



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111406211 A

(43)申请公布日 2020.07.10

(21)申请号 201880076606.X

(22)申请日 2018.10.05

(30)优先权数据

2017-228144 2017.11.28 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.05.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2018/037454 2018.10.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/106962 JA 2019.06.06

(71)申请人 浜松光子学株式会社

地址 日本静岡県

(72)发明人 内藤康秀 大村孝幸 小谷政弘

(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 杨琦

(51)Int.Cl.

G01N 27/62(2006.01)

G01N 27/64(2006.01)

H01J 49/04(2006.01)

H01J 49/16(2006.01)

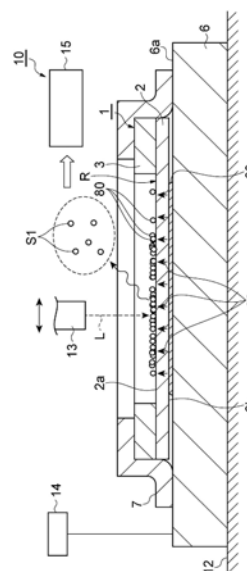
权利要求书2页 说明书11页 附图14页

(54)发明名称

激光解吸电离法和质谱法

(57)摘要

激光解吸电离法包括：准备包括形成有在彼此相对的第1表面(2a)和第2表面(2b)开口的多个贯通孔的基板(2)和至少设置于第1表面的导电层的试样支承体(1)的第1工序；向多个贯通孔导入试样(S)和在真空中具有不易挥发性的溶剂(81)的第2工序；和通过向导电层施加电压且对第1表面照射激光而使试样的成分被电离的第3工序。



1. 一种激光解吸电离法, 其特征在于,
包括:

准备包括形成有在彼此相对的第1表面和第2表面开口的多个贯通孔的基板和至少设置于所述第1表面的导电层的试样支承体的第1工序;

向所述多个贯通孔导入试样和在真空中具有不易挥发性的溶剂的第2工序; 和

通过向所述导电层施加电压且对所述第1表面照射激光而使所述试样的成分被电离的第3工序。

2. 如权利要求1所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 向载置部的载置面滴下所述试样与所述溶剂的混合液, 以所述第2表面接触于所述混合液的方式在所述混合液上配置所述试样支承体,

在所述第3工序中, 通过向所述导电层施加所述电压且对所述第1表面照射所述激光, 从而从所述第2表面侧经由所述贯通孔移动至所述第1表面侧的所述混合液中的所述试样的成分被电离。

3. 如权利要求1所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 以所述第2表面与载置部的载置面相对的方式在所述载置面上载置所述试样支承体, 从所述第1表面侧对所述多个贯通孔滴下所述试样与所述溶剂的混合液,

在所述第3工序中, 通过向所述导电层施加所述电压且对所述第1表面照射所述激光, 从而停留在所述第1表面侧的所述混合液中的所述试样的成分被电离。

4. 如权利要求1所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 在载置部的载置面载置所述试样, 以所述第2表面接触于所述试样的方式在所述试样上配置所述试样支承体后, 向所述多个贯通孔导入所述溶剂,

在所述第3工序中, 通过在所述试样配置于所述载置部与所述试样支承体之间的状态下, 向所述导电层施加所述电压且对所述第1表面照射所述激光, 从而与所述溶剂混合并且从所述第2表面侧经由所述贯通孔移动至所述第1表面侧的所述试样的成分被电离。

5. 如权利要求1所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 向所述多个贯通孔导入所述溶剂, 在载置部的载置面载置所述试样后, 以所述第2表面接触于所述试样的方式在所述试样上配置所述试样支承体,

在所述第3工序中, 通过在所述试样配置于所述载置部与所述试样支承体之间的状态下, 向所述导电层施加所述电压且对所述第1表面照射所述激光, 从而与所述溶剂混合并且从所述第2表面侧经由所述贯通孔移动至所述第1表面侧的所述试样的成分被电离。

6. 如权利要求4所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 所述溶剂从所述第1表面侧对所述多个贯通孔滴下。

7. 如权利要求5所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 所述溶剂从所述第1表面侧或所述第2表面侧对所述多个贯通孔滴下。

8. 如权利要求5所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 所述试样支承体浸渍于所述溶剂。

9. 如权利要求5所述的激光解吸电离法, 其特征在于,

在所述第2工序中, 所述溶剂以被加热而蒸发的状态被导入至所述多个贯通孔。

10. 如权利要求4~9中的任一项所述的激光解吸电离法,其特征在于,
所述试样是干燥试样。

11. 一种激光解吸电离法,其特征在于,
包括:

准备包括具有导电性且形成有在彼此相对的第1表面和第2表面开口的多个贯通孔的基板的试样支承体的第1工序;

向所述多个贯通孔导入试样和在真空中具有不易挥发性的溶剂的第2工序;和

通过向所述基板施加电压且对所述第1表面照射激光,从而所述试样的成分被电离的第3工序。

12. 如权利要求1~11中的任一项所述的激光解吸电离法,其特征在于,

所述溶剂是选自甘油、二乙醇胺、三乙醇胺、硝基苄醇、硝基苯辛醚、硫代甘油、二甘醇、三甘醇、四甘醇、液体石蜡、环丁砜、二硫苏糖醇、二硫苏糖醇与硫代甘油的混合物、二硫苏糖醇与硝基苄醇的混合物和二硫苏糖醇与二硫赤藓醇的混合物中的至少一种。

13. 一种质谱法,其特征在于,
包括:

权利要求1~12中的任一项所述的激光解吸电离法的各工序;和

检测在所述第3工序中被电离的所述成分的第4工序。

激光解吸电离法和质谱法

技术领域

[0001] 本发明涉及激光解吸电离法和质谱法。

背景技术

[0002] 一直以来,作为为了进行质谱分析等而将生物试样等试样电离的方法,已知有基质辅助激光解吸电离法(MALDI:Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization)(例如,参照专利文献1)。MALDI是通过将吸收激光的被称为基质的低分子量的有机化合物加入试样中,并对其照射激光,从而对试样进行电离的方法。根据该方法,能够无损地将对热不稳定的物质或高分子量物质电离(所谓软电离)。

[0003] 另一方面,作为不使用基质地进行电离的方法,已知有表面辅助激光解吸电离法(SALDI:Surface-Assisted Laser Desorption/Ionization)(例如,参照专利文献2和3)。SALDI是通过向在表面具有微细的凹凸结构的电离基板滴下试样,并对其照射激光,从而对试样进行电离的方法。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:美国专利第7695978号说明书

[0007] 专利文献2:日本专利第5129628号公报

[0008] 专利文献3:美国专利第6288390号说明书

发明内容

[0009] 发明所要解决的问题

[0010] 在质谱分析中,检测电离后的试样,基于其检测结果实施试样的质谱分析。因此,在质谱分析中,期望电离后的试样的检测强度(灵敏度)的提高。

[0011] 因此,本发明的目的在于,提供能够在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度的激光解吸电离法和质谱法。

[0012] 解决问题的技术手段

[0013] 本发明的一个方面的激光解吸电离法包括:准备包括形成有在彼此相对的第1表面和第2表面开口的多个贯通孔的基板和至少设置于第1表面的导电层的试样支承体的第1工序;向多个贯通孔导入试样和在真空中具有不易挥发性的溶剂的第2工序;和通过向导电层施加电压且对第1表面照射激光而使试样的成分被电离的第3工序。

[0014] 在该激光解吸电离法中,向多个贯通孔导入试样和溶剂。试样的成分与溶剂一起在各贯通孔停留在第1表面侧。然后,当向导电层施加电压且对第1表面照射激光时,能量传达至第1表面侧的试样的成分。由此,试样的成分被电离。在该激光解吸电离法中,溶剂在真空中具有不易挥发性。因此,与溶剂在真空中具有挥发性的情况相比,溶剂更可靠地停留在第1表面侧。因此,试样的成分也更可靠地停留在第1表面侧。由此,当向导电层施加电压且对第1表面照射激光时,试样的成分更可靠地被电离。由此,根据该激光解吸电离法,能够在

质谱分析中提高电离后的试样的检测强度。

[0015] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,向载置部的载置面滴下试样与溶剂的混合液,以第2表面接触于混合液的方式在混合液上配置试样支承体,在第3工序中,通过向导电层施加电压且对第1表面照射激光,从而从第2表面侧经由贯通孔移动至第1表面侧的混合液中的试样的成分被电离。在这种情况下,含有试样的混合液从第2表面侧经由各贯通孔移动至第1表面侧。混合液在各贯通孔停留在第1表面侧。然后,如上述那样,试样的成分更可靠地停留在第1表面侧,更可靠地被电离。由此,能够在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度。

[0016] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,以第2表面与载置部的载置面相对的方式在载置面上载置试样支承体,从第1表面侧对多个贯通孔滴下试样与溶剂的混合液,在第3工序中,通过向导电层施加电压且对第1表面照射激光,从而停留在第1表面侧的混合液中的试样的成分被电离。在这种情况下,含有试样的混合液从第1表面侧经由各贯通孔移动至第2表面侧,填充各贯通孔。混合液在各贯通孔停留在第1表面侧。然后,如上述那样,试样的成分更可靠地停留在第1表面侧,更可靠地被电离。由此,能够在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度。

[0017] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,在载置部的载置面载置试样,以第2表面接触于试样的方式在试样上配置试样支承体后,向多个贯通孔导入溶剂,在第3工序中,通过在试样配置于载置部与试样支承体之间的状态下,向导电层施加电压且对第1表面照射激光,从而与溶剂混合并且从第2表面侧经由贯通孔移动至第1表面侧的试样的成分被电离。在这种情况下,溶剂从第1表面侧经由各贯通孔移动至第2表面侧,与试样的成分混合。试样的成分与溶剂混合并且从第2表面侧经由各贯通孔向第1表面侧移动。试样的成分与溶剂一起停留在第1表面侧。然后,如上述那样,试样的成分更可靠地停留在第1表面侧,更可靠地被电离。由此,能够在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度。

[0018] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,向多个贯通孔导入溶剂,在载置部的载置面载置试样后,以第2表面接触于试样的方式在试样上配置试样支承体,在第3工序中,通过在试样配置于载置部与试样支承体之间的状态下,向导电层施加电压且对第1表面照射激光,从而与溶剂混合并且从第2表面侧经由贯通孔移动至第1表面侧的试样的成分被电离。在这种情况下,在多个贯通孔导入有溶剂的试样支承体配置在试样上。试样的成分与溶剂混合并且从第2表面侧经由各贯通孔向第1表面侧移动。试样的成分与溶剂一起停留在第1表面侧。然后,如上述那样,试样的成分更可靠地停留在第1表面侧,更可靠地被电离。由此,能够在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度。

[0019] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,溶剂从第1表面侧对多个贯通孔滴下。在这种情况下,能够容易地将溶剂导入至各贯通孔。

[0020] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,溶剂从第1表面侧或第2表面侧对多个贯通孔滴下。在这种情况下,能够容易地将溶剂导入至各贯通孔。

[0021] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,试样支承体浸渍于溶剂中。在这种情况下,能够容易地将溶剂导入至各贯通孔。

[0022] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,也可以在第2工序中,溶剂在被加热而蒸发的状态下被导入至多个贯通孔。在这种情况下,能够容易地将溶剂导入至各贯通孔。

[0023] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,试样也可以为干燥试样。在该激光解吸电离法中,试样的成分与溶剂混合并且进行移动,因此即使试样是干燥试样,也能够使试样的成分顺畅地移动。

[0024] 本发明的一个方面的激光解吸电离法包括:准备包括具有导电性且形成有在彼此相对的第1表面和第2表面开口的多个贯通孔的基板的试样支承体的第1工序;向多个贯通孔导入试样和在真空中具有不易挥发性的溶剂的第2工序;和通过向基板施加电压且对第1表面照射激光而使试样的成分被电离的第3工序。

[0025] 根据该激光解吸电离法,能够在试样支承体省略导电层,并且能够取得与上述那样使用具有导电层的试样支承体的情况相同的效果。

[0026] 在本发明的一个方面的激光解吸电离法中,溶剂也可以是选自甘油、二乙醇胺、三乙醇胺、硝基苄醇、硝基苯辛醚、硫代甘油、二甘醇、三甘醇、四甘醇、液体石蜡、环丁砜、二硫苏糖醇、二硫苏糖醇与硫代甘油的混合物、二硫苏糖醇与硝基苄醇的混合物和二硫苏糖醇与二硫赤藓醇的混合物中的至少一种。在这种情况下,能够使用在真空中具有不易挥发性的溶剂,在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度。

[0027] 本发明的一个方面的质谱法包括上述激光解吸电离法的各工序和检测在第3工序中被电离的成份的第4工序。

[0028] 根据该质谱法,能够提高电离后的试样的检测强度。

[0029] 发明的效果

[0030] 根据本发明,能够提供能够在质谱分析中提高电离后的试样的检测强度的激光解吸电离法和质谱法。

附图说明

[0031] 图1是第1实施方式的激光解吸电离法和质谱法中使用的试样支承体的俯视图。

[0032] 图2是沿图1所示的II-II线的试样支承体的截面图。

[0033] 图3是表示图1所示的试样支承体的基板的放大像的图。

[0034] 图4是表示第1实施方式的质谱法的工序的图。

[0035] 图5是表示第1实施方式的质谱法的工序的图。

[0036] 图6是表示第1实施方式的质谱法的工序的图。

[0037] 图7(a)是基于比较例的质谱法的质谱。图7(b)是基于实施例的质谱法的质谱。

[0038] 图8是表示第2实施方式的质谱法的工序的图。

[0039] 图9是表示第2实施方式的质谱法的工序的图。

[0040] 图10是表示第3实施方式的质谱法的工序的图。

[0041] 图11是表示第3实施方式的质谱法的工序的图。

[0042] 图12是表示第3实施方式的质谱法的工序的图。

[0043] 图13是表示第4实施方式的质谱法的工序的图。

[0044] 图14是表示第4实施方式的质谱法的工序的图。

具体实施方式

[0045] 以下,参照附图,对本发明的实施方式进行详细的说明。另外,在各图中对相同或

相当部分标注相同的符号,省略重复的说明。

[0046] [第1实施方式]

[0047] 首先,对第1实施方式~第4实施方式的激光解吸电离法和质谱法中使用的试样支承体进行说明。如图1和图2所示,试样支承体1包括基板2、框架3和导电层4。基板2具有彼此相对的第1表面2a和第2表面2b。在基板2,均匀地(以均匀的分布)形成有多个贯通孔2c。各贯通孔2c沿基板2的厚度方向(与第1表面2a和第2表面2b垂直的方向)延伸,在第1表面2a和第2表面2b开口。

[0048] 基板2例如利用绝缘性材料呈长方形板状形成。从基板2的厚度方向看的情况下的基板2的一个边的长度例如为几cm左右,基板2的厚度例如为 $1\mu\text{m}$ ~ $50\mu\text{m}$ 左右。从基板2的厚度方向看的情况下的贯通孔2c的形状例如为大致圆形。贯通孔2c的宽度为 1nm ~ 700nm 。贯通孔2c的宽度在从基板2的厚度方向看的情况下的贯通孔2c的形状为大致圆形的情况下是指贯通孔2c的直径,在该形状为大致圆形以外的情况下,是指收敛于贯通孔2c的假想的最大圆柱的直径(有效直径)。各贯通孔2c间的间距为 $1\sim 1000\text{nm}$ 。各贯通孔2c间的间距在从基板2的厚度方向看的情况下的贯通孔2c的形状为大致圆形的情况下,是指该各圆的中心间距离,在该形状为大致圆形以外的情况下,是指收敛于贯通孔2c的假想的最大圆柱的中心轴间距离。

[0049] 框架3设置在基板2的第1表面2a。具体而言,框架3通过粘接层5固定在基板2的第1表面2a。作为粘接层5的材料,优选使用释放气体少的粘接材料(例如低熔点玻璃,真空用粘接剂等)。框架3在从基板2的厚度方向看的情况下具有与基板2大致相同的外形。在框架3形成有开口3a。基板2中与开口3a对应的部分作为用于使下述的试样的成分向第1表面2a侧移动的有效区域R发挥作用。

[0050] 框架3例如利用绝缘性材料呈长方形板状形成。从基板2的厚度方向看的情况下的框架3的一个边的长度例如为几cm左右,框架3的厚度例如为 1mm 以下。从基板2的厚度方向看的情况下的开口3a的形状例如为圆形,这种情况下的开口3a的直径例如为几mm~几十mm左右。通过这样的框架3,试样支承体1的处理变得容易,并且起因于温度变化等的基板2的变形受到抑制。

[0051] 导电层4设置在基板2的第1表面2a。具体而言,导电层4与基板2的第1表面2a中与框架3的开口3a对应的区域(即,与有效区域R对应的区域)、开口3a的内面和框架3的与基板2相反侧的表面3b连续地(一体地)形成。导电层4在有效区域R覆盖基板2的第1表面2a中未形成贯通孔2c的部分。即,在有效区域R,各贯通孔2c露出于开口3a。

[0052] 导电层4由导电性材料形成。但作为导电层4的材料,基于以下所述的理由,优选使用与试样S的亲性和(反应性)低且导电性高的金属。

[0053] 例如,当由与蛋白质等试样亲和性高的Cu(铜)等金属形成导电层4时,在下述的试样的电离的过程中,存在在试样分子附着有Cu原子的状态下电离试样的问题。其结果,存在与Cu原子附着的量相应地,在下述的质谱法中检测结果发生偏离的问题。因此,作为导电层4的材料,优选使用与试样的亲和性低的金属。

[0054] 另一方面,越是导电性高的金属越易于容易且稳定地施加一定的电压。因此,当由导电性高的金属形成导电层4时,能够在有效区域R向基板2的第1表面2a均匀地施加电压。此外,越是导电性高的金属越具有热传导性也高的趋势。因此,当由导电性高的金属形成导

电层4时,能够将照射至基板2的激光的能量通过导电层4高效地传达至试样。因此,作为导电层4的材料优选使用导电性高的金属。

[0055] 从以上的观点出发,作为导电层4的材料,例如优选使用Au(金)、Pt(铂)等。导电层4例如利用镀敷法、原子层沉积法(ALD:Atomic Layer Deposition)、蒸镀法、溅射法等,形成厚度1nm~350nm左右。另外,作为导电层4的材料,例如也可以使用Cr(铬)、Ni(镍)、Ti(钛)等。

[0056] 图3是表示从基板2的厚度方向看的情况下的基板2的放大像的图。在图3中,黑色的部分是贯通孔2c,白色的部分是贯通孔2c间的间隔壁部。如图3所示,基板2均匀地形成有具有大致一定的宽度的多个贯通孔2c。有效区域R上的贯通孔2c的开口率(在从基板2的厚度方向看的情况下相对于有效区域R全部贯通孔2c所占的比例)在实用上为10~80%,特别优选为60~80%。多个贯通孔2c的大小可以相互不一致,多个贯通孔2c彼此也可以部分地相互连结。

[0057] 图3所示的基板2是通过将Al(铝)阳极氧化而形成的氧化铝多孔膜。具体而言,通过对Al基板实施阳极氧化处理,并将被氧化的表面部分从Al基板剥离,能够得到基板2。另外,基板2既可以通过将Ta(钽)、Nb(铌)、Ti(钛)、Hf(铪)、Zr(锆)、Zn(锌)、W(钨)、Bi(铋)、Sb(锑)等Al以外的贵金属阳极氧化而形成,也可以通过将Si(硅)阳极氧化而形成。

[0058] 接着,说明第1实施方式的激光解吸电离法和质谱法。在图4~图6中,省略试样支承体1的贯通孔2c、导电层4和粘接层5的图示。此外,在图1和图2所示的试样支承体1和图4~图6所示的试样支承体1,为了便于图示,尺寸的比例等不同。

[0059] 首先,准备上述的试样支承体1(第1工序)。试样支承体1既可以通过由实施激光解吸电离法和质谱法的人制造而准备,也可以通过从试样支承体1的制造者或售卖者等取得而准备。

[0060] 接着,作为质谱对象的试样和溶剂被导入多个贯通孔2c(第2工序)。具体而言,如图4(a)所示,试样S与溶剂81的混合液80例如通过移液管8向载玻片(载置部)6的载置面6a滴下。载玻片6是形成有ITO(Indium Tin Oxide(氧化铟锡))膜等透明导电膜的玻璃基板,透明导电膜的表面成为载置面6a。另外,并不限于载玻片6,而能够使用能够确保导电性的部件(例如,由不锈钢等金属材料等构成的基板等)作为载置部。接着,如图4(b)所示,以第2表面2b接触于混合液80的方式在混合液80上配置试样支承体1。此时,混合液80在从基板2的厚度方向看的情况下配置在有效区域R内。

[0061] 此处,混合液80是含有试样S和溶剂81的溶液。试样S例如是肽试样。溶剂81例如是有机溶剂。溶剂81在真空中具有不易挥发性。“在真空中具有不易挥发性”是指在真空中与水相比具有不易挥发性。即,“在真空中具有不易挥发性”是指在真空中比水更难以挥发。“在真空中具有不易挥发性”是指真空中的挥发性比真空中的水的挥发性低。

[0062] 大气中,溶剂81的挥发性比水的挥发性低。在真空中,溶剂81的挥发性比水的挥发性低。在大气中,溶剂81的挥发性比丙酮的挥发性低。在真空中,溶剂81的挥发性比丙酮的挥发性低。在大气中,溶剂81的挥发性比乙腈的挥发性低。在真空中,溶剂81的挥发性比乙腈的挥发性低。在大气中,溶剂81为液状,具有流动性。在真空中,溶剂81为液状,具有流动性。在大气中,溶剂81的表面张力比水的表面张力低。在真空中,溶剂81的表面张力比水的表面张力低。溶剂81例如是甘油(丙三醇(glycerol))。

[0063] 接着,如图5(a)所示,在使基板2的第2表面2b与混合液80接触的状态下,对载玻片6固定试样支承体1。此时,试样支承体1通过具有导电性的带7(例如,碳带等)固定于载玻片6。具体而言,带7与基板2的第1表面2a上的导电层4接触,且与载玻片6的载置面6a接触,由此将试样支承体1固定于载玻片6。带7既可以为试样支承体1的一部分,也可以与试样支承体1分别准备。在带7为试样支承体1的一部分的情况下(即,试样支承体1包括带7的情况下),例如,带7也可以预先在基板2的周缘部固定在第1表面2a侧。更具体而言,带7也可以在基板2的周缘部固定在导电层4上。如图5(b)所示,混合液80从试样支承体1的第2表面2b侧经由各贯通孔2c向第1表面2a侧移动。然后,混合液80因表面张力而在各贯通孔2c停留在试样支承体1的第1表面2a侧。

[0064] 接着,如图6所示,在试样支承体1和混合液80载置在载玻片6的载置面6a的状态下,在质谱分析装置10的支承部12(例如,载物台)上载置载玻片6、试样支承体1和混合液80。接着,载置有载玻片6、试样支承体1和混合液80的环境设为真空状态。接着,通过质谱分析装置10的电压施加部14,经由载玻片6的载置面6a和带7向试样支承体1的导电层4施加电压(第3工序)。接着,通过质谱分析装置10的激光照射部13,经由框架3的开口3a,对基板2的第1表面2a照射激光L(第3工序)。

[0065] 即,激光L对基板2的第1表面2a中与框架3的开口3a对应的区域(即,与有效区域R对应的区域)照射。此处,激光照射部13能够对与有效区域R对应的区域、即相互不同的区域照射激光L。另外,对于相互不同的区域的激光L的照射能够通过使支承部12和激光照射部13的至少1者动作而实施。

[0066] 这样,向导电层4施加电压且对基板2的第1表面2a照射激光L。由此,移动至基板2的第1表面2a侧的混合液80中的试样S的成分被电离,释放出试样离子S1(被电离的成分)。具体而言,导电层4和与试样S一起移动至基板2的第1表面2a侧的溶剂81吸收激光L的能量。通过该能量,溶剂81与试样S的成分一起气化。然后,气化了试样S的成分通过对其分子附加质子或阳离子而成为试样离子S1。以上的第1工序~第3工序相当于使用试样支承体1的激光解吸电离法。

[0067] 放出的试样离子S1一边加速一边向设置在试样支承体1与离子检测部15之间的接地电极(省略图示)移动。即,试样离子S1因在被施加电压的导电层4与接地电极之间产生的电位差而一边加速一边向接地电极移动。然后,由质谱分析装置10的离子检测部15检测试样离子S1(第4工序)。此处,离子检测部15以与激光L的照射位置对应的方式检测试样离子S1。另外,此处的质谱分析装置10是利用飞行时间型质谱法(TOF-MS:Time-of-Flight Mass Spectrometry)的质谱装置。以上的第1工序~第4工序相当于使用试样支承体1的质谱法。

[0068] 如以上说明的那样,在第1实施方式的激光解吸电离法中,向多个贯通孔2c导入试样S和溶剂81。试样S的成分与溶剂81一起在各贯通孔2c停留在第1表面2a侧。然后,当向导电层4施加电压且对第1表面2a照射激光L时,能量传达至第1表面2a侧的试样S的成分。由此,试样S的成分被电离。在该激光解吸电离法中,溶剂81在真空中具有不易挥发性。因此,与溶剂在真空中具有挥发性的情况相比,溶剂81更可靠地停留在第1表面2a侧。因此,试样S的成分也更可靠地停留在第1表面2a侧。即,溶剂81和试样S更长时间地停留在第1表面2a侧。由此,在向导电层4施加电压且对第1表面2a照射激光L时,更可靠地电离试样S的成分。即,由于溶剂81和试样S的成分更长时间地停留在第1表面2a侧,因此能够通过更长时间地

施加电压并且照射激光L来电离试样S的成分。由此,能够将更多的试样S的成分电离。由此,根据该激光解吸电离法,能够在质谱分析中提高电离后的试样S的检测强度。即,在对相同的试样进行质谱分析时,与未可靠地电离试样的情况相比,能够提高质谱分析中的灵敏度。

[0069] 此外,在第1实施方式的激光解吸电离法中,在第2工序中,混合液80向载玻片6的载置面6a滴下,以第2表面2b接触于混合液80的方式在混合液80上配置试样支承体1。在这种情况下,混合液80从第2表面2b侧经由各贯通孔2c向第1表面2a侧移动,在各贯通孔2c停留在第1表面2a侧。然后,如上述那样试样S的成分更可靠地停留在第1表面2a侧,更可靠地被电离。由此,能够在质谱分析中提高电离后的试样S的检测强度。

[0070] 根据第1实施方式的质谱法,能够提高电离后的试样S的检测强度。

[0071] 图7是表示比较例和实施例的质谱法的结果的图。在比较例中,准备按AngiotensinII(血管紧张素II)(试样S):DHC(柠檬酸氢二铵):CHAc(柠檬酸):ACN(乙腈)=1:1:1:1(AngiotensinII:1mM,DHC:0.2M,CHAc:0.2M,ACN)混合的溶液,使用试样支承体1和该溶液测定质谱。图7(a)是表示其结果的图。在比较例中,在将激光L向有效区域R的一处照射20脉冲的量的程度,电离后的试样S的检测强度开始衰减。可认为这是因为混合有试样S的分子挥发。因此,将激光L向有效区域R的3处各20脉冲量地照射,求取其检测结果的累计值。

[0072] 在实施例中,准备按AngiotensinII(试样S):甘油(溶剂81)=1:1混合的溶液,使用试样支承体1和该溶液测定质谱。图7(b)是表示其结果的图。在实施例中,按与比较例相同的条件将激光L向有效区域R的一处照射500脉冲。在实施例中,在将激光L至少照射20脉冲的量的程度,未见电离后的试样的检测强度的衰减。这是因为试样S长时间地与溶剂81一起停留在第1表面2a侧。如图7(a)和(b)所示,关于有效区域R的每一处的AngiotensinII($m/z=1049$)的检测强度,实施例的检测强度为比较例的检测强度的60倍左右。由此证明,通过使用试样支承体1和溶剂81,能够在质谱分析中提高电离后的试样S的检测强度。

[0073] [第2实施方式]

[0074] 接着,说明第2实施方式的激光解吸电离法和质谱法。第2实施方式的激光解吸电离法和质谱法,在试样和溶剂导入多个贯通孔2c的第2工序中,在载玻片6的载置面6a载置试样支承体1后对试样支承体1滴下混合液80,主要在这点上与第1实施方式的激光解吸电离法和质谱法不同。第2实施方式的激光解吸电离法和质谱法的其它方面与第1实施方式的激光解吸电离法和质谱法相同,因此省略详细的说明。在图8和图9中,省略试样支承体1的贯通孔2c、导电层4和粘接层5的图示。此外,在图1和图2所示的试样支承体1和图8和图9所示的试样支承体1,为了便于图示,尺寸的比例等不同。

[0075] 首先,如图8(a)所示,准备上述的试样支承体1(第1工序)。然后,向多个贯通孔2c导入试样和溶剂(第2工序)。具体而言,如图8(b)所示,以第2表面2b与载置面6a相对的方式在载置面6a上载置试样支承体1。然后,如图9(a)所示,与第1实施方式一样,利用带7在载玻片6固定试样支承体1。接着,如图9(b)所示,混合液80例如通过移液管8从第1表面2a对多个贯通孔2c滴下。混合液80从试样支承体1的第1表面2a侧经由各贯通孔2c向第2表面2b侧移动。各贯通孔2c被混合液80填充。混合液80因表面张力而在各贯通孔2c停留在试样支承体1的第1表面2a侧。

[0076] 接着,与第1实施方式一样(参照图6),向导电层4施加电压且对基板2的第1表面2a

照射激光L。由此,停留在基板2的第1表面2a侧的混合液80中的试样S的成分被电离,释放出试样离子S1(被电离的成分)(第3工序)。然后,与第1实施方式一样,利用质谱分析装置10的离子检测部15检测试样离子S1(第4工序)。另外,第2实施方式的激光解吸电离法包含至上述的第3工序为止的各工序。第2实施方式的质谱法包含至上述的第4工序为止的各工序。

[0077] 如以上说明的那样,在第2实施方式的激光解吸电离法中,在第2工序中,以第2表面2b与载玻片6的载置面6a相对的方式在载置面6a上载置试样支承体1,从第1表面2a侧对多个贯通孔2c滴下混合液80。在这种情况下,混合液80也在各贯通孔2c停留在第1表面2a侧。于是,与第1实施方式一样,试样S的成分更可靠地停留在第1表面2a侧,更可靠地被电离。由此,能够在质谱分析中提高电离后的试样S的检测强度。

[0078] [第3实施方式]

[0079] 接着,说明第3实施方式的激光解吸电离法和质谱法。第3实施方式的激光解吸电离法和质谱法,在第2工序中,试样和溶剂不作为混合液被导入试样支承体1的贯通孔2c,主要在这方面与第1实施方式的激光解吸电离法和质谱法不同。第3实施方式的激光解吸电离法和质谱法的其它方面与第1实施方式的激光解吸电离法和质谱法相同,因此省略详细的说明。在图10~图12中,省略试样支承体1的贯通孔2c、导电层4和粘接层5的图示。此外,在图1和图2所示的试样支承体1和图10~图12所示的试样支承体1,为了便于图示,尺寸的比例等不同。

[0080] 首先,准备上述的试样支承体1(第1工序)。然后,向多个贯通孔2c导入试样和溶剂(第2工序)。具体而言,如图10(a)所示,试样S载置在载玻片6的载置面6a。然后,如图10(b)所示,以第2表面2b与试样S接触的方式在试样S上配置试样支承体1。此时,试样S在从基板2的厚度方向看的情况下配置在有效区域R内。此处,试样S例如是人的毛发。试样S是干燥试样。此外,为了使试样S的成分的移动顺利地进行,也可以在试样S中混入用于降低试样S的成分的粘性的溶液(例如乙腈混合液等)。然后,如图11(a)所示,与第1实施方式一样,试样支承体1通过带7固定在载玻片6。

[0081] 接着,如图11(b)所示,向试样支承体1的多个贯通孔2c导入溶剂81。具体而言,溶剂81例如通过移液管8从试样支承体1的第1表面2a侧对多个贯通孔2c滴下。溶剂81以到达试样S的整个区域的方式向有效区域R的几乎整个区域滴下。更优选溶剂81例如通过喷枪等从试样支承体1的第1表面2a侧对多个贯通孔2c大致均匀的量地涂敷。溶剂81从试样支承体1的第1表面2a侧经由各贯通孔2c向第2表面2b侧移动。然后,溶剂81在各贯通孔2c和与试样支承体1的第2表面2b接触的试样S的成分混合。

[0082] 如图12(a)所示,试样S的成分与移动至试样支承体1的第2表面2b侧的溶剂81混合,并且在各贯通孔2c从试样支承体1的第2表面2b侧经由各贯通孔2c向第1表面2a侧移动。试样S的成分与溶剂81的混合液80因表面张力而在各贯通孔2c停留在试样支承体1的第1表面2a侧。

[0083] 接着,如图12(b)所示,在试样S配置在载玻片6与试样支承体1之间的状态下,向导电层4施加电压且对基板2的第1表面2a照射激光L。由此,与溶剂81混合并且从第2表面2b侧经由贯通孔2c移动至第1表面2a侧的试样S的成分被电离,释放出试样离子S1(被电离的成分)(第3工序)。此处,激光照射部13对与有效区域R对应的区域扫描激光L。另外,对与有效区域R对应的区域的激光L的扫描能够通过使支承部12和激光照射部13的至少1者动作而实

施。

[0084] 然后,利用质谱分析装置10的离子检测部15检测试样离子S1(第4工序)。此处,离子检测部15以与激光L的扫描位置对应的方式检测试样离子S1。由此,能够将构成试样S的分子的二维分布图像化。另外,第3实施方式的激光解吸电离法包含至上述的第3工序为止的各工序。第3实施方式的质谱法包含至上述的第4工序为止的各工序。

[0085] 如以上说明的那样,在第3实施方式的激光解吸电离法中,在第2工序中,在载玻片6的载置面6a载置试样S,以第2表面2b接触于试样S的方式在试样S上配置试样支承体1后,向多个贯通孔2c导入溶剂81,在第3工序中,与溶剂81混合并且从第2表面2b侧经由贯通孔2c移动至第1表面2a侧的试样S的成分被电离。在这种情况下,溶剂81从第1表面2a侧经由各贯通孔2c移动至第2表面2b侧,与试样S的成分混合。试样S的成分与溶剂81混合并且从第2表面2b侧经由各贯通孔2c向第1表面2a侧移动。试样S的成分与溶剂81一起停留在第1表面2a侧。这样,试样S的成分由溶剂81经由多个贯通孔2c从第2表面2b侧抽取至第1表面2a侧。在该激光解吸电离法中,溶剂81在真空中具有不易挥发性。因此,与溶剂在真空中具有挥发性的情况相比,溶剂81更可靠地停留在第1表面2a侧。因此,由溶剂81抽取的试样S的成分也更可靠地停留在第1表面2a侧。即,溶剂81更长时间地停留在各贯通孔2c内和第1表面2a侧,试样S更长时间地由溶剂81向第1表面2a侧抽取。由此,在向导电层4施加电压且对第1表面2a照射激光L时,试样S的成分更可靠地被电离。即,由于溶剂81和试样S的成分更长时间地停留在第1表面2a侧,所以能够通过更长时间地施加电压并且照射激光L,将试样S的成分电离。由此,能够将更多的试样S的成分电离。由此,根据该激光解吸电离法,能够在质谱分析中提高电离后的试样S的检测强度。

[0086] 在第3实施方式的激光解吸电离法中,在第2工序中,溶剂81从第1表面2a侧对多个贯通孔2c滴下。在这种情况下,能够容易地将溶剂81导入各贯通孔2c。

[0087] 在第3实施方式的激光解吸电离法中,试样S为干燥试样。在该激光解吸电离法中,试样S的成分与溶剂81混合并且进行移动,因此即使试样S是干燥试样,也能够使试样S的成分顺畅地移动。

[0088] [第4实施方式]

[0089] 接着,说明第4实施方式的激光解吸电离法和质谱法。第4实施方式的激光解吸电离法和质谱法,在第2工序中,在向试样支承体1的贯通孔2c导入溶剂81后,导入有溶剂81的试样支承体1配置在试样S上,主要在这方面与第3实施方式的激光解吸电离法和质谱法不同。第4实施方式的激光解吸电离法和质谱法的其它方面与第3实施方式的激光解吸电离法和质谱法相同,因此省略详细的说明。在图13和图14中,省略试样支承体1的贯通孔2c、导电层4和粘接层5的图示。此外,在图1和图2所示的试样支承体1与图13和图14所示的试样支承体1,为了便于图示,尺寸的比例等不同。

[0090] 首先,如图13(a)所示,准备上述的试样支承体1(第1工序)。然后,向多个贯通孔2c导入试样和溶剂(第2工序)。具体而言,向试样支承体1的多个贯通孔2c导入溶剂81。溶剂81例如通过移液管8从试样支承体1的第1表面2a侧对多个贯通孔2c滴下。溶剂81向有效区域R的几乎整个区域滴下。更优选溶剂81例如通过喷枪等从试样支承体1的第1表面2a侧对多个贯通孔2c大致均匀的量地涂敷。溶剂81从试样支承体1的第1表面2a侧经由各贯通孔2c向第2表面2b侧移动。各贯通孔2c被溶剂81填充。

[0091] 接着,如图13(b)所示,在载玻片6的载置面6a载置试样S。然后,如图14(a)所示,以第2表面2b接触于试样S的方式在试样S上配置试样支承体1。然后,如图14(b)所示,与第1实施方式一样,利用带7在载玻片6固定试样支承体1。各贯通孔2c内的溶剂81在各贯通孔2c和与试样支承体1的第2表面2b接触的试样S的成分混合。试样S的成分与溶剂81混合并且从试样支承体1的第2表面2b侧经由各贯通孔2c向第1表面2a侧移动。试样S的成分与溶剂81的混合液80因表面张力而在各贯通孔2c停留在试样支承体1的第1表面2a侧。

[0092] 然后,与第3实施方式一样(参照图12(b)),在试样S配置在载玻片6与试样支承体1之间的状态下,通过电压施加部14向导电层4施加电压,并且通过激光照射部13对试样支承体1的第1表面2a照射激光L。由此,移动至基板2的第1表面2a侧的试样S的成分被电离,释放出试样离子S1(被电离的成分)(第3工序)。于是,与第3实施方式一样,由质谱分析装置10的离子检测部15检测试样离子S1(第4工序)。另外,第4实施方式的激光解吸电离法包含至上述的第3工序为止的各工序。第4实施方式的质谱法包含至上述的第4工序为止的各工序。

[0093] 如以上说明的那样,在第4实施方式的激光解吸电离法中,在第2工序中,向多个贯通孔2c导入溶剂81,试样S载置在载玻片6的载置面6a后,以第2表面2b接触于试样S的方式在试样S上配置试样支承体1,在第3工序中,与溶剂81混合并且从第2表面2b侧经由贯通孔2c移动至第1表面2a侧的试样S的成分被电离。在这种情况下,试样S的成分与溶剂81混合并且从第2表面2b侧经由各贯通孔2c向第1表面2a侧移动。试样S的成分与溶剂81一起停留在第1表面2a侧。这样,试样S的成分由溶剂81经由多个贯通孔2c从第2表面2b侧向第1表面2a侧抽取。然后,与第3实施方式一样,试样S的成分更可靠地停留在第1表面2a侧,更可靠地被电离。因此,能够在质谱分析中提高电离后的试样S的检测强度。

[0094] 此外,在第4实施方式的激光解吸电离法中,在第2工序中,溶剂81从第1表面2a侧对多个贯通孔2c滴下。在这种情况下,能够容易地将溶剂81导入各贯通孔2c。

[0095] 本发明并不限于上述的实施方式。在各实施方式中,例如,导电层4只要至少设置于基板2的第1表面2a,则也可以不在基板2的第2表面2b和贯通孔2c的内面设置。此外,导电层4也可以设置在基板2的第2表面2b和贯通孔2c的内面。此外,试样支承体1也可以利用带7以外的方式(例如,使用粘接剂、固定件等的方式),相对于载玻片6固定。

[0096] 此外,在各实施方式的第3工序中,也可以不经由载玻片6的载置面6a和带7而向导电层4施加电压。在这种情况下,载玻片6和带7也可以不具有导电性。此外,基板2既可以具有导电性,也可以在第3工序中对基板2施加电压。在这种情况下,能够在试样支承体1中省略导电层4,并且能够得到与如上述那样使用具备导电层4的试样支承体1的情况相同的效果。

[0097] 此外,在各实施方式中,表示了试样S为肽试样或人的毛发的例子,但试样S也可以为各种试样。此外,在第3实施方式和第4实施方式中,表示了试样S为干燥试样的例子,但试样S也可以为含水试样。

[0098] 此外,在各实施方式中,表示了溶剂81为甘油的例子,但溶剂81只要是在真空中具有不易挥发性的溶剂即可。例如,溶剂81也可以为选自甘油、二乙醇胺、三乙醇胺、硝基苄醇、硝基苯辛醚、硫代甘油、二甘醇、三甘醇、四甘醇、液体石蜡、环丁砜、二硫苏糖醇、二硫苏糖醇与硫代甘油的混合物、二硫苏糖醇与硝基苄醇的混合物和二硫苏糖醇与二硫赤藓醇的混合物中的至少一种。在使用这些物质作为溶剂81的情况下,也能够提高在质谱分析中的电

离后的试样S的检测强度。

[0099] 此外,在第3实施方式和第4实施方式中,也可以在质谱分析装置10中,激光照射部13对与有效区域R对应的区域一并照射激光L,离子检测部15一边维持该区域的二维信息一边检测试样离子S1。即,质谱分析装置10也可以为投影型质谱分析装置。

[0100] 此外,各实施方式的上述的激光解吸电离法不仅能够应用于试样S的质谱的测定或将构成试样S的分子的二维分布图像化的图像质谱分析,还能够应用于离子迁移率测定等其它测定・实验。

[0101] 此外,在第4实施方式中,在第2工序中,表示了溶剂81从第1表面2a侧对多个贯通孔2c滴下的例子,但溶剂81也可以从第2表面2b侧对多个贯通孔2c滴下。此外,在第4实施方式中,在第2工序中,试样支承体1也可以浸渍于溶剂81。此外,在第4实施方式中,也可以在第2工序中,溶剂81在被加热而蒸发的状态下被导入多个贯通孔2c。具体而言,以被蒸发的状态被导入至多个贯通孔2c的溶剂81通过被冷却至常温而充满于各贯通孔2c内,通过与试样支承体1接触而停留在各贯通孔2c内。在任一情况下均能够地容易将溶剂81导入各贯通孔2c。

[0102] 此外,在各实施方式中,表示了从基板2的厚度方向看的情况下的框架3的开口3a的形状为圆形的例子,但开口3a也可以呈各种形状。框架3的开口3a的形状例如也可以为矩形。

[0103] 此外,在各实施方式中,表示了试样S载置于载玻片6的例子,但试样S也可以直接载置于质谱分析装置10的支承部12。此时,质谱分析装置10的支承部12相当于载玻片6。

[0104] 此外,试样支承体1的用途并不限定于利用激光L的照射的试样S的电离。试样支承体1也可以用于利用激光L以外的能量线(例如,离子束、电子线等)的照射的试样S的电离。

[0105] 符号的说明

[0106] 1…试样支承体、2…基板、2a…第1表面、2b…第2表面、2c…贯通孔、4…导电层、6…载玻片(载置部)、6a…载置面、80…混合液、81…溶剂、L…激光、S…试样。

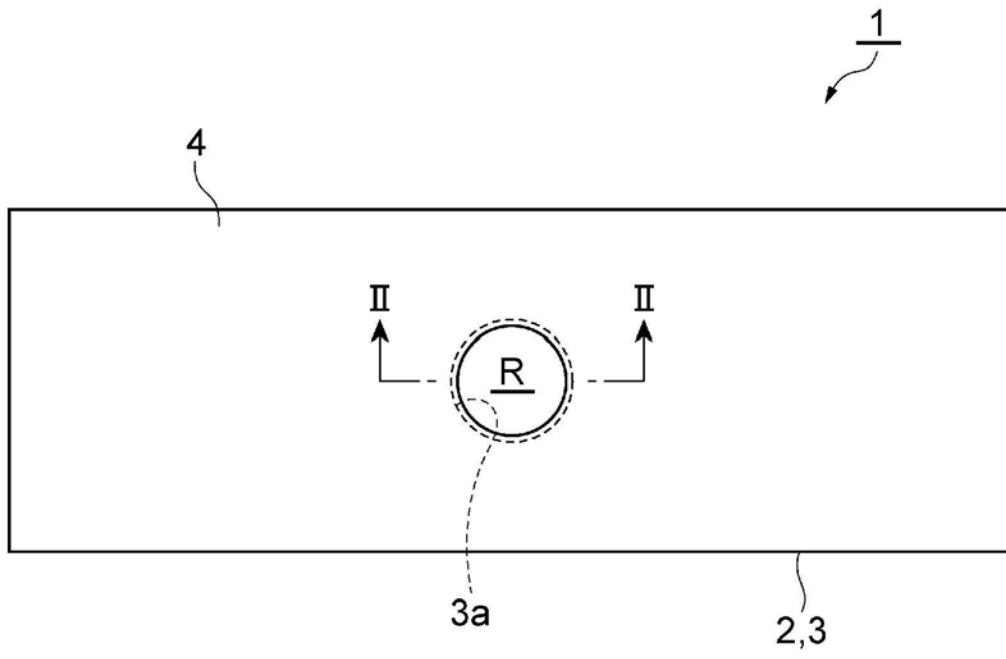


图1

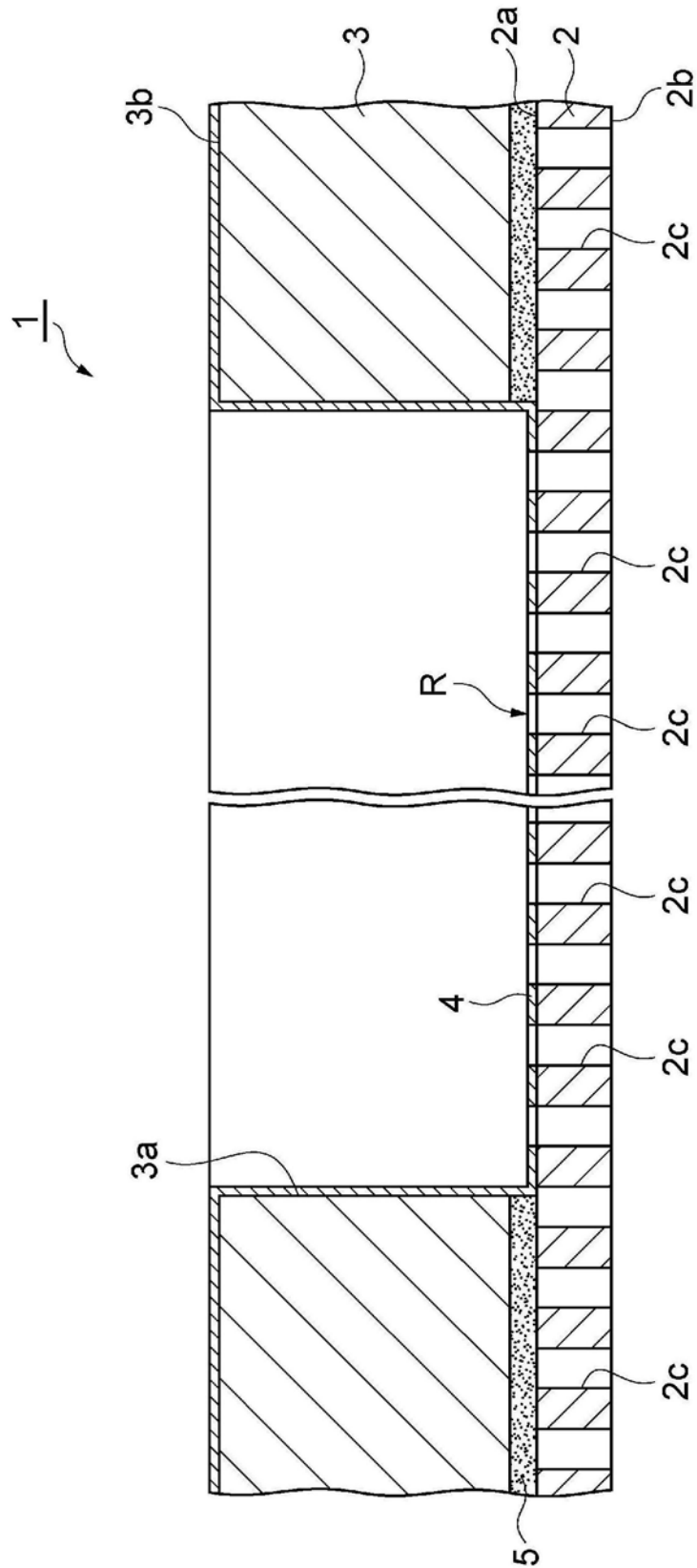


图2

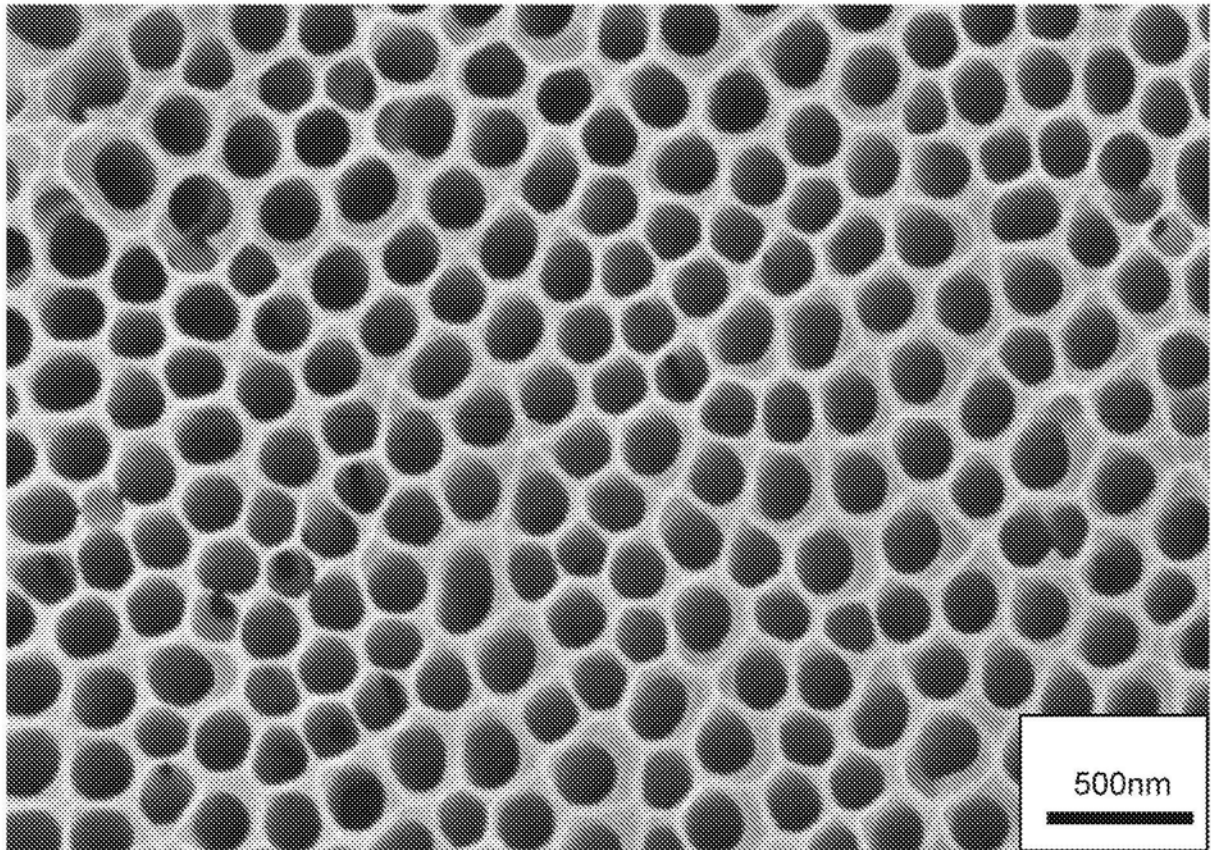


图3

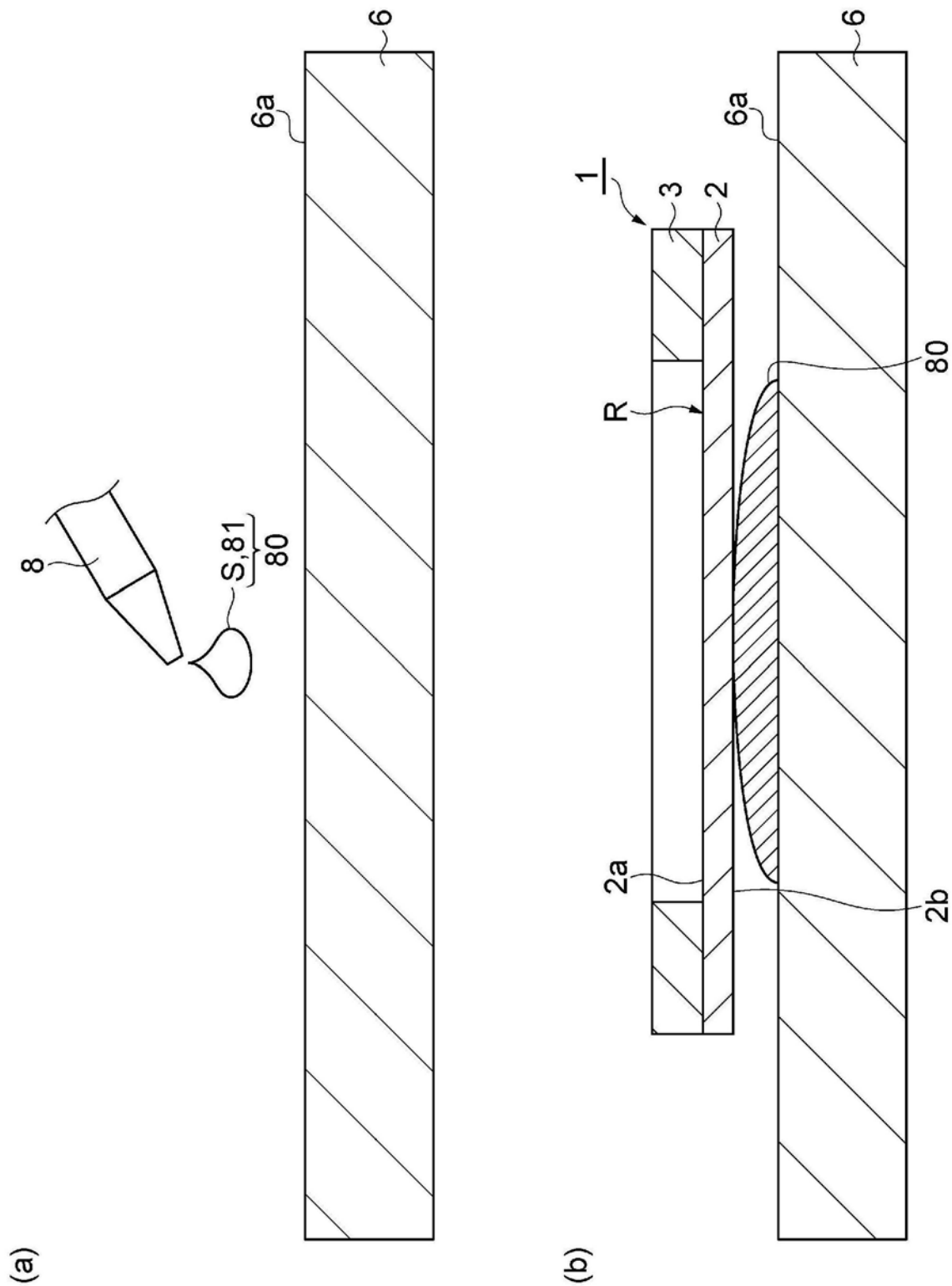


图4

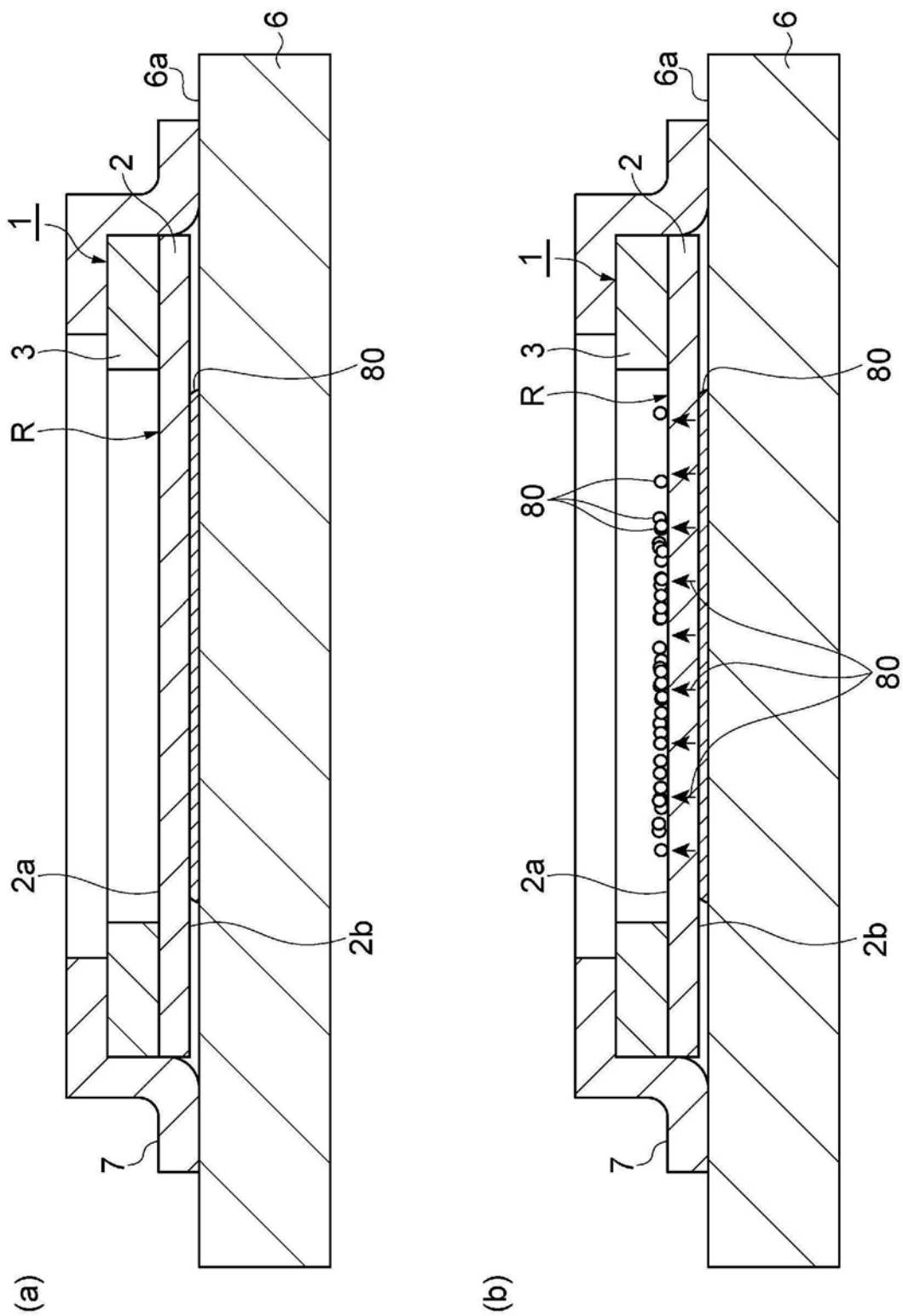


图5

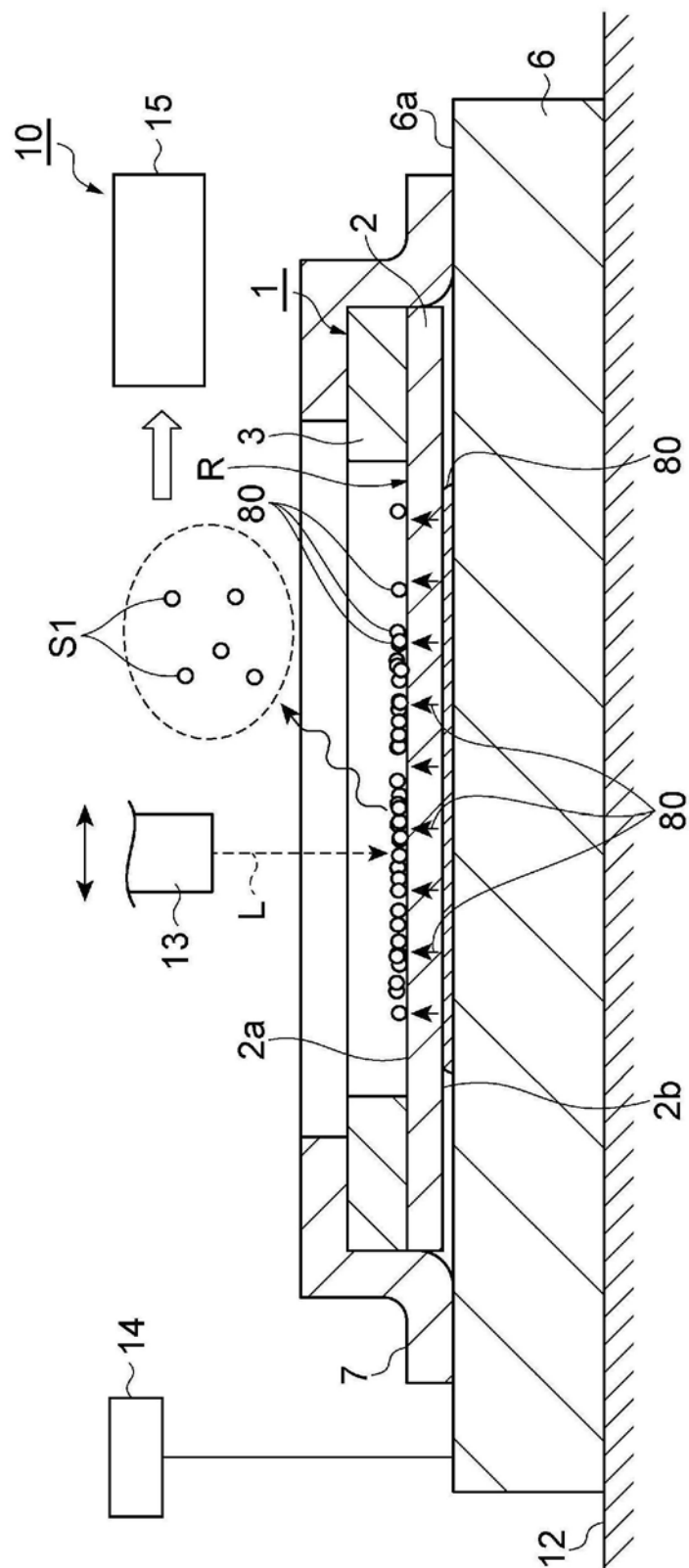


图6

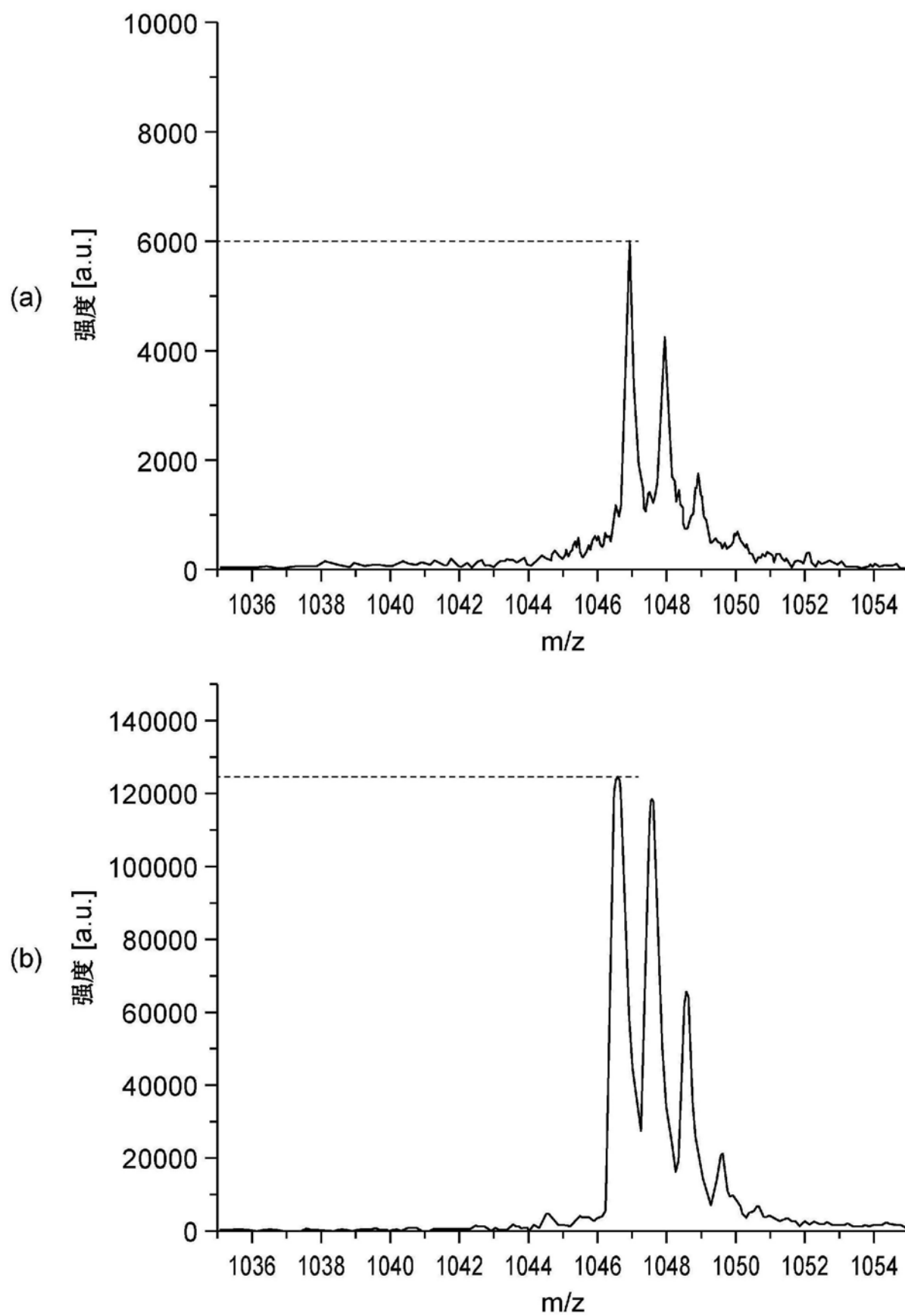


图7

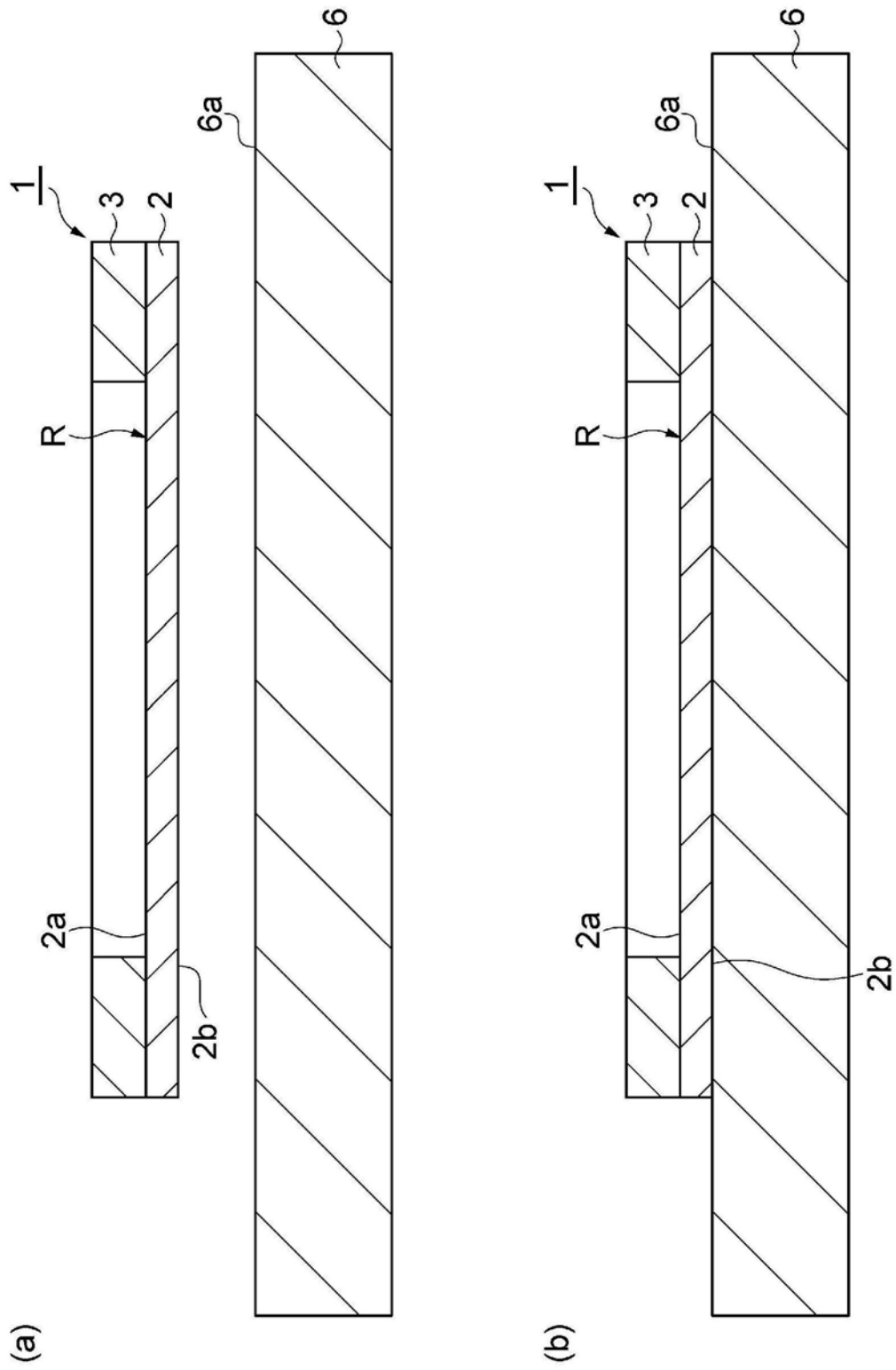


图8

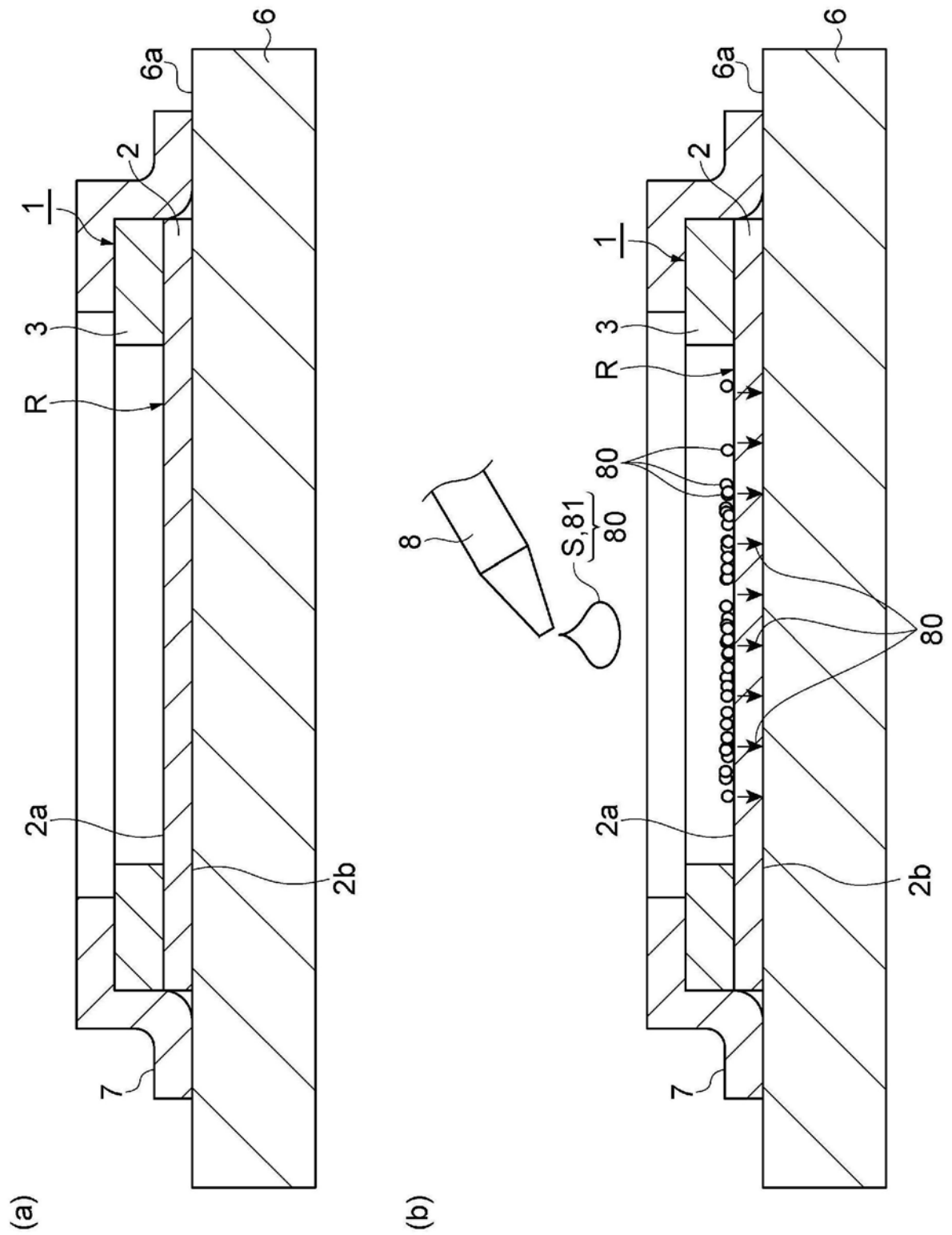


图9

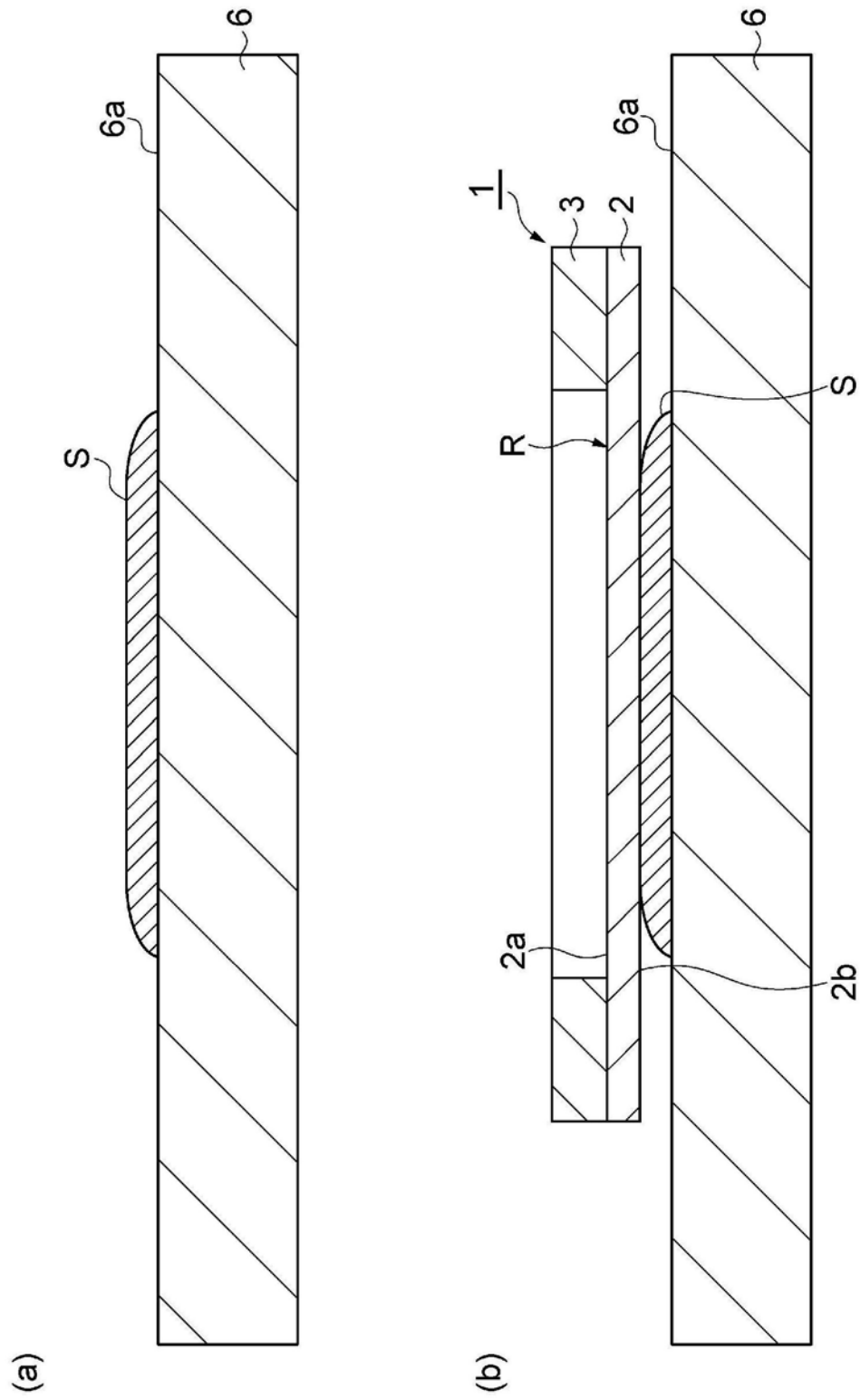


图10

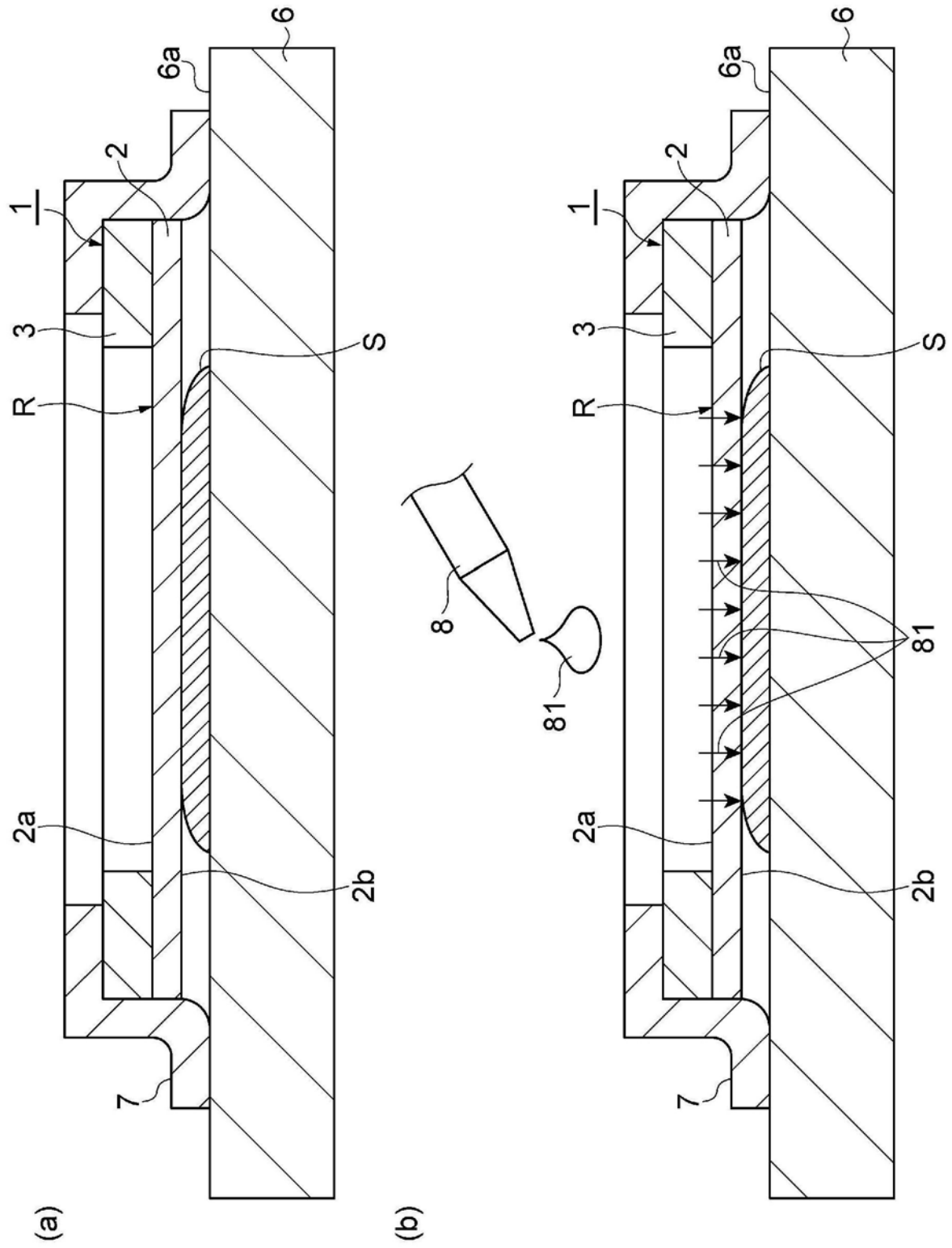


图11

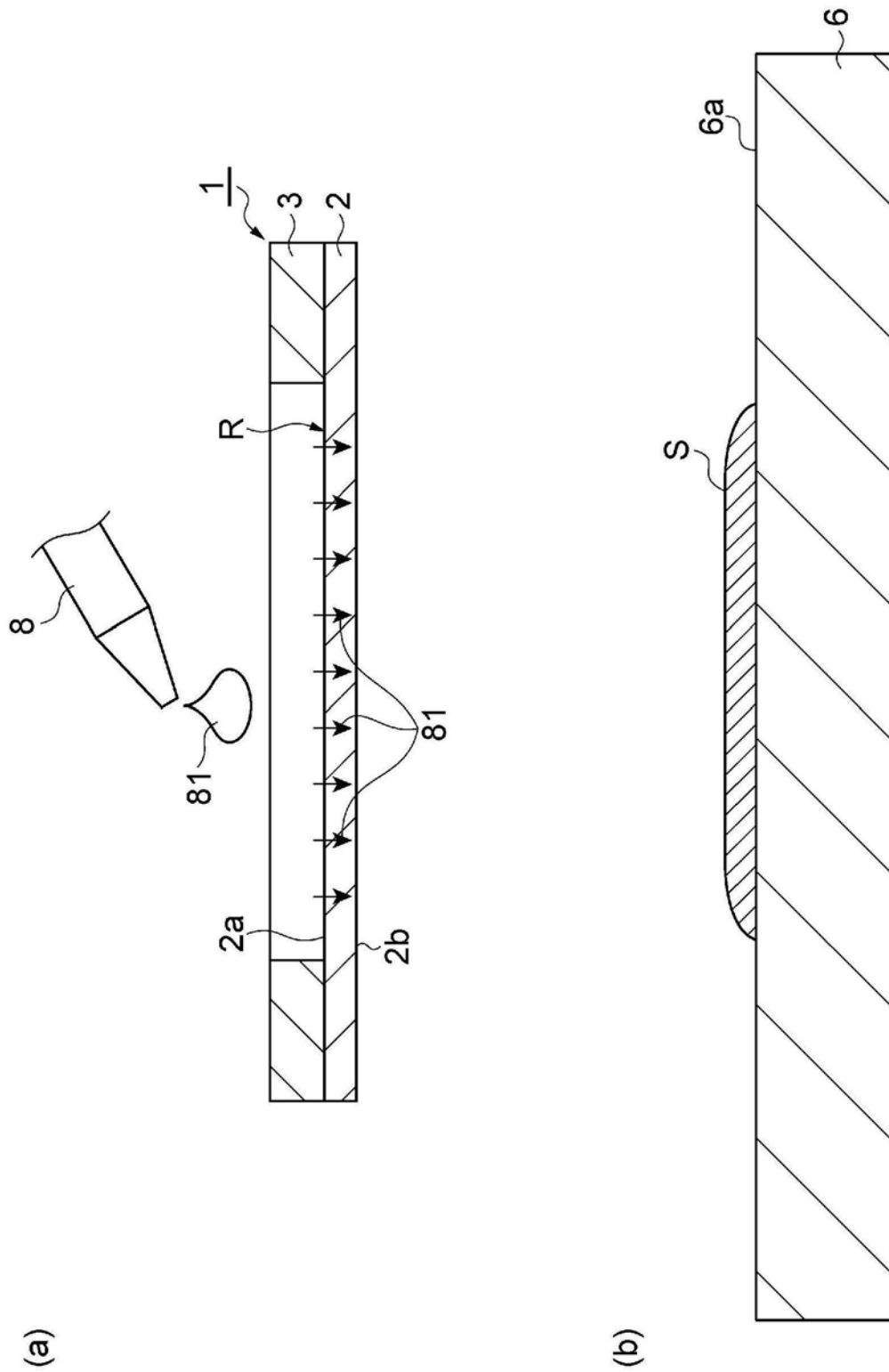


图13

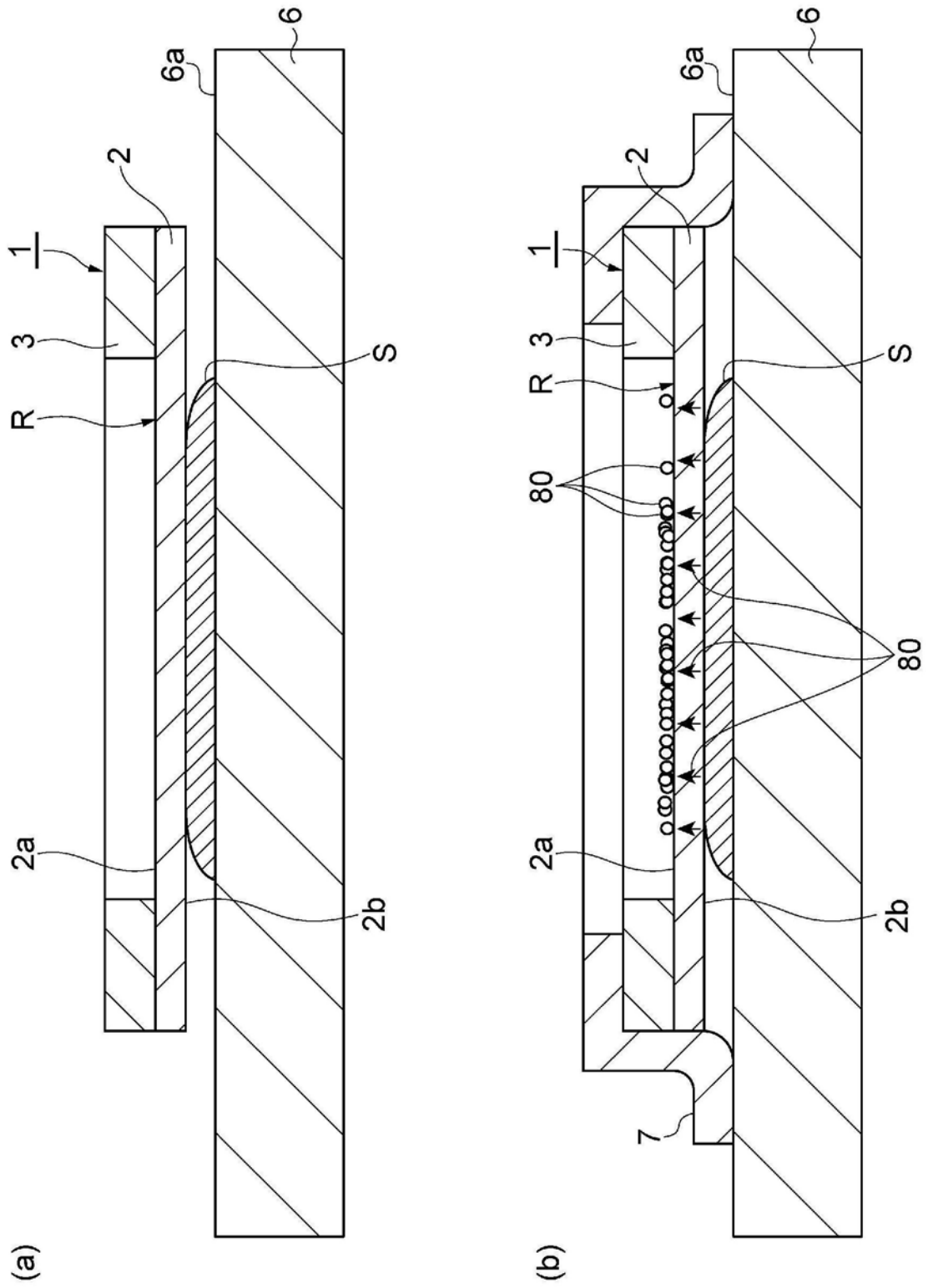


图14