(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 8 月 4 日(04.08.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/120958 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 27/62 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/051966

(22) 国際出願日: 2015 年 1 月 26 日(26.01.2015)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人: 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町１番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 中木村　有里子 (NAKAKIMURA, Yuriko); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町１番地　株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人京都国際特許事務所 (KYOTO INTERNATIONAL PATENT LAW OFFICE); 〒6008091 京都府京都市下京区東洞院通四条下ル元悪王子町３７番地　豊元四条烏丸ビル Kyoto (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

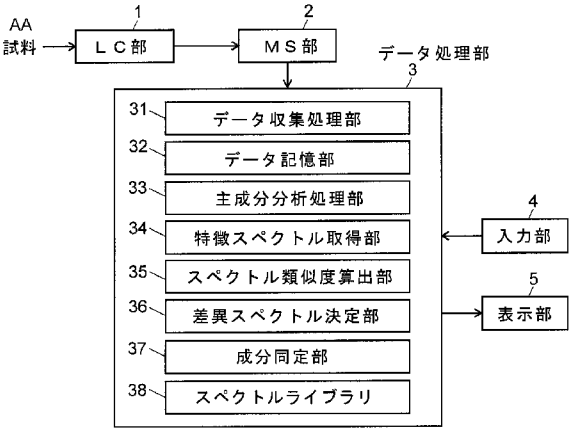
添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2016/120958 A1

(54) **Title**: THREE-DIMENSIONAL SPECTRAL DATA PROCESSING DEVICE AND PROCESSING METHOD

(54) 発明の名称 : ３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法



1 LC unit
2 MS unit
3 Data processing unit
4 Input unit
5 Display unit
31 Data collection processing unit
32 Data storage unit
33 Main component analysis processing unit
34 Characteristic spectrum acquisition unit
35 Spectrum similarity calculation unit
36 Difference spectrum determination unit
37 Component identification unit
38 Spectrum library
AA Sample

(57) **Abstract**: During the analysis of the difference between a specific sample group and nonspecific sample group, a main component analysis processing unit (33) carries out main component analysis on a collection of a plurality of mass spectrums created from data obtained for a single specific sample, and a characteristic spectrum acquisition unit (34) acquires a characteristic spectrum for each of a plurality of main components using factor loadings. A spectrum similarity calculation unit (35) calculates the similarities of all mass spectrums and characteristic spectrums for each sample and determines a representative value for the same. For each sample, representative similarity values are determined for all the characteristic spectrums. A difference spectrum determination unit (36) checks whether there is a significant difference between the distribution of the representative similarity values of the specific sample group and the distribution of the representative similarity values of the nonspecific sample group and determines that a characteristic spectrum that is the source of the similarities having a significant difference is a difference spectrum. The difference spectrum reflects component information characterizing a sample group difference, so a component identification unit (37) searches for the difference spectrum in a library to identify a component. As a result, it is possible to carry out difference analysis without carrying out spectrum peak detection.

(57) 要約:

[続葉有]

特異的サンプル群と非特異的サンプル群との差異解析を行う際に、主成分分析処理部（３３）は特異的サンプルの一つについて得られたデータから作成される複数のマススペクトルの集合に対し主成分分析を行い、特徴スペクトル取得部（３４）は複数の主成分毎に因子負荷量を用いた特徴スペクトルを取得する。スペクト類似度算出部（３５）はサンプル毎に全マススペクトルと特徴スペクトルとの類似度を各々計算し、その代表値を求める。サンプル毎の類似度代表値を全ての特徴スペクトルについて求め、差異スペクトル決定部（３６）は特異的サンプル群の類似度代表値の分布と非特異的サンプル群の類似度代表値の分布に有意差があるか否かを検定し、有意差がある類似度の元となる特徴スペクトルを差異スペクトルとして決定する。差異スペクトルにはサンプル群差を特徴付ける成分の情報が反映されているから、成分同定部（３７）は差異スペクトルをライブラリ検索して成分を同定する。これにより、スペクトルのピーク検出を行うことなく差異解析が実施できる。

明　細　書

発明の名称 ： ３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法

技術分野

[0001] 本発明は、マススペクトルや吸光スペクトルなど、所定のパラメータと信号強度値との関係を示すスペクトルが、時間や空間位置など別のパラメータの変化に従って得られる３次元スペクトルデータを処理する３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法に関し、さらに詳しくは、例えばそれぞれ異なるサンプルから得られた複数の３次元スペクトルデータの類似性や相違性に基づく解析を行うための３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法に関する。本発明は例えば、液体クロマトグラフ質量分析装置（ＬＣ－ＭＳ）、ガスクロマトグラフ質量分析装置（ＧＣ－ＭＳ）、フォトダイオードアレイ（ＰＤＡ）検出器等のマルチチャンネル型検出器を用いた液体クロマトグラフ、波長走査可能な紫外可視分光光度計や赤外分光光度計を検出器として用いた液体クロマトグラフやガスクロマトグラフ、さらにはイメージング質量分析装置などで得られた３次元スペクトルデータを処理するのに好適である。

背景技術

[0002] 液体クロマトグラフ質量分析装置（ＬＣ－ＭＳ）では、検出器である質量分析装置において所定の質量電荷比m/z範囲のスキャン測定を繰り返すことで、質量電荷比と信号強度との関係を示すマススペクトルを時々刻々と得ることができる。また、ＰＤＡ検出器を検出器として用いた液体クロマトグラフでは、波数や波長などと信号強度（吸光度）との関係を示す吸光スペクトルを時々刻々と得ることができる。本明細書では、こうした時間等のパラメータの変化に従って得られる複数のマススペクトルや吸収スペクトル等のスペクトルを構成するデータを、３次元スペクトルデータという。

[0003] 図９（ａ）はＬＣ－ＭＳにより得られる３次元スペクトルデータの模式図である。この場合の３次元スペクトルデータとは、マススペクトルの単位軸

である質量電荷比m/z、マススペクトルの信号強度（イオン強度）、及び時間（保持時間ＲＴ）という三つのディメンジョンを有するデータである。

[0004] ところで、生化学分野や食品、環境などの様々な分野において、多成分を含む複雑なサンプルから特徴的な成分を探索したり該成分の含有量を調べたりするために、プロファイリング（多変量解析）による差異解析が利用されている（非特許文献１参照）。各サンプルからそれぞれ得られた３次元スペクトルデータを用いた差異解析では、一般に、まず、３次元スペクトルデータからピーク高さやピーク面積等の特徴を抽出し特徴データを作成する。そして、サンプル毎に作成した特徴データをテーブル形式に整理した２次元特徴データテーブルに対して主成分分析などの多変量解析を行い、その結果から複数のサンプルの類似性等を把握する。

[0005] 複数のサンプルの３次元スペクトルデータから２次元特徴データテーブルを作成する従来の一方法について説明する。図９（ａ）に示したような３次元スペクトルデータに基づいて、例えば保持時間ＲＴ＝０．００におけるマススペクトルを抽出すると図９（ｂ）に示すようなマススペクトルが得られる。こうしたマススペクトルに対し所定の条件に従ってピーク検出を行い、検出された各ピークの高さ（強度値）又はピーク面積（強度の積分値）を求める。そして、マススペクトルに現れる各ピークの質量電荷比及びピーク高さ（又は面積）をピーク情報として収集する。

[0006] 測定開始時点から測定終了時点までの保持時間全体に亘って得られた全てのマススペクトルに対して同様の処理を行うことで、全てのマススペクトルに現れる全てのピークについてのピーク情報が得られる。そして、このピーク情報に基づき、図１０に示すように、サンプル毎に、各ピークの質量電荷比及び保持時間に対するピーク高さ（又は面積）を示した２次元特徴データテーブルを作成する。なお、このテーブルでは、或るサンプルにおいて或る質量電荷比及び或る保持時間にピークが存在しない（検出されない）場合には、その質量電荷比及び保持時間に対応するピーク高さをゼロにしておけばよい。

[0007] また、ＬＣやＧＣ（特にＬＣ）では、たとえカラムでの成分分離条件を同一にしても、測定環境の相違や装置の系統誤差などの要因により、同一成分の保持時間が若干相違する、つまりは保持時間ずれが起こることがある。そのため、上記のような手順で２次元特徴データテーブルを作成するに先立って、保持時間方向のアライメント処理（保持時間を合わせる処理）を行う必要がある場合がある（特許文献１参照）。

このようにして作成した２次元特徴データテーブルを用いて主成分分析などの多変量解析を行い、その結果に基づいて例えば多数のサンプルを複数のグループに分け、さらにはその差異を特徴付ける成分の特定などを行う。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開２０１４－２０２５８２号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：「マルチプロファイリング（多変量解析）～プロファイリングと混合系定量を可能とする多変量解析～」、株式会社島津製作所、［平成２６年１２月１８日検索］、インターネット＜URL: http://www.an.shimadzu.co.jp/apl/chemometrics/＞

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 上述したように、従来の差異解析では、２次元特徴データテーブルを作成するべく３次元スペクトルデータから特徴データを求める際に、スペクトルに対してピーク検出を行いピーク情報を抽出する必要がある。そのため、次のような問題がある。

（１）スペクトル波形におけるピーク検出のアルゴリズムには様々なものが知られており、同じスペクトル波形でもそのアルゴリズムの種類によって検出されるピークが異なる。そのため、ピーク検出のアルゴリズムの種類によって、得られる特徴データが変わることになり、それに基づいて作成され

る２次元特徴データテーブルに対する多変量解析の結果も異なることになる。

（２）どのようなアルゴリズムであっても、ピーク検出を行う際には例えば強度閾値などの検出条件を設定する必要があるが、設定する条件が適切でないと的確なピーク検出ができず、重要なピークを見落としたり逆に本来はピークでないものをピークとして誤検出したりするおそれがある。

（３）スペクトルに現れるピークの数が多すぎると２次元特徴データテーブルのデータ量が膨大になり、多変量解析により適切な結果が得られなくなることがある。

（４）ＬＣやＧＣを用いたシステムにおいてスペクトル単位で正確なピーク検出を行うには、上述したように保持時間方向のアライメント処理が必要である。こうしたアライメント処理が不十分であると２次元特徴データテーブルが正確でなくなり、多変量解析により適切な結果が得られなくなる。これを回避するには、分析者自身が３次元スペクトルデータや２次元特徴データテーブルを確認し、手動で修正しなければならないことがある。

[0011] 上記問題は主としてスペクトル単位でピーク検出を行うことに伴って生じる問題である。本発明はこうした課題を解決するために成されたものであり、その目的とするところは、スペクトル単位でのピーク検出を行うことなく複数の３次元スペクトルデータに基づく的確な多変量解析結果を得ることができる３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 上記課題を解決するためになされた本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置は、第１のパラメータと信号強度との関係を示すスペクトルが第２のパラメータの変化に伴って得られてなる複数のスペクトルを構成する３次元スペクトルデータを処理する装置であって、複数のサンプルからそれぞれ得られた３次元スペクトルデータの間の類似性又は相違性を解析するための３次元スペクトルデータ処理装置において、

a)複数のサンプルの中で特異的なサンプルから得られた一つの３次元スペクトルデータを構成する複数のスペクトルを、第２のパラメータの値によらない一つのスペクトルの集合とみなして多変量解析を行い、その結果に基づいてその特異的なサンプルを特徴付け得る１又は複数の特徴スペクトルを求める特徴スペクトル取得部と、

b)前記特徴スペクトル取得部で得られた前記特徴スペクトル毎に、複数のサンプルに対する３次元スペクトルデータそれぞれについて、一つのサンプルに対する３次元スペクトルデータから抽出される第２のパラメータの値毎のスペクトルのそれぞれと一つの特徴スペクトルとの類似度を計算し、その複数の類似度から該サンプルに対応する類似度の代表値を算出するスペクトル類似度算出部と、

c)前記特徴スペクトル毎に複数のサンプルに対応してそれぞれ得られた類似度の代表値に基づいて、特異的なサンプルと非特異的なサンプルとを区別し得る有意な差が認められるか否かを調べ、有意な差が認められる類似度が得られる特徴スペクトルを差異スペクトルとして決定する差異スペクトル決定部と、

を備えることを特徴としている。

[0013] また上記課題を解決するためになされた本発明に係る３次元スペクトルデータ処理方法は、第１のパラメータと信号強度との関係を示すスペクトルが第２のパラメータの変化に伴って得られてなる複数のスペクトルを構成する３次元スペクトルデータを処理する方法であって、複数のサンプルからそれぞれ得られた３次元スペクトルデータの間の類似性又は相違性を解析するための３次元スペクトルデータ処理方法において、

a)複数のサンプルの中で特異的なサンプルから得られた一つの３次元スペクトルデータを構成する複数のスペクトルを、第２のパラメータの値によらない一つのスペクトルの集合とみなして多変量解析を行い、その結果に基づいてその特異的なサンプルを特徴付け得る１又は複数の特徴スペクトルを求める特徴スペクトル取得ステップと、

b)前記特徴スペクトル取得ステップにおいて得られた前記特徴スペクトル毎に、複数のサンプルに対する３次元スペクトルデータそれぞれについて、一つのサンプルに対する３次元スペクトルデータから抽出される第２のパラメータの値毎のスペクトルのそれぞれと一つの特徴スペクトルとの類似度を計算し、その複数の類似度から該サンプルに対応する類似度の代表値を算出するスペクトル類似度算出ステップと、

c)前記特徴スペクトル毎に複数のサンプルに対応してそれぞれ得られた類似度の代表値に基づいて、特異的なサンプルと非特異的なサンプルとを区別し得る有意な差が認められるか否かを調べ、有意な差が認められる類似度が得られる特徴スペクトルを差異スペクトルとして決定する差異スペクトル決定ステップと、

を有することを特徴としている。

[0014] ここでいう「３次元スペクトルデータ」とは例えば、ＬＣ－ＭＳやＧＣ－ＭＳにおいて時間経過に伴い得られる多数のマススペクトル（ｎが２以上であるＭＳ^{n}スペクトルを含む）を表すデータ、イメージング質量分析装置においてサンプル上の多数の異なる（つまりは空間位置が異なる）測定点から得られる多数のマススペクトルを表すデータ、ＰＤＡ検出器や波長走査可能な紫外可視分光光度計を用いたＬＣにおいて時間経過に伴い得られる多数の吸光スペクトルを表すデータ、赤外分光光度計を検出器として用いたＧＣにおいて時間経過に伴い得られる多数の吸光スペクトルを表すデータ、などである。

[0015] 本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置では、複数のサンプルの差異解析を行うために、その複数のサンプルをそれぞれ測定することで得られた３次元スペクトルデータが与えられる。ただし、その複数のサンプルの中の一つは例えば特異的な成分が含まれる特異的なサンプルであるとの付加情報が別途与えられる。即ち、これは教師ありの差異解析である。

[0016] 特徴スペクトル取得部は、上記付加情報により特定される特異的なサンプル由来の一つの３次元スペクトルデータから作成される複数のスペクトルを

第２のパラメータの値に依らない一つのスペクトル集合とみなし、これに対し所定の多変量解析を行う。例えば３次元スペクトルデータがＬＣ－ＭＳにより得られるデータである場合、スペクトルの集合を作成する段階で、各マススペクトルの第２のパラメータの値（ＬＣ－ＭＳでは保持時間が相当）の情報は廃棄される。使用される多変量解析は典型的には主成分解析（ＰＣＡ）であるが、これに限るものではなく、非負値行列因子分解（ＮＭＦ＝Non-negative Matrix Factorization）、多変量スペクトル分解（ＭＣＲ＝Multivariate Curve Resolution）などでもよい。スペクトルデータ集合に対し主成分分析を行った場合、導出される各主成分に対して第１のパラメータ値（例えば質量電荷比）毎に因子負荷量が求まる。したがって、第１のパラメータと因子負荷量との関係を特徴スペクトルとすることができ、主成分の数だけ特徴スペクトルが求まる。なお、この場合、主成分数は累積寄与率などに基づき自動的に定まるようにするか、或いは、分析者が適当な主成分数を決定して入力部からの入力操作によって設定できるようにすればよい。

[0017] 通常、特徴スペクトルは複数求まるから、スペクトル類似度算出部は、特徴スペクトル毎に、複数のサンプルに対する３次元スペクトルデータそれぞれについて、一つのサンプルに対する３次元スペクトルデータから抽出される各測定時点のスペクトルのそれぞれと特徴スペクトルとの類似度を計算する。したがって、一つのサンプルにおいて、一つの特徴スペクトルに対する類似度がスペクトルの数だけ求まる。そこで、その複数の類似度から、一つのサンプルにおいて一つの特徴スペクトルに関連する類似度の代表値を計算する。代表値は、例えば複数の類似度の平均値、中央値、最頻値、合計値、又は最大値などのいずれかとすればよい。これにより、サンプル毎に、特徴スペクトルの数だけ類似度の代表値が求まる。

[0018] 差異スペクトル決定部は、上述したように得られた類似度の代表値に基づいて、与えられた複数のサンプルに含まれる特異的なサンプルと非特異的なサンプルとを区別し得る有意な差が認められるか否かを調べる。有意差の有無の判断は例えば、統計学における様々な仮説検定の手法を用いて行うこと

ができる。特異的なサンプル群の類似度の代表値の分布と非特異的なサンプル群の類似度の代表値の分布との間で有意な差が認められるような分布を示す特徴スペクトルは、その差に対応する成分に関連する情報を含んでいると推定される。そこで、差異スペクトル決定部は、有意な差が認められる類似度が得られる特徴スペクトルを、特異的なサンプルと非特異的なサンプルとの間の相違を反映した差異スペクトルとして決定する。

[0019] 例えば差異スペクトルにおいて大きな強度を示すピークは、特異的なサンプルに含まれ非特異的なサンプルには含まれない特徴的な成分由来であると推定される。そこで、例えば分析者は表示画面上に表示された差異スペクトルから大きな強度のピークに対応した質量電荷比を求め、その質量電荷比から成分を推定する。もちろん、好ましくは、このような成分推定を自動的に行えるようにするとよい。

[0020] 即ち、本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置は、好ましくは、

化合物に関する情報が収録されているデータベースと、

前記差異スペクトル決定部で決定された差異スペクトルから得られる情報を前記データベース内の情報と照合することで成分同定を行う成分同定部と、

をさらに備える構成とするとよい。

[0021] データベースとしては様々な化合物が収録された汎用の化合物データベースを利用することができる。また、サンプルの種類が限定された特定の目的の解析を行う場合には、その目的に応じた化合物を収録したデータベースを用いるとよい。上記構成によれば、例えば特異的なサンプルを特徴付ける成分が未知であっても、そうした成分を差異解析によって自動的に特定することができる。

[0022] また本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置では、前記差異スペクトル決定部で決定された差異スペクトル、及び、該差異スペクトルに対する全てのサンプルにおける類似度の代表値の分布状況、を表示する表示部をさらに備える構成としてもよい。

この構成によれば、分析者は特異的なサンプルを特徴付ける成分に対応すると推定される差異スペクトルを視認することができるだけでなく、類似度の代表値の分布状況から、その差異スペクトルの信頼度も判断することができる。

発明の効果

[0023] 本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法によれば、従来のように３次元スペクトルデータに対するピーク検出を行って特徴データを求めることなく、特定の成分を含む特異的なサンプル群と該成分を含まないサンプル群との二つに対する差異解析を的確に行い、その成分に対応するスペクトルを探索することができる。このため、ピーク検出のアルゴリズムの種類の相違やピーク検出条件の設定の不適切さなどに起因する差異解析の誤差を回避することができ、差異解析で得られるスペクトルを用いた成分の推定の精度も向上する。

また、本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置及び処理方法では、特徴スペクトルを求める際に保持時間等の第２のパラメータは考慮されないので、複数のサンプルに対する特徴データを含む２次元特徴データテーブルを求める際に通常必要となる複数のサンプル間で保持時間を揃えるアライメント処理も不要であり、そうした処理に要する手間と時間を省くことができる。その結果、差異解析全体のスループットを向上させることができる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置を備えたＬＣ－ＭＳシステムの一実施例の概略構成図。

[図2]差異解析の概念図。

[図3]本実施例のＬＣ－ＭＳシステムにおける特徴スペクトル取得処理の手順を示すフローチャート。

[図4]本実施例のＬＣ－ＭＳシステムにおけるスペクトル類似度算出処理の手順を示すフローチャート。

[図5]スペクトル類似度算出処理により求まる類似度代表値テーブルを示す図

。

[図6]本実施例のＬＣ－ＭＳシステムにおける差異スペクトル決定処理の手順を示すフローチャート。

[図7]特徴スペクトル取得処理及びスペクトル類似度算出処理の説明図。

[図8]全サンプルの類似度の分布の表示例を示す図。

[図9]（ａ）はＬＣ－ＭＳにより得られる３次元マススペクトルデータの模式図、（ｂ）は一つのマススペクトルを示す図。

[図10]３次元マススペクトルデータに基づいて作成される２次元特徴データテーブルの一例を示す図。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明に係る３次元スペクトルデータ処理装置を備えたＬＣ－ＭＳシステムの一実施例について、添付図面を参照して説明する。

本実施例のＬＣ－ＭＳシステムにおいて、図示しないものの、ＬＣ部１は、移動相を一定流量で送給する送液ポンプ、送給される移動相中に試料を注入するインジェクタ、試料中の成分を時間方向に分離するカラム、などを含む。また、ＭＳ部２は例えば、エレクトロスプレーイオン源を備えた飛行時間型質量分析装置であり、ＬＣ部１において時間方向に分離された成分を含む試料が順次ＭＳ部２に導入され、ＭＳ部２では導入される試料に含まれる成分由来のイオンが検出される。

[0026] ＭＳ部２で得られた検出信号はデータ処理部３に入力される。データ処理部３は後述する特徴的な処理を行うために、機能ブロックとして、データ収集処理部３１、データ記憶部３２、主成分分析処理部３３、特徴スペクトル取得部３４、スペクトル類似度算出部３５、差異スペクトル決定部３６、成分同定部３７、スペクトルライブラリ３８、を含む。また、このデータ処理部３には、分析者が各種入力操作を行うための入力部４と、処理結果などを表示するための表示部５と、が接続されている。なお、データ処理部３の機能の大部分は、パーソナルコンピュータにインストールされた専用のデータ処理ソフトウエアを該コンピュータ上で動作させることで具現化することが

できる。

[0027] 本実施例のＬＣ－ＭＳシステムでは、ＬＣ部１及びＭＳ部２を含む測定部でサンプルに対する測定を行うことにより、サンプルをＬＣ部１に導入した時点から時間が経過するに伴って検出信号が得られる。データ収集処理部３１は入力された検出信号をデジタルデータに変換しデータ記憶部３２に格納する。一つのサンプルに対する測定によって、例えば図７（ａ）（図９（ａ）と同じ）に示したような３次元マススペクトルデータが得られる。多変量解析による網羅的解析を行う場合には、解析対象である多数のサンプルに対する測定がそれぞれ行われ、各サンプルに対応する３次元マススペクトルデータがデータ記憶部３２に格納される。

[0028] 上記のように複数のサンプルに対応する３次元マススペクトルデータがそれぞれデータ記憶部３２に格納されている状態で実行される、本実施例のＬＣ－ＭＳシステムにおける特徴的なデータ処理について説明する。

[0029] 図２はここで想定している差異解析の概念図である。

測定される多数のサンプルには、特異的成分を含むことが分かっているサンプルａ1、ａ2、…と、特異的成分を含まないことが分かっているサンプルｂ1、ｂ2、…とがある。これらサンプルは、図示するように、特異的サンプル群と非特異的サンプル群とに分けられ、各サンプルはそのいずれかの群に属するものとしてラベル付けされているものとする。ただし、特異的成分が何であるのかは不明である。ここでは、特異的サンプル群と非特異的サンプル群という二つの群に含まれるサンプルの間の差異解析を行い、その差異を特徴付ける成分、つまりは上記特異的成分を同定することを解析の目的としている。

[0030] 図３は特徴スペクトル取得処理の手順を示すフローチャート、図４はスペクトル類似度算出処理の手順を示すフローチャート、図６は差異スペクトル決定処理の手順を示すフローチャートである。また、図７は特徴スペクトル取得処理及びスペクトル類似度算出処理の説明図、図５はスペクトル類似度算出処理により求まる類似度代表値テーブルを示す図である。

[0031] 例えば分析者が入力部４から差異解析の実行を指示すると、データ処理部３では、図３に示す手順で特徴スペクトル取得処理が行われる。

即ち、主成分分析処理部３３は、特異的サンプル群のラベルが付されたサンプルのうちの一つに対応する３次元マススペクトルデータをデータ記憶部３２から読み出し、このデータに対する主成分分析を行う（ステップＳ１１）。ここで選択される一つのサンプルは、最も特異的であると推定されるサンプルであることが望ましい。そこで、いずれの特異的サンプルを選択するかを分析者が入力部４から指定できるようにしておくとよい。図７（ａ）に示すように、データ記憶部３２から得られる３次元マススペクトルデータには保持時間ＲＴの情報が含まれるが、ステップＳ１１において主成分分析を行う際には、３次元マススペクトルデータを保持時間に関係のない、単なるマススペクトルデータの集合であるとみなす（図７（ｂ）参照）。この時点で、３次元マススペクトルデータから保持時間の情報は破棄される。

[0032] 主成分分析処理部３３は予め主成分の数を決めておかず、主成分分析によって求まる累積寄与率に基づいて主成分数PCを定める（ステップＳ１２）。主成分分析によって、第１主成分～第PC主成分までの各主成分に対する因子負荷量（主成分ローディング）が、質量電荷比毎に計算される。特徴スペクトル取得部３４は、主成分毎に、この因子負荷量を質量電荷比軸上に並べたスペクトル（図７（ｃ）参照）を作成し、これを特異的サンプルの特徴スペクトルL_1～L_{PC}として定める（ステップＳ１３）。主成分分析を実施することによって特異的サンプルにおける３次元マススペクトルデータの特徴を統計量に基づいて抽出することができ、PC個の特徴スペクトルの少なくともいずれか一つに特異的成分の情報が反映される筈である。この時点では、いずれの主成分に対する因子負荷量が特異的成分の情報を含むのかは不明であるため、ステップＳ１３で得られるのは、特異的サンプルと非特異的サンプルとの差異を特徴付ける可能性のあるスペクトルである。

[0033] なお、本実施例では、３次元マススペクトルデータから求めたマススペクトルの集合に対し多変量解析の一手法である主成分分析を適用しているが、

ここで利用可能な手法は主成分分析に限らない。例えば、非負値行列因子分解（ＮＭＦ）、多変量スペクトル分解（ＭＣＲ）などでもよい。主成分分析では因子負荷量が負値になる場合があるため注意を要するが、多変量スペクトル分解などでは因子負荷量が必ず正値になるため、特徴スペクトルを作成するのに却って都合がよい。

[0034] データ処理部３では、続いて、図４に示す手順でスペクトル類似度算出処理が行われる。即ち、スペクトル類似度算出部３５は、主成分を指定する変数pcを１に設定し（ステップＳ２１）、類似度算出の基準となる特徴スペクトルL_{pc}を設定する（ステップＳ２２）。次に、サンプルを指定する変数ｎを１に設定し（ステップＳ２３）、ｎ番目のサンプルから得られた３次元マススペクトルデータを解析対象のデータとして設定する（ステップＳ２４）。ここで、全てのサンプルａ1、ａ2、…、ｂ1、ｂ2、…には予め連続番号を付しておくものとする。

[0035] 次いで、保持時間を指定する変数ｔを０に設定し（ステップＳ２５）、ｎ番目のサンプル由来の３次元マススペクトルデータにおいて保持時間ｔにおけるマススペクトルS_tを抽出し、このマススペクトルS_tと特徴スペクトルL_{pc}との類似度$Corr_t$を計算する（ステップＳ２６）。この類似度$Corr_t$は例えば、質量電荷比毎の信号強度値の差異に基づいて計算するものとすることができる。また、測定条件が同じであってもサンプルが異なると検出感度が相違することがあるから、類似度を計算する前に、例えば特定の質量電荷比における信号強度値や強度が最大である信号強度値を揃えるように、一方又は両方のスペクトルにおける信号強度を規格化するようにしてもよい。

[0036] 二つのスペクトル間の類似度$Corr_t$が得られたならば、変数ｔが測定終了時間Ｔに達したか否かを判定する（ステップＳ２７）。そして変数ｔが測定終了時間Ｔに達していなければ、変数ｔにデータ測定時間間隔Δｔを加算したものを新たな変数ｔとし（ステップＳ２８）ステップＳ２６へと戻る。したがって、ステップＳ２６、Ｓ２７、Ｓ２８の繰り返しによって、指定されたｎ番目のサンプルに対し、変数ｔが０から測定終了時間Ｔまでの、つまりは

測定開始時点から測定終了時点までの全測定期間に得られた全てのマススペクトルについて特徴スペクトルL_{pc}との間の類似度$Corr_t$が計算されることになり、測定点数と同数の類似度$Corr_t$が得られる（図７（ｄ）参照）。

[0037] ステップＳ２７でＹｅｓと判定されると、スペクトル類似度算出部３５は、そのｎ番目のサンプルについて得られた、測定点数と同数の全ての類似度$Corr_t$に基づいて、類似度の代表値V_nを計算して保存する（ステップＳ２９）。この代表値V_nは全ての類似度の平均値、中央値、最頻値、合計値又は最大値などである。例えばｎ＝１、pc＝１であるときには、図５に示したテーブル中の実線で囲んだ枠１００内の一つの代表値が求まる。

[0038] 続いて、サンプルを指定する変数ｎが全サンプル数Ｎに達したか否かを判定し（ステップＳ３０）、達していなければ変数ｎをインクリメントして（ステップＳ３１）ステップＳ２４へと戻る。したがって、ステップＳ２４～Ｓ３１の繰り返しによって、Ｎ個の全てのサンプルそれぞれについて、各サンプルから得られた３次元マススペクトルデータに基づくマススペクトルと一つの特徴スペクトルL_{pc}との間の類似度の代表値V_nが求まることになる。例えばpc＝１であるときには、図５に示したテーブル中の一点鎖線で囲んだ枠１０１内のＮ個の類似度代表値が求まる。

[0039] ステップＳ３０でＹｅｓと判定されると、次いで、主成分を指定する変数pcが主成分数PCに達したか否かを判定し（ステップＳ３２）、達していなければ変数pcをインクリメントして（ステップＳ３３）ステップＳ２２へと戻る。したがって、ステップＳ２２～Ｓ３３の繰り返しによって、PC個の全ての特徴スペクトルL_{pc}それぞれについて、Ｎ個のサンプルのそれぞれに対応する類似度代表値が求まることになる。即ち、図５に示したテーブル中の二点鎖線で囲んだ枠１０２内の（Ｎ×PC）個の、つまりはサンプルと特徴スペクトルとの全ての組み合わせに対する類似度代表値が求まることになり、図５に示した類似度代表値テーブルが完成する。なお、このように類似度代表値テーブルを埋める各類似度代表値を求めるために、図４に示した手順とは異なる手順を用いることができることは明らかである。

[0040] データ処理部３ではさらに、図６に示す手順で差異スペクトル決定処理が行われる。即ち、差異スペクトル決定部３６は、まず主成分を指定する変数pcを１に設定する（ステップＳ４１）。そして、上述した類似度代表値テーブル中の類似度代表値を用いて、特異的サンプル群と非特異的サンプル群との二つのサンプル群の間で、特徴スペクトルL_{pc}に対する類似度代表値の分布に有意差があるか否かの検定を実施する（ステップＳ４２）。

この有意差の有無の判断には、従来から知られている様々な統計学上の仮説検定を用いることができる。

[0041] 上記検定によって二つのサンプル群に対応する類似度代表値の分布に有意差があると判定された場合（ステップＳ４３でＹｅｓ）には、そのときの特徴スペクトルL_{pc}を二つのサンプル群に対する差異スペクトルとして決定する（ステップＳ４４）。一方、ステップＳ４３で類似度代表値の分布に有意差がないと判定された場合には、ステップＳ４４の処理をパスする。そして、主成分を指定する変数pcが主成分数PCに達したか否かを判定し（ステップＳ４５）、達していなければ変数pcをインクリメントして（ステップＳ４６）ステップＳ４２へと戻る。したがって、ステップＳ４２～Ｓ４６の繰り返しによって、PC個の全ての特徴スペクトルL_{pc}それぞれについて、類似度代表値の分布に有意差があるか否が判定され、有意差があるとされた１又は複数の特徴スペクトルが差異スペクトルとして決定される。上述したように、この差異スペクトルは特異的サンプルに含まれ非特異的サンプルには含まれない特異的成分を特徴付けている情報を含むスペクトルであると考えられる。

[0042] そこで、成分同定部３７はスペクトルライブラリ３８が利用可能であるか否かを判定し（ステップＳ４７）、利用可能であれば、１又は複数の差異スペクトルをスペクトルライブラリ３８中の情報と照合することで特異的成分を同定する（ステップＳ４８）。このとき、マススペクトルのパターン（つまりはマススペクトル中の複数のピークの質量電荷比）を照合してもよいが、差異スペクトルから強度の大きな特定のピークに対応する質量電荷比を求め、スペクトルライブラリ３８中に収録されている化合物の質量と照合する

だけでもよい。なお、こうしたスペクトルライブラリ３８としては、例えば米国国立バイオインフォマティクスセンターが運用するPubchemなどの汎用の化合物データベースを用いてもよいし、或いは、装置メーカーから提供された若しくはユーザー自身が作成した特定の化合物のみを収録したライブラリを用いてもよい。

[0043] そして、成分が同定できればその同定結果を差異スペクトルとともに表示部５の画面上に表示する。また、成分同定できなければその旨を表示する。さらには、何らかの理由でスペクトルライブラリ３８が利用できなければ、差異スペクトルのみを表示する（ステップＳ４９）。このようにして、本実施例のＬＣ－ＭＳシステムによれば、二つのサンプル群に対する差異解析によって求まる差異スペクトルや、該差異スペクトルから導出される特異的成分に関する情報を分析者に提供することができる。

[0044] また、差異スペクトルだけでなく、全てのサンプルの類似度の分布を示すグラフを作成して表示すると、ステップＳ４４で決定された差異スペクトルが複数のサンプル群を識別するのに適切か否かを分析者が直感的に且つ容易に確認することができる。

図８は第１～第３主成分の特徴スペクトルに対する全サンプルの類似度の分布を示すグラフの一例である。この例では、ステップＳ４２の検定によって、第３主成分の特徴スペクトルのみが差異スペクトルとして決定された。この第３主成分における類似度の分布を見ると、非特異的サンプルと特異的サンプルとが明確に分離されており、決定された差異スペクトルが適切であることを分析者も確認することができる。

[0045] なお、上記実施例は本発明の一例であり、本発明の趣旨の範囲で適宜変形、追加、修正を加えても本願特許請求の範囲に包含されることは明らかである。

[0046] 例えば、上記実施例は本発明をＬＣ－ＭＳで得られたデータに適用したものであるが、ＧＣ－ＭＳ、ＰＤＡ検出器や波長走査可能な紫外可視分光光度計を用いたＬＣ、赤外分光光度計を検出器として用いたＧＣなどにおいて、

時間経過に伴って順次得られるスペクトルを構成するデータに適用できることは明らかである。また、イメージング質量分析装置において、空間位置が相違する多数の測定点からそれぞれ得られるデータを処理する際に本発明を用いることもできる。

符号の説明

[0047] １…ＬＣ部

２…ＭＳ部

３…データ処理部

３１…データ収集処理部

３２…データ記憶部

３３…主成分分析処理部

３４…特徴スペクトル取得部

３５…スペクトル類似度算出部

３６…差異スペクトル決定部

３７…成分同定部

３８…スペクトルライブラリ

４…入力部

５…表示部

請求の範囲

[請求項1] 第１のパラメータと信号強度との関係を示すスペクトルが第２のパラメータの変化に伴って得られてなる複数のスペクトルを構成する３次元スペクトルデータを処理する装置であって、複数のサンプルからそれぞれ得られた３次元スペクトルデータの間の類似性又は相違性を解析するための３次元スペクトルデータ処理装置において、

a)複数のサンプルの中で特異的なサンプルから得られた一つの３次元スペクトルデータを構成する複数のスペクトルを、第２のパラメータの値によらない一つのスペクトルの集合とみなして多変量解析を行い、その結果に基づいてその特異的なサンプルを特徴付け得る１又は複数の特徴スペクトルを求める特徴スペクトル取得部と、

b)前記特徴スペクトル取得部で得られた前記特徴スペクトル毎に、複数のサンプルに対する３次元スペクトルデータそれぞれについて、一つのサンプルに対する３次元スペクトルデータから抽出される第２のパラメータの値毎のスペクトルのそれぞれと一つの特徴スペクトルとの類似度を計算し、その複数の類似度から該サンプルに対応する類似度の代表値を算出するスペクトル類似度算出部と、

c)前記特徴スペクトル毎に複数のサンプルに対応してそれぞれ得られた類似度の代表値に基づいて、特異的なサンプルと非特異的なサンプルとを区別し得る有意な差が認められるか否かを調べ、有意な差が認められる類似度が得られる特徴スペクトルを差異スペクトルとして決定する差異スペクトル決定部と、

を備えることを特徴とする３次元スペクトルデータ処理装置。

[請求項2] 請求項１に記載の３次元スペクトルデータ処理装置であって、

化合物に関する情報が収録されているデータベースと、

前記差異スペクトル決定部で決定された差異スペクトルから得られる情報を前記データベース内の情報と照合することで成分同定を行う成分同定部と、

をさらに備えることを特徴とする３次元スペクトルデータ処理装置。

[請求項3] 請求項１又は２に記載の３次元スペクトルデータ処理装置であって、

前記差異スペクトル決定部で決定された差異スペクトル、及び、該差異スペクトルに対する全てのサンプルにおける類似度の代表値の分布状況、を表示する表示部をさらに備えることを特徴とする３次元スペクトルデータ処理装置。

[請求項4] 第１のパラメータと信号強度との関係を示すスペクトルが第２のパラメータの変化に伴って得られてなる複数のスペクトルを構成する３次元スペクトルデータを処理する方法であって、複数のサンプルからそれぞれ得られた３次元スペクトルデータの間の類似性又は相違性を解析するための３次元スペクトルデータ処理方法において、

a)複数のサンプルの中で特異的なサンプルから得られた一つの３次元スペクトルデータを構成する複数のスペクトルを、第２のパラメータの値によらない一つのスペクトルの集合とみなして多変量解析を行い、その結果に基づいてその特異的なサンプルを特徴付け得る１又は複数の特徴スペクトルを求める特徴スペクトル取得ステップと、

b)前記特徴スペクトル取得ステップにおいて得られた前記特徴スペクトル毎に、複数のサンプルに対する３次元スペクトルデータそれぞれについて、一つのサンプルに対する３次元スペクトルデータから抽出される第２のパラメータの値毎のスペクトルのそれぞれと一つの特徴スペクトルとの類似度を計算し、その複数の類似度から該サンプルに対応する類似度の代表値を算出するスペクトル類似度算出ステップと、

c)前記特徴スペクトル毎に複数のサンプルに対応してそれぞれ得られた類似度の代表値に基づいて、特異的なサンプルと非特異的なサンプルとを区別し得る有意な差が認められるか否かを調べ、有意な差が

認められる類似度が得られる特徴スペクトルを差異スペクトルとして決定する差異スペクトル決定ステップと、

を有することを特徴とする３次元スペクトルデータ処理方法。

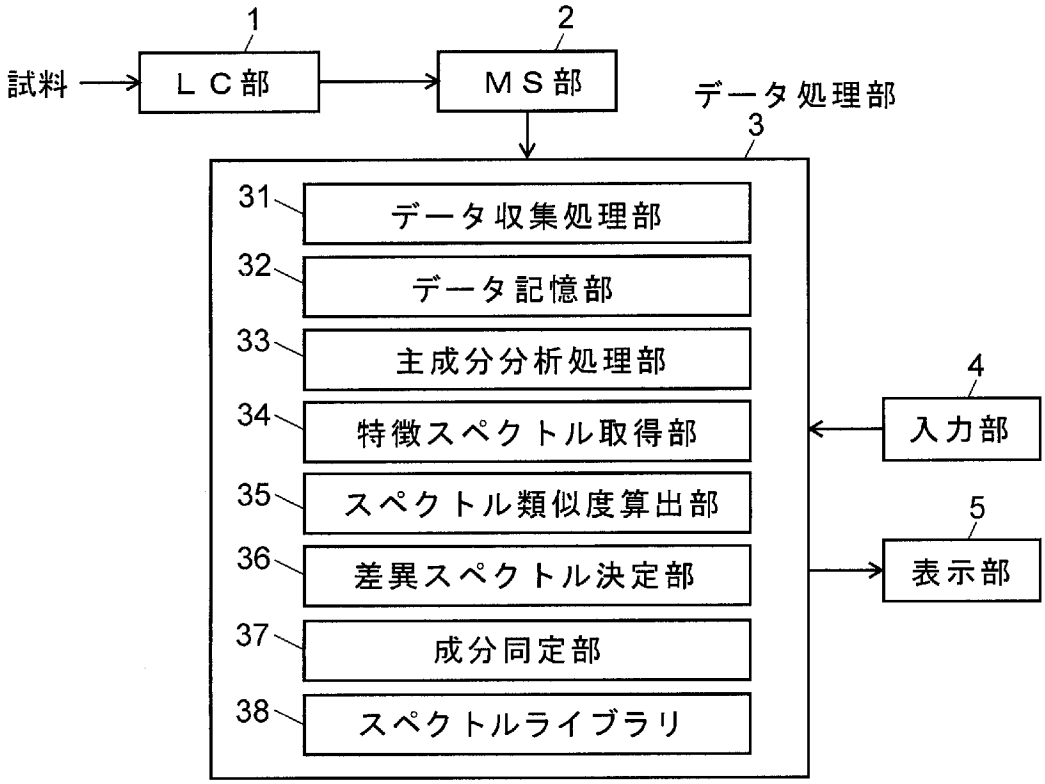
[請求項5] 請求項４に記載の３次元スペクトルデータ処理方法であって、

前記差異スペクトル決定ステップにおいて決定された差異スペクトルから得られる情報を、化合物に関する情報が収録されているデータベース内の情報と照合することで成分同定を行う成分同定ステップ、をさらに備えることを特徴とする３次元スペクトルデータ処理方法。

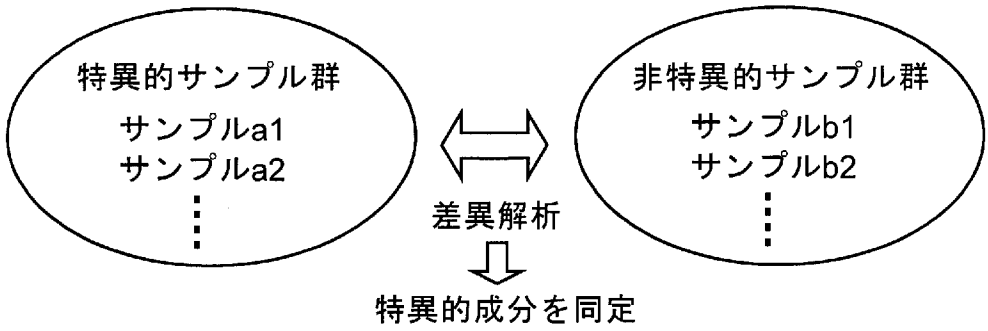
[請求項6] 請求項４又は５に記載の３次元スペクトルデータ処理方法であって、

前記差異スペクトル決定ステップにおいて決定された差異スペクトル、及び、該差異スペクトルに対する全てのサンプルにおける類似度の代表値の分布状況、を表示部により表示する表示処理ステップ、をさらに有することを特徴とする３次元スペクトルデータ処理方法。

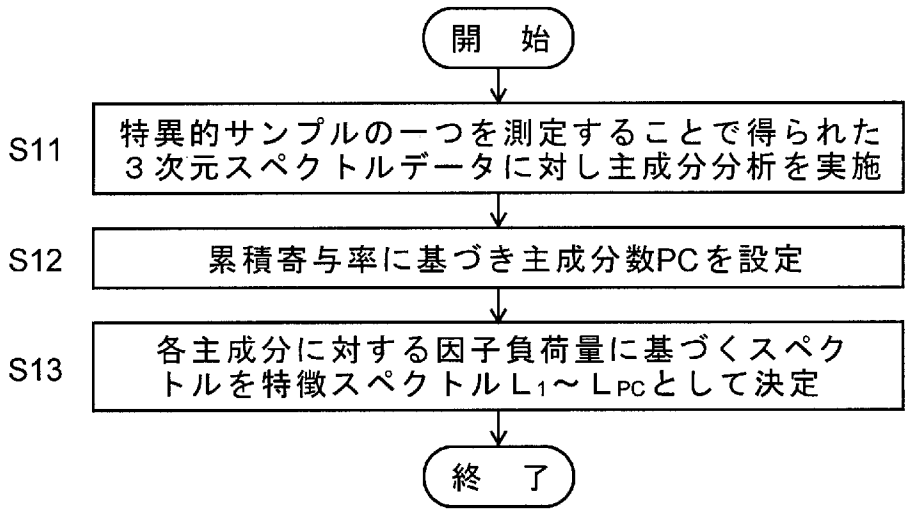
[図1]


1
2
試料
ＬＣ部
ＭＳ部
データ処理部
3
31
データ収集処理部
32
データ記憶部
33
主成分分析処理部
34
特徴スペクトル取得部
35
スペクトル類似度算出部
36
差異スペクトル決定部
37
成分同定部
38
スペクトルライブラリ
4
入力部
5
表示部

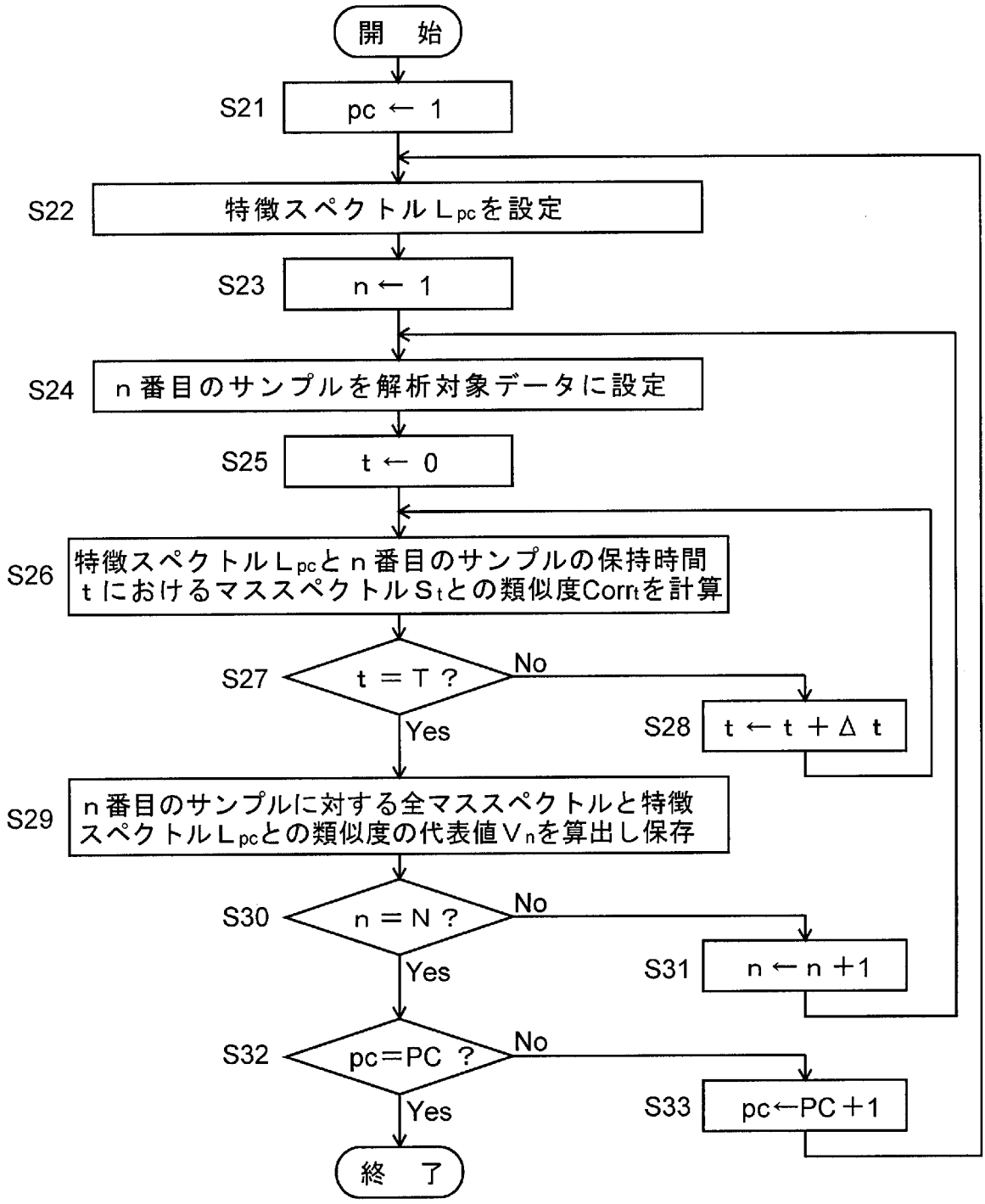
[図2]


特異的サンプル群
サンプルa1
サンプルa2
差異解析
非特異的サンプル群
サンプルb1
サンプルb2
特異的成分を同定

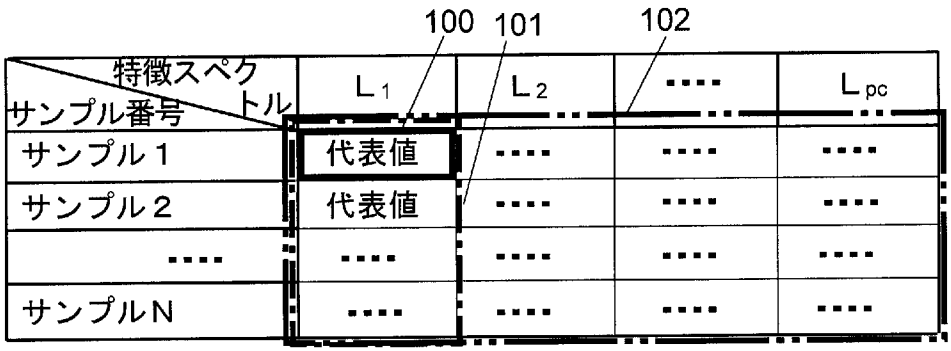
[図3]


開　始
S11
特異的サンプルの一つを測定することで得られた
３次元スペクトルデータに対し主成分分析を実施
S12
累積寄与率に基づき主成分数PCを設定
S13
各主成分に対する因子負荷量に基づくスペク
トルを特徴スペクトルL_1～L_{PC}として決定
終　了

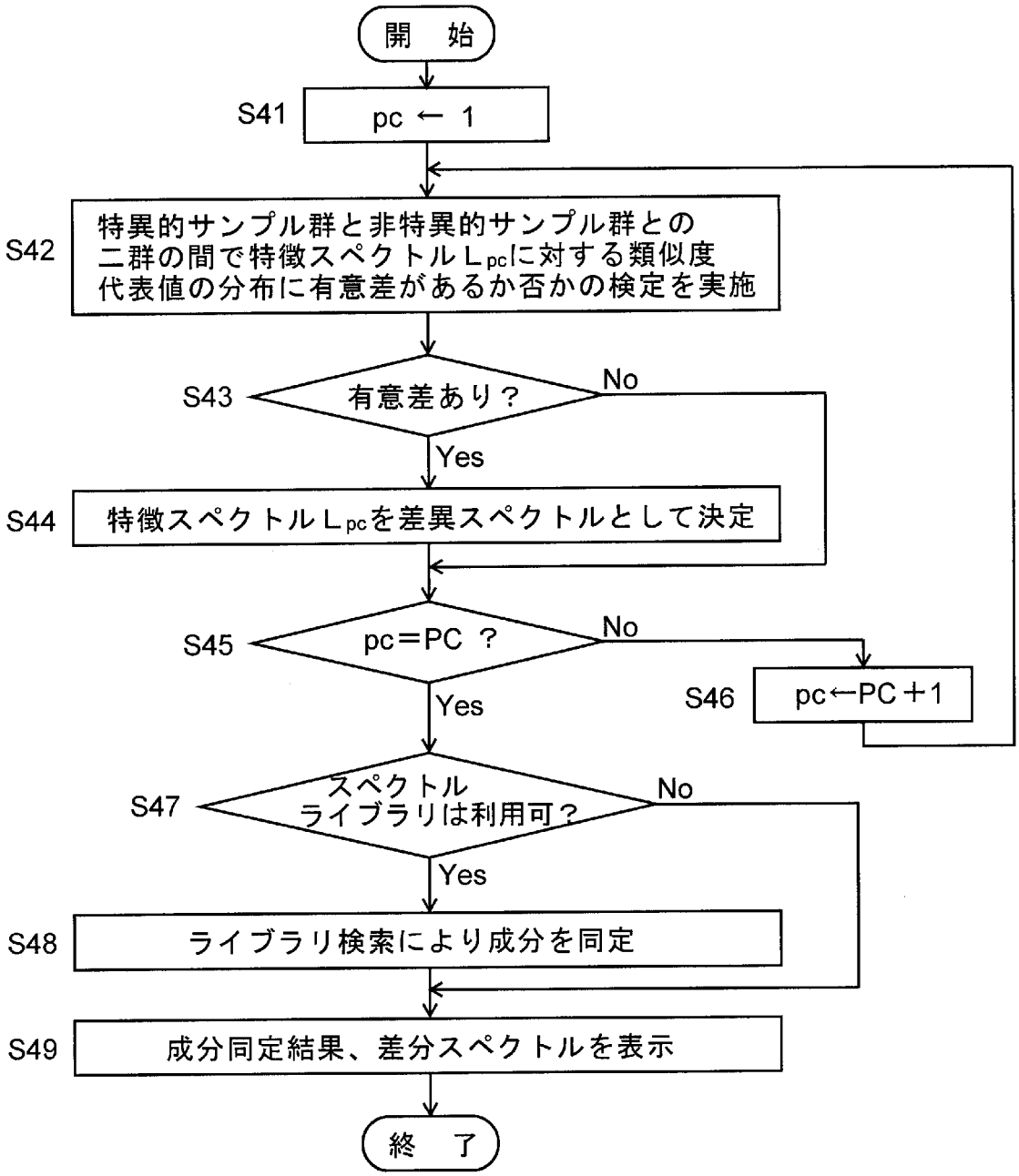
[図4]


開　始
S21
pc ← 1
S22
特徴スペクトルLpcを設定
S23
n ← 1
S24
n番目のサンプルを解析対象データに設定
S25
t ← 0
S26
特徴スペクトルLpcとn番目のサンプルの保持時間tにおけるマススペクトルStとの類似度Cornを計算
S27
t ＝ T ？
No
Yes
S28
t ← t ＋ Δ t
S29
n番目のサンプルに対する全マススペクトルと特徴スペクトルLpcとの類似度の代表値Vnを算出し保存
S30
n ＝ N ？
No
Yes
S31
n ← n ＋1
S32
pc＝PC ？
No
Yes
S33
pc←PC＋1
終　了

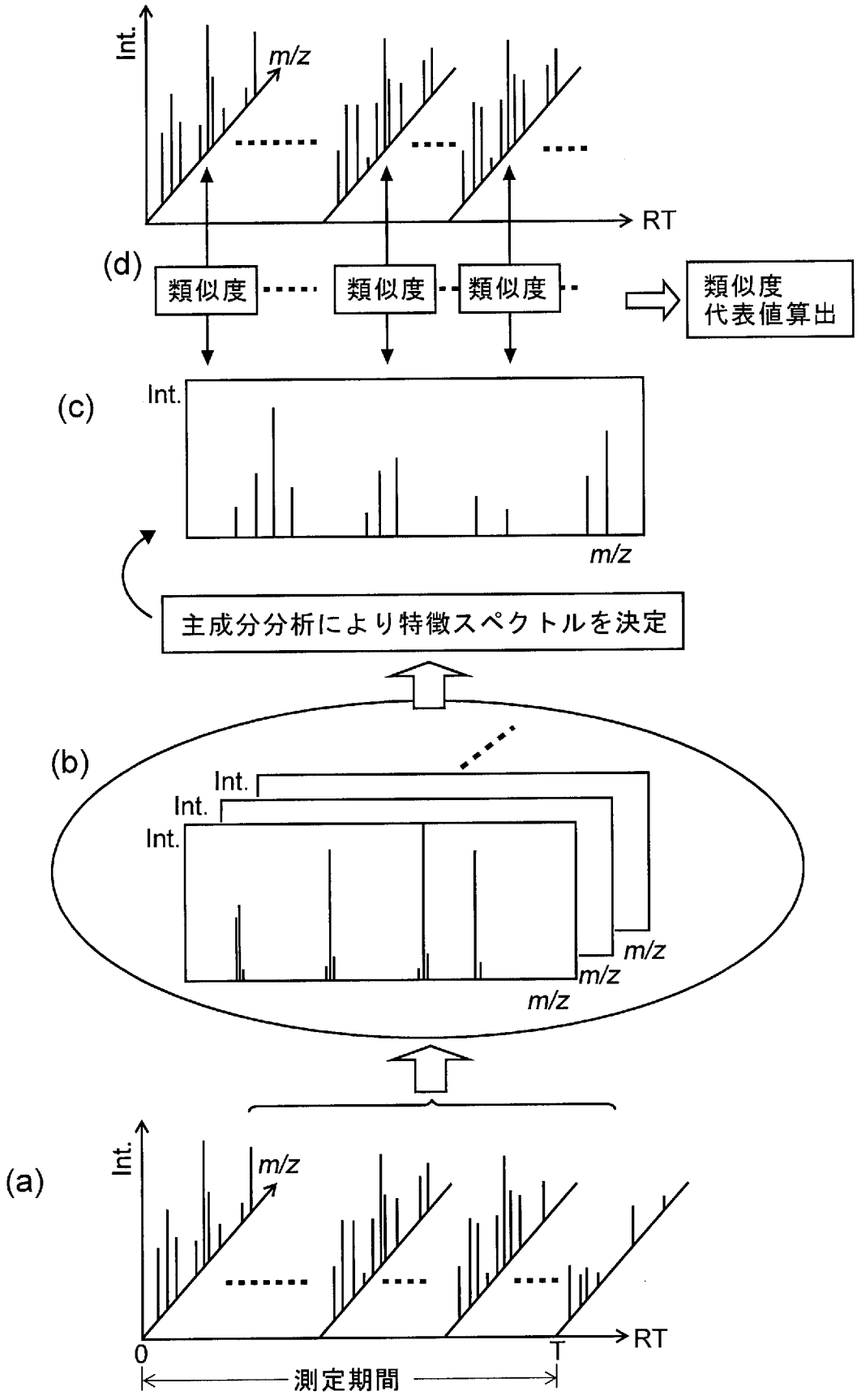
[図5]


100
101
102
特徴スペクトル
サンプル番号
L1
L2
・・・・
Lpc
サンプル１
代表値
サンプル２
代表値
・・・・
サンプルN

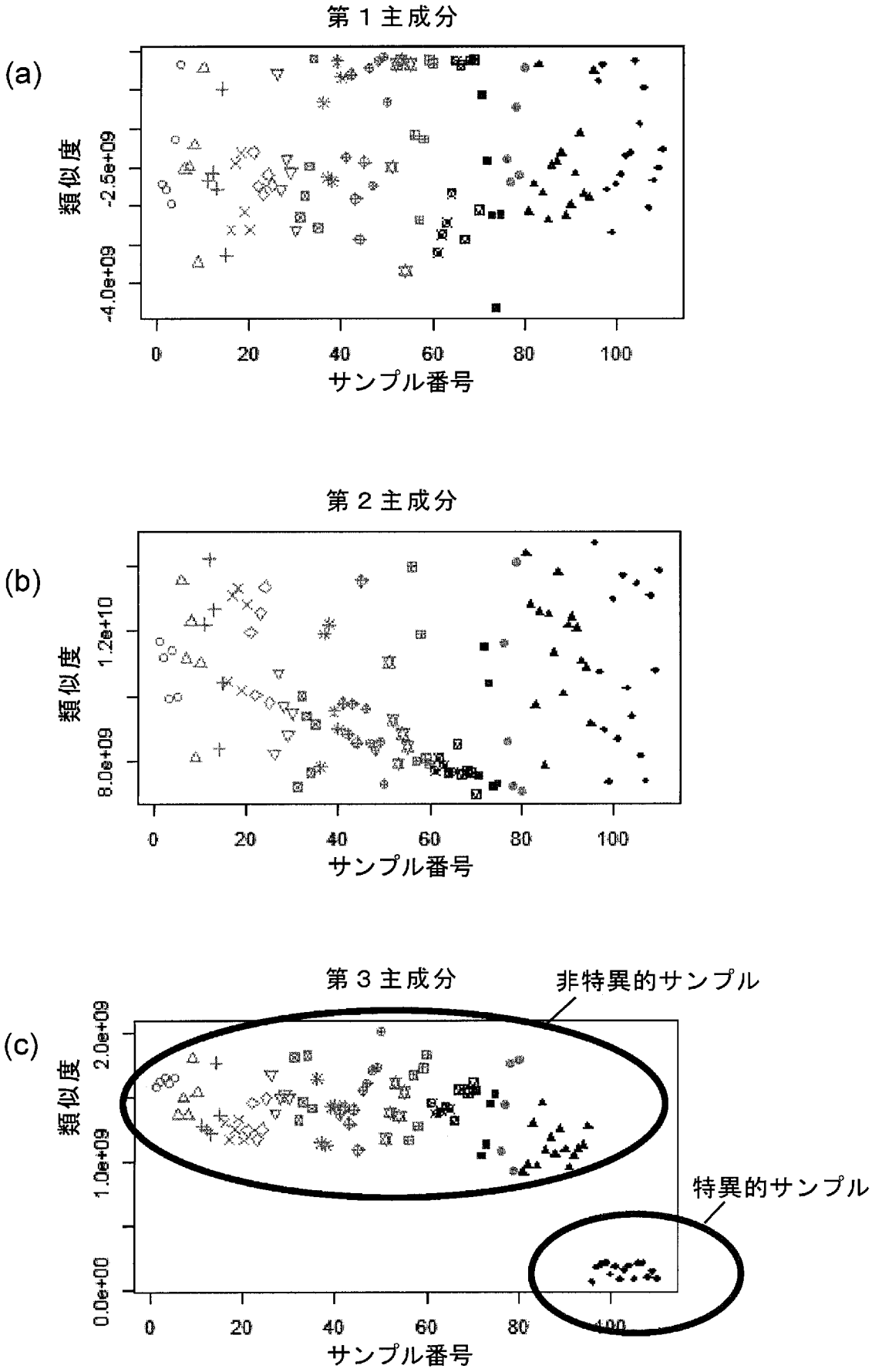
[図6]


開　始
S41
pc ← 1
S42
特異的サンプル群と非特異的サンプル群との
二群の間で特徴スペクトルLpcに対する類似度
代表値の分布に有意差があるか否かの検定を実施
S43
有意差あり？
No
Yes
S44
特徴スペクトルLpcを差異スペクトルとして決定
S45
pc＝PC ？
No
Yes
S46
pc←PC＋1
S47
スペクトル
ライブラリは利用可？
No
Yes
S48
ライブラリ検索により成分を同定
S49
成分同定結果、差分スペクトルを表示
終　了

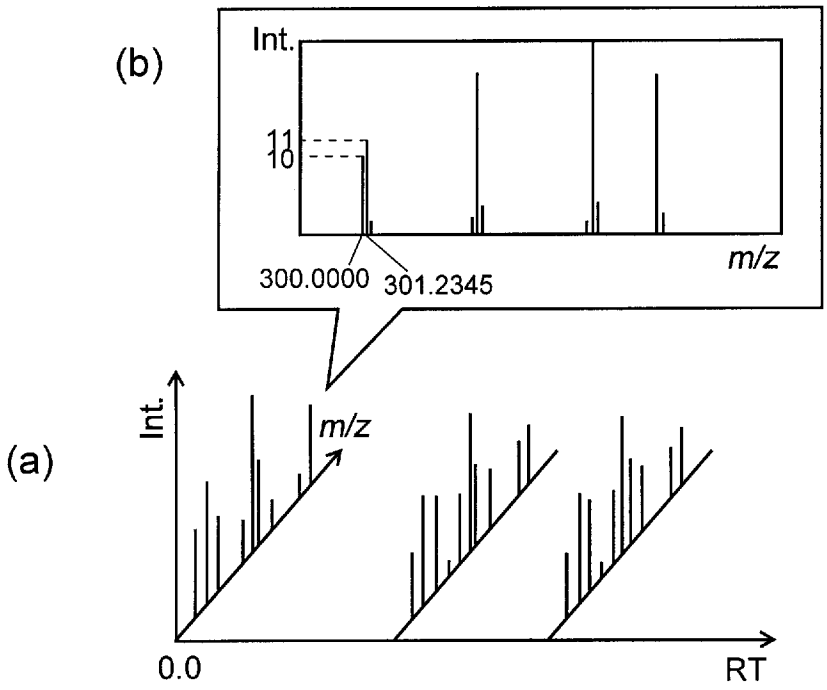
[図7]


Int.
m/z
RT
(d)
類似度
類似度
類似度
類似度
代表値算出
(c)
Int.
m/z
主成分分析により特徴スペクトルを決定
(b)
Int.
Int.
Int.
m/z
m/z
m/z
(a)
Int.
m/z
RT
0
T
測定期間

[図8]


(a)
第１主成分
類似度
-4.0e+09
-2.5e+09
0
20
40
60
80
100
サンプル番号
(b)
第２主成分
類似度
8.0e+09
1.2e+10
0
20
40
60
80
100
サンプル番号
(c)
第３主成分
非特異的サンプル
特異的サンプル
類似度
0.0e+00
1.0e+09
2.0e+09
0
20
40
60
80
100
サンプル番号

[図9]



[図10]

	RT=0.0 m/z=300.0000	RT=0.0 m/z=300.2305	----	RT=0.1 m/z=301.0005	----
サンプルA	10.05	11.67	----	15.98	----
サンプルB	12.89	13.56	----	11.23	----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/051966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N27/62(2006.01)i

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)
G01N27/62

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CiNii

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-25056 A (Shimadzu Corp.), 05 February 2009 (05.02.2009), paragraphs [0014] to [0032]; fig. 1 to 5 & US 2009/0020693 A1	1-6
A	JP 2007-212206 A (JASCO Corp.), 23 August 2007 (23.08.2007), paragraphs [0008] to [0019]; fig. 1 to 4 (Family: none)	1-6
A	US 2007/0176088 A1 (Xiangdong Don Li), 02 August 2007 (02.08.2007), paragraphs [0076] to [0090]; fig. 4 to 6 (Family: none)	1-6

☒ 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 March 2015 (06.03.15)	24 March 2015 (24.03.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/051966

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Masahiko TAKINO, "Multivariate Analysis and Other Data Minding Technique to Visualize LC/MS Data", Journal of Japan Society for Analytical Chemistry, 05 June 2014 (05.06.2014), vol.63, no.6, pages 497 to 513	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０５１９６６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N27/62(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N27/62

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１５年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamⅢ)
CiNii

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2009-25056 A (株式会社島津製作所) 2009.02.05, 段落 [0014]-[0032], 第 1-5 図 & US 2009/0020693 A1	1-6
A	JP 2007-212206 A (日本分光株式会社) 2007.08.23, 段落 [0008]-[0019], 第 1-4 図 (ファミリーなし)	1-6
A	US 2007/0176088 A1 (Xiangdong Don Li) 2007.08.02,	1-6

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０６．０３．２０１５	２４．０３．２０１５

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｗ　３０１４
藤田　都志行
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５０

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
	段落 [0076]-[0090], 第 4-6 図 （ファミリーなし）	
A	滝埜 昌彦, 「データ処理手法及び多変量解析によるLC/MS分析の視覚化」, 分析化学, 2014.06.05, Vol. 63, No. 6, p. 497-513	1-6