

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6808640号
(P6808640)

(45) 発行日 令和3年1月6日 (2021. 1. 6)

(24) 登録日 令和2年12月11日 (2020. 12. 11)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 1/22 (2006. 01)	GO 1 N 1/22 Y
GO 1 N 1/28 (2006. 01)	GO 1 N 1/28 T
GO 1 N 27/62 (2021. 01)	GO 1 N 27/62 F

請求項の数 25 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2017-552168 (P2017-552168)	(73) 特許権者	510036296
(86) (22) 出願日	平成28年4月8日 (2016. 4. 8)		ユーティーターパテル, エルエルシー
(65) 公表番号	特表2018-513973 (P2018-513973A)		アメリカ合衆国 テネシー 37831-
(43) 公表日	平成30年5月31日 (2018. 5. 31)		6258, オーク リッジ, エムエス
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/026706		-6258, 4500エヌ, ベセル
(87) 国際公開番号	W02016/164764		バレー ロード ワン
(87) 国際公開日	平成28年10月13日 (2016. 10. 13)	(74) 代理人	100080089
審査請求日	平成31年3月11日 (2019. 3. 11)		弁理士 牛木 護
(31) 優先権主張番号	14/682, 847	(74) 代理人	100161665
(32) 優先日	平成27年4月9日 (2015. 4. 9)		弁理士 高橋 知之
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100121153
			弁理士 守屋 嘉高
		(74) 代理人	100178445
			弁理士 田中 淳二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 捕捉プローブ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

試料スペースに連通する開口端と内壁を持つ外プローブ収容部と、液体が前記収容部の前記開口端に送出されるように配置された流出口が設けられ、前記収容部の中にある液体供給管と、前記収容部の中であって、前記収容部の前記開口端から液体を取り除く排液管と、が設けられたプローブであって、第1体積流量で液体を前記収容部の前記開口端に送出させるために、前記液体供給管が液体供給部に接続可能となっているプローブと、

前記排液管と流体連通して前記排液管から液体を第2体積流量で取り除く排液システムであって、前記第2体積流量が前記第1体積流量を上回り、前記排液管の中に液体の渦が形成され、これにより前記試料スペースからくる試料を含有するガスが、前記排液管に流入して通過する液体と共に引き込まれる、排液システムと、

前記試料スペースに連通する前記プローブの開口端に試料を案内する装置と、が備えられたことを特徴とする試料材料をサンプリングするシステム。

【請求項 2】

前記プローブに試料を案内する装置が、レーザービームを生成するレーザーであることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

所定の波長に対し透明な支持体に試料が設けられ、レーザービームが前記支持体を通って前記試料に案内されるように前記レーザーが配置されていることを特徴とする請求項 2 に記載のシステム。

10

20

【請求項 4】

前記レーザーが前記支持体の前記試料と同じ側に配置されていることを特徴とする請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記第 2 体積流量が前記第 1 体積流量を少なくとも 5 % だけ上回ることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記第 2 体積流量が前記第 1 体積流量を 5 % ～ 50 % だけ上回ることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記試料と前記プローブの開口端との間に、ガス流を前記排液管に集束させるガス誘導体がさらに備えられていることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

試料表面と前記プローブとの間に電位差を形成するために電氣的に接続されている電圧源がさらに備えられていることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記プローブに試料を案内する装置に音響脱離装置が備えられていることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記プローブに試料を案内する装置に液滴吐出装置が備えられていることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記排液システムと液体連通する分析装置がさらに設けられていることを特徴とする請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 12】

試料スペースに連通する開口端を有するプローブを提供するステップと、
前記プローブの開口端に試料を案内する装置を提供するステップと、
前記プローブの開口端に第 1 体積流量で液体を供給するステップと、
前記プローブの開口端から第 2 体積流量で液体を取り除き、前記第 2 体積流量が前記第 1 体積流量を上回るステップと、
前記装置を操作して、前記試料スペースに連通する前記プローブの開口端に試料を案内させるステップと、
前記プローブの開口端から前記プローブの排液管を通して取り除かれる液体と共に、前記試料材料およびガスを取り除くステップと、
が備えられ、前記開口端から取り除かれた液体が排液管の中に渦を形成することを特徴とする、試料材料をサンプリングする方法。

【請求項 13】

前記プローブに試料を案内する装置が、試料支持体の試料材料に放射ビームを案内する放射源であることを特徴とする請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記放射源がレーザーであることを特徴とする請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

所定の波長に対し透明な支持体に試料が設けられ、レーザービームが前記支持体を通して前記試料に案内されるように前記レーザーが配置されていることを特徴とする請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

レーザービームが前記支持体の前記試料と同じ側から発せられることを特徴とする請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

試料とガスを含有して取り除かれた液体を化学分析の対象とするステップをさらに備え

10

20

30

40

50

る請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記プローブに試料を案内する装置が液滴吐出装置であることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記第 2 体積流量が前記第 1 体積流量を少なくとも 5 % だけ上回ることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第 2 体積流量が前記第 1 体積流量を 5 % ～ 5 0 % だけ上回ることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 2 1】

前記試料と前記プローブの開口端との間に設けられ、ガス流を前記排液管に集束させるガス誘導体を提供するステップがさらに備えられていることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記試料と前記プローブとの間に電位差を作るステップがさらに備えられていることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記プローブに試料を案内する装置が音響脱離エネルギー源であることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

前記プローブから取り除かれた液体と共に試料材料とガスを分析装置に案内するステップをさらに備えた請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

試料スペースに連通する開口端と内壁を持つ外プローブ収容部と、
液体を前記収容部の前記開口端に送出させるように配置された流出口が設けられ、前記収容部の中にある液体供給管と、

前記収容部の中にあり前記収容部の前記開口端から液体を取り除く排液管と、
が備えられ、液体を第 1 体積流量で前記収容部の前記開口端に送出させるために前記液体供給管が液体供給部に接続可能となっており、また

30

前記排液管と流体連通し、前記排液管から液体を第 2 体積流量で取り除く除液システムであって、前記第 2 体積流量が前記第 1 体積流量を上回り、液体が渦となって前記排液管に侵入し、これにより前記試料スペースからくる試料を含有したガスが、前記排液管に流入して通過する液体と共に引き込まれる除液システムが備えられていることを特徴とするサンプリングプローブシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連する出願の参照

本出願は、2 0 1 5 年 4 月 9 日に提出された「捕捉プローブ」と題された米国非仮出願第 1 4 / 6 8 2 , 8 4 7 号に対する優先権を主張し、その内容の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載

【0 0 0 2】

本発明は、米国エネルギー省によって授与された契約番号 DE-AC05-000R22725 に基づく政府支援によりなされた。政府は本発明に関し一定の権利を有する。

【0 0 0 3】

本発明は一般にサンプル分析のシステムおよび方法に関し、特にサンプリングプローブを用いたサンプル分析システムに関する。

【背景技術】

50

【0004】

試料微粒子や浮遊性の試料材料を捕捉することは、液体サンプリングプローブに課題を提供し、特に、レーザービームなどの放射エネルギーが印加されるか、または音響脱離により、試料材料が試料からまず吐出される場合、あるいは浮遊性または試料表面から吐出される試料材料が存在する場合に、困難となる。試料材料が浮遊性である場合、プローブにより回収される前に分散してしまう虞がある。この種の試料材料を捕捉する効果的な液体プローブシステムが望まれているところである。

【発明の概要】

【0005】

試料材料をサンプリングするシステムに、試料を捕捉プローブに供給する装置が設けられている。試料材料をプローブに供給する装置は、試料材料にエネルギーを照射して試料材料から試料を吐出させる装置であってよい。本システムとして、試料スペースに連通する開口端と内壁を持つ外プローブ収容部を有するプローブを設けることもできる。収容部の中に液体供給管が設けられ、液体供給管には収容部の開口端に液体が送出されるように配置された流出口が設けられている。収容部の開口端から液体を取り除くため、収容部の中に排管が設けられている。液体供給管は、液体を収容部の開口端に第1体積流量で送出する液体供給部に接続することができる。排液システムは、排液管から液体を第2体積流量で取り除く排液管に流体接続させることができる。第2体積流量は第1体積流量を上回り、試料スペースからくる試料を含有するガスが、排液管の中を流れる液体と共に引き込まれる。このプローブは、排液管の中に液体からなる渦を生成できる。

【0006】

エネルギーを照射する装置は、レーザービームを生成するレーザーとすることができる。一定の波長に対して透明な支持体に試料を設けることが可能で、レーザービームが支持体から試料に案内されるようにレーザーを配置させることができる。このレーザーは、支持体の試料と同じ側に配置することができる。

【0007】

第2体積流量は第1体積流量を少なくとも5%だけ上回ることができる。第2体積流量は第1体積流量を5%～50%だけ上回ることができる。

【0008】

本システムには、プローブの開口端と試料材料との間に、ガス流を排液管に集束させるガス誘導体をさらに設けることができる。

【0009】

電圧源を電氣的に接続させることにより、試料材料とプローブの間に電位差を形成することができる。

【0010】

試料材料をサンプリングする方法には、試料を捕捉プローブに案内する装置を提供するステップを備えることができる。試料支持体に試料材料を配置させることができる。試料材料に放射ビームを案内する放射エネルギー源を設けることができる。開口端を持つプローブを設けることができる。試料および試料支持体から距離を置いて開口端を配置させることにより試料スペースを形成できる。プローブの開口端に、第1体積流量で液体を供給できる。プローブの開口端から液体を第2体積流量で取り除くことが可能で、第2体積流量は第1体積流量を上回る。放射エネルギー源を操作して試料から試料材料を吐出させることができる。吐出された試料材料と試料スペースからくるガスを、プローブの開口端から取り除かれる液体を用いて取り除くことができる。試料とガスを含有して取り除かれた液体を、化学分析の対象とすることができる。開口端から取り除かれた液体を排液管に進入させて渦を形成することができる。

【0011】

放射エネルギーをレーザービームとすることができる。所定の波長に対して透明な支持体に試料を設けることが可能で、レーザービームが支持体を通して試料に案内されるようにレーザーを配置させることができる。このレーザービームは、支持体の試料と同じ側か

ら発することができる。

【0012】

第2体積流量は第1体積流量を少なくとも5%だけ上回ることができる。第2体積流量は第1体積流量を5%～50%だけ上回ることができる。

【0013】

本方法には、ガス流を試料スペースの中と排液管に集束させるガス誘導体を、プローブの開口端と試料との間に提供するステップをさらに備えることができる。

【0014】

本方法は、試料とプローブとの間に電位差を形成するステップをさらに備えることができる。

10

【0015】

サンプリングプローブシステムには、内壁と、試料スペースに連通する開口端とを有する外プローブ収容部と、液体が前記収容部の開口端に送出されるように配置する流出口が設けられる前記収容部内部の液体供給管と、前記収容部の開口端から液体を取り除く前記収容部内部の排管と、を備えることができる。液体供給管は、液体を収容部の開口端に第1体積流量で送出する液体供給部に接続できる。排液システムは、液体を排液管から第2体積流量で取り除く排液管と流体接続することができる。第2体積流量は第1体積流量を上回り、これにより試料スペースからくる試料を含有するガスが、排液管の中を流れる液体と共に引き抜かれる。液体は渦となって排液管に進入する。

【0016】

20

図面には現在好ましい実施形態が示されているが、本発明は図示の構成および手段に限定されないことが理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は表面をサンプリングするシステムの概略図である。

【図2】図2Bは図1における領域Aの拡大概略図である。図2Aは図2における領域Bの拡大概略図である。

【図3】図3Aはプローブから表面への距離(mm)に対する相対面積(%)のプロットである。図3Bはプローブから試料までの長さhを示す概略図である。

【図4】図4Aは、縦中央線からのプローブオフセット(mm)に対する相対面積(%)のプロットである。図4Bは中央線からのプローブ位置xを図示した概略図である。

30

【図5】図5Aはポリプロピレングリコールの質量対電荷比に対する相対強度(%)のプロットを表す。図5Bはウシインスリン側鎖Bである。図5Cはウマ心筋シトクロムcである。

【図6】図6Aは青油性マーカーインクに存在する染料ベーシックブルー7の化学式を示す。図6Bはオーバーサンプリング法を示した概略図を示す。図6Cは印字されたブルーインクグリッドパターンの光学画像である。図6Dは印字された同一インクパターンのベーシックブルー7の化学画像である。

【図7】図7Aはホスファチジルコリン脂質の化学構造式である。図7Bは小動物脳の薄片の一部の光学画像である。図7Cは前記薄片の同一部分に由来するホスファチジルコリン脂質の化学画像である。

40

【図8】図8Aはラクロプリドの化学構造式である。図8Bは小動物脳の薄切片の光学画像である。図8Cは当該薄切片の拡大光学画像である。図8Dは前記薄片の同一部分に由来するラクロプリドの化学画像である。

【図9】図9Aはノボラック樹脂の化学構造式である。図9Bはノボラック樹脂から形成されるフォトレジストパターンの光学画像である。図9Cは前記フォトレジストパターンの同一部分に由来するノボラック樹脂の化学成分の化学画像である。

【図10】図10Aはノボラック樹脂の化学構造である。図10Bはノボラック樹脂から形成された第2のフォトレジストパターンの光学画像である。図10Cは前記第2のフォトレジストパターンの同一部分に由来するノボラック樹脂の化学成分の化学画像である。

50

【図 1 1】図 1 1 は渦液流のあるプローブの概略図である。

【図 1 2】図 1 2 は集煙ガス流のあるプローブの概略図である。

【図 1 3】図 1 3 はプローブの排管に流入するガスのコンピューターモデル結果を説明した図である。

【図 1 4】図 1 4 A は、プローブと試料支持体に間隔が空けられている集煙ガス誘導体を備えるシステムの概略図である。図 1 4 B は第 1 の集束ガス流入口の形状をとるガス誘導体の断面図である。図 1 4 C は第 2 の集束ガス流入口の形状をとるガス誘導体の断面図である。

【図 1 5】図 1 5 A はバッフル形状にある集煙ガス誘導体が設けられたシステムの概略図である。図 1 5 B はガス誘導体の断面図である。

【図 1 6】図 1 6 A は集煙ガス誘導体の断面図である。図 1 6 B は集煙ガス誘導体の断面図である。図 1 6 C は集煙ガス誘導体のない概略図である。図 1 6 D は第 1 の高さ h を持つガス誘導体である。図 1 6 E は第 2 の高さ h' を持つガス誘導体である。図 1 6 F は第 3 の高さ h'' を持つガス誘導体である。

【図 1 7】図 1 7 A は試料支持体から集煙ガス誘導体が切り離されたシステムの概略図である。図 1 7 B はガス誘導体の断面図である。

【図 1 8】図 1 8 A は試料支持体から切り離された集煙ガス誘導体の断面図である。図 1 8 B は誘導体の壁高を示した概略図である。図 1 8 C は集煙ガス誘導体のない概略図である。図 1 8 D は第 1 の高さ h を持つガス誘導体である。図 1 8 E は第 2 の高さ h' を持つガス誘導体である。図 1 8 F は第 3 の高さ h'' を持つガス誘導体である。

【図 1 9】図 1 9 は試料とプローブの間に電圧を印加させることを可能にするシステムの概略図である。

【図 2 0】図 2 0 A は表面をサンプリングするシステムの概略図である。図 2 0 B は拡大された領域 B である。図 2 0 C はプローブに入る液体とガスの流れを描写している。

【図 2 1】図 2 1 は試料をプローブに供給する液滴吐出装置の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

図 1 ~ 図 2 は表面をサンプリングするシステムの概略図である。図には試料表面 9 6 を有し試料領域 3 2 をサンプリングするシステム 2 0 であって、エネルギーを表面 9 6 に照射して試料材料から試料を吐出させる装置 2 8 を備えるシステムが図示されている。本発明は、試料材料を生成して、その試料材料をプローブの中に、あるいはプローブへと案内する様々なシステムおよび方法に利用することができる。プローブが縦方向で図示されているが、別の向きで使用することもできる。本システムは、内壁 4 1 と、試料スペース 1 0 4 に連通する開口端 4 2 とが設けられた外プローブ収容部 4 0 を備えたプローブ 3 9 を、備えることもできる。収容部の中に液体供給管 4 3 が設けられ、液体供給管には収容部の開口端に液体を送出するように配置された流出口が設けられている。排管 5 2 の開口端から液体を取り除くため、収容部 4 0 の中に排管 5 2 が設けられている。プローブの開口端 4 2 に対する開口端 6 8 の位置を変化させて、排管 5 2 への流動状態を調節することができる。液体供給管は、排管 5 2 と収容部 4 0 の内壁 4 1 との間の環状空間とすることができる。溶媒を収容部の開口端へと送出手の別の構造、例えば、一以上の管状液体供給管などの構造を考えることができる。

【0019】

液体を収容部 4 0 の開口端 4 2 に、矢印 5 6 で示される第 1 体積流量で送出させるため、液体供給管を吸液ライン 7 2 などの液体供給部に接続させることができる。液体を排液管 5 2 から矢印 6 0 により示される第 2 体積流量で取り除くため、排液システムを排液管 5 2 と流体接続させることができる。第 2 体積流量は第 1 体積流量を上回り、これにより試料スペース 1 0 4 からくる試料を含有するガスが、排液管 5 2 の中を流れる液体により引き抜かれる。プローブ 3 9 は、図示の通り、排液管 5 2 の中に液体の渦 4 5 を生成することができるが、渦は装置の機能として必ずしも必須なものではない。排液管 5 2 の d_1 、液体供給管 4 3 の d_2 およびプローブ 3 9 の外径 d_3 の相対的な直径は、変化することがで

10

20

30

40

50

きる。図 2 A に矢印 h と示されている通り、試料と液体表面 6 4 との距離は変化できる。排液管 5 2 の流入口および収容部 4 0 の開口端 4 2 からの距離も変化できる。

【0020】

プローブに第 1 体積流量で流入する液体の量に対する、排液管 5 2 を第 2 体積流量で流出する余剰量により、排液管 5 2 への入り口に、試料スペース 1 0 4 から排液管 5 2 の中へと向かうガスの引き込みが生じる。試料 9 6 の下の開口端 4 2 を、放射エネルギーが試料 9 6 に衝突する位置に配置させることにより、試料材料が液体表面 6 4 に向かって落下または吐出される。捕捉された試料材料を含む液体は、排液管 5 2 に進入し、さらなる解析のために回収される。試料から吐出された浮遊性の試料材料は、ガス流により排液管 5 2 の中心部に案内され、当該ガス流は、供給管 4 3 を通ってプローブ 3 9 に流入する液体の体積流量よりも大きな体積流量を持つ、排管 5 2 を通ってプローブ 3 9 から流出する液体の体積流量により形成される。

10

【0021】

第 2 体積流量が第 1 体積流量を上回る体積流量は変化することができ、試料、液体、およびプローブの特性ならびに形状に一部依存するであろう。一態様において、第 2 体積流量は第 1 体積流量を少なくとも 5 % だけ上回る場合がある。また別の態様において、第 2 体積流量は第 1 体積流量を 5 ~ 5 0 % だけ上回る場合がある。

【0022】

試料を捕捉プローブ 3 9 に案内する装置 2 8 は、レーザービーム 9 2 など、エネルギーを照射するレーザーとすることができる。エネルギーを照射する装置は、強力な熱を照射することができる。エネルギーの波長および強度は、被試験試料の特性に応じて変化できる。支持体 1 0 0 に試料 9 6 を提供することができる。支持体 1 0 0 は、照射エネルギーの波長に対して透明とすることができて、レーザービーム 9 2 が支持体から試料 9 6 に案内されるようにレーザー 2 8 を配置させることができる。このレーザー 2 8 を支持体 1 0 0 の試料 9 6 と同じ側に配置させて、レーザービーム 9 3 が支持体 1 0 0 を通過することなく、直接試料 9 6 に照射させることができる。試料を捕捉プローブに案内させる装置は、音響脱離装置とすることができて、レーザーその他のエネルギー供給装置を使用することで、試料支持体を伝播する音波を生成し、これにより試料にエネルギーを供給して、試料から試料材料を吐出させることができる。この音響脱離はレーザー誘起された音響脱離とすることができる。本発明は、試料材料を試料からプローブに吐出させる別の手段に使用することができ、また試料を捕捉プローブに案内させる他の様々な装置および方法に使用することができる。

20

30

【0023】

本システム 2 0 は、あらゆる適当な手段を用いて、プローブ 3 9 に溶媒を送出するか、またはプローブ 3 9 から溶媒を移動することができる。吸液ライン 7 2 は容器や液体供給ラインなど、適当な供給源から液体を受け取る。HPLC ポンプなどのポンプ（図示せず）を使用してプローブ 3 9 への溶媒の流れを測定することができる。液体は、水、メタノール、アセトニトリルなど、試料材料用のあらゆる好適な溶媒とすることができる。また別の溶媒を考えることもできる。T 接続部 7 6 にプローブ 3 9 と係合する継ぎ手 7 8 を含めることが可能で、継ぎ手 7 9 と流体連通し、液体供給ライン 7 2 と液体供給管 7 3 の間を流体連通させることができる。継ぎ手 8 0 は、排液管 5 2 と排液ライン 8 6 との間を接続することができる。排液ライン 8 6 は、質量分析計などの化学分析装置の入り口 1 2 0 に接続できる。また別の接続材料および方法を考えることもできる。

40

【0024】

本システム 2 0 は別の特徴を有することができる。90 度プリズム 8 8 を設けることで、レーザービームを顕微鏡対物 8 4 に案内させることができる。光源 1 0 8 を設けることができる。ビデオモニター 1 1 6 を設けることができる。質量分析計 1 2 4 その他の化学分析装置を設け、また、これにモニター 1 2 8 ならびに適当な操作棒 1 3 2、または他の制御器などを設けることができる。

【0025】

50

図3のうち、図3Aはプローブから表面への距離(mm)に対する相対面積(%)のプロットであり、また図3Bはプローブから試料までの長さhを示す概略図である。図3Aは、表面から吐出された試料の捕捉が1.5mmの間隔に対して比較的一定であることを図示している。

【0026】

図4のうち、図4Aは、縦中央線からのプローブオフセット(mm)に対する相対面積(%)のプロットであって、図4Bは中央線からのプローブの位置xを示す概略図である。図4Aのプロットは表面から吐出された材料の捕捉が、図4Bの矢印xにより図示されるプローブの動きに対して、縦中央線から最大1mmまで、比較的安定的であることが図示されている。この態様では、アブレーションされた材料は、重力の助けを借りて捕捉液へと下に案内される。

【0027】

図5は、検出に正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化質量分析を使用して得られた、質量対電荷比(m/z)に対する相対強度(%)のプロットであって、図5Aはポリプロピレングリコール、図5Bはウシインスリン側鎖B、図5Cはウマ心筋シトクロムcに対応する。図5Aは、Director(登録商標)スライドに付けられたPPG425-0.1ナノモルを含有するプロピレングリコール混合物の分析結果を示す。捕捉溶媒は、200 μ L/分の、80/20/0.1(v/v/v)のメタノール/水/ギ酸であった。図5BはDirector(登録商標)スライドに付けられたウシインスリン側鎖B(3494Da)-0.3ナノモルの解析結果を示している。捕捉溶媒は、200 μ L/分で流れる、50/50/0.1(v/v/v)のアセトニトリル/水/ギ酸であった。図5Cは、Director(登録商標)スライドに付けられたウマ心筋シトクロムc(12360.2Da)-81ピコモルに対する結果である。これらの質量スペクトルは、このシステムを使用すると、幅広い種類の有機分子および生体分子を、レーザーを使って表面から吐出させ、液体の中に捕捉し、分子をそのままの状態にイオン化して質量分析することができる。

【0028】

このシステムの化学イメージング機能についての試験を、染料ベシックブルー7(m/z 478、図6Aに図示される化学構造を有する)を含有する印字されたインクグリッドを用いて行った。図6Bにはオーバーサンプリングと称されるサンプリング法を説明する概略図が示されており、レーザースポット180が、インクライン184上で、サンプル化領域196から離れる矢印192の方向に、段階的なステップ188でスキャンされている。レーザースポットサイズは50 μ m、表面スキャンスピードは100 μ m/秒であり、各レーンの間に2.5 μ mのステップを有し、51のレーンスキャンであった。捕捉液流は200 μ L/分のメタノール+0.1%のギ酸であった。分析はAB Sciex社製Triple TOF 5600+を用いて行い、正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化、250msの収集時間を用いたフルスキャン m/z 100-1000が使用された。355nmのNd:YAGレーザーを10Hz、60 μ J/パルスで使用した。図6Dに図示される化学画像は、図6Cに図示される光学画像と高い相関性がある。画素サイズは2.5 μ m $\times$ 2.5 μ mであった。

【0029】

図7Aにはマウス脳に由来するホスファチジルコリン脂質の化学構造式が図示されており、これは検知の選択制を向上させるため、選択反応モニタリング、タンデム質量分析モードを使用して検知したものである。マウス脳組織がPEN1.0スライドに置かれた。レーザースポットは50 μ mであった。取得パラメタは、50 μ m/sおよび151のレーンを持つ20 μ mのステップであった。溶媒流は200 μ L/分、メタノール+0.1%ギ酸であった。AB Sciex社製Triple TOF 5600+を用いて分析が行われ、正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化生成イオン、 m/z 760.6 $\rightarrow$ 184.06($CE=45$ eV)、250msの収集時間が用いられた。355nmのNd:YAGレーザーを10Hz、60 μ J/パルスで使用した。図7Cに図示される化学画像は、図7Bに図示される光学画像と高い相関性がある。画素サイズは12 μ m $\times$ 20 μ mであった。

【0030】

図8Aにはラクロプリドの化学構造式が示されている。ラクロプリドはラット脳のドーパミンD-2受容体に高い親和性を有する。ラットに2mg/kgのラクロプリドが静脈内投与され、投与後5分で殺処分された。切除した脳は瞬間凍結され、6μm厚に薄片化され、PEN1.0スライド上で解凍された。9μm×10μm画素、12×10μmのレーザースポットで画像化処理を実行した。取得パラメタは、40μm/sおよび151のレーンを持つ10μmのステップであった。溶媒流は200μL/分のメタノール+0.1%ギ酸であった。AB Sciex社製Triple TOF 5600+を用いて分析が行われ、正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化および選択反応モニタリングが使用され、m/z 347.1→112 (CE=45 eV)、250msの収集時間であった。355nmのNd:YAGレーザーを、10Hz、60μJ/パルスで使用した。図8Dに図示される化学画像は、図8Cに図示される光学画像と高い相関性がある。

10

【0031】

図9Aには120Daモノマー単位を有するノボラック樹脂の化学構造式が図示されている。ガラス上にノボラック樹脂が形成されたポジ型フォトレジスト(1.5μm厚)に、試験を行った。355nmのNd:YAGレーザーを10Hz、25μJ/パルスで使用した。AB Sciex社製5500を用いて分析が行われ、負イオンモードのエレクトロスプレーイオン化および選択反応モニタリング(m/z 227.2→107.2 (CE=30 eV)、50msのドウェル時間)が用いられた。表面スキャン速度は6.7μm/sであって、2.5μmのレーンステップおよび17μmのアブレーションスポットが用いられた。溶媒流は200μL/分メタノールであった。合計収集時間は4.5時間であった。図9Cに図示される化学画像は、図9Bに図示される光学画像と高い相関性がある。画素サイズは2.5μm×2.5μmであった。

20

【0032】

図10Aにはノボラック樹脂の化学構造式が図示されている。溶媒流は200μL/分メタノールであった。355nmのNd:YAGレーザーを10Hz、25μJ/パルスで使用した。AB Sciex社製5500を用いて分析が行われ、負イオンモードのエレクトロスプレーイオン化および選択反応モニタリングが使用された(m/z 227.2→107.2 (CE=30 eV)、50msのドウェル時間)。スキャン速度は6.7μm/sであって、0.5μm/レーンステップおよび17μmのアブレーションスポットが用いられた。溶媒流は200μL/分メタノールであった。合計収集時間は2時間であった。図10Cに図示される化学画像は、図10Bに図示される光学画像と高い相関性がある。画素サイズは0.5μm×0.5μmであった。

30

【0033】

図11はプローブと内部の液体渦の概略図である。液体供給管43から供給された液体は、プローブ40の開口端に液体表面64を形成する。液体表面64は、放射エネルギーその他の試料導入方法により、試料から吐出された試料材料を捕捉する。排液管52からの液体吸引量が液体供給管43からくる液体体積流量を超えると、浮遊性の試料材料を含有するガスがスペース68から排液管に引き込まれる。液流と形状に依存して、排液管に流入する液体から渦45を形成することができる。

40

【0034】

図12は集煙ガス流を用いたプローブの概略図である。透過モードのレーザービーム92、または支持体の試料と同じ側からくる反射モードのビーム160などの放射エネルギーは、試料96に衝突して吐出試料材料の煙178を形成し、これらは粒子状、ガス種、またはその他浮遊上の材料となり得る。プローブにより周囲環境から引き込まれたガス流182は通常、半径方向内向きに煙178に向かって流れこみ、煙を集束させ、粒子とガスを表面67に案内し、矢印48の方向に向かって排液管52に案内する。集束するガス流の向きと程度は、システム形状と操作特性に応じて変化させることができる。周囲の集束ガスは空気その他のガスとすることができる。図13はプローブ202のモデル化された排管204に、ガス流198を集束させるためのコンピューターモデル結果を説明した

50

図である。このモデルは、集束ガスが如何にして試料煙を中央スペース 2 0 3 に誘導し、さらに排管 2 0 4 の中に誘導するのかを図示している。

【0 0 3 5】

図 1 4 A は、プローブ 4 0 と試料支持体 1 0 0 の間に間隔が空けられた集煙ガス誘導体 2 3 2 を備えるシステムの概略図である。ガス誘導体 2 3 2 に、集束ガス流 2 3 4 を半径方向内向きに案内する一連の開口部 2 3 3 が設けられている。図 1 4 B はガス誘導体 2 3 2 の断面図であって、半径方向内向きに集束するガス流 2 3 4 を示している。図 1 4 C は、第 2 の集束ガス流入口の形状をとる、別のガス誘導体 2 3 8 の断面図であって、より接線に近い方向を向いている案内口 2 3 9 が設けられ、集束ガス流 2 4 0 をサイクロン状に向け、ガス渦 2 4 2 が形成されるようになっている。

10

【0 0 3 6】

図 1 5 A ～図 1 5 B はバッフル形状にあり支持体 1 0 0 に接続される集煙ガス誘導体 2 8 0 が設けられたシステムの概略図である。集束ガス 2 8 4 はバッフル誘導体 2 8 0 の下を流れ、ここで支持体 1 0 0 に接触し、矢印 2 9 4 に示されている通り、半径方向内側に案内される。

【0 0 3 7】

図 1 6 A ～図 1 6 F は種々の高さを有する集煙ガス誘導体バッフル 2 9 0 を図示したものである。図 1 6 C はバッフルガイドがない場合、図 1 6 D - 1 6 F は、各々がより大きな高さ h を有するバッフルガイド 2 9 0、2 9 0' および 2 9 0'' を図示している。

【0 0 3 8】

図 1 7 A ～図 1 7 B は試料支持体 1 0 0 から分離された集煙ガス誘導体 3 2 0 が設けられたシステムの概略図である。ガス誘導体 3 2 0 が分離された配置により環状流路 3 2 4 が形成され、ここから半径方向内側に案内された集束ガス流 3 2 8 が通過可能となっており、フロー 3 3 2 から排液管 5 2 に向かって移動する。図 1 8 A ～図 1 8 F は、種々の高さ h を持つ集煙ガス誘導体 3 2 0 が図示されており、ここにはガス誘導体のないものも含まれている。

20

【0 0 3 9】

図 1 9 は電圧印加源 3 4 0 ならびに支持体 1 0 0 とプローブ 3 9 への電気配線 3 4 4 が設けられたシステムの概略図である。電圧の印加により煙 1 7 8 の中の荷電成分がプローブ 3 9 に輸送されることが補助される。印加可能な電圧は変化できる。

30

【0 0 4 0】

図 2 0 A は表面をサンプリングするシステム 4 0 0 の概略図である。本システム 4 0 0 には、プローブ 3 9 および液体供給部を有するベースユニット 4 0 2 と、領域 C と図 2 0 B に図示されている上記の排液組立体が備えられている。カメラ 1 1 2 および接眼レンズ 4 1 2 を設けることができる。紫外線遮光体 4 1 6 を設けることもできる。ライカ製 L M D 7 0 0 0 などの商用レーザマイクロダイセクションシステムが利用可能であって、レーザアブレーション機能に加えて、明視野光学系 (optical bright field) と蛍光顕微鏡が設けられている。試料を生成してこれをプローブへと案内する他のシステムおよび構成も可能である。図 2 0 C はプローブの開口端における渦流を図示している。

【0 0 4 1】

試料材料から試料を吐出させる以外の手段を用いて、試料を捕捉プローブに案内させることも可能である。図 2 1 A には、試料をプローブ 3 9 に供給する液滴吐出装置 4 3 0 の概略図が示されている。液滴吐出装置はあらゆるソースからくる試料および溶媒を含有可能であって、これをあらゆる方向に指向させることにより、適当な手段を用いて液滴をプローブの中またはプローブに案内することができる。液滴 4 3 4 は液滴吐出装置 4 3 0 のオリフィス直径と流量により寸法指定可能であって、液滴 4 3 4 の直径を排液管 5 2 の直径より小さくし、排液管 5 2 の中に直接吐出させることができる。排管へのガス流 4 4 4 は、試料液滴 4 4 2 を排液管 5 2 の中に誘導する。

40

【0 0 4 2】

表面をサンプリングするための方法として、試料を捕捉プローブに案内するステップが

50

含まれていてもよい。前記案内するステップに試料を保持する試料支持体を提供するステップが含まれていてもよい。放射エネルギー源、音響アブレーション源、または液滴吐出装置などの装置を設けることが可能で、例えば、試料がプローブの中に吐出されるように、放射ビームを試料に衝突させることにより、試料をプローブに案内することができる。開口端を有するプローブが設けられている。試料および試料支持体から距離を置いて開口端を位置させることで、試料スペースを形成することができる。プローブの開口端に液体を第1体積流量で供給することができる。プローブの開口端から液体を第2体積流量で取り除くことが可能であって、第2体積流量は第1体積流量を上回る。放射エネルギー源を操作して試料から試料材料を吐出させることができる。試料スペースから吐出された試料材料とガスは、プローブの開口端から取り除かれる液体を用いて取り除くことができる。試料とガスを含有して取り除かれる液体を、化学分析の対象とすることができる。開口端から移動した液体により渦を形成することができる。本方法として、プローブの開口端と試料との間に、ガス流を排液管に集束させるガス誘導体を提供するステップを、さらに設けることができる。本方法として、試料とプローブの間に電位差を形成するステップをさらに設けることができる。

10

【0043】

本方法は、排管を通して中に引きこまれる液体に対して化学分析を行うステップをさらに備えることができる。このような化学分析装置は、高速液体クロマトグラフィーと質量分析からなる群より選択される少なくとも1つの化学分析装置とすることができる。分析機器は、被分析水溶液を分析するために使用されるあらゆる機器とすることができる。分析機器の例としては、これらに限られるわけではないが、各種質量分析計、イオン化源、分光装置、分離方法、およびこれらの組み合わせを挙げることができる。イオン化源の例としては、これらに限られるわけではないが、エレクトロスプレーイオン化（ESI）、大気圧化学イオン化（APCI）、エレクトロスプレー化学イオン化（ESCI）、大気圧光イオン化（APPI）、または誘導結合プラズマ（ICP）、を挙げることができる。分離方法の例としては、これらに限られるわけではないが、液体クロマトグラフィー、固相抽出、HPLC、キャピラリー電気泳動、その他適当な液相試料洗浄／分離プロセスを挙げることができる。質量分析計の例としては、これらに限られるわけではないが、セクター型、飛行時間型、四重極マスフィルター三次元四重極型イオントラップ、線形四重極イオントラップ、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴オービトラップおよびトロイダル型イオントラップを挙げることができる。

20

30

【0044】

図20に図示されているプロセッサ404を設けることで、装置の制御、特に液体供給部、排液および渦の流量を望み通りに制御することができる。このプロセッサはまた、レーザー200等の試料供給装置の操作を制御することができる。プロセッサはセンサー信号を受信して、適当なバルブと制御回路に制御信号を提供可能であって、これによりこれらの装置およびシステムの運転を全般的に制御することができる。

【0045】

本発明のシステムはまた、第1体積流量が第2体積流量を上回る越流モードで運転することができる。この種のシステムは、本願と同日に出願され、「開口サンプリングインターフェース」と題する同時係属中の米国特許出願に記載されており、その開示は参照により完全に組み込まれている。

40

【0046】

数値範囲：本開示を通して、本発明の種々の態様は数値範囲によって提示される。数値範囲の記載は単に便宜と簡潔のために用いられるものであって、本発明の範囲を不必要に制限するように解釈してはならない。したがって、数値範囲の記載は、具体的に開示された可能なすべての部分範囲、ならびにその範囲に含まれる個々の数値を含んでいるものと考えらるべきである。例えば、1～6のような数値範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6等の具体的に開示された部分範囲、ならびに、1、2、2.7、3、4、5、5.3や6など、その範囲に含まれる個々の数値を含んでいるものと考え

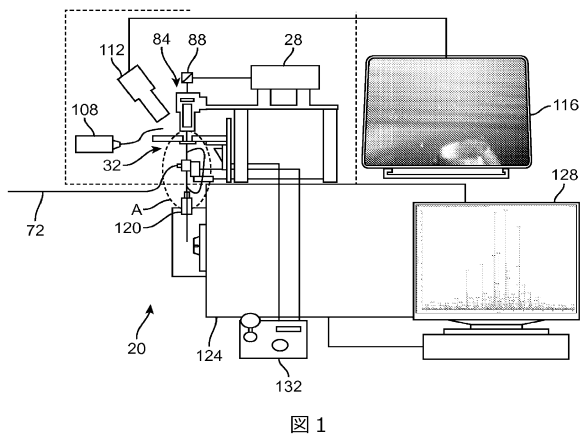
50

るべきである。これは、範囲の幅に関係なく当てはまる。

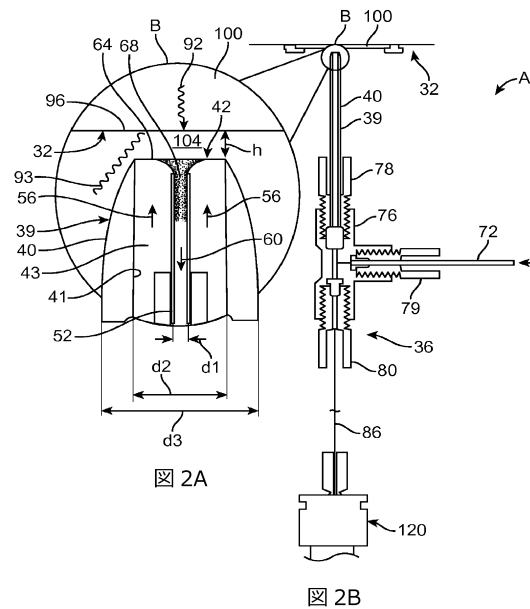
【0047】

本発明は、本発明の精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の形態で実施することができ、したがって、本発明の範囲を決定するために、以下の特許請求の範囲を参照すべきである。

【図 1】



【図 2】



【図 3】

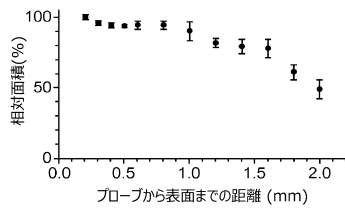


図 3A

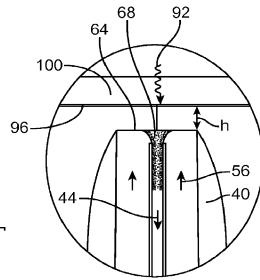


図 3B

【図 4】

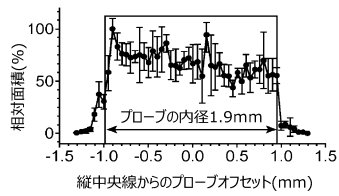


図 4A

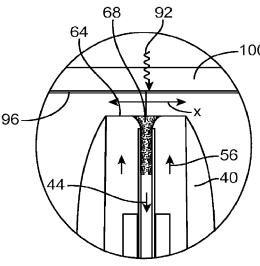


図 4B

【図 5】

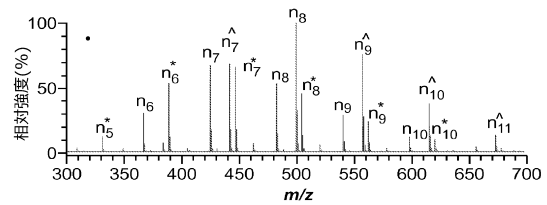


図 5A

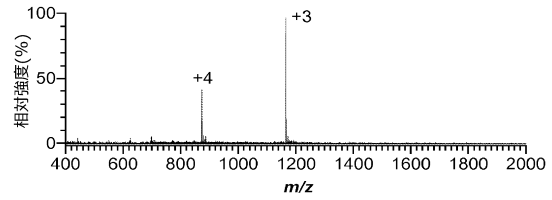


図 5B

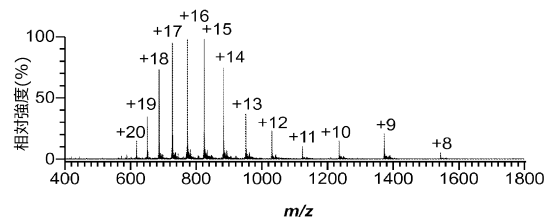


図 5C

【図 6】

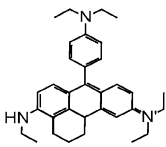


図 6A

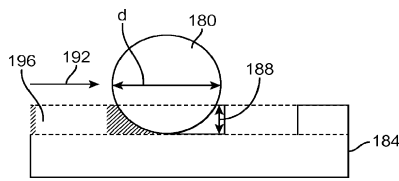


図 6B

【図 7】

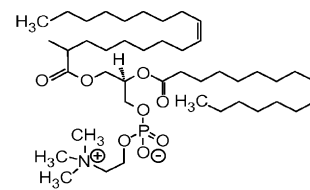


図 7A

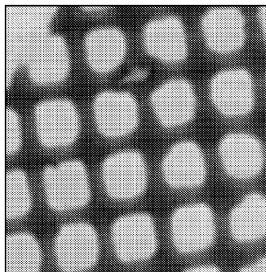


図 6C

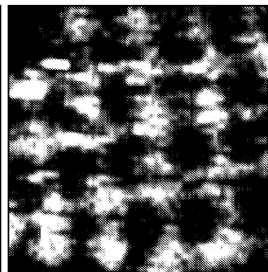


図 6D

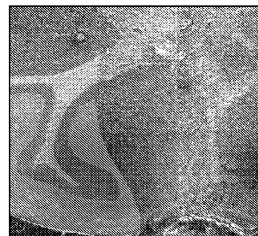


図 7B

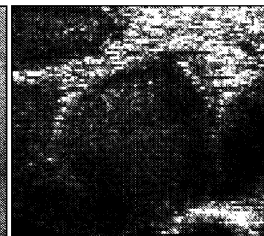


図 7C

【図 8】

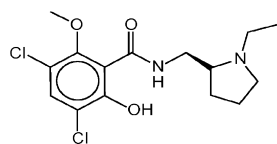


図 8A

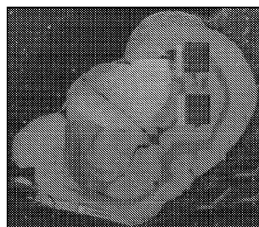


図 8B

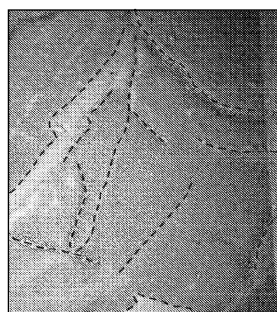


図 8C

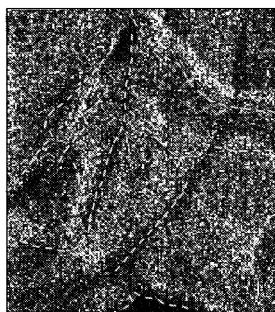


図 8D

【図 9】

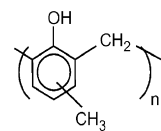


図 9A

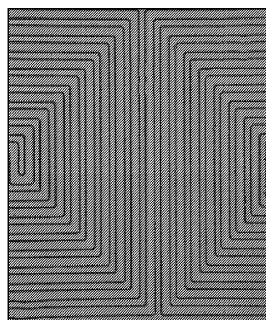


図 9B

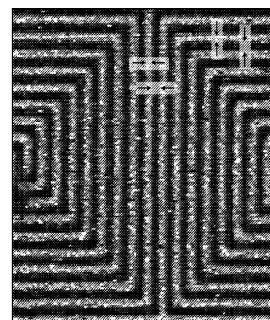


図 9C

【図 10】

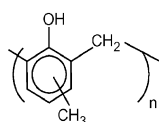


図 10A

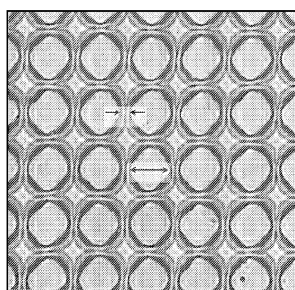


図 10B

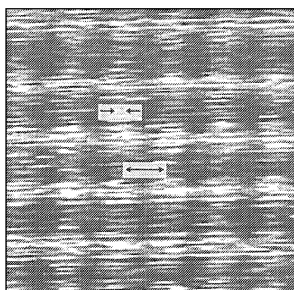


図 10C

【図 11】

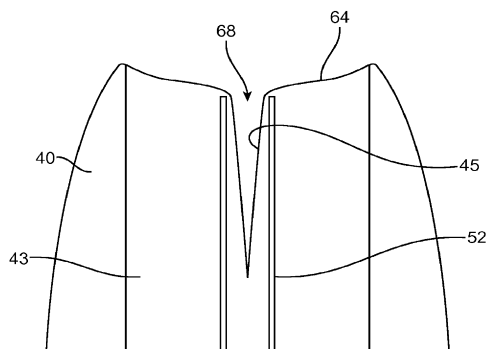


図 11

【図 1 2】

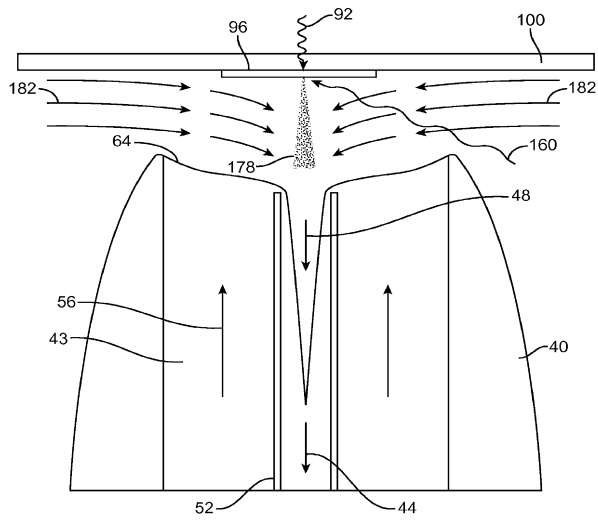


図 12

【図 1 3】

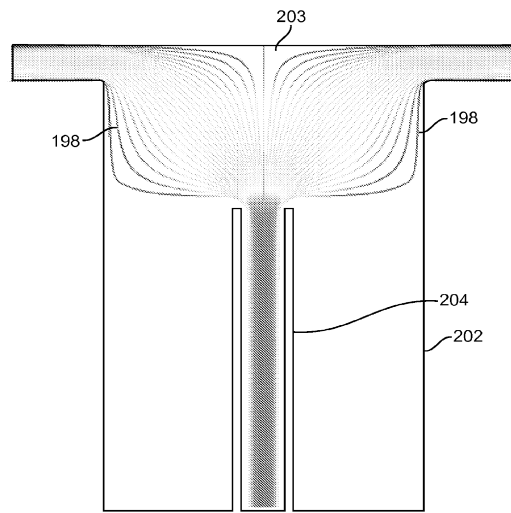


図 13

【図 1 4】

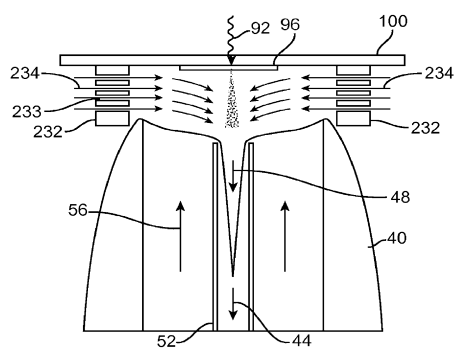


図 14A

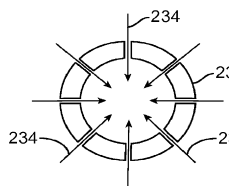


図 14B

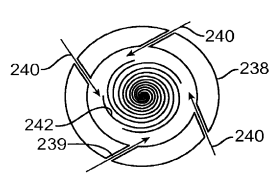


図 14C

【図 1 5】

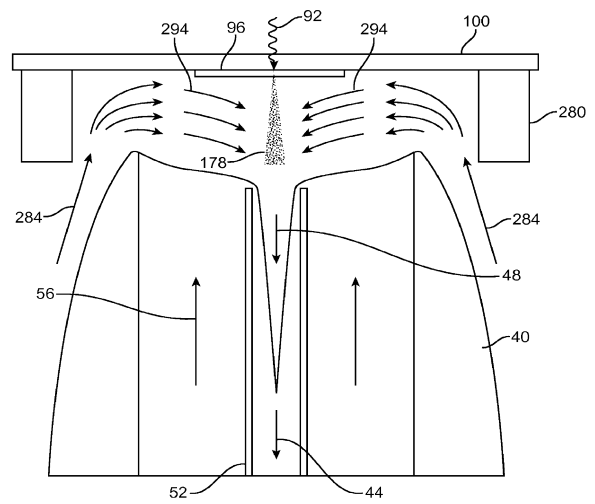


図 15A

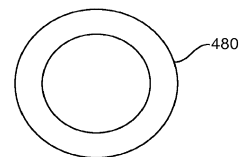
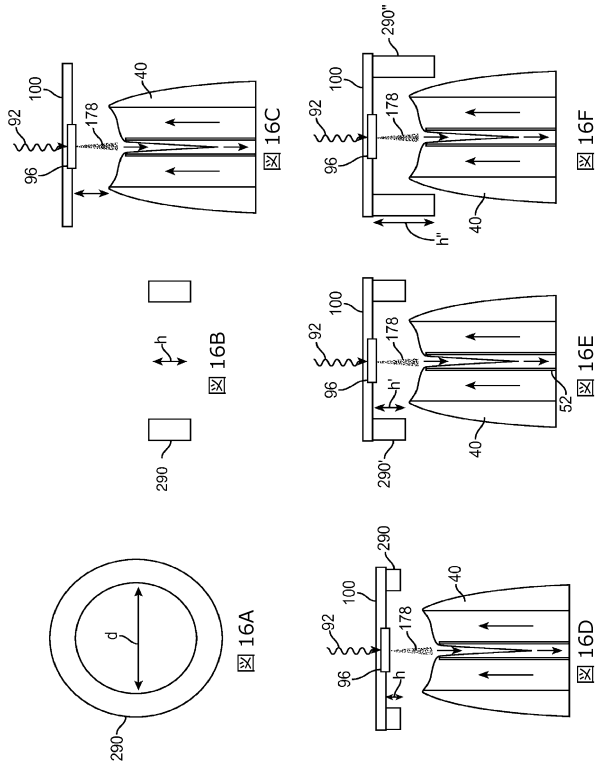
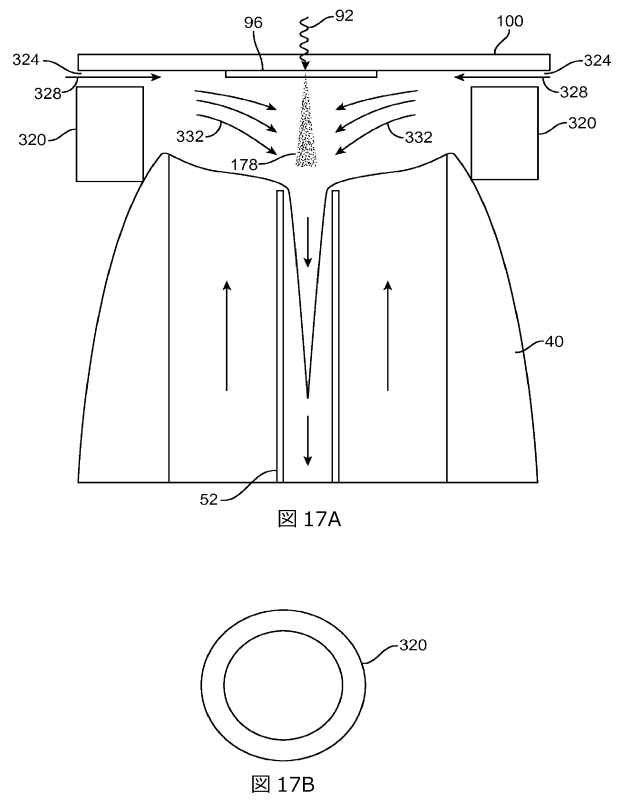


図 15B

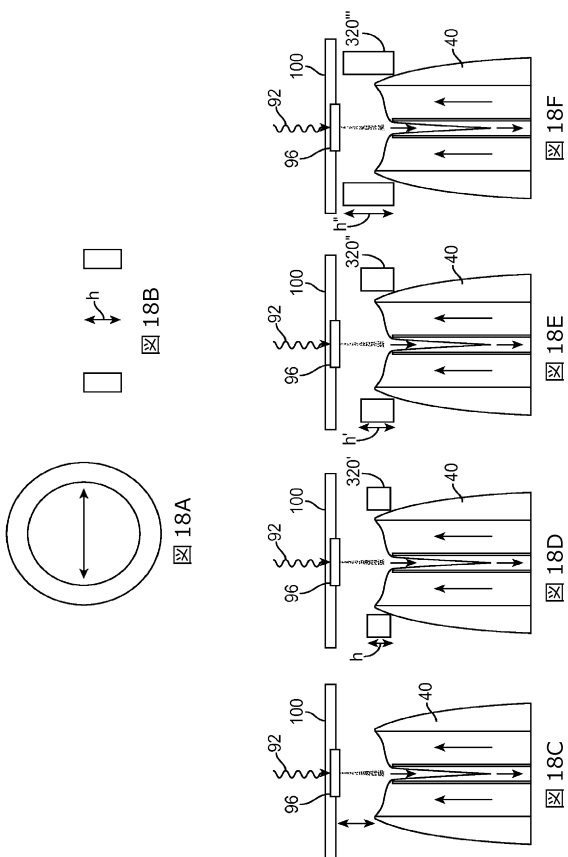
【図 16】



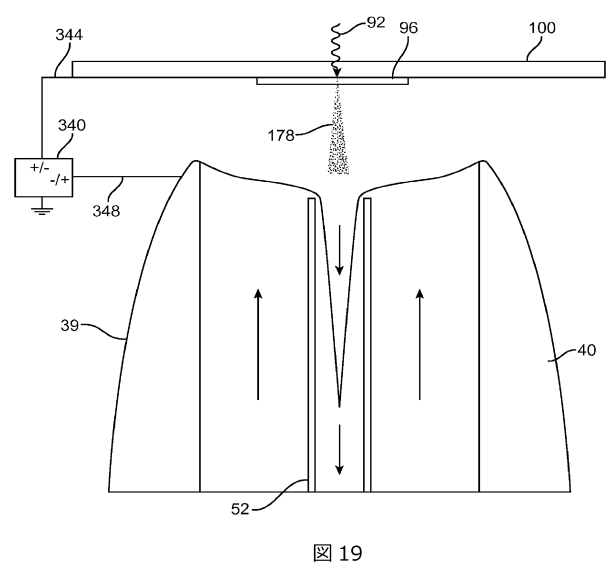
【図 17】



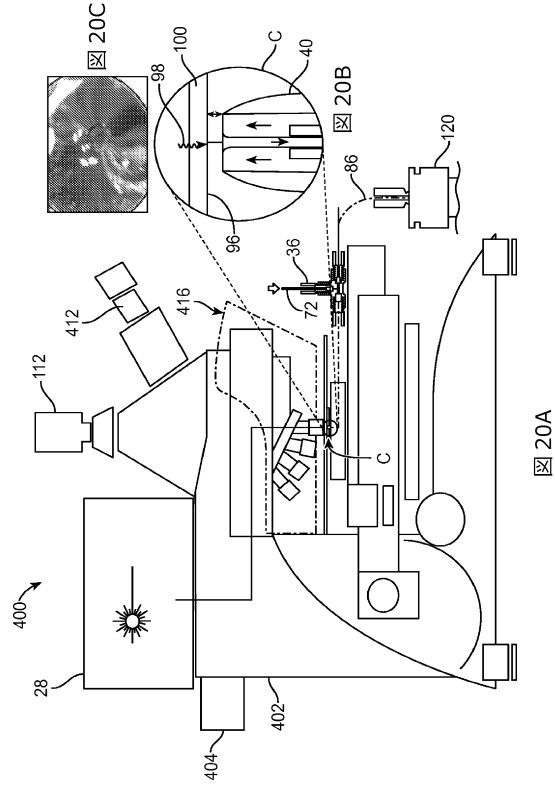
【図 18】



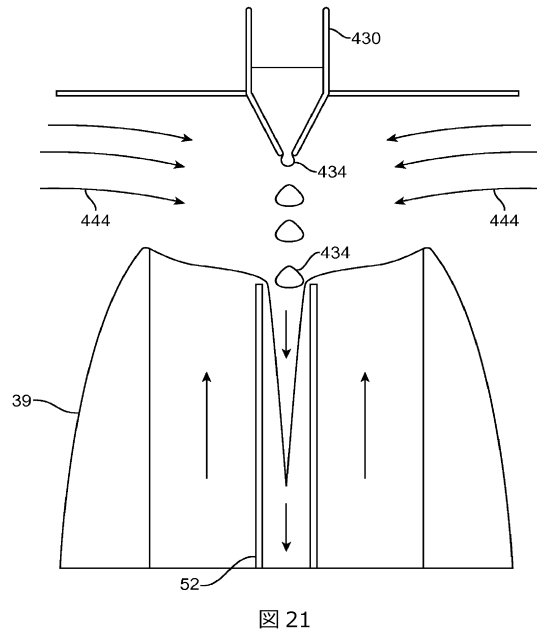
【図 19】



【図 20】



【図 21】



フロントページの続き

- (74)代理人 100188994
弁理士 加藤 裕介
- (74)代理人 100194892
弁理士 齋藤 麻美
- (74)代理人 100146134
弁理士 清水 聡子
- (72)発明者 ケルテスツ, ビルモシュ
ハンガリー国, 9113 コロンコ, ズリーニ シーテアー. 59
- (72)発明者 ヴァン パーケル, ゲイリー ジェイ.
米国, テネシー州 37830, オーク リッジ, バイパスドライブ

審査官 川瀬 正巳

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0128614 (US, A1)
特開2011-210734 (JP, A)
特開2004-340646 (JP, A)
米国特許出願公開第2005/0258361 (US, A1)
米国特許出願公開第2012/0079894 (US, A1)
特表2012-519847 (JP, A)
特表2013-526700 (JP, A)
特開2011-232180 (JP, A)
Ovchinnikova, S. Olga, Transmission Geometry Laser Ablation into a Non-Contact Liquid Vortex Capture Probe for Mass Spectrometry Imaging, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 米国, 2014年, No.28, p.1665-1673

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|------|-------|
| G01N | 1/22 |
| G01N | 1/28 |
| G01N | 27/62 |