

同位体希釈法トリプル四重極 ICP-MS による タンパク質および抗体の高速かつ正確な 絶対定量

アプリケーションノート

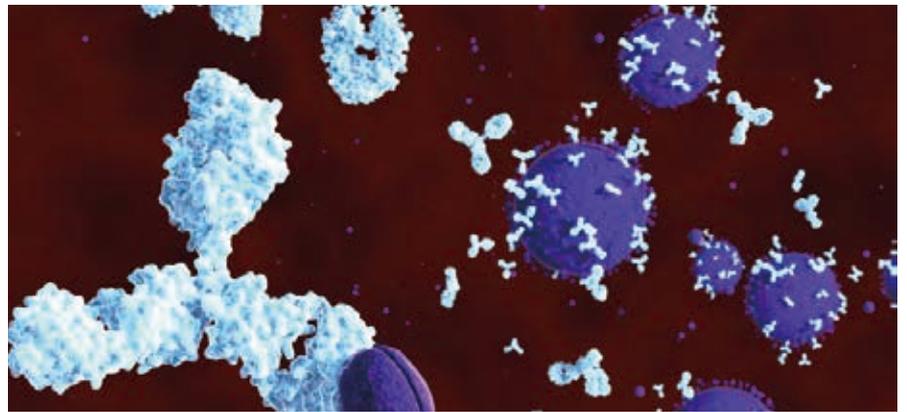
プロテオミクス

著者

Philippe De Raeve, Juliusz Bianga

Quality Assistance S.A.

Contract Research Organisation Belgium



はじめに

誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) は、生物系および生態系内の金属と金属種およびその相互作用について分析するメタロミクスの研究において徐々に浸透しつつあります。これは、イオン源として極めて高温のアルゴンプラズマを使用する元素検出技術の 1 つです。結果として、指定した濃度の元素は、化合物の構造やサンプルマトリックスとは関係なく、広範囲にわたって安定した信号を提供します。正確かつ信頼性の高い測定を実現するための主な要因として、分析結果でバイアスの原因となる多原子干渉を低減および除去する機能が挙げられます。トリプル四重極 ICP-MS (ICP-QQQ) の最近の開発の進歩により、スペクトル干渉を除去する効率と信頼性が大幅に向上しています。これにより、鉄、硫黄、セレンなど、スペクトルがオーバーラップしている元素の分析が容易になります。さらに、スペクトルのオーバーラップを効率的に除去することにより、多数の元素の多重同位体について調べることも可能になります。その結果、同位体希釈質量分析計 (IDMS) 分析による、金属タンパク質およびペプチドの定量も可能になります。また、この際、化合物の特定の標準溶液を用意する必要はありません [1]。この絶対定量技術により、参照標準を使用せずに正確な定量が実施できます。これは、多数の未知化合物が存在するライフサイエンスの研究での ID-ICP-QQQ の大きなメリットです。



Agilent Technologies

タンパク質の定量における従来の「絶対」分析メソッドには、比色分析、アミノ酸 (AA) 分析、紫外可視分光分析などがありますが、これらの技術にはすべて制限があります。比色分析は、発色試薬に基づいて化学元素や化学物質の濃度を測定する技術ですが、多くの場合、ウシ血清アルブミン (BSA) 標準が必要で、測定の精度も再現性も低くなってしまいます。AA 分析では、良好な真度と精度が達成できますが、タンパク質加水分解や AA の誘導体化を含むサンプル前処理にかなり時間をとられてしまいます。また、紫外可視分光分析では、モル吸光係数に関する知識が必要になります。以前に参照タンパク質を導入したことにより、スペクトル干渉が正のバイアスを発生させてしまうことがあるということです。さらに、酵素免疫測定法 (ELISA)、LC-MS、LC-UV などの伝統的な比較法においてはすべて、分析対象のタンパク質の標準溶液によるキャリブレーションが必要になりますが、多くの場合、このような標準溶液をすぐに入手することはできません。参照物質 (この場合は、タンパク質標準) を使用せずに、タンパク質の正確な定量を実現するための、高速かつ汎用的なメソッドが必要とされているのは明らかです。

ICP-MS は微量金属技術ですが、通常の組成の一部として大量の金属が含まれているタンパク質は比較的少数です。例としては、ヘモグロビン (Fe) やスーパーオキシドジスムターゼ (Cu/Zn、Mn) などが挙げられます。ただし、大部分のタンパク質 (> 95 %) では、メチオニンおよびシステイン残留物に起因する硫黄が含まれています [2, 3]。例えば、BSA の化学式は $C_{2932}H_{4614}N_{780}O_{898}S_{99}$ であり、重量 1.833 % の S (硫黄) が含まれています。硫黄の測定は、従来の四重極 ICP-MS にとっては困難な作業です。これは、元素のイオン化ポテンシャルが高いため (10.4 eV)、感度が低くなると同時に、特に有機マトリックス内で S のすべての同位体に対して、複数の多原子イオンのスペクトルがオーバーラップすることがあるためです (表 1)。高分解能 ICP-MS (HR-ICP-MS) は S の分析に使用できますが、費用を要する技術であることは別にして、スペクトル干渉から S 同位体を分離するために必要な質量分解能でのイオン透過効率 (感度) が 10 倍減少してしまいます。

この研究では、Agilent 8800 ICP-QQQ および硫黄の同位体希釈分析 (ID-ICP-QQQ) を使用した、NIST BSA 927e 標準物質 (SRM)、人体内免疫グロブリン混合物、およびトラスツマブ溶液の定量測定について評価しました。8800 ICP-QQQ は、MS/MS により複数のマトリックス干渉を除去し、最も量の多い 3 つの S 同位体を分離して正確な測定を実現できるため、S の IDMS 分析には最適です。

表 1. S 同位体と SO^+ プロダクトイオンの天然同位体存在比、および S 同定を阻害するイオン

同位体	同位体比 (%)	スペクトル干渉をもたらすイオン
$^{32}S^+$	95.04	$^{16}O^{16}O^+$, $^{14}N^{18}O^+$, $^{15}N^{16}O^+H^+$
$^{33}S^+$	0.75	$^{32}S^+H^+$, $^{16}O^{16}O^+H^+$, $^{16}O^{17}O^+$, $^{15}N^{18}O^+$, $^{14}N^{18}O^+H^+$
$^{34}S^+$	4.20	$^{33}S^+H^+$, $^{16}O^{18}O^+$
$^{32}S^{16}O^+$	95.04	$^{48}Ti^+$, $^{48}Ca^+$, $^{36}Ar^{12}C^+$
$^{33}S^{16}O^+$	0.75	$^{49}Ti^+$, $^{32}S^{16}O^+H^+$, $^{32}S^{17}O^+$
$^{34}S^{16}O^+$	4.20	$^{50}Ti^+$, $^{50}Cr^+$, $^{50}V^+$, $^{38}Ar^{12}C^+$, $^{36}Ar^{14}N^+$, $^{32}S^{18}O^+$, $^{33}S^{17}O^+$

実験

使用機器と測定条件

すべての測定は、標準のガラス製同軸ネブライザ、X レンズ、ペルチェ冷却式ダブルパススコット型スプレーチャンバ、および標準のニッケル製インタフェースコーンを搭載した Agilent 8800 トリプル四重極 ICP-MS を用いて実施しました。測定全体にわたって、標準の内径 (ID) 2.5 mm インジェクタ付き一体型石英製トーチを使用しました。表 2 に示されている操作パラメータは、S の分析では一般的な値です。ただし、ネブライザガスの流量を比較的 low にすることにより、S の感度を減衰させ、すべての測定値が検出器のパルスカウント値の範囲内に収まるようにしました。

表 2. 8800 ICP-QQQ の使用条件

パラメータ	設定
RF 出力 (W)	1550
ネブライザタイプ	MicroMist
ネブライザガス流量 (L/min)	0.25
希釈ガス流量 (L/min)	0.85
O_2 セルガス流量 (mL/min)	0.35
データ取り込み	32 から 48 にシフト
イオンペアの m/z	34 から 50 にシフト

8800 ICP-QQQ は、タンデム質量分析計の構造を有しており、2つの四重極マスフィルタ (Q1 および Q2) を、オクタポールリアクションシステム (ORS³) コリジョン/リアクションセルの両側に設置されています。MS/MS モードでは、Q1 はマスフィルタとして、目的イオンだけをセルに導入して他のイオンは導入しないようにコントロールします。Q1 では、プラズマイオン、マトリックスイオン、およびすべての非対象化合物イオンが除去されるため、ORS³ での反応プロセスが正確にコントロールされて安定します。このため、複雑で、高マトリックスのサンプルでも精度の高い測定をすることが可能になると同時に、感度も極めて高くなります。ORS³ セルは、コリジョンガスモード (運動エネルギー弁別 (KED) や衝突誘起解離 (CID) により多原子イオンを排除する) や、反応ガスモード (干渉物や対象物イオンを選択的に反応させ干渉物をなくす方法)、もしくは両方を組み合わせて加圧することができます。

この研究では、セルガスとして酸素を使用し、8800 ICP-QQQ を MS/MS マスシフトモードで操作しました。Q1 を m/z 32 ($^{32}\text{S}^+$) および 34 ($^{34}\text{S}^+$) に設定し、対象とするプリカーサイオンがセルに進入して O_2 と反応し、 $\text{M}+16$ において SO^+ プロダクトイオンを生成できるようにしました。また、Q2 を m/z 48 および 50 に設定し、それぞれのプロダクトイオン $^{32}\text{S}^{16}\text{O}^+$ および $^{34}\text{S}^{16}\text{O}^+$ を測定しました。図 1 では、例として ^{32}S を使用し、オンマスオーバーラップとプロダクトイオンオーバーラップの両方を回避するための MS/MS マスシフトモードの原理について説明しています。

MS/MS モードでは、対象とするプロダクトイオン上で、同位体によるオーバーラップは発生しません。これには、次の 2 つの理由があります。a) 常に 1 つの S 同位体イオンのみがセルに進入することを許可されており、その他の S 同位体はプロダクトイオン信号には寄与しないため (例えば、 $^{32}\text{S}^{18}\text{O}^+$ は、 $^{34}\text{S}^{16}\text{O}^+$ プロダクトイオン上でオーバーラップできません)、そして b) 監視しているのは $+^{16}\text{O}$ 原子付加反応のみであり、Q1 と Q2 の間で固定された $+16$ amu 質量差を生じさせているため、です。つまり、その他の酸素同位体による反応は寄与しないということです。これらの不要な反応パスウェイは両方ともに、ICP-MS システムで MS/MS 機能を使用しない、 O_2 マスシフトモードを用いた際には実際に信号に寄与することができます。

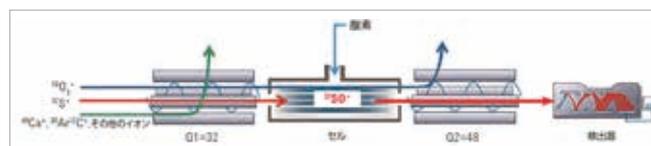


図 1. 8800 ICP-QQQ での MS/MS モード動作の原理を示す概略図。オフマスイオン (質量が m/z 32 以外のイオン。つまり、 $^{48}\text{Ca}^+$ 、 $^{36}\text{Ar}^{12}\text{C}^+$ 、その他すべてのイオン) は Q1 で除去され、コリジョン/リアクションセルへは進入できません。セルに進入できるのは、 $^{32}\text{S}^+$ とオンマス干渉物 (つまり、 $^{16}\text{O}_2^+$) のみであり、 $^{32}\text{S}^+$ のみがセルガス (この場合、 O_2) と反応して、プロダクトイオン SO^+ を生成します。二原子酸素イオン ($^{16}\text{O}_2^+$) は、 $^{32}\text{S}^+$ と一緒にセルに進入しますが、測定可能な速度では O_2 とは反応しません (運動学的に非常に低速である)。Q2 を質量 48 に設定すると、 $^{16}\text{O}_2^+$ は反応せずに m/z 32 のままで除去され、 m/z 48 において、 $^{32}\text{S}^+$ を $^{32}\text{S}^{16}\text{O}^+$ として干渉を受けずに測定することができます。

同位体希釈

単純な同位体希釈メソッドでは、未知量の S を含むサンプルは、最初は主要 ^{32}S 同位体 (94.93 % 同位体比) で構成されており、このサンプルに ^{34}S を含む既知量の認定濃度同位体標準溶液を添加します。これから生成された量の溶液を分析し、 ^{34}S の ^{32}S に対する比率を測定します。この測定比率と既知量の ^{34}S により、 ^{32}S の量を計算することができ、最終的に元のサンプル内の S の総濃度を求めることができます (天然同位体存在比が基準)。ただし、この研究で使用した $^{34}\text{SO}_4^{2-}$ 添加溶液は ^{34}S 硫黄の粉末で酸化された状態で作成されたため、添加物内に存在する ^{34}S の正確な濃度を測定することはできませんでした。したがって、この研究では、ダブル IDMS として知られている高精度技術は、方程式 1 で表す必要があります。 $\text{H}_2^{34}\text{SO}_4$ 溶液内の ^{34}S の濃度は、参照標準として天然同位体存在比の硫黄を含む SO_4 米国国立標準技術研究所 (NIST) 認定溶液を用いた逆 IDMS 法により測定しました。ダブル IDMS は、ICP-MS により ^{32}S と ^{34}S の間で測定された感度差も平衡させます。つまり、自動的に質量バイアス補正が適用されるということです。IDMS と 8800 ICP-QQQ を用いたその他の研究については、参考文献 4 と 5 を参照してください。

方程式 1 この研究で用いたダブル IDMS 方程式

$$w_x = w_z \cdot \frac{m_y \cdot m_z}{m_x \cdot m_{y'}} \cdot \frac{R_y - R_{xy}}{R_{xy} - R_x} \cdot \frac{R_{zy} - R_z}{R_y - R_{zy}}$$

- x はサンプルを示します
- y と y' は $^{34}\text{SO}_4$ 添加溶液を示します
- z は NIST SO_4 標準溶液を示します
- w_x はサンプル内の硫黄質量分率 ($\mu\text{g/g}$) です
- w_z は NIST SO_4 標準溶液内の硫黄質量分率 ($\mu\text{g/g}$) です
- m_i はサンプル、標準、または添加溶液の質量です
- R_i は ICP-QQQ により測定した、無添加溶液および添加溶液内の $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ 比率です
- R_x はサンプル溶液内で測定した $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ 比率です
- R_y は添加溶液内で測定した $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ 比率です
- R_z は SO_4 標準溶液内で測定した $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ 比率です
- m_x に m_y を添加して、比率 R_{xy} を測定しています
- m_z に $m_{y'}$ を添加して、比率 R_{zy} を測定しています

サンプル前処理

3 種類の溶液は、高周波分解法で前処理しました。最初に、約 50 μg の硫黄を含んでいると推定される量のサンプル (BSA、トラスツズマブ溶液または人体内免疫グロブリン混合物) を重量測定し、使い捨てガラスチューブに入れました。50 μg の ^{34}S ($\text{H}_2^{34}\text{SO}_4$ として) を追加し、さらに 2 mL の 69 % HNO_3 、0.5 mL の 37 % HCl 、および 1 mL の 30 % H_2O_2 を追加しました。高周波分解プログラムの終了後、分解物を移動して H_2O により 50 mL に希釈しました。溶液内の S の濃度は約 1 ppm です。

次に、ダブル IDMS 測定用の標準溶液を調整しました。50 μg の 1000 mg/L 硫黄 ICP-MS 標準 (天然同位体存在比) を質量測定して別のガラスチューブに入れ、その後上で説明した同じ手順に従いました。

最後に、サンプルブランクを調整し、医薬品が非タンパク質性硫黄により汚染されていないかどうかを確認しました。サンプル溶液を 3 kDa 分子量カットオフ膜でろ過しました。そして、サンプルの質量と同量のろ液を質量測定して使い捨てガラスチューブに入れ、サンプルの場合と同じサンプル前処理手順に従いました。

結果と考察

メソッドの検証

メソッドをテストするためのモデル化合物として BSA を選択しました。使用した標準物質 (SRM) は NIST 927e ウシ血清アルブミン (7 % 溶液) で、 $67.38 \pm 1.38 \text{ g/L}$ ($\pm 2.0 \%$) の S を含んでいます。

検証の一部として、数種類の別の重量 (表 3 に示すレベルに従って) の BSA SRM を分解して測定しました。各溶液を ICP-QQQ によって分析し、上で説明した IDMS メソッドを用いて硫黄濃度を測定しました。結果を表 3 に示していますが、いずれも非常に高い真度と精度を実現しており、回収率はほぼ 100 % で RSD は 0.35 % 未満でした。データをプロットしてみると (図 2)、分析メソッドの直線性が非常に高い値であることがわかります ($R = 0.99998$)。

表 3. NIST 927e BSA SRM 溶液の数種類のサンプル分解物の分析

NIST 927e BSA 溶液の 実際の重量 (mg)	BSA の公称質量 (mg、おおよその量)	硫黄 (μg 、おおよその量)	硫黄 ($\mu\text{g/g}$ 、おおよその量)	平均回収率 (%)	RSD (%)	n
26.05; 24.67; 23.37	1.6	30	0.6	101.29	0.34	3
30.93; 32.09; 31.34	2.1	40	0.8	101.30	0.21	3
40.33; 40.19; 39.72; 39.60; 40.01; 40.30	2.6	50	1.0	101.26	0.22	6
47.71; 48.30; 48.12	3.2	60	1.2	101.17	0.13	3
55.56; 55.72; 56.03	3.7	70	1.4	101.17	0.12	3

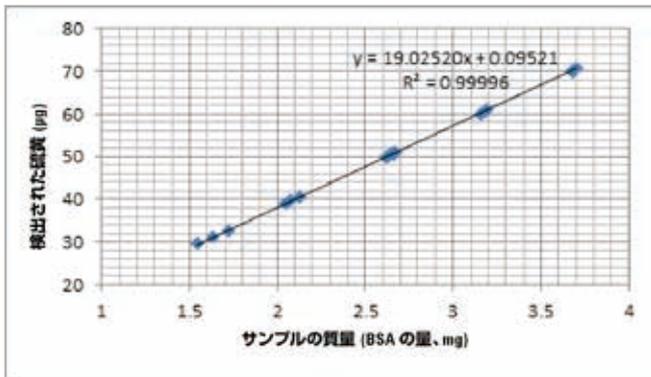


図 2. メソッドの直線性を示すデータのプロット。個別の点は、各レベルにおける別のサンプル前処理結果を示しており、それぞれわずかに異なる量の BSA が含まれています。

サンプル希釈

分解効率に対してサンプル希釈が与える影響についてテストするために、分解前に、可変容量の水 (0.9 ~ 5 mL) を一定容量の BSA 溶液 (40 mg) と $^{34}\text{S}\text{O}_4$ 、さらに一定容量の分解試薬 (2 mL HNO_3 、0.5 mL HCl 、1 mL H_2O_2) に対して追加しました。硫黄濃度の回収率の結果を表 4 に示していますが、いずれも非常に高い真度と精度を示しており、平均回収率は 100 % 台で RSD は 0.35 % 未満でした。

表 4. 今回のメソッドでのサンプル希釈の影響

BSA 溶液 (mg)	H ₂ O (mL)	平均回収率 (%)	RSD (%) (n = 3)
40	0.9	100.51	0.32
40	1.4	100.92	0.34
40	2.0	100.59	0.18
40	2.5	100.64	0.07
40	3	100.32	0.14
40	4	100.89	0.15
40	5	100.77	0.18

マトリックス効果

マトリックス効果については、通常は、タンパク質または抗体を含む医薬品が製剤緩衝液内に存在しているため、これらが次の一部または組み合わせで含まれていると仮定して調査しました。つまり、0.9 % NaCl、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、10 % スクロース、0.1 % ポリソルベート 80、15 mg/mL グリシン、15 mg/mL ヒスチジン、および最悪のケースのシナリオとして、これらすべての混合物です。以前のテスト結果と合わせて見てみると、今回は表 5 に示すように同じ容量の BSA に数種類の製剤原材料が添加されており、これらを 8800 ICP-QQQ により分解および分析しました。結果 (表 5) からは、明確なマトリックス効果は認められませんでした。これは、平均硫黄回収率がほぼ 100 % で RSD が 0.65 % 未満であることからわかります。

表 5. マトリックス効果のテスト

マトリックス	平均回収率 (%)	% RSD (n = 3)
0.9 % NaCl	100.27	0.05
PBS	100.24	0.36
10 % スクロース	100.16	0.61
0.1 % PS-80	100.26	0.57
15 mg/mL グリシン	99.61	0.37
15 mg/mL ヒスチジン	100.76	0.23
上のすべて	100.33	0.21

非タンパク質性硫黄: 硫酸

NIST BSA 927e 溶液に SO_4 を添加しました (~ 5 % の BSA 硫黄)。この溶液の一部を 3 KDa 分子量カットオフ膜でろ過し、存在する可能性のある低分子質量硫黄を含む汚染物を分離しました。添加溶液内の補正後の BSA 回収率は 99.6 % でした (表 6)。

表 6. 硫酸の回収率

サンプル	硫黄測定値 (μg/g)
A: 未添加 BSA 溶液	36.50
B: 添加 BSA 溶液	38.81
C: ろ過後の溶液	2.44
B-C (計算後)	36.37

非タンパク質性硫黄: メチオニン

NIST BSA 927e および人体内免疫グロブリン (IgG) の溶液にメチオニンを追加しました。次に、溶液をろ過し、元の溶液内とろ液内のメチオニンを測定しました。表 7 の結果が示すように、ろ液内のメチオニンは非常に高い回収率を示しており、それぞれの場合で 99.1 および 99.5 % でした。この結果から明らかにわかることは、存在する可能性のある低分子質量硫黄を含む分子の汚染物は、ろ過により選択的に除去できているということです。

表 7. メチオニンの回収率

	NIST BSA 溶液	IgG 溶液
メチオニン追加量 (mM)	2.05	2.05
ろ液内のメチオニン量 (mM)	2.03	2.04
回収率 (%)	99.1	99.5

溶液の安定性

標準、サンプル、およびブランクの各溶液を、分解および希釈した後、清潔なポリプロピレンチューブ内に保管し、連続した7日間で安定性についてテストしました。別の日数で測定した $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ 比率も、わずかな変化 (7日間で1%) しか示しておらず、これによりすべての溶液は、最低7日間は安定していることがわかります。

中間生成物の精度

メソッドの堅牢性をテストするために、別の日に別の分析者により、外部精度テストを実施しました。日1では、最初の分析者 (分析者1) が、NIST BSA 927e (67.38 mg/mL) と人体内 IgG の同じ溶液について、6回の独立した測定 (それぞれ別の重量) を実施しました。別の日に、2番目の分析者 (分析者2) が、同じ6回の独立した前処理と測定を実施しました。表8に示すように、外部精度は非常に高い結果を示しており、12回のBSAとIgGの前処理に対して、それぞれRSDが0.6%および0.7%という値になっています。

表8. メソッドの精度

サンプル	分析者1		分析者2		総 RSD (%) n = 12
	平均	% RSD (n = 6)	平均	% RSD (n = 6)	
NIST BSA (mg/mL)	67.28	0.41	67.50	0.52	0.6
IgG (mgS/g)	8.39	0.13	8.33	0.19	0.7

トラスツズマブ溶液

トラスツズマブは、人体の上皮成長因子受容体2 (HER2/neu 受容体) に干渉するモノクローナル抗体です。この抗体は、いくつかの形体の乳癌や胃癌で観察されるような、HER2 タンパク質を過剰に生成してしまう癌細胞の成長をコントロールするのに広く使用されています。表9に示すように、トラスツズマブ溶液内の硫黄の測定濃度値は、予測値と良好に一致していました。

表9. トラスツズマブ溶液

	予測濃度値	濃度測定値	RSD (%) (n = 3)	回収率 (%)
硫黄	21 mg/mL	20.53 mg/g	0.02	97.8

結論

Agilent 8800 ICP-QQQ を MS/MS モードで使用することにより、複数の硫黄同位体に対して、高い感度と効果的な干渉の減少が観察され、抗体など生体分子内の硫黄の IDMS による精度の高い測定が実施できるようになりました。高精度 IDMS メソッドは $^{34}\text{S}/^{32}\text{S}$ 比率の測定に基づいており、分析対象イオンを O_2 と反応させ、同位体固有の SO^+ プロダクトイオンを $M + 16$ amu で測定することにより実現しています。このメソッドでは、非常に一般的な試薬と標準が必要になるだけであり、次に示すメリットが実現されることがわかりました。

- 高感度: 必要になるのは、低濃度の分析対象タンパク質のみ
- 良好な再現性: RSD < 1 %
- 非常に高い精度: < 2 % バイアス
- マトリックスの耐性: 結果は、さまざまな種類および組み合わせの製剤緩衝液が存在する場合で一貫性を保持
- 高い適応性: 硫黄を含むタンパク質またはペプチド、さらに存在する可能性のある硫黄を含むその他の微小な分子の分析に対して同じメソッドが使用可能
- 高速: すべての結果は、ルーチン使用のラボ作業において半日以内に取得

ID-ICP-QQQ メソッドは、化合物固有の標準溶液は必要とせず、純粋なタンパク質や抗体などの生体分子の正確で精密な定量分析において、極めて高い性能を示しました。

謝辞

Quality Assistance S.A. は、欧州を代表する受託研究機関 (CRO) であり、医薬品業界での革新的な人体用医薬品の開発と市場化に向けて、EMA および FDA 規制で必要なすべての分析サービスを提供しています。詳細については、www.quality-assistance.com をご覧になるか、または Philippe De Raeve (philippe.deraeve@quality-assistance.be) にご連絡ください。



参考文献

1. Yasumi Anan, Yoshiko Hatakeyama, Maki Tokumoto and Yasumitsu Ogra, 「トリプル四重極 ICP-MS を用いたラット血清中のセレンノプロテインの分析」 5991-2750JAJP (2013)
2. Wind M, Wegener A, Eisenmenger A, Keller R, Lehmann WD, (2003) *Angewandte Chemie International* 42:3425-3427
3. Zhang H, Yan W, Aebersold R, (2004) *Current Opinions Chem.Biol.*8 (1) 66-75
4. Naoki Sugiyama, The accurate measurement of selenium in twelve diverse reference materials using on-line isotope dilution with the 8800 Triple Quadrupole ICP-MS in MS/MS mode. Agilent publication 5991-0259EN (2012)
5. Lieve Balcaen, Frank Vanhaecke, Glenn Woods, Martín Resano, 「同位体希釈法トリプル四重極 ICP-MS (ID-ICP-MS) を用いた、バイオディーゼルの硫黄の精密定量」、Agilent publication 5991-2337JAJP (2013)

www.agilent.com/chem/jp

本資料掲載の製品は、すべて研究用です。診断目的ではご利用になれません。

記載の情報は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2015

Published September 7 2015

5991-6118JAJP



Agilent Technologies