# ヒト抗体 / TCR・融合遺伝子による T細胞の腫瘍ターゲッティング (2002 - 2004年の研究概要)

分子腫瘍学センター研究スタッフ 医学部併任講師 芝 口 浩 智

はじめに

がんの治療でしばしば問題となるのは、腫瘍 細胞において、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC、ヒトの場合 HLA)が消失し、あるい は機能不全となることである。HLA は、生体 内で腫瘍細胞攻撃の主役を担っている細胞障害

汎用リンカ-

性T細胞(CTL)が、標的として認識するのに 必要な抗原を提示する腫瘍細胞上の分子であり、 それが機能不全に陥ると、たとえワクチン療法 や樹状細胞療法でCTLを活性化できたとして も、攻撃対象を認識できず期待した効果が上げ られないという結果となる。一方、癌胎児性抗

1 GCTAGCGAAA TTGTGTTGAC GCAGTCTCCA GGCACCCTGT CTTTGTCTCC AGGGGAAAGA GCCACCCTCT CCTGCAGGGC 89 1 A S E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A 27 (NheI) 90 CAGTCAGAGT GTTAGCAGCA GGTACTTAGC CTGGTACCAG CAGAAACCTG GCCAGGCTCC CAGGCTCCTC ATCTATGGTG 179 28 S Q S V S S R Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A 54 \_\_\_\_> CDR k1 <-----\_\_\_\_ 180 CATCCAGCAG GGCCACTGGC ATCCCAGACA GGTTCAGTGG CAGTGGGTCT GGGACAGACT TCACTCTCAC CATCAGCAGA 269 55 S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R 80  $\rightarrow$  CDR k2  $\leftarrow$ \_\_\_\_ 270 CTGGAGCCTG AAGATTTTGC AGTGTATTAC TGTCAGCAGT ATGGTAGCTC ACCTCTCACT TTCGGCGGAG GGACCAAGGT 359 81 L E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S P L T F G G G T K V 107 ──→ CDR k3 <─ 1------1 360 GGAGATCAAA GGCGCGCCAG GTGGAGGCGG GTCTGGGGGGC GGAGGTTCAG GCGGGGGTGG TTCCAGGCCC AACCGGCCAT 449 108 E I K G A P G G G G S G G G G G G G G S R P N R P W 134 1-──> Linker <── -1 450 GGCCCCAGTG TGAGGTGCAG CTGGTGGAGT CTGGGGGGAGG CGTGGTCCAG CCTGGGAGGT CCCTGAGACT CTCCTGTGCA 539 135 PQCEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA 160 540 GCGTCTGGAT TCACCTTGAG TAGCTATGGC ATGTACTGGG TCCGCCAGGC TCCAGGCAAG GGGCTGGAGT GGGTGGCAGT 629 161 A S G F T L S S Y G M Y W V R Q A P G K G L E W V A V 187 I→ CDR H1 ← 1-630 TATATGGTAT GATGGAAGTA ATAAATACTA TGCAGACTCC GTGAAGGGCC GATTCACCAT CTCCAGAGAC AATTCCAAGA 719 188 I W Y D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N 214 → CDR H2 ← 720 ACACGCTGTA TCTGCAAATG AACAGCCTGA GAGCCGAGGA CACGGCTGTG TATTACTGTG CGAGAGATAG GCTAACTGGG 809 215 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLTG 240 1-810 GCCCCTTACT ACTACTACTA CGGTATGGAC GTCTGGGGCC AAGGCACCCT GGTCACCGTC TCCTCAGCGG CCGC<u>AAGCTT</u> 885 265 241 A P Y Y Y Y G M D V W G Q G T L V T V S S A A A (HindIII) 図1 作製した scFv の塩基配列とアミノ酸配列。両端の数字は塩基(上段)とアミノ酸(下段)の 番号を示す。下線は制限酵素認識部位。Nhe I と Hind Ⅲ:、制限酵素;CDR、超可変部;linker、



図2 作製した scFv 抗体の性状解析。A、ウェスタンブロット法による分子量の確認。レーン1、scFv 抗体非発 現培養上清;レーン2、scFv 抗体発現培養上清(精製前);レーン3、scFv 抗体発現培養上清(精製後)。 矢印は scFv 抗体の位置を示す。B、CEA 発現癌細胞との反応性。scFv 抗体とCEA 発現癌細胞の MKN 45を 反応させた後、scFv 抗体分子に含まれているヒスチジンタグに対する抗体を用いてそれぞれ検出した。

原(CEA)のような腫瘍関連抗原は、細胞のが ん化に伴って過剰発現する糖蛋白であり HLA には依存しない。そこで我々は、これまでに CEAを特異的に認識するマウス抗体とT細胞 抗原レセプター(TCR)を遺伝子工学的に結合 したキメラ受容体をCTLに発現させ、標的細 胞のHLA 非依存的に傷害する方法を開発して きた。しかしながら、マウス抗体はヒトにとっ ては異物であり、臨床応用を考えるとヒト抗体 を用いることが望ましい。我々は、CEA に特 異的なヒト抗体の遺伝子を用いてヒト抗体/ TCR・融合遺伝子を作製し、HLA に依存しな いCTL の腫瘍ターゲッティングを試みた。

#### 研究概要

1. ヒト抗体の可変領域遺伝子の同定

これまでにヒト抗体遺伝子を導入され、産生 する抗体がヒト遺伝子由来となる KMmouse™ を CEA で免役し、CEA に特異的なヒト抗体を 産生するハイブリドーマを作製した。このハイ ブリドーマより RNA を抽出し、ヒト抗体の重 鎖(H鎖)と軽鎖(K鎖)それぞれの可変領域 に特異的なプライマーを用いてヒト抗体遺伝子 を増幅した。可変領域遺伝子をクローニングし た後、その塩基配列を決定した。

2. ヒト単鎖抗体の作製と性状解析

同定したヒト抗体可変領域遺伝子をリンカー
(GGGGS)を用いて SOE-PCR 法にて結合し、
ヒト単鎖抗体(*scFv*)遺伝子を作製した(図1)。





次に、大腸菌のたんぱく発現系を用いて scFv 抗体を得た。作製した scFv 抗体の分子量をウェ スタンブロット法(図2A)で、また CEAと の反応性を ELISA および FACS 解析(図2B) にて確認した。

3. ヒト抗体 / TCR・融合遺伝子の作製

TCR の細胞内領域の一部である CD 3ζ、T 細胞活性化を助ける共刺激分子 CD28を膜貫通 部分に、また T細胞の表面抗原で免疫グロプリ ンスーパーファミリーの一員でもある CD 8 α をヒンジ部分として、CEA に特異的なヒト scFv 抗体と遺伝子工学的に結合し、ヒト抗体 / TCR・融合遺伝子(CEAscFv/CIR 1と命名:図 3)を作製した。

#### まとめ

CEA に特異的なヒト抗体の可変領域の遺伝 子を単離し、scFv を作製した。このヒト遺伝 子由来の scFv は CEA に対する反応性を保持し ていた。今回、CTL を HLA 非依存的に腫瘍細 胞へ集積する手段として TCR との融合遺伝子 CEAscFv/CIR 1を作製した。現在、ヒト抹消血 より単離した T細胞に CEAscFv/CIR 1を導入し、 CEA 発現腫瘍細胞に対する集積能や傷害活性 の増強を検討中である。

#### 発表論文

- Shibaguchi H., Kuroki Ma., Kuroki Mo., Badran A., Hachimine K. and Kinugasa T.: Cloning and sequencing of variable region cDNAs of a novel human monoclonal antibody to carcinoembryonic antigen, and generation of a single chain variable fragmented antibody. Anticancer Res., 24:3355-3360, 2004.
- 2 . Imakiire T., Kuroki Mo., Shibaguchi H., Abe H., Yamauchi Y., Ueno A., Hirose Y., Yamada H., Yamashita Y., Shirakusa T., Ishida I. and Kuroki Ma.: Generation, immunologic characterization

and antitumor effects of human monoclonal antibodies for carcinoembryonic antigen. Int. J. Cancer, 108 (4) : 564-570, 2004.

- 3 . Shibaguchi H., Arakawa F., Imakiire T., Kuroki Mo. and Kuroki Ma.: cDNA cloning and sequencing of a novel monoclonal antibody to carcinoembryonic antigen and construction of a mouse/human chimeric antibody. Anticancer Res., 23 (6) :4383-4388, 2003.
- 4 . Arakawa F., Shibaguchi H., Xu Z. and Kuroki Ma.: Targeting of T cells to CEA-expressing tumor cells by chimeric immune receptors with a highly specific single-chain anti-CEA activity. Anticancer Res., 22 (6): 4285-4389, 2002.



## 超音波エネルギーを利用した遺伝子導入法

分子腫瘍センター研究スタッフ 立 花 克 郎

はじめに

超音波で細胞内へ遺伝子を導入する試みは 1995年に最初に発表された。遺伝子治療と超音 波造影剤(マイクロバブル)を併用した超音波 薬物治療は現在最も注目されている分野である。 古くからマイクロカプセルの中に薬物を封入し た薬物ディリバリー法 (DDS) は研究されてい たが、気体を含んだマイクロカプセル、つまり 超音波造影剤と薬物を併用した DDS の研究が 活発化したのはこの数年のことである。アルブ ミン、ガラクトース、脂質、ポリマーなどの材 質でできた薄い殻の中に空気、または特殊なガ ス (perfluorocarbon など) が含まれるマイクロ バブルが登場し、本来は気体と生体組織の超音 波の反射の違いを利用して画像的に血管や心筋 を造影する。しかし、治療用超音波の照射によっ てマイクロバブルの崩壊を時間的、空間的に制 御できるので、バブル内に封入した薬物や遺伝 子の局所リリースに応用されようとしている。 この方法を用いた遺伝子治療の研究では動脈硬 化、腫瘍、血管狭窄部位への遺伝子導入がもっ とも進歩しいる。バブルが破裂したときに発生 するマイクロジェットが深く遺伝子導入へ関与 している。我々は liposome による DDS を早期 に実用化しようとしており、動物実験で GFP やIL 12の遺伝子発現を超音波で得ている。

#### 研究概要

様々な遺伝子と超音波造影剤を併用した方法 が今現在考えられている。血管新生を引き起こ す遺伝子治療がすでに米国・日本で臨床実験さ れているが、我々はマウスの大腿部の骨格筋内 へ超音波造影剤(商品名オプジゾン)とGFP encoded plasmid DNA を混合したものを筋肉注射 した後に超音波をその部位に照射し、2週間後、 組織学的に遺伝子の発現率を測定したところ、 遺伝子導入率がコントロール群と比べ10倍以上 増強されていることを報告した。超音波を用い て Plasmid DNA の状態で効率的に遺伝子治療を 行い、血管新生または血管新生阻害を誘発させ て毒性の低い治療法が確立される可能性が高い。 我々はオプジゾンと実際の血管新生蛋白生成の 遺伝子(HGF)を併用してウサギの虚血下肢モ デルに血管新生を誘発させ、コントロール群よ



図 1 各 Ara-C (抗がん剤)濃度における腫瘍細胞の コロニー数( :超音波なし、 :超音波60秒 照射、 :超音波120秒照射、0 3W/cm、48キ ロヘルツ)。

り高い血流量を得ることに成功した。今後はこ の手法は心筋や脳における血管新生に応用され ると期待されている。逆に血管新生抑制薬物を 同様の手法でマウスに実験したところ癌(卵巣 癌)の増殖を抑えることも可能であった。

現在開発中の物も含めいくつかの超音波造影 剤用のマイクロバブルが臨床応用されている。 その中にはバブル自体に様々な工夫が加えられ ようとしており、診断と遺伝子治療を兼ねたバ ブルもいくつか考案されている。マイクロバブ ルの膜の外に抗体を付着させたものや遺伝子を バブルの内側に埋め込んだものなど、開発が進 んでいる。バブルのからの素材としてポリマー を使えば自由に膜の厚みをコントロールでき、 バブルの大きさ、固さによって治療用途を選択 できると予想される。これらのバブルを用いれ ば、ターゲットとなる組織にバブルを集積させ、 エコーで診断した上で、治療用超音波エネル ギーでバブルを破壊し、その部位で遺伝子を導 入できる。マイクロバブルの製造技術はまだま だ発展する余地がある。また、血管内力テーテ ルの先端から超音波を発振させ、血栓のすぐ近 くで血栓溶解剤の効果を増強させる方法が開発 されており、脳梗塞、下肢の動脈閉塞の治療に マイクロバブルを併用すれば薬物投与の減量、 血流が再開通するまでの時間を大幅に短縮する ことも可能である。超音波が目的部位へ到達で きれば、理論的に体の殆どの部位の癌などへの 遺伝子治療にも応用が可能である。また、治療 への応用とは限らず、研究目的でニワトリ胚、 マウス胚、植物、昆虫、など様々な生物へ自由 に遺伝子導入が可能となるので今後の進展が期 待されている。

従来、診断医学と治療医学は密接な関係にあ りながら、直接お互いの領域に踏み入れること はまれであった。診断学のベースとなるノウハ ウ・技術(レントゲン、CT、MRI、超音波、 生化学的検査、病理など)と治療(薬物投与、



図2 マイクロバブルの表面にセンサーを付けたり、 内部に遺伝子を封入することも将来可能となる かもしれない(IMARX THERAPEUTICS社 提供)。

手術、など)には重複する分野がなく、お互い の役割分担がはっきりしてた。しかし、この両 者は急激に接近しつつあり、今後ますますお互 い関わりを持つものと予想される。その担い手 が第三世代の超音波造影剤と言われている。目 的部位へ誘導する物質をバブルの表面に分子レ ベルで突き出した"アンテナ"(ポリエチレン グリコール、PEG)の先端に付けることが可能 である。目的の癌、動脈硬化はエコー画像で造 影され、容易に診断できる。超音波造影剤の特 徴である、血流量、速度の測定に加え、組織内 の薬物や遺伝子の濃度を正確に知ることもでき、 本来、全身の血中薬物濃度の情報しか得られな かったものが、目的部位での組織内薬物濃度が リアルタイムで時間的に追うことかできること は、画期的な手法と言える。

#### まとめ

マイクロバブル本来の造影目的と異なる遺伝 子の"運び屋"や細胞内導入の"ブースター" として応用する技術も検討されるようになり、 大きさ、殻の性質など遺伝子導入専用に最適化 されたバブルが開発され、特定の組織のみに集 積する、"知的 (Intelligent)" バブルも夢では なくなってきた。超音波で非浸襲的かつ安全に 遺伝子導入を増強・制御できればあらゆる疾患 に対する新しい治療方法として役に立つと考え られる。

#### 参考文献

- Greenleaf, WJ, et al: Artificial cavitation nuclei significantly enhance acoustically induced cell transfection. Ultrasound in Med & Biol; 24: (1998) 587-595.
- 2 ) Guzman, HR et al: Ultrasound-mediated disruption of cell membranes. I. Quantification of molecular uptake and cell viability. J Acoust Soc Am 110: (2001) 588-596.
- 3 ) Tachibana, K et al: Albumin microbubble echocontrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. Circulation 92: (1995) 1148-1150.
- 4 ) Tachibana, K et al: Induction of cell-membrane porosity by ultrasound. Lancet 353: (1999) 1409.
- 5 ) Taniyama, Y, Tachibana, K et al: Local delivery of plasmid DNA into rat carotid artery using ultrasound. Circulation 105: (2002) 1233-1239.



# The Photocatalytic oxidation of Chlorophenol in the wastewater using TiO<sub>2</sub>-Coated SiO<sub>2</sub> and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> beads

資源循環・環境制御システム研究所 ポストドクター研究員 劉 超 翔

#### 1. Introduction

Heterogeneous photocatalysis has proven to be a promising method for the elimination of toxic and bio-resistant organic compounds from wastewater by transforming them into innocuous matters, such as carbon dioxide, water, and mineral ions. The basic mechanism of the photocatalytic reaction is shown in the Fig.1.



Fig .1.The mechanism of photocatalytic reaction in the semiconductor

In the reaction, hydroxyl radicals (OH•) are generated by oxidation of adsorbed OH<sup>-</sup> or H<sub>2</sub>O molecules on a semiconductor surface while it is irradated with light of an energy greater than its band gap. The OH radicals are extremely powerful oxidants, being able to degrade a great variety of organic compounds.

Chlorophenols (CPs) are often found in landfill leachates, surface water and industrial wastewaters. Some of them, have been listed among the 65 priority pollutants by the US EPA and were suspected to be endocrine disruptors.

In the present work, we aimed to synthesize  $TiO_2$  -coated  $SiO_2$  and  $Al_2O_3$  beads at first. Then a laboratory scale fluidized bed reactor was used to evaluate the activity of two types of  $TiO_2$ -coated beads for the decomposition of 2 chlorophenol (2-CP) in aqueous solution under UV irradiation.

#### 2 . Material and methods

Silica and alumina beads, 2-4 mm in diameter were impregnated with a mixture of titanium tetraisopropoxide and isopropanol (molar ratio:1:1) and left overnight. After hydrolysis of titanium tetraisopropoxide in humidified air, the treated beads were calcined for 2 h at 773 K. Thus, SiO<sub>2</sub> /TiO<sub>2</sub> and Al<sub>2</sub> O<sub>3</sub> /TiO<sub>2</sub> catalyst were obtained.



Fig.2.Lab-scale photocatalytic fluidized bed reactor

Fig.2 shows the photo of lab-scale fluidized experimental apparatus 20 g catalyst beads were filled into a glass column with dimensions of 9 cm i.d. and 22 cm height. 800 ml of test solution, with an initial 2-CP concentration of about 50, 40 and 30 ppm, was filled in the reactor at room temperature and pH 7.0, respectively. The solution was circulated continuously with a air pump at a flow rate of 8 L/min. The light source, located in centre of the reactor, was furnished with 254 nm UVC Lamp (National GL 13/Q, 13 W intensity: 6-8 mW/cm<sup>2</sup>). Products were analyzed by ion chromatography (Dionex; Model DX-120) and TOC analyzer (Shimadzu; Model TOC 5000 A). Analyses of 2-CP, were carried out by using HPLC (Alliance, Model Wrs 2690) with a detector of mass spectrometer.

#### 3 . Results and discussions

Table 1 summarized the physical property of  $SiO_2/TiO_2$  and  $Al_2O_3/TiO_2$  catalyst using in the experiment. Though the  $Al_2O_3/TiO_2$  beads exhibited relatively high surface areas with respect to  $SiO_2/TiO_2$  ones, it was clear that the latter have a more high pore volume and immobilized more  $TiO_2$  than the former.

Table 1 The physical property of the experimental catalyst

	$S_{\text{BET}}$ $(m^2/g)$	Pore size (A)	Pore Volume (ml/g)	TiO <sub>2</sub> (wt%)
SiO <sub>2</sub> /TiO <sub>2</sub>	119	310	0.99	20.5
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /TiO <sub>2</sub>	340	38	0.56	13.6

Fig.3 and 4 show the degradation profiles for 2-CP at different initial concentration, respectively, with two type of photocatalytic beads. More than 95% of 2-CP was removed from the solution due to the photocatalytic oxidation after 4 hr from the start of the reaction.



Fig.3.The diagram of the degradation of 2-CP at different initial concentration using SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> beads.



Fig.4.The diagram of the degradation of 2-CP at different initial concentration using Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/TiO<sub>2</sub> beads.

Most of the heterogeneous photocatalytic degradation reactions follow Langmuir-Hinshelwood (LH) kinetics:

$$r_0 = -\frac{dC_0}{dt} = \frac{k_r K_s C_0}{1 + K_s C_0}$$

where  $r_0$  is the initial rate and  $C_0$  is the initial concentration. To determine the LH parameters, the initial rates at various initial concentrations were to be determined by a nearly linear plot of  $r_0$  with  $C_0$  The degradation coefficients, could be directly obtained from the linearly regressed line. The calculated result was shown in Table.2.This data indicated that the degradation rate of 2-CP using SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> beads was higher than that using Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/TiO<sub>2</sub> beads. Table 2 The kinetic parameters of experimental catalyst

	SiO <sub>2</sub> /TiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /TiO <sub>2</sub>
$K_r (mmol/L \cdot h)$	0.22	0.16
K <sub>s</sub> (L/mmol)	7.2	10.1

A postulated reaction pathways is described in Fig.5. It shows that the degradation proceeds

through a stepwise formation of intermediates. The catechol, and pyrogallol are the products of the initial stages of the degradation. These aromatic intermediates undergo further photocatalytic oxidation to ring cleavage to yield carboxylic acids and aldehydes, which give CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O due to decorboxylation.



Fig 5 A postulated degradation pathway.

#### 4. The next plan

The intermediates formed during the degradation process will be analyzed in the next step. The other kind of chlorophenol will be used as photocatalystic degradation objective. A Pilot photocatalytic fluidized reactor has already been designed and will be used to eliminate the toxic matters in real landfill leachate.

#### 5. Reference

K. Nakano, E. Obuchi et al, Photocatalytic treatment of water containing dinitrophenol and city water over TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>, Separation and Purification Technology 34 (2004), 67-72.



### 固体新素材を中心とした高機能物質研究の進展

プロジェクト3研究リーダー 理学部教授 西 田 昭 彦

#### はじめに

平成12年度に文部省(当時)の選定を受けて スタートしたプロジェクト3:「システム構造 制御による高機能発現と固体新素材の創製」は、 今年度末に一つの節目を迎える。ここではこれ までの主な成果と問題点を簡潔にまとめてご報 告したい。

#### 良質な物質群の作成

物質研究にはいろいろな手法がありうるが、 我々はまず何よりも良質な試料の作成が重要と の考えから研究をスタートさせた。高機能特性 の発現と評価には、それを担う物質が単一相で 素性のはっきりしたものであることが必要だか らである。このような考えに基づいた初期年度 におけるプロジェクト構成員の集中的な取り組 みによって、多様で純良な物質群の作成に成功 した。それらは、超伝導体・半導体から絶縁体

みによって、多様で純良な物質群の作成に成功 した。それらは、超伝導体・半導体から絶縁体



(a)

までを含み、さらにはセラミクス・単結晶・薄 膜、というように試料形態としても多彩で発展 性に富むものであった。とりわけその表面構造 はそれぞれに個性的であり、図1に示すように 成長ステップや特徴的なナノ構造を示すものが 得られた。

#### 精密で先端的な結晶構造解析手法の確立

作成された物質の素性を明らかにするには、 その結晶構造を解析することが必要であり、通 常のX線構造解析測定をまず行った。しかし本 研究では、さらにもう一歩進めて、高機能特性 の発現に至るメカニズムとそれを担う結晶の微 細構造・階層構造を解明することをも目指した。 そのため具体的には、リートベルト解析とマキ シマムエントロピー法を組み合わせた電子密度 分布の研究や、反射スペクトルとそのシミュ レーションによる膜厚と界面粗さの解析、また



(b)

図1(a)イットリウム系超伝導セラミクス、(b)カーボン系薄膜の表面ナノ構造



図2(a)銅酸化物超伝導面の電子密度分布、(b)膜厚や界面を反映した反射X線の干渉



図3(a)高温超伝導体の電気抵抗の温度依存性、(b)イットリウム置換による転移温度向上

高精度スペクトロメータを用いた、局所構造・ 長周期構造の解明、などの手法の開発と確立に 取り組んだ。その結果、図2に示すような成果 を得ることができた。これらはいずれも最先端 の研究成果であり、その内容は国際的な学術誌 に報告された。

#### 高機能特性の発現とその向上

上記のようにして作成・評価した物質群の特 性と機能を様々な計測手段を用いて測定した結 果、以下のような特性が発現し、さらに元素置 換や表面改質によってそれらの特性をより一層 高度化できることが示された。



#### (a)

図4(a)ニホウ化マグネシウム薄膜の表面構造、(b)臨界電流密度1MA/cmの達成

図3(a)は希土類元素位置にイットリウム を置換したガドリニウム系銅酸化物高温超伝導 体の電気抵抗の温度依存性であり、図3(b) に示すようにイットリウム置換によって特に低 酸素状態における試料の転移温度を向上できる ことが分かった。またダイヤモンドライクカー ボン(DLC)の電界放出特性がプラズマ表面処 理によって改善できることが示された。

さらに新規超伝導体の開発にも取り組み、図 4 に示すようなニホウ化マグネシウム (MgB<sub>2</sub>) 薄膜の作成に成功し、1MA/cm<sup>2</sup>(1平方セン) チメートル当たりで100万アンペア)という世 界最高レベルの臨界電流密度を達成することが できた。

これらは、高エネルギー研究所・物質材料研 究機構・スロバキア工科大学などとの共同研究 の成果でもある。

の構造解析手法の立ち上げには成功したが、そ れらを駆使して、ミクロな構造と高機能特性の 相関や発現のメカニズムの充分な解明に成功す るまでには至っていない。実質的な研究期間が 4年しかなく、良質の試料作成と解析システム の確立に多くの努力が必要であったことも原因 である。また、ここまでに得られた高機能特性 はチャンピオンデータとしての段階であり、そ の安定性をより一層確実なものにしていくこと も必要である。

プロジェクト3の研究課題の一部は継続課題 として文部科学省に申請されることになってい るが、申請されない部分も含めて、今後も一層 の研究推進が必要であり、また実際にも研究が 進展することを期待している。

#### 問題点と今後の課題

以上のような成果が得られた一方で、課題や 問題点も明らかになってきた。例えば、最先端