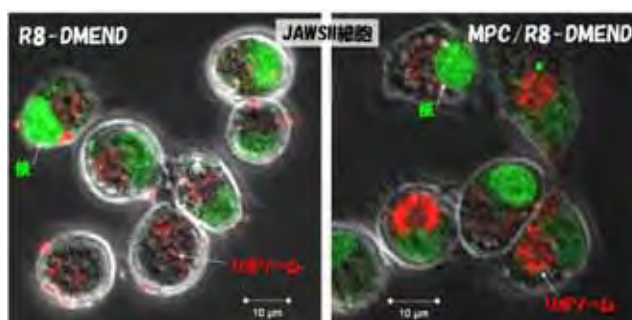
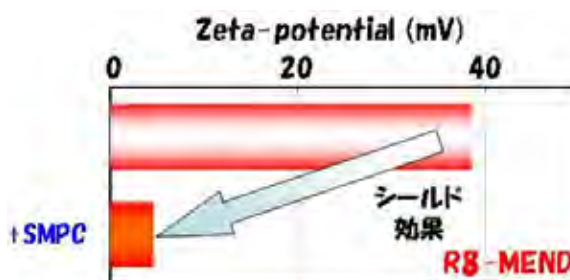


検出されたことからきわめて効率的に脱被覆化が行われていることが示唆された。本データを CIDIQ 法によって定量的に解析した結果、脱被覆化効率は平均 89.4% という結果が得られ、極めて効率的であることが示された。本過程の細胞間のばらつきに関しても、従来の構造の MEND と比較してきわめて小さいことが示唆された。最後に、遺伝子ノックダウン効率の評価を行った。SUV による膜融合法を用いることにより、従来の方法により調製した MEND 比較しても劇的に遺伝子ノックダウン効果の上昇が認められ、低い投与量 (1/10 量) において高い遺伝子ノックダウン効果の得られることが明らかとなった。

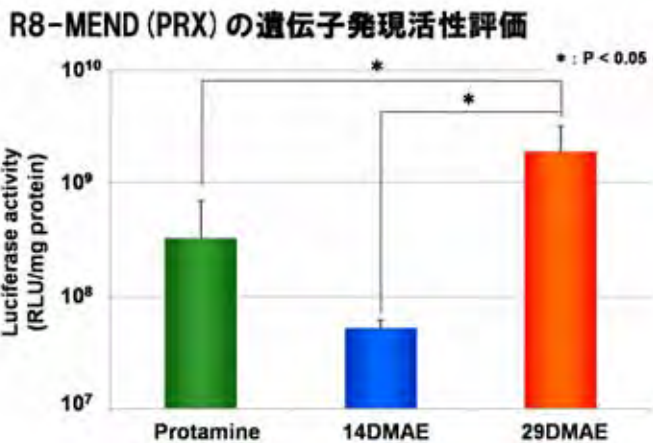
## 1.2 MPC の細胞内動態特性の解析

統合型ナノキャリアを構築する上でも、細胞内動態情報に基づくフィードバック情報は極めて有用である。東京大学において開発した MPC ポリマーは、キャリア表面への修飾により体内の免疫担当細胞による貪食を効率的に回避することが可能である。はじめに、キャリア表面に MPC を修飾する技術の確立を目指し、リポソームを用いた検討を行った。MPC は、MPC homopolymer (MPCH) と疎水性基であるステアリル基が修飾された Stearyl MPC polymer (SMPC) を用いた。粒子径測定の結果、いずれの MPC を用いた場合にも著しい粒子径の変化はみられなかった。次に、MPC でコートされたキャリアの表面電荷 (ゼータ電位) を測定したところ、SMPC はキャリアの表面電荷を著しく減少させており、キャリア表面を効率よくコートする事が示された。この結果を基に、オクタアルギニン (R8) 修飾 MEND の表面を、SMPC を用いて MPC コーティングを行なった。ゼータ電位測定の結果、表面電荷が中性付近に減少したことから、R8-MEND が SMPC によってコートされた事が示唆された。また、共焦点レーザー顕微鏡を用いた細胞内動態観察を行ったところ、MPC コートをした R8-MEND は、未修飾体と比較して非常に細かな点として観察された。この結果は、MPC コート R8-MEND の分散性が高く、MEND 一つずつが取り込まれた可能性を示唆している。しかしながら、本 MPC を修飾すると、逆に遺伝子発現が劇的に落ちてしまうという問題が生じ、この要因を細胞内イメージングにより可視化した結果、エンドソームからの脱出が阻害されていることを明らかとした。本情報は、後述のような MPC 修飾による静脈内投与型の肝臓への遺伝子導入システムを構築する上で極めて有用な情報となった。



### 1.3 ポリロタキサンによる核内動態制御

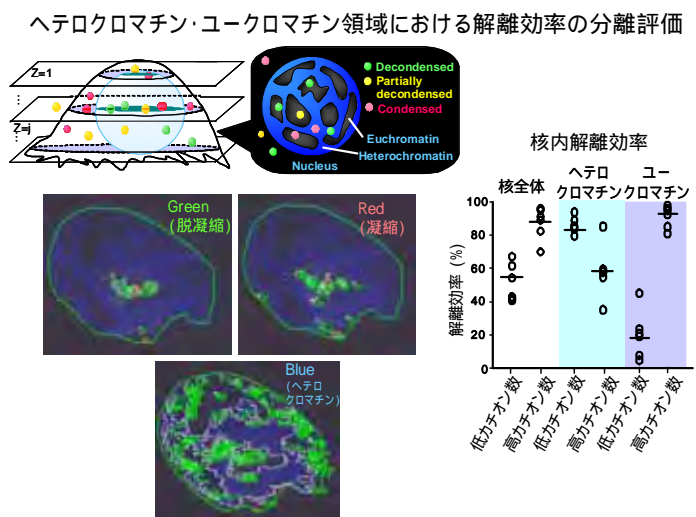
ポリロタキサンとの統合は、細胞内の還元環境に応じて脱凝縮を人工的に促進するために有用なコンセプトである。はじめに、ポリロタキサン/核酸ナノ粒子を封入した R8-MEND の調製を試みた。ポリロタキサンは、低カチオンの 14DMAE および高カチオンの 29DMAE を用いた。粒子径およびゼータ電位測定を行いキャリア形成の確認を行い、キャリア形成の最適な条件を見出した。本検討より、核酸ナノ粒子を調製する際のバッファー、ポリロタキサンと核酸との混合比などがキャリア形成に重要である事が明らかとなった。構築したキャリアの遺伝子発現評価を行ったところ、内封するポリロタキサンの種類によって大きく値が変動する事が明らかとなった。



一方、実際に核内における遺伝子とポリロタキサンの凝集状態や核内挙動を明らかにする上では、新たなイメージングシステムが必要であった。

### 1.4 核内動態の可視化

我々は、プラスミド DNA を量子ドットにより、ポリロタキサンをローダミンにより各々ラベル化を行い、蛍光エネルギー移動を指標に凝縮・脱凝縮過程のイメージングを行った。核内における遺伝子の動態を解析し、本情報を遺伝子発現と結びつけるためには、細胞内動態が律速にならないキャリアを用いる必要がある。そこで、エンドソーム脱出と核輸送プロセスを段階的に突破するための戦略として、遺伝子とポリロタキサンコアをエンドソーム膜と核膜を段階的に膜融合により突破するベクター(多重型ナノ構造体:T-MEND)に封入した。これは、遺伝子とポリカチオンのコアを、2枚の核膜融合性脂質(caldiolipin (CL):DOPE = 1:1)と2枚のエンドソーム膜融合性脂質により段階的にコーティングした高機能ベクターであり、本振興調整費で目指す統合型 DDS の基盤技術である。その結果、ポリロタキサンにより形成される遺伝子凝集体は核内において転写活性の低いヘテロクロマチン領域で多く脱凝縮してしまうことが明らかとなった。これは、遺伝子とポリロタキサンの凝集力を制御することの重要性を示すフィードバック情報である。



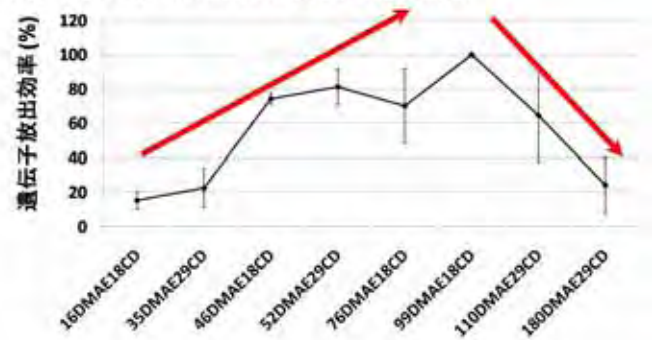
その結果、ポリロタキサンにより形成される遺伝子凝集体は核内において転写活性の低いヘテロクロマチン領域で多く脱凝縮してしまうことが明らかとなった。これは、遺伝子とポリロタキサンの凝集力を制御することの重要性を示すフィードバック情報である。

## 2. 統合型遺伝子送達システムの構築

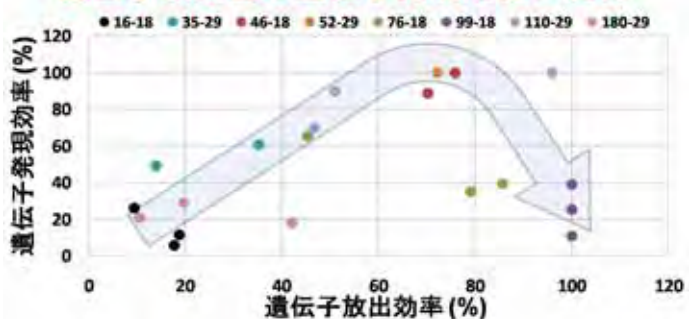
### 2.1 ポリロタキサンによる核内動態の最適化

イメージング解析の結果、ポリロタキサン分子中のカチオン数が多い方が遺伝子放出能が高く、高い遺伝子発現能を有する事が期待された。そのため、カチオン数の異なる様々なポリロタキサンを設計し、それらの遺伝子放出能と遺伝子発現能を評価した。はじめに、ポリロタキサン種の異なる核酸ナノ粒子を調製し、その遺伝子放出能を評価した。カチオン数の増加に伴い遺伝子放出能の効率が上昇したが、99DMAE を境にカチオン数の増加とともに遺伝子放出能の低下が確認された。次に、核酸ナノ粒子を内封した R8-MEND を調製し、その遺伝子発現活性を測定し遺伝子放出能とのプロット図を作成した。その結果、高い遺伝子発現活性を示す、至適な遺伝子放出能(最適なカチオン数)が存在する事を見出した。本 DDS は従来型 DDS を数十倍も凌駕する遺伝子発現能を示した。また、本改良型ポリロタキサンの核内挙動をイメージングにより解析した結果、改良型ポリロタキサンにより凝集化させることにより、核内で転写活性が比較的高いと考えられているユークロマチン領域で遺伝子の解離が優先的に行われていることが示された。

様々なPRXコア粒子の遺伝子放出能

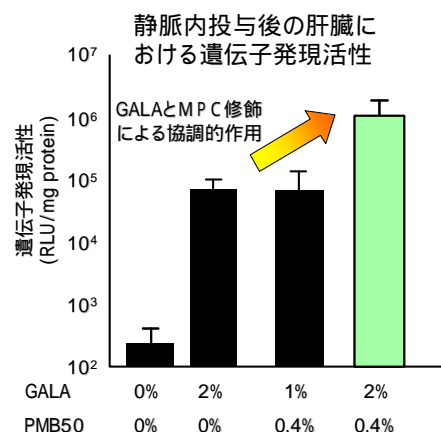


遺伝子放出能と遺伝子発現活性の関係



### 2.2 MPC による肝臓を標的とする *in vivo* デリバリーシステムの創製

MPC 修飾型キャリアの細胞内動態イメージングにより、エンドソーム脱出が極めて悪くなることが示された。本フィードバック情報に基づき、MPC ポリマーを脂質エンベロープに修飾するための疎水性を下げ、MPC ポリマーとキャリア間の相互作用をコントロールした。さらに、エンドソーム脱出を促進するための素子として、pH 依存的に膜融合性を示す GALA ペプチドを修飾した。その結果、これらの修飾により尾静脈内投与後の肝臓における遺伝子発現が相乗的に向上し、現存する人工ベクターの中でもっとも高い遺伝子発現活性を得ることに成功した。





### 3. 実用化への展開

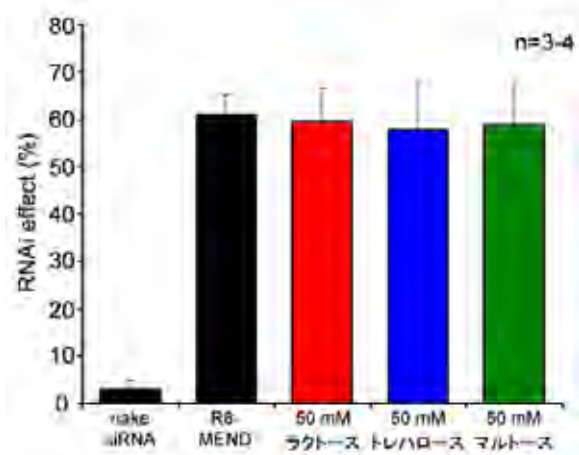
#### 3.1 MEND の凍結乾燥

n=4-5

MEND の製剤化を目指し、MEND の凍結乾燥法の確立を行った。実験方法として、ルシフェラー

サンプル	粒子径(nm)	PDI	Z電位 (mV)
R8-MEND	161.8±8.5	0.268±0.03	59.7±1.8
50mM ラクトース 凍結乾燥	171.3±5.9	0.253±0.03	56.5±3.9
50mM トレハロース 凍結乾燥	170.3±16.1	0.278±0.05	56.4±3.1
50mM マルトース 凍結乾燥	168.8±11.2	0.264±0.03	60.0±7.5

ゼに対する siRNA を封入した R8-MEND を調製後、添加剤として糖を適当な濃度になるように添加し、凍結乾燥した。糖の種類や濃度を変えて調製した各凍結乾燥 R8-MEND の再水和時の溶解性、粒子径・PDI (多分散度指数)・Z 電位、RNAi 活性を凍結乾燥前の R8-MEND と比較した。その結果、ラクトース、トレハロース、マルトースを 50 mM になるように添加して調製した凍結乾燥 R8-MEND は、非常に良好な凍結乾燥品になり、再水和時においても、速やかに溶解した。また物性を評価した結果、凍結乾燥前の R8-MEND とほぼ同等の粒子径、PDI、Z 電位を示した (表)。さらに機能評価として、ルシフェラーゼを安定発現する HeLa 細胞にトランスフェクションを行い、ノックダウン効果を比較した結果、凍結乾燥前の R8-MEND (黒) と同等のノックダウン効果を示した (右図)。以上のことから、R8-MEND の凍結乾燥法を確立したと考えられる。今後は、長期間の安定性および他の MEND の凍結乾燥法の確立を行う。



#### 3.2 MEND の安全性評価

本研究では、MPC-MEND 投与によりマウスの個体レベルで与える影響、及び投与後の炎症性サイトカイン産生量を、市販の肝臓 in vivo 導入試薬である in vivo jetPEI と比較した。その結果、in vivo jetPEI 投与により 12 匹中 3 匹 (25%) が 2 時間以内に死亡が観察されたが、MPC-MEND 投与では死亡例は皆無であった。そして in vivo jetPEI 投与 6 時間後の肝臓では、白く濁るという外見的所見が観察された (右図参照)。従って、MPC-MEND は致死性のない安全なベクターであることが示唆された。しかしながら、炎症性サイトカイン (TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma) 量を測定したところ、MPC-MEND では in vivo jetPEI よりも高い産生量が認められた。この原因を DNA マイクロアレイにより調べたところ、肝臓よりも脾臓の寄与が大きいことが明らかとなった。従って、より安全なベクターを構築するためには、脾臓の遺伝子導入量を減らすなど免疫反応を引き起こさない工夫をする必要性を明らかとした。



平成 17～19 年度実施「独創的ホール検出システムと磁性ナノビーズを用いた超高感度バイオセンサーの開発」成果の概要

研究代表者

東京工業大学 量子ナノエレクトロニクスセンター・准教授

サンドウー アダルシュ

1) 研究目的

現在、がんや糖尿病などの疾患にかかる前に予防をする予防医療や、患者一人ひとりに適切な治療を施すオーダーメイド医療などが注目されており、近い将来、医療分野に大きなパラダイムシフトが訪れると予測されている。その際、生体分子間相互作用を検出するシステム(バイオセンサー)が医療現場における疾患診断において極めて重要な役割を果たすと考えられる。患者の尿や血液などの検体試料から特定の生体分子(DNA、酵素、タンパク質など)を検出することで疾患の原因を特定することができれば、予防治療による発症の未然防止や患者に対する適切な治療が可能となり、患者の生活の質(QOL)の向上が期待される。現在、生体分子間相互作用の検出には、主に蛍光マーカーや表面プラズモン共鳴(SPR)などの光学的手法、水晶発振子、電気的シグナルなどが利用されている。これらの手法は感度や精度の上で医療現場における疾患診断に十分な性能を有しているものの、装置価格が非常に高く、一般の医療施設に設置することは困難であり、一部の研究機関の利用に留まっている。それ故、一般の医療施設や民間レベルで購入できるような低コストで、従来装置より高感度・高精度で新しいタイプの生体分子間相互作用が解析できる装置が求められている。

様々な生体分子間相互作用を検出するシステムが存在する中、外部磁界を検出する磁気センサーがバイオセンシングにおいて有効であると注目されている。磁気シグナルは蛍光や電気的なシグナルより経時的に安定であるので、従来のセンサーに比べ、定量性や再現性の面で高いセンシングが期待できる。一般的な磁気センサーとして磁気抵抗効果を利用する巨大磁気抵抗(giant magneto resistance: GMR)素子や SQUID 磁束計などがある。GMR は微弱磁界を検出できるものの、磁界の大きさに比例して出力を変化させることができないため、定量性の面でバイオセンサーへの応用に難点がある。また、磁界検出の感度が最も良い SQUID 磁束計は超伝導状態と必要するため、液体ヘリウムや液体窒素などで極低温に冷却する装置が必須であり、装置の大きさやコストの面で制限がある。一方、古くから電子メモリなど微弱磁界の検出から電子機器、特にフロッピーディスクやCD-ROMなどの回転駆動の精密制御に、広範囲の磁界検出を特徴とするホール磁気センサーが利用されている。ホール磁気センサーは半導体加工技術によって作製

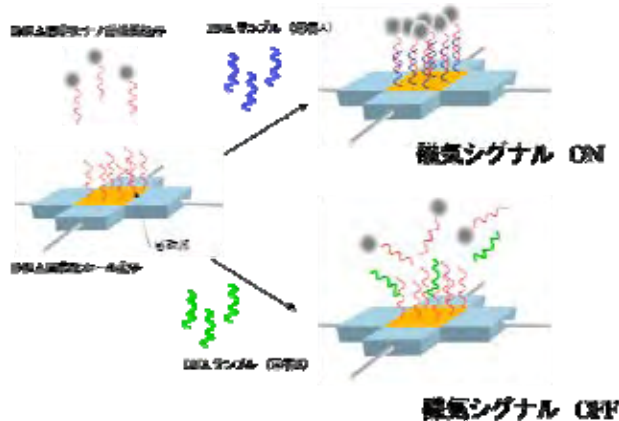


図1 ホール磁気センサーによる生体分子相互作用検出システムの概要

できることから、小型・集積化が容易であり、生産コストを抑えることができる。

本プロジェクトでは半導体加工技術によって作製される小型・集積型ホール磁気センサーと磁性ナノビーズを組み合わせることで、高速で高感度の、集積化されたバイオセンサーの開発を検討した。具体的には、ホール磁気センサー上に固定化された生体分子と、磁性ナノビーズ表面に固定化された生体分子により、検出対象の生体分子をサンドイッチ型で挟み込み、ナノ磁性粒子から生じる磁場をホール磁気センサーにより検出するシステムの開発を検討した(図1)。最終目的として、ホール素子の小型化・集積化、フローシステムによる検出系のハイスループット化を目指した。高速で高感度の、集積化されたバイオセンサーは、理論上、物質間相互作用を高精度かつリアルタイムで検出できるので、結合速度定数や解離定数の決定など基礎科学分野において有力な研究手段を提供でき、テーラード医療や創薬、有害物質の高感度検出などの応用技術分野の飛躍的發展をもたらすと期待できる。

## 2) 研究成果の概要

本プロジェクトでは、当初掲げた各々の目標を達成し、さらに目標を上回る成果を得ることができた。具体的には、センサープローブとして未だ改良すべき問題点があるものの、磁界検出ができる磁性ナノビーズを作製し、核酸や抗体、抗原などの生体分子を磁性ナノビーズ表面に固定化させる基本的な技術を開発した。また、低コストで作製できる高速、かつ高感度・高精度のホールセンサーによる生体分子検出装置のプロトタイプ(図2)を作製することができた。

本項目では、ホール磁気センサーによる磁性ナノビーズの検出原理を示し、本プロジェクト期間中に行った、(1)ホール素子、(2)磁性ナノビーズ、(3)ホールセンサー用半導体ヘテロ接合構造基板、(4)磁性ナノビーズの磁気誘導、(5)磁気検出装置、に関する研究成果を以下に記述する。

ホールセンサーによる磁性ナノビーズの検出原理の概略を図3に示す。ホールセンサー上に磁性ナノビーズが存在するとき、外部から磁界を印可すると、ロックインアンプなどによって磁性ナノビーズの磁化が変調され、ホールセンサーによって磁性ナノビーズが検出できる(図3)。よって、主に、検出するホールセンサー、検出対象の磁性ナノビーズ、そして磁性ナノビーズをホールセンサーで効率的に検出する技術、の3つについて重点的に研究開発を行い、これらを改良し、最適化を図ることで、ホールセンサーと磁性ナノビーズとを組み合わせた超高感度バイオセンサーの開発を目指した。

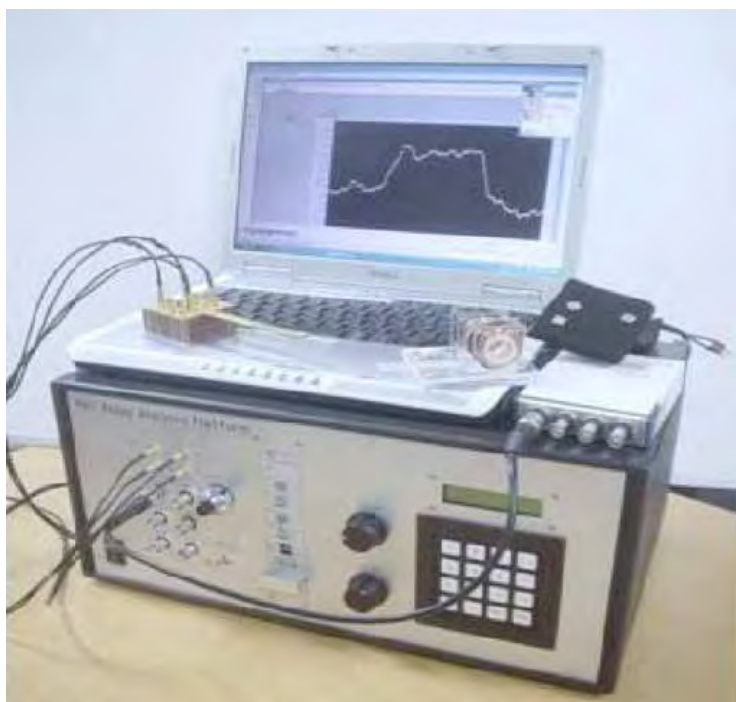


図2 本プロジェクトにおいて開発したホールセンサーによる生体分子検出装置のプロトタイプ装置



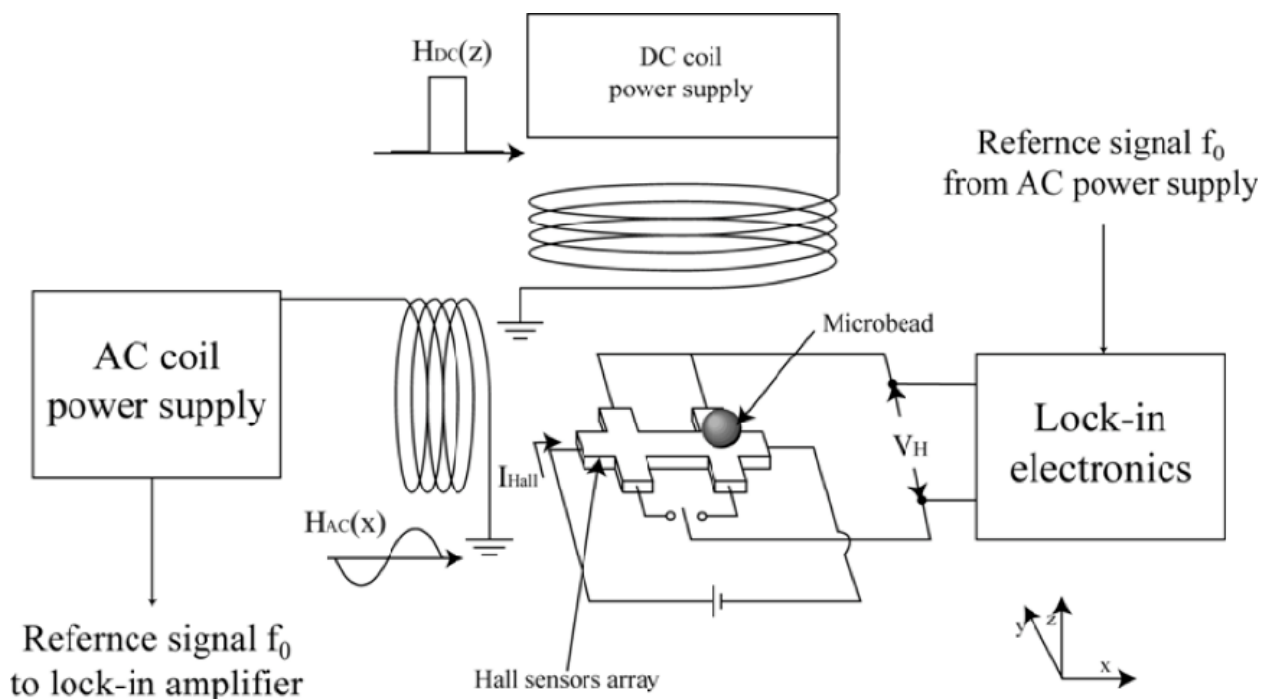


図3 ホール磁気センサーによる磁性ナノビーズの検出原理

(1)ホール素子：これまで、感磁部が  $5 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$  のホール素子を用いていたが、期待した感度が得られなかった。そこで、 $5 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$  のホール素子を収束イオンビーム (Focused Ion Beam; FIB) で加工して、 $500 \text{ nm} \times 500 \text{ nm}$  に微細化した (図4)。図5 に  $500 \text{ nm} \times 500 \text{ nm}$  の InSb ホール素子の SEM 図を示す。

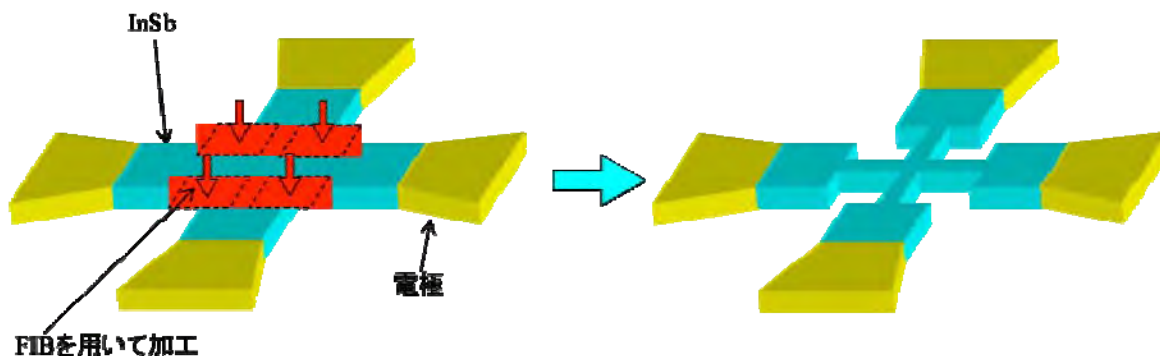


図4 収束イオンビーム (Focused Ion Beam; FIB) によるホール素子の微細化

これらホール素子を用い、素子表面の被覆および被覆膜上への核酸や抗体などの生体分子を合目的的に固定化する技術を確認した。FIB によるホール素子の微細化により、磁性ナノビーズを高感度に検出できることを確かめた。現在、この微細化した素子をアレイ化した試作品を製作している。

また、感磁部の下に半絶縁性基板をエッチングによって取り除き、薄膜がブリッジ状になった FS (Free Standing) ホール素子を作製した。InSb FS ホール素

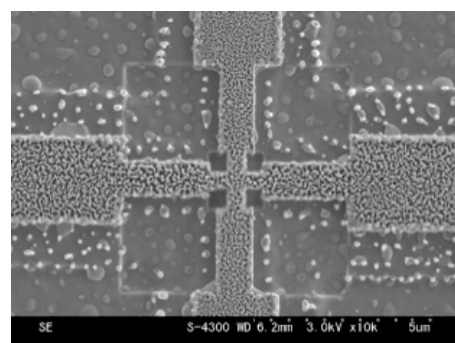


図5 FIB により微細化されたホール素子 ( $500 \text{ nm} \times 500 \text{ nm}$ )

子 (10  $\mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ ) を、FIB を用いて 500 nm  $\times$  500 nm に微細化した(図 6)。しかしながら、この素子では、ホール測定をすることができなかつた。また、 $\text{Si}_3\text{N}_4$  を 50 nm 堆積させた後、FIB を用いて 500 nm  $\times$  500 nm に微細化した InSb FS ホール素子も作製した(図 7)。しかしながら、ホール素子上に  $\text{Si}_3\text{N}_4$  を堆積させる装置を用いたため、電極上にも  $\text{Si}_3\text{N}_4$  を堆積させたため、ボンディングをすることができず、ホール素子の動作を確認することができなかつた。

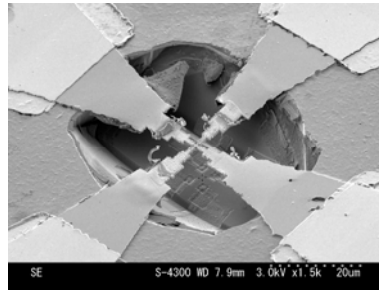


図 6 FIB により微細化された InSb-FS ホール素子(500 nm  $\times$  500 nm)

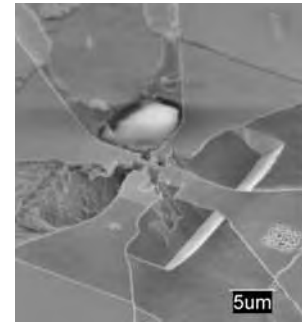


図 7  $\text{Si}_3\text{N}_4$  を堆積して FIB により微細化された InSb-FS ホール素子 (500 nm  $\times$  500 nm)

(2)磁性ナノビーズ：本プロジェクトでは、平成 15 年度から 17 年度までの 3 年間に行われた NEDO の「ナノ微粒子利用スクリーニングプロジェクト」において開発された、粒径 35 ~ 40 nm の複数個のフェライトをポリマーで包含し、最表面がポリ GMA (グリシジルメタクリレート) で被覆されたスクリーニング用の磁性ナノビーズが、ホール磁気センサー用プローブとして利用できることを見出した(図 7)。しかしながら、この磁性ナノビーズは、包含されているフェライトの数が一定でないために各粒子の磁力が均一でなく、磁性ナノビーズを基準とした定量的な磁気測定ができなかつた。そこで、ホール磁気センサーに有用な磁性ナノビーズとして、なるべく均一で大きな磁力を有し、粒径ができるだけ小さい、新規の高分散性磁性ビーズが必要であることがわかってきた。これに関し、ごく最近、粒径 35 nm および 40 nm のフェライト 1 個だけをポリマーで包含し、最表面がポリ GMA で被覆された新規磁性ビーズを作製する新たな技術を開発することに成功した(図 8)。これにより、均一な磁力を有する磁性ビーズを高感度に検出できる磁気センサーの高感度化の重要性が増し、磁性ビーズの磁力向上とセンサーの感度向上との両方を並行させながら研究を推進する体制が必要となった。

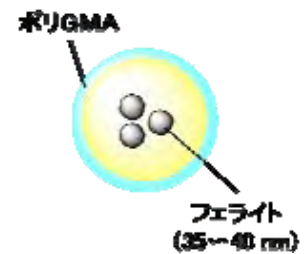


図 7 複数個のフェライトが包含された磁性ナノビーズ

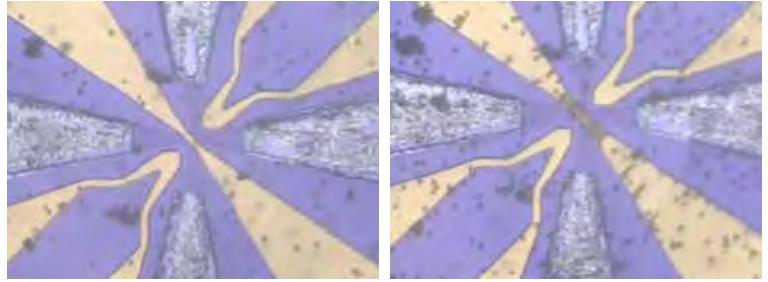


図 8 フェライト 1 個が包含された新規磁性ビーズ

(3) ホールセンサー用半導体ヘテロ接合構造基板：磁性ナノビーズの検出感度を向上させるための別の手段として、現在広く用いられている半導体よりも、はるかに電子移動度の高い InAs/InSb 系超薄膜による高感度磁気センサーの作製およびそれを用いた場合の磁界検出感度の向上を検討した。その結果、予想した通りに InAs/InSb 系超薄膜の基板によって磁界検出の高感度化の可能性が明確になった。その際、InAs/InSb 系半導体超薄膜の作製とその最適化に加えて、基礎的な電子物性評価や電子輸送現象の解明等に関する基礎科学的な解析の重要性を大いに認識した。



(4) 磁性ナノビーズの磁気誘導：ホール素子基板上にフォトリソグラフィ (Ti(100 nm)/Au(100 nm)蒸着) リフトオフ工程を用い、磁性ナノビーズを磁気誘導により基板の上に集積するためのマイクロ配線を作製した。そのマイクロ配線に電流を流すことによって、磁性ナノビーズの集積状況を顕微鏡下で観察し、実際に



効率よく磁性ナノビーズが集積されることを確認した (図9)。また、この磁気集積化によって、核

図9 センサー上における磁性ナノビーズの磁気誘導：電流を流す前 (左); 電流を流した後 (右)

酸ハイブリッドや抗原抗体反応に要する時間を顕著に短縮できることや、これら特異的結合の効率が著しく向上することが示唆されている。実際、磁石を使った磁気誘導による磁性ナノビーズを基板の上に集積させる方法を基に、短鎖 DNA が固定化された磁性ナノビーズと相補的 DNA が固定化された基板との間で形成される核酸ハイブリッドを調べた。通常、核酸ハイブリッド形成には数時間要するが、磁石による磁気誘導を利用して基板の上に磁性ナノビーズを集積させると、わずか 2、3 分で核酸ハイブリッド形成が飽和に達するという実験結果を得ている。従って、外部磁界を利用した磁気誘導による磁性ナノビーズのホール素子上への磁気集積化によってセンシングの高感度化ができることが期待される。

(5) 磁気検出装置：(1) ~ (4) の技術開発を基に、高感度のホール磁気センサー装置の開発を検討し、低コストで作製できる高速、かつ高感度・高精度のホールセンサーによる生体分子検出装置のプロトタイプ (図2) を構築することができた。また、ホール素子上での磁性ナノビーズの検出シミュレーションにより、ホール素子上における磁性ナノビーズの結合位置が、ホールセンサーで磁性ナノビーズの検出する上で重要である知見を得た。今後、微弱磁界を検出できるよう、検出感度さらなる向上に向け、電子移動度の高い InAs/InSb 系超薄膜の利用によるホール素子基板の改良や低ノイズ回路を利用した検出磁界下限の向上、数百 nm 四方のホール素子のアレイ化などを最適化する。

本プロジェクトの研究成果をまとめると、高精度・高感度で磁性ナノビーズを検出できる、ホール素子を使用したセンシングシステムのプロトタイプを開発することに成功した。また、アレイ化したホールセンサーの設計と作製、磁性ナノビーズ検出のシミュレーションと検証から、磁性ナノビーズの半定量的な検出が可能となり、磁性ナノビーズのセンシングにおけるセンサーの最適位置を見出すことができた。このシステムを踏まえ、集積化されたセンサーアレイを設計し、コストの面から最適な集積化センサーアレイを提示することができ、このセンサーアレイを用いて、低コストで高速、かつ高感度・高精度のホールセンサーによる生体分子検出装置を作製できれば実用化・製品化に向けての可能性が大きく期待される。

また、ホールセンサー用磁気プローブとして磁化の大きい磁性ナノビーズが必要であったので、磁性ナノビーズのコアに用いる磁性ナノ粒子について詳細に調べた。その結果、磁化の大きい磁性ナノ粒子を作製することができ、その物性を詳細に評価することでセン

サープローブとしての磁性ナノビーズの最適化に向けた知見を得た。その一方で、糖類の添加により、粒径が制御された球形磁性ナノ粒子を作製することができ、詳細な粒子形成メカニズムを明らかにすることができた。

さらに、センサー上、磁性ナノビーズ表面への生体分子の効率的な固定化方法を詳細に調べ、最適な固定化方法を見出すことができた。磁性プローブとして磁性ナノビーズの大きさ、種類についても詳細に調べ、センサープローブを設計する上で重要な知見を得た。また、本プロジェクトの最後半に、蛍光機能が付与された磁性ナノビーズを作製し、磁性により生体分子の相互作用を促進させ、蛍光によりその相互作用を検出するシステムを開発することができた。以上の結果から、生体分子間の相互作用を利用してセンサー上に結合した磁性ナノビーズを検出できたことから、ホールセンサーによる生体分子の検出に成功したと言える。

本研究で目指してきた高感度磁気センサ - は、医療バイオ分野および環境分野を視野に入れて開発してきたが、実は、高感度磁気センサ - はこれらの分野だけでなく、エネルギー分野に多大な貢献ができる。というのは、現在、電気エネルギー - の50%以上がモーター等の動力に消費されている。高感度磁気センサ - が開発されれば、これら動力の省エネに大いに貢献でき、多額の浪費が節約可能になる。新たな動力源の開発も大事だが、現状のエネルギー - の省エネも国として大変重要な課題で、この省エネの縁の下での力持ちとして高感度磁気センサ - が活躍すると期待される。エネルギー - 問題は、我が国だけでなく国際的にも大変重要な課題である。

各グループにおいて、以上のような数多くの特筆すべき成果を見出し、様々な新規技術の開発に成功したと言える。しかし、未だ実用化には至っていない。本研究開発で良かった事は、実用化・製品化に向けて高感度化や安定化等に関して改良すべき問題点が絞り込めたことである。そこで、研究段階をもう一段ステップアップして、高感度磁気センサ - の速やかな実用化・製品化を図り、我が国のエネルギーから環境、医療バイオといった広い分野にわたって多大に貢献できることを願う。