(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6367319号
(P6367319)

(45)発行日　平成30年8月1日(2018.8.1)　(24)登録日　平成30年7月13日(2018.7.13)

(51)Int.Cl.　　F I
G01N 27/62 (2006.01)　　G01N 27/62　D
H01J 49/26 (2006.01)　　H01J 49/26

請求項の数 15　(全 28 頁)

(21)出願番号　特願2016-517695 (P2016-517695)
(86)(22)出願日　平成26年6月3日 (2014.6.3)
(65)公表番号　特表2016-524712 (P2016-524712A)
(43)公表日　平成28年8月18日 (2016.8.18)
(86)国際出願番号　PCT/IB2014/000944
(87)国際公開番号　WO2014/195785
(87)国際公開日　平成26年12月11日 (2014.12.11)
審査請求日　平成29年4月18日 (2017.4.18)
(31)優先権主張番号　61/832,111
(32)優先日　平成25年6月6日 (2013.6.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　510075457
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
シンガポール国　７３９２５６　シンガポール，　マーシリング　インダストリアル　エステート　ロード　３　３３　ナンバー０４－０６
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　コックス，　デイビッド　エム.
カナダ国　エム２エヌ　２シー４　オンタリオ，　ノース　ヨーク，　サンタ　バーバラ　ロード　１３５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】重複する取得窓の逆多重化後の改良されたデータ品質

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するためのシステムであって、前記システムは、

タンデム質量分析計であって、前記タンデム質量分析計は、

サイクル毎に、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、前記断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析することと、

少なくとも２つのサイクルの間で前記段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、前記少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成することと

によって、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施し、

前記重複する逐次窓取得は、前記少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する、タンデム質量分析計と、

前記タンデム質量分析計と通信するプロセッサであって、前記プロセッサは、

複数の重複する段階化された前駆体質量窓および前記少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルを前記タンデム質量分析計から受信することと、

第１の前駆体質量窓および前記対応する第１の生成イオンスペクトルを前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択

することと、
前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、
（ａ）前記第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成することと、
（ｂ）１回または複数回、前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量窓と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、前記合計された生成イオンスペクトルから減算することと
によって、前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、前記第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成することと、
前記２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成することと、
前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル内の欠落生成イオンを識別することと
を行う、プロセッサと、
を備える、システム。
【請求項２】
前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することは、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを前記第１の生成イオンスペクトルから減算することを含む、請求項１に記載のシステム。
【請求項３】
前記プロセッサはさらに、前記識別された欠落生成イオンのうちの１つまたは複数の欠落生成イオンを前記２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルのうちの１つまたは複数の生成イオンスペクトルに加算し直し、前記１つまたは複数の生成イオンスペクトルのデータ品質を改善する、請求項１～２のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項４】
前記プロセッサはさらに、各段階化された前駆体質量窓の形状に基づいて、形状重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、請求項１～３のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項５】
前記プロセッサはさらに、請求項１の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、重複する前駆体質量窓の前記生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた形状重みづけを使用する、請求項１～４のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項６】
前記プロセッサはさらに、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの段階化された前駆体質量窓毎に、前記タンデム質量分析計から前駆体スペクトルを受信し、任意の前駆体イオンが各段階化された前駆体質量窓に存在するかどうかに基づいて、前駆体イオン重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、請求項１～５のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項７】

前記プロセッサはさらに、請求項１の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、重複する前駆体質量窓の前記生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた前駆体イオン重みづけを使用する、請求項１～６のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項８】

逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法であって、前記方法は、

サイクル毎に、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、前記断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析することと、

少なくとも２つのサイクルの間で前記段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、前記少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成することと

によって、タンデム質量分析計を使用して、重複する逐次窓取得をサンプルに実施することであって、前記重複する逐次窓取得は、前記少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する、ことと、

プロセッサを使用して、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および前記少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルを前記タンデム質量分析計から受信することと、

前記プロセッサを使用して、第１の前駆体質量窓および前記対応する第１の生成イオンスペクトルを前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択することと、

前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、

（ａ）前記第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成することと、

（ｂ）１回または複数回、前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量窓と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、前記合計された生成イオンスペクトルから減算することと

によって、前記プロセッサを使用して、前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、前記第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成することと、

前記プロセッサを使用して、前記２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成することと、

前記プロセッサを使用して、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル中で欠落生成イオンを識別することと、

を含む、方法。

【請求項９】

前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することは、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを前記第１の生成イオンスペクトルから減算することを含む、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記プロセッサはさらに、前記識別された欠落生成イオンのうちの１つまたは複数の欠落生成イオンを前記２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルのうちの１つまたは複数の生成イオンスペクトルに加算し直し、前記１つまたは複数の生

成イオンスペクトルのデータ品質を改善する、請求項８～９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１】

前記プロセッサはさらに、各段階化された前駆体質量窓の形状に基づいて、形状重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、請求項８～１０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２】

前記プロセッサはさらに、請求項８の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、重複する前駆体質量窓の前記生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた形状重みづけを使用する、請求項８～１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３】

前記プロセッサはさらに、任意の前駆体イオンが各段階化された前駆体質量窓に存在するかどうかに基づいて、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの段階化された前駆体質量窓毎に、前記タンデム質量分析計から前駆体スペクトルを受信し、前駆体イオン重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、請求項８～１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】

前記プロセッサはさらに、請求項８の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、重複する前駆体質量窓の前記生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた前駆体イオン重みづけを使用する、請求項８～１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】

有形コンピュータ可読記憶媒体を含む、コンピュータプログラム製品であって、前記有形コンピュータ可読記憶媒体のコンテンツは、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための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み、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つまたは複数の個別のソフトウェアモジュールを含み、前記個別のソフトウェアモジュールは、測定モジュールおよび分析モジュールを含む、ことと、

複数の重複する段階化された前駆体質量窓および少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルをタンデム質量分析計から受信することであって、前記タンデム質量分析計は、

サイクル毎に、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、前記断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析することと、

少なくとも２つのサイクルの間で前記段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、前記少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成することと

によって、前記測定モジュールを使用して、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施し、前記重複する逐次窓取得は、前記少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する、ことと、

前記分析モジュールを使用して、第１の前駆体質量窓および前記対応する第１の生成イオンスペクトルを前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する

生成イオンスペクトルから選択することと、
前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、
（ａ）前記第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成することと、
（ｂ）１回または複数回、前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量窓と重複する、前記第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれより多い前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、前記合計された生成イオンスペクトルから減算することと
によって、前記分析モジュールを使用して、前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、前記第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成することと、
前記分析モジュールを使用して、前記２つまたはそれより多い逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成することと、
前記分析モジュールを使用して、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル中の欠落生成イオンを識別することと、
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】
（関連出願への相互参照）
本願は、２０１３年６月６日に出願された米国仮特許出願第６１／８３２，１１１号の利益を主張しており、その内容は、本明細書中にその全体が参考として援用される。
（序論）

【背景技術】

【０００２】
現在の質量分析技術、すなわち逐次窓取得（ＳＷＡＴＨ^{TM}は、データを取得するために、重複取得窓（ｏｖｅｒｌａｐｐｉｎｇ　ａｃｕｉｓｉｔｉｏｎ　ｗｉｎｄｏｗｓ）を使用することができる。より狭い窓（ウインドウ）が、信号を逆多重化することによって取得データから抽出されることができる。本質的に、この技術は、重複関連走査をともに加算することと、隣接サイクルからの無関係の走査を減算し、ここで元の取得よりもより狭いＱ１窓からの断片を含有するＳＷＡＴＨ^{TM}査を得ることとを含む。

【０００３】
この技術に関する１つの潜在的な問題は、類似する化合物が隣接窓内にあるとき、結果として生じる断片が、両方（全て）の逆多重化された窓から減算されることである。例えば、化合物およびその化合物からの水イオンの供給源内損失は１８Ｄａだけ分離される。各サイクルの間で１２．５Ｄａの重複を伴う２５Ｄａ　ＳＷＡＴＨ^{TM}実験は、１２．５Ｄａ窓への信号の逆多重化を可能にする。しかしながら、これらの２つのイオンの断片化パターンは、ほぼ同一である。したがって、重複窓の減算は、全ての逆多重化された窓からのこれらの断片から生じるいくつかまたは全ての信号の損失をもたらす。

【０００４】
この技術に関する別の潜在的な問題は、逆多重化が正方形Ｑ１伝送窓を仮定することであり、それは、断片がこのＱ１窓を横断して等しく広がる化合物の結果であると仮定する。

【０００５】
より高速、かつより高感度の器具は、より狭いＳＷＡＴＨ^{TM}窓を直接取得することができる。しかしながら、より高速、かつより高感度の器具と組み合わせられた逆多重化も、したがって、さらにより狭い窓を達成することができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】
【０００６】
（要旨）　逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別識別するためのシステムが開示される。本システムは、タンデム質量分析計およびプロセッサを含む。
【０００７】
タンデム質量分析計は、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施する。各サイクルで、タンデム質量分析計は、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化（ｓｔｅｐ）し、各段階化され前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析する。少なくとも２つのサイクルの間で、タンデム質量分析計は、段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、少なくとも２つのサイクル間で重複する質量窓を生成する。この重複する逐次窓取得は、少なくとも２つのサイクルの各サイクルについて、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する。
【０００８】
プロセッサは、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルをタンデム質量分析計から受信する。プロセッサは、第１の前駆体質量窓および対応する第１の生成イオンスペクトルを複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択する。プロセッサは、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。
【０００９】
例えば、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、プロセッサは、（ａ）第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成し、（ｂ）１回またはそれを上回る回数、第１の前駆体質量窓の非重複部分および重複する前駆体質量窓と重複する、第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、合計された生成イオンスペクトルから減算する。

【００１０】
プロセッサは、２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。
【００１１】
最後に、プロセッサは、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、第１の生成イオンスペクトル内で合計され、逆多重化された欠落生成イオンを識別する。
【００１２】
逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法が開示される。重複する逐次窓取得は、タンデム質量分析計を使用して、サンプルに対して実施され、少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する。
【００１３】
複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルが、プロセッサを使用して、タンデム質量分析計から、少なくとも２つのサイクルに関して受信される。第１の前駆体質量窓および対応する第１の生成イオンスペクトルが、プロセッサを使用して、複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する

生成イオンスペクトルから選択される。生成イオンスペクトルが、プロセッサを使用して、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に逆多重化され、第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。

【００１４】

プロセッサを使用して、２つまたはそれを上回る逆多重化される第１の生成イオンスペクトルは、ともに加算され、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。欠落生成イオンは、プロセッサを使用して、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル内で識別される。

【００１５】

非一過性の有形コンピュータ可読記憶媒体を含む、コンピュータプログラム製品が開示され、そのコンテンツは、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法を実施するよう、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。本システムは、測定モジュールおよび分析モジュールを含む。

【００１６】

測定モジュールは、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルをタンデム質量分析計から受信する。タンデム質量分析計は、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施し、少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する。

【００１７】

分析モジュールは、第１の前駆体質量窓および対応する第１の生成イオンスペクトルを複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択する。分析モジュールは、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。

【００１８】

分析モジュールは、２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。分析モジュールは、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、第１の生成イオンスペクトル内で、合計され、逆多重化された欠落生成イオンを識別する。

【００１９】

本出願人の教示のこれらおよび他の特徴が、本明細書に記載される。

本発明は、例えば、以下を提供する。

（項目１）

逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するためのシステムであって、

タンデム質量分析計であって、

サイクル毎に、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、前記断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析し、

少なくとも２つのサイクルの間で前記段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、前記少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成することによって、

重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施し、

ここで、前記重複する逐次窓取得は、前記少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する、タンデム質量分析計と、

前記タンデム質量分析計と通信するプロセッサであって、
複数の重複する段階化された前駆体質量窓および前記少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルを前記タンデム質量分析計から受信し、
第１の前駆体質量窓および前記対応する第１の生成イオンスペクトルを前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択し、そして
前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、
（ａ）前記第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成し、
（ｂ）１回またはそれを上回る回数、前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量窓と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、前記合計された生成イオンスペクトルから減算する、
ことによって、前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、前記第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成し、そして
前記２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成し、
前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル内の欠落生成イオンを識別する、
プロセッサと、
を備える、システム。
（項目２）
前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することは、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを前記第１の生成イオンスペクトルから減算することを含む、前記システム項目に記載の任意の組み合わせのシステム。
（項目３）
前記プロセッサはさらに、識別された欠落生成イオンのうちの１つまたはそれを上回る欠落生成イオンを前記２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルのうちの１つまたはそれを上回る生成イオンスペクトルに加算し直し、前記１つまたはそれを上回る生成イオンスペクトルのデータ品質を改善する、前記システム項目に記載の任意の組み合わせのシステム。
（項目４）
前記プロセッサはさらに、各段階化された前駆体質量窓の形状に基づいて、形状重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、前記システム項目に記載の任意の組み合わせのシステム。
（項目５）
前記プロセッサはさらに、項目１の逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、前記重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた形状重みづけを使用する、前記システム項目に記載の任意の組み合わせのシステム。
（項目６）
前記プロセッサはさらに、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの段階化された前駆体質量窓毎に、前記タンデム質量分析計から前駆体スペクトルを受信し、任意の前駆体イオンが各段階化された前駆体質量窓に存在するかどうかに基づいて、前駆体イ

オン重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、前記システム項目に記載の任意の組み合わせのシステム。

（項目７）

前記プロセッサはさらに、項目１の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、前記重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた前駆体イオン重みづけを使用する、前記システム項目に記載の任意の組み合わせのシステム。

（項目８）

逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法であって、

サイクル毎に、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、前記断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析し、

少なくとも２つのサイクルの間で前記段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、前記少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成することによって、

タンデム質量分析計を使用して、重複する逐次窓取得をサンプルに実施するステップであって、前記重複する逐次窓取得は、前記少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する、

ステップと、

プロセッサを使用して、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および前記少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルを前記タンデム質量分析計から受信するステップと、

前記プロセッサを使用して、第１の前駆体質量窓および前記対応する第１の生成イオンスペクトルを前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択するステップと、

前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、

（ａ）前記第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成し、そして

（ｂ）１回またはそれを上回る回数、前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量窓と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、前記合計された生成イオンスペクトルから減算することによって、

前記プロセッサを使用して、前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化するステップであって、前記第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する、ステップと、

前記プロセッサを使用して、前記２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算するステップであっ、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する、ステップと、

前記プロセッサを使用して、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル中で欠落生成イオンを識別するステップと、

を含む、方法。

（項目９）

前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較するステップは、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを前記第１の生成イオンスペクトルから減算するステップを含む、前記方法の項目

に記載の任意の組み合わせの方法。
（項目１０）
前記プロセッサはさらに、識別された欠落生成イオンのうちの１つまたはそれを上回る欠落生成イオンを前記２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルのうちの１つまたはそれを上回る生成イオンスペクトルに加算し直し、前記１つまたはそれを上回る生成イオンスペクトルのデータ品質を改善する、前記方法の項目に記載の任意の組み合わせの方法。
（項目１１）
前記プロセッサはさらに、各段階化された前駆体質量窓の形状に基づいて、形状重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、前記方法の項目に記載の任意の組み合わせの方法。
（項目１２）
前記プロセッサはさらに、項目８の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、前記重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた形状重みづけを使用する、前記方法の項目に記載の任意の組み合わせの方法。
（項目１３）
前記プロセッサはさらに、任意の前駆体イオンが各段階化された前駆体質量窓に存在するかどうかに基づいて、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの段階化された前駆体質量窓毎に、前記タンデム質量分析計から前駆体スペクトルを受信し、前駆体イオン重みづけを、前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する、前記方法の項目に記載の任意の組み合わせの方法。
（項目１４）
前記プロセッサはさらに、項目８の前記逆多重化するステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、前記第１の生成イオンスペクトル、前記重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトル、ならびに前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量と重複する、前記第１の前駆体質量窓および前記重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた前駆体イオン重みづけを使用する、前記方法の項目に記載の任意の組み合わせの方法。
（項目１５）
有形コンピュータ可読記憶媒体を含む、コンピュータプログラム製品であって、そのコンテンツは、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための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み、前記方法は、
システムを提供するステップであって、前記システムは、１つまたはそれを上回る個別のソフトウェアモジュールを含み、前記個別のソフトウェアモジュールは、測定モジュールおよび分析モジュールを含む、ステップと、
サイクル毎に、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、前記断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析し、そして
少なくとも２つのサイクルの間で前記段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、前記少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成することによって、
前記測定モジュールを使用して、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施し、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および前記少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルをタンデム質量分析計から受信するステップであって、

ここで、前記重複する逐次窓取得は、前記少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する、ステップと、
前記分析モジュールを使用して、第１の前駆体質量窓および前記対応する第１の生成イオンスペクトルを前記複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択するステップと、
前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、
（ａ）前記第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成し、
（ｂ）１回またはそれを上回る回数、前記第１の前駆体質量窓の非重複部分および前記重複する前駆体質量窓と重複する、前記第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、前記合計された生成イオンスペクトルから減算する、ことによって、前記分析モジュールを使用して、前記第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化するステップであって、前記第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する、ステップと、
前記分析モジュールを使用して、前記２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算するステップであって、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する、ステップと、
前記分析モジュールを使用して、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、前記第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、前記合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル中の欠落生成イオンを識別するステップと、
を含む、コンピュータプログラム製品。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

当業者は、後述の図面が、例証目的にす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。

【００２１】

【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図示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、類似する化合物が隣接窓内にある逐次窓取得実験における、重複する前駆体イオン伝送窓を示す例示図である。

【図３】図３は、種々の実施形態による、図２の前駆体イオン伝送窓に対応する生成イオンスペクトルの逆多重化を示す例示図である。

【図４】図４は、種々の実施形態による、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するためのシステムを示す、概略図である。

【図５】図５は、種々の実施形態による、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法を示す、例示的フローチャートである。

【図６】図６は、種々の実施形態による、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法を実施する、１つまたはそれを上回る個別のソフトウェアモジュールを含む、システムの概略図である。

【図７】図７は、種々の実施形態による、重複ＳＷＡＴＨ^{TM}窓のデコンボリューションを示す、例示的プロットを例証する。

【図８】図８は、種々の実施形態による、カゼイン分解物混合物の注入から実施例を例証する、例示的プロットを示す。

【図９】図９は、種々の実施形態による、大腸菌タンパク質消化物のＬＣ分離から実施例を示す、例示的プロットを例証する。

【図１０】図１０は、種々の実施形態による、複数の断片のＸＩＣを示す、例示的プロットを例証する。
【図１１】図１１は、種々の実施形態による、より狭いデコンボリューション窓から、Ｓ／Ｎ比改善を示す、例示的プロットを例証する。
【図１２】図１２は、種々の実施形態による、ＬＣピークを横切る同等のサイクル時間が、十分すぎる点を可能にすることを示す、例示的プロットを例証する。
【図１３】図１３は、種々の実施形態による、定量化の改善を示す、例示的プロットを例証する。
【図１４】図１４は、種々の実施形態による、小分子の検出を示す、例示的プロットを例証する。

【発明を実施するための形態】
【００２２】
本発明の１つまたはそれを上回る実施形態を詳細に説明する前に、当業者は、本発明が、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、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。本発明は、他の実施形態も可能であって、種々の方法で実践または実行されることも可能である。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、制限として見なされるべきではないことを理解されたい。
（コンピュータ実装システム）
【００２３】
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を図示するブロック図である。コンピュータシステム１００はまた、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。
【００２４】
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、またはカーソル方向キー等のカーソル制御１１６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。
【００２５】
コンピュータシステム１００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１０６内に含まれる１つまたはそれを上回る命令の１つまたはそれを上回るシーケンスをプロセッサ１０４が実行することに応答して、コンピュータシステム１００によって提供される。そのような命令は、記憶デバイス１１０等の別のコンピュータ可読媒体から、メモリ１０６内に読み込まれ得る。メモリ１０６内に含まれる命令のシーケンスの実行は、プロセッサ１０４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。

【００２６】

種々の実施形態では、コンピュータシステム１００は、ネットワークシステムを形成するために、ネットワークを横断して、コンピュータシステム１００のような１つまたはそれを上回る他のコンピュータシステムに接続されることができる。ネットワークは、インターネット等のプライベートネットワークまたはパブリックネットワークを含むことができる。ネットワークシステムでは、１つまたはそれを上回るコンピュータシステムは、データを記憶し、それを他のコンピュータシステムに提供することができる。データを記憶かつ提供する、１つまたはそれを上回るコンピュータシステムは、クラウド算出シナリオにおいて、サーバまたはクラウドと称されることができる。１つまたはそれを上回るコンピュータシステムは、例えば、１つまたはそれを上回るウェブサーバを含むことができる。サーバまたはクラウドにデータを送信し、かつそこからデータを受信する、他のコンピュータシステムは、例えば、クライアントまたはクラウドデバイスと称されることができる。

【００２７】

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１０４に提供する際に関与する任意の媒体を指す。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１１０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１０６等の動的メモリを含む。伝送媒体は、バス１０２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。

【００２８】

コンピュータ可読媒体またはコンピュータプログラム製品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、ＣＤ?ＲＯＭ、デジタルビデオディスク（ＤＶＤ）、ブルーレイディスク、任意の他の光学媒体、サムドライブ、メモリカード、ＲＡＭ、ＰＲＯＭ、およびＥＰＲＯＭ、フラッシュ?ＥＰＲＯＭ、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。

【００２９】

種々の形態のコンピュータ可読媒体が、実行のために、１つまたはそれを上回る命令の１つまたはそれを上回るシーケンスをプロセッサ１０４に搬送する際に関わり得る。例えば、命令は、最初に、遠隔コンピュータの磁気ディスク上で行われてもよい。遠隔コンピュータは、命令をその動的メモリにロードし、モデムを使用して電話回線を経由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１００にローカルなモデムは、データを電話回転上で受信し、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１０２に結合される赤外線検出器は、赤外線信号で運ばれるデータを受信し、データをバス１０２上に置くことができる。バス１０２は、メモリ１０６にデータを運ぶことができる、そこからプロセッサ１０４は、命令を読み出し、実行する。メモリ１０６から受信される命令は、随意に、プロセッサ１０４による実行前または後のいずれかで、記憶デバイス１１０上に記憶されることができる。

【００３０】

種々の実施形態によると、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（ＣＤ?ＲＯＭ）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。

【００３１】

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ている。

これは、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。修正および変形例が、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、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。

（重複ＳＷＡＴＨ実験における欠落生成イオンを識別するためのシステムおよび方法）

【００３２】

前述のように、逐次窓取得（ＳＷＡＴＨ^{TM}は、データを取得するために、重複取得窓を使用することができる。より狭い窓が、信号を逆多重化することによって、取得データから抽出されることができる。信号を逆多重化またはデコンボリューションすることは、重複関連走査をともに加算することと、隣接サイクルからの無関係の走査を減算し、ここで、元の取得よりもより狭いＱ１窓からの断片を含有するＳＷＡＴＨ^{TM}査を得ることとを含む。この技術のデータ品質に影響を及ぼす１つの潜在的な問題は、類似する化合物が隣接窓内にあるとき、結果として生じる断片が、両方（全て）の逆多重化された窓から減算されることである。

【００３３】

図２は、種々の実施形態による、類似する化合物が隣接窓内にある、逐次窓取得実験における重複する前駆体イオン伝送窓２００を示す例示図である。類似する化合物２１０および化合物２２０は、１８Ｄａだけ分離されている。化合物２２０は、例えば、水イオンの供給源内損失のみだけ、化合物２１０と異なる。

【００３４】

図２は、重複ＳＷＡＴＨ^{TM}実験の２つのサイクルを示す。両サイクルでは、前駆体イオン伝送窓は、２５Ｄａ幅である。サイクル２では、伝送窓は、１２．５Ｄａだけシフトされ、２つのサイクルのそれぞれにおける窓の間に１２．５Ｄａの重複をもたらす。この重複は、１２．５Ｄａ幅である有効窓への信号の逆多重化を可能にする。

【００３５】

例えば、サイクル１における窓２１５の１２．５Ｄａ部２１１およびサイクル２における窓２２４の１２．５Ｄａ部２２２の重複は、有効１２．５Ｄａの前駆体イオン伝送窓に逆多重化されることができる。本質的に、この１２．５窓を逆多重化することは、窓２２４および窓２１５を加算することと、次いで、窓２１４および窓２２５を合計から減算することを含む。強いピークの測定変動から余剰信号を防止するために、窓２１４および窓２２５からの寄与を合計から２回以上減算することが一般的である。

【００３６】

しかしながら、前述のように、この技術に関する問題は、類似する化合物が隣接窓内にあるとき、結果として生じる断片は、両方（全て）の逆多重化された窓から減算されることである。図２は、例えば、隣接窓２２４および２２５に化合物２１０および類似する化合物２２０を含む。

【００３７】

図３は、種々の実施形態による、図２の前駆体イオン伝送窓２１４、２１５、２２４、および２２５に対応する生成イオンスペクトル３００の逆多重化を示す例示図である。生成イオンスペクトル３１５は、図２の前駆体イオン伝送窓２１５から生成され、生成イオンスペクトル３２４は、図２の前駆体イオン伝送窓２２４から生成される。逆多重化は、重複関連走査をともに加算することによって開始する。図３の生成イオンスペクトル３１５および生成イオンスペクトル３２４は、加算される。生成イオンスペクトル３１５と生成イオンスペクトル３２４との両方は、図２の前駆体イオン２２０の断片化から生成された生成イオンを含む。

【００３８】

図３の生成イオンスペクトル３３０は、生成イオンスペクトル３１５および生成イオンスペクトル３２４の合計である。生成イオンスペクトル３３０は、生成イオンスペクトル

３１５および生成イオンスペクトル３２４の共通生成イオンの強度が、本質的に２倍であることを示す。しかしながら、生成イオンスペクトル３１５および生成イオンスペクトル３２４によって共有されない他の生成イオン（図示せず）は、２倍にされない。

【００３９】

次の逆多重化ステップでは、隣接サイクルからの無関係の走査が、合計された生成イオンスペクトルから減算される。より具体的には、図２に示される、サイクル１における窓２１５の１２．５Ｄａ部２１２内の前駆体イオンから生成される生成イオン、およびサイクル２における窓２２４の１２．５Ｄａ部２２１内の生成イオンからの寄与を除去するために、それぞれ、図２の無関係かつ重複する前駆体窓２２５および２１４内の前駆体イオンから生成された生成イオンは、図３の合計されたスペクトル３３０から減算される。前述のように、強いピークの測定変動から残った余剰信号を防止するために、窓２１４および窓２２５から生成された生成イオンを合計から２回以上減算することが一般的である。

【００４０】

生成イオンスペクトル３１４は、図２の前駆体イオン伝送窓２１４から生成され、生成イオンスペクトル３２５は、図２の前駆体イオン伝送窓２２５から生成される。図３では、生成イオンスペクトル３１４は、合計された生成イオンスペクトル３３０から２回減算され、生成イオンスペクトル３４０を生成する。生成イオン３１４が、合計された生成イオンスペクトル３３０と共通する任意のイオンを含有しないため、生成イオンスペクトル３４０は、依然として、化合物２２０の生成イオンを含む。

【００４１】

生成イオンスペクトル３２５は、次いで、生成イオンスペクトル３４０から２回減算され、生成イオンスペクトル３５０を生成する。しかしながら、生成イオンスペクトル３２５は、図２の化合物２１０の断片化から生成された生成イオンを含む。図２の化合物２２０および化合物２１０が類似する化合物であるため、その断片化パターンは、ほぼ同一である。言い換えれば、図３の生成イオンスペクトル３２５に示される生成イオンは、生成イオンスペクトル３４０に示される共通イオンとほぼ同一である。結果として、生成イオンスペクトル３４０から２回の生成イオンスペクトル３２５の減算は、図２の化合物２２０の生成イオンを、結果として得られた逆多重化された生成イオンスペクトル３５０から効果的に除去する。

【００４２】

同様に、図２の化合物２１０の生成イオンは、図２に示される、サイクル２における窓２２５の１２．５Ｄａ部２２７内の前駆体イオンから、かつ図２に示される、サイクル１における窓２１６の１２．５Ｄａ部２１７内の前駆体イオンから生成された、逆多重化された１２．５Ｄａ窓から除去される。したがって、重複窓の減算は、全ての逆多重化された窓からの隣接窓内の類似する化合物から生成された断片の損失をもたらす。

【００４３】

図３の生成イオンスペクトル３１５、３２４、３３０、３４０、３１４、３５０、および３２５は、これらの生成イオンが逆多重化することによってどのように影響を受け得るかをより明確に示すために、図２の化合物２１０および化合物２２０から生成された生成イオンのみを描写する。しかしながら、当業者は、図３の生成イオンスペクトル３１５、３２４、３３０、３４０、３１４、３５０、および３２５が他の生成イオンを含み得ることを認識することができる。同様に、図２の前駆体イオン伝送窓２１５、２１６、２２４、および２２５は、これらの前駆体イオンが逆多重化することによってどのように影響を受け得るかをより明確に示すために、化合物２１０および化合物２２０に関する前駆体イオンのみを描写する。しかしながら、当業者は、図２の伝送窓２１５、２１６、２２４、および２２５が他の前駆体イオンを含み得ることを認識することができる。

【００４４】

また、前述のように、データ品質に影響を及ぼす別の問題は、逆多重化が正方形Ｑ１伝送窓を仮定することであり、そしてそれは、断片がこのＱ１窓を横断して等しく広がる化合物の結果であると仮定する。ことである。

【００４５】
より高速、かつより高感度の器具が、より狭いＳＷＡＴＨ^{TM}窓を直接取得することができる。しかしながら、より高速、かつより高感度の器具と組み合わせられた逆多重化も、したがって、依然として、データ品質に影響を及ぼす同一の問題を有する、さらにより狭い窓を達成し得る。
【００４６】
種々の実施形態では、方法およびシステムは、重複する取得窓の逆多重化の後に、データ品質の改善を提供する。
【００４７】
種々の実施形態では、信号が逆多重化された後に、方法およびシステムは、隣接された逆多重化窓をともに合計することによって、元の取得窓を再構成する。例えば、１２．５Ｄａ部２１１および１２．５Ｄａ部２１２に関する逆多重化された生成イオンスペクトルが、前駆体イオン伝送窓２１５に関する元の生成イオンスペクトル（図３の３１５）を試み、かつ再構成するために、ともに加算されることができる。しかしながら、共有された断片（図２の２２０）は、この再構成されたスペクトルから欠落しているであろう。
【００４８】
種々の実施形態では、方法およびシステムは、再構成されたスペクトルを元の取得されたスペクトルと比較すること（２つの減算）によって、欠落イオンを識別する。例えば、１２．５Ｄａ部２１１および生成イオンスペクトル１２．５Ｄａ部２１２に関する生成イオンスペクトルの合計は、前駆体イオン伝送窓２１５に関する元の生成イオンスペクトル（図３の３１５）と比較される。任意の欠落信号は、したがって、その窓に関する断片化スペクトルのより正確な代表値を達成するために、逆多重化された窓に加算し直されることができる。
【００４９】
種々の実施形態では、方法およびシステムはまた、伝送窓の形状または前駆体信号の不在に基づいて、スペクトルの重みづけを提供する。上記に留意されるように、逆多重化は、正方形伝送窓を仮定し、しかも、断片が、この窓を横断して等しく広がる化合物の結果であると仮定するが、これは、真実ではない。種々の実施形態では、伝送窓の実際の形状は、結果として生じるスペクトルを重みづけるために使用されてもよい。このスペクトルが逆多重化のために使用されるとき（加算または減算のいずれかために）、その値は、このスペクトル中の検出された断片が、逆多重化することによって、増強させられることを試みる領域にどれくらい関連する可能性が高いかに基づいて、重みづけられ得る。
【００５０】
同様に、完全走査飛行時間型質量分析（ＴＯＦＭＳまたはＭＳ１）実験は、任意の前駆体イオンが着目領域内に存在するかどうかを判定するために使用されてもよい（逆多重化するために、スペクトルの加算または減算のために使用される）。Ｑ１領域のこのＴＯＦＭＳ証拠に基づいて、スペクトルは、逆多重化の使用のために異なって重みづけられてもよい。
【００５１】
種々の実施形態では、欠落イオンは、処理されたバージョンを用いて、ＡＢ　Ｓｃｉｅｘ　ＴｒｉｐｌｅＴＯＦ（登録商標）およびＱＴＲＡＰ（登録商標）器具（ＷＩＦＦ）ファイル等の専有ファイルを書き直すためのＰｅａｋＶｉｅｗ（登録商標）プラグインを使用して、逆多重化した後に、識別される。代替として、欠落イオンは、取得の間、逆多重化した後に、識別されることができる。
【００５２】
種々の実施形態では、方法およびシステムは、逆多重化を使用して、潜在的な欠点を解決し、より狭い窓を達成し、高分解能器具に利点をもたらす。
【００５３】
種々の実施形態では、方法およびシステムは、質量スペクトロメータ器具顧客が、より良好な特異性を伴う（例えば、より狭いＱ１窓）、高品質ＭＳ／ＭＳスペクトルを取得す

ることを可能にする。

（逆多重化後に欠落生成イオンを識別するためのシステム）

【００５４】

図４は、種々の実施形態による、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するためのシステム４００を示す、概略図である。システム４００は、タンデム質量分析計４１０およびプロセッサ４２０を含む。種々の実施形態では、システム４００はまた、分離デバイス４３０を含むことができる。

【００５５】

タンデム質量分析計４１０は、１つまたはそれを上回る物理的な質量フィルタと、１つまたはそれを上回る物理的質量分析器と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、それらに限定されない。

【００５６】

タンデム質量分析計４１０は、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施する。サイクル毎に、タンデム質量分析計４１０は、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析する。少なくとも２つのサイクルの間で、タンデム質量分析計４１０は、段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成する。重複する逐次窓取得は、少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する。

【００５７】

プロセッサ４２０は、限定ではないが、コンピュータ、マイクロプロセッサ、または質量スペクトロメータ４１０および処理データから制御信号およびデータを送信かつ受信することが可能である任意のデバイスであることができる。プロセッサ４２０は、タンデム質量分析計４１０と通信する。

【００５８】

プロセッサ４２０は、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および少なくとも２つのサイクルに関するそれの対応する生成イオンスペクトルをタンデム質量分析計４１０から受信する。プロセッサ４２０は、第１の前駆体質量窓および対応する第１の生成イオンスペクトルを複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択する。プロセッサ４２０は、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。

【００５９】

例えば、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に、プロセッサ４２０は、（ａ）第１の生成イオンスペクトルと、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルとを加算し、合計された生成イオンスペクトルを生成し、（ｂ）１回またはそれを上回る回数、第１の前駆体質量窓の非重複部分および重複する前駆体質量窓と重複する、第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルを、合計された生成イオンスペクトルから減算する。

【００６０】

プロセッサ４２０は、２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計された、逆多重化第１の生成イオンスペクトルを生成する。

【００６１】

最後に、プロセッサ４２０は、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、合計され、逆多重化された

第１の生成イオンスペクトル内で、欠落生成イオンを識別する。

【００６２】

種々の実施形態では、プロセッサ４２０は、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを第１の生成イオンスペクトルから減算することによって、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル、および第１の生成イオンスペクトルを比較する。

【００６３】

種々の実施形態では、プロセッサ４２０はさらに、識別された欠落生成イオンのうちの１つまたはそれを上回る欠落の生成イオンを２つまたはそれを上回る逆多重化される第１の生成イオンスペクトルのうちの１つまたはそれを上回る生成イオンスペクトルに加算し直し、１つまたはそれを上回る生成イオンスペクトルのデータ品質を改善する。

【００６４】

種々の実施形態では、プロセッサ４２０はさらに、各段階化された前駆体質量窓の形状に基づいて、形状重みづけを、複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する。

【００６５】

種々の実施形態では、プロセッサ４２０はさらに、前述のような、逆多重化ステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、第１の生成イオンスペクトル、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトル、および第１の前駆体質量窓の非重複部分および重複する前駆体質量と重複する、第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた形状重みづけを使用する。

【００６６】

種々の実施形態では、プロセッサ４２０はさらに、複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの段階化された前駆体質量窓毎に、タンデム質量分析計から前駆体スペクトルを受信し、任意の前駆体イオンが各段階化された前駆体質量窓に存在するかどうかに基づいて、前駆体イオン重みづけを複数の重複する段階化された前駆体質量窓のうちの各段階化された前駆体質量窓に対応する各生成イオンスペクトルに適用する。

【００６７】

種々の実施形態では、プロセッサ４２０はさらに、前述のような、逆多重化ステップのうちのステップ（ａ）および（ｂ）において、第１の生成イオンスペクトル、重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトル、および第１の前駆体質量窓の非重複部分および重複する前駆体質量と重複する、第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルに割り当てられた前駆体イオン重みづけを使用する。

【００６８】

タンデム質量分析計４１０はまた、分離デバイス４３０を含むことができる。分離デバイス４３０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、それらに限定されない、分離技法を実施することができる。タンデム質量分析計４１０は、それぞれ、空間または時間において、別個の質量分析段階またはステップを含むことができる。分離デバイス４３０は、例えば、サンプルを混合物から分離する。種々の実施形態では、分離デバイス４３０は、液体クロマトグラフィデバイスを備え、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルは、液体クロマトグラフィ（ＬＣ）サイクル時間内に取得される。

（逆多重化後に欠落生成イオンを識別するための方法）

【００６９】

図５は、種々の実施形態による、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法５００を示す、例示的流れ図である。

【００７０】

方法５００のステップ５１０では、重複する逐次窓取得が、タンデム質量分析計を使用して、サンプルに対して実施される。サイクル毎に、タンデム質量分析計は、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析する。少なくとも２つのサイクルの間で、タンデム質量分析計は、段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成する。重複する逐次窓取得は、少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する。

【００７１】

ステップ５２０では、複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルが、プロセッサを使用して、タンデム質量分析計から少なくとも２つのサイクルに関して受信される。

【００７２】

ステップ５３０では、第１の前駆体質量窓および対応する第１の生成イオンスペクトルが、プロセッサを使用して、複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびそれらの対応する生成イオンスペクトルから選択される。

【００７３】

ステップ５４０では、生成イオンスペクトルが、プロセッサを使用して、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に逆多重化され、第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。例えば、第１の生成イオンスペクトルおよび重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルは、加算され、合計された生成イオンスペクトルを生成する。次いで、第１の前駆体質量窓の非重複部分および重複する前駆体質量と重複する、第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルは、１回またはそれを上回る回数、合計された生成イオンスペクトルから減算される。強いピークの測定変動からの残った余剰信号を防止するために、これらの生成イオンスペクトルを合計から２回以上減算することが一般的である。

【００７４】

ステップ５５０では、２つまたはそれを上回る逆多重化される第１の生成イオンスペクトルは、プロセッサを使用して、ともに加算され、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。

【００７５】

ステップ５６０では、欠落生成イオンは、プロセッサを使用して、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル内で識別される。

（逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するためのコンピュータプログラム製品）

【００７６】

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、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法を実施するよう、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つまたはそれを上回る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行われる。

【００７７】

図６は、種々の実施形態による、逐次窓取得タンデム質量分析において、前駆体イオン伝送窓を重複させることによって生成される生成イオンスペクトルを逆多重化した後に、欠落生成イオンを識別するための方法を実施する、１つまたはそれを上回る個別のソフトウェアモジュールを含む、システム６００の概略図である。システム６００は、測定モジュール６１０および分析モジュール６２０を含む。

【００７８】

測定モジュール６１０は、複数の重複する段階化された前駆体質量窓および少なくとも２つのサイクルに関するそれらの対応する生成イオンスペクトルをタンデム質量分析計から受信する。タンデム質量分析計は、重複する逐次窓取得をサンプルに対して実施する。サイクル毎に、タンデム質量分析計は、ある質量範囲にわたって前駆体質量窓を段階化し、各段階化された前駆体質量窓の伝送された前駆体イオンを断片化し、断片化され、伝送された前駆体イオンから生成された生成イオンを分析する。少なくとも２つのサイクルの間で、タンデム質量分析計は、段階化された前駆体質量窓をシフトさせ、少なくとも２つのサイクルの間で重複する質量窓を生成する。重複する逐次窓取得は、少なくとも２つのサイクルのサイクル毎に、段階化された前駆体質量窓毎の生成イオンスペクトルを生成する。

【００７９】

分析モジュール６２０は、第１の前駆体質量窓および対応する第１の生成イオンスペクトルを複数の重複する段階化された前駆体質量窓およびその対応する生成イオンスペクトルから選択する。

【００８０】

分析モジュール６２０は、第１の前駆体質量窓の重複部分毎に生成イオンスペクトルを逆多重化し、第１の前駆体質量窓に関する２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。例えば、第１の生成イオンスペクトルおよび重複する前駆体質量窓の生成イオンスペクトルは、加算され、合計された生成イオンスペクトルを生成する。次いで、第１の前駆体質量窓の非重複部分および重複する前駆体質量と重複する、第１の前駆体質量窓および重複する前駆体質量窓に隣接する２つまたはそれを上回る前駆体質量窓の生成イオンスペクトルは、１回またはそれを上回る回数、合計された生成イオンスペクトルから減算される。強いピークの測定変動から残される余剰信号を防止するために、これらの生成イオンスペクトルを合計から２回以上減算することが一般的である。

【００８１】

分析モジュール６２０は、２つまたはそれを上回る逆多重化された第１の生成イオンスペクトルをともに加算し、再構成され、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルを生成する。分析モジュール６２０は、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトルと、第１の生成イオンスペクトルとを比較することによって、合計され、逆多重化された第１の生成イオンスペクトル内に欠落生成イオンを識別する。

（データ実施例）

【００８２】

データ取得の各サイクルの間、全ての可能性として考えられる質量分析／質量分析（ＭＳ／ＭＳ）断片を取得する能力は、ペプチド定量化能力を根本的に変化させる。事前情報が要求されないため、データ取得は、著しく簡略化される。データ処理の間、ペプチドおよびタンパク質が研究されるその特殊性は、任意のデータを再取得する必要性を伴わずに、随時、変化される可能性がある。逐次窓取得（ＳＷＡＴＨ^{TM}）の場合、取得技術は、高分解能飛行時間（ＴＯＦ）型分析と組み合わせられた広Ｑ１単離を利用し、単位分解能選択反応モニタリング（ＳＲＭ）に匹敵する選択性を提供する。ＳＷＡＴＨ^{TM}は、単離幅とサイクル時間（すなわち、液体クロマトグラフィ（ＬＣ）ピークを横断する点）との間のトレードオフである。

【００８３】

重複ＳＷＡＴＨ^{TM}の使用は、サイクル時間を改善し、ＳＷＡＴＨ^{TM}サイズを減少させることができる。ＳＷＡＴＨ^{TM}、例証目的のために本明細書に説明される。当業者は、他のタイプの質量分析技術も、等しく適用され得ることを認識するであろう。

【００８４】

取得窓幅は、選択性およびサイクル時間に影響を及ぼす。より幅広い窓は、選択性がより少ないが、より高速なサイクル時間を提供する。狭い窓は、選択性がよりたかいが、より長いサイクル時間を費やす。取得窓を重複させることによって、どの断片がどの前駆体

質量範囲に属したかを抽出することが可能である。

【００８５】

実験では、最初の実験は、カゼインペプチド消化物の混合物を注入することによって、実施された。６７５－７００質量／電荷（ｍ／ｚ）前駆体を網羅するＳＷＡＴＨ[ＴＭ]窓は、６９２ｍ／ｚにおける優勢ペプチドならびに６８４ｍ／ｚにおけるより小さい強度のペプチドを含んでいた。結果として生じるスペクトルは、主として、主要６９２ペプチドからの断片を有する。同一の混合物が、再度、取得されたが、今回は、各サイクル５Ｄａ（第１のサイクルにおける６７５－７００Ｄａ、第２のサイクルにおける６８０－７０５Ｄａ等）だけシフトされたＳＷＡＴＨ[ＴＭ]窓を伴った。このデータは、例えば、等式システムを使用してデコンボリューションされ、着目領域を増強した。６８４ｍ／ｚペプチド断片化パターンは、６９２ｍ／ｚペプチドと容易に区別され、５Ｄａ窓に近い分解能を実証した。上記の実施例は、例証目的のために説明される。当業者は、異なるｍ／ｚ前駆体および分解能の異なる窓も、等しく使用されることができることを認識するであろう。

【００８６】

別の実験では、類似する取得および処理戦略が、ナノＬＣによって分離されたＥ．ｃｏｌｉ．消化物に適用された。この実験では、２５Ｄａ窓は、約８Ｄａ窓にデコンボリューションされ、類似するｍ／ｚの同時溶出ペプチドについて別個のＭＳ／ＭＳが生じた。抽出されたイオンクロマトグラム（ＸＩＣ）は、デコンボリューションされたより狭いＳＷＡＴＨ[TM]窓の改善された選択性、信号／ノイズ（Ｓ／Ｎ）比、および匹敵するサイクル時間を実証した。この実験では、大規模なペプチド検出方法論が、適用され、１０００を超えるペプチド標的およびペプチドあたり複数の断片イオンを利用した。偽発見率分析は、有意により多くのペプチドが、より狭い窓を生成するために重複する窓のデコンボリューションを使用することによって検出されたことを実証した。

【００８７】

さらに別の実験では、同一の技術が、小分子化合物の検出に適用された。この実験では、化合物３，４－メチレンジオキシ－Ｎ－メチルアンフェタミン（ＭＤＭＡ）および３，４－メチレンジオキシ－Ｎ－エチルアンフェタミン（ＭＤＥＡ）は、１４Ｄａだけ分離されている。従来のＳＷＡＴＨ[TM]取得は、両化合物が同一の窓内で検出される結果をもたらし、滞留時間を識別のための重要な基準にした。デコンボリューションデータは、２つの化合物を個々の窓に分離し、各ＸＩＣの１つのみの有意なクロマトグラフのピークを生成した。

【００８８】

種々の実施形態では、方法およびシステムは、重複窓を使用し、ＭＳ／ＭＳデータを見掛け上より狭いＱ１窓から生成し、ペプチドおよび小分子検出に関する定性かつ定量特性に及ぼすより狭い窓の影響を測定する。

【００８９】

種々の実施形態では、データが、例えば、後続のＳＷＡＴＨ[ＴＭ]窓の間の重複の制御を可能にする、Ａｎａｌｙｓｔ　ＴＦ　１．６の研究バージョンを使用して収集されている。Ａｎａｌｙｓｔ　ＴＦ　１．６は、例証目的のために本明細書に記載される。当業者は、他のソフトウェアツールも、等しく使用されることができることを認識するであろう。

【００９０】

種々の実施形態では、ペプチド消化物サンプルは、例えば、２００ｎｌ．ｍｉｎ－１の流速において、Ｅｋｓｉｇｅｎｔ　ＮａｎｏＬＣ[ＴＭ]２Ｄ　Ｐｌｕｓシステムに注入し、かつそれから溶出される。材料の溶出のために使用される勾配は、注入されたサンプルの複雑性に依存する。Ｅｋｓｉｇｅｎｔ　ＮａｎｏＬＣ[ＴＭ]２Ｄ　Ｐｌｕｓシステムは、例証目的のために本明細書に記載される。当業者は、他の分離デバイスも、等しく使用されることができることを認識するであろう。

【００９１】

種々の実施形態では、小分子サンプルが、例えば、５分間にわたって、９０％の移動相Ａ（水分／アセトニトリル（９５／５（ｖ／ｖ））＋０．１％ギ酸）から８０％のＢ（水

分／アセトニトリル（５／９５（ｖ／ｖ））＋０．１％ギ酸）までの勾配を使用する、例えば、４００ｕＬ／分で動作されるＳｈｉｍａｄｚｕ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ　ＵＦＬＣシステムを使用して、分析される。カラムオーブンは、例えば、４０℃で動作される。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ（Ｔｏｒｒａｎｃｅ，　ＣＡ）製Ｌｕｎａ　Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８（２×５０ｍｍ、２．６ｕ）カラムは、例えば、１０ｕＬの注入量で使用される。Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ　ＵＦＬＣシステムおよび動作条件は、例証目的のために本明細書に記載される。当業者は、他の分析システムおよび動作条件も、等しく使用されることができることを認識するであろう。

【００９２】

種々の実施形態では、データは、例えば、狭窓の再構成を実施する研究プラグインを伴うＰｅａｋＶｉｅｗ™１．２ソフトウェアを使用して、処理される。ＰｅａｋＶｉｅｗ™１．２ソフトウェアは、例証目的のために本明細書に記載される。当業者は、他のソフトウェアツールも、等しく使用されることができることを認識するであろう。

（実験結果）

【００９３】

図７は、種々の実施形態による、重複ＳＷＡＴＨ™窓のデコンボリューションを示す、例示的プロット７００を例証する。

【００９４】

通常のＳＷＡＴＨ™取得の間、全質量範囲は、中程度に広いＱ１単離窓で網羅される。各サイクルでは、同一の窓が取得される。窓毎の蓄積時間のサイズは、ＬＣピークにわたって適切な数の点を測定するために適切な時間で所望の質量範囲をカバーするために選ばれる。

【００９５】

種々の実施形態では、重複ＳＷＡＴＨ™取得を用いた場合、同一のサイズ窓が、各サイクルでは取得される。しかしながら、各サイクルは、窓の位置にシフトを導入する。窓の半分のシフトの実施例が、図７に示される。

【００９６】

種々の実施形態では、重複領域からのスペクトルは、各デコンボリューションされた窓からのスペクトルデータが別個の実験において保存されるデータファイルを作成するために使用される。

【００９７】

図８は、種々の実施形態による、カゼイン消化物混合物の注入からの実施例を示す、例示的プロット８００を例証する。

【００９８】

図８を参照すると、２５Ｄａの通常のＳＷＡＴＨ™が、６９２ｍ／ｚペプチドからの断片化によって支配される。６８４ｍ／ｚペプチドからの断片が、存在するが、確認することが困難である。重複ＳＷＡＴＨ™取得のデコンボリューションの後に、５Ｄａ窓（６８０－６８５Ｄａ）は、６９２ｍ／ｚペプチドから全ての干渉を除去した。残りの断片化パターンは、ＩＤＡ実験から取得されたスペクトルと事実上同一であるように見える。

【００９９】

図９は、種々の実施形態による、Ｅ，ｃｏｌｉ．タンパク質消化物のＬＣ分離から実施例を示す、例示的プロット９００を例証する。

【０１００】

複合混合物のＬＣ分離の間、２５Ｄａ　ＳＷＡＴＨ™内に溶出する、複数のペプチドを有することは、非常に一般的である。図９に示されるように、８Ｄａのサイズのデコンボリューション窓が、２つの同時溶出ペプチドに関するＭＳ／ＭＳを分離することが可能であった。

【０１０１】

図１０は、種々の実施形態による、複数の断片のＸＩＣを示す、例示的プロット１０００を例証する。

【０１０２】
２５Ｄａ　ＳＷＡＴＨ^{TM}窓を用いた場合、いくつかの顕著な断片イオンに関するＸＩＣが、２つの同時溶出ペプチドの混合物を示す。ＸＩＣプロファイルを使用して、どの断片がどのペプチドに属するかを判定することが可能である。しかしながら、このステップは、データが重複ＳＷＡＴＨ^{TM}窓を使用して取得されたときは、必ずしも必要ではない。より狭い窓は、単一のペプチドからの断片イオンのみを含有していた。
【０１０３】
図１１は、種々の実施形態による、より狭いデコンボリューション窓からのＳ／Ｎ比改善を示す、例示的プロット１１００を例証する。
【０１０４】
図１１に示されるように、いくつかのペプチドに関するＸＩＣが、Ｓ／Ｎ比に関して比較される。全ての場合において、Ｓ／Ｎ比は、データが、重複窓を用いて取得され、そしてより狭い窓にデコンボリューションされるとき、改善される。
【０１０５】
図１２は、種々の実施形態による、同等のサイクル時間が、ＬＣピークを横断して十分にすぎる点を可能にすることを示す、例示的プロット１２００を例証する。
【０１０６】
ＬＣピークを横断して適切な数の点が取得され得るように、短いサイクル時間を維持することが重要である。通常のＳＷＡＴＨ^{TM}取得に関する窓サイズを減少させることは、サイクル時間を増加させ、そして定量化のためにに容認できないレベルに対するＬＣピークを横断する点の数を減少させる。
【０１０７】
種々の実施形態では、重複窓を使用することによって、サイクル時間は、通常のＳＷＡＴＨ^{TM}と同一であるが、データは、より狭い窓にデコンボリューションされることができる。より狭い窓の利点が、良好なサイクル時間を維持しながら、取得されることができる。
【０１０８】
図１３は、種々の実施形態による、定量化の改善を示す、例示的プロット１３００を例証する。
【０１０９】
図１４は、種々の実施形態による、小分子の検出を示す、例示的プロット１４００を例証する。
【０１１０】
迅速なＬＣ分離は、３秒未満の幅のピークを容易に生成することができる。
全ての化合物を監視するためにＳＷＡＴＨ^{TM}を使用することが、多くの場合、関連の化合物をカバーする窓を要求し、これは、非常に類似する断片化パターンを有する。これらの化合物の信頼性のある識別は、滞留時間に対する慎重な注意を要求するであろう。
【０１１１】
種々の実施形態では、重複窓を用いた場合、データは、より狭い窓にデコンボリューションされ、化合物のより容易な識別を可能にすることができる。
（結論）
【０１１２】
要するに、方法およびシステムは、重複取得窓の逆多重化の後に、データ品質の改善を提供する。具体的には、重複窓は、デューティサイクルにおける損失を伴わずに、より狭い窓へのデコンボリューションを可能にし、そしてより狭い窓は、ＭＳ／ＭＳ品質および定量特性を改善する。
【０１１３】
本教示は、種々の実施形態と併せて説明されているが、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。

【０１１４】

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。

【図１】

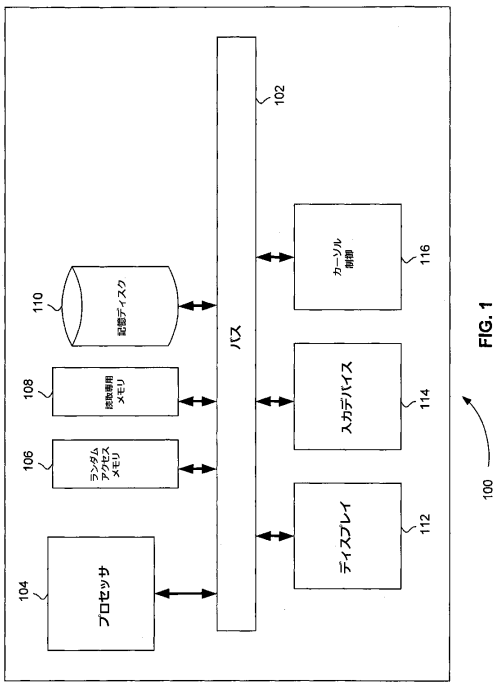

FIG. 1

【図２】

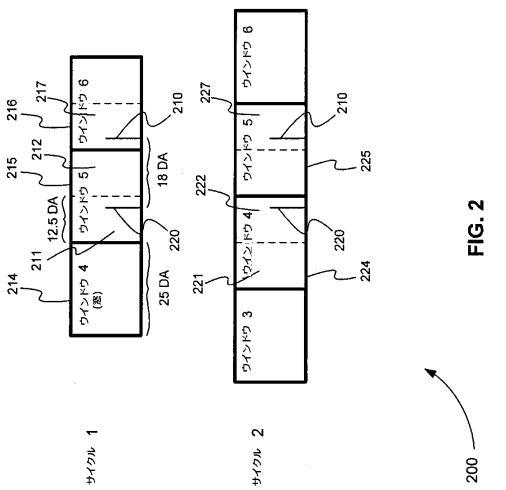

FIG. 2

【図３】

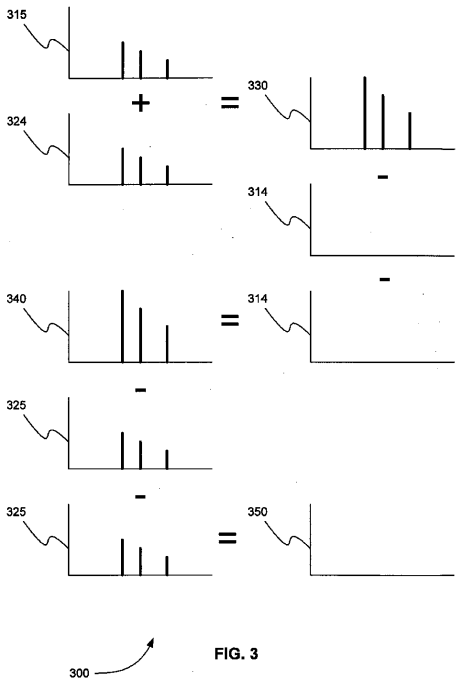

FIG. 3

【図４】

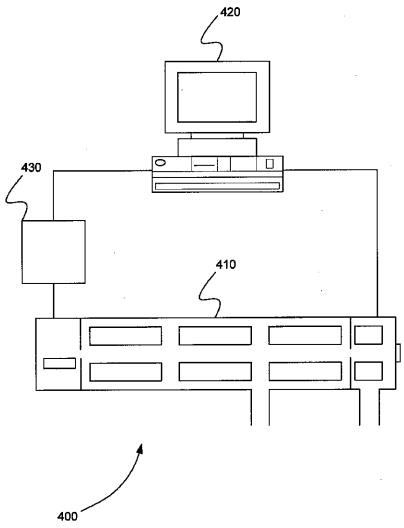

FIG. 4

【図５】

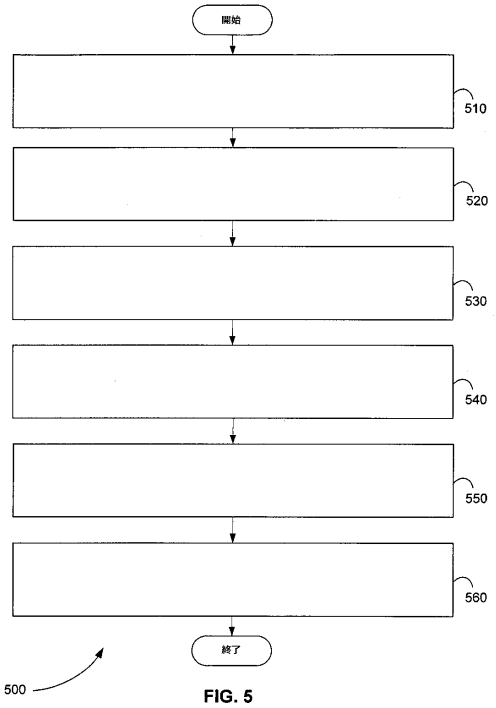

FIG. 5

【図６】

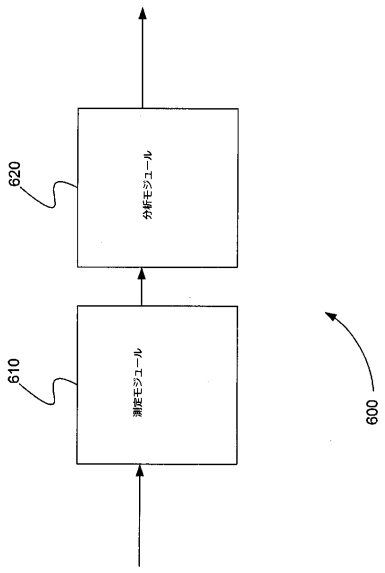

FIG. 6

【図７】

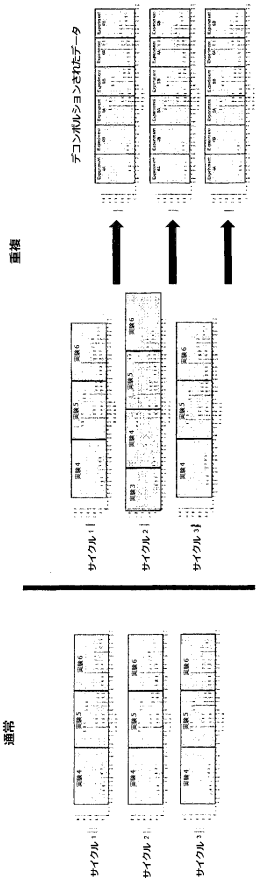

FIG. 7

【図８】

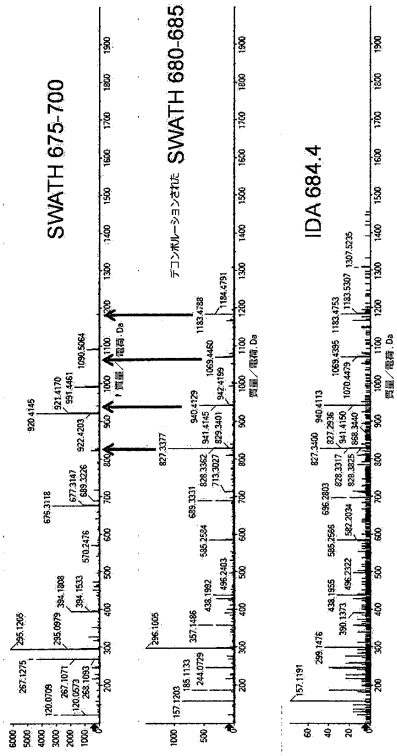

FIG. 8

【図９】

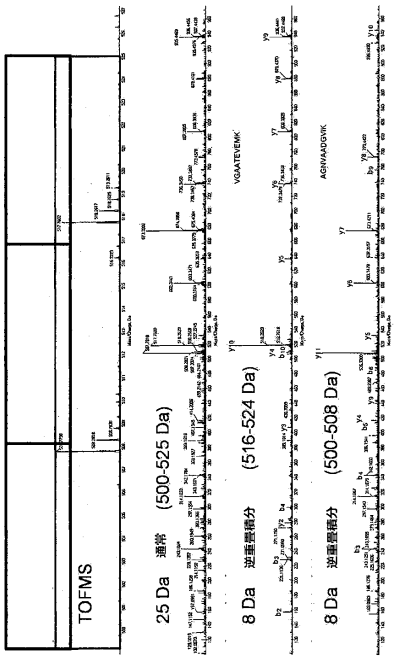

FIG. 9

【図１０】

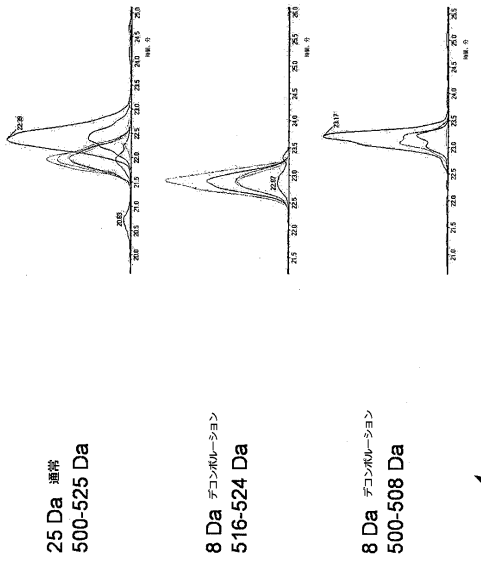

FIG. 10

【図１１】

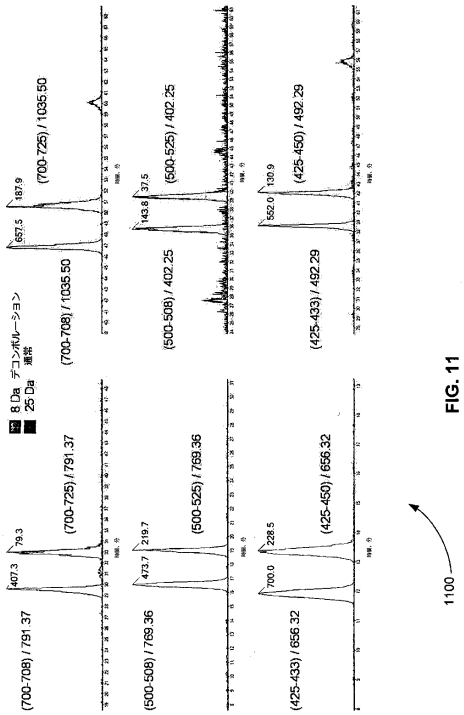

FIG. 11

【図１２】

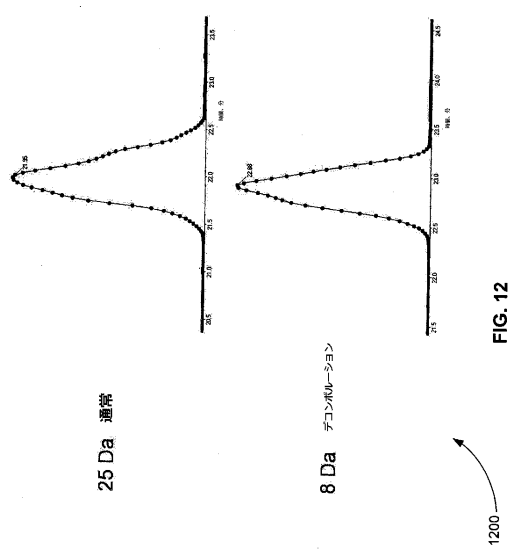

FIG. 12

【図１３】

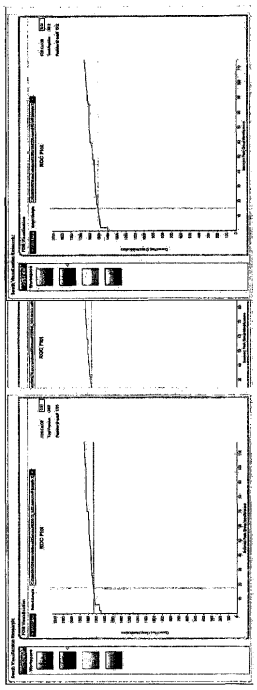

FIG. 13

【図１４】

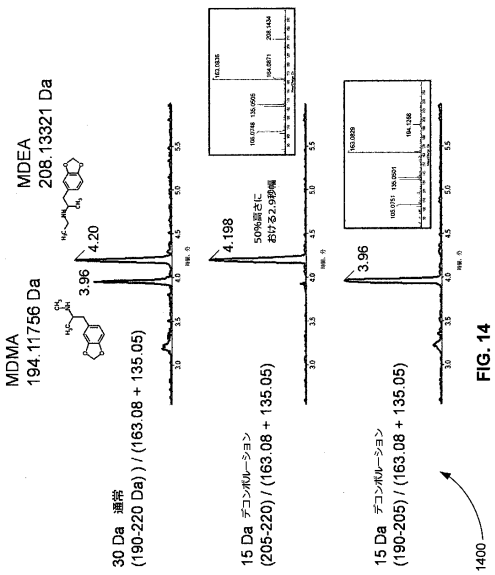

FIG. 14

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２　オンタリオ，　バリー，　サン　キング　クレセント　４２
(72)発明者　バートン，　ライル　エル.
カナダ国　エル４エル　３ビー７　オンタリオ，　ウッドブリッジ，　フェアグラウンド　レーン　２

審査官　伊藤　裕美

(56)参考文献　特表２０１３－５３７３０４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０３２３９４（WO，Ａ２）
特表２０１３－５４１７２０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０６３１０８（WO，Ａ２）
特表２０１４－５１７４７８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／１６４３７８（WO，Ａ２）
特表２０１３－５３７３１２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０３５４１２（WO，Ａ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　２７／６０－２７／７０
Ｇ０１Ｎ　３０／７２
Ｈ０１Ｊ　４９／００－４９／４８