

班研究の目的

- リスク別標準治療の確立
 -
 -
- 基幹的診断・治療の確立
 -
 -
- 小児がんの治療・研究体制の整備
 - 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
 - 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
 - 小児がんのQOL評価法の開発

小児がんの医療体制についてのアンケート調査

- 回答率58.6%、123施設の解析

a) 小児科系施設

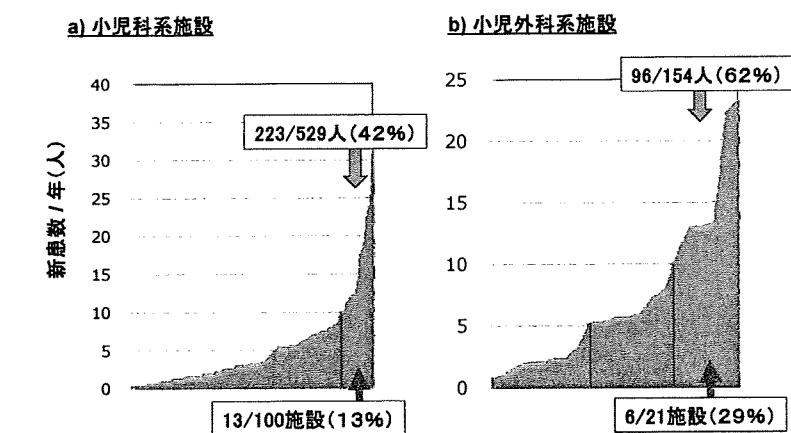
| 新患数/年 | 施設数 (%) | 合計新患数/年 (%) | 平均施設要件ポイント(点) |
|--------|----------|-------------|---------------|
| ～ 5例 | 60 (60%) | 121 (22%) | 26 |
| 6例～10例 | 27 (27%) | 185 (34%) | 31 |
| 11例～ | 13 (13%) | 223 (43%) | 35 |

b) 小児外科系施設

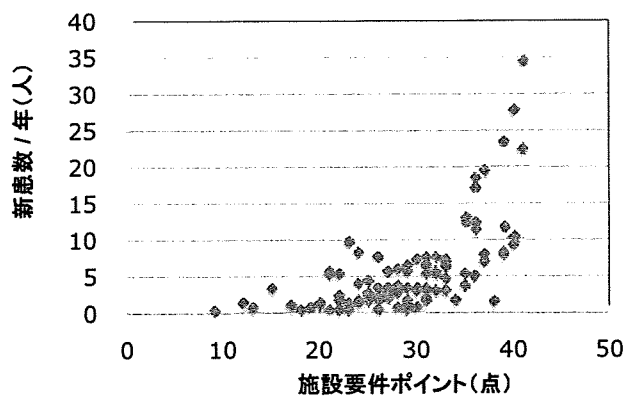
| 新患数/年 | 施設数 (%) | 合計新患数/年 (%) | 平均施設要件ポイント(点) |
|--------|---------|-------------|---------------|
| ～ 5例 | 8 (38%) | 15 (10%) | 25 |
| 6例～10例 | 7 (33%) | 42 (28%) | 32 |
| 11例～ | 6 (29%) | 96 (62%) | 34 |

*新患＝新規発症患者

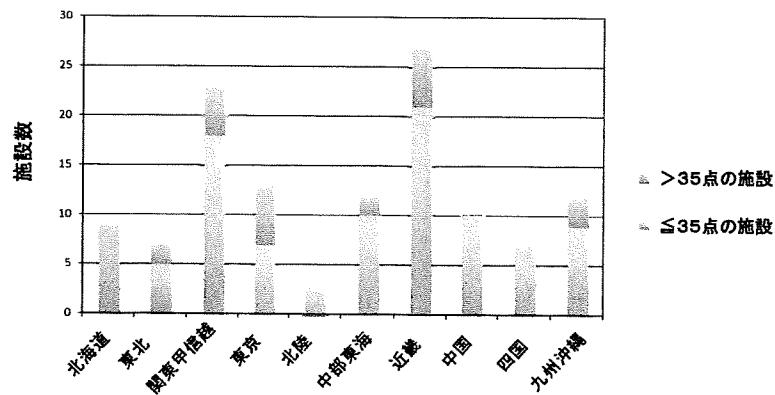
新患者数10人以上の施設への患者集約



施設要件ポイントと新患者数(小児科施設)



各地域の施設要件ポイントと施設数



小児がんの医療体制と提言

- 欧州: 専門施設への患者集約化
米国: 集約化は不十分だが、学会による詳細な施設基準の提示
- 日本: 専門施設と二次診療圏レベルの中核病院における小児がん診療の混在



提言: 施設要件の設定と、患者の集約により
全国レベルで小児がん医療の高度専門化

研究班構成(2009年度)

研究代表者

池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科

研究分担者

| | | | |
|-------|-------------------------|-------|-----------------|
| 中川原 章 | 千葉県がんセンター研究所 | 瀧本哲也 | 国立成育医療センター研究所 |
| 金子道夫 | 筑波大学小児外科 | 菊地 陽 | 東京大学小児医学講座 |
| 麦島秀雄 | 日本大学小児科 | 小川 淳 | 新潟県立がんセンター小児科 |
| 正木英一 | 国立成育医療センター放射線診療部 | 松本公一 | 名古屋第一赤十字病院血液腫瘍科 |
| 林 泰秀 | 群馬県立小児医療センター | 田尻達郎 | 九州大学小児外科 |
| 藤本純一郎 | 国立成育医療センター研究所 | 七野浩之 | 日本大学板橋病院小児科 |
| 原 純一 | 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 | 家原知子 | 京都府立医科大学小児科 |
| 河野嘉文 | 鹿児島大学小児発達機能病態学 | 高橋秀人 | 筑波大学大学院社会環境医学 |
| 菊田 敦 | 福島県立医科大学小児科 | 牧本 敦 | 国立がんセンター中央病院小児科 |
| 熊谷昌明 | 国立成育医療センター血液科 | 菱木知郎 | 千葉大学小児外科 |
| | | 大喜多 肇 | 国立成育医療センター研究所 |

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

神経芽腫新規リスク診断の開発研究

分担研究者 千葉県がんセンター 中川原 章

研究要旨

アレイ CGH 法を用いて我々が世界に先駆けて開発した神経芽腫の新しいリスク分類をより精度の高いものにするために、散発性神経芽腫組織検体数を増加し、343例を対象とした検証解析と、ALK 遺伝子異常の検査を並行して行った。その結果、今回の大規模解析に基づくリスク分類は前回の結果と同様となり、それぞれのサブグループの5年生存率もほぼ同じであった。したがって、今後この分類法を日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の前方視的検証研究として行っていく基盤が確立された。また、ALK 遺伝子異常を全検体に対して行い、MYCN 非増幅の260例中、ALK 遺伝子の点突然変異は10例、増幅は1例であった。一方、MYCN 増幅のある83例中、点突然変異は6例、増幅は4例であった。したがって、日本の神経芽腫では、6.1%に ALK 遺伝子の異常が見られることが判明した。ALK 遺伝子異常は予後良好、予後不良の両方のサブセットに存在するため、予後因子とはならないが、ALK 標的治療薬の対象例を判別する観点から、個別化治療の一因子として極めて重要と思われた。

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した。

B. 研究方法

神経芽腫ゲノム異常によるゲノムリスク分類のための解析は、最終的には散発性神経芽腫 343 例を対象とし、Affymetrix 社の SNPs アレイおよび Agilent 社のアレイ CGH を用いて行った。ALK 遺伝子の増幅とゲノム異常の解析は、上記方法を用いて行い、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. 新しいゲノムリスク分類の確立

当千葉県がんセンター研究局には、神経芽腫組織バンク創設以来約2800にのぼる腫瘍組織が全国から収集され、国際的にも質の高い組織バンクが構築された。その中で、平成21年度は、2006年の日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）創設以来、139の登録症例検体が保存され、着実にその体制が整って来ている。本年度は、過去の保存検体を用いて、昨年度までよりさらに症例数を増やし、計343例の散発性神経芽腫を対象にアレイ CGH 法を用いて網羅的なゲノム異常パターンを検索した。すでに公表した我々の新しいゲノムリスク分類（大分類である silent group, partial gains and losses group, whole gains

and losses group に、1p loss, MYCN amplification, 11q loss, 17q loss を組み合わせた亜分類) がさらに強く支持される結果となった。

一方、2008年に東京大学小川らのグループとの共同研究で発見した散発性神経芽腫における ALK 遺伝子の点突然変異、および2005年に国立がんセンターの堺らのグループと発表していた ALK 遺伝子の増幅探索に関し、対象症例をアレイ CGH 検索に用いた343例を増やして調べた。その結果、MYCN 非増幅の260例中、ALK 遺伝子の点突然変異は10例、増幅は1例であった。一方、MYCN 増幅のある83例中、点突然変異は6例、増幅は4例であった。したがって、日本の神経芽腫では、6.1%に ALK 遺伝子の異常が見られることが判明した。また、神経芽腫における ALK 遺伝子の機能解析から、野生型 ALK は神経芽腫の分化誘導に関わっており、自然退縮の分子機構にも関与していることが示唆された。

2. JNBSG 登録検体に対する検査

平成5年11月より開始した千葉県がんセンター神経芽腫検体センターには、総計2800検体が寄せられ、国際的にも良質の組織バンクとなっている。また、JNBSG は2006年の発足したが、これまでの JNBSG 登録検体数は173、うち平成21年度の受け付け検体数は83であった。

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2050例を超え、その他の依頼検体保存を含めると2800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343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。一方、ALK 遺伝子の異常をこれら全標本に対して検索したところ、前回の解析同様、予後良好および予後不良の両者に分布していたため、予後因子とはなり得なかった。しかし、ALK 阻害剤の臨床応用が進められているので、個々の症例の個別

化治療としては極めて重要であると思われるため、それが疑われる症例に対しては今後も検査を継続していく必要がある。

JNBSG 登録検体数も増加し、173例に達した。わが国から発する新しいリスク分類の検証を前向きに行う体制を早急に立ち上げる必要がある。

E. 結論

散発性神経芽腫343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確立し、これに ALK 遺伝子増幅および変異を加えた前向き検証研究ができるようになった。JNBSG の新規プロトコール開発とその実施が待たれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 34:931-938, 2009.
2. Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28:662-673, 2009.
3. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Schleiermacher G, Speleman F, Spitz R, London WB, Cohn SL, Pearson ADJ, Maris JM. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the international neuroblastoma risk group (INRG) biology committee. *Br. J. Cancer* 100:1471-1482, 2009.
4. Delloye-Bourgeois C, Fitamant J,

- Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, Nakagawara A, Rousseau R, Combaret V, Puisieux A, Valteau-Couanet D, Bénard J, Bernet A, Mehlen P. Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *J. Exp. Med.* 206:833-847, 2009.
5. Komatsu S, Takenobu H, Ozaki T, Ando K, Koida N, Suenaga Y, Ichikawa T, Hishiki T, Chiba T, Iwama A, Yoshida H, Ohnuma N, Nakagawara A, Kamijo T. Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63. *Oncogene* 28:3631-3641, 2009.
 6. Ozaki T, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Nakagawara A. Acetylation status of E2F-1 has an important role in the regulation of E2F-1-mediated transactivation of tumor suppressor p73. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386:207-211, 2009.
 7. Ozaki T, Okoshi R, Ono S, Kubo N, Nakagawara A. Deregulated expression of E2F1 promotes proteolytic degradation of tumor suppressor p73 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 387:143-148, 2009.
 8. Sang M, Ando K, Okoshi R, Koida N, Li Y, Zhu Y, Shimozato O, Geng C, Shan B, Nakagawara A, Ozaki T. Plk3 inhibits pro-apoptotic activity of p73 through physical interaction and phosphorylation. *Genes Cells* 14:775-788, 2009.
 9. Haraguchi S, Nakagawara A. A simple PCR method for rapid genotype analysis of the TH-MYCN transgenic mouse. *PLoS ONE* 4:e6902, 2009.
 10. Suenaga Y, Kaneko Y, Matsumoto D, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawara A. Positive auto-regulation of MYCN in human neuroblastoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 390:21-26, 2009.
 11. Wetterskog D, Moshiri A, Ozaki T, Uramoto H, Nakagawara A, Funa K. Dysregulation of platelet-derived growth factor β -receptor expression by Δ Np73 in neuroblastoma. *Mol. Cancer Res.* 7:2031-2039, 2009.
 12. Koshikawa N, Hayashi J-I, Nakagawara A*, Takenaga K*. Reactive oxygen species-generating mitochondrial DNA mutation up-regulates hypoxia-inducible factor-1 gene transcription via phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase C/histone deacetylase pathway. *J. Biol. Chem.* 284:33185-33194, 2009.
 13. Okoshi R, Ando K, Suenaga Y, Sang M, Kubo N, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. Transcriptional regulation of tumor suppressor p53 by cAMP-responsive element-binding protein/AMP-activated protein kinase complex in response to glucose deprivation. *Genes Cells* 14:1429-1440, 2009.
 14. Suenaga Y, Ozaki T, Tanaka Y, Bu Y, Kamijo T, Tokuhisa T, Nakagawara A*, Tamura T*. TATA-binding protein (TBP)-like protein is engaged in etoposide-induced apoptosis through transcriptional activation of human TAp63 gene. *J. Biol. Chem.* 284:35433-35440, 2009.
 15. Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, Nakagawara A, Takenaga K. MCL-IV, a novel mouse antiapoptotic MCL-I variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair.

- Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:492-497, 2010.
16. Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A. LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392:252-257, 2010.
 17. De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature. *Clin. Cancer Res.* 16:1532-1541, 2010.
 18. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Westerhout E, Lakeman A, Hoebeeck J, Van Maerken T, Laureys G, Schulte JH, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutations spectrum in tumors with MYCN amplification. *J. Clin. Oncol.* (Accepted)
 19. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 is a MYCN target gene and regulates tumorigenesis via repression of KIF1B β and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene* 2010. (Accepted)
 20. Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue KI, Ito Y, Okoshi R, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, Nakagawara A. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53. *J. Biol. Chem.* 2010. (Accepted)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

平成21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

わが国の小児死亡原因をみると、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、年間死亡数が数万人に及ぶ悪性新生物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してきた。小児がんによる死亡数は年間500人程度であり、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。日本独自の小児慢性特定疾患の制度を背景とした臨床研究が従来から行われ、一定の成果が達成された。

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。各参加施設の研究責任者の投票によって、平成21年1月にJNBSGとして2回目の地区代表運営委員を選出し、その互選により第2代会長として池田均教授が就任した。国内に小児がんのグループ研究組織は複数あるが、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、適切な体制であると考えられる。既に複数の臨床試験を終了し、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

世界で他に類を見ない小児慢性特定疾患制度下では、患者ごとに医療費

の公費負担を申請し、希望の医療機関で使用できる。この需要に応えるべく、全国の多数の医療機関では、希少疾患

である小児がんに対してもレベルの高い医療を提供しようと努力してきた結果、現在の治療成績が達成されている。しかし、これ以上の治療成績を望む場合には、診療内容そのものが、一層専門化・高度化されて行くことは想像に難くない。その観点に立った全国的臨床研究体制の構築が必要である。

一方で、小児慢性特定疾患制度に上乘せする形で、「班研究」が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、役割を果たしてきた。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）、金子道夫筑波大学教授、そして池田均獨協医科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。班研究体制の課題として、3年ないしは4年の研究期間であることが挙げられてきた。

2000年代になり、質の高い臨床試験を長期的視野に立って実施するための組織として、班研究を取り込む形で全国的規模で多施設共同研究グループが次々と発足した。小児造血器腫瘍を対象とした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

（JNBSG）は、小児科医、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必須であった。

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・かつ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JNBSGを運営する。全ての参加施設に最新の情報を提供し、またJNBSG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JNBSGは、

（1）国内で神経芽腫の臨床試験を実施するための施設（JNBSG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（JNBSG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 JNBSG 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 1 月には、第 2 回地区代表運営委員の選挙がおこなわれ、5 月には、運営委員の間で立候補者に対する投票が行われて、第 2 代会長には池田均教授が就任した。平成 22 年 3 月までに JNBSG 施設は 111、JNBSG 協力施設は 7、C 会員が 14 に達した。特に JNBSG 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、小児慢性特定疾患制度および日本小児がん学会で検討中の専門医制度の方向性を見据えていかなければならない。

JNBSG の第一の特長に民主的運営を挙げることができる。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する。

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した。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、キックオフミーティングを開催した。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戦を行うことは、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提案し、各 JNBSG 施設において倫理委員会または研究審査

委員会の承認手続きを進めているところである。

JNBSGに関する下記の資料を添付する。

- 1) JNBSG 規約 (総則・細則)
- 2) 参加施設一覧
- 3) 現 運営委員会構成員一覧
- 4) 各委員会構成員一覧
- 5) 第 5 回 JNBSG 総会・研究会プログラム
- 6) 第 5 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 を運営し、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た。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、キックオフミーティングを開催した。

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) Michio Kaneko, Setsuko Kaneko, Kenshi Suzuki, Prolonged Low-dose Administration of the Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib Enhances the Antitumor

Activity of Irinotecan against Neuroblastoma Xenografts. *Cancer Science* 100(11), 2193-2201, 2009

2) 金子道夫, 初回治療後 38 年後に腹部腫瘍を指摘された病期 3 後腹膜原発神経芽腫の症例. *日本小児外科学会雑誌* 45(7):1065-1069, 2009

3) 金子道夫, 小児外科疾患術後患者の長期予後 成人期における諸問題-7. 小児悪性固形腫瘍. *日本外科学会誌* 110(4)::203-206, 2009

4) 金子道夫, 大川治夫, リンパ節転移・胸膜播種をともなった縦隔・後腹膜神経節腫の 1 例. *日本小児外科学会雑誌* 46(1):57-62, 2010

5) 金子節子, 金子道夫, ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫移植ヌードマウス腫瘍に対する CPT-11 の抗腫瘍効果. *小児がん* 47(1): 98-104, 2010

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11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12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13条

本規約は平成20年5月10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6版)

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 |
| | 2009年6月12日 | 一部修正・承認 |
| 第6版 | 2009年9月25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)に定める予後因子検討委員会は、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)放射線療法委員会、3)外科療法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) 予後因子検討委員会
 - 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、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、国立成育医療センター研究所に置く。
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