

卓上型NMRがリアルタイム反応モニタリングへの道を切り開く

核磁気共鳴(NMR)分光法は、化合物の同定、構造解析、定量化のために化学、生化学、材料科学で広く使用されている強力な分析技術です。これは、原子核と磁場およびラジオ波との間の相互作用に依存しています。

さらに、分子内の化学的環境、結合、および結合の様子に関する貴重な情報を提供します。いずれの場合も、NMRは他のさまざまな分光技術に比べて大きな利点があり、非破壊であり、本質的に定量的であり、専用の参照/校正試料を必要としません。¹

高磁場NMR

NMR分光法について考えるとき、ほとんどの人は、超伝導磁石を使用して非常に強い磁場(通常は9テスラ以上)を生成する、いわゆる高磁場NMRを思い浮かべます。これにより、感度と分解能が向上し、シャープで明確なピークを持つクリーンなスペクトルが得られ、解釈がしやすくなります。

高磁場NMRは、タンパク質や核酸のような高分子を詳細に分析するバイオ医薬品開発²などの分野では、高い磁場強度により高い分解能と感度が得られるため、不可欠なものとなっています。

例えば、高分解能は、パルス配列、同位体標識戦略、競合実験の開発の進歩と相まって、高分子量タンパク質標的の研究を支え、ハイスループットを促進し、評価可能な結合親和性の範囲を拡大し、創薬可能なタンパク質標的に対する潜在的な治療薬の同定と特性評価のためのNMRの有用性を向上させたと研究者は報告しています。³

しかし、高磁場装置は、購入、運転、保守に法外な費用がかかる場合があります。専門のNMR技術者が操作する必要があります。これらの機器は、大量のスペースを必要とし、制御された取り扱いを必要とするため(液体ヘリウムと窒素を使用しているため)、ほとんどの場合、別の施設に設置されます。

ベンチトップ革命

その結果、特に予算が限られている小規模な研究機関や研究室では、高磁場NMRへのアクセスが制限されていました。NMRの分析上の利点は、産業界や研究に携わる科学者の幅広い層に利益をもたらす可能性があります。最近までこれは不可能でした。

コンパクトな永久低磁場磁石を使用して必要な磁場を生成する「第1世代」の卓上型NMR装置が、多くの場合、高磁場NMRの実行可能な代替手段として提案されました。しかし、使用した永久磁石の均質性は、十分な分解能で一貫したスペクトルを生成するには十分ではありませんでした。近年、技術と製造の発展により性能が向上し、卓上型NMR装置は高磁場システムに代わる有力な選択肢となっています。

これらの改良された機器は、ますます幅広い重要なアプリケーションの開発を推進しています。小型化、極低温液体の必要性の排除、サンプルの精密検査の大幅な削減により、研究機関や研究室はNMR分光法をラボベンチに直接持ち込むことが可能になりました。⁴

ベンチトップシステムは、専門家の意見がなくても操作できるようになり、「必要な分子を生成できたか」などの重要な質問に瞬時に答えることができます。さらに、卓上型NMRは、反応モニタリング、バイオメディカル⁵、ポイントオブケアの臨床診断シナリオなどで使用するための技術を開放します。⁶

溶媒抑制の解決

サンプルは溶液中で測定され、通常の溶媒のNMRシグナルは分析したい化合物のシグナルよりも桁違いに大きいので、標準的な手順では、溶媒シグナルを除去し、目的のピークを観察するために、サンプルを重水素化溶媒に溶解する必要があります。

さらに、重水素化溶媒は、高磁場分光計において2番目の非常に重要な機能を有します。重水素の信号は、磁石によって生成された磁場のドリフトを追跡して補正するために使用されます。磁場をロックすることで、測定に必要な高い磁場安定性を実現します。

実際には、通常の溶媒を重水素化溶媒に置き換えることは、各サンプルを測定する前に、要求が厳しく時間のかかるサンプルのフォローアップを行う必要があることを意味します。

対照的に、Magritek Spinsolve分光計のロックシステムは、磁石に恒久的に取り付けられたキャピラリーサンプルを使用します。このようにして、磁場をロックするための重水素化溶媒の必要性が排除され、反応器から直接抽出されたサンプルをサンプル前処理なしで分析できます。ただし、これらのサンプルはシグナルの大きいプロトン化溶媒に溶解するため、試験中の化合物のスペクトルが不明瞭になる可能性があります。

これを克服するために、PRESATやWETなどの溶媒抑制法が開発されましたが、これらは磁石の均質性が高い場合にのみ機能します。これらの測定に必要な高い抑制効率を実現するためMagritek社はSpinsolve ULTRAシステムを開発しました。Spinsolve ULTRAは、超高磁場均質性を達成し、溶媒抑制と組み合わせることで、プロトン化溶媒にmM以下で溶解した化合物を、あたかも重水素化当量に溶解したかのように測定することができます。

SpinsolveとWET抑制の威力

最近のMagritekの研究⁷では、Spinsolve 80 ULTRAをWET(T1効果による水抑制強化)溶媒抑制法と併用した場合に達成される性能の向上が実証されました。この研究では、分析対象物のアセチルサリチル酸、フタル酸ジエチル、クロトン酸エチルをそれぞれ、プロトン化した状態で一般的な有機溶媒に溶解しました。目的の分析対象物とプロトン化溶媒の濃度差があるため、フルスケールでプロットすると溶媒のピークのみが見えました(図1を参照)。

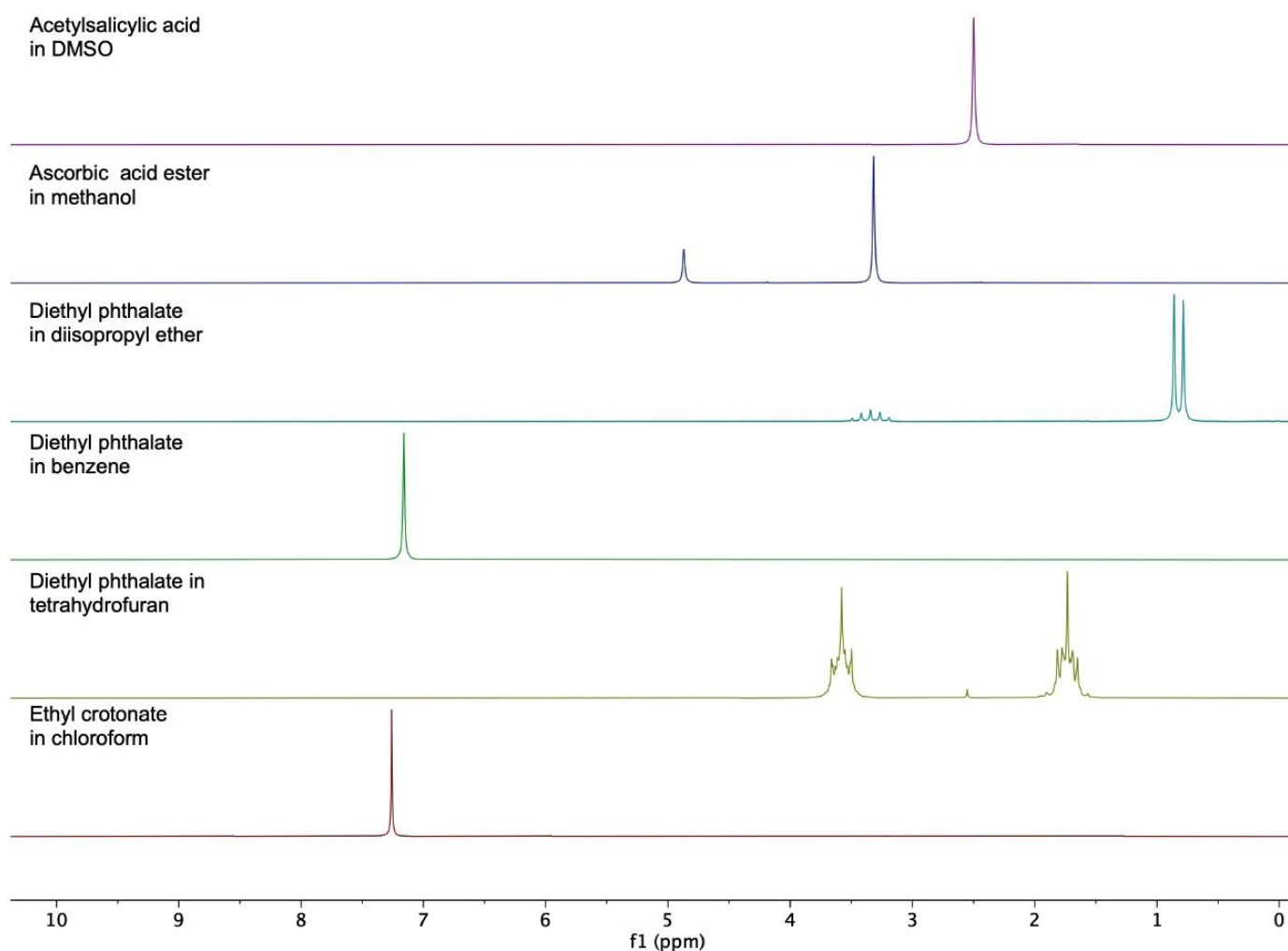


図1:一般的なプロトン化有機溶媒中の分析種の1D ^1H NMRの積み上げプロット(16スキャン、10秒繰り返し、90 pa)。

一例として、図 2 と 3 は、テトラヒドロフランに溶解したフタル酸ジエチルのスペクトルを示しており、カルテットは **4.25 ppm** で、トリプレットは **1.27 ppm** で見えます。標準的な ^1H スペクトル(赤色)では、フタル酸エステルのプロトンはテトラヒドロフランシグナルの下に埋もれています。**80倍ズーム(図2)**と**160倍ズーム(図3)**の両方に示されているように ^{13}C デカップリングを伴うWET溶媒抑制法 (青色)では、テトラヒドロフランのシグナルが減衰し、フタル酸ジエチルシグナルがベースライン分離されます。ジメチルスルホキシド、エタノール、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、クロロホルム中の残りの分析対象物でも同様の減衰が達成されました。

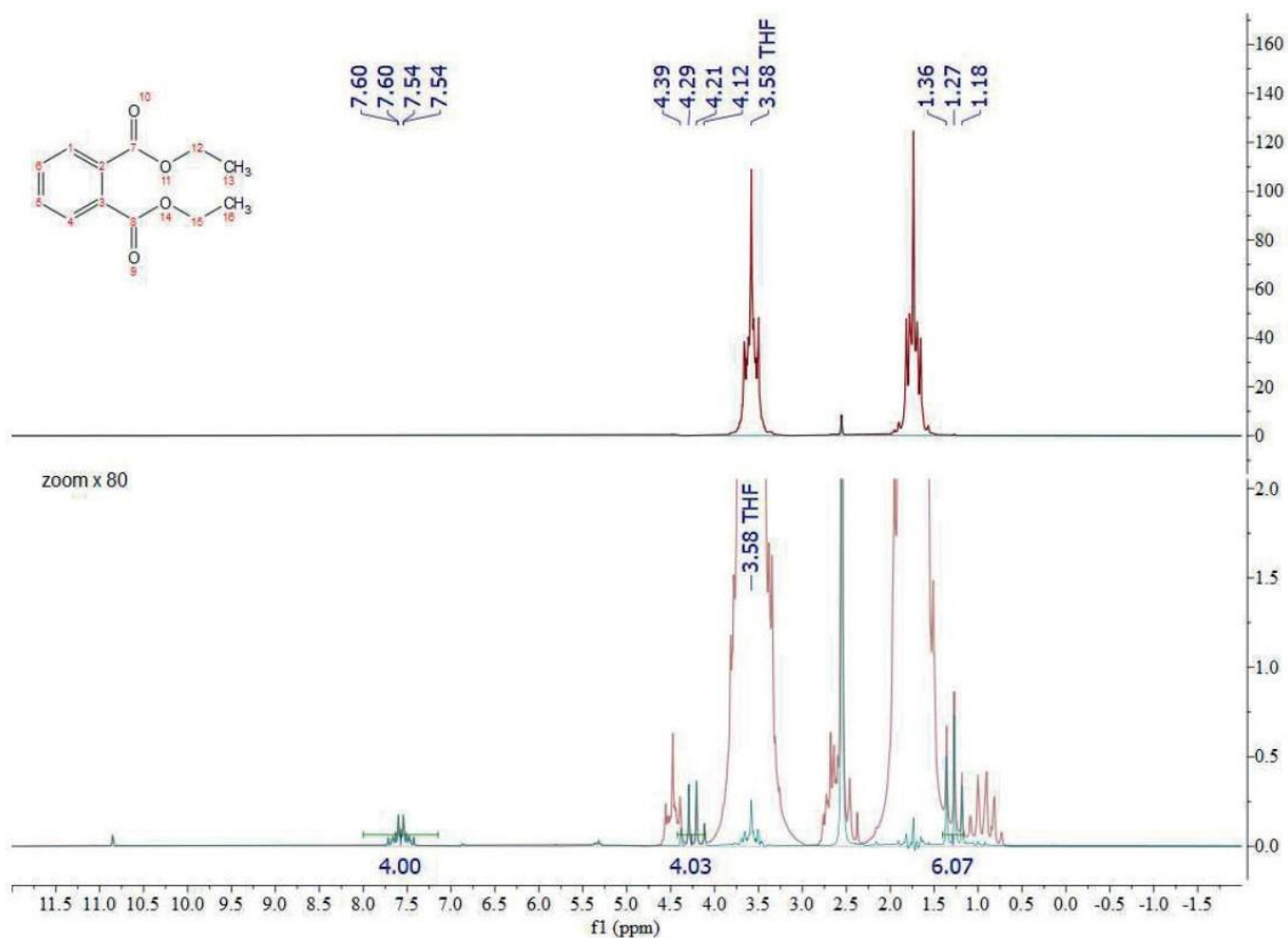


図2:THF含有20 mMのフタル酸ジエチルの標準的な1D ^1H NMRスペクトル(赤色)と、 ^{13}C デカップリングを伴うWET溶媒抑制NMRシーケンスで収集した1Dスペクトル(青色)の比較。

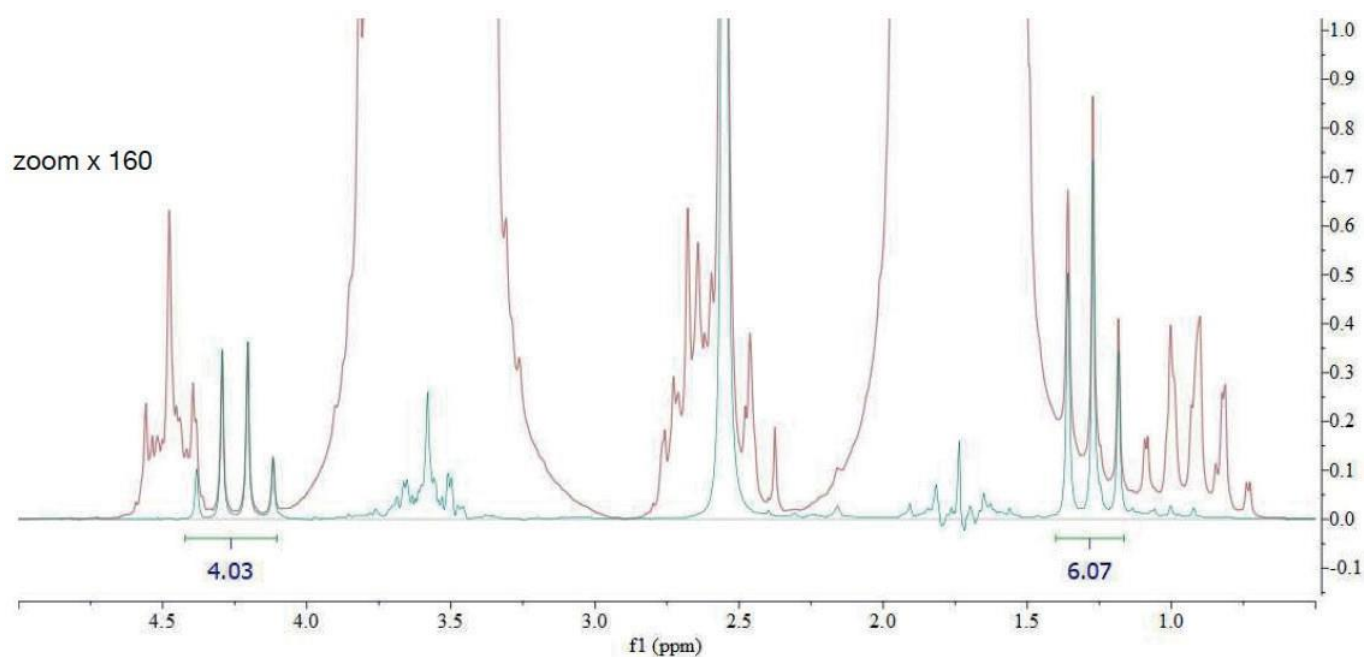


図3:THF含有20 mMのフタル酸ジエチルの標準的な1D ^1H NMRスペクトル(赤色)と、 ^{13}C デカップリングを伴う1D ^1H WET溶媒抑制プロトコルで収集したスペクトルの拡大比較。

この例は、Spinsolve 80 ULTRAを使用した場合のカーボンデカップリングの存在下でのWET抑制の強力な効果を明確に示しています。MagritekのSpinsolve ULTRA磁石の優れた均質性は、抑制方法の性能を向上させます。その結果、サプレッション後のプロトン化溶媒の残留シグナルは、高磁場NMRで使用される重水素化溶媒中の残留プロトンの非常に小さなシグナルに匹敵します。これにより、研究者は通常の溶媒を重水素化溶媒に置き換えるために面倒なサンプル処理を行う必要がなくなり、分析プロセスが簡素化され、スピードアップします。また、品質管理プロセスの一環として、オンラインまたは合成のさまざまな段階での化学反応のモニタリングにも有利です。

リアルタイムの品質管理

卓上型NMRは、溶媒サプレッションと組み合わせることでより強力になりつつあり、バッチフローシステムと連続フローシステムの両方で反応をモニタリングするための貴重な分析ツールであることが証明されています。⁸リアルタイムで非破壊的な性質により、反応条件の効率的な最適化、プロセス制御の改善、有機合成法の迅速な開発が可能になります。また、反応速度論や熱力学に関する貴重な情報も提供できます。反応速度と平衡定数を測定することで、研究者は反応メカニズムをより深く理解し、反応条件と触媒の選択について十分な情報に基づいた決定を下すことができます。

バッチ反応

新しい反応や分子の観察や特性評価は、これまでセレンディピティ(偶然の観察)に頼っていましたが、ほとんどの有機合成はターゲット指向でした。⁹これにより、意思決定アルゴリズムとオンライン分析を使用して試行錯誤しながら化学探査を自動化する「クローズドループ」アプローチを使用する方法が増加しています。

クローズドループフレームワークには、分析を実行する化学ロボット、データ解釈のためのプログラム、反応結果を入力パラメータとプロセスパラメータにリンクし、次の反応に適切なパラメータを提案するアルゴリズムの3つのコンポーネントが必要です(図4を参照)。自律的な反応性第一発見を可能にするには、分析アプローチと反応性検出アルゴリズムの両方が汎用的で堅牢でなければなりません。卓上型NMRシステムの速度と小型化は、特に大型の装置で必要とされる高価で時間のかかる分析とは対照的に、このin situ()モニタリングを容易にしています。

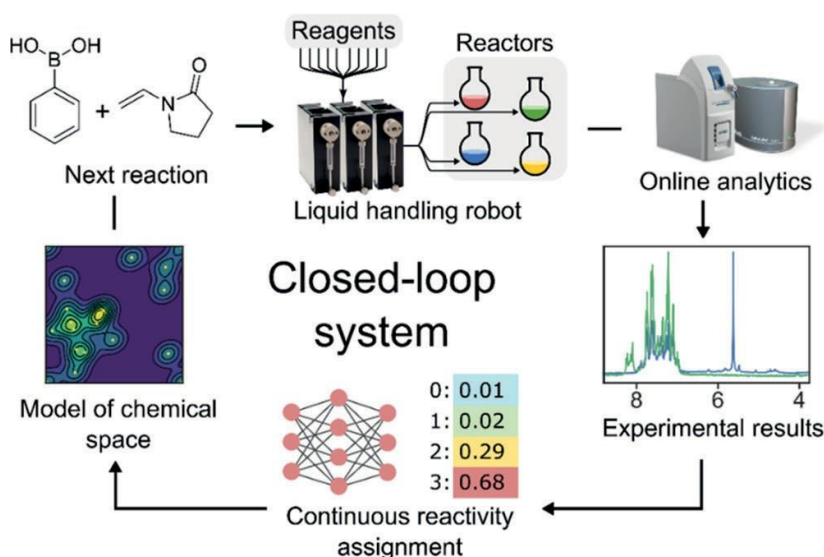
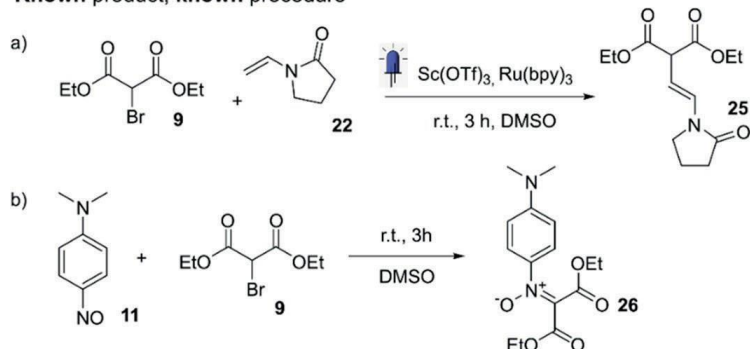


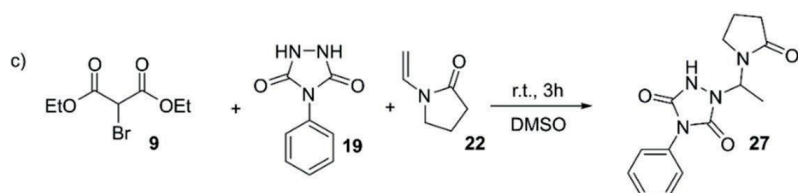
図4:化学宇宙探査のためのクローズドループフレームワーク。リキッドハンドリングロボットが実験を行い、NMRと質量分析(MS)のスペクトルを収集します。これらのデータは、反応性を評価するために処理され、次に実施される実験を定式化するために照会される化学空間のモデルが作成されます¹⁰

2021年、グラスゴー大学の研究チームは、試薬の正体を知らなくてもオンライン分析のデータを処理し、反応性を評価できるニューラルネットワークモデルを組み込みながら、分子構造と反応性の一般的な関連性を学習して化学空間をナビゲートできるロボット化学発見システム(**Chemputer**)を発表しました。彼らは、**Magritek Spinsolve 60**を使用して**NMR**スペクトルを記録しました。

Known product, known procedure



Unknown product, known procedure



Unknown product, unknown procedure

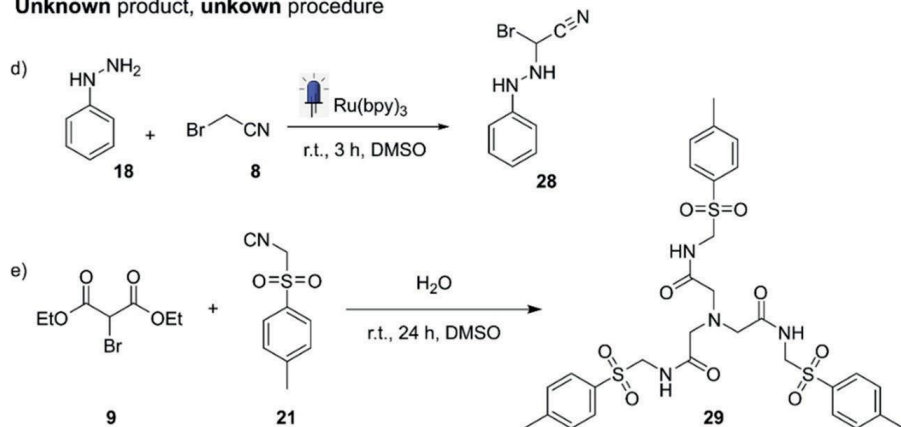


図5: 高い反応性を示す5つの反応が発見され、特徴付けられました。Spinsolveで取得したデータに基づいて、研究者らは反応プールから5つの組み合わせを選択し、2つの新規生成物を発見しました(dおよびeを参照)。このことは、NMRによる普遍的な反応性検出が、未知の化学空間における新しい反応の発見や、クローズドループでの自律的な発見に大きく貢献できることを示唆しています。チームは現在、Spinsolveを新しい「Chemputer」の重要なコンポーネントとして統合しています。

連続フロー

また、卓上型NMR分光法は、連続フローシステムにおける反応パラメータのオンラインリアルタイムモニタリングを可能にし、従来のバッチプロトコルやオフライン分析に比べて多くの利点を提供します。実際、連続フローリアクターと卓上型NMR分光法の相乗効果により、化学合成と分析が一変しました。¹¹ 非破壊的および定量的な洞察を提供する卓上型NMRと連続フロー反応器(正確な反応パラメータ制御、安全性の向上、効率の向上などの利点がある)を組み合わせることで、反応パラメータのリアルタイムモニタリングと変更が可能になります。

具体的には、NMRプローブをフローシステムに直接組み込むことで、反応の進行状況を監視し、反応条件をリアルタイムで制御できるため、温度、流量、反応物濃度などの主要な反応パラメータを迅速かつ自動的に最適化できます。これにより、収率と選択性が向上し、ワークフローが合理化され、より効率的な反応スケールアップが可能になります。また、連続フローとオンラインNMRの組み合わせにより、必要な溶媒の量が減り、骨の折れるサンプル前処理やオフライン分析が不要になるため、無駄を最小限に抑えることができます。¹²

より迅速な反応最適化

NMRによるオンラインモニタリングは、溶媒サプレッション法の高い性能が成功に左右されます。Magritekの科学者は、フローリアクターの出口にSpinsolve 80 ULTRAを組み込みました。この場合、シンナミルアルコールの水素化を最大化するために、反応パラメータ(圧力、温度、反応混合物の流量、H₂当量)を最適化しました。メタノール中のシンナミルアルコールの反応混合物を2分ごとにモニターし、メタノールシグナルを3.3 ppmと4.9 ppmで抑制するようにWETシーケンスを設定しました(図6)。上記の研究では、炭素デカップリングによる信号取得を行い、炭素サテライトをスペクトルから排除しました。測定は連続フロー条件下で行いました。

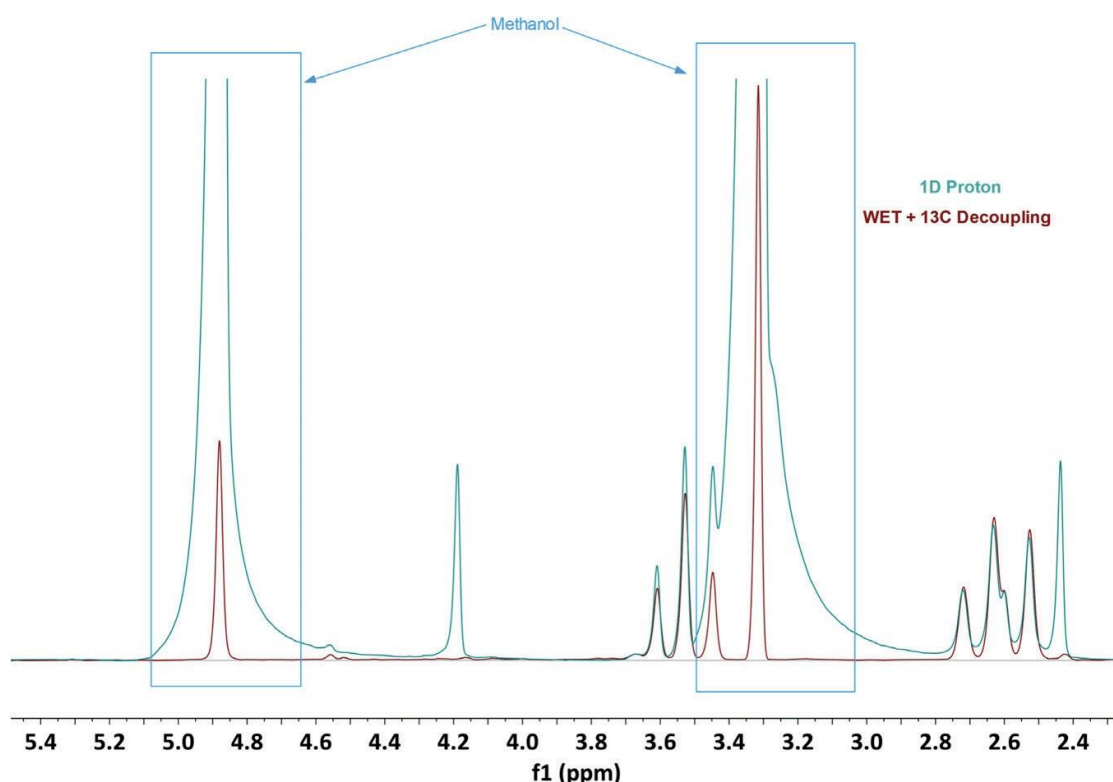


図6: 標準パルスおよび取り込みシーケンス(青)とカーボンデカップリングシーケンス(赤)によるWETサプレッションで取得した生成物のスペクトルの比較。測定は、液体流量1mL/minの連続流条件下で行いました。

図6は、標準パルスおよび取り込みシーケンスで取得したスペクトル(青)と、カーボンデカップリングによるWETサプレッションで取得したスペクトル(赤)を比較したものです。前者の方法では、メタノールシグナルが分析対象物のシグナルを不明瞭にします。図7は、シンナミルアルコールの二重結合還元の最適化実行中に、炭素デカップリングを伴うWET配列を使用して取得したスペクトルのサブセットを示しています。これは、圧力と温度が上昇すると、生成物の信号が増加し、出発物質が減少することを示しています。図8では、図7のマークされた領域が時間に対してプロットされ、曲線の各点がスタックプロットのスペクトルに対応しています。ここでは、各定常状態フェーズで収集された点の曲線と最小散乱の間に優れた一致があり、定量化方法の堅牢性と精度を示していることがわかります。

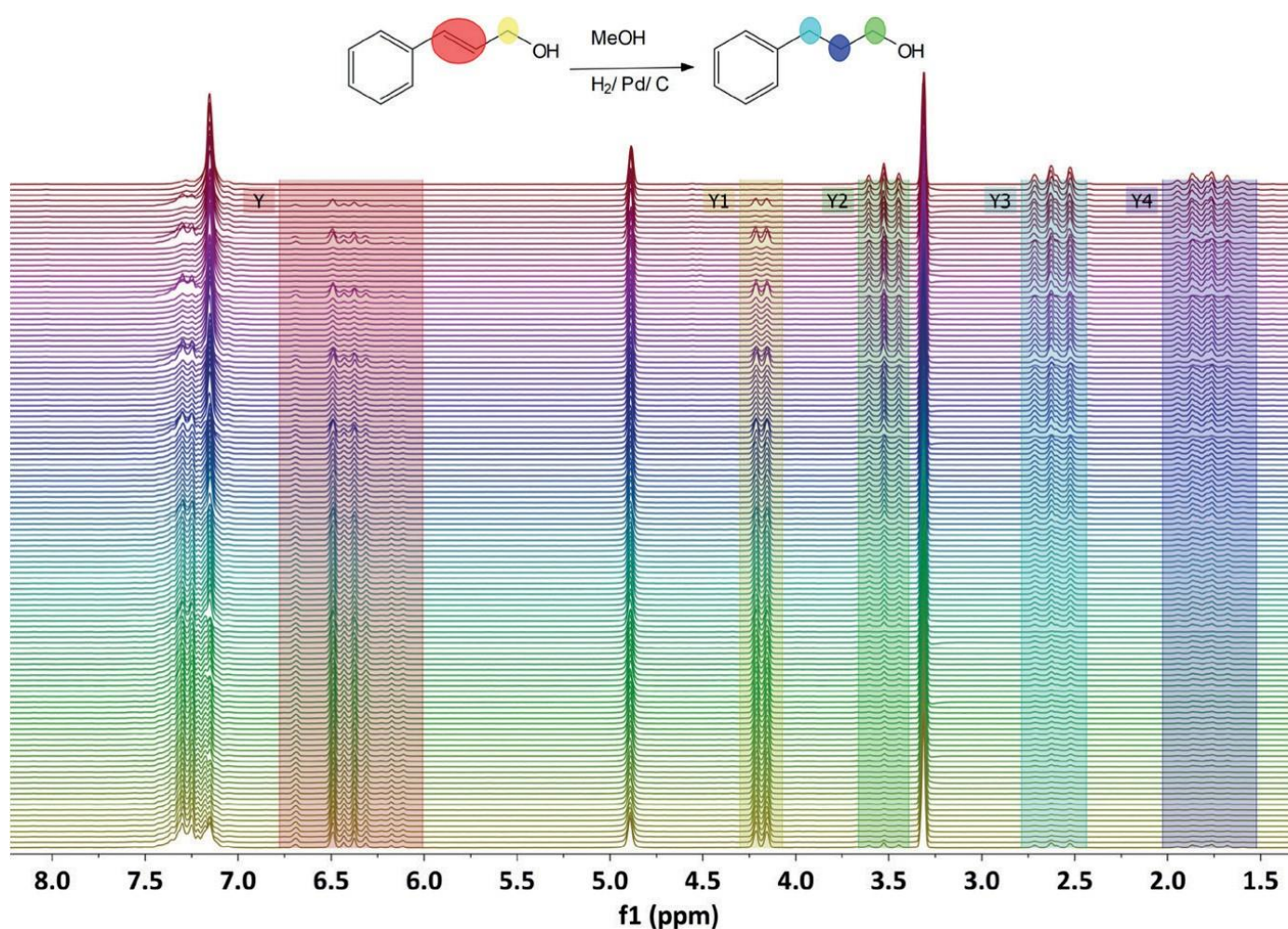


図7: シンナミルアルコールの二重結合還元の最適化実行中にSpinsolve RMXソフトウェアで取得したスペクトル。データは、メタノールのシグナルを 3.3 ppm および 4.9 ppm で抑制するように設定された WET シーケンスで収集しました。炭素サテライトを除去するために、炭素デカップリングの存在下で信号を取得しました。

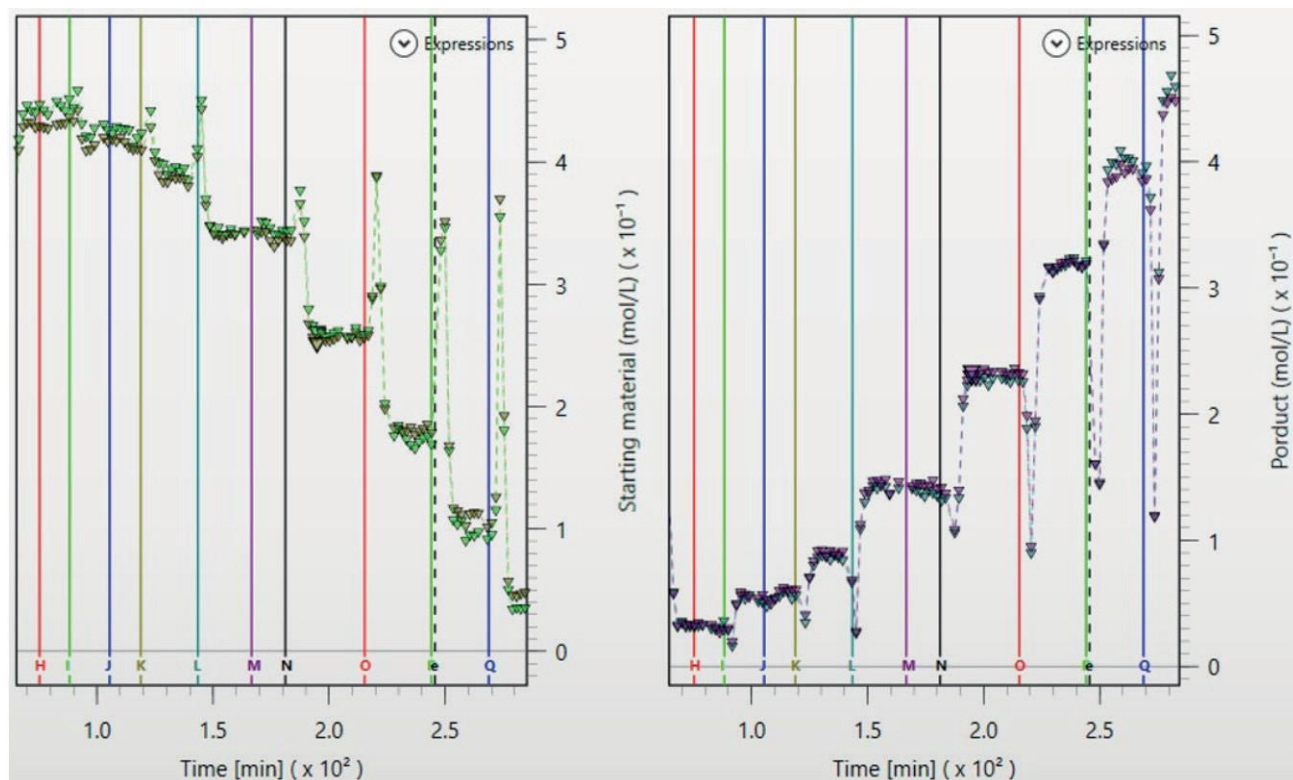


図8:出発物質(左)と生成物(右)の濃度プロットがSpinsolve反応モニタリングソフトウェア(RMX)にリアルタイムで表示されているスクリーンショット。各プロットの異なる曲線は、出発物質と生成物の両方に利用可能な異なる化学基のシグナルを使用して計算された濃度に対応しています。これらの値は非常によく一致しており、NMR応答がいかに直線的であることを示しています。

この研究は、オンラインNMR分光計と連続フローリアクターを組み合わせることの有効性と、化学者にとっての価値を実証しています。新しい反応条件の挿入後、定常状態は15分以内に達成され、1日で30種類以上のパラメータの組み合わせを分析できるため、最適化プロセスが大幅に改善され、時間とコストを節約できます。

自律反応:化学合成のモニタリング

Spinsolveは、自律的な自己最適化フローリアクターの開発におけるリアルタイムプロセス分析にも使用されています。ここでは、3つの重要な論文を出版年代順に取り上げます。

1つ目は、2021年¹³に発表されたドイツと英国の研究者の共同研究で、オンラインNMRを自動化学合成装置(CSM)に統合する研究について説明しています。前述のように、チームはこのシステムを「Chemputer」と名付けました。ユニバーサルプログラミング言語を使用した低分子合成が可能で、反応の自動分析と調整をその場で行うことができます。

この「概念実証」研究では、グリニャール反応は、合成との関連性と固体を含む困難な分析条件のために、選択された経路でした。

オンラインまたはインラインの光学分光法や振動分光法は、産業界や一部の自動化プラットフォームで確立されていますが、UV/Vis、IR、ラマン分光法とは対照的に、NMRが選ばれました。卓上型NMRシステムが提供する分析手法としては以下が挙げられます。

- 信頼性が高く、事前の校正なしで簡単にアクセスできる相対的な定量結果
- 測定されたシグナルと濃度の間のマトリックスに依存しない直線性
- 他の技術ではしばしば見られる、プロセスストリーム中の固体粒子による結果の悪化がない事

要約すると、著者らは、定性的および定量的なリアルタイムNMRデータが利用可能になったことで、単純なフィードバック制御の適用が可能になったと結論付けました。ハードコードされた待ち時間の代わりに測定された電流種比を使用して合成経路を制御し(合成プラットフォームの生産性を潜在的に向上させる)、合成全体を通してNMRスペクトルの測定と評価を成功裏に実行しました。

2022年、グラーツ大学のKappeグループは、医薬品有効成分であるエダラボンの合成のためのクロードループアプリケーションにおいて、分光法とケモメトリックスモデリングを組み合わせる使用することの潜在的な利点を調査した論文を発表しました。

著者らが強調しているように、PAT(プロセス分析技術)を使用した化学組成の出力は、分析上の大きな課題を提起し、クロマトグラフィー法は高いレベルの精度を提供することができますが、時間がかかり、1回の測定しか提供できないため、サンプルが不均一な場合はエラーが発生します。対照的に、分光法は、ケモメトリックスモデリングと組み合わせると、より短い測定時間でより正確な定量化を提供します。

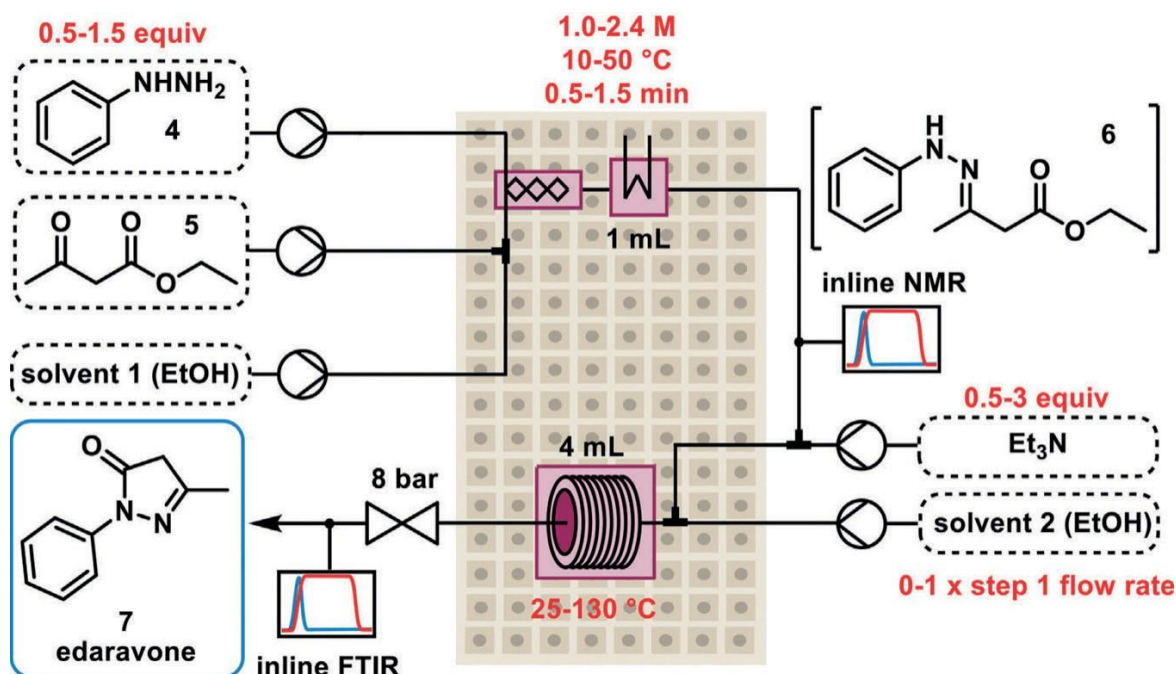


図9:ヒドラジン4とケトエステル5の縮合によるエダラボン7の合成と、それに続くイミン中間体6の環化反応の簡略化された反応スキーム。最適化可能な変数の上限と下限は赤で表示されます。

この研究では、反応結果をタイムリーかつ効率的に解析するために、ラピッドフローNMRとフーリエ変換赤外(FTIR)をケモメトリックスモデリングと併用し、7つの変数からなる2段階の最適化問題(イミンの形成と環化 - 図9を参照)に適用しました。その結果、Magritek Spinsolve ULTRAは反応条件のリアルタイム評価と最適化を可能にし、短時間で最適な反応パラメータを見つける自己最適化アプローチの有効性を実証しました。

最近、アムステルダム大学の3番目の研究チームであるNoël Groupは、RoboChemとして知られるソフトウェアおよびハードウェアプラットフォームが、スケーラブルなフローベースのアーキテクチャで光化学プロセスの最適な条件を繰り返し決定する方法を説明する画期的な論文をScience¹⁴に発表しました。

光触媒は、光を利用して化学反応を起こします。これらは、製薬、農薬、材料科学など、幅広い用途や産業で重要ですが、これらの技術の最適化、複製、拡張には課題が残っています。光の吸収の不均一性や実験のばらつきなどの実用的な考慮事項だけでなく、反応メカニズムの理解が不十分な場合やさまざまな変数間の複雑な相互作用などの化学的側面も重要です。

Noël Groupは、リキッドハンドラー、シリンジポンプ、調整可能な連続フローフォトリアクター、費用対効果の高いモノのインターネットデバイス、インラインNMRシステム(Magritek Spinsolve ULTRA)など、いくつかの主要コンポーネントを組み立てました(図10)。このプラットフォームは、すぐに利用できるハードウェア、カスタマイズされたソフトウェア、Bayesian最適化(BO)アルゴリズムを統合することで、自律的に動作し、離散変数と連続変数の両方を含む選択されたパラメータ空間を探索するハンズフリーで安全なソリューションを提供します。

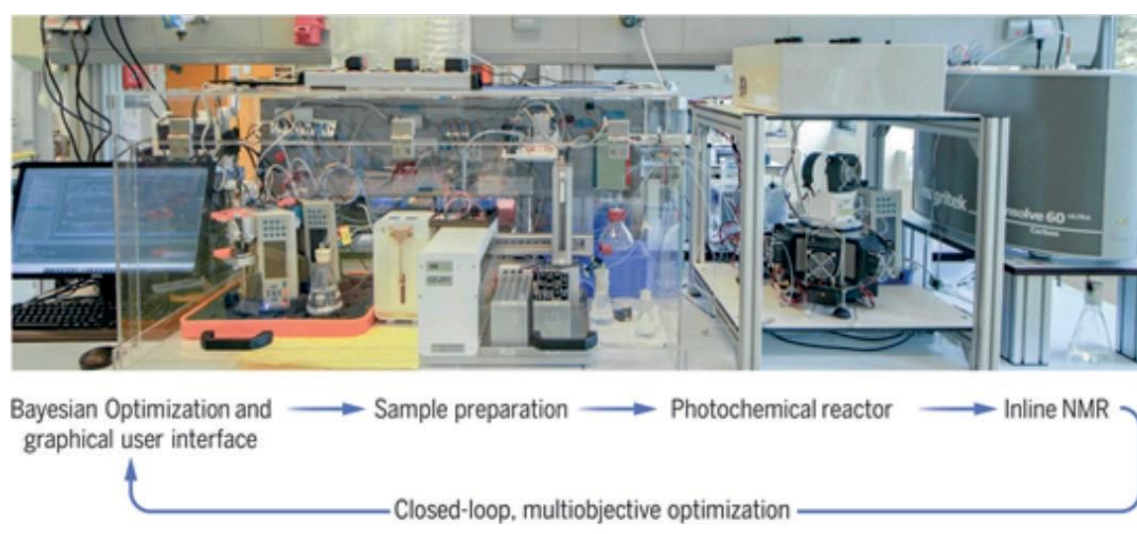


図10:RoboChem:光触媒変換の自己最適化、強化、スケールアップのためのベンチトップロボットプラットフォーム

著者の作業仮説は、化学者が単一の条件セットを開発および定義し、それらを実験全体に広く適用するという一般的な慣行は、RoboChemによって個々の反応から導き出された条件によって改善される可能性があるというものでした。確かに、これは彼らが見つけたものでした。Science誌の論文には、詳細な説明、方法論、結果が含まれていますが、要約すると、水素原子移動光触媒、光酸化還元触媒、金属光触媒など、光触媒のさまざまな側面を網羅する19の多様な分子のセットで、このプラットフォームは、文献で報告されている収量に匹敵するか、大幅に上回っています。

結論

MagritekのSpinsolve ULTRAテクノロジーは、NMR分光法の利用しやすさに大きく貢献し、さまざまな分野の化学者や研究者がより速く、より正確な結果を得るのに役立っています。

NMR分光法は、分子の組成、構造、ダイナミクスを研究するための強力な分析技術ですが、従来のNMRシステムは、多くの場合、大規模で高価であり、操作には専門的なトレーニングが必要です。対照的に、コンパクトな卓上型NMR分光計であるSpinsolve ULTRAは、これまでNMR技術にアクセスできなかったラボにNMRの利点をもたらします。

Spinsolve ULTRAは、設置面積が小さく、携帯性があり、設置が簡単なため、専用のラボスペースやコストのかかる改造を必要とせずに、あらゆるラボ環境に簡単に配置できます。これにより、遠隔地での反応モニタリングや、食品・飲料や医薬品などの産業におけるオンサイト品質管理などのアプリケーションでの使用にも最適です。これまでにない均質性を提供する高性能磁石は、非常に小さな化学シフトも検出して区別できるため、低分子有機分子の分析や複雑なサンプル中の不純物の定量など、幅広いアプリケーションに適しています。

Spinsolve ULTRAのユーザーフレンドリーなインターフェースにより、装置の操作が簡素化され、**NMR**に関する広範な専門知識の必要性が減り、より幅広い研究者が利用できるようになります。この使いやすさにより、ユーザーは貴重な**NMR**データを迅速かつリアルタイムで取得し、解釈することができます。**Spinsolve ULTRA**の初期コストとメンテナンスコストは、従来の **NMR**分光計よりも大幅に低いいため、予算の少ない研究者でも**NMR**分光法を化学ワークフローに組み込むことができ、実験の質と堅牢性を向上させることができます。

Magritekの**Spinsolve ULTRA**テクノロジーは、化学アプリケーションにおける**NMR**分光法のアクセシビリティに革命をもたらし、バッチ反応および連続フローシステムの開発を促進し、自律的な発見の推進に貢献しています。

NMR分光法をより開発発展させることで、**Magritek**社は、創薬化学、有機合成、ポリマー特性評価、低分子医薬品開発など、より幅広い科学分野で化学者や研究者が発見し、プロセスを改善できるよう支援しています。

参照

1. Emwas AHM. The strengths and weaknesses of NMR spectroscopy and mass spectrometry with particular focus on metabolomics research. *Metabolomics*. 2015; 1277. DOI: 10.1007/978-1-4939-2377-9_13
2. Kiss R et al. What NMR can do in the biopharmaceutical industry. *J Pharm Biomed Anal*. 2017; 147, 367-377
3. Skinner AL & Laurence JS. High-field solution NMR spectroscopy as a tool for assessing protein interactions with small molecule ligands. *J Pharm Sci*. 2008; 97(11), 4670-4695. DOI: 10.1002/jps.21378
4. Blumich B. A briefcase full of NMR. *The Analytical Scientist*. 2015. Available at: <https://theanalyticalscientist.com/techniques-tools/a-briefcase-full-of-nmr>. Last accessed November 5, 2023
5. Alonso-Moreno P et al. Benchtop NMR-Based Metabolomics: First Steps for Biomedical Application. *Metabolites*. 2023; 29, 13 5): 614. DOI: 10.3390/metabo13050614
6. Percival BC et al. Low-field, benchtop NMR spectroscopy as a potential tool for point-of-care diagnostics of metabolic conditions. *High Throughput*. 2019; 8(1): 2. DOI: 10.3390/ht8010002
7. Magritek. Lifting the curtain of undesired solvent signals [application note]. Available at: <https://magritek.com/products/benchtop-nmr-spectrometer-spinsolve>. Last accessed: November 3, 2023
8. Knox ST et al. benchtop flow-NMR for rapid online monitoring of RAFT and free radical polymerization in batch and continuous reactors. *Polym Chem*. 2019; 35(10), 4774-4778. DOI: 10.1039/C9PY00982E
9. Burke MD & Lalic G. Teaching target-oriented and diversity-oriented organic synthesis at Harvard University. *Chem Biol*. 2002; 9, 535-541
10. Caramelli D et al. Discovering new chemistry with an autonomous robotic platform driven by a reactivity-seeking neural network. *ACS Cent Sci*. 2007; 7, 1821-1830. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00435
11. Giraudeau P & Felpin FX. Flow reactors integrated with in-line monitoring using benchtop NMR spectroscopy. *React Chem Eng*. 2018; 3, 399-413. DOI: 10.1039/C8RE00083B
12. Magritek. Coupling a Spinsolve NMR spectrometer to an H-Cube® Pro flow reactor for fast reaction optimization [application note]. Available at: <https://magritek.com/products/benchtop-nmr-spectrometer-spinsolve>. Last accessed: November 3, 2023
13. Bornemann-Pfeiffer M et al. Standardization and Control of Grignard Reactions in a Universal Chemical Synthesis Machine using online NMR.
14. Aidan Slattery et al., Automated self-optimization, intensification, and scale-up of photocatalysis in flow. *Science* 383, eadj1817(2024). DOI:10.1126/science.adj1817 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 23202-23206. DOI: 10.1002/anie.202106323

見積もり・デモのリクエスト・サンプルの測定については下記までお問い合わせください。

輸入発売元 株式会社朝日ラボ交易

販売店



〒650-0046神戸市中央区港島中町4-1-1
TEL 078-335-8613
FAX 078-335-8614
URL <https://www.asahilab.co.jp>
Email info@asahilab.co.jp