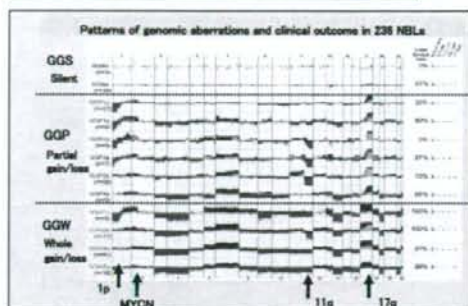


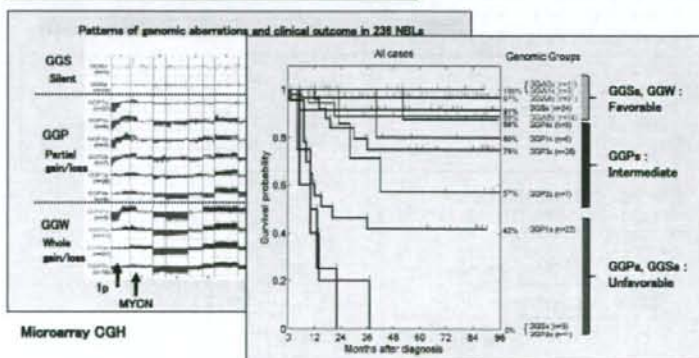
新規リスク診断の開発研究： 網羅的ゲノムパターンによるリスク層別化



Microarray CGH

Tomioka N, Nakagawara A, et al. *Oncogene* 27:441-449, 2008

新規リスク診断の開発研究： 網羅的ゲノムパターンによるリスク層別化



神経芽腫におけるAlk遺伝子変異

- 新規遺伝子Alk の検討 (小川らとの共同研究)
 - SNPs アレイ解析: 188例中、点突然変異 (8例)、増幅 (4例)
 - 2つの点突然変異 (1例)、germline mutation (1例)
 - Gain of function mutation
 - 変異例はリスク分類 (網羅的ゲノムパターン) のGGP1a群、GGW4s群で、3、4期の進行例
 - ゲノムリスク分類にAlk遺伝子変異を加えた新しいリスク層別化の可能性
 - Alk阻害剤の臨床応用の可能性
-

小児がんの治療・研究体制の整備

- 神経芽腫・小児がん: 希少疾患、高度な治療技術を要する
 - 小児がん医療: 集約・重点化と均てん化に関するアンケート調査とコンセンサス形成
 - 小児がんの治療専門施設・専門医制度
 - 小児がん登録
 - フォローアップ体制
 - グループ研究・臨床試験
 - 臨床試験
 - 希少疾患を対象とするグループ研究と臨床試験の方法論 (効率的な試験デザインやデータマネジメント) の検討
 - 小児がんの生存の質(QOL)評価法の開発研究
-

II. 分担研究報告

神経芽腫新規リスク診断の開発研究

分担研究者 中川原 章 千葉県がんセンター研究局・局長

研究要旨

我々はこれまでに、263例の神経芽腫を対象として、アレイ CGH 法による神経芽腫の網羅的ゲノム異常パターンに基づく新しいリスク分類を作製した。本年度は、マススクリーニング発見症例を除き、180例の新しい散発性神経芽腫を対象に Affymetrix 社の SNPs アレイを用いて、我々の網羅的ゲノム異常に基づくリスク分類の検証を行った。その結果、計 313例の散発性神経芽腫を対象に、我々が提唱するリスク分類は異なるアレイ CGH 法を用いても同じ結果が得られること、さらに、各サブタイプの5年生存率もほぼ同じであることが明らかになった。また、当検体センターに保存された 188例の散発性神経芽腫について SNPs アレイ解析を行い、ALK 遺伝子の点突然変異を8例に、その増幅を4例に見出した。1例は腫瘍内に2種類の点突然変異を有し、他の1例は germline mutation であった。機能的には、それらは gain of function mutation であった。これらの ALK mutation を我々が開発した網羅的ゲノム異常に基づくリスク分類に当てはめてみたところ、ALK の異常は GGPIa および GGW4s にクラスターが見られ、3、4期の進行例であった。以上より、従来のゲノムリスク分類に ALK 遺伝子変異を加えた新しい層別化リスク分類が今後可能になるものと思われた。

A. 研究目的

小児悪性固形腫瘍の中で、治療法が発達した現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) と連携して治癒率の向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

今回追加した神経芽腫ゲノム異常によるゲノムリスク分類のための補足的解析は 180例を対象とし、Affymetrix 社の SNPs アレイを用いて行った。ALK 遺伝子の増幅とゲノム異常の解析は、やはり Affymetrix 社の SNPs アレイを用いて行い、点突然変異の有無はゲノム DNA または cDNA のシーケンスによって明らかにした。胚細胞性変異の有無は、当センター倫理審査委員会の承認を受け、匿名化されたサンプルを用い

て行った。

C. 研究結果

1. 我々が提唱するゲノムリスク分類のための追加検証研究

我々はこれまでに、263例の神経芽腫を対象として、アレイ CGH 法 (BACアレイを使用) による神経芽腫の網羅的ゲノム異常パターンに基づく新しいリスク分類を作製した。しかしながら、約半数がマススクリーニング発見による神経芽腫検体であったため、本年度は、さらに散発性神経芽腫検体を加え、また、異なるアレイ CGH 法を用いても同じ結果が得られるかを検証するために、180例の新しい散発性神経芽腫を対象に Affymetrix 社の SNPs アレイを用いて、我々の網羅的ゲノム異常に基づくリスク分類の検証を行った。その結果、計 313例の散発性神経芽腫の解析結果から、我々が提唱するリスク分類は異なるアレイ

CGH 法を用いても同じ結果が得られること、さらに、各サブタイプの5年生存率もほぼ同じであることが明らかになった。

2. ALK 遺伝子の異常に関する解析

東京大学小川らのグループとの共同研究で、千葉県がんセンター神経芽腫検体センターに保存された188例の散発性神経芽腫について SNPs アレイ解析を行い、ALK 遺伝子の点突然変異を8例に、その増幅を4例に見出した。1例は腫瘍内に2種類の点突然変異を有し、他の1例は germline mutation であった。機能的には、それらは gain of function mutation であった。

3. 両者を組み合わせた新しいリスク分類の検証

これらの ALK mutation を我々が開発した網羅的ゲノム異常に基づくリスク分類に当てはめてみたところ、ALK の異常は GGP1a および GGW4s にクラスターが見られた。さらに、それらは3、4期の進行例であったことから、ALK の遺伝子変異は diploid 及び hyperdiploid のいずれの腫瘍にも起こり、それらは転移する傾向を有するものと思われた。

4. 登録神経芽腫 1800 検体の長期フォローアップスタディ

新しいゲノムリスク分類をさらに精度の高いものにするために、平成5年11月から開始した当神経芽腫検体センターに登録された1800例の検体症例を対象にフォローアップスタディを行うこととした。対象となった施設数は140であった。現時点までに、約70%の施設から回答が戻って来ている。

D. 考察

平成5年11月より当検体センターに収集されたわが国の神経芽腫検体は現在までに1950例を超え、その他の依頼検体保存を含めると2700例を超す神経芽腫腫瘍バンクが形成された。今回、それらの検体を用いて、散発性神経芽腫のみの313例を対象としたアレイ CGH によるゲノム異常パター

ンに基づく神経芽腫の新しいリスク分類を確立した。また、新しい神経芽腫候補遺伝子として ALK の増幅および点突然変異を見だし、それらをゲノムリスク分類にマップすると、GGP1a および GGW4s の大きく生物学的特性の異なる2つのリスクグループにクラスターが見られた。このことは、ALK 変異が神経芽腫発がんの比較的早期に起こっていることを示唆したが、silent genomic aberration のグループには見られなかったため、いわゆる first hit ではないことを示唆する知見でもあった。GGW4s で ALK 変異の見られた腫瘍は進行する可能性が高く、リスク分類では極めて重要な位置を占めることになる。

E. 結論

散発性神経芽腫313例のアレイ CGH 解析に基づく新しいゲノム異常リスク分類を作成した。これに、ALK 遺伝子増幅および変異を加えた新しいリスク分類を作成し、JNBSG の付随研究として展開する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. TAp63-dependent induction of growth differentiation factor 15 (GDF15) plays a critical role in the regulation of keratinocyte differentiation. *Oncogene* 27:409-420, 2008
2. Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson DG, Pinkel D, Feuerstein BG, Nakagawara A. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 27:441-449, 2008
3. Yoshida K, Ozaki T, Furuya K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Omura K, Nakagawara A. ATM-dependent nuclear accumulation of IKK- α plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin. *Oncogene* 27:1183-1188, 2008

4. Arai H, Ozaki T, Niizuma H, Nakamura Y, Ohira M, Sugita K, Nakagawara A. ERAP140/Nbla10993 is a novel favorable prognostic indicator for neuroblastoma and induced in response to retinoic acid. *Oncol. Rep.* 19:1381-1388, 2008
5. Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, Nakagawara A, Kamijo T. Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa up-regulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene* 27:741-754, 2008
6. Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFB1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes Cells* 13:53-66, 2008
7. Okoshi R, Ozaki T, Yamamoto H, Ando K, Koida N, Ono S, Kota T, Kamijo T, Nakagawara A, Kizaki H. Activation of AMP-activated protein kinase Lnduces p53-dependent Apoptotic Cell Death in Response to Energetic Stress. *J. Biol. Chem.* 283:3979-3987, 2008
8. Li Y, Ozaki T, Kikuchi H, Yamamoto H, Ohira M, Nakagawara A. A novel HECT-type E3 ubiquitin protein ligase NEDL1 enhances the p53-mediated apoptotic cell death in its catalytic activity-independent manner. *Oncogene* 27:3700-3709, 2008
9. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. DeltaNp63/BMP-7-dependent expression of matrilin-2 is involved in keratinocyte migration in response to wounding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 369:994-1000, 2008
10. Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, Horie H, Ohnuma N, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. The methylation status of RASSF1A promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients. *Int. J. Cancer* 123:1117-1125, 2008
11. Wang H, Ozaki T, Shamim Hossain M, Nakamura Y, Kamijo T, Xue X, Nakagawara A. A newly identified dependence receptor UNC5H4 is induced during DNA damage-mediated apoptosis and transcriptional target of tumor suppressor p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370:594-598, 2008
12. Abe M, Watanabe N, McDonell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* 74:50-60, 2008
13. Koida N, Ozaki T, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Ando K, Okoshi R, Kamijo T, Omura K, Nakagawara A. Inhibitory role of Plk1 in the regulation of p73-dependent apoptosis through physical interaction and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 283:8555-8563, 2008
14. Inoue K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Todo S, Nakagawara A, Ozaki T. NFB1/MDC1 stabilizes oncogenic MDM2 to contribute to cell fate determination in response to DNA damage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371:829-833, 2008
15. Nakagawa H, Ohira M, Hayashi S, Abe S, Saito S, Nagahori N, Monde K, Shinohara Y, Fujitani N, Kondo H, Akiyama S, Nakagawara A, Nishimura S. Alterations in the glycoform of cisplatin-resistant human carcinoma cells are caused by defects in the endoplasmic reticulum-associated degradation system. *Cancer Lett.* 270:295-301, 2008
16. Hossain MS, Ozaki T, Wang H, Nakagawa A, Takenobu H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A. N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma. *Oncogene* 27:6075-82, 2008
17. Ando K, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kamijo T, Murakami Y, Nakagawara A. Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation. *Int. J. Cancer* 123:2087-2094, 2008
18. Munirajan AK, Ando K, Mukai A, Takahashi M, Suenaga Y, Ohira M, Koda T, Hirota T, Ozaki T, Nakagawara A. KIF1B β functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 283:24426-24434, 2008

19. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455:971-974, 2008
20. Ikematsu S, Nakagawara A, Nakamura Y, Ohira M, Shinjo M, Kishida S, Kadomatsu K. Plasma midkine level is a prognostic factor for human neuroblastoma. *Cancer Sci.* 99:2070-2074, 2008
21. Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma. *Br. J. Cancer* 99:1891-1899, 2008
22. Fujita T, Ikeda H, Kawasaki K, Taira N, Ogasawara Y, Nakagawara A, Doihara H. Clinicopathological relevance of UbcH10 in breast cancer. *Cancer Sci.* (in press), 2008
23. Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28:662-673, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と
均てん化および新規診断・治療法の開発研究

分担研究報告書

標準的治療の確立

金子道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科小児外科学 教授
（筑波大学附属病院 副病院長）

研究要旨

日本では死亡原因のトップが悪性新生物であることは周知の事実であり、悪性新生物による年間死亡者数は 30 万人以上におよぶ。小児の死亡原因をみると、不慮の事故に次ぐ順位を占めるのが小児がん（悪性新生物）であり、実効性のある対策を立てることは急務である。成人領域では、例えば消化器・呼吸器領域の悪性新生物で、年間死亡数が数万人に及ぶ疾患を対象に種々の対策が取られているが、小児がんにおいては、希少疾患を対象とした手法を独自に構築する必要がある。小児がんによる死亡数は年間 1,000 以内であり、小児がん総数の推定発生数は、2,000 程度である。小児がんの中では白血病に次いで発生数の多い神経芽腫でさえ、国内では年間 150—200 例程度の発生である。海外では、小児がんの研究者・研究経費を集約化した専門施設において臨床研究が実行されているが、日本では独自の小児慢性特定疾患の制度を背景とした臨床研究体制の構築が必要である。

わが国における神経芽腫臨床研究を全国的規模で行うことを目的として、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）を組織した。平成 18 年 5 月に正式に発足し、各参加施設の研究責任者の投票によって、地区代表運営委員を選出し、その互選により初代会長として金子道夫が就任した。国内に小児がんのグループ研究組織は複数あるが、JNBSG ではこのような民主的手続きが採られたことは特筆すべきであり、公的研究費の活用にあたって、より望ましい体制であると考えられる。既に複数の臨床試験を開始し、将来に向けて、より効率的な研究体制の構築を目指しているところである。

A. 研究の背景

我が国独特の小児慢性特定疾患制度を背景として、その上に競争的研究費を使用して臨床研究を行うための組織として、従来は、「班研究」が中心であった。神経芽腫をテーマとした班研究も、主任研究者として澤口重徳筑波大学教授（当時）、土田嘉昭東京大学教授（当時）、そして金子道夫筑波大学教授に引き継がれてきたものである。特に進行神経芽腫に対して、計画的にシスプラチンを組み込んだ治療戦略の安全性・有効性を確認し、それを普及させたことは世界的貢献であると言っても過言ではない。

2000年代になり、より質の高い臨床試験を実施するための基盤整備が急務となった。小児造血器腫瘍を対象とした全国規模の多施設共同研究体制として、日本小児白血病リンパ腫スタディグループ（JPLSG）が、先行しているが、ほぼ100%が小児科医で組織されている。これと比較して、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSP）は、小児科医、小児外科医、放射線治療医、病理診断医、および基礎医学者の協力を得ることが重要であり、発足に向けて十分な準備作業・準備期間が必要であった。

B. 研究目的

神経芽腫の治療成績を、標準治療の確立と新規治療の開発を通して、将来にわたって向上させ続けるために、臨床試験を基盤とした研究を継続的・効

率的・民主的に行うための体制を構築し、発展させることを目的とする。

C. 研究方法

わが国の小児がんの診療および研究を専門とする医師・研究者および協力者によって、神経芽腫の研究を目的とした全国組織であるJNBSPを運営する。全ての参加施設に最新の情報を提供し、またJNBSP組織としての意志決定を行う。全国的な臨床実践レベルの向上を通じて、質の高い臨床試験の実行を支援する。

D. 研究成果・考察

平成18年5月に発足した日本神経芽腫スタディグループJNBSPは、
（1）国内で神経芽腫の臨床試験を実施するための施設（JNBSP施設およびA会員）、（2）神経芽腫の中央診断・検体保存などを行い臨床試験およびトランスレーショナルリサーチの遂行を支援する施設（JNBSP協力施設およびB会員）が中心となり、（3）上記2つの施設区分以外の医療機関または研究・教育機関に所属し、個人的に参加する医師・研究者（C会員）を加えたメンバー構成からなる。発足に当たり、各JNBSP施設・協力施設の研究責任者の投票によって地区代表運営委員が選出され、運営委員会において金子道夫が初代会長に選出された。平成21年3月までに、JNBSP施設は112、JNBSP協力施設は7、C会員が14に達した。特にJNBSP施設は、2県を除く全ての都道府県に分布し、小児が

ん診療の均てん化という意味では、それを実現するための基盤となるものと考えられる。一方で、より高度の医療の実施、新規の先進的治療法の開発においては、人的資源と参加者（被検者）の集約化が必須であり、継続して検討中である。

JNBSGの第一の特徴に民主的運営を挙げることができ、従来の小児がんグループ研究や班研究とは全く異なる点である。運営委員は、JNBSG施設・協力施設の研究責任者の投票によって選出される。運営委員会において、会長、幹事および運営委員長を互選し、恒常委員会および学術委員会の責任者を指名・承認することを規約に明記して公開している。

第二の特徴に、継続性を挙げることができる。公的研究費の多くは、単年度毎の見直しがあり、長期的視野に立った研究の立案や実施にとっては、最適ではない面がある。JNBSGでは、班研究とは異なる組織として運営されるため、短期的および長期的視野に立った計画を可能とした。上記の体制によって、公的研究費の使用に当たり透明性を高めた手続きをもとに、将来にわたって継続的・民主的に活用し、社会に還元することができる。

更にJNBSG研究の実行・支援体制として、各恒常委員会、各専門委員会、事務局、データセンター・コントロールセンター、中央診断センター・検体センターなど、臨床試験及びトランスレーショナルリサーチを支援するための基盤となる体制が整備された。

既に2つの臨床試験を実施中である。1つは「高リスク群神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第2相臨床試験」、他方が「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画の早期第2相臨床試験」であり、平成21年3月までに、双方とも新規登録を終了し、観察期間に入っている。次のステップの高リスク、中間リスク、低リスク群を対象とした臨床試験の計画書が既に完成し、JNBSG研究審査委員会におけるピアレビュー終了後に、平成21年度の早期に登録開始予定である。一方で、臨床試験に参加しない神経芽腫症例についても、JNBSGの中央診断・情報提供の基盤の上で臨床実践を行うことは、参加者（患者）の利益であることにとどまらず、その経験をメンバー間で共有し、中央診断検体を2次利用することなどを通じて、将来に引き継ぐべき医学的財産となるため、観察研究主体の臨床研究として、既にプロトコールの作成が終了した。

JNBSGに関する下記の資料を添付する。

- 1) JNBSG 規約（総則・細則）
- 2) 参加申請書書式
- 3) 参加施設一覧
- 4) 現 運営委員会構成員一覧
- 5) 平成21年度新運営委員一覧
- 6) 各委員会構成員一覧
- 7) 第4回 JNBSG 総会・研究会プログラム
- 8) 第4回 JNBSG 研究会抄録集

E. 結論

公的研究費と直結した従来の班研究体制を改革して、民主的運営、資金活用の透明性、および研究体制の継続性を保証できる組織としてJNBSGが発足し、高リスク神経芽腫を対象として2件の臨床試験を実施し、双方とも新規症例登録を終了し、観察期間に入っている。新規臨床試験の準備作業も複数進行中であり、高リスク、中間リスクおよび低リスクに対する臨床試験は、平成21年度早期の登録開始を目標としている。

F. 健康危機情報

分担研究報告書につき不記載。

G. 研究発表

論文発表

1) Kaneko S, Kaneko M, Ishibashi M: Vascular Endothelial Growth Factor Expression is Closely Related to Irinotecan-mediated Inhibition of Tumor Growth and Angiogenesis in Neuroblastoma Xenografts. *Cancer Science*. 99:1209-1217, 2008

2) 金子道夫、平井みさ子、大川治夫、澤口重徳：進行神経芽腫の両腎温存手術。
小児外科. 40(6):, 609-613, 2008

3) Watanabe M, Komuro H, Kaneko M, Hori T, Tatekawa Y, Kudo S, Urita Y, Inoue S, Minami M, Sugano M:

A rare case of presacral cystic neuroblastoma in an infant.

J Pediatr Surg. Jul;43(7):1376-9, 2008

4) Monclair T, Brodeur GM, Ambros H, Brisse H, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Cohn SL, Pearson A, for the INRG Working Group: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System. *J Clin Oncol* 27(2):298-303, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 規約 (第4版)

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 規約
第1版 2006年5月26日 運営委員会承認
第2版 2006年9月1日 運営委員会承認
第3版 2007年11月23日 運営委員会承認
第4版 2008年5月10日 運営委員会承認

第1章 総則

(名称)

第1条

本会の名称は日本神経芽腫研究グループ (Japan Neuroblastoma Study Group, JNBSG) とする。

(目的)

第2条

JNBSG は神経芽腫の基礎的・臨床的研究を行い、治療成績と患者の生活の質の向上をはかり、神経芽腫患者の健康と福祉に貢献することを目的とする。

(活動)

第3条

JNBSG は前条の目的を達成するために次の活動を行う。

- 1) 質の高い臨床試験に基づいた神経芽腫の治療研究。
- 2) 神経芽腫の診断および病態解明に関する基礎的・臨床的研究。
- 3) 国内および国外の関係諸団体との情報交換および協力活動。
- 4) その他、目的を達成するために必要な活動。

(会員)

第4条

JNBSG は一般会員および名誉会員により構成される。(細則参照)

(参加施設)

第5条

JNBSG の参加施設は JNBSG 施設ならびに JNBSG 協力施設とする。JNBSG 施設は治療を担当する医療機関とし、JNBSG 協力施設は研究機関ならびに JNBSG の活動を支援する医療または研究機関とする。(細則参照)

(役員)

第6条

JNBSG には以下の役員をおく。(細則参照)

- 1) 会長 1名
- 2) 副会長 1名
- 3) 幹事 6名 (副会長1名を含む)
- 4) 運営委員長 1名
- 5) 運営委員 20-30名

- | | |
|-------------|----|
| 6) 監事 | 2名 |
| 7) データセンター長 | 1名 |
| 8) 検体センター長 | 1名 |
| 9) 事務局長 | 1名 |

(役員の役割)

第7条

1. 会長は JNBSG を代表し、幹事会および運営委員会を招集する。幹事会では議長を担当する。
2. 副会長は会長を補佐する。
3. 幹事は運営委員会に対し、JNBSG 活動の企画・立案を含めた必要な助言を行う。
4. 運営委員長は運営委員会の議長として運営委員会の取りまとめを行う。
5. 運営委員は運営委員会を構成し、JNBSG の活動を審議し、実行する。
6. 監事は運営委員会の審議を含む JNBSG 活動の全般を監査する。
7. データセンター長はデータセンター業務の取りまとめを行う。
8. 検体センター長は検体センター業務の取りまとめを行う。
9. 事務局長は事務局業務の取りまとめを行う。

(組織・機能)

第8条

1. JNBSG は幹事会、運営委員会の他、JNBSG 活動の遂行とその円滑な運営を目的に、各種委員会ならびにデータセンター、検体センターおよび事務局を設置する。(細則参照)
2. 幹事会は会長、副会長、幹事および運営委員長で構成し、JNBSG 活動の基本的方針を検討・提言する。
3. 運営委員会は会長、副会長、幹事、運営委員長、運営委員、各委員会委員長、データセンター長、検体センター長、監事および事務局長によって構成し、JNBSG 活動を審議・決定し、これを実行する。各種委員会は運営委員会内に設置し、運営委員は委員会の委員長を兼務することができる。
4. データセンターは JNBSG 症例の登録・管理を行い、臨床研究(試験)のデータ管理と機能的中心としての役割を担当する。ただし後者は運営委員会が必要と判断したものに限定される。
5. 検体センターは臨床研究(試験)にともなう中央診断・検体管理を主たる業務とし、これを担当する。
6. 事務局は会員管理、総会・幹事会・運営委員会等の開催、会計などを含む事務局業務を担当する。

(幹事会、運営委員会、総会および研究会の召集と議決)

第9条

1. 会長は幹事会および運営委員会を年に1回以上、召集し開催する。会の成立には過半数の出席を要し、案件の議決には議決権を有する出席者の過半数の賛成を要する。監事は運営委員会の議決権を有さない。
2. 会長は JNBSG の目的を達成するために年に1回以上、総会および研究会を招集・開催し、JNBSG 活動に関する情報を会員に公開・周知するとともに会員の意見を広く収集し JNBSG 活動に反映する。

(入会および退会)

第10条

1. JNBSG に会員または参加施設として入会を希望する医師・研究者または医療機関・研究機関は会長に入会を申請し、幹事会の承認を得る。
2. 運営委員は会員または参加施設を会長に推薦することができる。
3. 退会を希望する会員または参加施設は会長に退会を申請し、幹事会の承認を得る。
4. JNBSG の会員または参加施設が不適格と判断された場合には、会長は幹事会の承認を得た上で会員または参加施設を退会させることができる。

(規約の変更)

第 1 1 条

本規約を変更する場合は運営委員会の議決を経て幹事会の承認を得る。会長、幹事および運営委員は規約の変更を発議することができる。

(細則)

第 1 2 条

総則を施行するために細則を設ける。細則は運営委員会の議決を経て幹事会で承認する。会長、幹事および運営委員は細則の変更を発議することができる。

(規約の発効)

第 1 3 条

本規約は平成 2 0 年 5 月 1 0 日より発効する。

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 規約細則 (第 5 版) (案)

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 規約細則
第 1 版 2006 年 5 月 26 日 運営委員会承認
第 2 版 2006 年 9 月 1 日 運営委員会承認
第 3 版 2007 年 11 月 23 日 運営委員会承認
第 4 版 2008 年 5 月 10 日 運営委員会承認
第 5 版 2009 年 1 月 24 日 運営委員会承認

第 2 章 細 則

(専門委員会)

第 1 条

1. JNBSG は以下に定める専門委員会を運営委員会のもとに設置する。各専門委員会の委員は兼任不可とする。ただし、7) に定めるリスク分類委員会は、他の専門委員会とは異なる横断的な委員会とし、他の専門委員会委員との兼任を可とする。8) に定めるプロトコール検討委員会は、1) 化学療法委員会、2) 放射線治療委員会、3) 外科治療委員会の全委員に必要な委員を加えた横断的な委員会とし、他の専門委員会との兼任を可とする。また、細則第 2 条に記載する恒常委員会委員との兼任は可とする。

- 1) 化学療法委員会
- 2) 放射線療法委員会
- 3) 外科療法委員会
- 4) 中央病理診断委員会
- 5) 分子生物学的診断委員会
- 6) 統計委員会
- 7) リスク分類委員会
- 8) プロトコール検討委員会
- 9) ホームページ委員会

2. 各専門委員会の委員は 6 名程度とするが必要に応じて増減できる。各専門委員会の委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。
3. 専門委員会の委員長は運営委員会の承認のもとに作業部会を組織することができる。作業部会のメンバーは各委員会における実務的な作業を行い、委員会に出席できる。
4. 専門委員会の目的・業務等については委員会規約に定める。委員会は活動の円滑な遂行を目的に細則または内規を定めることができるが、いずれも運営委員会の承認を必要とする。

(恒常委員会)

第 2 条

1. JNBSG は以下に定める恒常委員会を設置する。恒常委員会は第三者的性格を持つ独立した委員会であるため、他の小児がんの治療研究グループと連携することができ、委員長および委員は JNBSG 会員・非会員いずれからも選定することができる。各恒常委員会は、それぞれに定めた手順によって職務を遂行する。恒常委員会委員と専門委員会委員の兼任は可とする。

- 1) 研究審査委員会
- 2) 効果安全性評価委員会
- 3) 外部諮問委員会

2. 恒常委員会の目的・業務等については委員会規約に定める。委員会は活動の円滑な遂行を目的に細則または内規を定めることができるが、いずれも運営委員会の承認を必要とする。

(役員を選出方法および任期等)

第3条

1. 会長は運営委員会で運営委員の中から別途定める手順に基づく選挙により選出する。任期は3年、連続再任は1回までとする。
2. 副会長は会長が幹事の中から指名する。任期は3年、連続再任は1回までとする。会長・副会長は、委員会の委員長は兼任できない。
3. 委員会の委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。任期は3年、連続再任は1回までとする。委員会の委員は委員長が指名し、運営委員会の承認を得る。
4. 運営委員は20名以上30名以内とする。任期は3年で再任を妨げない。JNBSG 会員の中から別途定める手順に基づく選挙により選出する。人数は地域性を考慮し、北海道1、東北2、関東甲信越10、東海北陸3、近畿4、中四国2、九州3とする。会長は会の運営に必要な運営委員を別途に若干名指名することができる。
5. 運営委員長は運営委員の互選にて選任する。任期は3年、連続再任は1回までとする。運営委員長は、会長、副会長、または幹事との兼任を可能とする。
6. 幹事会は会長、副会長、および運営委員長を含む8名の委員から構成される。幹事は運営委員の中から運営委員の互選で選任する。任期は3年、連続再任は1回までとする。
7. 監事は運営委員以外の JNBSG 会員から運営委員会で選任する。監事は運営委員会に出席できるが、議決権はない。監事の任期は3年とし、連続再任を認めない。
8. データセンター長および検体センター長はそれぞれ運営委員会において承認されたデータセンターおよび検体センターから選出され、幹事会がこれを承認する。
9. 事務局長は会長が任命し、幹事会がこれを承認する。
10. 役員の前任中に退職等の理由により役員の前任が不可能となった場合は、新たな役員を置く。任期は残る期間とし、選出方法は各役員の前任の選出方法に準ずる。

(選挙と選挙権)

第4条

1. 全ての JNBSG 会員は被選挙権を有する。
2. JNBSG 施設および JNBSG 協力施設の全ての施設研究責任者は選挙権を有する。
3. 細則第3条に定める通り、会長と運営委員は別途定める手順に基づく選挙によって選出する。
4. 選挙は施設研究責任者を招集して行うが、施設研究責任者がやむを得ない事情で欠席の場合は、あらかじめ登録された施設実務担当者による代理投票が認められる。

(参加施設の要件および責務)

第5条

1. JNBSG 施設の要件

JNBSG 施設は以下の4項目を満たしてなければならない。

- 1) 集学的治療ができる小児がん治療チームを有する、大学病院、専門病院またはそれに準ずる施設である。
- 2) 施設内に機関審査委員会 (IRB) あるいは倫理審査委員会がある。
- 3) 日本小児がん学会会員が常勤医として勤務している。
- 4) 施設モニタリングおよび監査の受け入れが可能である。

2. JNBSG 施設の責務

- 1) JNBSG 施設は臨床研究に参加し、治療を担当する主たる医師を登録し、研究責任者及び実務担当者各1名（兼任可）を届け出る。研究責任者および実務担当者は、施設の常勤医でなければならない。
 - 2) JNBSG 施設の研究責任者は JNBSG から伝えられた情報を施設内の会員に遅滞なく伝える。
 - 3) JNBSG 施設の実務担当者はデータセンターの求めに応じて速やかに必要な事務的書類を提出する。
 - 4) JNBSG 施設は積極的に JNBSG 研究に参加し、本規約を守り、継続的に症例を登録かつ追跡する。
 - 5) JNBSG 施設はデータセンターの求めに応じて、指定の様式によって速やかにデータを報告する。
 - 6) JNBSG 施設は別途に定める年会費を納めなければならない。なお、会費を3年間滞納した施設は自動的に JNBSG 施設の資格を失う。
 - 7) JNBSG 施設は上記1)～5)に記載した責務に関し、年1回のパフォーマンス評価を受ける。評価スコアは運営委員会にて検討され、必要な措置が決定される。具体的な評価手順は別途定める。
3. JNBSG 協力施設の要件
- JNBSG 協力施設は以下の2項目を満たしてなければならない。
- 1) 小児がんに関する研究や研究支援の実績があると幹事会によって判断された施設であり、特に治療を担当しない国公立の研究所、またはそれに準じた施設（同一施設に病院と研究所が併設されている場合は、病院を JNBSG 施設、研究所を JNBSG 協力施設として可）。
 - 2) 施設内に機関審査委員会（IRB）あるいは倫理審査委員会がある。
4. JNBSG 協力施設の責務
- 1) JNBSG 協力施設は研究責任者および実務担当者各1名（兼任は可）、および当該施設に所属する研究協力者を届け出る。
 - 2) JNBSG 協力施設の研究責任者は JNBSG から伝えられた情報を施設内の会員に遅滞なく伝える。
 - 3) JNBSG 協力施設の実務担当者は第8条に定めるデータセンターの求めに応じて速やかに必要書類を提出する。
 - 4) JNBSG 協力施設は本規約を守り、積極的に JNBSG 研究を支援し、継続的に活動する。

（会員の分類、要件および責務）

第6条

1. JNBSG 会員は一般会員および名誉会員とする。
2. 一般会員（以下、会員）の分類と要件
 - 1) JNBSG 会員は日本小児がん学会の会員でなければならない。
 - 2) JNBSG 施設に属する医師・研究者のうち、JNBSG 参加を申請して幹事会で承認された者を「A 会員」とする。なお、JNBSG 施設の研究責任者と実務担当者は、必ず A 会員となる。
 - 3) JNBSG 協力施設に所属する医師・研究者のうち、JNBSG 参加を申請して幹事会で承認された者を「B 会員」とする。なお、JNBSG 協力施設の研究責任者と実務担当者は、必ず B 会員となる。
 - 4) いずれの施設にも属さないが JNBSG 参加を希望し、幹事会で承認された者を「C 会員」とする。
 - 5) JNBSG 施設において JNBSG 会員にはならないが、患者治療を担当する医師は「施設研究協力者」と定義する。
3. 会員の責務
 - 1) JNBSG 会員は、総会や関連する研究会に出席し、積極的に JNBSG 活動に参加する責務を

負う。

2) JNBSG 会員は細則第 11 条に定める年会費を納めなければならない。

3) 施設研究協力者は、施設実務担当者を通して情報を得ることができ、JNBSG が主催する研究会などに参加できる。

4. 名誉会員

会長または幹事会は、JNBSG に多大な貢献をした一般会員を名誉会員として運営委員会に推薦することができる。運営委員会の承認を得られた名誉会員は、**運営委員会に参加することができる**、また一般会員と同様に JNBSG 活動に参加できるが、会費の納入は免除される。

(事務局)

第 7 条

1. JNBSG 事務局は筑波大学臨床医学系に置く。

2. JNBSG 事務局は JNBSG 会議の招集・開催、会員・参加施設の管理、広報、会計等の業務に関わる事務を担当する。

(データセンター)

第 8 条

1. データセンターは、国立がんセンターに置く。

2. データセンターは、以下の業務を行う。

1) 研究計画および計画書作成への参画

2) 症例登録

3) データ管理

4) 薬剤安全情報の収集

5) 臨床研究(試験)進捗状況のモニター

3. データセンターはデータ管理業務の一部を外部に委託することができる。

(検体センター)

第 9 条

1. 検体センターは国立成育医療センター研究所と千葉県がんセンター研究所に置く。

2. 検体センターは JNBSG 施設から提出された患者由来の検体に関わる以下の業務を行う。

1) 病理組織ならびに生物学的特性の中央診断

2) 検体またはその抽出物の保存・管理と二次利用のための事務的業務

(報告および発表)

第 10 条

1. 委員会の委員長は委員会活動を運営委員会に報告する。

2. JNBSG 会員が JNBSG の活動によって得た学術的知見は、幹事会および運営委員会の許可を得たうえで発表することができる。発表者は発表の内容を運営委員会ならびに総会において報告する。

3. データセンターおよび検体センターは運営委員会および総会において、臨床試験と検体集積に関する進捗状況を定期的に報告する。

(運営費)

第 11 条

1. JNBSG は年会費および寄付金により運営される。JNBSG 施設は別途定める年会費を支払わねばならない。必要に応じ、総会の際に会場費を徴収することができる。

2. JNBSG は会の運営に必要な資金を集めるために、公的・私的機関への研究助成の応募ならびに寄付金の募集をすることができる。
3. 年会費は JNBSG 施設につき 20,000 円とする。JNBSG 会員個人の年会費は当面の間無料とする。

(規約の発効)

第 12 条

本規約細則は**平成21年1月24日**より発効する。

Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)

「JNBSG 施設」(A 会員を含む) 参加申請書

申請日 20 年 月 日

以下の通り、「JNBSG 施設」として、JNBSG の研究活動に参加致したく、ここに申請いたします。

【施設情報】

申請施設名 (公式フルネームで記載して下さい)		
施設所在地	(〒)	
施設研究責任者氏名	所属・職名	専門領域
電話 (内線)	FAX	E-mail address
()		
実務担当者氏名	所属・職名	専門領域
電話 (内線)	FAX	E-mail address
()		

1. 各施設での自主臨床試験やその他の臨床研究の計画書(プロトコル)を審査する委員会について
 - (1) 自主臨床試験の審査を行う委員会の名称を記載して下さい ()
 - (2) その開催頻度を記載して下さい ()
 - (3) 基礎的研究・疫学研究等、臨床試験以外の審査を行う委員会の名称を記載して下さい〔上記と同じ場合は「同上」として下さい〕 ()
 - (4) 遺伝子研究の審査を行う委員会の名称を記載して下さい ()
2. 最近の新規発症神経芽腫患者数について

2005年(1-12月)	2006年(1-12月)	2007年(1-12月)	2008年(1-12月)
人	人	人	人

3. JNBSG メンバーシップに関する規約内容について
 - (1) [同意する・同意しない] いずれかに○を付けて下さい
 - (2) 御意見がございましたら裏面の備考欄に御記載下さい

【裏面に続きます】