

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4709024号
(P4709024)

(45) 発行日 平成23年6月22日(2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日(2011.3.25)

(51) Int.Cl.

H01J 49/42 (2006.01)
G01N 27/62 (2006.01)

F 1

H01J 49/42
G01N 27/62
G01N 27/62
G01N 27/62V
L
G

請求項の数 10 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2006-27860 (P2006-27860)
 (22) 出願日 平成18年2月6日 (2006.2.6)
 (65) 公開番号 特開2007-207689 (P2007-207689A)
 (43) 公開日 平成19年8月16日 (2007.8.16)
 審査請求日 平成20年8月8日 (2008.8.8)

(73) 特許権者 501387839
 株式会社日立ハイテクノロジーズ
 東京都港区西新橋一丁目24番14号
 (74) 代理人 100100310
 弁理士 井上 学
 (72) 発明者 橋本 雄一郎
 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
 株式会社日立製作所中央研究所内
 (72) 発明者 長谷川 英樹
 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
 株式会社日立製作所中央研究所内
 (72) 発明者 馬場 崇
 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
 株式会社日立製作所中央研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】反応装置及び質量分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数のロッド電極を備え多重極電界を形成するリニアイオントラップと、
 該リニアイオントラップの軸方向に磁場を形成する手段と、
 該リニアイオントラップの軸方向に静電調和ポテンシャルを生成するための手段と、
 該リニアイオントラップの中心軸上に電子導入を行うための電子源を有し、
 該静電調和ポテンシャルの内部でイオンを軸方向に振動させることにより、特定イオンの選択又はイオンを解離することを特徴とする質量分析装置。

【請求項 2】

前記静電調和ポテンシャルを生成する手段は、前記ロッド電極間に備えられた羽根電極であることを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析装置。 10

【請求項 3】

前記羽根電極へ電圧を印加する手段を有し、前記羽電極への電圧を印加することにより軸方向の静電ポテンシャルを形成することを特徴とする請求項 2 に記載の質量分析装置。

【請求項 4】

前記リニアイオントラップの軸方向に補助交流電界を印加する手段を有し、特定質量数範囲のイオンをトラップ外部へと共に排出することを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析装置。

【請求項 5】

前記羽根電極間に交流電圧を印加する手段を有し、上記軸方向の補助交流電界を印加す

10

20

ること特徴とする請求項 4 に記載の質量分析装置。

【請求項 6】

前記リニアイオントラップの軸方向に補助交流電圧を印加する手段と前記リニアイオントラップにガスを供給する手段とを有し、特定質量数範囲のイオンの運動エネルギーを活性化し、ガスとの衝突により解離することを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析装置。

【請求項 7】

前記羽根電極間に交流電圧を印加する手段を有し、上記軸方向の補助交流電界を印加すること特徴とする請求項 6 に記載の質量分析装置。

【請求項 8】

複数のロッド電極を備え多重極電界を形成するリニアイオントラップと、
該リニアイオントラップの軸方向に磁場を形成する手段と、
該リニアイオントラップ軸方向に静電調和ポテンシャルを生成するための手段と、
該リニアイオントラップの中心軸上に電子導入を行うための電子源を有し、
該静電調和ポテンシャルの内部でイオンを軸方向に振動させることにより、特定イオンの選択又はイオンを解離することを特徴とする反応装置。

10

【請求項 9】

試料をイオン化するイオン源と、
前記イオン源の後段に配置され、複数のロッド電極を備え多重極電界を形成するリニアイオントラップと該リニアイオントラップの軸方向に磁場を形成する手段と該リニアイオントラップ軸方向に静電調和ポテンシャルを生成するための手段と該リニアイオントラップの中心軸上に電子導入を行うための電子源を有し、該静電調和ポテンシャルの内部でイオンを軸方向に振動させることにより特定イオンを選択又はイオンを解離する反応装置と

20

、
前記反応装置においてイオンを解離させることで生じたフラグメントイオンを検出する質量分析部と、を有することを特徴とする質量分析システム。

【請求項 10】

前記リニアイオントラップの軸方向に補助交流電圧を印加する手段と前記リニアイオントラップにガスを供給する手段とを有し、特定質量数範囲のイオンの運動エネルギーを活性化し、ガスとの衝突により解離することを特徴とする請求項 9 に記載の質量分析システム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、反応装置及び質量分析計に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテオーム解析、特に翻訳後修飾ペプチド解析などにおいては、電子捕獲解離 (Electron Capture Dissociation、ECD) は重要である。以後、従来ECDおよびECDと他の反応がどのような装置構成で行われていたかを説明する。

【0003】

40

非特許文献 1 に数Tesla以上の強磁場中へ1eV以下の低エネルギーイオンを入射することによりECDが行えることが記述されている。1 Tesla以上という強い磁場中では、周囲の静電場を適度に調整することによりイオンと電子を効率的にトラップすることができるため、ECD反応を進行することが可能である。

【0004】

非特許文献 2 は非特許文献 1 と同様に 1 Tesla以上の強磁場中へ1eV以下の低エネルギーイオンを入射することによりECDを行っている。この後、特定のイオン以外のみを選択し、また選択された特定質量のイオンに対し、レーザー光を照射して多光子解離を行っている。また本実施例には示されていないが、ガスをパルス的に導入して衝突解離を行うことも原理的に可能である。

50

【0005】

特許文献1には、RFリニアトラップ中に、その軸方向に数100mTesla以下の弱い磁場を重畳する。イオンは、径方向はRFが創る電場ポテンシャル、軸方向は端電極が創る静電場ポテンシャルによりトラップされる。また、電子はリニアトラップ軸上に印加した磁場によりRF電場によるエネルギー付与が抑制されることが記載されている。

【0006】

非特許文献3には、特許文献1に記載されているRFリニアトラップにおいてECD、イオン選択、CID方法を行うことについての原理検討が示されている。イオン選択、CIDは通常のリニアトラップ同様、径方向のRF電場における共鳴条件、および境界条件を前提としている。

10

【0007】

特許文献2には、RFリニアトラップ中に、軸方向に静電的な調和ポテンシャルを形成して、特定質量のイオンを順次、トラップ外へと共鳴排出する方法が記載されている。

【0008】

【非特許文献1】Anal. Chem. 1999, 71, 4431-4436

【0009】

【非特許文献2】Anal. Chem. 2003, 75(13), 3256-3262

【非特許文献3】Proceedings of 53rd ASMS Conference and Allied Topics, WP08-135, 2005, San Antonio, Texas.

【特許文献1】特開2005-235412

20

【特許文献2】米国特許第5,783,824号

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0010】**

非特許文献1及び非特許文献2ではイオンの効率的なトラップのため、1Tesla以上（望ましくは2Tesla以上）の磁場を必要とする。このため、超伝導磁石を用いる必要があり、装置の大型化や維持費の増大が避けられない問題がある。

【0011】

特許文献1では、ECD反応前後のイオンの選択方法およびイオンの衝突解離方法については記載されていない。

30

【0012】

非特許文献3では、イオン選択、CID手法は径方向の共鳴および境界条件を用いており、軸方向の磁場印加により安定条件がスプリットするため正確なイオン選択およびCIDが行えないことが記載されている。

【0013】

特許文献2では、イオントラップにおけるイオン選択方法、イオンの衝突解離（CID）について記載されていない。

本発明の課題は、RFリニアトラップを用いてイオン選択、ECD、CIDをシーケンシャルに精度良く行うことである。

【課題を解決するための手段】

40

【0014】

本発明に係る反応装置及び質量分析装置は、複数のロッド電極を備え多重極電界を形成するイオントラップと、該イオントラップの軸方向に磁場を形成する手段と、該イオントラップ軸方向に静電調和ポテンシャルを生成するための手段と、該イオントラップの中心軸上に電子導入を行うための電子源を有することを特徴とする。

【発明の効果】**【0015】**

本発明の構成により、高精度なイオン選択、ECD、CIDを効率的に行うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【0016】

(実施例1)

図1は、本方式を適用したECD/CID反応を可能としたイオントラップ部（以下ECD/CIDトラップ）の構成図（断面図）である。なお、ECD/CIDトラップの典型的な測定シーケンスを図2に示す。各種イオン源より、イオンガイド、イオントラップおよびQマスフィルター等を経た後イオンは矢印101の方向にECD/CIDトラップへと導入される。プレフィラメント電極10、フィラメント11、インキャップ電極12を通過したイオンは、インキャップ電極12、ロッド電極14、エンドキャップ電極15、前後の羽根電極13で囲まれた領域にイオン導入される。フィラメント11およびイオンの溜め込まれる領域には10mTeslaから0.3Tesla程度の磁場が磁石20により印加されている。磁石20としては、フェライトやネオジウムのような永久磁石の他、電磁石を用いても良い。フィラメント11としてはタンゲステンなどの素材を用いる。太いものを使用するとイオン通過時にロスを生じるため0.03～0.3mm程度のワイヤを用いると良い。なお、電子源としてはフィラメントの他、電子を発生させるものであればよい。各ロッド電極14には一つおきに逆相のトラップRF電圧（周波数200～2MHz（典型的には0.5MHz）、振幅50V～500V）が印加される。また、トラップ内部にはガス導入配管42により、ヘリウム等の不活性ガスが導入される。ヘリウムであれば0.03～3Pa、アルゴン、窒素であれば、0.01～1Pa程度がフラグメントイオンの効率とイオン選択の分解能が両立するため好適な圧力である。イオン導入後、ECDのため電子が導入される。電子のエネルギーはフィラメント11のDC電位とロッド電極14のオフセット電位、前後の羽根電極13の電位差で0～数eV以内となるように調整する。低エネルギーの電子はトラップされたイオンと反応しフラグメントイオンを生成する。また、電子のエネルギーを調整して数eV以上の高エネルギーのイオンを照射することも可能である。この場合には正イオンに対してはHotECDなどの反応が、負イオンに対してはElectron detachment Dissociation(EDD)などの反応が進行し、フラグメントイオンを生成する。

【0017】

羽根電極13には後に述べる各測定シーケンスに応じて、ロッド電極14のオフセット電位に対し5～200V程度の静電圧31を印加する。これにより、中心軸上（z軸上）に図中0を極小点とした静電調和ポテンシャルを形成することが可能である。この軸上に形成された調和ポテンシャルの大きさをD₀、調和ポテンシャルの極小部から端部までの距離をaとすれば、調和ポテンシャルの極小部からの距離zにおける軸方向のポテンシャルは（数1）で近似される。

$$D(z) \approx D_0 \left(\frac{z}{a} \right)^2$$

(数1)

また、前後の羽根電極13aと13bの間には補助的交流電源で生成された交流電圧が印加される。この電圧の典型的な電圧振幅は0.5～20V、周波数は1～100kHz程度の單一周波数またはそれらを重畠した電圧が印加される。これら周波数の選択について下記説明する。z方向の運動方程式は（数2）で表記される。

$$m \frac{d^2 z}{dt^2} = -2eD_0 \frac{z}{a^2}$$

40

(数2)

mはイオンの分子量、eは電子素量。上記より、z方向の共鳴周波数fは（数3）で表記される。

$$f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{2eD_0}{ma^2}}$$

(数3)

例えばD = 40 V, a = 25 mmのとき、fは（数4）で表記される。

50

$$f = 5.6 \times 10^5 \times \frac{1}{\sqrt{M}}$$

Hz

(数4)

Mは質量電荷比。質量電荷比の平方根に反比例して減少する。補助交流電圧30を前後の羽根電極間(13a,13b間)に印加により、共鳴する質量電荷比のイオンは軸方向に振動させることが可能である。また、共鳴振動によりイオンはz方向に加速される。イオンの速度ベクトルを

 \vec{v}

10

とすると、磁場

 \vec{B}

中では、イオンは力

 \vec{F}

を受ける。

$$\vec{F} = e\vec{v} \times \vec{B} \approx e \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ v_z \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_z \end{pmatrix} = \vec{0}$$

20

(数5)

(数5)から、振動方向と磁場方向とが一致することにより、共鳴周波数は磁場の影響を受けないことが分かる。よって、磁場の影響なく(数3)により、特定のポテンシャルDにおいて、質量数と周波数は一義的に対応付けできる。

【0018】

特定のイオンを選択する方法として図2に示した補助交流電圧の周波数をスキャンして特定周波数のタイミングのみ振幅を下げる方法や、トラップに残留したいイオンの質量数に対応する特定周波数のみを差し引いた重畠波を合成して補助交流電圧として前後の羽根電極間に印加する方法などがある。いずれの方法でも、イオンは軸方向に振動するため(数5)に明らかなようにイオンは磁場の影響を受けずにイオン選択を行うことができる。補助交流電圧の周波数をスキャンする方法ではトラップ内でのイオン解離を避けるために、ポテンシャルDは30V以下に設定したほうが良い。

30

【0019】

次に衝突解離(CID)を行う。このときには、効率的な解離を進行させるためポテンシャルDは20V以上に設定したほうが良い。CID対象イオンに対応する周波数の補助交流電圧を前後の羽根電極間に印加する。CIDにおいても(数5)に示すように、補助交流周波数と質量とは磁場の影響なく一義的な関係になる。これにより、イオンはトラップ内のガスと衝突解離し、フラグメントイオンを生成する。なお、上記ではECD、選択、CIDの場合にのみ記述するが、これらの順番を様々に組み合わせることによりこれ以外の反応も行うことができる。なお、ロッド電極は本実施例では4本であるが6本、8本、10本、12本などであってもよい。ロッド本数が多いほど、トラップの軸付近でのRF電場勾配が小さくなるため電子の入射効率が高くなるメリットがある。ロッド電極の本数が6本以上の場合は非特許文献3の方法では質量選択やCIDは全く不可能であり、本方式でのみイオン選択、CIDが可能となる。

40

【0020】

その後、イオンをエンドキャップ電極15、イオンストップ電極16を通過して矢印102方向へ排出する。排出されたイオンは、その後イオントラップ、TOF、FTICRMSなどの質量分析部で検出される。

50

(実施例 2)

質量分析部としてTOFを用いた場合の実施例を図3に示す。エレクトロスプレーイオン源やマトリックス支援レーザーイオン源等のイオン源1により生成したイオンは細孔2を通り、第1差動排気室3へ導入される。第1差動排気室3はポンプにより排気され、100~1000Pa程度の圧力である。第1差動排気室3に導入されたイオンは細孔4を通り、第2差動排気室5に導入される。第2差動排気室5はポンプにより排気され、0.1~3Pa程度の圧力である。また、第2差動排気室5には複数のロッド電極にRF電圧を印加するイオンガイド6が設置されるのが一般的で、このイオンガイドとしては本実施例で図示した複数のロッド電極のほかに円筒電極を連ねた電極などを用いても良い。細孔7を通過したイオンはトラップ室8に設置されたプレトラップ9に導入される。プレトラップ9は、後部のECD/CIDトラップが動作中イオンをトラップしたり、また、補助交流電圧を一对のロッド電極間に印加したりすることにより特定のイオンのみを選択的にトラップすることも可能である。トラップ室はポンプにより排気され、 10^{-3} ~ 10^{-4} Pa程度である。プレトラップ9で選択的にトラップされたイオンは実施例1で説明したのと同様のECD/CIDトラップへと導入される。ECD/CIDトラップで実施例1と同様な操作が行われた後、イオンを排出する。ECD/CIDトラップから排出したイオンは、複数のロッド電極にRF電圧を印加するイオンガイド30によりイオン収束が行われる。効率的なイオン収束のために、イオンガイド部分にはガス導入配管42によりガスが供給され、0.1~1Pa程度に維持される。細孔31を通過したイオンはTOF室35に導入される。TOF室はポンプにより排気され、10~4Pa以下に維持される。加速電極32により直交方向に加速されたイオンはリフレクトロン33により曲げられ、MCPなどからなる検出器34で検出される。飛行時間から質量数が、信号強度からイオン強度が決定でき、質量スペクトルが得られる。実施例2において得られる質量スペクトルを示す。図4はニューロテンシン3価(p ELYENKPRRPYIL, ($M+3H$) $3+$, $m/z=558.3$)をECD/CIDトラップによりECDした直後にTOF部でイオン検出したときに得られる質量スペクトルである。ECDによるフラグメントイオンが検出される。なお、ECDによる解離部位を右上に示してある。本方式を用いることにより、効率的なECDが行えることがわかる。次に、ECD後のイオンに対し、ニューロテンシン2価($(M+3H)2+$, $m/z=837.5$)を選択した後にTOF部でイオン検出をしたときに得られる質量スペクトルを図5に示す。なお、イオン選択の補助交流電圧の条件は磁場の影響を受けることなく一義的に設定できるため、調整が容易である。図5に示すように、軸方向の静電場を用いることにより、トラップ外へ他のイオンが排除されてニューロテンシン2価が選択されていることが分かる。次に、選択されたイオンをトラップ内でCIDした後にTOF部でイオン検出をしたときに得られる質量スペクトルを図6に示す。なお、CIDによる解離部位を右上に示してある。CIDの補助交流電圧の条件は磁場の影響を受けることなく一義的に設定できるため、調整が容易である。図6に示すようにニューロテンシン2価イオンからCIDにより生成した、フラグメントイオンの検出が可能である。以上のように本発明のECD/CIDトラップは、磁場の影響なく精度の良いECD/CIDが可能であることを示した。一方、径方向の擬ポテンシャルを用いた従来方式では、イオン選択およびCIDの際、磁場の影響のため、本実施例の条件下では5~20T hの質量ずれの影響を受けると推定されため、上述したような正確なイオン選択、CIDは不可能である。

(実施例 3)

ECD/CIDトラップにおいて質量分離、および検出する場合の実施例を図7に示す。イオン源1からECD/CIDトラップにおける操作については、実施例2と同様であるので省略する。ECD/CIDトラップで反応後、補助交流周波数をスキャンして、質量数の異なるイオンを順次排出することができる。排出されたイオンはコンバージョンダイノード40により偏向された後、電子増倍管などの検出器41で検出される。補助交流電圧の周波数と排出質量数との間には(数3)で示す関係があるため、質量数が算出でき質量スペクトルに変換することができる。実施例3の構成では、実施例2の構成に比べ、質量分解能が劣る反面、装置コストを大幅に低減できるメリットがある。また、軸方向の静電ポテンシャルが変動する場合、また、静電ポテンシャルと補助交流周波数が同時に変動することにより、広

10

20

30

40

50

い質量範囲で良好な質量分解能を得ることが可能となる。

本発明の構成により、高精度なイオン選択、ECD、CIDを効率的に行うイオントラップを提供することできる。

【図面の簡単な説明】

(0 0 2 1)

【図1】本方式の実施例1。

【図2】本方式の実施例1の測定シーケンス。

【図3】本方式の実施例2。

【図4】本方式の効果の説明図。

【図5】本方式の効果の説明図。

【図6】本方式の効果の説明図

【図7】本方式の実施例3

【答】单方式の実施例⑤

【0033】

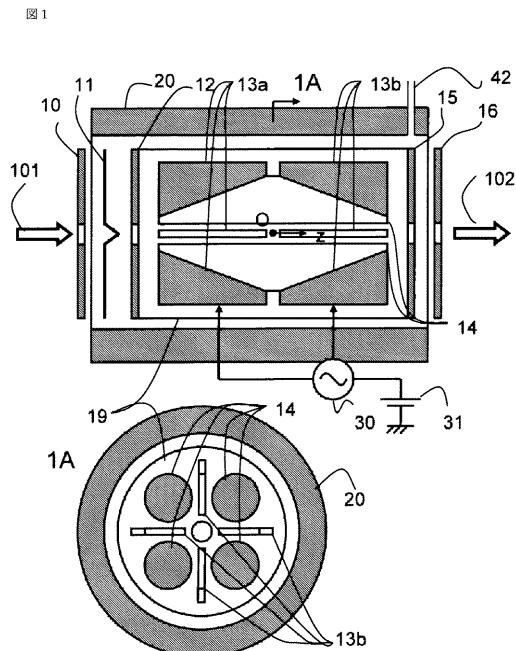
162

1 ... イオン源、2 ... 細孔、3 ... 第1差動排気部、4 ... 細孔、5 ... 第2差動排気部、6 ... イオンガイド、7 ... 細孔、8 ... トラップ室、9 ... プレトラップ、10 ... プレフィラメント電極、11 ... フィラメント(電子源)、12 ... インキャップ電極、13 ... 羽根電極、14 ... ロッド電極、15 ... エンドキャップ電極、16 ... イオンストップ電極、20 ... 磁石、30 ... イオンガイド、31 ... 細孔、32 ... 加速部電極、33 ... リフレクトロン電極、34 ... 検出器、35 ... TOF室、40 ... コンバージョンダイノード、41 ... 検出器、42 ... ガス導入配管、101 ... イオン導入方向、102 ... イオン排出方向。

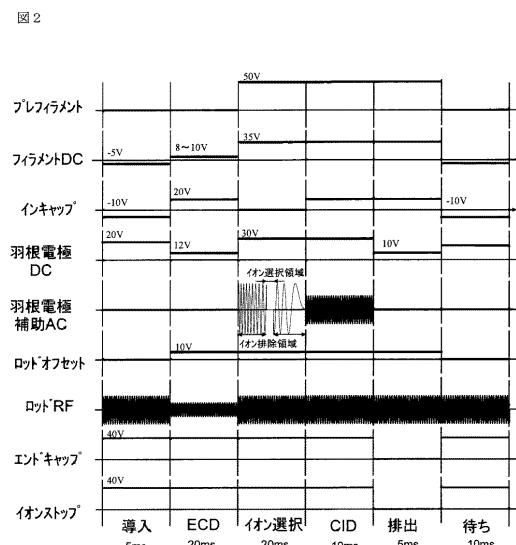
10

検出器、35...10F室、40...コンバージョンタイノート、41...検出器、42...カス導入配管、101...イオン導入方向、102...イオン排出方向。

【 図 1 】

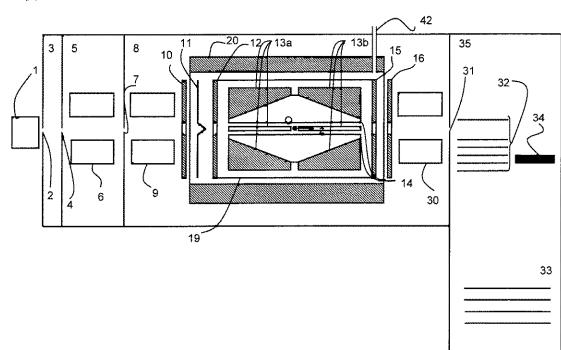


【 四 2 】



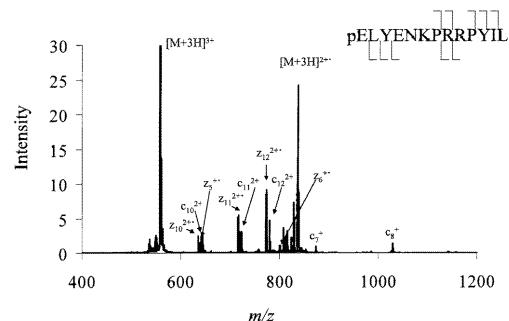
【図3】

図3



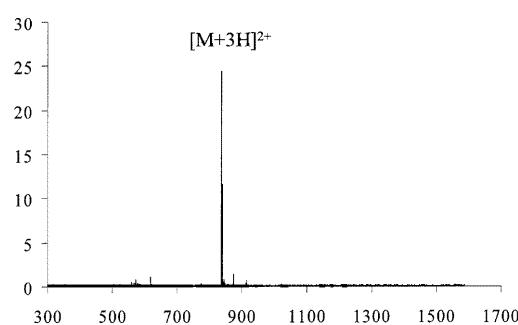
【図4】

図4



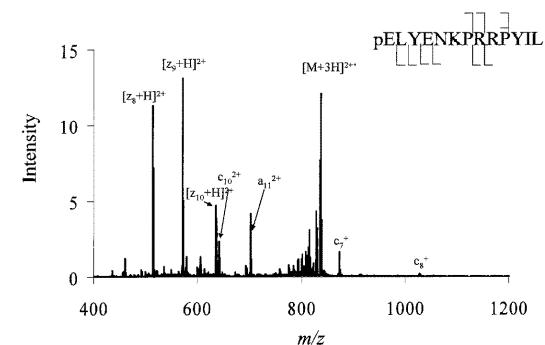
【図5】

図5



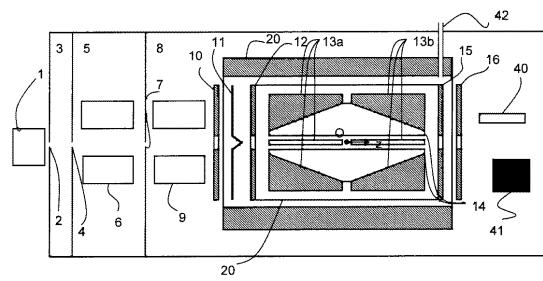
【図6】

図6



【図7】

図7



フロントページの続き

(72)発明者 和氣 泉

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

審査官 佐藤 仁美

(56)参考文献 特開平08-273588 (JP, A)

特開2005-235412 (JP, A)

特開2005-183022 (JP, A)

特開2005-353304 (JP, A)

特開平10-021871 (JP, A)

特開2001-159622 (JP, A)

特表2007-527002 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/60 - 27/70、27/92、

H01J 40/00 - 49/48