

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 8 月 9 日(09.08.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/104956 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/62 (2006.01) H01J 49/26 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/051861
- (22) 国際出願日: 2011 年 1 月 31 日(31.01.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社島津製作所 (Shimadzu Corporation) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山口 真一 (YAMAGUCHI, Shinichi) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人京都国際特許事務所 (Kyoto International Patent Law Office); 〒6008091 京都府京都市下京区東洞院通四条下ル元恵王子町 3 7 番地 豊元四条烏丸ビル Kyoto (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

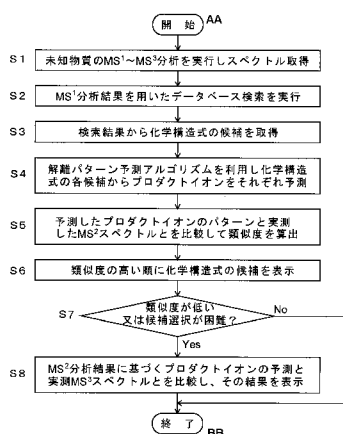
添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MASS ANALYZING METHOD AND DEVICE

(54) 発明の名称: 質量分析方法及び装置

[図2]



- AA Start
- S1 Execute MS¹ to MS³ analyses of an unknown material and obtain spectra
- S2 Search a database using the MS¹ analysis results
- S3 Obtain chemical structure formula candidates from the search results
- S4 Predict product ions from each of the chemical structure formula candidates, using a dissociation pattern prediction algorithm
- S5 Compare the patterns of the predicted product ions with the measured MS² spectrum and calculate the similarity
- S6 Display the chemical structure formula candidates in the order of similarity from the highest
- S7 Are the similarities low or is it difficult to select candidates?
- S8 Compare a product ion prediction based on the MS² analysis result with the measured MS³ spectrum and display the result
- BB End

(57) Abstract: Molecular weight is obtained from a mass spectrum measured on a target material, and chemical structure formula candidates corresponding to the molecular weight are extracted by searching a database (S2, S3). Using a dissociation pattern prediction algorithm, product ions produced by a dissociation operation are predicted for each of the chemical structure formula candidates (S4). The pattern of the predicted product ions and the measured MS² spectrum are compared and the similarity indicating a pattern consistency is calculated (S5). When there are a plurality of chemical structure formula candidates, the candidates are ranked according to the similarities thereof and displayed (S6). When low similarities are obtained in the above processing using the MS² analysis result, similar processing using MS³ analysis result is executed (S7, S8). This makes it possible that, based on the MSⁿ spectrum of an unknown material, the identification and structural analysis of the material are performed even when an MSⁿ spectrum database is not prepared.

(57) 要約: 目的物質に対する実測のマススペクトルから分子量を求め、データベース検索により分子量に対応した化学構造式の候補を抽出する (S2、S3)。解離パターン予測アルゴリズムを用い、化学構造式の候補毎に解離操作で生成されるプロダクトイオンを予測する (S4)。その予測されたプロダクトイオンのパターンと実測のMS²スペクトルとを比較し、パターンの一致性を示す類似度を算出する (S5)。化学構造式の候補が複数ある場合には、類似度に応じて候補を順位付けして表示する (S6)。MS²分析結果による上記処理で類似度が低い場合等には、MS³分析結果による同様の処理を実行する (S7、S8)。これにより、MSⁿスペクトルのデータベースが整備されていない場合でも、未知物質のMSⁿスペクトルに基づいて該物質の同定や構造解析を行うこ

とができる。

WO 2012/104956 A1

明 細 書

発明の名称： 質量分析方法及び装置

技術分野

[0001] 本発明は、 MS^n （ n は2以上の整数）分析可能な質量分析装置を用いて未知物質の同定や構造解析を行う質量分析方法及び装置に関する。

背景技術

[0002] イオントラップ型質量分析装置などを用いた質量分析においては MS/M
 S 分析（タンデム分析）という手法が知られている。一般的な MS/MS （
 $=MS^2$ ）分析では、まず分析対象物から目的とする特定の質量電荷比（ m/z ）
を有するイオンをプリカーサイオンとして選別し、その選別したイオンを
 CID （Collision Induced Dissociation：衝突誘起解離）によって解離させ
、1又は複数のプロダクトイオンを生成する。このときの解離の態様は元の
化合物の構造に依存する。そこで、解離によって生じたプロダクトイオンを
質量分析して MS^2 スペクトルを取得し、これを解析することにより目的とす
る化合物を同定したりその化学構造を把握したりすることができる。また、
1段階の CID 操作によって十分に小さな質量電荷比までイオンが解離しな
い場合には、 CID 操作を複数回繰り返し、最終的に生じたプロダクトイオ
ンを質量分析する MS^n 分析が行われることもある。

[0003] 特許文献1に記載の分子同定方法では、上述したような MS^n 分析により得
られたデータ（ MS^n スペクトルデータ）から未知の化合物を同定したりその
化学構造を推定したりする際に、スペクトルパターンや断片構造などを予め
登録しておいたデータベース（ライブラリとも呼ばれる）を参照するデー
タベース検索が利用されている。しかしながら、こうした方法を利用するた
めには MS^n スペクトルのデータベースが整備されている必要がある。

[0004] 近年、液体クロマトグラフ（ LC ）と MS^2 型（又は MS^n 型）質量分析装置
とを組み合わせた液体クロマトグラフ質量分析装置（ LC/MS ）が数多く
市販され、様々な分野で広く利用されるようになってきているが、こうした

装置ではMSⁿスペクトルのデータベースが十分に整備されているとは言い難い。その理由の一つは、LC/MSでは観測可能な分子種が非常に多く（数百万種）、こうした膨大な数の分子種の全てについて網羅的にMSⁿスペクトルデータベースを作成することが困難であるためである。また、LC/MSでは、同一物質であっても、LCの移動相の種類、イオン化法、イオン化条件、CID条件などの分析条件や装置構成によって解離の態様が変化し易く、MSⁿスペクトルのピークパターンに大きな差が生じることもデータベース化が困難な理由の一つである。

[0005] こうしたことから、特にMSⁿ型質量分析装置を用いたLC/MSでは、MSⁿスペクトルに対するデータベース検索を用いた物質の同定は困難であり、またそうした同定が可能な場合であっても同定可能な物質の種類はかなり限定される。そのため、LC/MSにおけるMSⁿ分析において、全く未知である物質の同定にはMSⁿスペクトルのデータベース検索は実質的に利用できないという問題があった。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：米国特許第7 1 9 7 4 0 2号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は上記課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、MSⁿスペクトルのデータベースが十分に整備されていない場合であってもMSⁿ分析により収集された質量分析データに基づいて物質の同定や構造解析を高い精度で行うことができる質量分析方法及び装置を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 上記課題を解決するために成された第1発明は、測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ （ n は2以上の整数）段階に解離させるMSⁿ分析を実行し

て MS^n スペクトルを取得可能な質量分析装置を用い、未知物質の同定や構造解析を行う質量分析方法であって、

a) 未知物質に対する質量分析を実行して得られたマススペクトルから求まる該未知物質の分子量又はその分子量から推定される組成式に基づいて、該未知物質の化学構造式を推定する構造式推定ステップと、

b) 前記構造式推定ステップで推定された化学構造式に基づいて前記未知物質由来のイオンの解離パターンを予測することにより、該未知物質に対する MS^n 分析によって検出されるプロダクトイオンを推定する解離状態推定ステップと、

c) 前記解離状態推定ステップで推定されたプロダクトイオンによるスペクトルパターンと前記未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルとを比較し、両者の類似性に基づいて前記構造式推定ステップによる化学構造式の推定の信頼度を評価する評価ステップと、

を有することを特徴としている。

[0009] また上記課題を解決するために成された第2発明は、上記第1発明に係る質量分析方法を実施するための装置であって、測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ (n は2以上の整数) 段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能であって、未知物質に対する質量分析を実行して得られたマススペクトル及び該未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルを用いて該未知物質の同定や構造解析を行う質量分析装置において、

a) 未知物質に対する実測のマススペクトルから求まる該未知物質の分子量又はその分子量から推定される組成式に基づいて、該未知物質の化学構造式を推定する構造式推定手段と、

b) 前記構造式推定手段で推定された化学構造式に基づいて前記未知物質由来のイオンの解離パターンを予測することにより、該未知物質に対する MS^n 分析によって検出されるプロダクトイオンを推定する解離状態推定手段と、

c) 前記解離状態推定手段で推定されたプロダクトイオンによるスペクトル

パターンと前記未知物質に対する実測のMSⁿスペクトルとを比較し、両者の類似性に基づいて前記構造式推定手段による化学構造式の推定の信頼度を評価する評価手段と、

を備えることを特徴としている。

- [0010] 第1発明に係る質量分析方法の一態様として、前記構造式推定ステップでは、各種化合物の化学構造情報が登録されたデータベースを利用して、未知物質の分子量又は組成式に対応した化学構造式を求めるようにすることができる。膨大な数の化合物についての構造情報データベースは様々な組織や機関から提供されており非常に充実している。したがって、こうしたデータベースを用いた検索により、目的とする分子量や組成式から化学構造式を容易に導出することができる。また、特定成分や基の付加や脱離が容易に生じることが分かっている場合には、起こり得る構造変化をリスト化して設定しておき、データベースに登録されている化合物の化学構造式がそのリストに挙げられている構造変化を生じた状態の化学構造式まで検索範囲を拡げるようにすれば、より適切な化学構造式が推定される可能性が高まる。
- [0011] 一般に、質量分析装置における質量精度の制約のために、或る1つの化合物についてマススペクトルから求まる分子量には或る程度の数値の幅が生じることが避けられない。一方、複数の異なる化合物の分子量が非常に近いということはよくある。したがって、多くの場合、構造式推定ステップでは、未知物質に対して実際の化学構造式ではないものを含む複数の化学構造式が候補として挙げられることになる。
- [0012] 解離状態推定ステップでは、上記のように分子量などから推定された化学構造式に基づいて目的とする未知物質由来のイオンの解離パターンを予測する。化学構造式の候補が複数ある場合には、それぞれについて解離パターンを予測する。こうした予測のために既存のソフトウェア（例えばアドバンス・ケミストリー・デベロップメント社製の「ACD/MS Manager」、「ACD/MS Fragmenter」）を利用すると便利である。そして、解離パターンの予測結果に基づいて、MSⁿ分析によって検出されるプロダクトイオンを推定する。或る

1つの化学構造式から予測される解離パターンは1つとは限らない。

- [0013] 評価ステップでは、予測解離パターンに基づいて推定されたプロダクトイオンによるスペクトルパターンと未知物質に対する実測で得られた MS^n スペクトルとを比較し、例えば両者の類似性を示す類似度を算出し、その類似度に従って元の化学構造式の推定の信頼度を評価する。例えば、化学構造式の候補が複数ある場合には、それぞれについて類似度を求め、その類似度に従って候補の信頼性の順位付けを行う。こうした評価結果は例えば表示部の画面上に表示され、分析者はこれを見て未知物質を特定したりその構造を把握したりすることができる。
- [0014] ただし、複数の化学構造式の候補に対する類似度が全て低い場合（例えばいずれも規定の閾値を下回っている場合）や、複数の候補に対する類似度に有意の差がなく候補を選択することが難しいような場合には、 n を増加させた MS^n 分析を利用するとよい。例えば、1段階の解離パターンの予測に基づくプロダクトイオンによるスペクトルパターンと MS^2 分析で得られた MS^2 スペクトルとの比較の結果得られる類似度で適切な候補の選択ができない場合に、2段階の解離パターンの予測に基づくプロダクトイオンによるスペクトルパターンと MS^3 分析で得られた MS^3 スペクトルとを比較し類似度を求め、この類似度を利用して候補の順位付けを行うようにすることができる。
- [0015] また、上述した n を増加させた MS^n 分析の利用は、必ずしも複数の化学構造式の候補に対する類似度が全て低い場合や複数の候補に対する類似度に有意の差がなく候補を選択することが難しい場合に限るものではない。即ち、 n を増加させた解離パターンの予測に基づくプロダクトイオンによるスペクトルパターンと MS^n 分析で得られた MS^n スペクトルとの比較を行ってその類似度を求めるようにすれば、その類似度を用い、既に行われた化学構造式推定の信頼度評価に対する検証を行うことができる。これによって、同定や構造推定の信頼性を一層向上させることができる。
- [0016] また上記課題を解決するためになされた第3発明は、測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ （ n は2以上の整数）段階に解離させる MS^n 分析を実

行して MS^n スペクトルを取得可能な質量分析装置を用い、未知物質の同定や構造解析を行う質量分析方法であって、

a) 各種物質の複数の化学構造式に基づいてそれぞれ解離パターンを予測することにより各物質に対する MS^n 分析の結果として得られる MS^n スペクトルを求め、これをデータベース化して保持しておく仮想データベース構築ステップと、

b) 未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルのスペクトルパターンを、予め指定された絞り込み条件の下で前記仮想データベース構築ステップにより保持されている仮想データベースに照らし、類似性の高い化学構造式を前記未知物質の同定候補として抽出する候補抽出ステップと、

を有することを特徴としている。

[0017] また上記課題を解決するために成された第4発明は、上記第3発明に係る質量分析方法を実施するための装置であって、測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ (n は2以上の整数) 段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能であって、未知物質に対する質量分析を実行して得られたマススペクトル及び該未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルを用いて該未知物質の同定や構造解析を行う質量分析装置において、

a) 各種物質の複数の化学構造式に基づいてそれぞれ解離パターンを予測することにより各物質に対する MS^n 分析の結果として得られる MS^n スペクトルを求め、これをデータベース化して保持しておく仮想データベース構築手段と、

b) 未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルのスペクトルパターンを、予め指定された絞り込み条件の下で前記仮想データベース構築手段に保持されている仮想データベースに照らし、類似性の高い化学構造式を未知物質の同定候補として抽出する候補抽出手段と、

を備えることを特徴としている。

- [0018] 第1及び第2発明では、未知物質に対する実測結果から推定される化学構造式に基づいて該物質由来のイオンの解離パターンが予測され、その予測に基づいてMSⁿ分析で得られるであろうMSⁿスペクトルが導出される。これに対し、第3及び第4発明では、実測に依らず、予め様々な化学構造式に対してそれぞれ解離パターンが予測され、その予測に基づいてMSⁿ分析で得られるであろうMSⁿスペクトルが導出されて仮想的なMSⁿスペクトルのデータベースが構築される。ここで「仮想」と称するのは、スペクトルデータのデータベースは実測結果に基づくものであるのが一般的であるのに対し、ここでは実測に依らないものであるからである。
- [0019] 候補抽出ステップでは、未知物質に対するMSⁿ分析結果であるMSⁿスペクトルのスペクトルパターンが与えられると、予め指定された絞り込み条件の下で上記仮想データベース中のスペクトルパターンとのマッチングを実行する。そして、類似性の高いMSⁿスペクトルを見出し、該スペクトルの導出元である化学構造式を未知物質の同定候補として抽出する。
- [0020] この候補抽出ステップにおいては例えば、予め指定された絞り込み条件の下で、仮想データベース中のMSⁿスペクトルと未知物質に対する実測で得られたMSⁿスペクトルとを比較して両者の類似性を示す類似度を算出し、その類似度に従って複数の候補の信頼性の順位付けを行うようにするとよい。こうした評価結果を例えば表示部の画面上に表示すれば、分析者はこれを見て未知物質を特定したりその構造を把握したりすることができる。
- [0021] 第3発明に係る質量分析方法の一態様として、前記仮想データベース構築ステップでは、各種化合物の化学構造情報が登録されたデータベースを利用し、該データベースに登録されている各化合物に対して予測されるMSⁿスペクトルを求めて仮想データベースを構築するようにすることができる。上述したように、膨大な数の化合物についての構造情報データベースは様々な組織や機関から提供されており非常に充実している。したがって、こうした既存のデータベースに基づいて仮想データベースを構築することにより、仮想データベース自体が充実したものとなる。

- [0022] また、仮想データベース構築ステップでは、各種化合物の化学構造情報が登録された既存の原データベースとは別つまり独立に仮想データベースを構築してもよいが、原データベース中の情報は保存したまま、各化合物について予測される MS^n スペクトルパターン自体や該スペクトルパターンから得られる情報（例えば生成イオンの質量電荷比のみなど）を元の化合物に対応付けて原データベースに追加登録するようにしてもよい。この場合には、原データベースに仮想データベースが追加されたものとなる。一般的に、質量分析の際に用いられる原データベースには、様々な化合物の化学構造情報と MS^2 スペクトル（又はフラグメンテーションが生じた状態のマススペクトル）とが登録されている。この MS^2 スペクトルやマススペクトルは実測により得られたものであり質量精度が良好ではない場合もあるが、上述したように化合物の組成式から予測される MS^n スペクトルは理論値の精度を持つため、こうした高精度の MS^n スペクトルを原データベースに追加登録することにより、高精度の質量電荷比を入力としたデータベース検索にも対応可能となる。
- [0023] なお、原データベースは化合物の化学構造情報が登録されていさえすれば、質量分析とは関連のないものでもよく、この原データベースに各化合物について予測される MS^n スペクトルパターン自体や該スペクトルパターンから得られる情報を追加登録することにより仮想データベースを作成するようにしてもよい。
- [0024] さらにまた、仮想データベースに格納される MS^n スペクトルは、様々な化学構造が予測される解離パターンに従って解離すると想定した場合の計算上のスペクトルであって、実測で得られるスペクトルではない。そのため、様々な事情や制約によって実測できないような或いは実測では観察が難しいような MS^n スペクトルも仮想データベースには含まれることになり、それだけ MS^n スペクトルの種類は多くなる。こうしたことから、同定候補を抽出する際に対応するものが見つからずに同定不能となったり或いは誤同定が起きたりする確率を小さくすることができる。

[0025] なお、仮想データベース構築ステップにおける解離パターンの予測には、第1及び第2発明と同様に、既存のソフトウェア（例えば上述のアドバンス・ケミストリー・デベロップメント社製の「ACD/MS Manager」、「ACD/MS Fragmenter」など）を利用するとよい。

[0026] また、例えば MS^2 スペクトルの比較を行う場合であっても、仮想データベース構築ステップでは、1段階の解離だけではなく2段階以上の解離で生じる解離パターンも予測し、その予測に基づく MS^n スペクトルも仮想データベースに格納しておくようにするとよい。実際のイオンの解離では、条件によっては1回の解離操作によって2段階以上の解離が連続的に生じることもあり得るが、上記のように仮想データベースを構築しておくことにより、意図せずに2段階以上の解離が起こった場合でもそれによって生成されたプロダクトイオンのスペクトルパターンを検索することが可能となる。

[0027] 一般に、或る1つの化学構造に対して予測される解離パターンは多数存在するため、仮想データベース中に格納される MS^n スペクトルの総数は膨大なものとなる。また、或る2つの MS^n スペクトルが類似していてもその導出元の化学構造は全く異なる化合物であるといったケースもある。そのため、データベース検索に要する時間を短縮するため、及び、誤同定を極力避けるためには、絞り込み条件を適切に設定することが好ましい。

絞り込み条件の具体的な一例として、同位体分布、一部の組成式又は構造式、構成元素の種類及び個数、マスディフェクト（質量欠損）フィルタ、などが考えられる。質量分析装置の前段に液体クロマトグラフやガスクロマトグラフを接続した構成の場合には、クロマトグラフにおける溶出時間（保持時間）を絞り込み条件とすることもできる。

[0028] また、質量分析装置以外の別の分析装置で測定された情報、例えば、酸解離定数（pKa）、中性条件下での水／オクタノール系分配係数（LogP）、各pHにおける水／オクタノール系分配係数（LogD）などの物性値を絞り込み条件としてもよい。もちろん、複数の種類の絞り込み条件を組み合わせることも可能である。

原データベースに上記のような物性値が各化合物に対応した情報の1つとして格納されている場合には、未知物質に対する実測の物性値を原データベースに格納されている物性値と比較することで検索の絞り込みを行うことができる。また、原データベースに物性値が情報として格納されていない場合でも、既知の計算手法により構造式から各種物性値を計算により求め、未知物質に対する実測の物性値をこの計算により求めた物性値と比較することで検索の絞り込みを行うことができる。

[0029] また複数の同定候補に対する類似度に有意の差がなく候補を選択することが難しいような場合には、 n を増加させた MS^n 分析を利用するとよい。例えば、1段階の解離パターンの予測に基づくプロダクトイオンによるスペクトルパターンと MS^2 分析で得られた MS^2 スペクトルとの比較の結果得られる類似度で適切な候補の選択ができない場合に、 MS^3 分析で得られた MS^3 スペクトルパターンを2段階以上の解離パターンの予測に基づく MS^n スペクトルを格納した仮想データベースに照らして、類似度の高い候補を選択したり類似度を利用した候補の順位付けを行ったりすることができる。もちろん、 n を4以上とした MS^n 分析を行ってもよい。

[0030] なお、通常、 MS^n スペクトルはプロダクトイオンの強度情報であるが、第1乃至第4発明でいうところの「 MS^n スペクトル」は、解離に伴ってイオンから脱離した中性断片（ニュートラルロス）も含むようにすることができる。ニュートラルロスは、プリカーサイオンとプロダクトイオンとの質量電荷比差に相当する。

発明の効果

[0031] 第1発明に係る質量分析方法及び第2発明に係る質量分析装置によれば、 MS^n スペクトルのピークパターンを照合するようなデータベースが存在しない場合であっても、実測で得られたマススペクトルや MS^n スペクトルから未知物質を同定したりその化学構造を把握したりすることが可能となる。また、膨大な数の化合物に対する MS^n スペクトルのデータベースを作成する必要がなく、分析条件や装置構成による MS^n スペクトルの変動も気にする必要が

なくなるので、ユーザ、装置メーカー共にそうした作業の負担が軽減される。

- [0032] 第3発明に係る質量分析方法及び第4発明に係る質量分析装置によれば、MSⁿスペクトルのピークパターンを照合するための実測に基づくデータベースが作成できない場合であっても、コンピュータを利用した計算上で作成した仮想データベースを利用して、実測で得られたマススペクトルやMSⁿスペクトルから未知物質を同定したりその化学構造を把握したりすることが可能となる。これにより、実測に基づくデータベースを作成する必要がなく、分析条件や装置構成によるMSⁿスペクトルの変動も気にする必要がなくなるので、ユーザ、装置メーカー共にそうした作業の負担が軽減される。また、実測では得られにくいような計算上の膨大な種類のMSⁿスペクトルに対するデータベース検索が可能となるので、同定漏れや誤同定の確率が下がり、化合物同定の精度向上を図ることができる。

図面の簡単な説明

- [0033] [図1]本発明の第1実施例による質量分析装置の概略構成図。
[図2]第1実施例による質量分析装置における特徴的な物質同定方法の手順を示すフローチャート。
[図3]図2のフローチャートに従った物質同定の一例を示す模式図。
[図4]本発明の第2実施例による質量分析装置の概略構成図。
[図5]第2実施例による質量分析装置における特徴的な物質同定方法の手順を示すフローチャート。

発明を実施するための形態

- [0034] [第1実施例]

以下、本発明に係る質量分析方法を実施するための質量分析装置の一実施例（第1実施例）について添付図面を参照して説明する。図1はこの第1実施例による質量分析装置の概略構成図である。

- [0035] 本実施例の質量分析装置において、質量分析部10は、大気圧下で液体試料中の物質をイオン化するESI（エレクトロスプレーイオン化）イオン源11と、生成されたイオン流に混じる溶媒を除去するとともにイオンを真空

室（図示せず）内へと導く加熱キャピラリ管 12 と、イオンを収束させつつ後段へと送るイオン輸送光学系 13 と、3次元四重極型のイオントラップ 14 と、該イオントラップ 14 から放出された各種イオンをその飛行時間によって質量分離する飛行時間型質量分析器（TOFMS）15 と、質量分離されたイオンを検出する検出器 16 と、を含む。ESI イオン源 11 の入口には通常の液体試料を導入することができるほか、液体クロマトグラフ（LC）のカラム出口を接続して LC で成分分離された液体試料を連続的に導入することもできる。なお、ESI イオン源 11 に代えて APCI（大気圧化学イオン化）イオン源や APPI（大気圧光イオン化）イオン源を用いてもよい。

[0036] 上記検出器 16 による検出信号は処理・制御部 20 に入力され、図示しない A/D 変換器でデジタルデータに変換された後に所定のデータ処理が実行される。処理・制御部 20 は、データ処理を行うために、スペクトル作成部 21、データ解析部 22、解離パターン予測部 23、データベース（DB）検索部 24、物質データベース（DB）25 などを含むほか、質量分析部 10 の各部を制御する分析制御部 26 を含む。また、処理・制御部 20 には、ユーザインターフェイスとしての入力部 30 や表示部 31 が接続されている。なお、処理・制御部 20 の機能の大部分は、専用の制御・処理ソフトウェアを搭載したパーソナルコンピュータにより具現化することができる。

[0037] また、図示しないが、イオントラップ 14 には外部から CID ガスを導入可能であり、イオントラップ 14 内に特定の質量電荷比を持つイオンを選択的に捕捉した後に CID ガスを導入し、上記捕捉したイオンを高周波電場により共鳴励起させることによって、該イオンを CID ガスに衝突させて解離させることが可能である。さらに、特定の質量電荷比を持つイオンの選別と上記のような CID 操作とを繰り返すことにより、イオンを複数段に解離させて小さな断片とすることができる。即ち、この質量分析装置は MSⁿ 分析が可能な質量分析装置である。

[0038] 物質データベース 25 は、様々な化合物の化合物名、分子量、組成式、化

学構造式などが登録されたものであり、例えば、米国の国立生物工学情報センターが管理するPubChem（インターネット<<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>参照）等を用いることができる。もちろん、物質データベース 25 はこれに限るものではなく、一般に提供されているもののほか、ユーザ自身が構築したものでもよい。

[0039] 解離パターン予測部 23 は、与えられた化学構造式に基づいて、その構造を持つ物質（化合物）由来のイオンの解離（フラグメンテーション）パターンを網羅的に予測するものであり、例えば、アドバンス・ケミストリー・デベロップメント（Advanced Chemistry Development）社が提供している「ACD/MS Manager」、「ACD/MS Fragmenter」、ウォーターズ（Waters）社が提供している「MassFragment」（インターネット<URL : http://www.waters.com/waters/nav.htm?locale=ja_JP&cid=1000943>参照）、ヘルシンキ大学が提供している「Fragment Identifier」（インターネット<URL : <http://www.cs.helsinki.fi/group/sysfys/software/fragid/>>参照）などの既存のソフトウェアを利用することが可能である。

[0040] 本実施例の質量分析装置における未知物質の同定方法について図 2 及び図 3 に従って説明する。図 2 は物質同定方法の手順を示すフローチャート、図 3 は図 2 のフローチャートに従った物質同定の一例を示す模式図である。

[0041] 入力部 30 を通してユーザから分析開始が指示されると、分析制御部 26 の制御の下に、質量分析部 10 では未知物質を含む被検試料に対する MS¹ 分析～MS³ 分析が実行され、スペクトル作成部 21 はそれら分析により得られた検出信号に基づいて MS¹～MS³ スペクトルを作成する（ステップ S1）。

[0042] 即ち、質量分析部 10 では被検試料に対する MS¹ 分析がまず実行され、スペクトル作成部 21 は MS¹ 分析により検出器 16 で得られた検出信号に基づいて MS¹（マス）スペクトルを作成する。データ解析部 22 は MS¹ スペクトル上に現れたピークの中で目的とする未知物質由来の特徴的なピークを検出し、分析制御部 26 の制御の下に質量分析部 10 は、このピークに対応したイオンをプリカーサイオンに設定した 1 段階の CID 操作を伴う MS² 分析を

実行する。ESIイオン化やAPCIイオン化はいわゆるソフトなイオン化であるため、分子にプロトンが付加した又はプロトンが脱離したイオンが最も多く生成される傾向にある。このため、上記の特徴的なピークとは、通常、信号強度が最大のピークである。ただし、妨害成分が既知である場合には、そうした妨害成分由来のピークを除いた上で信号強度が最大のピークを探索すればよい。

[0043] スペクトル作成部21は、MS²分析により得られた検出信号に基づいてMS²スペクトルを作成する。さらに、データ解析部22はMS²スペクトル上に現れたピークの中で特徴的なピークを検出し、分析制御部26の制御の下に質量分析部10は、このピークに対応したイオンを2段目のプリカーサイオンに設定した2段階のCID操作を伴うMS³分析を実行し、スペクトル作成部21はMS³分析により得られた検出信号に基づいてMS³スペクトルを作成する。

[0044] MS¹~MS³スペクトルデータが収集されると、データ解析部22はMS¹スペクトル上の特徴的なピーク（MS²分析のためのプリカーサイオンピーク）のm/z値（又はそれに対応した組成式）を取得し、データベース検索部24がその収集した情報を物質データベース25に照合することにより、m/z値（又は組成式）に対応する化学構造式を求める（ステップS2、S3）。この際、質量分析装置の質量精度などを見込んだ数値幅のm/z値を用いたデータベース検索を行う。一般に、m/z値がほぼ同一であって化学構造式が相違する化合物は幾つか存在する。そのため、PubChemのような膨大な数の化合物が登録されているデータベースを用いた場合には、1つのm/z値に対し複数の化学構造式が検索結果として抽出される。図3に示した例では、m/z=M1についてデータベース検索を行った結果、A、B、Cの互いに異なる3つの化学構造式が導出されたものとする。これらが化学構造式の候補である。

[0045] 化学構造式の候補が決定されると、解離パターン予測部23はその化学構造式の候補毎にフラグメンテーションパターンを予測し、データ解析部22はその予測結果に基づいてMS²分析において生成されるプロダクトイオンを

予測する（ステップS 4）。なお、解離パターン予測部 2 3 には、イオン化方法、イオン化の正／負モード、イオン化条件などの実際の分析条件が与えられるため、それによって予測の幅が或る程度絞られる。図 3 の例では、A、B、C の 3 つの化学構造式の候補に対しそれぞれ、3 つのプロダクトイオン群、例えば、化学構造式 A に対して $[a_{11}, a_{12}, \dots]$ 、 $[a_{21}, a_{22}, \dots]$ 、 $[a_{31}, a_{32}, \dots]$ の 3 つのプロダクトイオン群が予測される。同様に、化学構造式 B に対して $[b_{11}, b_{12}, \dots]$ 、 $[b_{21}, b_{22}, \dots]$ 、及び $[b_{31}, b_{32}, \dots]$ の 3 つのプロダクトイオン群が予測され、化学構造式 C に対して $[c_{11}, c_{12}, \dots]$ 、 $[c_{21}, c_{22}, \dots]$ 、及び $[c_{31}, c_{32}, \dots]$ の 3 つのプロダクトイオン群が予測される。したがって、この場合には、目的とする物質に対する MS²スペクトルのピークパターンの候補は全部で 9 個となる。

[0046] 続いてデータ解析部 2 2 は、上記のように予測されたプロダクトイオン群（に基づいて予測される MS²スペクトルのピークパターン）とステップ S 1 において実測により得られた MS²スペクトルのピークパターンとを比較し、それぞれの m/z 及び強度の一致の度合いに基づいて数値化した類似度を算出する（ステップ S 5）。そして、算出した類似度の高さに従って化学構造式の候補を順位付けし、表示部 3 1 の画面上に解析結果として表示する（ステップ S 6）。分析者はこの表示を見て、例えば最高順位が与えられた化学構造式が目的物質の化学構造式であると判断することができる。

[0047] ただし、最も高い類似度でも類似度の数値自体がかなり低い場合、具体的には予め定めておいた類似度の閾値を下回る場合や、複数の化学構造式の候補に与えられた類似度に有意な差がなく（例えば類似度差が所定の閾値以内の場合）いずれの化学構造式を選択すべきか判断が下せないような場合には、分析者が入力部 3 0 で所定の操作を行うと、データ解析部 2 2 は引き続き解析処理を実行する。

[0048] 即ち、解離パターン予測部 2 3 は、化学構造式の各候補について、2 段目の解離パターンを予測し、データ解析部 2 2 はその予測結果に基づいて MS³ 分析において生成されるプロダクトイオンを予測する。そして、上記のよう

に予測されたプロダクトイオン群（に基づいて予測される MS^3 スペクトルのピークパターン）とステップS 1において実測により得られた MS^3 スペクトルのピークパターンとを比較し、それぞれの m/z 及び強度の一致の度合いに基づいて数値化した類似度を算出する。これにより得られた類似度に基づいて、化学構造式の候補を順位付けしたり或いは一部の候補のみを抽出したりして、その結果を表示部31に表示する（ステップS 8）。

[0049] もちろん、 MS^2 スペクトルにおいて十分に高い類似度で特定の化学構造式を選択することが可能であった場合でも、つまりステップS 7でNoと判断される場合であってもステップS 8の解析処理を実行し、その結果を利用してステップS 5、S 6における MS^2 スペクトルを用いた同定の検証を行うようにしてもよい。これにより、偶然の一致による誤った同定の可能性を小さくすることができる。

[0050] また上記実施例では、 MS^3 スペクトルデータもデータ解析処理前に、つまりステップS 1において収集しているが、ステップS 7でNoと判断されてそのまま処理が終了する場合には MS^3 スペクトルデータは無駄になる。そこで、ステップS 1では未知物質に対する MS^1 スペクトル及び MS^2 スペクトルのみを測定しておき、ステップS 7においてYesと判断されたときに、未知物質に対する MS^3 スペクトルを測定するようにしてもよい。ただし、必要なスペクトルデータを収集した後にバッチ処理でデータ解析を行う場合にはこうした方法は採用できないし、LC/MSのように測定に時間が掛かる場合にもこうした方法は採用しにくい。したがって、一般的にはステップS 1において MS^3 スペクトルも取得しておくほうが望ましい。

[0051] また上記実施例では、予め用意された物質データベース25を利用して未知物質の化学構造式を推定するようにしていたが、例えば特定の成分の付加（例えば酸素付加）や脱離（例えばメチル基の脱離）が起こり易い場合に、そうしたことによる構造の変化の予測をリスト化してこれを登録しておき、物質データベース25に登録されている化学構造式に対しそのリストに挙げられた構造変化が生じた変形化学構造式もデータベース検索の対象とすると

よい。これにより、物質データベース 25 に登録されている化合物に留まらず、その化合物に近い化学構造式を同定候補として挙げることができ、未知物質の化学構造の推定の精度が向上する。

[0052] また上記実施例では、単一の未知物質由来の MS^2 スペクトル、 MS^3 スペクトルがそれぞれ 1 つであることを前提としていたが、例えば MS^2 スペクトル上に特徴的なピークが複数観測される場合に、その各ピークに対応したイオンをプリカーサイオンとする MS^3 分析をそれぞれ実行し、複数の MS^3 スペクトルを作成することができる。こうした場合、それら MS^3 スペクトルは元の物質の互いに異なる部分構造の情報をそれぞれ有しているとみなせるから、2 段階の解離パターンの予測に基づく異なる組合せのプロダクトイオンのパターンと複数の MS^3 スペクトルとを相互に比較したり、或いはそれらを統合したりして総合的に類似度を求めるようにすることができる。

[0053] また、表示部 31 に解析結果として化学構造式の候補を表示する際に、複数の候補がある場合には、化学構造の異なる部分や逆に化学構造が共通している部分を他の部分とは識別可能な特定の色で示す等、明示するようにするとよい。それによって、分析者が物質の構造を推定するのに有用な情報を提供することができる。

[0054] また、目的物質に対する MS^1 スペクトルから求めた分子量や組成式のみからデータベース検索により化学構造式を求めるのではなく、それ以外の目的物質に関する情報を与えて検索の精度を上げるようにしてもよい。この情報は質量分析装置以外の別の分析装置で被検試料中の未知物質が測定された情報であり、例えば、酸解離定数 (pKa)、中性条件下での水／オクタノール系分配係数 (LogP)、各 pH における水／オクタノール系分配係数 (LogD)、水溶解度、沸点、蒸気圧、 σ 値 (ハメット定数) などの物性値を用いることができる。これにより、化学構造式の候補自体が絞られるので、精度の高い物質同定、構造解析が可能となる。

[0055] [第 2 実施例]

本発明に係る質量分析方法を実施するための質量分析装置の他の実施例 (

第2実施例)について添付図面を参照して説明する。図4はこの第2実施例による質量分析装置の概略構成図である。図1に示した第1実施例の構成と同一又は相当する構成要素には同一符号を付している。この第2実施例の質量分析装置において、質量分析部10の構成は第1実施例と同じである。

[0056] 検出器16による検出信号は処理・制御部20に入力され、図示しないA/D変換器でデジタルデータに変換された後に所定のデータ処理が実行される。処理・制御部20は、データ処理を行うために、スペクトル作成部21、データ解析部22、データベース(DB)検索部201、解離パターン予測部202、物質データベース(DB)203、仮想データベース(DB)構築部204、仮想MSⁿデータベース(DB)205、などを含むほか、質量分析部10の各部を制御する分析制御部26を含む。また、処理・制御部20には、ユーザインターフェイスとしての入力部30や表示部31が接続されている。なお、処理・制御部20の機能の大部分は、専用の制御・処理ソフトウェアを搭載したパーソナルコンピュータにより具現化することができる。

[0057] 物質データベース203は第1実施例における物質データベース25と同じく、様々な化合物の化合物名、分子量、組成式、化学構造式などが登録されたものであり、例えば、米国の国立生物工学情報センターが管理するPubChem(インターネット<<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>参照)等を用いることができる。もちろん、物質データベース203はこれに限るものではなく、一般に提供されているもののほか、ユーザ自身が構築したものでもよい。また、解離パターン予測部202は第1実施例における解離パターン予測部23と同様の機能を持つ。

[0058] 次に、第2実施例の質量分析装置における未知物質の同定方法について、図5に示すフローチャートに従って説明する。

[0059] 入力部30を通してユーザから仮想データベース構築の実行が指示されると、仮想データベース構築部204は物質データベース203に登録されている各化合物について、その化学構造式を解離パターン予測部202に順次

与える。解離パターン予測部 202 はその化学構造式毎にフラグメンテーションパターンを予測し、仮想データベース構築部 204 はその予測結果に基づいて MS^2 分析において生成されるプロダクトイオン群を予測して MS^2 スペクトルを作成する。この場合、解離パターン予測部 202 が解離パターンを予測する際には、上記第 1 実施例の場合とは異なり、イオン化方法、イオン化の正／負モード、イオン化条件などの分析条件の制約を課さない。そのため、或る 1 つの化学構造式から複数の（通常は多数の）解離パターンが予測され、1 つの化学構造式に対応する MS^2 スペクトルは複数存在する。また、解離パターン予測部 203 は 1 段階の解離のみならず、1 段階の解離により生じたプロダクトイオンがさらに解離して別のプロダクトイオンを生じる複数段階の解離パターンについても予測し、仮想データベース構築部 204 はそうした予測結果に基づく MS^n スペクトルも作成する。

[0060] 何段階の解離まで予測するのは適宜に定めることができるが、ここでは後述するように MS^3 スペクトルのパターンの類似性まで判定することを想定して、少なくとも 2 段階の解離パターンまでを予測して計算上の MS^3 スペクトルを求めるものとする。したがって、一般に 1 つの化学構造式から多数の MS^n スペクトルが作成され、物質データベース 203 に登録されている全ての化合物に対して生成される MS^n スペクトルは膨大なものとなる。こうした MS^n スペクトルを構成するデータが派生元の化学構造式や化合物名などの情報と対応付けて記憶された仮想 MS^n データベース 205 が構築される（ステップ S11）。

[0061] その後に、入力部 30 を通してユーザから分析実行が指示されると、分析制御部 26 の制御の下に、質量分析部 10 では未知物質を含む被検試料に対する MS^1 分析及び MS^2 分析が実行され、スペクトル作成部 21 はそれら分析により得られた検出信号に基づいて MS^1 スペクトル及び MS^2 スペクトルを作成する（ステップ S12）。即ち、質量分析部 10 では被検試料に対する MS^1 分析がまず実行され、スペクトル作成部 21 は MS^1 分析により検出器 16 で得られた検出信号に基づいて MS^1 スペクトルを作成する。データ解析部 2

2はMS¹スペクトル上に現れたピークの中で目的とする未知物質由来の特徴的なピークを検出し、分析制御部26の制御の下に質量分析部10は、このピークに対応したイオンをプリカーサイオンに設定した1段階のCID操作を伴うMS²分析を実行する。ESIイオン化やAPCIイオン化はいわゆるソフトなイオン化であるため、分子にプロトンが付加した又はプロトンが脱離したイオンが最も多く生成される傾向にある。このため、上記の特徴的なピークとは、通常、信号強度が最大のピークである。ただし、妨害成分が既知である場合には、そうした妨害成分由来のピークを除いた上で信号強度が最大のピークを探索すればよい。スペクトル作成部21は、MS²分析により得られた検出信号に基づいてMS²スペクトルを作成する。

[0062] 実測によるMS¹スペクトル及びMS²スペクトルが得られると、データベース検索部201は予め与えられた絞り込み条件の下で、その実測によるMS²スペクトルのピークパターンを仮想MSⁿデータベース205に照らしてデータベース検索し、未知物質の化学構造式の候補を挙げる（ステップS13）。絞り込み条件としては、例えば、同位体分布、一部の組成式や構造式、構成元素の種類と数、質量欠損（マスディフェクト）、結合様式や開裂様式、開裂条件、他の分析装置で測定される物性値などが利用可能である。また、質量分析部10の前段に液体クロマトグラフやガスクロマトグラフが設けられている場合には、それらクロマトグラフでの溶出時間（保持時間）も絞り込み条件とすることができる。

[0063] 同位体分布を利用した絞り込みとは、例えば、同一物質イオン由来の同位体ピークが存在することを条件としたり、或いは、同一物質イオン由来の同位体ピークであると推定される複数のピークの信号強度比が所定の範囲に収まっていることを条件としたりする絞り込みである。また、マスディフェクトによる絞り込みとは、MS¹スペクトル上のピーク（MS²分析のためのプリカーサイオンピーク）のm/z値から求まる分子量の小数点部分に対し一定の許容幅を設定し、その許容幅内の小数点部分を持つ分子量範囲内に分子量が収まるような化合物（構造式）を選択する絞り込みである。他の分析装置で測

定される物性値とは、上述した、酸解離定数（pKa）、中性条件下での水／オクタノール系分配係数（LogP）、各pHにおける水／オクタノール系分配係数（LogD）、水溶解度、沸点、蒸気圧、 σ 値（ハメット定数）などである。

[0064] 物質データベース 203 に上記のような物性値が格納されている場合には、被検試料中の未知物質に対して質量分析装置以外の適宜の分析装置を用いた実測により得られた物性値を物質データベース 203 に登録されている物性値と比較することで化合物の絞り込みを行うことができる。ただし、上記のような物性値は質量分析とは直接的に関連しない情報であるため、ここで一般に使用される物質データベース 203 には始めから格納されていない場合もある。そうした場合でも、上記のような物性値の少なくとも一部は既知の方法（例えば理論的な計算式など）により構造式から求めることが可能であるから、物質データベース 203 に格納されている各化合物の構造式に基づいて求めた物性値と未知物質に対し実測により得られた物性値とを比較することで、化合物の絞り込みを行うようにすることもできる。これは、第 1 実施例についても同様である。

[0065] 上記絞り込み条件は例えば予めユーザが入力部 30 から手動で設定しておくようにしてもよいし、或いは、マスディフェクトなど MS¹ 分析結果に基づいて導出される絞り込み条件については分析結果から自動的に絞り込み条件を設定することもできる。

[0066] データベース検索部 201 は上述のように絞り込み条件に基づいて検索範囲を狭めながら、実測により得られた MS² スペクトルのピークパターンと仮想 MSⁿ データベース 205 に登録されている MS² スペクトルのピークパターンとを比較し、それぞれの m/z 及び強度の一致の度合いに基づいて数値化した類似度を算出する（ステップ S 14）。そして、データ解析部 22 は、算出した類似度の高さに従って未知物質に対する化学構造式の候補を順位付けし、表示部 31 の画面上に解析結果として表示する（ステップ S 15）。分析者はこの表示を見て、例えば最高順位が与えられた化学構造式が目的物質の化学構造式であると判断することができる。

- [0067] 最も高い類似度でも類似度の数値自体がかなり低い場合、具体的には予め定めておいた類似度の閾値を下回る場合や、複数の異なる化学構造式の候補に与えられた類似度に有意な差がなく（例えば類似度差が所定の閾値以内の場合）いずれの化学構造式を選択すべきか判断が下せない場合には、分析者が入力部30で所定の操作を行うと、質量分析部10は分析制御部26の制御の下に未知物質を含む被検試料に対するMS²分析を実行し、スペクトル作成部21は該分析により得られた検出信号に基づいてMS³スペクトルを作成する（ステップS17）。即ち、MS²分析により得られたプロダクトイオンのうちの特徴的なものをプリカーサイオンとして選択してMS³分析を実行する。なお、第1実施例で説明したように、この第2実施例の質量分析装置でも、未知物質を含む被検試料に対する実測を行う際に、即ちステップS12において、MS²スペクトルだけでなくMS³スペクトルも併せて取得するようにしてもよい。
- [0068] いずれにしても実測のMS³スペクトルが得られたならば、ステップS13～S15と同様に、データベース検索部201は与えられた絞り込み条件の下で仮想MSⁿデータベース205を参照したデータベース検索を実行し、類似度の高い化学構造式の候補を抽出して類似度により順位付けして表示部31の画面上に解析結果として表示する（ステップS18）。分析者はこの表示を見て、例えば最高順位が与えられた化学構造式が目的物質の化学構造式であると判断することができる。
- [0069] もちろん、MS²スペクトルにおいて十分に高い類似度で特定の化学構造式を選択することが可能であった場合でも、つまりステップS16でNoと判断される場合であってもステップS17、S18の処理を実行し、その結果によりMS²スペクトルを用いた同定の検証を行うようにしてもよい。これにより、偶然の一致による誤った同定の可能性を小さくすることができる。
- [0070] 上記第2実施例では、予め用意された物質データベース203に登録されている化合物の化学構造式から元の物質由来のイオンの解離パターンを予測するようにしていたが、例えば特定の成分の付加（例えば酸素付加）や脱離

(例えばメチル基の脱離) が起こり易い場合に、そうしたことによる構造の変化の予測をリスト化してこれを登録しておき、物質データベース 203 に登録されている化学構造式に対しそのリストに挙げられた構造変化が生じた変形化学構造式も解離パターンの予測の対象とするとよい。これにより、物質データベース 203 に登録されている化合物に留まらず、その化合物に近い化学構造式を持つ物質も同定候補として挙げることができ、化学構造の推定の精度が向上する。

- [0071] また、単一の未知物質由来の MS^2 スペクトルや MS^3 スペクトルがそれぞれ 1 つではなく、例えば MS^1 スペクトル上に特徴的なピークが複数観測される場合に、ステップ S 12 では、その各ピークに対応したイオンをプリカーサイオンとする MS^2 分析をそれぞれ実行し、複数の MS^2 スペクトルを作成することができる。こうした場合、それら複数の MS^2 スペクトルは元の未知物質の互いに異なる部分構造の情報をそれぞれ有していると推定できるから、それぞれの実測による MS^2 スペクトルに対するデータベース検索の結果を比較したり或いはそれらを統合したりして総合的に類似度を求めるようにしてもよい。
- [0072] また、表示部 31 に解析結果として化学構造式の候補を表示する際に、複数の候補がある場合には、化学構造の異なる部分や逆に化学構造が共通している部分を他の部分と識別可能であるように、特定の色で示す等、明示するようにするとよい。それによって、分析者が物質の構造を推定するのに有用な情報を提供することができる。
- [0073] また、図 4 に示した第 2 実施例の構成では、仮想データベース構築部 204 は既存の物質データベース 203 とは別に仮想 MS^n データベース 205 を作成しているが、仮想 MS^n データベース 205 を物質データベース 203 と実質的に一体とすることもできる。即ち、ステップ S 11 の処理において、物質データベース 203 に登録されている化合物の化学構造式から解離パターン予測により MS^n スペクトルを求めたならば、その MS^n スペクトルデータを、その予測元である化合物に対応付けて物質データベース 203 中の所定

の領域に格納する。これにより、仮想MSⁿデータベース205と実質的に同じデータベースが物質データベース203中に構築されることになる。

[0074] 上記第1及び第2実施例はいずれも本発明の一例であって、本発明の趣旨の範囲で適宜に修正、変更、追加などを行っても本願特許請求の範囲に包含されることは明らかである。

符号の説明

[0075] 10…質量分析部
11…ESIイオン源
12…加熱キャピラリ管
13…イオン輸送光学系
14…イオントラップ
15…飛行時間型質量分析器（TOFMS）
16…検出器
20…処理・制御部
21…スペクトル作成部
22…データ解析部
23、202…解離パターン予測部
24、201…データベース検索部
25、203…物質データベース
26…分析制御部
204…仮想データベース構築部
205…仮想MSⁿデータベース
30…入力部
31…表示部

請求の範囲

[請求項1] 測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ (n は 2 以上の整数) 段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能な質量分析装置を用い、未知物質の同定や構造解析を行う質量分析方法であって、

a) 未知物質に対する質量分析を実行して得られたマスペクトルから求まる該未知物質の分子量又はその分子量から推定される組成式に基づいて、該未知物質の化学構造式を推定する構造式推定ステップと、

b) 前記構造式推定ステップで推定された化学構造式に基づいて前記未知物質由来のイオンの解離パターンを予測することにより、該未知物質に対する MS^n 分析によって検出されるプロダクトイオンを推定する解離状態推定ステップと、

c) 前記解離状態推定ステップで推定されたプロダクトイオンによるスペクトルパターンと前記未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルとを比較し、両者の類似性に基づいて前記構造式推定ステップによる化学構造式の推定の信頼度を評価する評価ステップと、

を有することを特徴とする質量分析方法。

[請求項2] 請求項 1 に記載の質量分析方法であって、

前記構造式推定ステップでは、各種化合物の化学構造情報が登録されたデータベースを利用して、未知物質の分子量又は組成式に対応した化学構造式を求めることを特徴とする質量分析方法。

[請求項3] 請求項 2 に記載の質量分析方法であって、

前記構造式推定ステップでは複数の化学構造式の候補を求め、前記評価ステップでは化学構造式の候補毎に類似性の指標値を算出し、その指標値に基づいて化学構造式の候補を順位付けすることを特徴とする質量分析方法。

[請求項4]

請求項3に記載の質量分析方法であって、

前記評価ステップにより算出される指標値が低い場合には、さらに n を増加させた解離パターンの予測に基づくプロダクトイオンによるスペクトルパターンと MS^n 分析で得られた MS^n スペクトルとの比較を行い、両者の類似性に基づいて化学構造式の推定の信頼度を評価することを特徴とする質量分析方法。

[請求項5]

請求項3に記載の質量分析方法であって、

前記評価ステップは、さらに n を増加させた解離パターンの予測に基づくプロダクトイオンによるスペクトルパターンと MS^n 分析で得られた MS^n スペクトルとの比較を行い、両者の類似性に基づいて、既に行われた化学構造式推定の信頼度評価に対する検証を行うことを特徴とする質量分析方法。

[請求項6]

測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ (n は2以上の整数) 段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能であって、未知物質に対する質量分析を実行して得られたマススペクトル及び該未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルを用いて該未知物質の同定や構造解析を行う質量分析装置において、

a) 未知物質に対する実測のマススペクトルから求まる該未知物質の分子量又はその分子量から推定される組成式に基づいて、該未知物質の化学構造式を推定する構造式推定手段と、

b) 前記構造式推定手段で推定された化学構造式に基づいて前記未知物質由来のイオンの解離パターンを予測することにより、該未知物質に対する MS^n 分析によって検出されるプロダクトイオンを推定する解離状態推定手段と、

c) 前記解離状態推定手段で推定されたプロダクトイオンによるスペクトルパターンと前記未知物質に対する実測の MS^n スペクトルとを比較し、両者の類似性に基づいて前記構造式推定手段による化学構造

式の推定の信頼度を評価する評価手段と、

を備えることを特徴とする質量分析装置。

[請求項7] 測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ (n は 2 以上の整数) 段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能な質量分析装置を用い、未知物質の同定や構造解析を行う質量分析方法であって、

a) 各種物質の複数の化学構造式に基づいて解離パターンを予測することにより各物質に対する MS^n 分析の結果として得られる MS^n スペクトルパターンを求め、これをデータベース化して保持しておく仮想データベース構築ステップと、

b) 未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルのスペクトルパターンを、予め指定された絞り込み条件の下で前記仮想データベース構築ステップにより保持されている仮想データベースに照らし、類似性の高い化学構造式を未知物質の同定候補として抽出する候補抽出ステップと、

を有することを特徴とする質量分析方法。

[請求項8] 請求項 7 に記載の質量分析方法であって、

前記仮想データベース構築ステップでは、各種化合物の化学構造情報が登録されたデータベースを利用し、該データベースに登録されている各化合物に対して予測される MS^n スペクトルパターンを求めて仮想データベースを構築することを特徴とする質量分析方法。

[請求項9] 請求項 8 に記載の質量分析方法であって、

前記仮想データベース構築ステップでは、各種化合物の化学構造情報が登録された原データベース中の各化合物に対して予測される MS^n スペクトルパターンを求め、該スペクトルパターン自体又は該スペクトルパターンから得られる情報を元の化合物に対応付けて原データベースに追加登録することを特徴とする質量分析方法。

[請求項10] 請求項 7 ～ 9 のいずれかに記載の質量分析方法であって、

前記絞り込み条件は、同位体分布、一部の組成式又は構造式、構成元素の種類及び個数、マスディフェクト（質量欠損）フィルタ、の少なくともいずれか一つであることを特徴とする質量分析方法。

[請求項11] 請求項7～10のいずれかに記載の質量分析方法であって、
前記絞り込み条件は、質量又は質量電荷比以外の化合物に関する物性値であることを特徴とする質量分析方法。

[請求項12] 請求項11に記載の質量分析方法であって、
未知物質を同定する際の絞り込み条件として用いられる前記物性値は、各種化合物の化学構造情報として登録されている構造式から計算により得られるものであることを特徴とする質量分析方法。

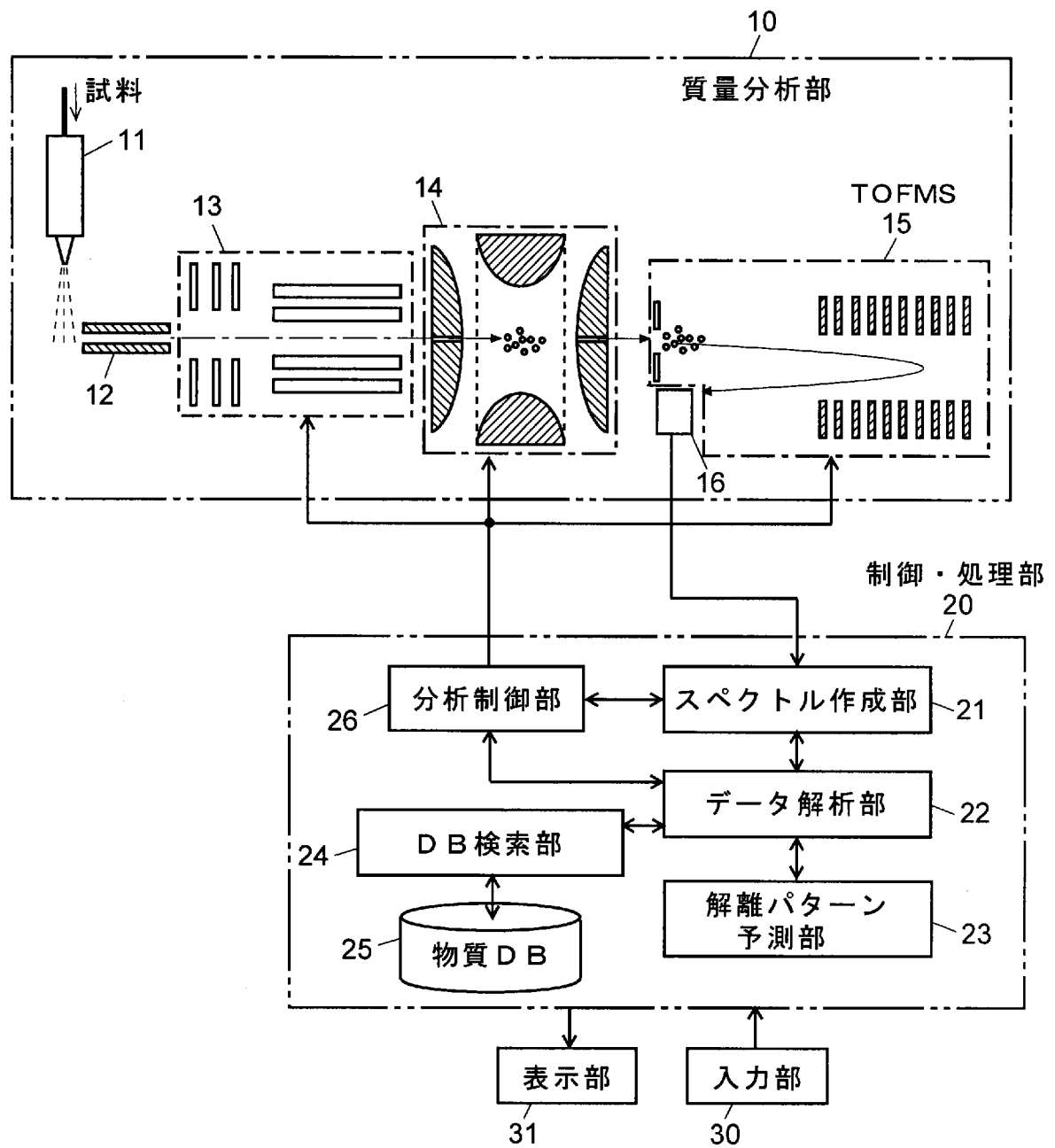
[請求項13] 測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ （ n は2以上の整数）段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能であって、未知物質に対する質量分析を実行して得られたマススペクトル及び該未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルを用いて該未知物質の同定や構造解析を行う質量分析装置において、

a) 各種物質の複数の化学構造式に基づいて解離パターンを予測することにより各物質に対する MS^n 分析の結果として得られる MS^n スペクトルパターンを求め、これをデータベース化して保持しておく仮想データベース構築手段と、

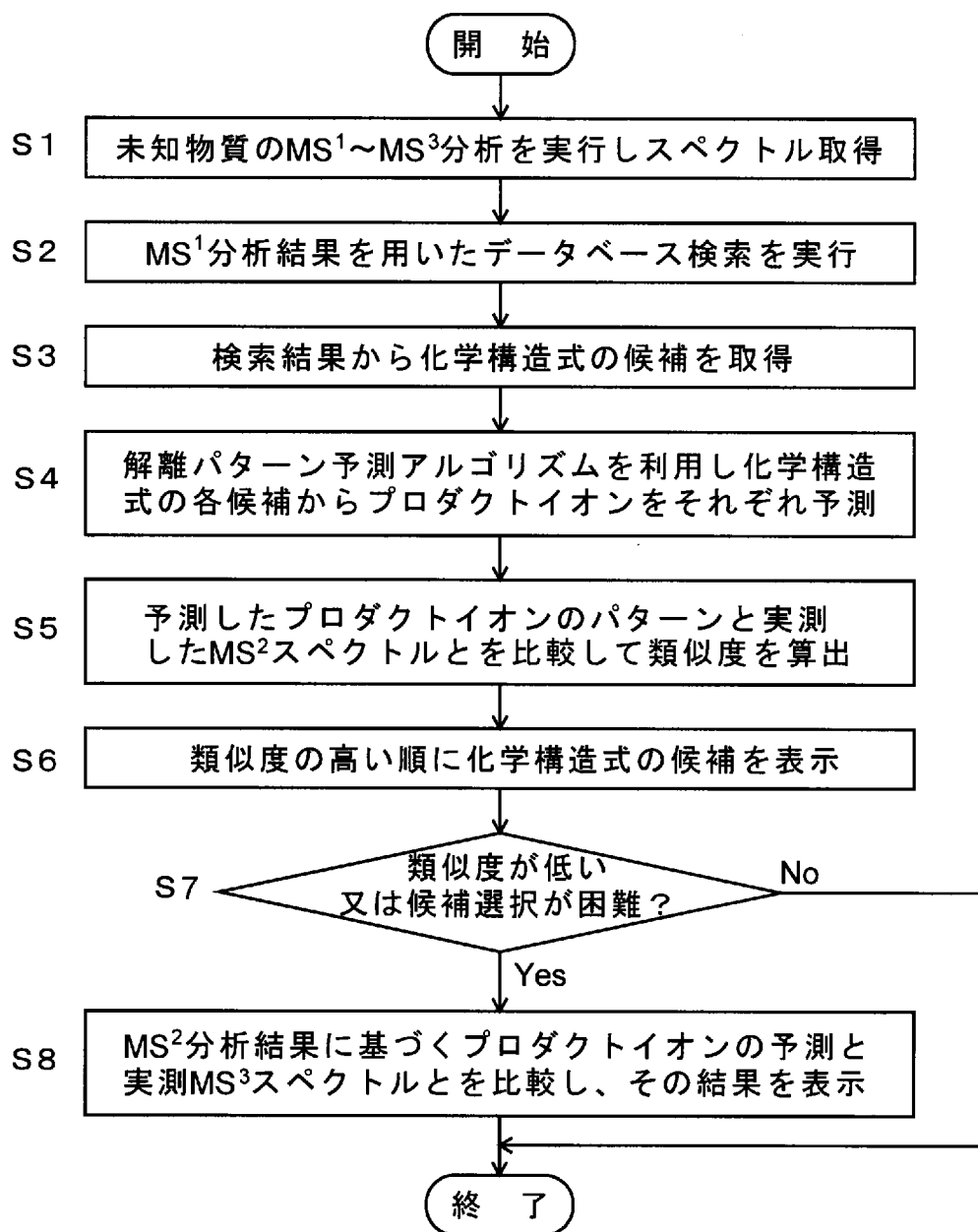
b) 未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルのスペクトルパターンを、予め指定された絞り込み条件の下で前記仮想データベース構築手段に保持されている仮想データベースに照らし、類似性の高い化学構造式を未知物質の同定候補として抽出する候補抽出手段と、

を備えることを特徴とする質量分析装置。

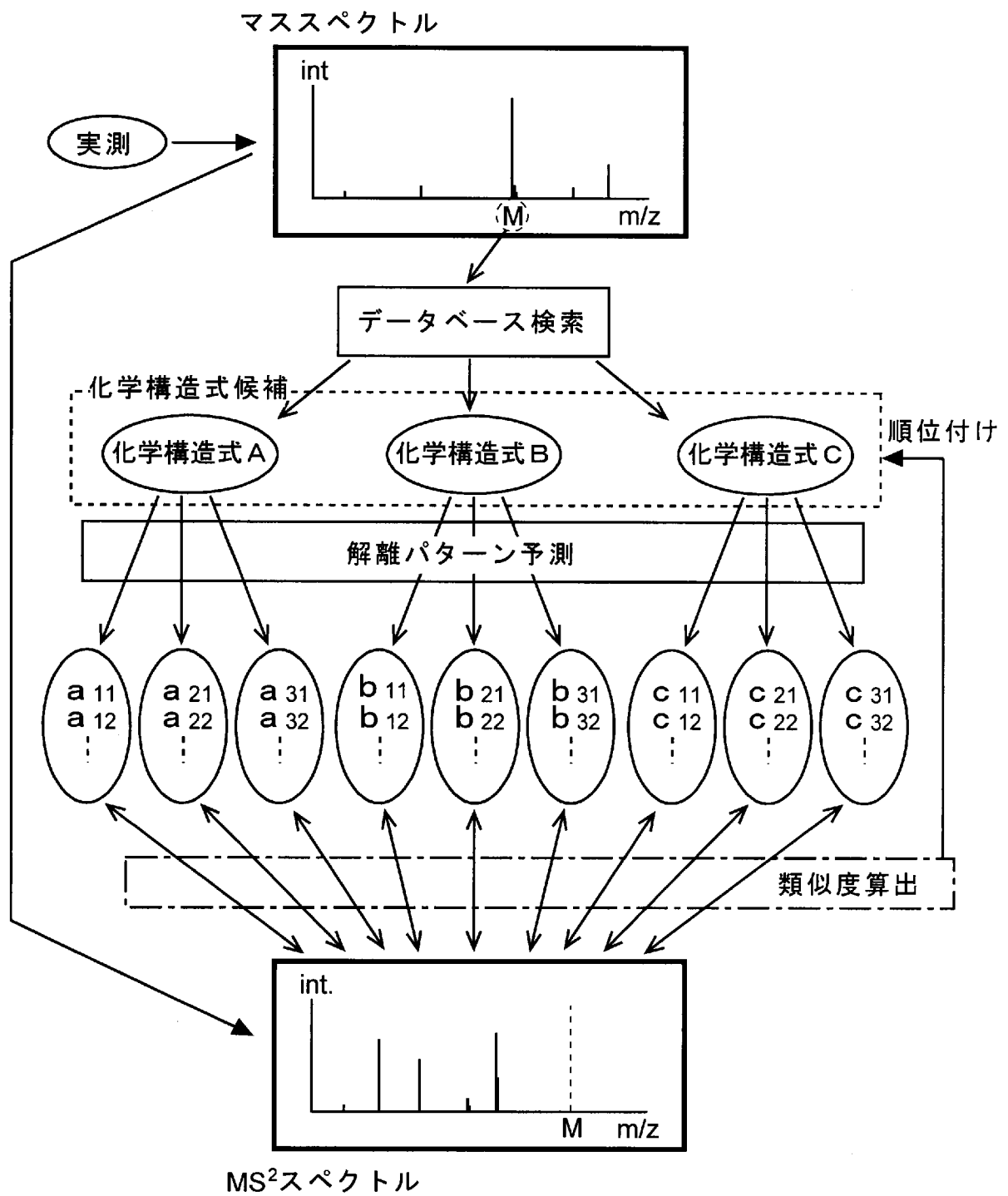
[図1]



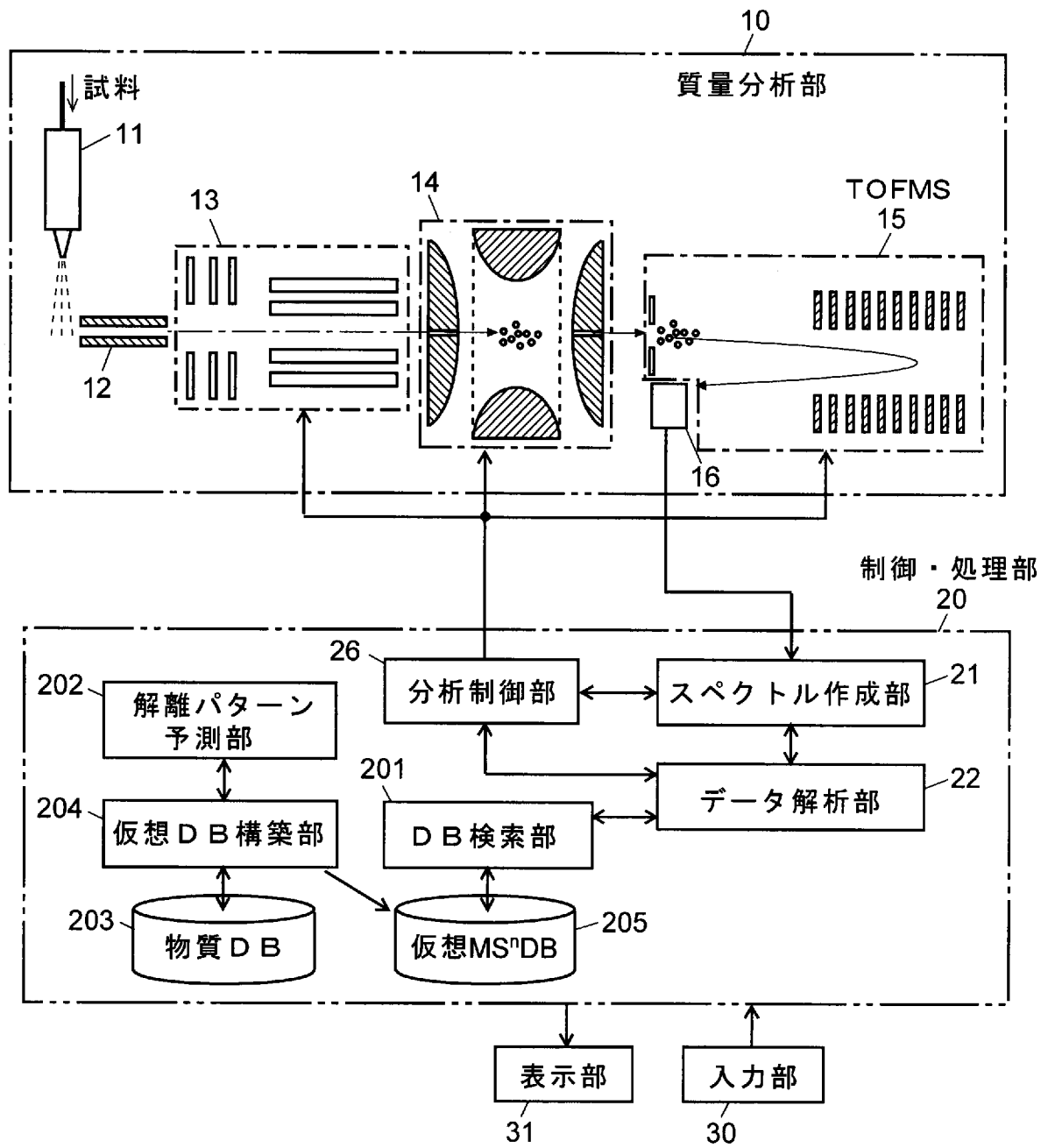
[図2]



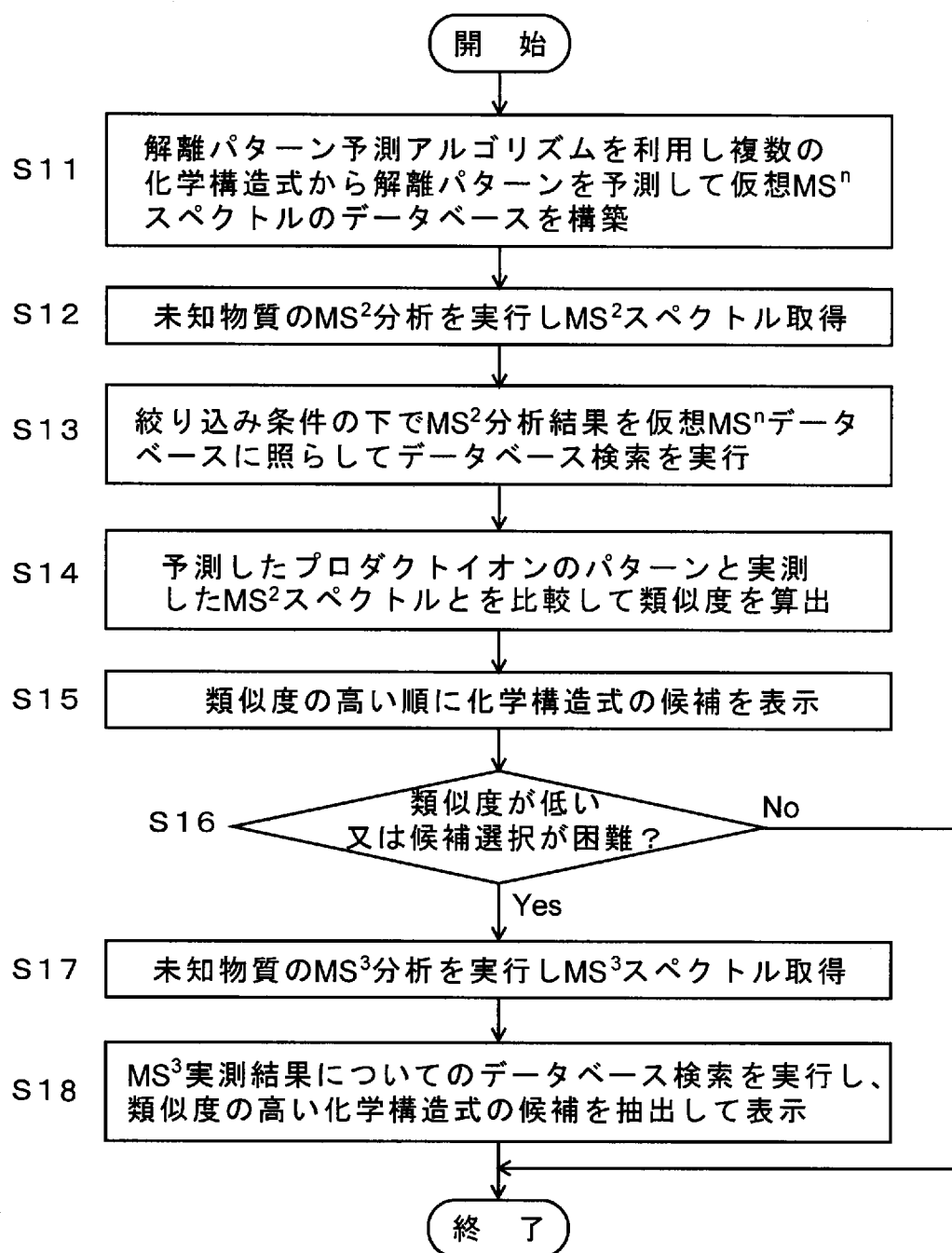
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N27/62(2006.01)i, H01J49/26(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N27/62, H01J49/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-245699 A (Hitachi, Ltd.), 02 September 2004 (02.09.2004), claims 1, 2; paragraphs [0012], [0016], [0031], [0040]; fig. 1, 4, 22 & US 2004/0181347 A1 & EP 1447833 A2	1-6
X	JP 2004-191077 A (Hitachi, Ltd.), 08 July 2004 (08.07.2004), claims 1, 2, 4, 5, 12, 13; paragraphs [0025] to [0027] & US 2004/0111228 A1 & EP 1429145 A1	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 April, 2011 (21.04.11)

Date of mailing of the international search report
10 May, 2011 (10.05.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051861

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2004-28782 A (Hitachi, Ltd.), 29 January 2004 (29.01.2004), claim 1; paragraphs [0005], [0007] to [0025], [0065]; fig. 2, 14, 17 & US 6907352 B2 & US 6745134 B2 & EP 1376651 A2	1-3, 6 4, 5
A	WO 2008/059567 A1 (Shimadzu Corp.), 22 May 2008 (22.05.2008), claim 1; fig. 2 & US 2010/0044562 A	1-13
A	JP 8-124519 A (Shimadzu Corp.), 17 May 1996 (17.05.1996), claim 1; fig. 3 (Family: none)	1-13
Y	MassBank Sosa Manual, 2.6th edition, 03 December 2010 (03.12.2010), [retrieval date 20 April 2011 (20.04.2011)], Internet<URL: http://www.massbank.jp/manuals/UserManual_ ja.pdf>	7-13
Y	JP 11-64285 A (Shimadzu Corp.), 05 March 1999 (05.03.1999), claim 1; paragraphs [0005], [0006], [0012] to [0014] (Family: none)	7-13
Y	JP 2001-249114 A (Hitachi, Ltd.), 14 September 2001 (14.09.2001), claim 1; paragraphs [0016], [0038], [0052] & US 2001/0007349 A1	7-13
Y	MassBank Data Kokai Manual (Dai 5 Bu Data Toroku Hen), 1.1st edition, 01 November 2010 (01.11.2010), [retrieval date 20 April 2011 (20.04.2011)], Internet<URL:http://www. massbank.jp/manuals/OpenPublic5_ja.pdf>	9-12
Y	Fujitsu, ACD/LabsMass Fragmentation Yosoku, 11 January 2011 (11.01.2011), [retrieval date 21 April 2011 (21.04.2011)], Internet<URL: http://jp.fujitsu.com/solutions/hpc/app/acd/ products/ms-fragmenter.html>	7-13
A	JP 2009-210305 A (Rigaku Corp.), 17 September 2009 (17.09.2009), claim 8; paragraphs [0030], [0124] to [0134] & WO 2009/107316 A1	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051861

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051861

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

The invention of claim 1 and the invention of claim 7 have a common technical feature in "a mass spectrometry method for identifying an unknown substance and performing a structural analysis, by using a mass spectroscope capable of executing an MS^n analysis for dissociating the ions derived from a substance to be measured, at (n-1) (n: an integer equal to or larger than 2) stages, thereby to acquire an MS^n spectrum", and in that the mass spectrometry method includes a step of comparing the dissociation pattern predicted from the chemical structural formula of a candidate and the spectrum of the analyzed result.

In the light of the disclosed contents of JP 2004-245699 A (Hitachi, Ltd.), 2 September 2004 (02.09.2004), claims 1, 2, [0012], [0016], [0031], [0040], fig. 1, 4 and 22, JP 2004-191077 A (Hitachi, Ltd.), 8 July 2004 (08.07.2004), claims 1, 2, 4, 5, 12 and 13, [0025]-[0027], and JP 2004-28782 A (Hitachi, Ltd.), 29 January 2004 (29.01.2004), claim 1, [0005], [0007]-[0025], [0065], fig. 2, 14 and 17, however, said technical feature cannot be special, since the same makes no contribution over the prior art. Moreover, those inventions do not have the same or corresponding special technical features any more.

Hence, the claims contain the following two inventions (groups).

(Invention 1) Invention of claims 1-6

In the aforementioned common technical feature, a mass spectrometry method comprising:

a) a structural formula estimating step of estimating the chemical structural formula of an unknown substance, which is determined from a mass spectrum obtained by executing the mass spectroscopy on the unknown substance, on the basis of either the molecular weight of the unknown substance or the composition formula estimated from that molecular weight;

b) a dissociated state estimating step of estimating product ions detected by the MS^n analysis on said unknown substance, by predicting the dissociation pattern of the ions derived from said unknown substance, on the basis of the chemical structural formula estimated at said structural formula estimating step; and

c) an evaluation step of comparing the spectrum pattern by the product ions, which have been estimated at said dissociated state estimating step, and the MS^n spectrum, which has been obtained by executing the MS^n analysis on said unknown substance, thereby to evaluate the reliability of the estimation of the chemical structural formula by said structural formula estimating step, on the basis of the similarity of the two,

or an apparatus according to the mass spectrometry method. (continued to next extra sheet)

(Invention 2) Invention of claims 7-13

In the aforementioned common technical feature, a mass spectrometry method characterized by comprising:

a) a virtual database constructing step for determining the MSⁿ spectrum pattern, which is obtained as a result of the MSⁿ analysis of various substances by predicting a dissociation pattern on the basis of chemical structural formulas of individual substances, thereby to hold that pattern in a database; and

b) a candidate extracting step of comparing the spectrum pattern of the MSⁿ spectrum, which has been obtained by executing the MSⁿ analysis of an unknown substance, with the virtual database which has been held under the predesignated narrowing-down condition by the aforementioned virtual database constructing step, thereby to extract a chemical structural formula of high similarity as a candidate for identifying the unknown substance,

or an apparatus according to the mass spectrometry method.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N27/62 (2006.01)i, H01J49/26 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N27/62, H01J49/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2004-245699 A (株式会社日立製作所) 2004. 09. 02, 請求項 1, 2, [0012] [0016] [0031] [0040], 図 1, 4, 22 & US 2004/0181347 A1 & EP 1447833 A2	1-6
X	JP 2004-191077 A (株式会社日立製作所) 2004. 07. 08, 請求項 1, 2, 4, 5, 12, 13, [0025]-[0027] & US 2004/0111228 A1 & EP 1429145 A1	1-6

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 1 . 0 4 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 5 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 裕美

2 W

9 5 1 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2004-28782 A (株式会社日立製作所) 2004. 01. 29, 請求項 1, [0005], [0007]-[0025] [0065], 図 2, 14, 17 & US 6907352 B2 & US 6745134 B2 & EP 1376651 A2	1-3, 6 4, 5
A	WO 2008/059567 A1 (株式会社島津製作所) 2008. 05. 22, 特許請求の範囲[1], 図 2 & US 2010/0044562 A	1-13
A	JP 8-124519 A (株式会社島津製作所) 1996. 05. 17, 請求項 1, 図 3 (ファミリーなし)	1-13
Y	MassBank 操作マニュアル, 第 2.6 版, 2010. 12. 03, [検索日 2011. 04. 20], インターネット<URL : http://www.massbank.jp/manuals/UserManual_ja.pdf >	7-13
Y	JP 11-64285 A (株式会社島津製作所) 1999. 03. 05, 請求項 1, [0005], [0006], [0012]-[0014] (ファミリーなし)	7-13
Y	JP 2001-249114 A (株式会社日立製作所) 2001. 09. 14, 請求項 1, [0016], [0038], [0052] & US 2001/0007349 A1	7-13
Y	MassBank データ公開マニュアル (第 5 部 データ登録編), 第 1.1 版, 2010. 11. 01, [検索日 2011. 04. 20], インターネット <URL : http://www.massbank.jp/manuals/OpenPublic5_ja.pdf >	9-12
Y	富士通, ACD/LabsMass フラグメンテーション予測, 2011. 01. 11, [検索日 2011. 04. 21], インターネット<URL : http://jp.fujitsu.com/solutions/hpc/app/acd/products/ms-fragmenter.html >	7-13
A	JP 2009-210305 A (株式会社リガク) 2009. 09. 17, 請求項 8, [0030], [0124]-[0134] & WO 2009/107316 A1	1-13

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求項1に係る発明と請求項7に係る発明は、「測定対象の物質に由来するイオンを $n-1$ (n は2以上の整数)段階に解離させる MS^n 分析を実行して MS^n スペクトルを取得可能な質量分析装置を用い、未知物質の同定や構造解析を行う質量分析方法」であって、候補の化学構造式から予測される解離パターンと分析結果のスペクトルを比較する工程が含まれる点で、共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、JP 2004-245699 A (株式会社日立製作所) 2004.09.02, 請求項1, 2, [0012][0016][0031][0040], 図1, 4, 22、JP 2004-191077 A (株式会社日立製作所) 2004.07.08, 請求項1, 2, 4, 5, 12, 13, [0025]–[0027]、JP 2004-28782 A (株式会社日立製作所) 2004.01.29, 請求項1, [0005], [0007]–[0025][0065], 図2, 14, 17の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、ほかに同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

よって、請求の範囲には、以下に示す2の発明(群)が含まれる。

(発明1) 請求項1–6に係る発明

上記共通の技術的特徴において、

a) 未知物質に対する質量分析を実行して得られたマススペクトルから求まる該未知物質の分子量又はその分子量から推定される組成式に基づいて、該未知物質の化学構造式を推定する構造式推定ステップと、

b) 前記構造式推定ステップで推定された化学構造式に基づいて前記未知物質由来のイオンの解離パターンを予測することにより、該未知物質に対する MS^n 分析によって検出されるプロダクトイオンを推定する解離状態推定ステップと、

c) 前記解離状態推定ステップで推定されたプロダクトイオンによるスペクトルパターンと前記未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルとを比較し、両者の類似性に基づいて前記構造式推定ステップによる化学構造式の推定の信頼度を評価する評価ステップと、

を有する質量分析方法、またはその方法に係る装置。

(発明2) 請求項7–13に係る発明

上記共通の技術的特徴において、

a) 各種物質の複数の化学構造式に基づいて解離パターンを予測することにより各物質に対する MS^n 分析の結果として得られる MS^n スペクトルパターンを求め、これをデータベース化して保持しておく仮想データベース構築ステップと、

b) 未知物質に対する MS^n 分析を実行して得られた MS^n スペクトルのスペクトルパターンを、予め指定された絞り込み条件の下で前記仮想データベース構築ステップにより保持されている仮想データベースに照らし、類似性の高い化学構造式を未知物質の同定候補として抽出する候補抽出ステップと、

を有することを特徴とする質量分析方法、またはその方法に係る装置。