

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7021612号

(P7021612)

(45)発行日 令和4年2月17日(2022.2.17)

(24)登録日 令和4年2月8日(2022.2.8)

(51)国際特許分類

F I

H 0 1 J 49/42 (2006.01)

H 0 1 J 49/42 4 0 0

H 0 1 J 49/16 (2006.01)

H 0 1 J 49/16 4 0 0

H 0 1 J 49/00 (2006.01)

H 0 1 J 49/00 0 9 0

G 0 1 N 27/62 (2021.01)

G 0 1 N 27/62 D

請求項の数 8 (全12頁)

(21)出願番号 特願2018-143927(P2018-143927)

(22)出願日 平成30年7月31日(2018.7.31)

(65)公開番号 特開2020-21602(P2020-21602A)

(43)公開日 令和2年2月6日(2020.2.6)

審査請求日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(73)特許権者 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(74)代理人 110001069

特許業務法人京都国際特許事務所

(72)発明者 山内 祥聖

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

審査官 中尾 太郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 質量分析装置及び質量分析方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

イオン源と、

前記イオン源で生成されたイオンを捕捉するイオントラップと、

前記イオントラップから排出されるイオンを検出する検出部と、

前記イオントラップに高周波電圧を印加する電圧印加部と、

1乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料について、測定対象とする1種類のイオンの質量電荷比の入力を受け付ける測定対象イオン入力受付部と、前記測定対象イオン入力受付部に入力された質量電荷比に予め決められたマージンを付与することにより前記1種類のイオンのみが含まれる捕捉質量電荷比範囲を決定する捕捉質量電荷比範囲決定部と、

前記イオン源に前記標準試料を導入し、前記1種類のイオンのみを前記イオントラップに捕捉する周波数及び振幅を有する高周波電圧を前記イオントラップに印加し、続いて、前記イオントラップに印加する高周波電圧の周波数及び/又は振幅を変化させて前記1種類のイオンをスキャン測定する測定制御部と

を備えることを特徴とする質量分析装置。

【請求項2】

前記イオントラップが、リング電極と該リング電極を挟むように設けられた1対のエンドキャップ電極を有する3次元イオントラップであることを特徴とする請求項1に記載の質量分析装置。

【請求項 3】

前記測定制御部が、複数回、前記標準試料を測定し、該複数回の測定により得られた測定データを積算あるいは平均することを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析装置。

【請求項 4】

前記イオン源が前記標準試料の表面にレーザ光を照射することによりイオンを生成する MALDI イオン源であることを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析装置。

【請求項 5】

前記測定制御部が、前記標準試料の表面に設定した複数の測定点のそれぞれについて測定を行い、各測定により得られた測定データを積算あるいは平均することを特徴とする請求項 4 に記載の質量分析装置。

10

【請求項 6】

前記マージンが $\pm 5 \text{ Da}$ 以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の質量分析装置。

【請求項 7】

さらに、

前記 1 種類のイオンのスキャン測定の結果に基づいて作成されたマススペクトルに存在するピークのピークトップに対応する質量電荷比を求め、該ピークトップに対応する質量電荷比と該 1 種類のイオンの理論質量電荷比の差を該理論質量電荷比で除すことにより質量精度を算出する質量精度算出部

を備える、請求項 1 に記載の質量分析装置。

【請求項 8】

イオン源と、前記イオン源で生成されたイオンを捕捉し、排出するイオントラップと、前記イオントラップから排出されたイオンを検出する検出部とを備えたイオントラップ型質量分析装置を用いた質量分析方法であって、

1 乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料について、測定対象とする 1 種類のイオンを指定し、

前記標準試料を前記イオン源に導入し、

前記イオン源において前記標準試料から生成されたイオンのうち、前記 1 種類のイオンのみを前記イオントラップに捕捉し、

前記イオントラップに捕捉されている前記 1 種類のイオンについてスキャン測定を行うことを特徴とする質量分析方法。

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、質量分離部としてイオントラップを備えたイオントラップ型質量分析装置に関する。

【背景技術】

【0002】

試料に含まれる成分の同定や定量に質量分析装置が広く用いられている。質量分析装置の質量分離部には様々な構成のものがあり、質量分離部としてイオントラップを備えた質量分析装置はイオントラップ型質量分析装置と呼ばれる。

40

【0003】

イオントラップは、リング電極と、該リング電極を挟むようにその入口側と出口側に配置された 2 つのエンドキャップ電極から構成される。イオントラップの入口側にはイオン源が、出口側には検出器が配置される。イオントラップ型質量分析装置を用いたスキャン測定では、まず、高周波電圧をイオントラップに印加して測定対象範囲の質量電荷比を有するイオンを全てイオントラップ内に捕捉する。このとき印加する高周波電圧の周波数及び振幅の大きさはそれぞれ、測定対象範囲の質量電荷比を有するイオンが Mathieu 方程式から得られる安定領域図において安定領域に存在する（イオントラップ内で安定に振動する）ような値とされる。その後、リング電極に印加する高周波電圧の周波数を固定し振幅を徐々に大きくしていくと、質量電荷比が小さいイオンから順にイオントラップから排出さ

50

れ、検出器に入射して検出される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】国際公開第2014/041886号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

質量分析装置の出荷時や、質量分析装置を一定期間使用した後は、その質量分析装置の性能を評価したり状態を確認したりするために質量精度を求める。具体的には、生成されるイオンの質量電荷比が既知である標準試料を用い、高周波電圧の周波数を固定して振幅を徐々に大きく（あるいは小さく）するスキャン測定を行う。スキャン測定中の各時点でイオントラップに印加されている高周波電圧の周波数及び振幅の大きさから、当該時点で排出されるイオンの質量電荷比（前記安定領域図において安定領域外となる質量電荷比）の大きさが求められる。従って、スキャン測定により取得される、高周波電圧の周波数及び振幅の大きさに対するイオン強度の変化を示すデータから、横軸を理論質量電荷比、縦軸をイオン強度とするマススペクトルを得ることができる。このマススペクトルに現れるマスピークのピークトップの位置に対応する質量電荷比と、標準試料から生成されるイオンの実際の質量電荷比の差から質量分析装置の質量精度が求められる。

【0006】

イオントラップ型質量分析装置を用いたスキャン測定では、上述のとおり、測定対象範囲の質量電荷比を有するイオンを全てイオントラップに捕捉し、その後、イオンを少しずつイオントラップから排出して検出する。このとき、イオントラップ内に捕捉されたイオンの1つに着目すると、そのイオンに対して、イオントラップに印加されている高周波電圧そのものではなく、イオントラップ内に捕捉されている他のイオンの影響を受けた高周波電圧が作用することになる。これは空間電荷効果として知られている（例えば特許文献1）。こうした空間電荷効果の影響により、イオントラップに印加された高周波電圧と、イオントラップ内部に捕捉された各イオンに作用する高周波電圧に差異が生じ、それによって質量ドリフトが生じる。空間電荷効果により生じる質量ドリフトは、イオントラップ内に捕捉されたイオンに由来するものであり、質量分析装置自体の性能に由来するものではない。上述した従来のスキャン測定から求められる質量分析装置の質量精度はこの質量ドリフトを含んだものとなるため、イオントラップ型質量分析装置自体の性能を示す（即ち質量ドリフトを含まない）質量精度を正しく求めることができないという問題があった。

【0007】

本発明が解決しようとする課題は、イオントラップ型質量分析装置自体の性能を示す質量精度を正しく求めることである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記課題を解決するために成された本発明の第1の態様は、イオン源と、前記イオン源で生成されたイオンを捕捉し、排出するイオントラップと、前記イオントラップから排出されたイオンを検出する検出部とを備えたイオントラップ型質量分析装置を用いた質量分析方法であって、

1乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料について、測定対象とする1種類のイオンを指定し、

前記標準試料を前記イオン源に導入し、

前記イオン源において前記標準試料から生成されたイオンのうち前記指定された1種類のイオンのみを前記イオントラップに捕捉して他の種類のイオンを前記イオントラップから排出し、

前記イオントラップに捕捉されている前記1種類のイオンについてスキャン測定を行うことを特徴とする。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

本発明に係る質量分析方法では、測定に先立ち、1乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料について、測定対象とする1種類のイオンを指定しておく。そして、イオン源に標準試料を導入してイオンを生成し、該生成したイオンのうち指定された1種類のイオンのみをイオントラップに捕捉して他の種類のイオンはイオントラップから排出する。続いて、イオントラップに捕捉した1種類のイオンについてスキャン測定を行う。こうして得られた測定データから該1種類のイオンのマススペクトルを作成することができる。

【 0 0 1 0 】

本発明に係る質量分析方法では、標準試料から生成されるイオンを全てイオントラップに捕捉するのではなく、予め指定した1種類のイオンのみをイオントラップに捕捉してスキャン測定を行うため、該1種類のイオン以外の種類のイオンの空間電荷効果による質量ドリフトの影響が排除される。そのため、本発明に係る質量分析方法により得られるマススペクトルに現れるマスピークの位置に対応する質量電荷比と、前記1種類のイオンの実際の質量電荷比の差から質量分析装置自体の性能を示す質量精度を正しく求めることができる。

【 0 0 1 1 】

また、上記課題を解決するために成された本発明の第2の態様は、上記第1の態様に係る質量分析方法を実施する質量分析装置である。即ち、第2の態様に係る質量分析装置は、イオン源と、

前記イオン源で生成されたイオンを捕捉するイオントラップと、
前記イオントラップから排出されるイオンを検出する検出部と、
前記イオントラップに高周波電圧を印加する電圧印加部と、

1乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料について、測定対象とする1種類のイオンの質量電荷比の入力を受け付ける測定対象イオン入力受付部と、前記測定対象イオン入力受付部に入力された質量電荷比に予め決められたマージンを付与することにより捕捉質量電荷比範囲を決定する捕捉質量電荷比範囲決定部と、前記イオン源に前記標準試料を導入し、前記捕捉質量電荷比範囲のイオンを前記イオントラップに捕捉する周波数及び振幅を有する高周波電圧を前記イオントラップに印加し、続いて、前記イオントラップに捕捉されているイオンを質量電荷比順に排出するように前記イオントラップに印加する高周波電圧の周波数及び/又は振幅を変化させる測定制御部とを備えることを特徴とする。

【 0 0 1 2 】

第2の態様に係る質量分析装置でも、第1の態様に係る質量分析方法と同様に、1乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料を用いる。また、使用者は測定に先立ち、測定対象イオン入力受付部に、標準試料から生成される1乃至複数種類のイオンのうち測定対象とする1種類のイオンの質量電荷比を入力する。このとき、使用者は質量電荷比の値そのものを入力してもよく、あるいは化学式等の質量電荷比を算出可能な情報を入力してもよい。捕捉質量電荷比範囲決定部は、入力された質量電荷比に予め決められたマージンを付与することにより捕捉質量電荷比範囲を決定する。このとき付与するマージンの大きさは、標準試料から生成される他の種類のイオンの質量電荷比を含まないような大きさにしておくともよい。その後、測定制御部は、イオン源に標準試料を導入し、捕捉質量電荷比範囲のイオンをイオントラップに捕捉する周波数及び振幅を有する高周波電圧をイオントラップに印加し、続いて、イオントラップに捕捉されているイオンを質量電荷比順に排出するようにイオントラップに印加する高周波電圧の周波数及び/又は振幅を変化させる。イオントラップから排出されたイオンは順次、検出器に入射して検出される。このように、第2の態様に係る質量分析装置においても、標準試料から生成される1乃至複数種類のイオンのうちの1種類のイオンのみをイオントラップに捕捉してスキャン測定を行うため、該1種類のイオン以外のイオンの空間電荷効果による質量ドリフトの影響が排除される。そのため、第1の態様に係る質量分析方法と同様に、標準試料の測定

10

20

30

40

50

により得られるマスペクトルに現れるマスピークの位置に対応する質量電荷比と、前記 1 種類のイオンの実際の質量電荷比の差から質量分析装置自体の性能を示す質量精度を正しく求めることができる。

【発明の効果】

【0013】

本発明に係る質量分析方法あるいは質量分析装置を用いることにより、イオントラップ型質量分析装置自体の性能を示す質量精度を正しく求めることができる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本発明に係る質量分析装置の一実施例であるイオントラップ型質量分析装置の概略構成図。

10

【図2】本発明に係る質量分析方法の一実施例のフローチャート。

【図3】本実施例の質量分析方法により取得したマスペクトルを従来の質量分析方法により取得したマスペクトルと比較した図。

【図4】本実施例の質量分析方法により取得したマスペクトルを従来の質量分析方法により取得したマスペクトルと比較した別の図。

【図5】本実施例の質量分析方法により得られた結果と従来の質量分析方法により得られた結果の比較。

【図6】レーザ光の強度と平均質量電荷比の差の関係を説明する表。

【発明を実施するための形態】

20

【0015】

本発明に係る質量分析方法及び質量分析装置の一実施例について、以下、図面を参照して説明する。本実施例の質量分析装置は、質量分離部としてイオントラップを有するイオントラップ型質量分析装置である。

【0016】

図1に本実施例のイオントラップ型質量分析装置1の概略構成を示す。このイオントラップ型質量分析装置1は、MALDIイオン源10、イオントラップ20、及びイオン検出器30、及び制御・処理部40を備えている。

【0017】

MALDIイオン源10は、試料12が載置される試料ステージ11と、レーザ光源13と、該レーザ光源から発せられるレーザ光を反射するとともに試料12に集光する反射鏡14とを備えている。また、試料12の観察像は反射鏡15を介してCCDカメラ16に導入され、CCDカメラ16で形成されるサンプル観察像が表示部62の画面上に表示される。試料ステージ11とイオントラップ20との間には、拡散するイオンを遮蔽するアパーチャ17と、イオンをイオントラップ20まで輸送するイオンレンズ18が配設されている。試料ステージ11は図示しない移動機構により水平面内で移動可能となっている。

30

【0018】

イオントラップ20はいわゆる3次元型のイオントラップであって、1個の円環状のリング電極21と、それを挟むように(図1では上下に)対向して設けられた一対のエンドキャップ電極22、23とを有している。入口側エンドキャップ電極22のほぼ中央にはイオン導入口25が穿設されている。また、出口側エンドキャップ電極23のほぼ中央にはイオン導入口25とほぼ一直線上にイオン排出口26が穿設されている。イオントラップ20を構成する各電極には電圧印加部27から適宜の電圧(高周波電圧及び/又は直流電圧)が印加される。

40

【0019】

イオン排出口26の外側には、導入されたイオンを電子に変換するコンバージョンダイノード31と変換された電子を増幅して検出する二次電子増倍管32とを含むイオン検出器30が配設されている。このイオン検出器30により正イオン、負イオンの両方の検出が可能となっている。イオン検出器30からの出力信号は順次、制御・処理部40に入力され記憶部41に保存される。

50

【 0 0 2 0 】

制御・処理部 4 0 は、記憶部 4 1 及び化合物データベース（化合物 D B ） 4 2 に加え、機能ブロックとして測定対象イオン入力受付部 5 1、捕捉質量電荷比範囲決定部 5 2、測定制御部 5 3、マスペクトル作成部 5 4、及び質量精度算出部 5 5 を備えている。制御・処理部 4 0 の実体は一般的なコンピュータであり、該コンピュータに予めインストールされた質量分析プログラム 5 0 を実行することにより各機能ブロックが具現化される。制御・処理部 4 0 にはまた、入力部 6 1 と表示部 6 2 が接続されている。化合物データベース 4 2 には、各種の化合物の名称、化学式、及び質量数と、該化合物から生成されるイオンの化学式及び質量電荷比（理論質量電荷比）の情報が保存されている。

【 0 0 2 1 】

次に、本実施例のイオントラップ型質量分析装置 1 を用いた質量分析方法について、図 2 のフローチャートを参照して説明する。本実施例の質量分析装置 1 の質量精度を求めるためのものであり、例えばイオントラップ型質量分析装置 1 の出荷時や一定期間の使用後に、イオントラップ型質量分析装置 1 の性能及び状態を確認するために行われる。

【 0 0 2 2 】

本実施例の質量分析方法では、1 乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料を用いる。まず、使用者は標準試料から生成されるイオンのうち、測定対象とする 1 種類のイオンを指定する（ステップ S 1）。本実施例では、使用者が、制御・処理部 4 0 の化合物データベース 4 2 を読み出してその中から測定する標準試料を選択し、続いて該標準試料から生成されるイオンのうちの 1 種類を選択することにより測定対象とするイオンを指定する。1 種類のイオンが指定されると、捕捉質量電荷比範囲決定部 5 2 は、指定されたイオンの質量電荷比を中心としてその上下に予め決められた質量電荷比の幅（マージン）を付与して捕捉質量電荷比範囲を決定する（ステップ S 2）。ここで付与する質量電荷比の幅（マージン）は、例えば $\pm 5 \text{ Da}$ 以下の適宜の幅とされる。マージンを $\pm 5 \text{ Da}$ 以下とすることにより、後述の測定時に測定対象イオン以外のイオンがイオントラップ 2 0 に捕捉される可能性を低くすることができる。本実施例におけるマージンは $\pm 3 \text{ Da}$ であり、使用者が適宜に変更することができるようになっている。なお、ステップ S 1 において、使用者が指定したイオンに同位体が存在する場合にはその同位体も測定対象として含めるようにしてもよく、使用者が指定したイオンのみ（その同位体を含まない）を測定対象とするようにしてもよい。同位体を含めるか否かについては、使用者が都度、変更することができる。

【 0 0 2 3 】

本実施例では、使用者が化合物データベース 4 2 に保存されている標準試料の情報を読み出し、該標準試料から生成されるイオンを選択することにより測定対象のイオンを指定する構成としているが、その他、使用者が測定対象とするイオンの質量電荷比の値を入力してイオンを指定したり、測定対象とするイオンの化学式を入力することによりイオンを指定したりする等、質量電荷比を特定可能な方法である限りにおいて様々な方法で測定対象のイオンを指定することができる。

【 0 0 2 4 】

その後、使用者が入力部 6 1 を通じた所定の操作により測定開始を指示すると、測定制御部 5 3 は、予め使用者によって用意された試料（標準試料） 1 2 を試料ステージ 1 1 に導入する（ステップ S 3）。続いて、測定制御部 5 3 は、レーザ光源 1 3 を動作させて試料 1 2 にレーザ光を照射し、試料 1 2 からイオンを生成する（ステップ S 4）。このとき、レーザ光の照射位置は、予め設定された初期位置とされる。レーザ光の照射によって試料 1 2 から生成されたイオンは、アパーチャ 1 7 及びイオンレンズ 1 8 により輸送され、入口側エンドキャップ電極 2 2 に形成されたイオン導入口 2 5 からイオントラップ 2 0 の内部に導入される。

【 0 0 2 5 】

測定制御部 5 3 は、レーザ光源 1 3 を動作させるのと並行して電圧印加部 2 7 を動作させ

10

20

30

40

50

、イオントラップのリング電極 2 1 に高周波電圧を印加させる。このとき印加する高周波電圧の周波数及び振幅の大きさは、先に決定した捕捉質量電荷比範囲内のイオンのみがイオントラップ 2 0 内で安定に振動し、捕捉質量電荷比範囲外のイオンがイオントラップ 2 0 から排出されるような値に設定される。即ち、Mathieu方程式から得られるイオン安定領域図において、捕捉質量電荷比範囲内のイオンの安定領域内となり、それ以外のイオンの安定領域外となるような周波数及び振幅の大きさとされる。これによりイオントラップ 2 0 内に使用者により指定された測定対象のイオンが捕捉される（ステップ S 5）。

【 0 0 2 6 】

イオントラップ 2 0 内に捕捉質量電荷比範囲内のイオン（即ち測定対象のイオン）を捕捉したあと、測定制御部 5 3 は、電圧印加部 2 7 に印加する高周波電圧の振幅を少しずつ大きくしていく。これにより、イオントラップ 2 0 内で安定に振動可能な質量電荷比範囲が徐々に質量電荷比が大きくなる方向にシフトしていき、捕捉質量電荷比範囲内のイオンのうち、質量電荷比が小さいイオンから順に出口側エンドキャップ電極 2 3 に形成されたイオン排出口 2 6 からイオントラップ 2 0 の外に放出される。即ち、捕捉質量電荷比範囲内（本実施例では 6 Da の範囲内）でスキャン測定が実行される（ステップ S 6）。イオントラップ 2 0 から放出されたイオンは、イオン検出器 3 0 のコンバージョンダイノード 3 1 に入射し、該コンバージョンダイノード 3 1 でイオンが電子に変換されたあと二次電子増倍管 3 2 で増幅され検出される。イオン検出器 3 0 からの出力信号は順次、制御・処理部 4 0 の記憶部 4 1 に保存される。

【 0 0 2 7 】

捕捉質量電荷比範囲内のスキャン測定を完了すると、マススペクトル作成部 5 4 は記憶部 4 1 に保存されたイオン検出器 3 0 からの出力信号のデータを読み出してマススペクトルを作成する（ステップ S 7）。

【 0 0 2 8 】

マススペクトルが作成されると、質量精度算出部 5 5 は、マススペクトルに存在するピークを検出し、そのピークトップに対応する質量電荷比を求める。具体的には、当該ピークトップに対応する時点でイオントラップ 2 0 に印加されていた高周波電圧の周波数と振幅の大きさから、該高周波電圧の印加時に安定領域外となるイオンの質量電荷比を求める。そして、ピークトップに対応する質量電荷比の値と、化合物データベース 4 2 に登録されている標準試料由来のイオン（使用者により指定された 1 種類のイオン）の質量電荷比（理論質量電荷比）の差を求める。そして、その差を理論質量電荷比で除す等の方法により質量精度を算出する（ステップ S 8）。

【 0 0 2 9 】

上記ステップ S 4 ～ S 8 では、試料 1 2 の初期位置にレーザ光を照射して標準試料からイオンを生成し、生成されたイオンのうち使用者により指定された 1 種類のイオンのみをイオントラップ 2 0 に捕捉してスキャン測定を行うことによりマススペクトルを取得して質量精度を求めた。即ち、上記の説明では試料 1 2 の 1 点についてスキャン測定を行う手順を説明したが、試料 1 2 の複数の異なる位置にレーザ光を照射し、各位置について上記同様にマススペクトルを取得して、それら複数のマススペクトルデータを積算したり平均したりして得たマススペクトルから質量精度を求めることが好ましい。また、複数のマススペクトルデータを積算したり平均したりして得たマススペクトルから質量分解能を求めるようにしてもよい。

【 0 0 3 0 】

本実施例のように MALDI イオン源 1 0 を備えた質量分析装置には、多くの場合、ラスタ測定と呼ばれる機能が搭載されている。ラスタ測定では、試料 1 2 の表面の所定の範囲内に複数の測定点を設定し、各測定点について予め決められた回数のレーザ照射を行ってマススペクトルデータを取得する。そして、取得したマススペクトルデータを全て積算することにより最終的なマススペクトルデータを得る。このような方法を採用することにより、試料 1 2 の表面の位置による測定のばらつき等の影響を排除し再現性の高いデータを得ることができる。

10

20

30

40

50

【0031】

以上、説明したように、本実施例では、測定に先立ち、1乃至複数種類の既知の質量電荷比を有するイオンを生成する標準試料について、測定対象とする1種類のイオンを指定しておく。そして、MALDIイオン源10に標準試料を導入してイオンを生成し、該生成したイオンのうち指定された1種類のイオンのみをイオントラップ20に捕捉して他の種類のイオンはイオントラップ20から排出する。続いて、イオントラップ20に捕捉した1種類のイオンについてスキャン測定を行う。

【0032】

本実施例では、標準試料から生成されるイオンを全てイオントラップ20に捕捉するのではなく、予め指定した1種類のイオンのみをイオントラップ20に捕捉してスキャン測定を行うため、該1種類のイオン以外の種類のイオンの空間電荷効果による質量ドリフトの影響が排除される。そのため、マスペクトルに現れるマスピークの位置に対応する質量電荷比と、使用者が指定した1種類のイオンの理論質量電荷比の差から、質量分析装置自体の性能を示す質量精度を正しく求めることができる。

10

【実施例】

【0033】

次に、上記実施例の質量分析装置及び方法の効果を確認するために行った測定の結果を説明する。

【0034】

ここでは、Bradykinin, Ang II, Ang I, Glufib, Renin, ACTH1-17, ACTH18-39, GLP1, ACTH7-38, GIPの10種類のイオンを生成する物質の混合物を試料とし、CHCA(α -cyano hydroxyl cinamic acid)をマトリックスとして上述の構成を有するイオントラップ型質量分析装置を用いて測定を行った。実施例の測定では、Ang II (理論質量電荷比: 1046.5423)、ACTH 18-39 (理論質量電荷比: 2465.1989)をそれぞれ測定対象のイオンとして個別に指定し、各イオンの質量電荷比を中心として ± 3 Daを捕捉質量電荷比範囲としてスキャン測定を行った。一方、比較例の測定(従来)では質量電荷比範囲500-4000のイオンを全てイオントラップ内に捕捉し、その質量電荷比範囲全体にわたるフルスキャン測定を行った。

20

【0035】

また、上記実施例及び比較例の測定を強弱2種類のレーザ光を照射することにより行った。また、実施例、比較例のそれぞれにおいて、1点につき4shotのレーザ光を照射する測定を、試料の表面に設定した25点(5点 $\times$ 5点)で行い計100shot分の測定データを積算するラスタ測定を10回ずつ行った。

30

【0036】

図3に強度を高くしたレーザ光の照射により取得したマスペクトルのAng IIに対応するマスピークを示す。図3(a)は従来、図3(b)は実施例の方法により取得した10測定分のマスペクトルを重ね描きしたものである。また、それぞれにピークトップ近傍の拡大図を示す。図3(a)と図3(b)の比較から分かるように、実施例の方法では従来のものに比べてピークトップの位置のばらつきが小さいことがわかる。

【0037】

図4に強度を高くしたレーザ光の照射により取得したマスペクトルのACTH18-39に対応するマスピークを示す。図4(a)は従来、図4(b)は実施例の方法により取得した10測定分のマスペクトルを重ね描きしたものである。図4では第1同位体(理論質量電荷比: 2465.1989)と第2同位体(理論質量電荷比: 2466.1989)のそれぞれのピークトップ近傍の拡大図を示す。図4(a)と図4(b)の比較からも、実施例では従来に比べてピークトップの位置(質量電荷比)のばらつきが小さいことがわかる。

40

【0038】

図5は、上記測定により得られた結果をまとめたものである。図5(a)は低強度のレーザ光を照射した測定の結果をまとめたもの、図5(b)は高強度のレーザ光を照射した測定の結果をまとめたものである。10回の測定により取得したマスペクトルデータから、マスピー

50

クのピークトップに対応する質量電荷比の平均、質量電荷比の最大と最小の差、その差を理論質量電荷比で除した値 (ppm)、及び標準偏差 σ を求めた。これらの値のいずれから
も、実施例の方が従来よりも質量ずれのばらつきも小さいことが分かる。従来の測定方法
では、質量ずれが実施例に比べて1.1～2.1倍大きくなっている。なお、今回の測定では従
来法によって取得した質量較正用のスペクトルを用いて質量較正を行ったため、平均値の
理論値に対するずれ量に関しては、空間電荷効果の影響の度合いによって、Ang IIのよう
に従来法の方が理論値に近くなる場合やACTH18-39のように実施例の方が理論値に近く
なる場合が発生している。質量較正用のスペクトルも実施例の方法により取得すれば、一
様に実施例の方が理論値に近くなることが期待される。

【0039】

10

図6に示すように、実施例と従来のいずれにおいても、試料に照射するレーザー光の強度が
大きいほど質量電荷比が大きくなる方向に変動していることが分かる。MALDIイオン源
ではレーザー強度が大きい方が発生するイオン量が増えるため、空間電荷効果がより大きくな
り、質量電荷比が大きくなる方向により大きくずれたものと考えられる。ただし、平均質
量電荷比の値のずれは3種類のイオンのピークの全てについて、従来よりも実施例の方が
小さくなっている。これは、実施例の質量分析装置及び方法を用いることにより従来に比
べて空間電荷効果の影響が低減されており、イオントラップ型質量分析装置本来の性能を
より正確に反映した結果が得られていることを示している。

【0040】

20

特に、ラスタ測定では、複数回の測定データを積算してマスペクトルを作成するため
、従来のように各回の測定データのばらつきが大きいとマスペクトルのピーク幅が広くな
り質量精度だけでなく質量分解能も悪くなってしまう。これに対し、本実施例では、各
回の測定データのばらつきが小さいため、質量精度と質量分解能の両方について、イオン
トラップ質量分析装置1の性能を正しく評価することができる。

【0041】

上記実施例は一例であって、本発明の趣旨に沿って適宜に変更することができる。上記実
施例ではMALDIイオン源を用いたが、ESI源、APCI源、LDI源等、他のイオン源を備えた
質量分析装置においても上記実施例と同様に構成することができる。また、上記実施例で
はコンバージョンダイノードと二次電子増倍管からなるイオン検出器によりイオンを検出
したが、他の種類のイオン検出器を用いてもよい。

30

【符号の説明】

【0042】

1 ... イオントラップ型質量分析装置

10 ... MALDIイオン源

11 ... 試料ステージ

12 ... 試料

13 ... レーザ光源

14、15 ... 反射鏡

16 ... CCDカメラ

17 ... アパーチャ

40

18 ... イオンレンズ

20 ... イオントラップ

21 ... リング電極

22 ... 入口側エンドキャップ電極

23 ... 出口側エンドキャップ電極

25 ... イオン導入口

26 ... イオン排出口

27 ... 電圧印加部

30 ... イオン検出器

31 ... コンバージョンダイノード

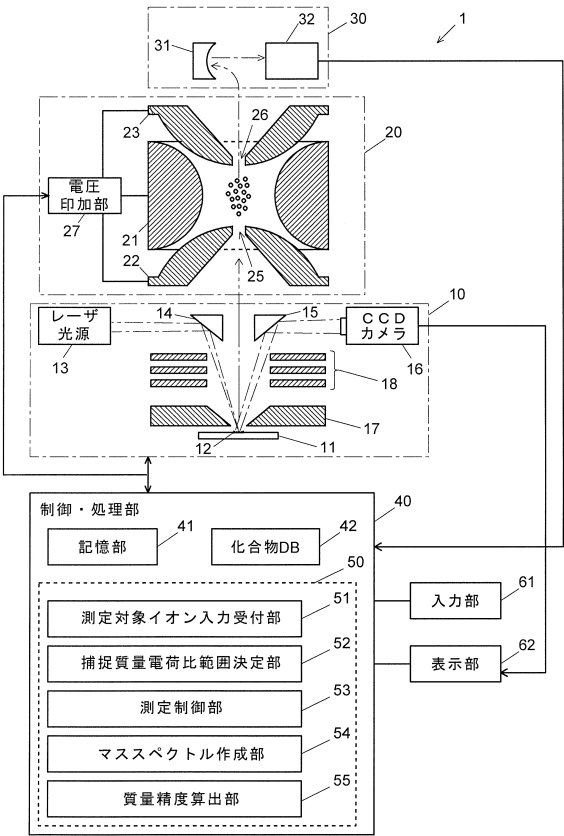
50

- 3 2 ... 二次電子増倍管
- 4 0 ... 制御・処理部
- 4 1 ... 記憶部
- 4 2 ... 化合物データベース
- 5 0 ... 質量分析プログラム
- 5 1 ... 測定対象イオン入力受付部
- 5 2 ... 捕捉質量電荷比範囲決定部
- 5 3 ... 測定制御部
- 5 4 ... マススペクトル作成部
- 5 5 ... 質量精度算出部
- 6 1 ... 入力部
- 6 2 ... 表示部

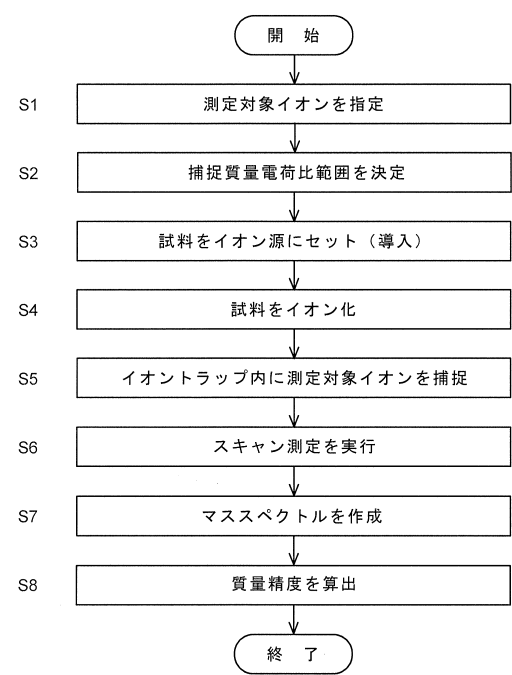
10

【図面】

【図 1】



【図 2】



20

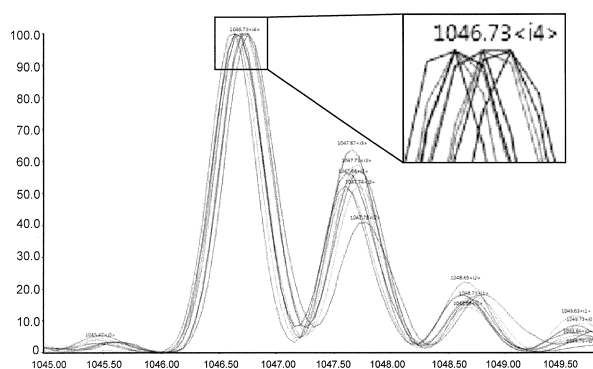
30

40

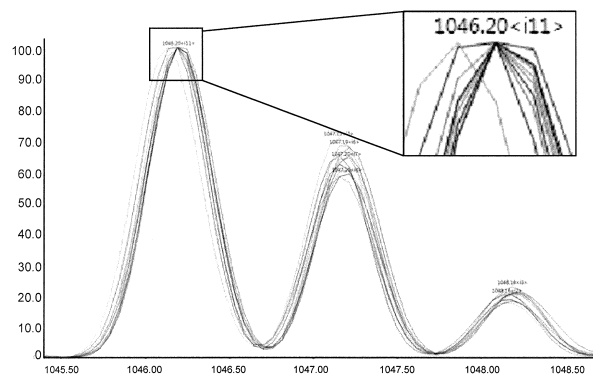
50

【图 3】

(a) 従来



(b) 实施例



【圖 5】

(a) レーザ高強度：弱

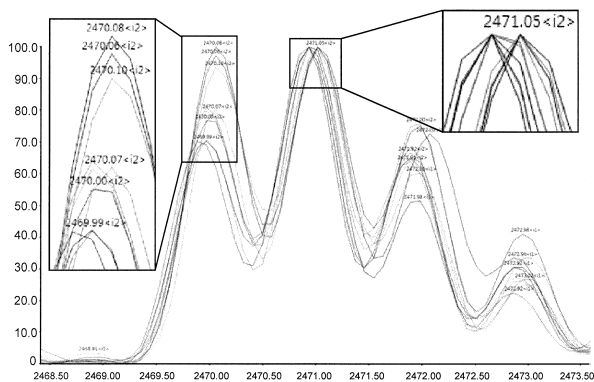
レーザ光強度：弱	Ang II		ACTH18-39(第1同位体)		ACTH18-39(第2同位体)	
	理論m/z: 1046.5423		理論m/z: 2465.1989		理論m/z: 2466.1989	
	従来	実施例	従来	実施例	従来	実施例
平均m/z	1046.4863	1046.1268	2469.8017	2469.6448	2470.7857	2470.6807
最大－最小	0.1217	0.0829	0.1428	0.1269	0.1521	0.1133
(最大－最小)／理論m/z	116ppm	79ppm	58ppm	51ppm	62ppm	46ppm
標準偏差σ	0.037	0.025	0.044	0.032	0.046	0.030
ppm比(従来／実施例)	1.5		1.1		1.3	
標準偏差比(従来／実施例)	1.5		1.4		1.5	

(b) レーザ高強度：強

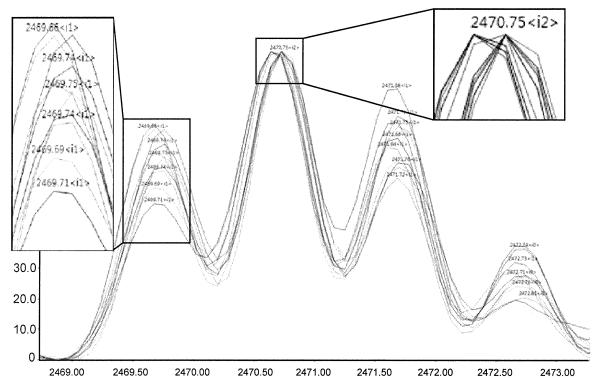
レーザ光強度・強	Ang II		ACTH18-39(第1同位体)		ACTH18-39(第2同位体)	
	理論m/z: 1046.5423		理論m/z: 2465.1989		理論m/z: 2466.1989	
	従来	実施例	従来	実施例	従来	実施例
平均m/z	1046.6936	1046.1853	2470.0224	2469.7171	2471.0035	2470.7167
最大-最小	0.1593	0.0836	0.1594	0.0886	0.1285	0.0952
(最大-最小)/理論m/z	152ppm	80ppm	65ppm	36ppm	52ppm	39ppm
標準偏差σ	0.047	0.023	0.051	0.032	0.050	0.037
ppm比(従来/実施例)	1.9		1.8		1.3	
標準偏差比(従来/実施例)	2.1		1.6		1.4	

【圖 4】

(a) 従来



(b) 实施例



【図 6】

	Ang II		ACTH18-39(第1同位体)		ACTH18-39(第2同位体)	
	理論m/z: 1046.5423		理論m/z: 2465.1989		理論m/z: 2466.1989	
	従来	実施例	従来	実施例	従来	実施例
平均m/z(レーザ光強度: 強)	0.207	0.058	0.221	0.072	0.218	0.036
一平均m/z(レーザ光強度: 弱)						

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 0 8 3 8 0 3 (J P , A)
特開 2 0 0 6 - 1 9 6 1 9 0 (J P , A)
特開 2 0 0 6 - 0 9 2 7 5 0 (J P , A)
特開 2 0 1 0 - 2 0 5 4 6 0 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 3 7 1 7 2 (J P , A)
特開 2 0 1 5 - 1 4 6 2 8 8 (J P , A)
米国特許第 0 6 1 9 4 7 1 6 (U S , B 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
H 0 1 J 4 9 / 4 2
H 0 1 J 4 9 / 1 6
G 0 1 N 2 7 / 6 2