

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 年度～2012 年度

課題番号：22500400

研究課題名（和文）ホルモン分析のための流体制御を利用した非侵襲イムノセンサの開発

研究課題名（英文）Immunosensor with Fluid Control Mechanism for Salivary Cortisol Analysis

研究代表者

山口 昌樹 (Yamaguchi Masaki)

岩手大学・工学部・教授

研究者番号：50272638

研究成果の概要（和文）：本研究では、ストレス関連疾患の早期診断を可能とするために、これらの疾患と関連性が強い唾液コルチゾールを指標とし、その検出に抗原-抗体反応を用いる高感度なイムノセンサを開発した。主反応を垂直流路で行い、分子認識に用いられなかったサンプル中のホルモンや標識抗原を水平流路の毛細管現象で吸引されて除去される流体制御機構を考案した。標識コンジュゲートを作成し、サンプル中のコルチゾールと競合反応させ、酵素電極で検出電流を得た。唾液を用いた実証実験では、濃度 0.1 - 10 ng/ml の範囲において、従来法である ELISA に対して相関係数 $R^2 = 0.92$ の良好な特性が実証された。

研究成果の概要（英文）：The clinical utility of salivary cortisol measurements has been restricted by the lack of appropriate technology platforms that allow near “real-time” detection and quantification of salivary cortisol. Integrating early identification and risk stratification in patients with stress-related diseases will require that care providers have timely access to salivary stress biomarker data. The purpose of this research is to demonstrate a new design for a cortisol immunosensor for the noninvasive and quantitative analysis of salivary cortisol. We propose a cortisol immunosensor with a fluid control mechanism which has both a vertical flow and a lateral flow. The detected current resulting from a competitive reaction between the sample cortisol and a glucose oxidase-labeled cortisol conjugate was found to be inversely related to the concentration of cortisol in the sample solution. The measurement could be accomplished within 35 minutes and the cortisol immunosensor could be reused. Additionally, a novel saliva collection kit that can fix the saliva volume with only a four-step action was proposed. Used for evaluation of human salivary cortisol levels, the cortisol immunosensor measurement corresponded closely with commercially available ELISA method ($R^2 = 0.92$) for a range of the concentrations of native salivary cortisol (0.1 - 10 ng/ml). Our results indicate the promise of the new cortisol immunosensor for noninvasive, point-of care measurement of human salivary cortisol levels.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 医用生体工学・生体材料学

キーワード：(1) 計測工学, (2) 生物・生体工学, (3) 分子認識, (4) 流体工学, (5) ストレス

1. 研究開始当初の背景

(1) 社会的背景

疾患の診断指標に用いられるバイオマーカーの血中濃度範囲は、(a) DNA やサイトカイン等の低濃度域 (1–1,000 pg/ml), (b) ホルモンなどの中濃度域 (1–1,000 ng/ml), (c) 酵素などの高濃度域 (1 µg/ml 以上) に分類できる。何れの濃度域もそれに合った化学分析方法、すなわち免疫比濁法、や酵素標識免疫測定法などが開発されているが (図 1), 共通して言えることは専用の大型分析装置が必要となることである。その結果、バイオマーカーの分析が検査センターに限定され、臨床現場での即時診断が行えない。これは、発症→早期診断→治療→回復に至る4つの輪を断ち切っており、重症化に至る原因となっている。

特に、うつ病、過敏性腸症候群や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等のストレス関連疾患では、客観的・定量的な指標に基づいた診断基準が確立されていないため、バイオマーカーが有望視されている。もし、コルチゾール等のホルモンを臨床現場で定量的に即時分析できれば、ストレス関連疾患の診断ツールとして有望である。

(2) 学術的背景

これらの分析技術に共通しているのは、抗原-抗体反応 (イムノアッセイ) を分子認識の原理に用いていることである。分析したいバイオマーカーを抗原に見立て、抗体の優れた分子認識能力を用いてサンプル中のバイオマーカーを選択的に捕捉する。捕捉されたバイオマーカーの濃度に比例した検出信号を得るには、有機合成した標識抗原を用いて競合反応させ、電気化学反応や光学的な特性変化に置き換える。ただし、未反応な標識抗原が検出電流 (ベースライン) を上昇させ、イムノアッセイの高感度化を制限しているという課題があった。標識抗原を用いない方法として表面プラズモン共鳴法などが検討されているが、これらはサンプルの前処理が必要、金薄膜を用いるため高コスト、温度など環境条件に制約が大きいなどの課題があり、まだ研究用途に限定されている。

2. 研究の目的

本研究では、ストレス関連疾患の早期診断の指標となるホルモンの臨床検査方法を、高感度化、小型化、迅速化、多項目化する非侵襲イムノセンサに必要な基礎技術を開発することを目的としており、下記の4項目を行う。

(1) 連成解析による流体制御機構の基礎設計: 垂直流路と水平流路からなる流体制御機構を構築するために、有限要素法による物質拡散と化学反応速度の連成解析を行い、流れ場での化学反応をシミュレーシヨ

ンすることで、サンプル量 100 µl, 分析時間 15 分の条件下で、未反応の標識抗原を 90%以上除去できる条件を見出す。

- (2) 流体制御を利用したイムノセンサの試作と評価: 被測定対象にコルチゾールを選定する。独自に化学合成した酵素標識コルチゾールを用い、連成解析結果をもとに流体制御機構を実証し、イムノセンサを試作・評価する。血液中に比べて濃度が一桁小さい唾液中のコルチゾール濃度 0.1 – 10 ng/ml の高感度な分析精度を実証する。
- (3) 高機能唾液採取方法の試作と評価: 唾液中の被測定物質のうち採取部へ吸着する量が 1%以下にでき、かつ 100 µl の唾液を 3 分以内に定量採取できる唾液採取方法を開発する。
- (4) 総合評価: 試作した非侵襲イムノセンサと唾液採取器具でシステムを構成し、ヒト唾液を用いたフィールド評価を実施する。

3. 研究の方法

(1) 連成解析による流体制御機構の基礎設計 イムノセンサは、標識抗原を含浸乾燥した標識抗原パッド、抗体を固定化した作用極、対極、参照極を備えた3電極、垂直流路 (パーティカルフロー) を構成する吸収パッド、及びこれらの構成部品を収納するハウジングで構成した。

主反応は、垂直流路で行われる。サンプルを滴下すると、標識抗原を溶出しつつ抗体パッドに至る。競合反応に用いられなかったサンプル中のホルモンや標識抗原は、水平流路 (ラテラルフロー) の毛細管現象で吸引されて除去される。次に、標識抗原に用いた酵素の基質を滴下すると、水平流路により吸引されて3電極で電気化学反応が起り、サンプル中のホルモン濃度に反比例した検出電流が得られる。

有限要素法を用いた流体解析 (COMSOL Multiphysics, COMSOL AB 社, スウェーデン) で分析時間の最適化を図った。2.8mmol/l のサンプル溶液 40 µl を、イムノセンサのサンプルパッドに滴下したときの毛細管現象による液体の輸送現象を、ナビエ・ストークス方程式で動解析した。イムノセンサの基質溶液の液体の輸送現象は2次元メッシュモデルで計算をした。分析部のサンプル濃度は拡散係数が $0.75 \text{ m}^2/\text{s}$ のとき 20 秒後に最大値を示した。このように寸法形状を最適化し、センサ設計に用いた。

(2) 流体制御を利用したイムノセンサ

分子認識に用いる標識タンパクは、独自に有機合成した。独自に開発済みのコルチゾール (CORT) をグルコースオキシダーゼ (GOD) で標識した複合体 (CORT-GOD コンジュゲート) を標識抗原として用い、基礎設計に基づいて流体制御機構を備えたコルチ

ゾール分析用イムノセンサを試作した。1) 標識抗原の濃度, 2) 固定化抗体の濃度, 3) 基質の濃度をパラメータとし, 検出電流の変化量が最大値を取る最適設計を実験的に行った。

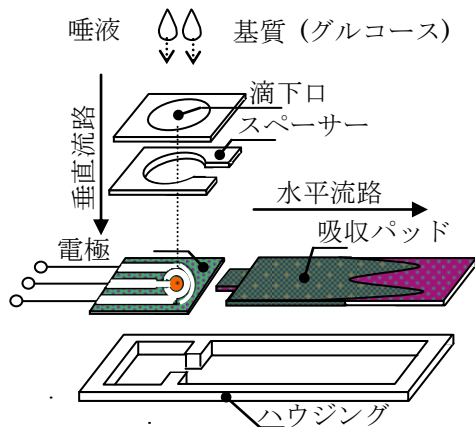


図 1 試作したコルチゾール分析用イムノセンサの構造

コルチゾール標準液を用いて, 基質であるグルコース濃度, およびサンプル中のコルチゾール濃度を 0 - 10 ng/ml の範囲で変化させ, 検出電流特性を測定した。グルコース濃度 (*Glu*) の上昇に比例して検出電流の増大が観察され, その検量線は $\Delta I = 140 \text{ Glu} + 200 \text{ (nA)}$ という良好な直線性を示した。競合反応特性では, サンプル中のコルチゾール濃度 (*Cort*) に反比例して検出電流の減少が観察され, その検量線は次式で表されるとともに, 相関係数 $R^2 = 0.98$, 変動係数 $CV = 14.0\%$ (グルコース濃度: 200 mg/dl) という良好な特性を示した。すなわち, 唾液中に含まれるコルチゾール濃度の範囲である 0 - 10 ng/ml において, コルチゾール濃度を電気化学的に分析可能であることが示された。

$$\Delta I = 230.78e^{-0.153Cort} \quad (\text{nA}) \quad (1)$$

(3) 高機能唾液採取方法の試作と評価

図 2 には, 考案した唾液採取器具の機構を示した。この唾液採取器具は, 4 ステップで唾液を定量することができる。

- ① 初めに, スワブを口腔内に挿入し, ある程度の量の唾液を採取する。
- ② 唾液を含浸させたスワブを, 圧縮プランジヤに挿入し, 圧縮プランジヤを押すことで圧縮シリンジ内に唾液を溜める。
- ③ 定量プランジヤの引圧によりテストラインまで唾液を吸引する。
- ④ 圧縮プランジヤ側の採取管を外し, 定量プランジヤを押しこむことで, 唾液を採取する。唾液が残留するのを防ぐために, 採取管内面に 5% 脂肪酸エステル含有エタノールで界面活性処理を施した。

ールで界面活性処理を施した。

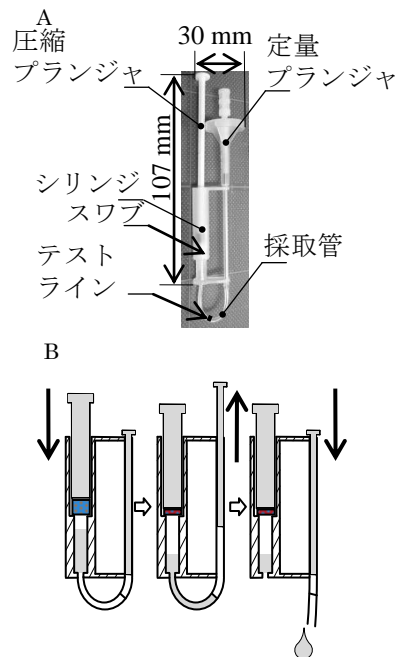


図 2 試作した唾液採取器具の構造と機構

金型により成形品を量産して定量性を評価したところ, 以下の事項が明らかとなった。

- ① 唾液採取に用いるスワブには, 直接採取との相関性の観点から, ポリオレフィンが有用であることを示した。
- ② 唾液の定量採取が可能となる唾液採取器具を考案し, わずか 3 ステップで唾液採取を行うことが可能であることを確認した。
- ③ 射出成型した唾液採取器具において, 唾液採取のばらつきは $CV = 8.8\%$ に抑えられ, テストラインの位置を変更することで, 所定量の唾液が採取可能であることが示された。

(4) 総合評価

健康成人 15 名 (22.1 ± 1.1 歳) の無刺激唾液を用いて, 試作したイムノセンサに関し, ELISA との相関性を検証した。唾液の採取に先立ち, 岩手大学に設置された倫理委員会の承認を受けた。被検者には, 研究責任者が検査の趣旨を口頭と書面の双方で十分に説明し, 書面で同意を得た。1.00 ± 0.20 ng/ml (濃度範囲 0.85 - 1.22 ng/ml, $n = 7$, 低濃度群) と 5.00 ± 0.20 ng/ml (濃度範囲 4.94 - 5.44 ng/ml, $n = 7$, 高濃度群) の 2 群の唾液検体を用意し, その判別の有無を評価した。試作したイムノセンサと ELISA の相関係数は $R^2 = 0.98$ の良好な結果が得られた。また, イムノセンサにおいて, 2 群の唾液検体の間に統計的な有意差が観察された ($p < 0.01$)。

岩手県内の A 中学校の協力を得て, 中学生 70 名 (年齢 14.26 ± 0.44, mean ± SD, 男性

35名：女性27名）を被検者とし、時期を変えて実証試験を2回実施した。本実証試験に先立ち、岩手大学に設置された倫理委員会の承認を受けた。その目的は、唾液コルチゾールと心身ストレスの医学的根拠（エビデンス）を探索することにあつた。1回目は、2013年7月14日（土）から7月16日（月）の3日間で実施した。2回目は、2013年11月9日（金）から11月11日（日）の3日間で実施した。本実証試験の成果として、以下の事項とが明らかとなった。

- ① 唾液コルチゾール濃度は個人差が大きい。朝平均値/夕方平均値を用いれば、GHQのうつ傾向という非常にわずかな変化を判定できる可能性が示された（図3）。しかし、1日だけの測定精度はそれほど高くなく、数日間繰り返し測定することに意義があると考えられた。
- ② ROC 曲線によって唾液コルチゾール濃度による検査能を評価したところ、AUCは0.75となり、少なくとも中程度の確率で検査を行える可能性が示唆された。
- ③ GHQ などといった問診票は、同じ質問を繰り返すことによって、検出感度が低下するため定量性に問題があり、唾液コルチゾール濃度による定量評価が必要と考えられた。

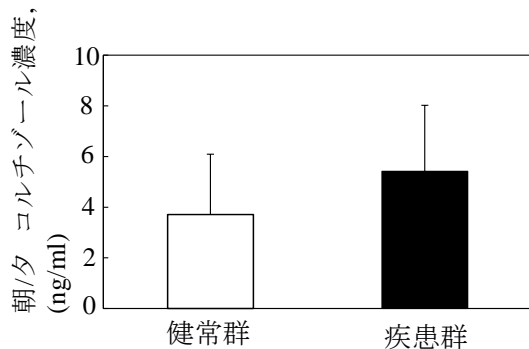


図3 唾液コルチゾール濃度の朝平均値/夕方平均値における健常群と疾患群の関係

(*: $p < 0.05$)

4. 研究成果

本研究では、臨床現場でストレス関連疾患の非侵襲的な即時診断に利用できる診断技術として、これらの疾患と関連性が強い特定の唾液中ホルモンであるコルチゾールを指標とし、その検出に抗原-抗体反応を用いる高感度なイムノセンサを開発した。本イムノセンサを用いれば、分析は、35分で完了し、再使用可能であることを示した。また、唾液の定量採取に用いる使い捨て式の唾液採取チップとして、4ステップで唾液を定量することができる専用器具を提案した。唾液を用いた実証実験では、濃度 0.1 - 10 ng/ml の

範囲において、従来法である ELISA に対して相関係数 $R^2 = 0.92$ の良好な特性が実証された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計18件）

- [1] 山口 昌樹, 丹羽 大介：震災復興に貢献する唾液コルチゾール測定器の開発、機能材料, **Vol.33**, No.1 (2013) pp.57-61 (査読無)
- [2] 山口 昌樹：唾液ストレスマーカーと非侵襲的診断, **Bio Industry**, **Vol.29**, No.10 (2012) pp.25-30 (査読無)
- [3] Masaki Yamaguchi, Yohei Matsuda, Shohei Sasaki, Makoto Sasaki, Yoshihiro Kadoma, Yoshikatsu Imai, Daisuke Niwa, Vivek Shetty: Immunosensor with Fluid Control Mechanism for Salivary Cortisol Analysis, **Biosensors & Bioelectronics**, **Vol.41** (2012) pp.186-191 (査読有)
- [4] Theodore F. Robles, Rassilee Sharma, Kwan-Soo Park, Lauren Harrell, Masaki Yamaguchi, and Vivek Shetty: Utility of a Salivary Biosensor for Objective Assessment of Surgery-Related Stress, **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, **Vol.70**, No.10 (2012) pp.2256-2263 (査読有)
- [5] M Yamaguchi and H Nishimiya: Noninvasive Evaluation of the Chronic Influence of Local Air Velocity from an Air Conditioner using Salivary Cortisol and Skin Caspase-14 as Biomarkers of Psychosomatic and Environmental Stress, **The Journal of International Medical Research**, **Vol.40**, No.4 (2012) pp.1429-1437 (査読有)
- [6] 中川 朝美, 佐々木 誠, 山口 昌樹：唾液アミラーゼ活性を用いた月経周期に伴う女性のストレス評価, **ライフサポート**, **Vol.24**, No.3 (2012) pp.123-127 (査読有)
- [7] Yasushi Nakajima, Takayuki Takahashi, Vivek Shetty, Masaki Yamaguchi: Patterns of Salivary Cortisol Levels Can Manifest Work Stress in Emergency Care Providers, **The Journal of Physiological Sciences**, **Vol.62**, No.3 (2012) pp.191-197 (査読有)
- [8] 中野 敦行, 長山 優, 佐々木 誠, 山口 昌樹：唾液バイオマーカーによる精油の嗜好と生理反応の関連性の検証, **アロマセラピー学雑誌**, **Vol. 12**, No.1 (2012) pp.34-40 (査読有)
- [9] Akira Date, Tomoki Shimakura, Makoto

- Sasaki, and Masaki Yamaguchi: An Analytical Technique for Measuring Protein Carbonyl in the Stratum Corneum Using Surface Plasmon Resonance, *International Journal of Cosmetic Science*, **Vol.34** (2012) pp.81-85 (査読有)
- [10] 山口 昌樹: バイオマスプラスチックの医療用具への応用に向けて, プラスチックス, **Vol.62**, No.6 (2011) pp.1-4 (査読無)
- [11] Masaki YAMAGUCHI and Vivek SHETTY: Salivary Sensors for Quantification of Stress Response Biomarker, *Electrochemistry*, **Vol.79**, No.6 (2011) pp.442-446 (査読無)
- [12] 中野 敦行, 山口 昌樹: 唾液アミラーゼによるストレスの評価, バイオフィードバック研究, **Vol.38**, No.1 (2011) pp. 3-9 (査読無)
- [13] 中島 康, 高橋 貴之, 山口 昌樹: 救急医療従事者の夜間勤務が唾液アミラーゼ活性の日内変動へもたらす影響, 日本救急医学会雑誌, **Vol. 22**, No.3 (2011) pp.117-124(査読有)
- [14] Vivek Shetty, Corwin Zigler, Theodore F. Robles, David Elashoff, Masaki Yamaguchi: Developmental validation of a point-of-care, salivary α -amylase biosensor, *Psychoneuroendocrinology*, **Vol.36**, No.2 (2011) pp.193-199 (査読有)
- [15] Akiko Tange, Megumi Mino, Kiyoshi Miyazawa, Kazuo Hiraki, Syohji Itakura and Masaki Yamaguchi: Effect of Facial Expression of Mother on 15-21-Month-Old Infants Using Salivary Biomarker, *Sensors and Materials*, **Vol. 23**, No.1 (2011) pp.87-94 (査読有)
- [16] Theodore F. Robles, Vivek Shetty, Corwin M. Zigler, Dorie A. Glover, David Elashoff, Debra Murphy, Masaki Yamaguchi: The feasibility of ambulatory biosensor measurement of salivary alpha amylase: Relationships with self-reported and naturalistic psychological stress, *Biological Psychology*, **Vol. 86**, No.1 (2011) pp.50-56 (査読有)
- [17] Yusuke Tahara, Suguru Yoshikawa, Vivek Shetty, and Masaki Yamaguchi: Immunochromatographic cortisol biosensor using enzyme-labeled conjugate, *Sensors and Materials*, **Vol. 22**, No.8 (2010) pp.427-437 (査読有)
- [18] Masaki Yamaguchi, Takayuki Takahashi, Yuichiro Yoshino, Makoto Sasaki, Hajime Nishimiya: Influence of local air velocity from air conditioner evaluated by salivary and skin biomarkers, *Building & Environment*, **Vol.45**, No.11 (2010) pp.2539-2544 (査読有)
- [学会発表] (計 13 件)
- [1] 手塚 勇希, 佐々木 翔平, 松田 陽平, 今井 義勝, 丹羽 大介, 佐々木 誠, 山口 昌樹: ホルモン分析の自動化を目指した唾液採取器具の提案, 第 46 回日本生体医工学会東北支部大会講演論文集, **ME-B1-1**, p.15, 東北大学 (仙台市), 2012 年 11 月 17 日
- [2] 丹羽 大介, 今井 義勝, 浜地 健次, 佐々木 誠, 山口 昌樹: 内分泌系の尺度に用いる唾液コルチゾール測定器の開発, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2012 講演論文集, OS2-7-2, 2p., 名古屋大学 (名古屋市), 2012 年 11 月 3 日
- [3] M. Yamaguchi, Y. Sasaki, Y. Kimura, M. Sasaki: Fabrication of Semi-invasive Micro-needle Array Using Gradation Exposure, Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-state Science (PRiME2012), ECS Transactions: Chemical Sensors 8, No. 2029, **The Electrochemical Society**, pp.67-73, Hawaii Convention Center, Honolulu, HI (USA), 2012 年 10 月 9 日
- [4] Shohei Sasaki, Yohei Matuda, Imai Yoshikatu, Daisuke Niwa, Masaki Yamaguchi: Detected Current Characteristics of Cortisol Sensor with Fluid Controlling Mechanism, 日本生体医工学会大会プログラム・論文集, **Vol.50, Suppl.1**, O2-05-2, p.179, 福岡国際会議場 (福岡市), 2012 年 5 月 10 日
- [5] 山口 昌樹: 唾液マーカーを用いたストレス可視化技術, 日本繊維製品消費科学会 第 43 回快適性を考えるシンポジウム, 京都市産業技術研究所 (京都市), 2012 年 4 月 27 日 (招待講演)
- [6] 山口 昌樹, 吉野 雄一朗, 佐々木 誠, 西宮 肇: 非侵襲バイオマーカーを用いた空調機器の快適性評価, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2011 講演論文集, **O1-1** (2011) pp.O1-1-1-O1-1-2, 芝浦工業大学 (港区), 2011 年 11 月 3 日
- [7] 木村 勇太, 佐々木 誠, 山口 昌樹: 物質輸送と抗原抗体反応の連成解析によるイムノセンサの基礎設計, 第 45 回日本生体医工学会東北支部大会講演論文集, **ME-o3-1** (2011) p.20, 岩手大学 (盛岡市), 2011 年 10 月 29 日
- [8] 佐々木 翔平, 松田 陽平, 今井 義勝, 丹羽 大介, 佐々木 誠, 山口 昌樹: 流体制御機構を備えたコルチゾールセンサの検出電流の評価, 第 45 回日本生体医工学会東北支部大会講演論文集, **ME-o1-3**, p.10, 岩手大学 (盛岡市), 2011

- 年 10 月 29 日
- [9] Masaki Yamaguchi, Tomoki Shimakura, Akira Date, Makoto Sasaki: A Novel Analytical Technique of Skin Photo-stress Biomarker Using Surface Plasmon Resonance, 5th Cairo International Biomedical Engineering Conference (CIBEC2010), 3050 (December, 2010) 240-243, Sheraton Cairo Hotel, Cairo (Egypt), 2010 年 12 月 18 日
- [10] 山口 昌樹: 唾液による非侵襲的な生体情報計測, 次世代センサ協議会 次世代センサ総合シンポジウム, 東京ビッグサイト (江東区), 2010 年 11 月 18 日 (招待講演)
- [11] 山口 昌樹: 唾液ストレス検査の展望, 第 38 回日本バイオフィードバック学会 学術総会 教育講演, 岩手大学 (盛岡市), 2010 年 7 月 18 日 (招待講演)
- [12] M. Yamaguchi, T. Takahashi, Y. Tahara, M. Sasaki, V. Shetty: Digital Simulation of Immunosensor for Hormone Measurement Using Finite Element Method, The 13th International Meeting on Chemical Sensors (IMCS13), p.125, The University of Western Australia, Perth, Australia, 2010 年 7 月 12 日
- [13] 山口 昌樹: 唾液ストレスマーカーの種類と使い方, 社団法人自動車技術会 音質評価技術部門委員会, 中央大学 (文京区), 2010 年 4 月 26 日 (招待講演)

[図書] (計 4 件)

- [1] Takamichi Nakamoto Eds., Masaki Yamaguchi and Vivek Shetty: Human Olfactory Displays and Interfaces: Odor Sensing and Presentation, - Evaluating the Psychobiologic Effects of Fragrances through Salivary Biomarkers -, IGI Global, Hershey (2012) pp.359-369 (555p.) ISBN: **978-1-4666-2521-1**
- [2] 山口 昌樹, 中島 康, 中山 友紀: 災害ストレスの対処法, 講談社サイエンティフィク, 東京 (2011) pp.1-24, pp.69-114 (136p.) ISBN:**978-4-06-153142-0**
- [3] 菅原 隆 編, 山口 昌樹 (分担執筆): 体外診断用医薬品の開発と承認申請, 第 10 章 12 節 唾液バイオマーカーによる非侵襲検査のニーズとシーズ, (株)技術情報協会, 東京 (2010) pp.325-334 (361p.) ISBN:**978-4-86104-331-4**
- [4] Vivek Shetty and Grant N. Marshall Eds., Vivek Shetty and Masaki Yamaguchi: Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, Collaborative Care of the Facial Injury Patient, - Salivary Biosensors for Screening Trauma related Psychopathology-,

Elsevier, Inc., New York (2010) pp.269-278 (282p.) ISBN-13: **978-1-4377-1846-1**

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

- [1]
名称: 共振型質量センサ
発明者: 山口 昌樹
権利者: 岩手大学
種類: 特許
番号: 特願 2013-28481 号
出願年月日: 2013 年 2 月 16 日
国内外の別: 国内
- [2]
名称: 検体採取器具
発明者: 今井 義勝, 丹羽 大介, 山口 昌樹
権利者: ローム(株), 岩手大学
種類: 特許
番号: 特願 2012-085188 号
出願年月日: 2012 年 4 月 4 日
国内外の別: 国内
- [3]
名称: 金型, その製造方法, 金型を用いた樹脂成形体の製造方法並びにその製造方法によって製造された樹脂成形体
発明者: 山口 昌樹, 佐々木 誠, 廣瀬 宏一
権利者: 岩手大学
種類: 特許
番号: 特願 2010-211444 号
出願年月日: 2010 年 9 月 21 日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ:

<http://www.mech.iwate-u.ac.jp/~yamaguchi/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 昌樹 (YAMAGUCHI MASAKI)
岩手大学・工学部・教授
研究者番号: 50272638