETV6-RUNX1 negative	0.60	0.40
German ALL-BFM 2000	BCP-ALL	0.70	0.82
	ETV6-RUNX1 positive	NA [#]	NA
	ETV6-RUNX1 negative	NA	NA

Supplementary table6

rs17481869 (2q22.3)		P value	
Trial	Subtype	EFS*	Relapse*
UK ALL2003	BCP-ALL	0.60	0.80
	ETV6-RUNX1 positive	0.50	0.40
	ETV6-RUNX1 negative	0.50	0.60
	MRD negative		0.30
	MRD positive		0.50
UK ALL97-99	BCP-ALL	0.30	0.50
	ETV6-RUNX1 positive	0.60	0.80
	ETV6-RUNX1 negative	0.40	0.90
	MRD negative		NA
	MRD positive		NA
German ALL-BFM 2000	BCP-ALL	0.22	0.03
	ETV6-RUNX1 positive	0.26	NA
	ETV6-RUNX1 negative	0.10	0.007
	MRD negative		0.4
	MRD positive		0.07

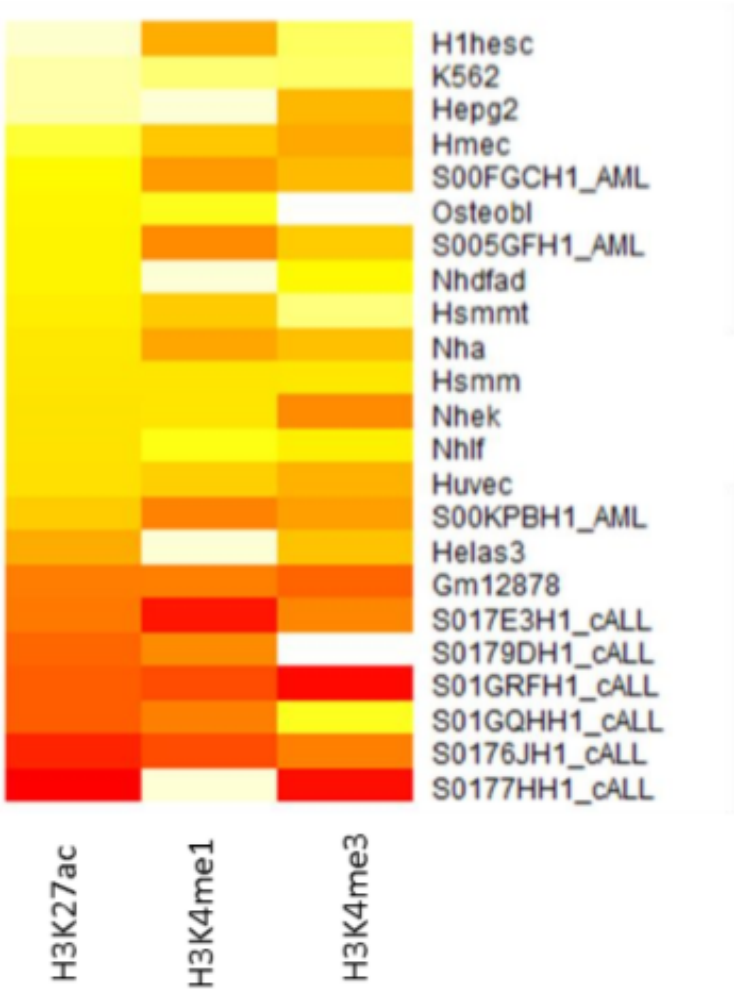
今回のSNPとEFS・再発リスクの関連性はなし

Functional annotation of risk loci

Supplementary table7

Supplementary figure4

Histone mark enrichment

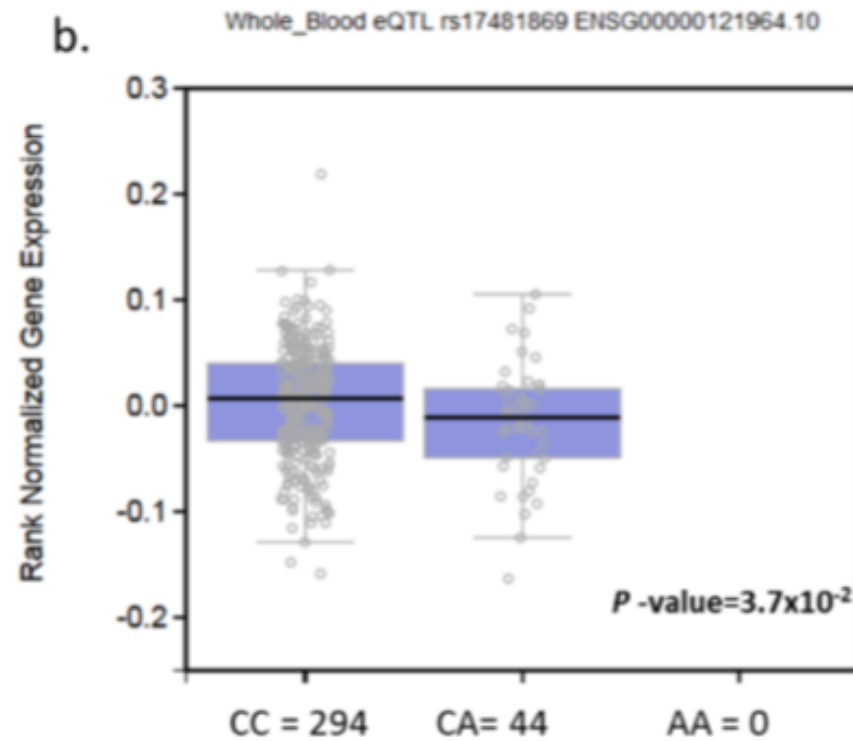
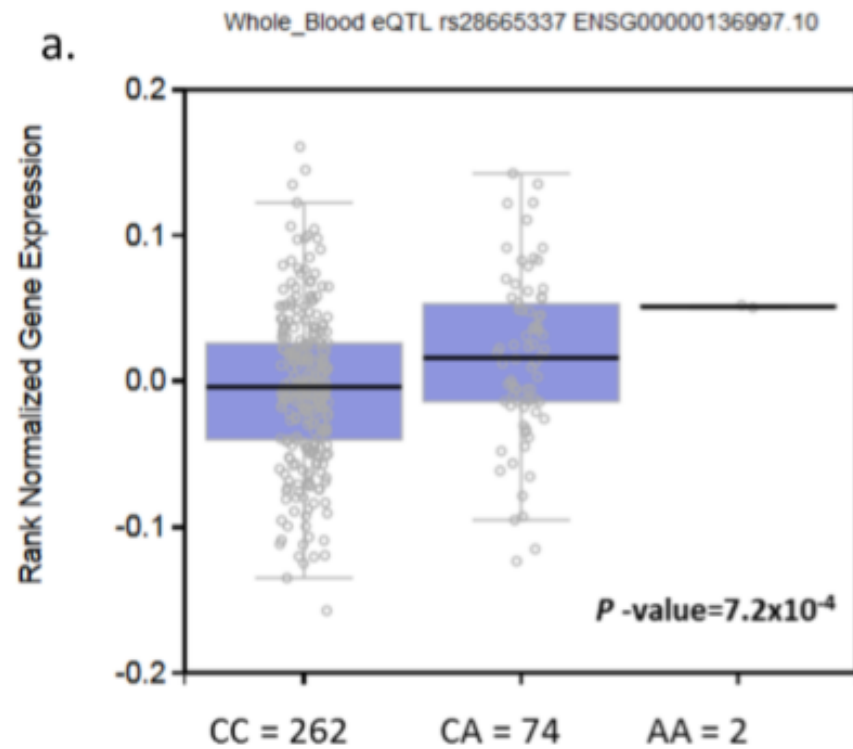


Childhood ALL cell line	Fold enrichment (<i>P</i> -value)		
	H3K27ac	H3K4me1	H3K4me3
S0177HH1	6.84 (1×10^{-4})	No data	5.78 (2×10^{-4})
S0176JH1	6.15(1×10^{-4})	5.57(1×10^{-4})	3.76 (3.1×10^{-3})
S01GQHH1	5.06 (4.1×10^{-3})	4.43 (5×10^{-4})	1.34 (0.49)
S01GRFH1	5.06 (3×10^{-4})	5.59 (1×10^{-4})	5.89 (1×10^{-4})
S0179DH1	4.9 (6×10^{-4})	4.17 (5×10^{-4})	No data
S017E3H1	4.54 (1.1×10^{-3})	6.8 (1×10^{-4})	3.67(3.7×10^{-3})



3つのリスク座位の分析を組み合わせて、
リスクのあるSNPではALLcellでクロマチンマーカ-
に富んでいて濃縮が最も高く転写が亢進している

リスク遺伝子座が転写に対するシス調節効果を介して
BCP-ALLリスクに影響を及ぼすという疾患病因のモデル
を支持する



全血中のrs28665337およびrs17481869の2MB以内の遺伝子のeQTL分析

Supplementary table10

Gene Symbol	Gencode Id	SNP	P-Value	Effect Size	T-Statistic	Standard Error	Tissue
MYC	ENSG00000136997.10	rs28665337	0.00072	0.24	3.4	0.07	Whole Blood
PCAT1	ENSG00000253438.2	rs28665337	0.067	-0.21	-1.8	0.11	Whole Blood
POU5F1B	ENSG00000212993.3	rs28665337	0.17	0.16	1.4	0.11	Whole Blood
CASC8	ENSG00000246228.2	rs28665337	0.21	0.16	1.3	0.13	Whole Blood
FAM49B	ENSG00000153310.14	rs28665337	0.29	-0.03	-1.1	0.028	Whole Blood
TMEM75	ENSG00000256655.1	rs28665337	0.38	0.11	0.89	0.13	Whole Blood
ASAP1	ENSG00000153317.10	rs28665337	0.59	0.026	0.54	0.047	Whole Blood
PVT1	ENSG00000249859.3	rs28665337	0.71	-0.027	-0.38	0.072	Whole Blood
GSDMC	ENSG00000147697.4	rs28665337	0.94	0.01	0.081	0.13	Whole Blood
GTDC1	ENSG00000121964.10	rs17481869	0.037	-0.11	-2.1	0.052	Whole Blood
ZEB2-AS1	ENSG00000238057.4	rs17481869	0.67	-0.049	-0.43	0.12	Whole Blood
ARHGAP15	ENSG00000075884.8	rs17481869	0.87	0.011	0.16	0.07	Whole Blood
ZEB2	ENSG00000169554.12	rs17481869	0.92	0.0053	0.099	0.053	Whole Blood

Hi-Cデータ（ゲノムの3次元構造を研究する方法）を用いて、GM12878リンパ芽球様細胞およびH1ヒト胚性幹（ES）細胞におけるrs28665337およびrs17481869によって定義されるそれぞれのゲノム領域での物理的相互作用を調べた。

→rs28665337およびrs17481869を含む領域は、ES細胞におけるMYCのプロモーター領域およびGM12878におけるGTDC1とそれぞれ有意なクロマチンループ相互作用を示した。

HLA alleles and risk

主要組織適合複合体（MHC）領域内の変異とALLのリスクとの間の関係は、長い間推測されてきた。しかしながら、ほとんどの研究は、MHC内の複雑なLDパターンまたは集団層形成に関する問題に対処することができなかった

→I型糖尿病遺伝学コンソーシアム（T1DGC）を参考として用いて6p21領域を代入することにより、BCP-ALLリスクとHLA対立遺伝子との間の可能な関係を調べた。

→今回も有意な結果は得られなかった。

Impact on heritable risk

- ・ゲノムワイド複合形質分析（GCTA）を用いて、共通変異体によって説明されるBCP-ALLの遺伝率は、0.16
- ・サブタイプについてはそれぞれ、Hyperdiploid: 0.18 ETV6-RUNX1陽性BCP-ALL:0.20

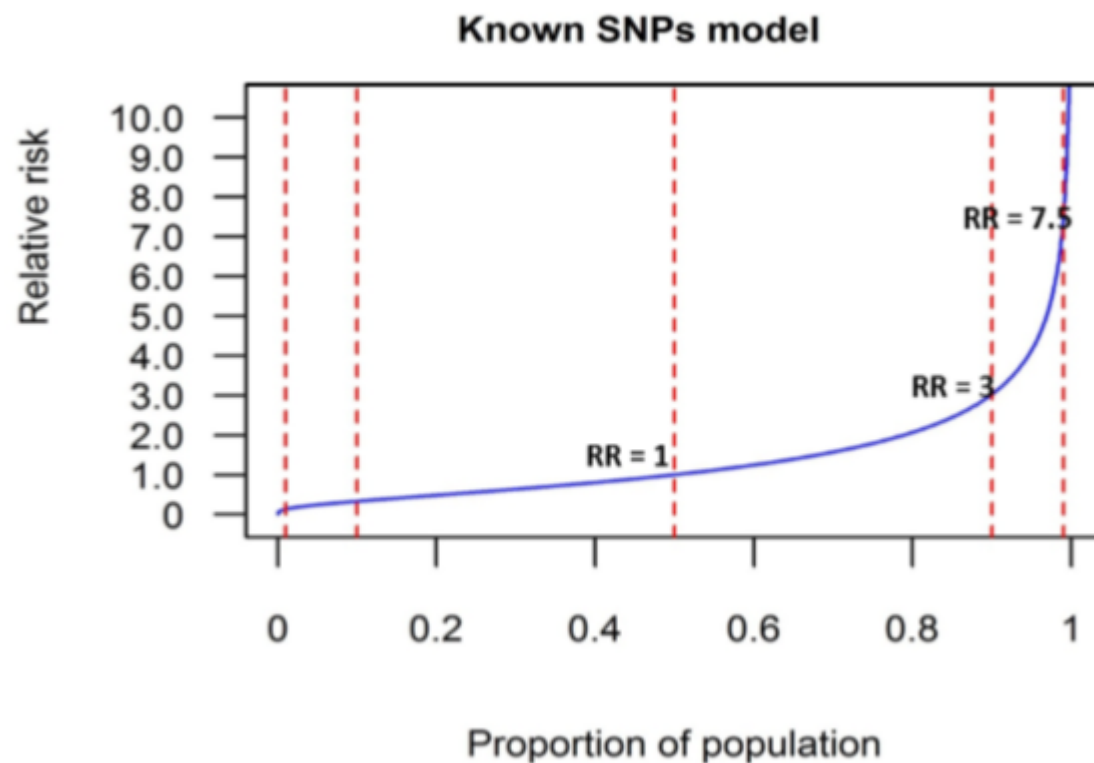
Supplementary table11

Chr	SNP	Locus (relevant gene)	Reference	Position(BP)	Risk Allele	RAF in controls	OR(95% CI) ^c	P-value	% of total variance in risk explained
									3.2
2	rs17481869	*2q22.3	This study	146124454	A	0.07	2.14 (1.64-3.35)	3.2 X 10 ⁻⁸	4.21
7	rs10230978	7p12.2 (<i>IKZF1</i>)	This study	50477144	A	0.28	1.75 (1.63-1.88)	1.89 X 10 ⁻⁵⁶	7.06
8	rs28665337	*8q24.21	This study	130194104	A	0.12	1.33 (1.21-1.47)	3.86 X 10 ⁻⁹	0.96
9	rs3731249	9p21.3 (<i>CDKN2A</i>)	(Vijayakrishnan <i>et al</i> , 2015 [7])	21970916	A	0.03	2.65 (2.22-3.17)	1.09 X 10 ⁻²⁷	3.09
9	rs3731217	9p21.3 (<i>CDKN2A</i>)	(Sherborne <i>et al</i> , 2010 [9])	21984661	G	0.85	0.70 (0.64-0.77)	7.24 X 10 ⁻¹⁴	1.81
10	rs10821936	10q21.2 (<i>ARID5B</i>)	(Trevino <i>et al</i> , 2009 [10])	63723577	C	0.32	0.53 (0.50-0.57)	5.77 X 10 ⁻⁷⁸	9.81
10	rs3781093	10p14 (<i>GATA3</i>)	This study	8101927	C	0.14	1.34 (1.22-1.47)	1.18 X 10 ⁻¹⁰	1.15
10	rs11013051	10p12.2 (<i>PIP4K2A</i>)	This study	22856279	C	0.77	0.79 (0.73-0.84)	5.92 X 10 ⁻¹²	1.10
10	rs12779301	10q26.13 (<i>LHPP</i>)	This study	126292655	T	0.62	1.26 (1.18-1.35)	6.63 X 10 ⁻¹²	1.41
14	rs2239630	14q11.2 (<i>CEBPE</i>)	This study	23589349	G	0.45	0.73 (0.69-0.78)	2.45 X 10 ⁻²¹	2.74
12	rs1030137	12q23.1 (<i>ELK3</i>)	This study	96616051	C	0.29	1.21 (1.12-1.30)	1.35 X 10 ⁻⁷	0.84
Overall %									34.18%

今回発見された2つを含む11の既知のバリエーションは、家族性リスクの34%を占める

すべてのリスクSNPの複合効果に基づいて多遺伝子リスクスコア（PRS）を生成

Supplementary figure9



遺伝リスク上位1%：BCP-ALLの相対リスクが7.5倍になる

Discussion

- ・今回独立した3つのGWASのメタアナリシスにより、2つのリスク遺伝子を報告した。

- ・10q21や10p14等のリスク遺伝子座によって例示されるように、リスク遺伝子の中にはサブタイプ特異性があることが分かっている。

例) high-hyperdiploid BCP-ALL(>50 chromosome):10q21.2 (ARID5B)

Ph-like BCP-ALL : 10p14 (GATA3)

- ・今回の症例でも2q22.3にはETV-RUNX1-PositiveBCP-ALLに対しての特異性があることが示された。

Discussion

- ・今回発見した2q22.3、8q24.21のいずれの場合でも、リスクSNPと患者の転帰との間の関連性は示されなかった。
- ・遺伝子型と患者の転帰の関係を確実に判定するには、より大きな患者コホートが必要。

Discussion

- ・ MYCのDeregulationはALLで報告されており、場合によっては染色体再構成の結果として報告されている。
 - ・ さらにこの領域の最近のHi-C分析（3D解析）ではリスクを媒介する際に様々なlncRNAを関与させる複雑な3D構造を有している。
- ALLに対する感受性もlncRNA00977の関与を介してもたらされていることが考えられる。

Discussion

- ・ ETV-RUNX1-PositiveBCP-ALL特異的である2q22.3に関しては、GTDC1との関連性を示しており、GTDC1は末梢白血球において発現が比較的高いグルコシルトランスフェラーゼをコードする。
- ・ MLL遺伝子の染色体再構成は乳児白血病と関連しており、GTDC1は急性白血病において、3'MLL融合パートナーとして同定されている。

Discussion

- ・ 今回の分析では小児ALLの遺伝的素因を明らかにしている。
- ・ 今回のメタアナリシスでは相対危険度1.2以上のMAF>0.2の遺伝子座を同定する能力は80%であり、多数のリスクSNPがまだ同定されていない可能性がある。
- ・ 今回のように、全てのサブタイプを個別に検討することで特定のリスクバリエーションが明らかになるべき。

まとめ

- ・ 今回のメタアナリシスでは、 2q22.3、 8q24.21の2つの新たなBCP-ALLのリスク遺伝子が発見された。
- ・ その中でも2q22.3 はETV-RUNX1-PositiveBCP-ALLに特異的であった。
- ・ それぞれのリスク遺伝子と患者転帰の関係性は明らかではなかった。
- ・ 多数のリスク遺伝子が同定されていない可能性がある。

リスクアレルの頻度とその効果の強さ

