

上田 龍三 博士
略歴と研究業績

2023年11月

公益財団法人 武田科学振興財団

うえだ りゅうぞう
上田 龍三 博士 略歴

学歴・職歴

1969年3月	名古屋大学医学部卒業
1969年4月-1972年5月	名古屋大学医学部合同内科入局
1972年6月-1976年8月	名古屋大学医学部第一内科入局
1976年9月-1980年8月	ニューヨーク・スローン・ケタリングがん研究所 (客員研究員・研究員)
1980年9月-1995年8月	愛知県がんセンター研究所 化学療法部 (主任研究員・室長・部長)
1981年10月	医学博士(名古屋大学)
1995年9月-2002年3月	名古屋市立大学医学部第二内科 教授
2002年4月-2007年3月	名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床分子内科学 教授 (部局化による名称変更)
2003年4月-2007年3月	名古屋市立大学病院 病院長(兼務)
2007年4月-2010年3月	名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 教授 (内科再編成)
2008年4月-2012年3月	名古屋市病院局 局長
2008年4月-2012年3月	名古屋市立大学 理事
2008年4月-2016年3月	名古屋市立大学 顧問
2010年4月-2012年3月	名古屋市立大学大学院医学研究科 特任教授
2010年4月-現在	名古屋市立大学 名誉教授
2012年4月-2014年3月	国立がん研究センター 理事長特任補佐
2012年4月-2020年3月	名古屋市病院局 顧問
2012年4月-2022年3月	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 教授
2013年1月-2016年1月	愛知医科大学 評議員
2016年4月-2020年3月	名古屋市立大学 特任教授
2016年6月-2022年1月	名古屋市立大学 客員教授
2018年11月-現在	名古屋大学 特任教授
2022年4月-現在	名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授
2022年4月-現在	愛知医科大学 名誉教授



受賞歴

1995年1月	読売東海 医学賞
2009年3月	加藤記念 特別研究助成
2009年10月	日本癌学会 吉田富三賞
2009年11月	佐川特別研究助成賞
2012年2月	高松宮妃癌研究基金学術賞
2012年9月	日本癌学会 JCA-CHAAO 賞
2015年3月	日本薬学会 創薬科学賞
2016年4月	文部科学大臣表彰 科学技術賞(開発部門)
2017年5月	紫綬褒章(春)

上田 龍三 博士 研究略歴

上田龍三博士は 1969 年名古屋大学医学部卒業後、血液内科学を専攻し、米国スローン・ケタリングがん研究所・愛知県がんセンター研究所を経て、名古屋市立大学内科教授、愛知医科大学腫瘍免疫寄附講座教授を歴任、現在は名古屋大学の特任教授である。この間一貫して腫瘍免疫の基盤研究の成果を臨床へ導入するトランスレーショナル・リサーチ(TR;橋渡し研究)の実践に約 50 年間努められている。

ヒトがん特異抗原の発見により、ヒトがん免疫の成立に確信

上田博士が医学部を卒業した当時、がんの告知はまだ一般的ではなかった。初期赴任の時期に白血病患者の主治医を担当し、成す術も無い治療に直面したことが血液内科を専攻する強い誘因となった。大学病院での臨床研究もがん化学療法の黎明期と言う事で活気はあったが、白血病発症の原因を含めがんの本態が分からないままでの治療研究に強い挫折感を感じる日々であった。

そんな折、1976 年にニューヨークのスローン・ケタリングがん研究所のオールド博士の研究室への留学の機会を得た。当時の研究室では、がん患者は自己のがん細胞を異物として認知できるのか、即ちヒトでがん免疫は成立するのか最大の命題であった。この疑問に正面から立ち向かう方法として、患者血清が自己のがん細胞に反応して、正常細胞とは反応しない抗体反応の特異性を、自己や他家由来の細胞株細胞による吸収試験で解析するという「オートロガスタイピング・システム」による革新的な解析法を開始していた。上田博士は腎がんに対するがん特異抗原をこの血清解析に加え、1975 年に開発されたばかりのモノクローナル抗体の作製・解析法を駆使して腎がん特異抗原を同定することに成功し、ヒトでがん免疫が成立すること、および抗体療法の将来に確信を得て帰国した。

ATL に対する抗体医薬の開発研究

上田博士が成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)を知ったのは留学中の 1977 年高月清博士らが Blood 誌に発表したのを目にした時であった。診断されると 3~6 ヶ月で死に至るこの重篤な ATL 疾患を自分はどう治療していたのか?この時に上田博士が血液腫瘍専門医として受けた衝撃は、上田博士の以後の ATL 研究の発端となった。上田博士は 1980 年に帰国し、愛知県がんセンター研究所でがんの診断・治療・発がん機序解明を目的として多くのがんに対する抗体作製と解析に努めた。無論、ATL に対しては、早速に沖縄、鹿児島血液専門医から分与された ATL 患者の血液を用いて ATL 細胞に対するモノクローナル抗体を作製して解析した。多くの研究生と白血病以外の種々の固形がんに対する抗体作製を試みた結果、病態解析や診断に有効な抗体は次々と同定できたが、治療に資する抗体の作製には一つも成功しなかった。

抗 CCR4 抗体の前臨床研究

1995 年から名古屋市立大学の内科を担当したが、2002 年に帰国以来共同研究をしていた協和発酵(株)の東京研究所からケモカインレセプター CCR4 に対するマウス抗体の有用性の検討を依頼された。

ヒト血液腫瘍での解析の結果、抗 CCR4 抗体が末梢性 T 細胞腫瘍の一部に発現しており、特に ATL では 90%以上の症例に陽性を示し少なくとも補助診断には使えることが判明した。さらに、臨床検体を解析すると CCR4 分子は ATL の予後因子であることも判明したので、以後正式な共同研究を開始した。共同研究の中で、抗体の Fc 領域のフコースを除去した低フコース CCR4 抗体は ATL 細胞に対しても 100 倍から 1000 倍の高い抗腫瘍効果が得られた。本抗体を試験管内で添加することにより、患者の ATL 細胞が免疫不全状態の本人(自己)の NK 細胞で十分に死滅することが証明できた。この結果はがん患者の自己のリンパ球が自分のがん細胞を死滅できることを初めて実証したとともに、本修飾抗体は ATL 治療薬となり得る期待が持てた。そこで抗 CCR4 キメラ抗体(KM2760)を作製し、ヒト化 NGO マウスモデルを用いた in vivo でキメラ抗体によるオートログシステムによる抗体依存性細胞傷害(ADCC)による抗腫瘍効果の確認もでき、ヒト化抗体を作製して本格的に臨床治験を開始した。

抗 CCR4 抗体の臨床(研究)治験

再発または治療抵抗性で CCR4 陽性 ATL または末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)に対して、新規抗体薬(抗 CCR4 抗体)による第 1 相治験を 2006 年に開始した。これは、ヒトへの世界で最初の治療 First in Human(FIH)の治験であり、その緊張感・不安感は言葉では言い表せないものであった。16 名の患者全員に安全に施行でき、かつ臨床効果として、完全寛解 2 例、部分寛解 3 例にみられ、奏効率 31%(5/16)が得られたため、2009 年より 2 年間で再発 CCR4 陽性 ATL 患者 26 名に対して第 2 相治験を完結した。その結果は完全寛解 8 例、部分寛解 5 例に認められ奏効率 50%(13/26)と言う期待以上の好成績が得られた。この結果により、臨床の場で開発概念が見事に検証(POC: Proof of Concept)された。この第 2 相治験の成績にて、抗 CCR4 抗体(モガムリズマブ)が 2012 年に CCR4 陽性再発 ATL に対する希少疾病用医薬品として日本で承認された。モガムリズマブは、日本発、日本初の抗がん抗体医薬品であると同時に、日本で初めてコンパニオン診断薬が承認された。実質 4 年間の治験期間で上市できたことは産官学の共同研究の成果であり、日本の従来ドラッグラグの解消に向けた重要な一歩であった。

上田博士は、研究者として標的分子を発見し、しかもその治療薬を治験責任医師として薬事承認まで導いた。日本初の抗がん抗体医薬品モガムリズマブは、治療困難であった ATL 患者の第一治療選択薬となり患者やその家族に福音をもたらしたのみならず、創薬開発過程における抗体作製、前臨床研究、治験、薬事承認、コンパニオン診断薬開発に至る産学共同研究のロールモデルとなった。なお、本抗体は 2018 年に米国及び欧州で再発・難治の菌状息肉症(MF)及びセザリー症候群の治療薬として承認された。

さらに、CCR4 分子が制御性 T (Treg)細胞に存在することから、がん患者の腫瘍病巣から Treg 細胞の除去を目的とした新規がん免疫療法開発のトランスレーショナル・リサーチを牽引しており、多くの実績を残してきた。

研究業績概要

「成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する抗体医薬開発の トランスレーショナル・リサーチ」

【がん医療研究の現況】

1980 年代半ばに、ヒトのがんは遺伝子の異常が積み重なって発症する事が証明されて以来、ヒトがん研究の進展は目を見張るものがある。本年度(2023)に策定された第 4 期がん対策基本計画の目標では、「誰一人取り残さないがん対策を推進し、全ての国民とがんの克服を目指す」ことに焦点を置いている。今や基礎研究と臨床研究に境界はなく、基礎研究の成果を臨床の場に導入する研究(トランスレーショナル・リサーチ:TR)とか、臨床からの問題点を基礎研究で明らかにする(リバーズ・トランスレーショナル・リサーチ:R-TR)などの科学的な研究の推進により、多くのがんや難病の患者さんに福音がもたらされている。上田博士はまだがんの原因も明らかでなく、がん告知は一般的でない時代の 1970 年半ばから、がん医療研究に正面から取り組み、50 年に亘り常に TR を念頭に第一線で活躍してきた。

【がん特異抗原探索研究】

上田博士は 1970 年初頭より、黎明期の白血病の化学療法及び骨髄移植療法の臨床研究を精力的に行っていた。しかし、がんの原因もわからない状態での当時のがん臨床は迷いと挫折の連続であった。“がん”の本態を知りたく、1976 年に New York のスローン・ケタリングがん研究所のオールド博士の下に留学した。世界のがん免疫研究の潮流は、実験マウスでのがん免疫研究からヒトでのがん免疫研究が始まったばかりであった。研究室での命題は「ヒトの免疫細胞は自分のがん

細胞を認識できるのか？」という基本的な課題であった。上田博士は、特異的な抗原(腫瘍特異抗原)の探求を腎がん患者で挑戦した。解析方法として、腎がん患者の自家血清と本人の腎がん細胞と正常部分の腎上皮細胞から樹立した培養株細胞を用いた腫瘍抗原の解析(自家血清タイピング)を行い、腎癌特異的抗原の同定に成功した(文献 1)。加えて、1975 年に英国のケーラー、ミルシュタイ両博士らによって開発されたばかりのモノクローナル抗体作製法を用いて腎がん細胞より作製したモノクローナル抗体による特異性の解析を行い、ヒト腎がん特異抗体(抗原)を世界に先駆けて同定した(文献 2,3)。この成果により、がん治療としてがん特異抗原を標的とした“がん免疫療法”が十分成り立つことを確信して、帰国後のがん研究を展開した。

【モノクローナル抗体療法と分子標的治療研究】

1980 年帰国後は、がん関連遺伝子や分子が次々と同定され始めた時期であり、愛知県がんセンター研究所にて、さらに 1995 年からは名古屋市立大学・腫瘍免疫内科にて、血液がんから固形がんまで、幅広いがん種に対するモノクローナル抗体の作製・解析(文献 4-12)及び分子標的治療研究(文献 13-24)に従事した。抗体の開発研究では、がんの病態研究に資する抗体とか、診断や層別化には有用な抗体を多く作製できたが、患者に使用できる治療薬抗体の作製には成功できなかった。

「成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)について」

ATLは1977年に高月清博士、内山卓博士(当時京都大学)が Blood 誌に発表した新しく提唱された白血病・リンパ腫である。この病気は HTLV-1(ヒト T 細胞白血病ウイルス1型)ウイルスの感染により発症する悪性の T 細胞腫瘍である。ATL の多発地域(Endemic area)として、日本西南部(九州、沖縄)、カリブ海沿岸、中南米、中央アフリカがある。ATL の発症者は HTLV-1 陽性者の約 5% で潜伏期 50~60 年である。日本における年間の新患発生頻度は約 700-1000 人で、年齢中央値 57 歳と高齢発症である。その臨床症状の

特徴として、ATL 細胞が全身臓器に浸潤しやすく、高カルシウム血症を伴い、重症な免疫不全状態を呈しており、日和見感染症を頻発するなどがあげられる。ATL の予後は不良で推奨されるべき標準療法がない状態であった。

これらの ATL に対する病態研究から原因ウイルスの発見・同定、更にそのウイルスの全塩基構造の解析、および ATL の疫学研究などの一連の研究は優秀な日本の科学者によってなされてきた。問題は ATL の治療法の開発研究が進んでいなかった事であった。(図1)

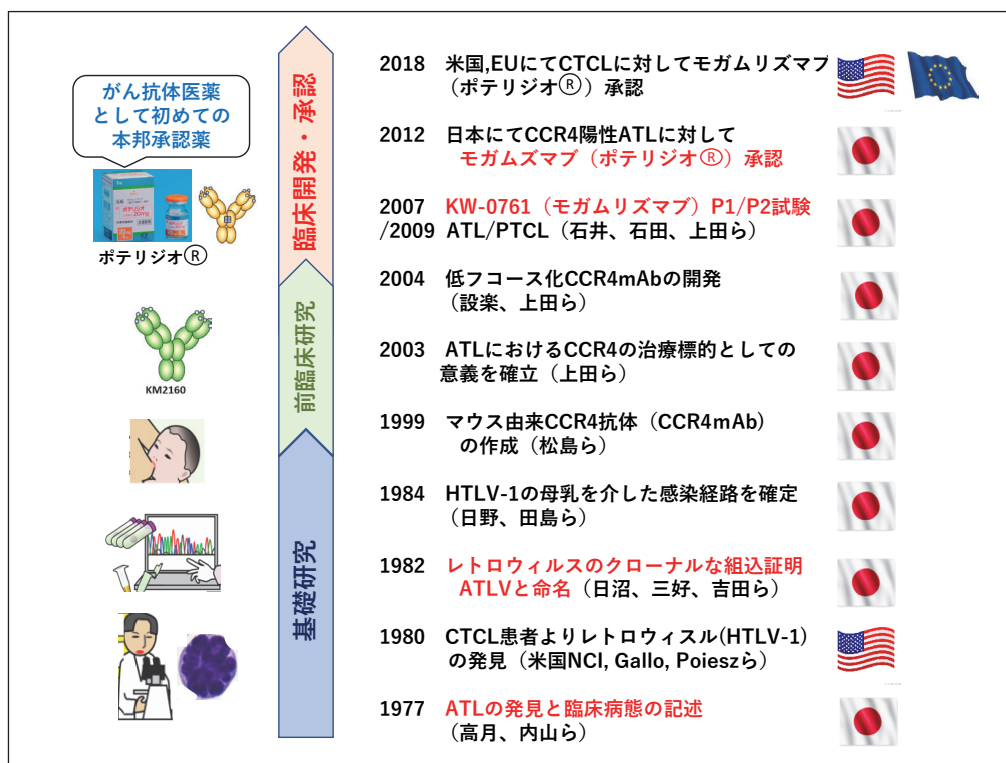


図 1. 病態解明から治療薬開発まで日本が世界の ATL 研究をリード

[成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)のトランスレーショナル・リサーチ]

上田博士は、留学中の1977年に高月博士らの論文で初めて ATL の存在を知り、血液専門医として、自分はこの ATL を日本でどう治療してきたのか、と強い衝撃を受けた。帰国後、日本の研究者により発見され、日本に多発地域がありながらも有効な治療法のない ATL の治療法を開発することは日本人研究者の責務であるとの思いから、直ちに ATL 細胞に対するモノクローナル抗体の作製・解析を開始した。T 細胞関連の有用な抗体の他、ATL 細胞表面に強く発現している抗 CD25 (IL2R) に対する抗体作製にも成功し、内山博士が作製された CD25 分子との結合部位の異なる抗体によるサンドイッチ法を確立し、血清 IL2R 濃度を同定することにより、ATL の病勢をモニタリングできるキットの作製に成功した(文献 25,26)。

上田博士は、松島綱治博士(当時東京大学)と企業との共同研究で作製された CCR4 抗体を用いて、1990 年後半から ATL の詳細な臨床病態研究を行い、ケモカインレセプター CCR4 分子は 90%以上の ATL 患者に高発現しており、かつ CCR4 陽性 ATL の予後は悪いことを発見した。これらの成果により、ATL 腫瘍の治療標的分子としての CCR4 分子の位置づけを明確にした(文献 27)。

そこで、1998 年から ATL のトランスレーショナル・リサーチ(TR)を企業との共同研

究で積極的に取り組んだ。企業はこの CCR4 抗体の Fc 領域の糖鎖を除去する技術(ポテリジェント技術)による高力価の CCR4 修飾抗体の作製に成功し、博士らが臨床検体を用い詳細な解析を行った。免疫不全状態の強い ATL 患者に残存している本人の正常なリンパ球(NK 細胞)がこの CCR4 修飾抗体によって自身の ATL 細胞を見事に死滅できる結果が得られた。抗体によってがん患者のリンパ球が自身の腫瘍を試験管内 (in vitro) で死滅できることの証明は世界で初めての成果であった(図 2)。さらに、ヒト ATL 移植マウスで明確な腫瘍縮小効果も証明した。これらの結果より、本抗体による臨床応用に強い自信と希望を持つことができた(文献 28-31)。

前臨床研究の成果を受けて、企業に治療抗体薬としてのヒト化した抗 CCR4 抗体の作製を依頼し(図3)、抗体の安全性を多角的に検証した後、抗 CCR4 ヒト化抗体(モガムリズマブ)を世界で初めてヒトに投与する First in Human(FIH)の治験を

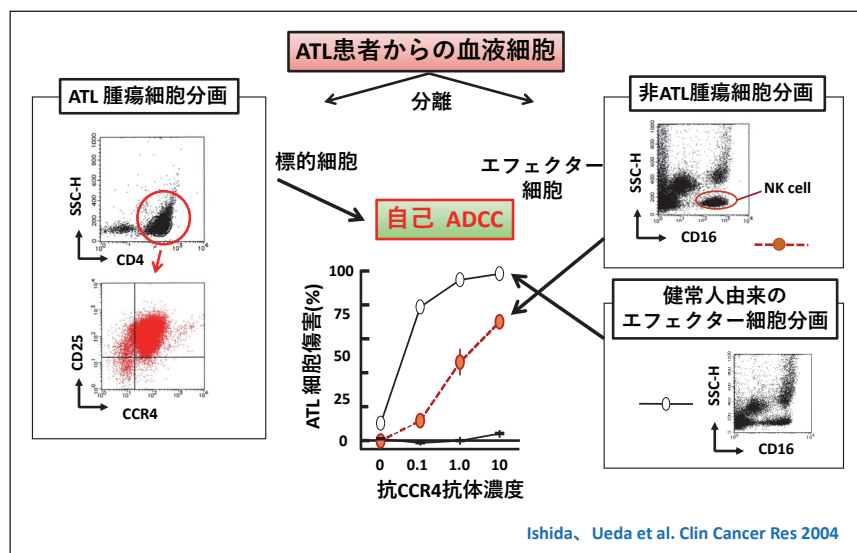


図 2. ATL 患者末梢血単核球を用いたキメラ型 CCR4 抗体(KM2760)による自家 ADCC 活性 (赤点線は患者 ATL 細胞が患者自身の NK 細胞で十分な殺効果を示した。黒線は健常人のリンパ球による殺効果)

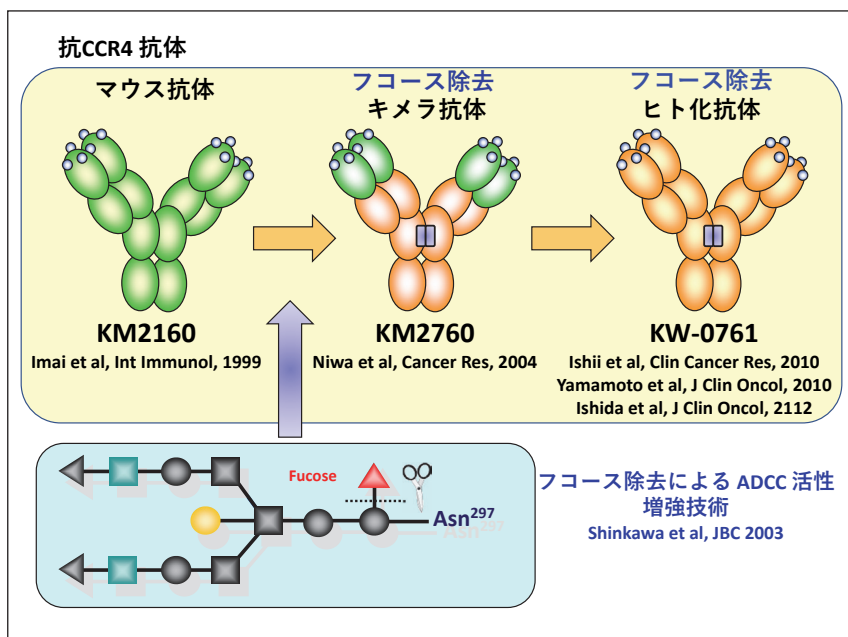


図 3. ヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761:モガムリズマブ)の開発の過程

開始した。第 1 相治験では CCR4 陽性の再発・難治 ATL 患者 13 名、末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL)患者 3 名、合計 16 名を対象に抗体治療を行なった。その結果、治療は安全に施行でき、臨床効果としても驚くことに再発難治の ATL2 症例に完全寛解、3 症例の部分寛解が得られ、全体の奏効率は 31%となり、従来の再発難治の ATL に対する治療からは信じられない素晴らしい成果が得られた(文献 32-34)。

第 1 相の治験結果を受け、直ちに再発した ATL 患者さん 26 例を対象として第 2 相治験を開始した。本治療成績では完全寛解症例 8 例、部分寛解症例 5 例、即ち全体の奏効率 50%と言う驚異的な治療効果が得られた。この治験中に、ATL の患者やご家族の間では既に本治療法の噂が高まり、2008 年に、患者会より時の厚生大臣に本治療薬の早期承認の要望書が提出されたほどであった。これらの治験の成果により再発 ATL に対する希少疾病用医薬品として、2012 年に日本発、日本初の抗がん抗体医薬が誕生したのみ

ならず、日本で始めてコンパニオン診断薬も同時に承認された(2012 年 3 月)。この成果は Journal of Clinical Oncology 誌に発表された(文献 35)。ATL 抗体医薬開発時でのコンパニオン診断薬の開発は、日本における以後の分子標的薬剤を承認する際の必要条件となった。

国内では、2014 年には未治療の ATL、再発した CCR4 陽性末梢性 T 細胞リ

ンパ腫(PTCL)、皮膚 T 細胞性リンパ腫(CTCL)への適応拡大が承認された(文献 36,37)。また国外では 2018 年に米国食品医薬品機構(FDA)及び欧州医薬品庁(EMA)からも再発・難治の皮膚リンパ腫である菌状息肉症(MF)、セザリー症候群(SS)への治療が承認された。この欧米での承認により現在世界で多角的に検討されている複合がん免疫療法の薬剤として組み入れることが可能となっている。

本抗体医薬が上市された後も上田博士は本希少疾患薬の最適最良使用方法を検討する医師主導による“育薬研究”を続けており、本抗体医薬の“再発・耐性化機序の解明”の研究も行っている(文献 38-42)。

[制御性 T (Treg) 細胞と CCR4 分子]

ATL の病態研究から ATL の発生母細胞は Treg 細胞ではないかの仮説に立ち、基礎的研究を続けてきたところ、CCR4 分子が免疫制御機能を有している Treg 細胞(effector Treg)表面に強く

発現していることを見出し報告してきた(文献 27, 30,43-45)。そこで、固形がんを対象とした新規がん免疫療法への応用を目的とした、医師主導による世界で初めての Treg 細胞除去がん免疫療法を企画・実施(2013-2017 年)した。その結果は患者の末梢血からは Treg 除去には成功したものの、臨床効果は必ずしも期待に十分応えるものではなかった(文献 46,47)。治験検体を用いた詳細な付随研究の結果からその要因として抗 CCR4 抗体による T 細胞除去療法は、Treg 細胞のみならずメモリーT細胞の一部も除去していることが判明した。この結果は今後のがん免疫療法に重要な示唆を与えるもので、投与方法などを工夫すれば、より有効な Treg 除去がん免疫療法に結びつくものと期待された(文献 47)。

また、初回治療として手術適応症例に対して免疫治療薬(抗 PD-1 抗体と抗 CCR4 抗体薬の併用)を術前に行うネオアジュバンドがん免疫療法の重要性と有効性の検証を唱えて、いち早く医師主導治験を企画・実施(2015- 2020 年)した。本プロジェクトにより診断時の生検試料と免疫療法を施行した直後の手術材料との免疫学的な比較検討を行うことは、がん免疫療法のがん病巣におけ

る免疫応答を解明することができ、作用機序や実態解明の糸口になると思われる。2021 年には治験総括報告書を提出した。

これらの成果は、今後のがん免疫療法の発展の重要な布石となるものと期待されている。

[おわりに]

上田博士は、現在も尚、ATL を始めとした CCR4 陽性腫瘍に対して、より有効な治療法の開発を目指して、CCR4-CAR-T キメラ細胞療法の開発を様々な研究者と共同研究で進めている。また、がん免疫療法の適正な使用を科学的に判定できるがん層別化マーカーの探索研究(2019-2023 年; AMED の研究事業)の代表者として、がん免疫療法に有用な新たな新規治療指標マーカー探索から実装を目指している。

以上、上田博士は、より効果の高い治療法が、より早く・より安全に患者さんのベッドサイドにもたらされることを念頭に、50 年に亘るがんトランスレーショナル・リサーチを多くの共同研究者と共に継続し、研究業績を積み重ねてきた。そのがん免疫療法およびトランスレーショナル・リサーチへの功績は極めて大きい。

関連論文抜粋 (欧文原著論文総数 589 編)

1. **Ueda R.**, Shiku, H., Pfreundschuh, M., Takahashi, T., Li, I.T.C., Whitmore, W.F., Oettgen, H.F. and Old, L.J.: Cell surface antigens of human renal cancer defined by autologous typing. **J Exp Med**, 150: 564-579, **1979**.
2. **Ueda R.**, Ogata, S., Morrissey, D.M., Finstad, c.L., Szkudlarek, J., Whitmore, W.F., Oettgen, H.F., Lloyd, K.O. and Old, L.J.: Cell surface antigens of human renal cancer defined by mouse monoclonal antibodies: Identification of tissue-specific kidney glycoproteins. **Proc Natl Acad Sci USA.**, 78: 5122-5126, **1981**.
3. Ogata, S., **Ueda R.** and Lloyd, K.O.: Comparison of [3H] glucosamine-labeled glycoprotein from human renal cancer and normal kidney epithelial cell cultures by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. **Proc Natl Acad Sci, USA**, 78: 770-774, **1981**.
4. **Ueda R.**, Tanimoto, M., Takahashi, T., Ogata, S., Nishida, K., Namikawa, R., Nishizuka, Y. and Ota, K.: Serological analysis of cell surface antigens of null cell acute lymphocytic leukemia by mouse monoclonal antibodies. **Proc Natl Acad Sci, USA**, 79: 4386-4390, **1982**.
5. Tsuge, I., **Ueda R.**, Nishida, K., Namikawa, R., Seto, M., Maruyama, T., Takamoto, S., Natsuoka, H., Torii, S., Ota, K. and Takahashi, T.: Five antigens on human T cells detected by mouse monoclonal antibodies. **Clin Exp Immunol**, 58: 444-452, **1984**.
6. Yoshikawa, K., **Ueda R.**, Obata, Y., Utsumi, R.K., Notake, K. and Takahashi, T.: Human monoclonal antibody reactive to stomach cancer produced by mouse-human by hybridoma technique. **Jpn J Cancer Res, (Gann)**, 77: 1122-1133, **1986**.
7. Takahashi, T., **Ueda R.**, Song, X., Nishida, K., Shinzato, M., Namikawa, R., Ariyoshi, Y., Ota, K., Kato, K., Nagatsu, T., Imaizumi, M., Abe, T. and Takahashi, T.: Two novel cell surface antigens on small cell lung carcinoma defined by mouse monoclonal antibodies NE-25 and PE-35. **Cancer Res**, 46: 4770-4775, **1986**.
8. Kinouchi, T., Nakayama, E., **Ueda R.**, Ishiguro, S., Uenaka, A., Oda, H. and Kotake, T.: Characterization of a kidney antigen defined by a mouse monoclonal antibody K2.7. **J Urol.**, 137: 151-154, **1987**
9. Takahashi, T., **Ueda R.**, Nishida, K., Namikawa, R., Fukami, H., Matsuyama, M., Masaoka, A., Imaizumi, M. and Takahashi, T.: Immunohistological analysis of thymic tumors with PE-35 monoclonal antibody reactive with medullary thymic epithelium. **Cancer Res**, 48: 1896-1903, **1988**.
10. Yoshikawa, K., Fukukawa, K., **Ueda R.**, Iwasa, S., Lloyd, K.O., Notake, K. and Takahashi, T.: A human monoclonal antibody recognizing a surface antigen on stomach cancer cells. **Jpn J Cancer Res**, 80: 546-553, **1989**.
11. Kikuchi, T., Takahashi, M., **Ueda R.**, Ohba, M., Seito, T., Hiai, H., Nakashima, I. and Takahashi, T.: Nuclear localization of antigens detected by a monoclonal antibody against a synthetic peptide of rfp finger protein. **HYBRIDOMA**, 9(2): 189-200, **1990**.
12. Nishida, K., **Ueda R.**, Sakakibara, K., Minoura, Y., Ohta, M., Ariyoshi, Y. and Takahashi, T.: Characterization of OM-B monoclonal antibody-defined antigen associated with mucinous type human ovarian tumor. **Jpn J Cancer Res**, 84: 65-74, **1993**.

13. Emi, N., **Ueda R.** and Takahashi, T.: Isolation of stable mouse L cell transfectant expressing human T cell differentiation antigen, Tp40. **J Immunol**, 134(5): 2817-2819, **1985**.
14. Tsuge, I., Utsumi, K.R., **Ueda R.**, Takamoto, S. and Takahashi, T.: Assignment of gene coding human T-cell differentiation antigen, Tp120, to chromosome 11. **Somatic Cell Mol. Genet.**, 11(3): 217-222, **1985**
15. Akao, Y., Seto, M., Takahashi, T., Saito, M., Utsumi, K.R., Nakazawa, S. and **Ueda R.**: Rearrangements on chromosome 11q23 in hematopoietic tumor-associated t(11;14) and t(11;19)translocations. **Cancer Res**, 51: 6708-6711, **1991**.
16. Takahashi, T., Takahashi, T., Suzuki, H., Hida, T., Sekido, Y., Ariyoshi, Y. and **Ueda R.**: The p53 gene is very frequently mutated in small-cell lung cancer with a distinct nucleotide substitution pattern. **Oncogene**, 6: 1775-1778, **1991**.
17. Hibi, K., Takahashi, T., Sekido, Y., **Ueda R.**, Hida, T., Ariyoshi, Y., Takagi, H. and Takahashi, T.: Coexpression of the stem cell factor and the c-kit genes in small cell lung cancer. **Oncogene**, 6: 2291-2296, **1991**.
18. Namikawa, R., **Ueda R.**, Kyoizumi, S.: Growth of human myeloid leukemias in the human marrow environment of SCID-hu mice. **Blood**, 82: 2526-2536, **1993**.
19. Suzuki, H., **Ueda R.**, Takahashi, T. and Takahashi, T.: Altered imprinting in lung cancer. **Nature Genetics**, 6: 332-333, **1994**.
20. Yamamoto, K., Seto, M., Iida, S., Komatsu, H., Kamada, N., Kojima, S., Kodera, Y., Nakazawa, S., Saito, H., Takahashi, T. and **Ueda R.**: A reverse transcriptase-polymerase chain reaction detects heterogeneous chimeric mRNAs in leukemias with 11q23 abnormalities. **Blood**, 83(10): 2912-2921, **1994**.
21. Ogawa, S., Hangaishi, A., Miyawaki, S., Hirosawa, S., Miura, Y., Takeyama, K., Kamada, N., Ohtake, S., Uike, N., Shimazaki, C., Toyama, K., Hirano, M., Mizoguchi, H., Kobayashi, Y., Furusawa, S., Saito, M., Emi, N., Yazaki, Y., **Ueda R.** and Hirai, H.: Loss of the cyclin-dependent kinase 4-inhibitor (p16; MTS1) gene is frequent in and highly specific to lymphoid tumors in primary human hematopoietic malignancies. **Blood**, 86:1548-1556, **1995**.
22. Hangaishi, A., Ogawa, S., Imamura, N., Miyawaki, S., Miura, Y., Uike, N., Shimazaki, C., Emi, N., Takeyama, K., Hirosawa, S., Kamada, N., Kobayashi, Y., Takemoto, Y., Kitani, T., Toyama, K., Ohtake, S., Yazaki, Y., **Ueda R.** and Hirai, H.: Inactivation of multiple tumor-suppressor genes involved in negative regulation of the cell cycle, MTS1/p16INK4A /CDKN2, MTS2/p15INK4B, p53, and Rb genes in primary lymphoid malignancies. **Blood**, 87(12): 4949-4958, **1996**.
23. Suzuki, R., Yamamoto, K., Seto, M., Kagami, Y., Ogura, M., Yatabe, Y., Suchi, T., Kodera, Y., Morishima, Y., Takahashi, T., Saito, H., **Ueda R.** and Nakamura, S.: CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia: a distinct hematolymphoid disease entity. **Blood**, 90(6): 2417-2428, **1997**.
24. Nakayama, M., Wada, M., Harada, T., Nagayama, J., Kusaba, H., Ohshima, K., Kozuru, M., Komatsu, H., **Ueda R.** and Kuwano, M.: Hypomethylation status of CpG sites at the promoter region and overexpression of the human MDR1 gene in acute myeloid leukemias. **Blood**, 92(11): 4296-4307, **1998**.

25. **Ueda R.**, Nishida, K., Koide, Y., Tsuge, I., Seto, M., Yoshida, M., Miyoshi, I., Ota, K. and Takahashi, T.: Two mouse monoclonal antibodies detecting two different epitopes of an activated lymphocyte antigen on adult T-cell leukemia cells. **Cancer Res**, 45: 1314-1319, **1985**.
26. Motoi, T., Uchiyama, T., Hori, T., Itoh, K., Ucino, H. and **Ueda R.**: Elevated serum-soluble interleukin-2 receptor (Tac antigen) levels in chronic myelogenous leukemia patients with blastic crisis. **Blood**, 74(3): 1052-1057, **1989**.
27. Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, Inagaki H, Takatsuka Y, Kusumoto S, Takeuchi G, Shimizu S, Ito M, Komatsu H, Wakita A, Eimoto T, Matsushima K, **Ueda R.** Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. **Clin Cancer Res**. **2003** Sep 1; 9(10 Pt 1):3625-34.
28. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, Shinkawa T, Uchida K, Nakamura K, Matsushima K, **Ueda R.**, Hanai N, Shitara K. Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. **Cancer Res**. **2004** Mar 15; 64(6):2127-33.
29. Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Ishii T, Miyazaki M, Komatsu H, Inagaki H, Okada N, Fujita T, Shitara K, Akinaga S, Takahashi T, Utsunomiya A, **Ueda R.** The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-Cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res**. **2004** Nov 15; 10(22):7529-39.
30. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, **Ueda R.** Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. **Cancer Res**. **2006** Jun 1; 66(11):5716-22.
31. Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, **Ueda R.** Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice in vivo. **J Immunol**. **2009** Oct 1;183(7):4782-91. doi: 10.4049/jimmunol.0900699.
32. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, **Ueda R.** Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. **J Clin Oncol**. **2010** Mar 20;28(9):1591-8. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3575.
33. Ishida T, **Ueda R.** Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. **Cancer Sci**. 2011 Jan; 102(1):44-50. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01767.x. Review.
34. Ishida T, **Ueda R.** Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. **Int J Hematol**. **2011** Nov;94(5):443-52. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993874
35. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, **Ueda R.** Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. **J Clin Oncol**. **2012** Mar 10; 30(8):837-42. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3472.

36. Yano H, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, **Ueda R**. Defucosylated anti CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody combined with immunomodulatory cytokines: a novel immunotherapy for aggressive/refractory Mycosis fungoides and Sezary syndrome. **Clin Cancer Res.** 2007 Nov 1;13(21):6494-500.
37. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. **J Clin Oncol.** 2014 Apr 10; 32(11):1157-63. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0924. 0.
38. Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. **Br J Haematol.** 2015 Jun; 169(5):672-82. doi: 10.1111/bjh.13338.
39. Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, Murase T, Yonekura K, Tashiro Y, Tokunaga M, Utsunomiya A, Ito A, Kusumoto S, Iida S, **Ueda R**, Inagaki H. CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. **Blood.** 2018 Aug 16;132(7):758-761. doi: 10.1182/blood-2018-02-835991.
40. Wong RWJ, Tan TK, Amanda S, Ngoc PCT, Leong WZ, Tan SH, Asamitsu K, Hibi Y, **Ueda R**, Okamoto T, Ishida T, Iida S, Sanda T. Feed-forward regulatory loop driven by IRF4 and NF- κ B in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Blood.** 2020 Mar 19;135(12):934-947. doi: 10.1182/blood.2019002639.
41. Yonekura K, Kusumoto S, Choi I, Nakano N, Ito A, Suehiro Y, Imaizumi Y, Yoshimitsu M, Nosaka K, Ohtsuka E, Hidaka M, Jo T, Sasaki H, Moriuchi Y, Ogata M, Tatetsu H, Ishitsuka K, Miyazaki Y, **Ueda R**, Utsunomiya A, Ishida T. Mogamulizumab for adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter prospective observational study. **Blood Adv.** 2020 Oct 27;4(20):5133-5145. PMID:2020003053.
42. Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, Murase T, Takeshita M, Muto R, Iwasaki H, Ito A, Kusumoto S, Nakano N, Tokunaga M, Yonekura K, Tashiro Y, Iida S, Utsunomiya A, **Ueda R**, Inagaki H. Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Br J Haematol.** 2021 Nov;195(4):571-584. PMID: 34405395
43. Tanaka A, Maeda S, Nomura T, Llamas-Covarrubias MA, Tanaka S, Jin L, Lim EL, Morikawa H, Kitagawa Y, Akizuki S, Ito Y, Fujimori C, Hirota K, Murase T, Hashimoto M, Higo J, Zamoyska R, **Ueda R**, Standley DM, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Construction of a T cell receptor signaling range for spontaneous development of autoimmune disease. **J Exp Med.** 2023 Feb 6;220(2):e20220386. doi: 10.1084/jem.20220386.Epub 2022 Dec 1.PMID: 36454183
44. Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, **Ueda R**. Current status of immunotherapy. **Jpn J Clin Oncol.** 2016 Mar; 46(3):191-203. doi: 10.1093/jjco/hyv201. Review.
45. Kurose K, Ohue Y, Wada H, Iida S, Ishida T, Kojima T, Doi T, Suzuki S, Isobe M, Funakoshi T, Kakimi K, Nishikawa H, Udono H, Oka M, **Ueda R**, Nakayama E. Phase Ia Study of FoxP3+ CD4 Treg Depletion by Infusion of a Humanized Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, in Cancer Patients. **Clin Cancer Res.** 2015 Oct 1; 21(19):4327-36. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0357.

46. Saito T, Kurose K, Kojima T, Funakoshi T, Sato E, Nishikawa H, Nakajima J, Seto Y, Kakimi K, Iida S, Doki Y, Oka M, Ueda R, Wada H. Phase Ib study on the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in advanced solid tumors. **Nagoya J Med Sci.** 2021 Nov;83(4):827-840. doi: 10.18999/nagjms.83.4.827
47. Maeda Y, Wada H, Sugiyama D, Saito T, Irie T, Itahashi K, Minoura K, Suzuki S, Kojima T, Kakimi K, Nakajima J, Funakoshi T, Iida S, Oka M, Shimamura T, Doi T, Doki Y, Nakayama E, **Ueda R**, Nishikawa H. Depletion of central memory CD8⁺ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. **Nat Commun.** 2021 Dec 14;12(1):7280. doi: 10.1038/s41467-021-27574-0. Clinical Trial.