

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-506537

(P2015-506537A)

(43) 公表日 平成27年3月2日 (2015. 3. 2)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
HO 1 J 49/16	(2006. 01)	HO 1 J 49/16		2 G O 4 1
HO 1 J 49/40	(2006. 01)	HO 1 J 49/40		5 C O 3 8
GO 1 N 27/62	(2006. 01)	GO 1 N 27/62	G	
HO 1 J 49/06	(2006. 01)	HO 1 J 49/06		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2014-548194 (P2014-548194)	(71) 出願人	504142097 マイクロマス ユーケー リミテッド イギリス、エスケー9 4 エーエックス、 ウィルムスロウ、アルトリンチャム ロード、 スタンフォード アベニュー
(86) (22) 出願日	平成24年12月20日 (2012. 12. 20)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年8月19日 (2014. 8. 19)	(72) 発明者	マレー, ポール イギリス国、ウィルムスロウ・エス・ケイ ・9・4・エイ・エックス、アルトリン チャム・ロード、スタンフォード・アベニ ュー、マイクロマス・ユー・ケイ・リミテッ ド気付
(86) 国際出願番号	PCT/GB2012/053215		
(87) 国際公開番号	W02013/093482		
(87) 国際公開日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)		
(31) 優先権主張番号	1122309.6		
(32) 優先日	平成23年12月23日 (2011. 12. 23)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イメージング質量分析計および質量分析法の方法

(57) 【要約】

脱離プロセスによって、試料からイオンを生成するために、試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するように適合されたエネルギー源と、前記脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するように適合された分析器とを備える、イメージング質量分析計。

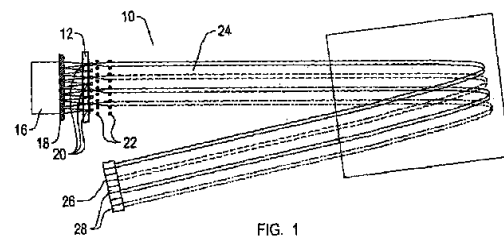


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するように適合されたエネルギー源と、

前記脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するように適合された分析器とを備える、イメージング質量分析計。

【請求項 2】

分析器が、脱離プロセスによって生成されたイオンを検出するように適合される、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 3】

分析器が、脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンを検出するように適合される、請求項 1 または 2 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 4】

エネルギー源がレーザである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 5】

イオンの脱離が、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 6】

エネルギー源が、それぞれのスポットの各々において試料の表面に対してほぼ直角な角度でエネルギーを供給するように適合される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 7】

試料を受け入れるための試料プレートをさらに備える、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 8】

エネルギー源が、試料プレートを通して試料上にエネルギーを供給するように適合される、請求項 7 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 9】

試料プレートが、光学的に透明である、請求項 7 および 8 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 10】

エネルギー源からエネルギーを受け入れ、これを試料上の複数のスポットに供給するように適合されたマイクロレンズアレイをさらに備える、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 11】

エネルギー源とマイクロレンズアレイの間にホモジナイザをさらに備える、請求項 10 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 12】

分析器が、飛行時間型チューブ (TOF) を備える、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 13】

前記分析器が、集束されたイオンを TOF に提供するための少なくとも 1 つの集束電極を備える、請求項 12 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの集束電極が、少なくとも 1 つのグリッド電極である、請求項 13 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの集束電極が、グリッドレス電極である、請求項 14 に記載のイメージング質量分析計。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

分析器が、さらに、TOFからのイオンの到着時間および位置を検出するための検出器を備える、請求項12から15のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 17】

前記検出器が、MCPアレイ検出器を備える、請求項16に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 18】

前記検出器が、遅延線検出器を備える、請求項16に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 19】

前記分析器が、さらに、リフレクトロンを備える、請求項12から18のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 20】

エネルギー源が、一方が高エネルギーパルスであり、他方が低エネルギーパルスである、第1および第2のパルスを供給するように適合される、請求項1から19のいずれか一項に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 21】

イメージング質量分析法の方法であって、

試料を提供するステップと、

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するステップと、

脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するステップとを含む、方法。

【請求項 22】

到着時間およびスポット起源を検出するステップが、脱離プロセスによって生成されたイオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含む、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

到着時間およびスポット起源を検出するステップが、脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含む、請求項21または22に記載の方法。

【請求項 24】

試料が試料プレート上に提供され、前記エネルギーが、試料プレートを通して試料に供給される、請求項21から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

エネルギーがレーザによって供給される、請求項21から24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

イオンの脱離が、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる、請求項21から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

エネルギーが、試料の表面に対してほぼ直角な角度で前記複数のスポットに供給される、請求項21から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

エネルギーが、マイクロレンズアレイを通して試料に供給される、請求項21から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

到着時間およびスポット起源を分析するステップが、イオンまたは娘イオンをTOFに、次いで検出器に提供するステップを含む、請求項21から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

イオンをTOFに提供する前に電極を用いることによってこれらイオンを集束するステ

10

20

30

40

50

ップをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

エネルギーを供給するステップが、一方が低エネルギーパルスであり、他方が高エネルギーパルスである、第 1 および第 2 のパルスのエネルギーを供給するステップを含む、請求項 21 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前述において実質的に説明された装置。

【請求項 33】

前述において実質的に説明された方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、イメージング質量分析計および質量分析法の方法に関する。より詳細には、ただしそれに限らないが、本発明は、試料の複数のスポットを同時に分析することを可能にするイメージング質量分析計およびそのような質量分析計を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

試料全体にわたってさまざまな異なるスポットにおける試料の異なる組成を知ることがしばしば有用である。たとえば、生体組織の場合、これは、検体に対するさまざまな機能の制御に關与し得る試料内の領域を特定する方法になり得る。

20

【0003】

この分析を実施する良好な方法は、しばしば、マトリックス支援レーザ脱離イオン化 (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation) (MALDI) イメージングによるものになり、ここではユーザは、試料プレート上の試料上の 1 つのスポットにレーザを発し、試料上のその点から脱離したイオンを分析することができる。生成されたイオンは、次いで、質量分析計によって分析されて、その点における試料の内容物を示すことができる。試料の全体の組成を決定することが望まれる場合、離間されたスポットにおいて複数の測定を行うことが通常必要である。試料が大きい場合、これには時間がかかり得る。高価な質量分析計上では時間を争うことがしばしば存在するため、これは望ましくない。したがって、試料に必要とされる分析時間を短縮する何らかの方法が有利となる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

試料上で複数のスポットの並行分析を可能にし、その結果計器内の試料処理能力の増大をもたらす、質量分析法の方法および質量分析計を提供することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0005】

第 1 の態様では、本発明は、

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するように適合されたエネルギー源と、

40

前記脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するように適合された分析器とを備える、イメージング質量分析計を提供する。

【0006】

好ましくは、分析器は、脱離プロセスによって生成されたイオンを検出するように適合される。

【0007】

あるいは、または追加的に、分析器は、脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンを検出するように適合される。

【0008】

50

エネルギー源は、レーザとすることができる。

【0009】

イオンの脱離は、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こり得る。

【0010】

有利には、エネルギー源は、それぞれのスポットの各々において試料の表面に対してほぼ直角な角度でエネルギーを供給するように適合される。

【0011】

好ましくは、分析計は、試料を受け入れるための試料プレートを備える。

【0012】

好都合には、エネルギー源は、試料プレートを通して試料上にエネルギーを供給するように適合される。

【0013】

試料プレートは、光学的に透明とすることができる。

【0014】

本発明によるイメージング質量分析計は、さらに、エネルギー源からエネルギーを受け入れ、これを試料上の複数のスポットに供給するように適合された、マイクロレンズアレイを備えることができる。

【0015】

イメージング質量分析計は、さらに、エネルギー源とマイクロレンズアレイの間にホモジナイザを備えることができる。

【0016】

分析器は、TOFを備えることができる。

【0017】

分析器は、集束されたイオンをTOFに提供するための少なくとも1つの集束電極を備えることができる。

【0018】

前記少なくとも1つの集束電極は、少なくとも1つのグリッド電極とすることができる。

【0019】

前記少なくとも1つの集束電極は、グリッドレス電極とすることができる。

【0020】

分析器は、さらに、飛行時間型(TOF)チューブからのイオンの到着時間および位置を検出するための検出器を備えることができる。

【0021】

検出器は、MCPアレイ検出器を備えることができる。

【0022】

検出器は、遅延線検出器を備える。

【0023】

前記分析器は、さらに、リフレクトロンを備えることができる。

【0024】

エネルギー源は、一方が高エネルギーパルスであり、他方が低エネルギーパルスである、第1および第2のパルスを供給するように適合され得る。

【0025】

本発明の別の態様では、イメージング質量分析法の方法であって、
試料を提供するステップと、

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するステップと、

脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するステップとを含む、方法が提供される。

【0026】

10

20

30

40

50

到着時間およびスポット起源を検出するステップは、脱離プロセスによって生成されたイオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含むことができる。

【0027】

到着時間およびスポット起源を検出するステップは、脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含むことができる。

【0028】

好ましくは、試料は試料プレート上に提供され、前記エネルギーは、試料プレートを通して試料に供給される。

【0029】

10

エネルギーは、レーザによって供給され得る。

【0030】

好ましくは、イオンの脱離は、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる。

【0031】

好都合には、エネルギーは、試料の表面に対してほぼ直角な角度で前記複数のスポットに供給される。

【0032】

エネルギーは、マイクロレンズアレイを通して試料に供給され得る。

【0033】

好ましくは、到着時間およびスポット起源を分析するステップは、イオンまたは娘イオンをTOFに、次いで検出器に提供するステップを含む。

20

【0034】

方法は、さらに、イオンをTOFに提供する前に電極を用いることによってイオンを集束するステップを含むことができる。

【0035】

エネルギーを供給するステップは、一方が低エネルギーパルスであり、他方が高エネルギーパルスである、第1および第2のパルスのエネルギーを供給するステップを含むことができる。

【0036】

本発明は、次に、添付の図を参照することによって、例としてのみ、かついかなる限定的な意味も有さずに説明される。

30

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明によるイメージング質量分析計の実施形態の概略図である。

【図2】本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイおよび試料プレートを示す図である。

【図3】本発明による試料プレートのインタロゲーションのスキームを示す図である。

【図4】本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイ、試料プレート、および集束電極を示す図である。

【図5】本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイ、試料プレート、および集束電極を示す図である。

40

【図6】本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイ、試料プレート、および集束電極を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明は、イメージング質量分析法を実施するための装置および方法に関する。本発明の方法および装置は、本発明の実施形態が、MALDI以外の、イメージングイオン源を用いたイメージング質量分析法を実施することに対する有用性を有するという理解の下、MALDI質量分析法の分野において特に適用を有する。

【0039】

50

図 1 は、本発明によるイメージング質量分析計 10 の概略図を示している。イメージング質量分析計 10 は、試料プレート 12 を備える。試料 14 は、プレートの上面に配置される。エネルギー源 16（この場合はレーザー）が、パルス化されて試料プレート 12 の後部に配置されたマイクロレンズアレイ 18 を照射して、集束されたレーザー光のアレイを生成し、このアレイは光学的に透明な試料プレート 12 を通り抜け、試料 14 上の規定されたスポット 20 を照射する。これらは、試料 14 の表面の上部からイオンを脱離し、イオン化する。イオンは次いで、プレート 12 に対して概ね直角方向に試料プレート 12 から離れて分析器内に入り、分析器は、これらのイオンのスポット源および到着時間を検出する。

【0040】

本発明による質量分析計の分析器は、複数の集束電極 22 を備える。集束電極は、イオンを独立した通路内に閉じ込めるように配置され、この通路にしたがった試料上の規定された点から、イオンは脱離されている。

【0041】

分析器は、さらに TOF 24（飛行時間型チューブ）および検出器 26 を備える。レーザーがパルス化された後の所定の時間において、電圧が、イオンが中で進行している領域全体にわたって供給され、その独立通路上のイオンを TOF 内へとパルス化するように構成される。TOF を出たイオンは、検出器によって受け入れられる。イオンは、その質量対電荷比にしたがって検出器に到着する。試料上の所与のスポットから生成されたイオンはすべて、その同じ知られている点または領域 28 において検出器に達する。試料上の異なるスポットから生成されたイオンは、異なる点または領域 28 において検出器に達する。

【0042】

図 2 は、本発明によるイメージング質量分析計のマイクロレンズアレイ 18 および試料プレート 12 を示している。この実施形態では、試料プレート 12 には、プレート 12 の上面に置かれた試料基板 14 が設けられる。レーザービーム全体にわたって均一な光強度を生み出すために、レーザー 16 は、レーザー 16 と試料プレート 12 の間に置かれたホモジナイザ（図示せず）を照射するようにパルス化される。ビームは次いで、試料プレート 12 の後部に配置されたマイクロレンズアレイ 18 を照射して、各々が同じ強度の集束されたレーザービームのアレイを生成する。これらは、複数のスポット 20 において試料を照射し、それによってイオンを試料 14 の上面から均一に脱離させる。この手段によって生成されたイオンの分析は、図 1 に関連して説明されたものと潜在的に類似する。

【0043】

図 3 a から d は、本発明による試料プレート 12 のインタロゲーションのスキームの図である。図 3 a は、試料プレート 12 から見た、本発明による適切なマイクロレンズアレイ 18 の図を示している。アレイ上の各々の要素は、イオン化および上面からの脱離をもたらすために、その後方を照らすレーザー光を、図 3 b に示されるようにプレート 12 の後方の正確に規定されたスポット点に集束するように配置される。レーザー 16 は、試料プレート 12 上の規定されたスポット上に、所望に応じて何回でも発せられ得る。

【0044】

試料プレート 12 上の第 1 の規定されたスポット点 20 から生成されたイオンを分析した後、試料プレート 12 は、プレート 12 上のスポット点 20 の第 2 の組にインタロゲートするために移動され得る。第 2 のスポット点 20 の位置は、図 3 c に示されている。これらは、第 1 のスポット点で説明されたものと同じ方法で分析され得る。対象となる試料全体をインタロゲートした後、図 3 d に示されるような獲得のアレイが実施されているはずである。

【0045】

図 4 は、本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイ 18、試料プレート 12、および集束電極 22 を示している。この図は、試料プレート上の各々の規定されたスポット点 20 からのイオンが、別個のビームとして保たれることを確実にするために、試料プレート 12 から生成されたイオンを集束する 1 つの方法を示し

10

20

30

40

50

ている。図４の実施形態では、レーザ１６は、マイクロレンズアレイ１８を通して、所定のスポット点２０において試料プレート１２の後方を照らす。試料プレート１２上の試料が、脱離されイオン化されたとき、イオンは、プレートに対して概ね直角方向にプレート１２から離れる。グリッド電極２２は、イオンがそこから発する試料プレート１２上の規定されたスポット２０にしたがってイオンをビームに集束する。

【００４６】

レーザ１６がパルス化された後の所定の時間において、電圧が、イオンが中で進行している領域全体にわたって供給され、独立した通路上のイオンを検出器に向かって飛行時間型チューブ内へとパルス化するように構成される。イオンは、その質量対荷電比にしたがって検出器に到着する。試料プレート１２の各々の所与の点から生成されたイオンは、イオンの起源の規定されたスポット点を示すために、同じ知られている点において検出器に達するように構成される。

10

【００４７】

図５は、本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイ１８、試料プレート１２、および集束電極２２を示している。この図は、試料プレート上の各々の規定されたスポット点２０からのイオンが、本発明の１つの態様によって別個のビームとして保たれることを確実にするために、試料プレート１２上の試料から生成されたイオンを集束する代替の方法を示している。図５では、レーザ１６は、マイクロレンズアレイ１８を通して、所定のスポット点２０において試料プレート１２の後方を照らす。試料プレート１２上の試料が、脱離されイオン化されたとき、イオンは、プレート１２に対して概ね直角方向にプレートから離れる。この実施形態では、複数のグリッド電極２２が、イオンがそこから発する試料プレート１２上の規定されたスポットにしたがってイオンをビームに集束する。

20

【００４８】

レーザ１６がパルス化された後の所定の時間において、電圧が、イオンが中で進行している領域全体にわたって供給され、その独立した通路上のイオンを検出器に向かって飛行時間型チューブ内へとパルス化するように構成される。イオンは、その質量対荷電比にしたがって検出器に到着する。試料プレート上の各々の所与の点から生成されたイオンは、イオンの起源の規定されたスポット点を示すために、同じ知られている点において検出器に達するように構成される。

30

【００４９】

図６は、本発明によるイメージング質量分析計の別の実施形態のマイクロレンズアレイ１８、試料プレート１２、および集束電極２２を示している。この図は、試料プレート１２上の各々の規定されたスポット点２０からのイオンが、別個のビームとして保たれることを確実にするために、試料プレート１２から生成されたイオンを集束する別の方法の図を提供している。図６では、レーザ１６は、マイクロレンズアレイ１８を通して、規定されたスポット点２０において試料プレート１２の後方を照らす。試料プレート１２上の試料１４が、脱離されイオン化されたとき、イオンは、プレートに対して概ね直角な方向にプレートから離れる。この実施形態では、グリッドレス電極３０が、イオンがそこから発する試料プレート１２上の規定されたスポット２０にしたがってイオンをビームに集束する。

40

【００５０】

レーザ１６がパルス化された後の所定の時間において、電圧が、イオンが中で進行している領域全体にわたって供給され、その独立した通路上のイオンを検出器に向かって飛行時間型チューブ内へとパルス化するように構成される。イオンは、その質量対荷電比にしたがって検出器に到着する。試料プレート上の各々の所与の点から生成されたイオンは、イオンの起源の規定されたスポット点を示すために、同じ知られている点において検出器に達するように構成される。

【００５１】

イオン化は、特にMALDIイオン化によって実施されてもよい。代替のイオン化技術

50

が、技術の過度の実験または変更を有することなく、本発明を実施するために置き換え可能になり得ることが当業者に明白であらう。表面脱離およびイオン化を実施するために試料プレート 12 を通って複数の空間的に慎重な場所内にエネルギーを供給するあらゆる形態が、本発明の何らかの実施形態を実施するのに適している。

【0052】

一部の実施形態では、エネルギー源はレーザ 16 でもよい。適切なレーザの例は、N D : Y A G レーザ、C O 2 レーザ、N 2 レーザ、固体レーザおよびガスレーザを含む。

【0053】

本発明の一部の実施形態によるホモジナイザは、任意の知られているホモジナイザでもよく、適切なホモジナイザの例は、当技術分野内で知られている。適切なホモジナイザの例は、E d m u n d o p t i c の T e c h s p e c (R) 連続的可変アポダイジングフィルタを含む。数多くの他のホモジナイザが、本発明との使用に適し得ることが当業者に明白であらう。

10

【0054】

本発明によるマイクロレンズアレイ 18 は、正方形充填アレイまたは非充填アレイでもよい。本発明の目的に適したアレイの例は、E d m u n d o p t i c のマイクロレンズアレイの種類から、または T h o r l a b のマイクロレンズアレイの種類からも同様に見出され得る。

【0055】

通常、エネルギー源は、エネルギーのパルスを試料に供給する。単一のエネルギーパルスは複数のパルスに分割され、これらのパルスは試料に同時に供給される。エネルギー源がレーザである好ましい実施形態では、マイクロレンズアレイは、レーザからのパルスを複数のパルスに分割し、これらのパルスは試料上に同時に入射する。

20

【0056】

本発明の代替の実施形態では、エネルギー源は、たとえば複数のレーザを含むことができる。そのような実施形態では、パルスは、試料上にほぼ同時に入射するように時間が合わされ、それにより、結果として生じたイオンは、同じパルスで飛行型チューブにパルス化され得る。

【0057】

レーザビームを一様にしてレーザビームの均一の強度を生み出す利点は、その結果、試料プレート 12 上の各々のスポット点 20 に供給されたレーザ強度が、ほぼ同じになることである。これは、相対定量化を試料 14 上で実施することを可能にするはずである。レーザ光の強度がスポット間で変わる場合、試料の定量的分析を実施することはかなり困難になる。

30

【0058】

本発明の一部の実施形態では、試料プレート 12 は透明プレートでもよく、プレートの企図される材料は、それだけに限定されないが、ガラス、パースペクス、プラスチックまたはシリカを含むことができる。それほど好ましくない実施形態では、特にエネルギー源がレーザではない場合、試料プレートは、金属またはセラミック材料でもよい。

【0059】

本発明の一部の実施形態では、試料プレート 12 は比較的薄くてもよく、一部の実施形態では、試料プレート 12 は、0 . 1 m m から 5 c m の範囲でもよい。レーザエネルギーが使用される本発明の実施形態では、試料プレート 12 は、マイクロレンズアレイ 18 の焦点距離より薄くなければならない。

40

【0060】

一部の実施形態では、試料 14 は生体試料でもよく、試料の他のタイプは、ポリマー、塗膜およびインクを含むことができる。

【0061】

好ましい実施形態では、試料 14 は、試料上の、または試料と混合されたマトリックスを有することができる。好ましい実施形態では、試料は、表面上にマトリックスを有して

50

、MALDIイオン化が、MALDIイオン化機構内で試料プレート12から試料が脱離したときまたは脱離後に起こることを可能にする。

【0062】

1つの実施形態では、1つまたは複数のグリッド電極22が、試料プレート12から進行するイオンを集束するために使用されて、これらが検出器までの途中で分化することを回避することができる。一部の実施形態では、グリッド電極22は、飛行時間型チューブ24および後続の検出器26のためのプッシュャとして働くために使用されてもよい。

【0063】

2つのグリッド電極22を含む実施形態では、試料プレート12または試料プレートホルダは、高電圧で保持されてもよく、第1のグリッド電極22もまた同じ高い電圧で保持されてもよく、このとき第2のグリッド電極22は接地して保持されている。イオンをTOFチューブ内に押し込める際、第1のグリッド電極上の電圧は降下してパルスを生成してもよく、このパルスは、イオンをグリッド電極22を含む領域から飛行型チューブ24内へと、そして検出器26まで押し出す。

【0064】

1つのグリッド電極22を含む実施形態では、試料プレート12または試料プレートホルダは、高電圧で保持されてもよく、グリッド電極22もまた同じ高電圧で保持されてもよく、このとき飛行型チューブ24は接地して保持されている。イオンをTOFチューブ24内に押し込む際、グリッド電極22上の電圧は降下してパルスを生成してもよく、このパルスは、イオンをグリッド電極を含む領域から飛行型チューブ24内へと、そして検出器26まで押し出す。

【0065】

好ましくは、装置は、作動の遅延引き出しモードを使用して、試料プレート12から脱離されたイオンの速度における相違を修正することができる。これは、レーザパルスのタイミングと、イオンをイオン源から飛行型チューブ24内へとパルス化することとの間に遅延が生み出されることを意味することを当業者は理解するであろう。これは、その計器に対してより優れた質量分解能を可能にすることが当業者には明白であろう。

【0066】

1つの実施形態では、分析器はリニアTOFである。第2の実施形態では、飛行時間型分析器は、リフレクトロンTOFである。

【0067】

1つの実施形態では、検出器26はMCPアレイ検出器であり、1つの実施形態では、MCPアレイ検出器は、マクロレンズアレイの要素、故に試料プレート12上のスポット点20に対応するMCPのアレイを有する。好ましい実施形態では、各々のMCP検出器は、イオンを、試料プレート12上のその対応するスポット点20から受け入れて、対応する試料スポットごとに各々のMCPからスペクトルを生成する。

【0068】

第2の実施形態では、検出器26は遅延線検出器でもよい。この実施形態で使用するのに適し得る、知られている遅延線検出器は、Kratos axis novaの遅延線検出器である。遅延線検出器は、検出器に到達するあらゆるイオンの飛行時間データおよび位置データの両方を与えることができる単一パルス計数検出器を提供することができる。一般的な遅延線検出器は、2つの直交する遅延線アノードの上方の多重チャンネルプレートスタックと、データによって提供された情報を逆畳み込みしてイメージング情報を生成する、結合する電子制御ユニットとを備える。

【0069】

本発明の別の実施形態では、ポストソース分解(Post Source Decay)が、分析器内で促されてもよく、それにより、親イオンおよび娘イオンの両方が、各々のスポットからのイオンに対して生成され得る。レーザ強度を増大させることにより、イオンは、イオン化後に分解するように促され得る。これは、娘イオンスペクトルならびに親イオンスペクトルを試料から同時に提供するために使用され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

P S D 対応の実施形態では、リフレクトロンシステムが好ましいが、T o F - T o F 計器もまた使用されてもよい。

【 0 0 7 1 】

P S D 実験において、1つの実施形態では、検出器 2 6 は、親イオンの位置および飛行時間を前述通りに検出するが、これらの親イオンのフラグメンテーションによって生成された娘イオンの飛行時間および衝撃の位置も測定するように構成され得る。娘イオンの衝撃の位置および飛行時間は、測定可能であり、また、データの逆畳み込み、娘イオンの質量、および娘イオンが発した相対位置によって決定されてもよい。

【 0 0 7 2 】

1つの実施形態では、P S D は、遅延線検出器を使用して実施され得る。この場合、その正確な位置は、娘イオンのより良好な位置情報を与えるために使用され得る。これは、より良好な質量分解能に繋がり得る。第 2 の実施形態では、P S D は、複数アレイ検出器を用いて実施され得る。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態では、レーザ 1 6 は、第 1 のモードにおけるレーザ光の第 1 の低強度と、第 2 のモードにおける第 2 の高強度レーザ光との間で切り替えられて、前記第 1 のモードにおいては実質的に親イオンのスペクトルおよび第 2 のモードにおいては実質的に娘イオンのスペクトルを生成することができる。

【 0 0 7 4 】

本出願は、M A L D I イメージングを明記するように起草されることが理解されよう。装置は、M A L D I イメージング実験のパフォーマンスを可能にするように特別に設計され得るが、ユーザは、イメージング情報無しで M A L D I を実施することができることが理解されよう。同様に、イメージング機能は、この同じ装置を用いて無効化されてもよい。本発明は、圧電励起、表面増強レーザ脱離 (S E L D I) および二次イオン質量分析法 (S I M S) を含む異なるタイプのイオン化に適用されてもよいことも理解されよう。

【 0 0 7 5 】

本明細書において説明される実施形態では、質量分析計は、試料を受け入れるための試料プレートを備え、この試料プレートの材料を通してエネルギーが供給される。別の実施形態では、試料プレートは、エネルギーが試料にそこを通して供給される少なくとも 1 つの開口を備えることができる。別の実施形態では、試料は、試料プレートの必要無しに試料ホルダ内に保持され得る。

【 0 0 7 6 】

本明細書において説明される実施形態では、エネルギーは、試料プレートを通して試料の一方側に供給され、イオンは試料の他方側から生成される。あるいは、エネルギー源および分析器は、試料の同じ側を向いて、各々が試料の表面から直角の角度で設けられ得ることが企図される。

【 0 0 7 7 】

この明細書および特許請求の範囲において使用されるとき、用語「備える」および「備えている」ならびにその変形は、明記された特徴、ステップ、または整数が含まれることを意味する。この用語は、他の特徴、ステップ、または構成要素の存在を排除すると解釈されるものではない。

【 0 0 7 8 】

前述の説明、または特許請求の範囲、または添付の図において開示され、その具体的な形態で、または開示された機能を実施するための手段、もしくは開示された結果を達成するための方法もしくはプロセスに関連して表された特徴は、適宜、別個にまたはそのような特徴の任意の組み合わせにおいて、本発明をその多様な形態で実現するために利用され得る。

10

20

30

40

【図 1】

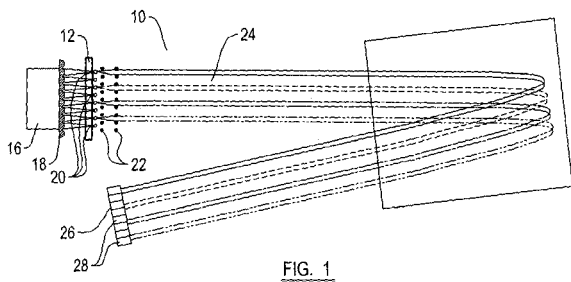


FIG. 1

【図 2】

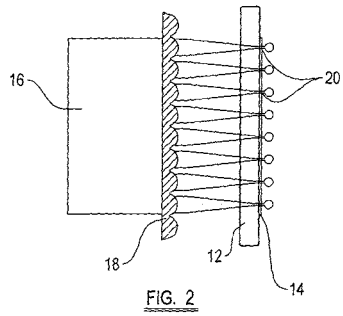


FIG. 2

【図 5】

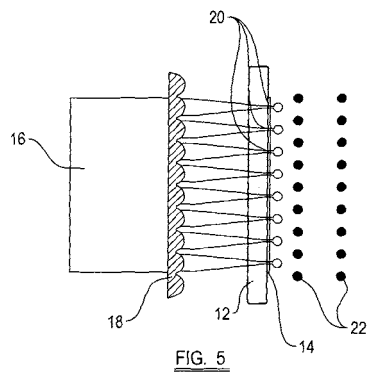


FIG. 5

【図 6】

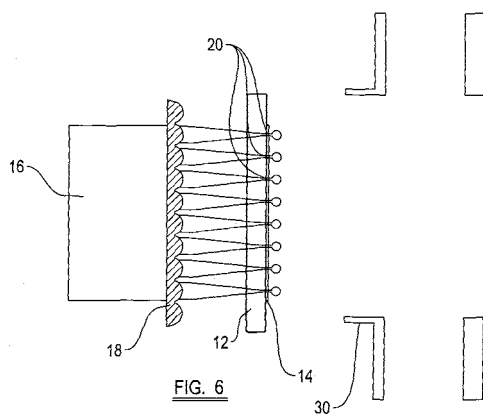


FIG. 6

【図 3】

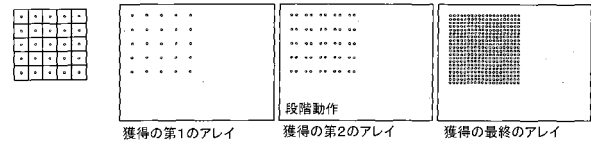


FIG. 3

【図 4】

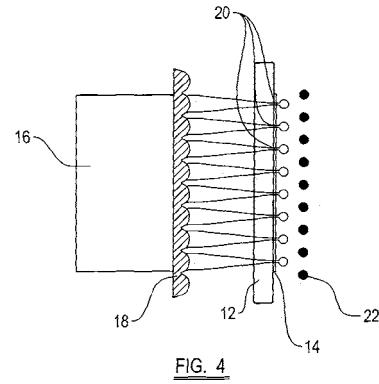


FIG. 4

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月21日(2014.8.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するように適合されたエネルギー源と、

前記脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するように適合された分析計と、

試料を受け入れるための試料プレートとを備えるイメージング質量分析計であって、エネルギー源が、それぞれのスポットの各々において試料の表面に対してほぼ直角な角度で試料上にエネルギーを供給するように適合される、イメージング質量分析計。

【請求項 2】

分析器が、

脱離プロセスによって生成されたイオンの少なくとも 1 つと、

脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンとを検出するように適合される、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 3】

エネルギー源がレーザである、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 4】

イオンの脱離が、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 5】

試料プレートが、光学的に透明である、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 6】

エネルギー源からエネルギーを受け入れ、これを試料上の複数のスポットに供給するように適合されたマイクロレンズアレイをさらに備える、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 7】

エネルギー源とマイクロレンズアレイの間にホモジナイザをさらに備える、請求項 10 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 8】

分析器が、飛行時間型チューブ (TOF) と、集束されたイオンを TOF に提供するための少なくとも 1 つの集束電極とを備える、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの集束電極が、少なくとも 1 つのグリッド電極またはグリッドレス電極である、請求項 12 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 10】

分析器が、さらに、TOF からのイオンの到着時間および位置を検出するための検出器を備える、請求項 1 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 11】

前記検出器が、MCP アレイ検出器、遅延線検出器、およびリフレクトロンの 1 つまたは複数とを備える、請求項 16 に記載のイメージング質量分析計。

【請求項 12】

エネルギー源が、一方が高エネルギーパルスであり、他方が低エネルギーパルスである、第 1 および第 2 のパルスを供給するように適合される、請求項 1 に記載のイメージング

質量分析計。

【請求項 13】

イメージング質量分析法の方法であって、
試料プレート上に試料を提供するステップと、

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するステップであって、前記エネルギーが、試料プレートを通して、試料の表面に対してほぼ直角な角度で試料上の複数のスポットに供給される、ステップと、

脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するステップとを含む、方法。

【請求項 14】

到着時間およびスポット起源を検出するステップが、脱離プロセスによって生成されたイオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 15】

到着時間およびスポット起源を検出するステップが、脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 16】

エネルギーがレーザによって供給される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 17】

イオンの脱離が、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 18】

エネルギーが、マイクロレンズアレイを通して試料に供給される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 19】

到着時間およびスポット起源を分析するステップが、電極を用いることによってイオンを集束し、イオンまたは娘イオンを TOF、次いで検出器に提供するステップを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 20】

エネルギーを供給するステップが、一方が低エネルギーパルスであり、他方が高エネルギーパルスである、第 1 および第 2 のパルスのエネルギーを供給するステップを含む、請求項 21 に記載の方法。

【手続補正書】

【提出日】平成26年9月12日(2014.9.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するように適合されたエネルギー源と、

前記脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するように適合された分析計と、

試料を受け入れるための試料プレートとを備えるイメージング質量分析計であって、エネルギー源が、それぞれのスポットの各々において試料の表面に対してほぼ直角な角度で試料上にエネルギーを供給するように適合される、イメージング質量分析計。

【請求項 2】

分析器が、

脱離プロセスによって生成されたイオンの少なくとも1つと、

脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンとを検出するように適合される、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項3】

エネルギー源がレーザである、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項4】

イオンの脱離が、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項5】

試料プレートが、光学的に透明である、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項6】

エネルギー源からエネルギーを受け入れ、これを試料上の複数のスポットに供給するように適合されたマイクロレンズアレイをさらに備える、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項7】

エネルギー源とマイクロレンズアレイの間にホモジナイザをさらに備える、請求項6に記載のイメージング質量分析計。

【請求項8】

分析器が、飛行時間型チューブ(TOF)と、集束されたイオンをTOFに提供するための少なくとも1つの集束電極とを備える、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項9】

前記少なくとも1つの集束電極が、少なくとも1つのグリッド電極またはグリッドレス電極である、請求項8に記載のイメージング質量分析計。

【請求項10】

分析器が、さらに、TOFからのイオンの到着時間および位置を検出するための検出器を備える、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項11】

前記検出器が、MCPアレイ検出器、遅延線検出器、およびリフレクトロンの1つまたは複数を含む、請求項10に記載のイメージング質量分析計。

【請求項12】

エネルギー源が、一方が高エネルギーパルスであり、他方が低エネルギーパルスである、第1および第2のパルスを供給するように適合される、請求項1に記載のイメージング質量分析計。

【請求項13】

イメージング質量分析法の方法であって、

試料プレート上に試料を提供するステップと、

脱離プロセスによって試料からイオンを生成するために試料上の複数のスポットにエネルギーをほぼ同時に供給するステップであって、前記エネルギーが、試料プレートを通して、試料の表面に対してほぼ直角な角度で試料上の複数のスポットに供給される、ステップと、

脱離プロセスの結果生じたイオンの到着時間およびスポット起源を検出するステップを含む、方法。

【請求項14】

到着時間およびスポット起源を検出するステップが、脱離プロセスによって生成されたイオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

到着時間およびスポット起源を検出するステップが、脱離プロセスによって生成されたイオンの分解によって生成された娘イオンの到着時間およびスポット起源を検出することを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項 16】

エネルギーがレーザによって供給される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

イオンの脱離が、マトリックス支援レーザ脱離イオン化によって起こる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

エネルギーが、マイクロレンズアレイを通して試料に供給される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 19】

到着時間およびスポット起源を分析するステップが、電極を用いることによってイオンを集束し、イオンまたは娘イオンを TOF、次いで検出器に提供するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 20】

エネルギーを供給するステップが、一方が低エネルギーパルスであり、他方が高エネルギーパルスである、第 1 および第 2 のパルスのエネルギーを供給するステップを含む、請求項 13 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2012/053215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. H01J49/00 H01J49/40
ADD.

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)

H01J

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 423 187 A (BRUKER DALTONIK GMBH [DE]) 16 August 2006 (2006-08-16) abstract paragraphs [0017], [0022] -----	1-33
X	GB 2 427 961 A (POLARON PLC [GB]; IMAGO SCIENT INSTR CORP [US]) 10 January 2007 (2007-01-10) page 1, line 1 - line 30 figure 6 -----	1-5,7, 11-23, 25,29-33
A	EP 2 325 864 A1 (KOREA BASIC SCIENCE INST [KR]) 25 May 2011 (2011-05-25) paragraphs [0054], [0055] abstract ----- -/--	1-33

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2013

Date of mailing of the international search report

07/10/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peters, Volker

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2012/053215

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/159789 A1 (YAMAGUCHI SHINICHI [JP]) 25 June 2009 (2009-06-25) abstract	1-33
A	----- US 3 819 941 A (CARRICO J) 25 June 1974 (1974-06-25) abstract -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2012/053215

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2423187	A	16-08-2006	GB 2423187 A	16-08-2006
			US 2006186332 A1	24-08-2006

GB 2427961	A	10-01-2007	GB 2427961 A	10-01-2007
			US 2010148060 A1	17-06-2010

EP 2325864	A1	25-05-2011	EP 2325864 A1	25-05-2011
			KR 20110055165 A	25-05-2011
			US 2011114834 A1	19-05-2011

US 2009159789	A1	25-06-2009	JP 4614000 B2	19-01-2011
			US 2009159789 A1	25-06-2009
			WO 2007116509 A1	18-10-2007

US 3819941	A	25-06-1974	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ブラウン, ジェフリー

イギリス国、ウィルムスロウ・エス・ケイ・９・４・エイ・エックス、アルトリンチャム・ロード
、スタンフォード・アベニュー、マイクロマス・ユー・ケイ・リミテッド気付

Fターム(参考) 2G041 CA01 DA03 DA04 EA01 EA11 GA06 GA07 GA13 JA07 KA01
5C038 GG07