

日本学士院賞 受賞者

上田 龍三



略歴	生年	専攻学科学目
昭和四四年三月	昭和一九年九月	内科学・臨床腫瘍学・血液腫瘍学
昭和四七年六月	昭和一九年九月	名古屋大学医学部医学科卒業
同 五一年一〇月		名古屋大学医学部第一内科医員
同 五五年九月		米国スローン・ケタリングがん研究所客員研究員
同 五六年一〇月		愛知県がんセンター研究所化学療法部主任研究員
同 六三年四月		医学博士（名古屋大学）
平成 七年九月		愛知県がんセンター研究所化学療法部部长
同 一五年四月		名古屋大学医学部教授（平成二二年三月まで）
同 二〇年四月		名古屋大学病院局長（兼務、平成一九年三月まで）
同 二二年四月		名古屋市立病院局長（平成二四年三月まで）
同 二二年四月		名古屋市立大学名誉教授
同 二四年四月		名古屋市立大学特任教授（平成二四年三月まで）
同 二八年六月		愛知医科大学医学部教授（令和四年三月まで）
同 三〇年一月		名古屋市立大学客員教授（令和四年三月まで）
令和 四年四月		名古屋大学大学院医学系研究科特任教授（現在に至る）
		愛知医科大学名誉教授

医学博士上田龍三氏の「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」に 対する授賞審査要旨

がん研究の進展は目を見張るものがあり、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を導入する研究（トランスレーショナル・リサーチ：TR）あるいは臨床の問題点を基礎研究で明らかにする研究（リバーズ・トランスレーショナルリサーチ：R-TR）などの成果により、多くのがん患者に福音がもたらされている。

上田龍三氏は一九七〇年代初頭より、黎明期の白血病の化学療法および骨髄移植療法に従事したが、当時の治療法に限界を覚え新たな治療法開発研究のため一九七六年にNew Yorkのスローン・ケタリングがん研究所に留学した。同氏は、腎がん患者の自家血清と腎がん細胞、および正常腎上皮細胞から樹立した培養細胞株を用いた腫瘍抗原の解析（自家血清タイプイング）を行い、腎がん特異的抗原の同定に成功した（文献3）。更に、ヒト腎がん特異抗体（および

それにより認識される抗原）をモノクローナル抗体により世界に先駆けて同定した（文献4）。これらの成果により、がん特異抗原を標的とした「がん免疫療法」が十分成立することを確信して一九八〇年に帰国した。その後、幅広いがん種に対するモノクローナル抗体を作製し、がんの病態研究および診断に有用な抗体の同定に成功した。

成人T細胞白血病・リンパ腫（ATLL）は上田氏が留学中の一九七七年に高月 清博士らにより発見された最も治療困難な血液がんである。ATLLに対する病態研究から原因ウイルス（HTLV-1）の発見、その全塩基配列の解明およびATLLの疫学研究などの一連の研究は卓越した日本の科学者によって解明された。しかし残念ながらATLLの治療法の開発研究は皆無であった。同氏はATLL細胞に対するモノクローナル抗体の作製に着手し、ATLL細胞表面に強く発現しているCD25（IL2R）に対する抗体を作製した。その抗体を用いて、血清IL2R濃度を測定しATLLの病勢をモニタリングする診断システムの開発に成功した（文献6）。

上田氏はさらにATLLの詳細な臨床病態研究を行い、ケモカインレセプターCCR4分子が九〇%以上のATLL患者細胞に高発現しており、かつCCR4陽性ATLLの予後は悪くことを発見し、CCR4分子がATLL腫瘍の治療標的分子となりうることを世界に先駆けて明

らかにした（文献7）。

そこで上田氏は二〇〇〇年からATLLの治療薬開発を国内製薬企業と共同で開始した。当該企業は抗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）で高力価の抗CCR4修飾抗体の作製に成功し（文献8）、同氏らは、免疫不全状態にあるATLL患者でもこの抗CCR4抗体によって患者自身のATLL細胞を死滅できることをin vitroで証明した。抗体によりがん患者のリンパ球が自身の腫瘍を死滅できることの証明は世界で初めての成果であった。更に、ヒトATLL移植マウスを用いたin vivo実験系でも、抗CCR4抗体が明確な腫瘍縮小をもたらしことも証明した（文献1、2、9）。

これらの前臨床研究を経た後、上田氏はヒト化した抗CCR4抗体を用いて、一六名の再発・難治のCCR4陽性患者に対して世界で初めてヒトに投与するFirst in Human (FIH)の第一相治験を責任医師として行ったのである。治療は安全に施行でき、二症例に完全寛解、三症例の部分寛解が得られ（奏効率は三二%）、目覚ましい臨床床効果であった（文献1、10）。

この結果を受け上田氏は、CCR4陽性の再発ATLL患者二六例を対象として第二相治験を開始した。その結果、完全寛解八例、部分寛解五例、全体の奏効率は五〇%と言う驚異的な治療効果が得られ

た。以上の治験結果により二〇一二年に抗CCR4抗体は、再発ATLLに対する希少疾病用医薬品として、日本発かつ日本初の抗がん抗体医薬として承認・実用化されたのである。また抗CCR4抗体に対するコンパニオン診断薬も日本で初めて同時に承認された（文献11）。ATLLにおけるコンパニオン診断薬の開発経験により、以後の日本における分子標的薬剤を承認する際も、コンパニオン診断薬の開発が推奨条件となった。

その後、国内では未治療のATLL、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2、12）。また国外でも再発・難治の皮膚腫瘍である菌状息肉症、セザリー症候群への適用が承認された。本抗体医薬が上市された後も上田氏はATLLに対する最適最良使用方を検討する医師主導による「育薬研究」を続けている（文献13、15）。

上田氏は、ATLLの病態研究からCCR4分子が制御性T（Treg）細胞に強発現していることを報告してきた（文献1、2）。そこで、抗CCR4抗体を用いて固形腫瘍周囲のTreg細胞を除去する、世界初のがん免疫療法を医師主導治験として二〇一三年より実施した。末梢血からのTreg細胞除去には成功したが、残念ながら抗腫瘍効果は軽微であった（文献14、16）。詳細な解析の結果、抗CCR4抗

体がTreg細胞のみならずメモリーT細胞の一部も除去したことが明らかになった。したがって、投与量の最適化などにより、有効なTreg除去がん免疫療法が開発可能と期待される(文献16)。さらに同氏は、CCR4を標的としたCAR-Tキメラ細胞療法の開発や、がん層別化マーカーの探索研究(AMED研究事業)の代表者を務め、精力的に研究活動を継続している。

以上のように、上田龍三氏は、日本で発見され、かつ日本に多い難治がんであるATLLに対して、自ら治療標的を発見し、その治療薬を製薬企業と共同開発し、さらに治験責任医師として臨床的有效性を証明して有効な薬剤を世界のATLL患者にとどけた、いわばphysician-scientistのロールモデルと言わなければならない。我が国のがん研究・医療史上特筆すべき成果であり、現在も、同氏はがん免疫療法およびがんTR研究に継続的に多くの貢献をもたらしている。

主要な著書・論文の目録

総説

1. Ishida T and Ueda R. Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. *Cancer Sci.*, 2011; 102: 44-50.
2. Ishida T and Ueda R. Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int. J. Hematol.*, 2011; 94: 443-452.

原著論文

3. Ueda R, Shiku, H, Freundschuh, M, Takahashi, T, Li, L.T.C, Whitmore, W.F, Oetgen, H.F, and Old, L.J. Cell surface antigens of human renal cancer defined by autologous typing. *J. Exp. Med.*, 1979; 150: 564-579.
4. Ueda R, Ogata, S, Morrissey, D.M, Finstad, c.L, Skudlarek, J, Whitmore, W.F, Oetgen, 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.*, 1981; 78: 5122-5126.
5. Ueda R, Tanimoto M, Takahashi T, Ogata S, Nishida K, Namikawa, R, Nishizuka, Y, and Ora, K. Serological analysis of cell surface antigens of null cell acute lymphocytic leukemia by mouse monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 1982; 79: 4386-4390.
6. Motoi T, Uchiyama T, Hori T, Itoh K, Uchino H and Ueda R. Elevated serum-soluble interleukin-2 receptor (Tac antigen) levels in chronic myelogenous leukemia patients with blastic crisis. *Blood.*, 1989; 74: 1052-1057.
7. 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 and Ueda R. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Chin. Cancer Res.*, 2003; 9: 3625-3634.
8. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, Shinkawa T, Uchida K, Nakamura K, Matsushima K and Ueda R, Hanai N, Shitara K. Dehydroxylated 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; 64: 2127-2133.
9. Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Ishii T, Miyazaki M, Komatsu H, Inagaki H, Okada N, Fujita T, Shitara K, Akimaga S, Takahashi T, Utsunomiya A and Ueda R. The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immuno-

- therapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin. Cancer Res.**, 2004; 10: 7529–7539.
10. 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 and **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; 28: 1591–1598.
11. 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 and **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; 30: 837–842.
12. 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 and **Ueda R.** Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, 2014; 32: 1157–1163.
13. 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, Morituchi Y, Inada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M and **Ueda R.** Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a randomized phase II study. **Br. J. Haematol.**, 2015; 169: 672–682.
14. Kurose K, Ohue Y, Wada H, Iida S, Ishida T, Kojima T, Doi T, Suzuki S, Isobe M, Funakoshi T, Kakimi K, Nishikawa H, Udomo H, Oka M and **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; 21: 4327–4336.
15. Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, Murase T, Yonekura K, Tashiro Y, Tokunaga M, Utsunomiya A, Ito A, Kusumoto S, Iida S, **Ueda R** and Inagaki H. CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. **Blood**, 2018; 132: 758–761.
16. 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, Shinamura T, Doi T, Doki Y, Nakayama E, **Ueda R** and Nishikawa H. Depletion of central memory CD8+ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. **Nat. Commun.**, 2021; 12: 7280.