

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5852654号
(P5852654)

(45) 発行日 平成28年2月3日(2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日(2015.12.11)

(51) Int.Cl.

F I

G O 1 N 27/62 (2006.01)

G O 1 N 27/62

D

請求項の数 15 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2013-527693 (P2013-527693)	(73) 特許権者	510075457
(86) (22) 出願日	平成23年9月7日(2011.9.7)		ディーエイチ テクノロジーズ デベロッ プメント プライベート リミテッド
(65) 公表番号	特表2013-537304 (P2013-537304A)		シンガポール国 7 3 9 2 5 6 シンガポ ール, マーシリング インダストリアル
(43) 公表日	平成25年9月30日(2013.9.30)		エステート ロード 3 3 3 ナンバ ー04-06
(86) 国際出願番号	PCT/IB2011/002057	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02012/032394		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成24年3月15日(2012.3.15)	(74) 代理人	100113413
審査請求日	平成26年8月8日(2014.8.8)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/380,916	(72) 発明者	ボナー, ロナルド
(32) 優先日	平成22年9月8日(2010.9.8)		カナダ国 エル3ワイ 3シー7 オンタ リオ, ニューマーケット, マグノリア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アベニュー 814
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 タンデム質量分析計において可変質量選択窓幅を用いるためのシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

可変前駆体質量選択窓幅を使用して試料を分析するためのシステムであって、
試料の質量範囲にわたって可変前駆体質量選択窓幅を可能にする質量分析器を含むタン
デム質量分析計と、

前記タンデム質量分析計と通信しているプロセッサであって、前記プロセッサは、前記
質量範囲の単一スキャンにおける前記試料の質量範囲にわたる異なる前駆体質量選択窓幅
を有する少なくとも2つの可変前駆体質量選択窓幅の少なくとも2回の断片化スキャンを
実施するように、前記タンデム質量分析計に命令する、プロセッサと
を備えている、システム。

【請求項2】

前記プロセッサは、各異なる前駆体質量選択窓に対して1つ以上の異なる取得パラメー
タを調節するように、前記タンデム質量分析計にさらに命令する、請求項1に記載のシス
テム。

【請求項3】

前記取得パラメータは、蓄積時間、衝突エネルギー、または衝突エネルギー拡散のう
ちの1つ以上を含む、請求項2に記載のシステム。

【請求項4】

前記前駆体質量選択窓幅は、同一数の質量値を含むように選択される、請求項1に記載
のシステム。

【請求項 5】

前記前駆体質量選択窓幅は、試料化合物の 1 つ以上の特性に基づいている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記試料化合物の 1 つ以上の特性は、試料化合物分子量分布を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記プロセッサは、前記試料化合物分子量分布を前記試料中の予期される化合物の分子量分布から計算する、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記プロセッサは、前記試料化合物分子量分布を 1 つ以上の既知の化合物に対する分子量のリストから決定する、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記プロセッサは、前記プロセッサが、前記試料の後続分析の一部である、前記試料の少なくとも 2 回の断片化スキャンを実施するように前記タンデム質量分析計に命令する前に、前記試料の分析を実施するように前記タンデム質量分析計に命令する、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記プロセッサは、前記タンデム質量分析計から前記分析によって生成されたデータを受信し、前記データから前記試料化合物分子量分布を計算する、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記プロセッサは、前記データからスペクトルを求め、前記スペクトルから前記試料化合物分子量分布を計算することによって、前記試料化合物分子量分布を計算する、請求項 10 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記プロセッサは、前記タンデム質量分析計から前記分析によって生成されたデータを受信し、前記データを解釈し、前記データの解釈から見つけられた事前計算化合物分子量分布から前記試料化合物分子量分布を決定する、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記プロセッサは、リアルタイムでループ状様式において 2 回以上、前記分析および前記後続分析を実施するように、前記タンデム質量分析計に命令する、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 14】

可変前駆体質量選択窓幅を使用して試料を分析する方法であって、
プロセッサを使用して、試料の質量範囲の単一スキャンにおける前記質量範囲にわたる異なる前駆体質量選択窓幅を有する少なくとも 2 つの可変前駆体質量選択窓幅の少なくとも 2 回の断片化スキャンを実施するようにタンデム質量分析計に命令することを含み、
前記タンデム質量分析計は、可変前駆体質量選択窓幅を可能にする質量分析器を含む、方法。

【請求項 15】

コンテンツがプログラムを含む有形コンピュータ可読記憶媒体を備えているコンピュータプログラム製品であって、前記プログラムは、命令を有し、前記命令は、プロセッサ上で実行されることにより、可変前駆体質量選択窓幅を使用して試料を分析する方法を実施し、

前記方法は、

システムを提供することであって、前記システムは、1 つ以上の個別のソフトウェアモジュールを備え、前記個別のソフトウェアモジュールは、質量選択窓幅モジュールを備えている、ことと、

前記質量選択窓幅モジュールを使用して、試料の質量範囲の単一スキャンにおける前記

10

20

30

40

50

質量範囲にわたる異なる前駆体質量選択窓幅を有する少なくとも2つの可変前駆体質量選択窓幅の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するようにタンデム質量分析計に命令することと

を含み、前記タンデム質量分析計は、可変前駆体質量選択窓幅を可能にする質量分析器を含む、コンピュータプログラム製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、米国仮特許出願第61/380,916号(2010年9月8日出願)の利益を主張する。該出願は、その全体が参照により本明細書に引用される。

【背景技術】

【0002】

定質的情報および定量的情報の両方を、タンデム質量分析計から得ることが可能である。そのような器具では、前駆体イオンが、第1の質量分析器において選択され、断片化され、断片が、第2の質量分析器または第1の分析器の第2のスキャンにおいて分析される。断片イオンスペクトルは、分子を同定するために使用することができ、1つ以上の断片の強度が、試料内に存在する化合物の量を定量化するために使用されることができる。

【0003】

単一反応モニタリング(SRM)は、これの周知実施例であって、前駆体イオンが選択され、断片化され、単一イオンを透過するように設定された第2の分析器に通される。応答は、選択された質量断片の前駆体が、選択された断片質量のイオンを与えるべき時にもたらされ、本出力信号は、定量化のために使用されることができる。器具は、確認目的のためのいくつかの断片イオン、または異なる化合物を定量化するためのいくつかの前駆体断片の組み合わせを測定するように設定され得る。

【0004】

分析の感度および特定性は、第1の質量分析ステップにおいて選択された質量窓の幅によって影響を受ける。広い窓は、より多くのイオンを透過し、感度の増加をもたらすが、異なる質量のイオンを通過させ得る。すなわち、後者が、標的化合物と同一質量にある断片をもたらす場合、干渉が生じ、精度が落ちるであろう。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

いくつかの質量分析計では、第2の質量分析器は、高分解能で動作されることが可能であり、特定性が、大幅に回復され得るように、断片イオン窓を狭くすることを可能にする。これらの器具はまた、本質的に、異なる断片を検出するように、全断片を検出し得る。そのような器具では、感度を最大化するために、広い窓を使用することが適している。定量化は、高分解能によって、1つ以上の断片イオンをモニタリングすることによって達成され、定質的分析は、これらが、直接選択されていない場合でも、断片の液体クロマトグラフィ(LC)プロファイルを適切な前駆体質量と関連させるアルゴリズムを使用して実施することができる。

本願明細書は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目1)

可変質量選択窓幅を使用して試料を分析するためのシステムであって、

可変質量選択窓幅を可能にする質量分析器を含むタンデム質量分析計と、

前記タンデム質量分析計と通信しているプロセッサであって、前記プロセッサは、異なる質量選択窓幅を用いて試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するように、前記タンデム質量分析計に命令する、プロセッサと

を備えている、システム。

10

20

30

40

50

(項目 2)

前記プロセッサは、各異なる質量選択窓に対して1つ以上の異なる取得パラメータを調節するように、前記タンデム質量分析計にさらに命令する、項目1に記載のシステム。

(項目 3)

前記取得パラメータは、蓄積時間、衝突エネルギー、または衝突エネルギー拡散のうちの1つ以上を含む、項目2に記載のシステム。

(項目 4)

前記質量選択窓幅は、同一数の質量値を含むように選択される、項目1に記載のシステム。

(項目 5)

前記質量選択窓幅は、試料化合物の1つ以上の特性に基づいている、項目1に記載のシステム。

(項目 6)

前記試料化合物の1つ以上の特性は、試料化合物分子量分布を含む、項目1に記載のシステム。

(項目 7)

前記プロセッサは、前記試料化合物分子量分布を前記試料中の予期される化合物の分子量分布から計算する、項目6に記載のシステム。

(項目 8)

前記プロセッサは、前記試料化合物分子量分布を1つ以上の既知の化合物に対する分子量のリストから決定する、項目6に記載のシステム。

(項目 9)

前記プロセッサは、前記プロセッサが、前記試料の後続分析の一部である、前記試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するように前記タンデム質量分析計に命令する前に、前記試料の分析を実施するように前記タンデム質量分析計に命令する、項目6に記載のシステム。

(項目 10)

前記プロセッサは、前記タンデム質量分析計から前記分析によって生成されたデータを受信し、前記データから前記試料化合物分子量分布を計算する、項目9に記載のシステム。

(項目 11)

前記プロセッサは、前記データからスペクトルを求め、前記スペクトルから前記試料化合物分子量分布を計算することによって、前記試料化合物分子量分布を計算する、項目10に記載のシステム。

(項目 12)

前記プロセッサは、前記タンデム質量分析計から前記分析によって生成されたデータを受信し、前記データを解釈し、前記データの解釈から見つけられた事前計算化合物分子量分布から前記試料化合物分子量分布を決定する、項目9に記載のシステム。

(項目 13)

前記プロセッサは、リアルタイムでループ状様式において2回以上、前記分析および前記後続分析を実施するように、前記タンデム質量分析計に命令する、項目9に記載のシステム。

(項目 14)

可変質量選択窓幅を使用して試料を分析する方法であって、
プロセッサを使用して、異なる質量選択窓幅を用いて試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するようにタンデム質量分析計に命令することを含み、
前記タンデム質量分析計は、可変質量選択窓幅を可能にする質量分析器を含む、方法。

(項目 15)

そのコンテンツがプログラムを含む有形コンピュータ可読記憶媒体を備えているコンピュータプログラム製品であって、前記プログラムは、命令を有し、前記命令は、プロセッサ上で実行されることにより、可変質量選択窓幅を使用して試料を分析する方法を実施し

10

20

30

40

50

前記方法は、
システムを提供することであって、前記システムは、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを備え、前記個別のソフトウェアモジュールは、質量選択窓幅モジュールを備えている、ことと、
前記質量選択窓幅モジュールを使用して、異なる質量選択窓幅を用いて試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するようにタンデム質量分析計に命令することと
を含み、前記タンデム質量分析計は、可変質量選択窓幅を可能にする質量分析器を含む、コンピュータプログラム製品。

【0006】

10

当業者は、後述の図面が、例証目的に過ぎないことを理解するであろう。図面は、本教示の範囲をいかようにも制限することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、本教示の実施形態が実装され得るコンピュータシステムを例証するブロック図である。

【図2】図2は、種々の実施形態による、可変質量選択窓幅を使用して試料を分析するためのシステムを示す概略図である。

【図3】図3は、種々の実施形態による、可変質量選択窓幅を使用して試料を分析する方法を示す例示の流れ図である。

20

【図4】図4は、種々の実施形態による、可変質量選択窓幅を使用して試料を分析する方法を実施する1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含むシステムを示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本教示の1つ以上の実施形態を詳細に説明する前に、当業者は、本教示が、その適用において、以下の発明を実施するための形態に記載される、または図面に例証される、構造、構成要素の配列、およびステップの配列の詳細に制限されないことを理解するであろう。また、本明細書で使用される表現および専門用語は、説明の目的のためであって、制限としてみなされるべきではないことを理解されたい。

30

【0009】

(コンピュータ実装システム)

図1は、本教示の実施形態が実装され得る、コンピュータシステム100を例証するブロック図である。コンピュータシステム100は、情報を通信するためのバス102または他の通信機構と、情報を処理するためにバス102と結合されたプロセッサ104とを含む。コンピュータシステム100は、プロセッサ104によって実行される命令を記憶するために、バス102に結合されるランダムアクセスメモリ(RAM)または他の動的記憶デバイスであり得るメモリ106も含む。メモリ106は、プロセッサ104によって実行される命令の実行の間、一時的変数または他の中間情報を記憶するためにも使用され得る。コンピュータシステム100は、プロセッサ104のための静的情報および命令を記憶するために、バス102に結合された読取専用メモリ(ROM)108または他の静的記憶デバイスをさらに含む。磁気ディスクまたは光ディスク等の記憶デバイス110は、情報および命令を記憶するために提供され、バス102に結合される。

40

【0010】

コンピュータシステム100は、情報をコンピュータユーザに表示するために、バス102を介して、ブラウン管(CRT)または液晶ディスプレイ(LCD)等のディスプレイ112に結合され得る。英数字および他のキーを含む入力デバイス114は、情報およびコマンド選択をプロセッサ104に通信するために、バス102に結合される。別のタイプのユーザ入力デバイスは、方向情報およびコマンド選択をプロセッサ104に通信し、ディスプレイ112上のカーソル移動を制御するためのマウス、トラックボール、また

50

はカーソル方向キー等のカーソル制御 1 1 6 である。本入力デバイスは、典型的には、デバイスが平面において位置を指定することを可能にする 2 つの軸、すなわち、第 1 の軸（すなわち、x）および第 2 の軸（すなわち、y）において、2 自由度を有する。

【0 0 1 1】

コンピュータシステム 1 0 0 は、本教示を実施することができる。本教示のある実装によると、結果は、メモリ 1 0 6 内に含まれる 1 つ以上の命令の 1 つ以上のシーケンスをプロセッサ 1 0 4 が実行することに対応して、コンピュータシステム 1 0 0 によって提供される。そのような命令は、記憶デバイス 1 1 0 等の別のコンピュータ可読媒体から、メモリ 1 0 6 内に読み込まれ得る。メモリ 1 0 6 内に含まれる命令のシーケンスの実行は、プロセッサ 1 0 4 に、本明細書に説明されるプロセスを行わせる。代替として、有線回路が、本教示を実装するためのソフトウェア命令の代わりに、またはそれと組み合わせて、使用され得る。したがって、本教示の実装は、ハードウェア回路およびソフトウェアの任意の具体的組み合わせに制限されない。

10

【0 0 1 2】

用語「コンピュータ可読媒体」は、本明細書で使用される場合、実行のために、命令をプロセッサ 1 0 4 に提供する場合に際して任意の媒体を指す。そのような媒体は、不揮発性媒体、揮発性媒体、および伝送媒体を含むが、それらに制限されない、多くの形態をとり得る。不揮発性媒体は、例えば、記憶デバイス 1 1 0 等の光学または磁気ディスクを含む。揮発性媒体は、メモリ 1 0 6 等の動的メモリを含む。伝送媒体は、バス 1 0 2 を備えている配線を含む、同軸ケーブル、銅線、および光ファイバを含む。

20

【0 0 1 3】

コンピュータ可読媒体の一般的形態として、例えば、フロッピー（登録商標）ディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、または任意の他の磁気媒体、C D-R O M、デジタルビデオディスク（D V D）、ブルーレイディスク、任意の他の光学媒体、サムドライブ、メモ리카ード、R A M、P R O M、および E P R O M、フラッシュ E P R O M、任意の他のメモリチップまたはカートリッジ、あるいはコンピュータが読み取ることができる、任意の他の有形媒体が挙げられる。

【0 0 1 4】

コンピュータ可読媒体の種々の形態は、実行のために、1 つ以上の命令の 1 つ以上のシーケンスをプロセッサ 1 0 4 に搬送することに関与し得る。例えば、命令は、最初は、遠隔コンピュータの磁気ディスク上で搬送され得る。遠隔コンピュータは、命令をその動的メモリ内にロードし、モデムを使用して、電話回線を介して、命令を送信することができる。コンピュータシステム 1 0 0 にローカルのモデムは、データを電話回線上で受信し、赤外線送信機を使用して、データを赤外線信号に変換することができる。バス 1 0 2 に結合された赤外線検出器は、赤外線信号で搬送されるデータを受信し、データをバス 1 0 2 上に配置することができる。バス 1 0 2 は、データをメモリ 1 0 6 に搬送し、そこから、プロセッサ 1 0 4 は、命令を読み出し、実行する。メモリ 1 0 6 によって受信された命令は、随意に、プロセッサ 1 0 4 による実行の前後に、記憶デバイス 1 1 0 上に記憶され得る。

30

【0 0 1 5】

種々の実施形態による、方法を実施するためにプロセッサによって実行されるように構成される命令は、コンピュータ可読媒体上に記憶される。コンピュータ可読媒体は、デジタル情報を記憶するデバイスであることができる。例えば、コンピュータ可読媒体は、ソフトウェアを記憶するために、当技術分野において周知のように、コンパクトディスク読取専用メモリ（C D-R O M）を含む。コンピュータ可読媒体は、実行されるように構成される命令を実行するために好適なプロセッサによってアクセスされる。

40

【0 0 1 6】

本教示の種々の実装の以下の説明は、例証および説明の目的のために提示される。包括的でもなく、本教示を開示される精密な形態に制限するものでもない。修正および変形例は、前述の教示に照らして可能である、または本教示の実践から取得され得る。加えて、

50

説明される実装は、ソフトウェアを含むが、本教示は、ハードウェアおよびソフトウェアの組み合わせとして、またはハードウェア単独において、実装され得る。本教示は、オブジェクト指向および非オブジェクト指向両方のプログラミングシステムによって実装され得る。

【0017】

(データ処理のシステムおよび方法)

前述のように、タンデム質量分析計、すなわち、質量分析／質量分析(MS/MS)質量分析計上で実施される方法の特定性は、質量分析器に、狭質量選択窓幅、すなわち、前駆体質量選択窓幅を提供することによって改善される。狭質量選択窓幅は、例えば、1原子質量単位(amu)のオーダーである。代替として、方法の感度は、質量分析器に、広質量選択窓幅を提供することによって改善することができる。

10

【0018】

典型的には、断片化スキャンは、ある質量範囲にわたって、均一質量選択窓において生じる。質量範囲は、例えば、試料の好ましい質量範囲または試料の質量範囲全体を含むことができる。したがって、方法分析全体の特定性および感度は、分析の開始時、質量分析器のために選定される質量選択窓幅によって決定される。

【0019】

質量分析ハードウェアにおける近年の発展は、ある質量範囲にわたって、単一値の代わりに、タンデム質量分析計の質量選択窓幅が変動されること、または任意の値に設定されることを可能にした。例えば、四重極質量フィルタまたは分析器に印加される無線周波数(RF)および直流(DC)電圧の両方の独立制御が、可変質量選択窓幅の選択を可能にすることができる。任意のタイプのタンデム質量分析計が、可変質量選択窓幅の選択を可能にすることができる。タンデム質量分析計は、2つ以上の質量分析を実施する1つ以上の物理的な質量分析器を含むことができる。タンデム質量分析計の質量分析器として、飛行時間(TOF)、四重極、イオントラップ、線形イオントラップ、オービトラップ、またはフーリエ変換質量分析器が挙げられ得るが、それらに制限されない。

20

【0020】

(可変質量選択窓幅)

種々の実施形態では、システムおよび方法は、随時、分析内の任意の質量選択窓幅の選択を可能にする。さらに、質量範囲の一部に対して選定された質量選択窓幅の値は、試料に関する既知の情報に基づく。

30

【0021】

分析のある質量範囲にわたって、質量選択窓幅の値を変動させることは、特定性、感度、および分析の速度を改善することができる。例えば、化合物が存在することが既知である質量範囲の領域では、狭質量選択窓幅が使用される。これは、既知の化合物の特定性を向上させる。化合物が存在しない、または着目化合物がほとんど存在しないことが既知である質量範囲の領域では、広質量選択窓幅が使用される。これは、未知の化合物を見付け、それによって、分析の感度を改善することを可能にする。広範囲と狭範囲との組み合わせは、スキャンが、固定の狭窓を使用するより高速で完了されることを可能にする。

【0022】

また、質量範囲のある領域において、狭質量選択窓幅を使用することによって、隣接する質量ピークは、着目質量ピークの分析に影響を及ぼす可能性が低い。隣接する質量ピークによって生じ得る影響の一部として、飽和、イオン抑制、または空間電荷効果が挙げられ得るが、それらに制限されない。

40

【0023】

前述のように、種々の実施形態では、質量範囲の一部に対して選定される質量選択窓幅の値は、試料に関する既知の情報に基づく。言い換えると、質量選択窓幅の値は、試料の既知の複雑性に基づいて、質量範囲にわたって調節される。したがって、試料がより複雑であるか、または多数のイオンを有する場合、より狭い質量選択窓幅が使用され、試料が、あまり複雑ではない、または少数のイオンを有する場合、より広い質量選択窓幅が使用

50

される。質量選択窓幅は、ある基準を満たすようにも選択され得る。例えば、各質量選択窓幅は、同一数の質量値を含むように選択され得る。試料の複雑性は、例えば、試料化合物分子量分布を作成することによって決定することができる。

【0024】

試料化合物分子量分布は、いくつかの方法において、または試料の既知の化合物の特性から作成することができる。加えて、試料化合物分子量分布は、データ取得前またはデータ取得の間に作成することができる。さらに、種々の実施形態では、試料化合物分子量分布は、データ取得の間、リアルタイムで作成することができる。

【0025】

(分子量分布に基づく幅)

種々の実施形態では、試料化合物分子量分布は、試料内の既知の化合物の分子量分布から作成することができる。試料内の既知の化合物の分子量分布は、次いで、質量範囲にわたって、質量選択窓幅を選択するために使用される。

【0026】

例えば、曲線または分布を試料の既知の化合物に対して作成することができる。既知の化合物として、ゲノム、プロテオーム、メタボローム、または脂質等の化合物の種類が挙げられ得るが、それらに限定されない。ヒストグラムが分布に対して計算される。ヒストグラム頻度は、例えば、質量の間隔あたりの化合物の数である。ヒストグラム頻度は、次いで、変換関数を使用して、質量選択窓幅に変換される。変換関数は、例えば、ヒストグラム頻度の逆数である。言い換えると、質量選択窓幅は、ヒストグラム頻度の逆数に関連する。

【0027】

種々の実施形態では、試料化合物分子量分布は、既知の分子量分布を調節することによって計算することができる。例えば、既知のタンパク質分子量分布は、既知のタンパク質の修飾形態に対しても可能となるように調節することができる。

【0028】

(分子量のリストに基づく幅)

種々の実施形態では、試料化合物分子量分布は、標的化合物に対する分子量のリストから作成することができる。試料化合物分子量分布は、次いで、質量範囲にわたって、質量選択窓幅を選択するために使用される。

【0029】

例えば、分子量のリストは、殺虫剤等の標的化合物のために作成される。標的化合物に対する分子量分布は、次いで、例えば、分子量のリストを使用して、殺虫剤データベースから求めることができる。狭質量選択窓幅は、これらの既知の分子量分布に基づいて、標的化合物に対して選択される。しかしながら、新しい未知の化合物も、試料内にあり得る。その結果、標的化合物の間の領域もまた、検査される。これらの領域は、より広い質量選択窓幅を使用して検査される。その結果、試料化合物分子量分布は、既知の標的化合物に対する分子量のリストのための狭質量選択窓幅と、その間の質量に対するより広い質量選択窓幅を含み、他の予想外の化合物の検出を可能にする。

【0030】

(試料分析に基づく幅)

種々の実施形態では、試料化合物分子量分布は、可変質量選択窓幅を使用する後続分析の前に、試料の分析を実施することによって作成することができる。本試料の分析は、完全分析または単一スキャンを含むことができる。完全分析は、例えば、複数のスキャンを使用する液体クロマトグラフィ質量 (LC-MS) 分析を含む。スキャンは、サーベイスキャン、ニュートラルロススキャン、生成イオンスキャン、または前駆体イオンスキャンであり得るが、それらに限定されない。

【0031】

試料の分析は、直接的または間接的に、データの解釈から試料化合物分子量分布を決定するために使用することができる。試料化合物分子量分布は、1つ以上のスペクトルを分

10

20

30

40

50

析から求め、試料化合物分子量分布を1つ以上のスペクトルから計算することによって直接的に決定される。

【0032】

試料化合物分子量分布は、データを分析から解釈し、その解釈に基づいて、事前計算化合物分子量分布を選択することによって間接的に決定される。例えば、試料の分析は、前駆体スキャンを含むことができる。前駆体スキャンの解釈は、標的生成イオンを同定することができる。事前計算化合物分子量分布は、次いで、同定された標的生成イオンに対するデータベースから選択される。

【0033】

試料化合物分子量分布は、分析から直接的または間接的に決定されるかに関わらず、1つ以上の後続分析において使用される質量選択窓幅を定義するために使用される。

【0034】

(リアルタイムで計算される幅)

種々の実施形態では、試料化合物分子量分布を決定するために分析と、試料化合物分子量分布に基づく質量選択窓幅を使用する後続分析とは、試料が変化するのに伴って、ループ状様式において2回以上実施される。試料が急速に、またはリアルタイムで変化する場合、データを分析から解釈することによって、化合物分子量分布を間接的に計算するための十分な時間がないことがある。

【0035】

したがって、種々の実施形態では、試料化合物分子量分布を直接決定するための試料のスキャンと、試料化合物分子量分布に基づく質量選択窓幅を使用する後続分析とが、試料が変化するのに伴って、リアルタイムでループ状様式において2回以上実施される。試料化合物分子量分布は、スペクトルをスキャンから求めて、そのスペクトルから試料化合物分子量分布を計算することによって、直接的に決定される。後続分析は、試料化合物分子量分布から決定された2つの異なる質量選択窓幅を使用する少なくとも2回の断片化スキャンを含む。

【0036】

(試料分析に基づく他のパラメータ)

タンデム質量分析計の他のパラメータは、試料の分析から決定される、質量選択窓幅に依存する。これらの他のパラメータとして、衝突エネルギー等のイオン光学要素、または、例えば、蓄積時間等の非イオン光学要素が挙げられ得る。

【0037】

その結果、種々の実施形態では、試料の分析は、決定される試料化合物分子量分布に基づいて、質量選択窓幅以外のタンデム質量分析計の1つ以上のパラメータを変動させることをさらに含むことができる。

【0038】

(タンデム質量分析システム)

図2は、種々の実施形態による、可変質量選択窓幅を使用して、試料を分析するためのシステム200を示す概略図である。システム200は、タンデム質量分析計210およびプロセッサ220を含む。プロセッサ220は、コンピュータ、マイクロプロセッサ、または、制御信号を送信し、質量分析計210からデータを受信しデータを処理可能な任意のデバイスであり得るが、それらに制限されない。

【0039】

タンデム質量分析計210は、2つ以上の質量分析を実施する1つ以上の物理的質量分析器を含むことができる。タンデム質量分析計の質量分析器として、飛行時間(TOF)、四重極、イオントラップ、線形イオントラップ、オービトラップ、またはフーリエ変換質量分析器が挙げられ得るが、それらに制限されない。タンデム質量分析計210は、分離デバイス(図示せず)を含むこともできる。分離デバイスは、液体クロマトグラフィ、ガスクロマトグラフィ、キャピラリー電気泳動、またはイオン移動度を含むが、それらに制限されない、分離技法を実施することができる。タンデム質量分析計210は、それぞ

10

20

30

40

50

れ、空間または時間において分離している質量分析段階またはステップを含むことができる。

【0040】

タンデム質量分析計210は、可変前駆体質量選択窓幅を用いて断片化スキャンを実施することができる質量分析器を含む。プロセッサ220は、タンデム質量分析計210に、異なる質量選択窓幅を用いて試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するように命令する。

【0041】

種々の実施形態では、質量選択窓幅は、同一数の質量値を含むように選択される。

【0042】

種々の実施形態では、質量選択窓幅は、試料化合物の1つ以上の特質に基づく。試料化合物の1つ以上の特質は、例えば、試料化合物分子量分布を含むことができる。プロセッサ220は、例えば、試料中の予期される化合物の等電点（PI）または疎水性を使用して、試料化合物分子量分布を計算することができる。

【0043】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、試料化合物分子量分布を試料中の予期される化合物の分子量分布から計算する。

【0044】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、試料化合物分子量分布を1つ以上の既知の化合物に対する分子量のリストから決定する。

【0045】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、プロセッサが、タンデム質量分析計210に、試料の後続分析の一部である、試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するように命令する前に、タンデム質量分析計210に、試料の分析を実施するように命令する。試料の分析は、単一スキャンまたは2つ以上のスキャンを含むことができる。

【0046】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、タンデム質量分析計210から、分析によって生成されたデータを受信し、試料化合物分子量分布を本データから計算する。例えば、プロセッサ220は、スペクトルをデータから求めて、そのスペクトルから試料化合物分子量分布を計算することによって、試料化合物分子量分布を計算する。

【0047】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、タンデム質量分析計210から、分析によって生成されたデータを受信し、データを解釈し、データの解釈から見つけられた事前に計算された試料化合物分子量分布から、試料化合物分子量分布を決定する。

【0048】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、タンデム質量分析計210に、分析および後続分析を、リアルタイムでループ状様式において2回以上実施するように命令する。

【0049】

種々の実施形態では、プロセッサ220は、タンデム質量分析計210から、分析によって生成されたデータを受信し、試料化合物分子量分布をデータから決定し、試料化合物分子量分布に基づいて、タンデム質量分析計に、質量選択窓幅以外の後続分析の1つ以上のパラメータを変動させることも命令する。

【0050】

（タンデム質量分析方法）

図3は、種々の実施形態による、可変質量選択窓幅を使用して、試料を分析する方法300を示す、例示的流れ図である。

【0051】

方法300のステップ310では、タンデム質量分析計は、プロセッサを使用して、異なる質量選択窓幅を用いて、試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するように命令される。タンデム質量分析計は、可変質量選択窓幅において、断片化スキャンを実施す

10

20

30

40

50

ることができる質量分析器を含む。

【0052】

(タンデム質量分析コンピュータプログラム製品)

種々の実施形態では、コンピュータプログラム製品は、有形コンピュータ可読記憶媒体を含み、そのコンテンツは、可変質量選択窓幅を使用して、試料を分析する方法を実施するように、プロセッサ上で実行される命令を伴う、プログラムを含む。本方法は、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含む、システムによって実施される。

【0053】

図4は、種々の実施形態による、可変質量選択窓幅を使用して、試料を分析する方法を実施する、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含む、システム400の概略図である。システム400は、質量選択窓幅モジュール410を含む。

10

【0054】

質量選択窓幅モジュール410は、タンデム質量分析計に、異なる質量選択窓幅を用いて、試料の少なくとも2回の断片化スキャンを実施するように命令する。タンデム質量分析計は、可変質量選択窓幅において、断片化スキャンを実施することができる、質量分析器を含む。

【0055】

本教示は、種々の実施形態と併せて説明されるが、本教示が、そのような実施形態に制限されることを意図するものではない。対照的に、本教示は、当業者によって理解されるように、種々の代替、修正、および均等物を包含する。

20

【0056】

さらに、種々の実施形態の説明において、本明細書は、ステップの特定のシーケンスとして、方法および／またはプロセスを提示し得る。しかしながら、方法またはプロセスが本明細書に記載されるステップの特定の順序に依拠しない程度において、方法またはプロセスは、説明されるステップの特定のシーケンスに制限されるべきではない。当業者が理解するであろうように、ステップの他のシーケンスも可能であり得る。したがって、本明細書に記載されるステップの特定の順序は、請求項に関する制限として解釈されるべきではない。加えて、方法および／またはプロセスを対象とする請求項は、そのステップの実施を書かれた順序に制限されるべきではなく、当業者は、シーケンスが、変動され得、依然として、種々の実施形態の精神および範囲内にあることを容易に理解することができる。

30

【図 1】

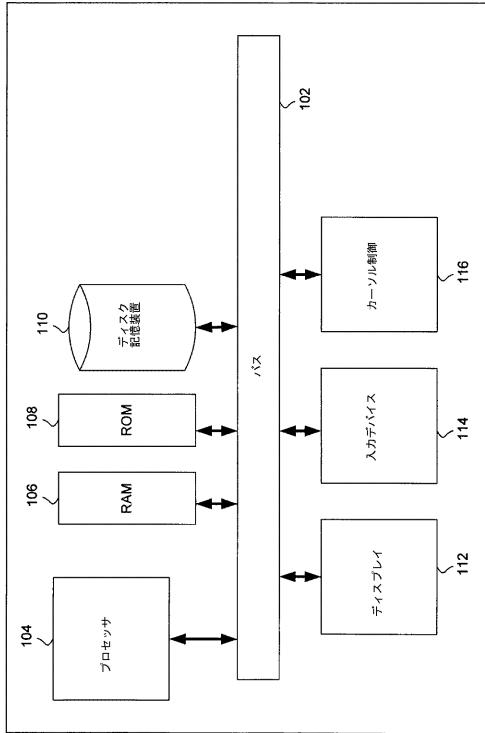


FIG. 1

【図 2】

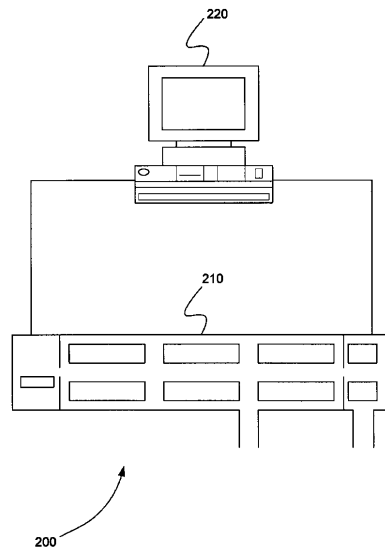


FIG. 2

【図 3】

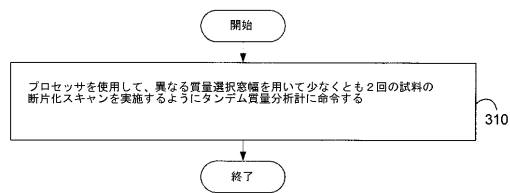


FIG. 3

【図 4】

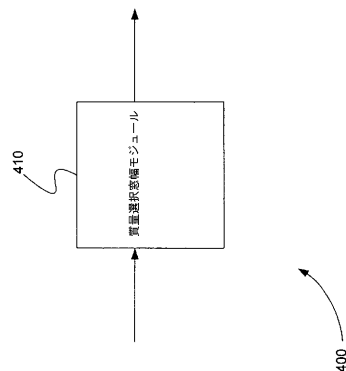


FIG. 4

フロントページの続き

(72)発明者 テイト, スティーブン エー.
カナダ国 エル4エム 7ケー4 オンタリオ, バリー, サン キング クレセント 42

審査官 藤田 都志行

(56)参考文献 特表2009-536338 (JP, A)
特開2009-222664 (JP, A)
特表2011-520129 (JP, A)
国際公開第2010/095586 (WO, A1)
米国特許出願公開第2008/0078926 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 27/62
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)