

(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  
2015年12月30日(30.12.2015)



(10) 国際公開番号  
WO 2015/198385 A1

- (51) 国際特許分類:  
G01N 30/46 (2006.01) G01N 30/86 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/066625
- (22) 国際出願日: 2014年6月24日(24.06.2014)
- (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: 廣岡 恵 (HIROOKA, Megumi); 〒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條下元悪王子町37番地 豊元四條烏丸ビル 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, LT, 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, 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).

[続葉有]

(54) Title: DATA PROCESSING DEVICE FOR COMPREHENSIVE TWO-DIMENSIONAL CHROMATOGRAPHY

(54) 発明の名称: 包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置

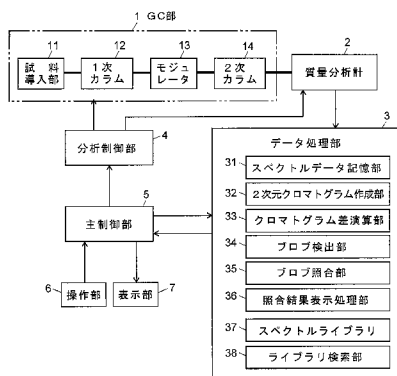


FIG. 1:  
 1 GC unit  
 2 Mass spectrometer  
 3 Data processing unit  
 4 Analysis control unit  
 5 Main control unit  
 6 Control unit  
 7 Display unit  
 11 Sample introduction unit  
 12 First dimension column  
 13 Modulator  
 14 Second dimension column  
 31 Spectrum data storage unit  
 32 Two-dimensional chromatogram creation unit  
 33 Chromatogram difference calculation unit  
 34 Blob detection unit  
 35 Blob reference unit  
 36 Comparison result display processing unit  
 37 Spectrum library  
 38 Library searching unit

(57) Abstract: In the present invention, a two-dimensional chromatogram creation unit (32) creates two-dimensional chromatograms on the basis of data obtained from two samples, and a chromatogram difference calculation unit (33) creates a two-dimensional difference chromatogram indicating the intensity difference between the two two-dimensional chromatograms. A blob detection unit (34) detects blobs on each chromatogram, and a blob comparison unit (35) compares the blobs on the difference chromatogram with the blobs on the other two chromatograms and extracts blobs found to have the same temporal position. Additionally, if blobs at the same temporal position on two chromatograms are extracted, a standard value for the intensity difference of the two blobs is calculated, and the line type of the boundary line indicating the extracted blob on a display is determined on the basis of the value. As a result, important blobs having high intensity differences on the two chromatograms being compared can be automatically selected and presented to an analyst.

(57) 要約: 2次元クロマトグラム作成部(32)は、二つの試料に対してそれぞれ得られたデータに基づいて2次元クロマトグラムを作成し、クロマトグラム差演算部(33)は、二つの2次元クロマトグラムの強度差を示す2次元差分クロマトグラムを作成する。blob検出部(34)は各クロマトグラム上でblobを検出し、blob照合部(35)は差分クロマトグラム上のblobと他の二つのクロマトグラム上のblobとをそれぞれ照合し、時間位置が同一であるとみなせるblobを抽出する。さらに、その二つのクロマトグラム上で同一時間位置にblobが抽出されている場合には、その二つのblob強度差の規格値を計算し、その値に応じて、抽出されたblobを表示上で差し示す境界線の線種を決定する。それによって、比較対象である二つのクロマトグラムで強度差が大きい重要なblobを自動的に選択し、分析者に提示することができる。

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称： 包括的 2 次元クロマトグラフ用データ処理装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、包括的 2 次元ガスクロマトグラフ (GC) や包括的 2 次元液体クロマトグラフ (LC) で収集されたデータを処理する包括的 2 次元クロマトグラフ用データ処理装置に関する。

### 背景技術

[0002] GC 分析手法の一つとして、包括的 2 次元 GC (「GC×GC」とも呼ばれる) という手法が知られている (特許文献 1、非特許文献 1 参照)。

包括的 2 次元 GC は、試料中の各種成分を 1 次元目のカラム (以下「1 次カラム」という) でまず分離し、その溶出成分をモジュレータに導入する。モジュレータは導入された成分を一定時間間隔 (通常、数秒～十数秒程度。この時間を通常「モジュレーション時間」という) 毎に捕集した後にごく狭い時間バンド幅で離脱させ、2 次元目のカラム (以下「2 次カラム」という) に導入する、という操作を繰り返す。一般に、1 次カラムでは、通常の GC と同様の又は通常の GC よりもやや緩慢な溶出が行えるような分離条件で以て成分分離が行われる。これに対し、2 次カラムとしては 1 次カラムとは異なる極性で、短く内径が小さいカラムが使用され、上記モジュレーション時間内に溶出が終了するような条件で以て成分分離が実施される。これにより、包括的 2 次元 GC では、1 次カラムで分離されずにピークが重なった複数の化合物を 2 次カラムで分離することができ、通常の GC に比べて分離性能が大幅に向上する。

[0003] また、液体クロマトグラフィ分析においても、上記包括的 2 次元 GC と同様に、分離特性が異なる 2 段のカラムを用いた包括的 2 次元 LC 或いは LC×LC と呼ばれる手法が知られている。本明細書では、包括的 2 次元 GC と包括的 2 次元 LC とを合わせて包括的 2 次元クロマトグラフと呼ぶ。

[0004] これら包括的 2 次元クロマトグラフでは、2 段のカラムを通過した試料ガ

ス又は試料溶液中の成分を検出するので、検出器から出力されるデータは1系統の時系列順のデータである。そのため、こうして得られたデータを発生順にプロットすることで、通常のGCと同様のクロマトグラム、つまりは保持時間を横軸、信号強度を縦軸にとった、図3(a)に示すような1次元クロマトグラムを作成することができる。図3(a)において、 $t_m$ はモジュレーション時間であり、この $t_m$ の時間内のクロマトグラムが2次元カラムにおける成分分離状態を反映したクロマトグラムである。

[0005] 上述したように包括的2次元クロマトグラフでは、多くの場合、2本のカラムの分離特性が相違するため、各カラムでの分離状態をそれぞれ分かり易く示すために、1次元カラムにおける保持時間と2次元カラムにおける保持時間とをそれぞれ直交する2軸とし、信号強度を等高線やカラースケール或いはグレイスケールで表した2次元クロマトグラムが作成される。図3(b)は、1次元クロマトグラムデータから2次元クロマトグラムを作成する際のデータ配列順序の説明図である。このグラフの縦軸の範囲はモジュレーション時間 $t_m$ であり、1次元クロマトグラムデータを縦軸に沿って下端(0)から上方向に順次プロットしてゆき(図3(b)中の実線の矢印)、 $t_m$ に達すると横軸に沿って右方向に移動するとともに縦軸の下端に戻り(図3(b)中の点線)、再び縦軸に沿って上方向にプロットするという操作を繰り返す。これにより、図3(c)に示すような2次元クロマトグラムを作成することができる。図3(c)では、信号強度は等高線で示されている。

[0006] 時間経過に伴ってカラムの温度を上昇させる昇温分析の場合、2次元クロマトグラムにおける横軸は沸点順を表し、縦軸は極性順を表す。そのため、分析者は、2次元クロマトグラムに基づいて各成分の性質を容易に理解することができ、試料に多数の成分が含まれている場合でも、どのような成分が含まれているのかを直感的に把握することができる。

なお、こうした2次元クロマトグラムを作成するためのデータ処理ソフトウェアとしては、米国ジーシー・イメージ(GC Image LLC)社が提供している「GC Image」がよく知られている。

[0007] 上述したように包括的2次元GCでは高い分離能が得られるため、保持時間が近い化合物を多数含むような試料の分析、典型的にはディーゼル燃料の炭化水素分析などに非常に威力を発揮する。また特に、そうした分野において、類似品の弁別、不具合等の原因物質の特定、経時変化の解析などを目的とした比較分析によく利用されている。従来の包括的2次元GC用のデータ処理ソフトウェアには、こうした比較分析を容易にするために、2次元クロマトグラム同士の比較、2次元クロマトグラム上で検出されたブロブ (blob) の数値比較、さらには多変量解析、などといった機能が搭載されている (非特許文献2、3参照)。

[0008] 上述のような比較分析では一般的に、複数の2次元クロマトグラムの比較がよく行われるが、クロマトグラム上のブロブの数が非常に多くなると、クロマトグラムの相違を見つけ出したり、注目すべきブロブや化合物を決定したり、ブロブと試料に対する他の分析結果との対応付けを判断したりするのに時間が掛かり、分析効率が低下する。従来の2次元GC用のデータ処理ソフトウェアには、こうした分析者による作業を支援するのに適切な機能は用意されていない。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0009] 特許文献1：特開2011-122822号公報

### 非特許文献

[0010] 非特許文献1：宮川、「ガスクロマトグラフィー/質量分析法の農薬残留分析への利用 (その2) -包括的二次元ガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC×GC-MS) の農薬残留分析への適用-」、日本農薬学会誌、37(1)、2012年、pp.104-111

非特許文献2：ライヘンバッハ (S. E. Reichenbach)、「コンプリヘンシブ・トウー・ディメンジョナル・ガス・クロマトグラフィー」チャプター4 データ・アクイジション、ビジュアライゼイション、アンド・アナリシス (Comprehensive two dimensional gas chromatography Chapter 4 Data Acqui

isition, Visualization, and Analysis)」、エルゼビア (Elsevier) 社、2009年、p.77-106

非特許文献3：「GC Image (GCxGC Edition) Users' Guide Comparative Analysis and Visualization」、[online]、米国GC Image LLC社、[平成26年6月9日検索]、インターネット<URL : <http://www.gcimage.com/gcxgc/usersguide/comparisons.html>>

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は上記課題に鑑みて成されたものであり、その目的とするところは、2次元クロマトグラム上で検出されるプロブの数が多い場合であっても、複数の2次元クロマトグラムを比較するうえで重要な或いは注目すべきプロブを分析者に分かり易く提示することができる包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置を提供することである。また、本発明はさらに、2次元クロマトグラム上で注目すべきプロブに対応する化合物情報を簡便な操作で以て分析者に提示することができる包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置を提供することである。

### 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は、1次カラムで成分分離した試料を所定時間毎に区切って2次カラムに導入し、該2次カラムでさらに成分分離したあとに検出器に導入して各成分を検出する包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータを処理する包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置であって、

a)比較したい二つの試料について包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータに基づいて、1次カラムにおける保持時間と2次カラムにおける保持時間とをそれぞれ軸とした2次元クロマトグラムをそれぞれ作成するクロマトグラム作成部と、

b)前記クロマトグラム作成部により作成された第1の2次元クロマトグラムと第2の2次元クロマトグラムとに対し、対応する時間位置毎に信号強度

の差分を計算して求めた2次元差分クロマトグラムを作成する差分クロマトグラム作成部と、

c)前記第1及び第2の2次元クロマトグラム並びに前記2次元差分クロマトグラムに対し、所定の基準に従ってプロブを検出するプロブ検出部と、

d)前記2次元差分クロマトグラムにおいて検出されたプロブと前記第1の2次元クロマトグラムにおいて検出されたプロブ、及び、前記2次元差分クロマトグラムにおいて検出されたプロブと前記第2の2次元クロマトグラムにおいて検出されたプロブ、をそれぞれ照合し、それぞれ同じ時間位置に存在するプロブを抽出するプロブ照合部と、

e)前記第1及び第2の2次元クロマトグラム上で、前記プロブ照合部により前記2次元差分クロマトグラム上のプロブと同じ時間位置に存在するとして抽出されたプロブをそれ以外のプロブと識別可能に表示する特定プロブ明示部と、

を備えることを特徴としている。

[0013] ここで、包括的2次元クロマトグラフは、包括的2次元GC、包括的2次元LCのいずれでもよい。また、該クロマトグラフの検出器としては、質量分析計を含め、GC、LCで一般に使用される検出器を用いることができる。

[0014] 本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置では、例えば分析者により比較分析したい二つの試料が指定される。クロマトグラム作成部は、その二つの試料について包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータを取得し、それぞれ2次元クロマトグラムを作成する。差分クロマトグラム作成部は、第1、第2なる、その二つの2次元クロマトグラムにおいて、対応する時間位置毎に信号強度の差分を計算し、その信号強度の差分値の時間変化を示す2次元差分クロマトグラムを作成する。プロブ検出部は、第1、第2なる二つの2次元クロマトグラムと2次元差分クロマトグラムとに対し、所定の基準に従ってプロブ、即ち空間的なピークを検出する。

[0015] ただし、2次元差分クロマトグラムでは各時間位置におけるデータ値（信

号強度値)は負値である場合もあるから、正值方向に突出するプロブのみならず、負値方向に突出するプロブも検出する。また、2次元差分クロマトグラムに現れるプロブは二つの2次元クロマトグラムにおいて信号強度の差が大きい時間位置を示すことになり、どの程度の信号強度差を実質的な差とみなすか、或いは、どの程度の信号強度差に着目するのかは、分析目的などによって異なる。そこで、プロブ検出部は、2次元差分クロマトグラムにおいてプロブを検出する際には、その強度の絶対値が分析者により指定された閾値以上であるものをプロブとして検出するとよい。

[0016] 次に、プロブ照合部は、2次元差分クロマトグラムにおいて検出されたプロブと第1の2次元クロマトグラムにおいて検出されたプロブとを照合するとともに、2次元差分クロマトグラムにおいて検出されたプロブと第2の2次元クロマトグラムにおいて検出されたプロブとを照合し、それぞれ同じ時間位置に存在するプロブを抽出する。ここで、或る二つのプロブが同じ時間位置に存在するか否かの判定は、例えば1次元カラムにおける保持時間方向と2次元カラムにおける保持時間方向との両方向について、一方のプロブの時間位置に対して所定の時間マージンを見込んだ時間幅を定め、その時間幅に他方のプロブが入っている場合に、同じ時間位置であると判定するとよい。また、化合物情報が収録されているデータベースやライブラリから得られた所定の又は任意の化合物の保持時間に対して所定の時間マージンを見込んだ時間幅を定め、その時間幅に照合対象である二つのプロブが入っている場合に同じ時間位置であると判定してもよい。

[0017] 第1及び第2の2次元クロマトグラム上で、プロブ照合部により2次元差分クロマトグラム上のプロブと同じ時間位置に存在するとして抽出されたプロブは、二つの試料の間の信号強度差が大きい化合物に対応するプロブである。換言すれば、これは比較分析において重要な又は着目すべきプロブであるといえる。そこで、特定プロブ明示部は、第1及び第2の2次元クロマトグラムを表示画面上に表示する際に、上述したようにプロブ照合部により抽出された特定のプロブを同クロマトグラム上の他のプロブと識別可能に明示

する。具体的には例えば、特定のプロブに対し適宜の形状のマーキングをクロマトグラムに重ねて表示するとよい。

これにより、第1及び第2の2次元クロマトグラムそれぞれにおいて、比較分析に有用であるプロブを分析者に知らせることができる。

[0018] また本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置において、特定プロブ明示部は、前記2次元差分クロマトグラム上で強度値が正であるプロブと負であるプロブとを識別可能に表示する構成とするとよい。

[0019] 上述したように、2次元差分クロマトグラム上では強度値が正であるプロブと負であるプロブとが存在するが、上記構成によれば、その正負を分析者が一目で確認することができる。それによって、分析者は、そのプロブの時間位置において、第1の2次元クロマトグラムと第2の2次元クロマトグラムとでいずれの信号強度が大きいのかを直感的に把握することができる。

[0020] また本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置において、好ましくは、前記プロブ照合部は、抽出されたプロブが第1、第2の2次元クロマトグラムの同じ時間位置に存在する場合に、第1、第2の2次元クロマトグラムにおいて対応する二つのプロブの信号強度の差又はその差の比率が所定の閾値以上であるか否かを判定し、前記特定プロブ明示部は、第1及び第2の2次元クロマトグラム上で、その所定の閾値以上であるプロブとそれ以外のプロブとを識別可能に表示する構成とするとよい。具体的には例えば、マーキングの形状や色、線種などを変えることで識別可能とすればよい。

[0021] この構成によれば、第1及び第2の2次元クロマトグラムそれぞれにおいて、比較分析により一層有用であるプロブを分析者に知らせることができる。もちろん、二つのプロブの信号強度の差又はその差の比率を判定するための所定の閾値も、分析者が適宜に設定可能としておくるとよい。

[0022] また本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置であって、検出器がスキャン測定を繰り返し実行する質量分析計である包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータを処理するデータ処理装置である場

合には、

化合物情報に対応付けてマススペクトル情報が格納されているスペクトルライブラリと、

前記特定プロブ明示部により特定されたプロブが存在する時間位置に得られたスペクトルデータを取得し、該データにより作成されたマススペクトルを前記スペクトルライブラリに格納されているマススペクトルと照合することにより、前記プロブに対応する化合物情報を求めるライブラリ検索部と、を備える構成とするよ。

[0023] 即ち、この構成では、スペクトルライブラリを利用した検索によって、特定されたプロブに対応する化合物を同定することができる。スペクトルライブラリは、化合物名、組成式、構造式などの化合物情報とマススペクトル情報とが対応付けられたものであり、例えば、既存のNISTデータベース、Wileyデータベースのような一般的な化合物のマススペクトルを網羅的に収録した汎用的なデータベースを利用することもできるし、農薬用、薬物用、代謝物用など、特定分野の又は特定目的の化合物に的を絞ったライブラリを利用することもできる。また、化合物の同定に保持時間も利用することが好ましい。

### 発明の効果

[0024] 本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置によれば、比較分析のために重要な或いは注目すべきプロブを自動的に選択し、分かり易く分析者に提示することができる。それによって、包括的2次元クロマトグラフを利用した比較分析を効率よく行うことができるようになる。

### 図面の簡単な説明

[0025] [図1]本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置を備えた包括的2次元GC-MSシステムの一実施例の概略構成図。

[図2]本発明に係る包括的2次元GC-MSシステムにおける特徴的なデータ処理動作を示すフローチャート。

[図3]包括的2次元GCにより収集されるデータに基づいて作成される1次元

クロマトグラムの一例（a）、1次元クロマトグラムデータに基づき2次元クロマトグラムを作成する手順の説明図（b）、及び2次元クロマトグラムの一例を示す図（c）。

[図4]比較したい二つの試料に対する2次元クロマトグラム及びそれらから求まる2次元差分クロマトグラムの一例を示す図。

[図5]図4（c）に示した2次元差分クロマトグラムにおいてプロブ検出を実施した結果を示す図。

[図6]図4に示した2次元クロマトグラム及び2次元差分クロマトグラムに対してプロブ照合を実施した結果を示す図。

### 発明を実施するための形態

[0026] 以下、本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置を用いた包括的2次元GC-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。図1は本実施例による包括的2次元GC-MSシステムの概略構成図である。

[0027] 本実施例のシステムにおいて、GC部1は、1次元カラム12、該1次元カラム12に試料ガスを導入する試料気化室などを含む試料導入部11、1次元カラム12から溶出する成分（化合物）を一定時間（モジュレーション時間 $t_m$ ）間隔で捕集し時間的に圧縮して送り出すモジュレータ13、1次元カラム12とは異なる分離特性（典型的には異なる極性）を有する高速分離可能な2次元カラム14、を備える。2段階のカラム12、14で分離された化合物を含む試料ガスは質量分析計2に導入され、質量分析計2は試料ガス中の化合物の量（濃度）に応じた強度信号を出力する。例えば質量分析計2では、所定質量電荷比範囲のスクラン測定が繰り返し行われ、スクラン毎に得られるマススペクトルデータが出力される。

[0028] データ処理部3は、機能ブロックとして、上述したように質量分析計2から時間経過に従い順次出力されたスペクトルデータを収集して記憶するスペクトルデータ記憶部31と、スペクトルデータ記憶部31に格納されたデータに基づいて2次元クロマトグラムを作成する2次元クロマトグラム作成部

32と、二つの2次元クロマトグラムに対する2次元差分クロマトグラムを  
求めるクロマトグラム差演算部33と、2次元クロマトグラム及び2次元差  
分クロマトグラム上でプロブ（2次元的なピーク）を検出するプロブ検出部  
34と、複数のクロマトグラム上のプロブが現れる時間位置を照合するプロ  
ブ照合部35と、プロブの照合結果を含むクロマトグラムを表示する照合結  
果表示処理部36と、化合物情報に対応してマススペクトル情報が収録され  
ているスペクトルライブラリ37と、スペクトルライブラリ37を用いた検  
索を行うことにより化合物を同定するライブラリ検索部38と、を備える。

[0029] GC部1及び質量分析計2の動作は、分析制御部4により制御される。ま  
た、主制御部5には、ユーザインターフェイスとしての操作部6や表示部7  
が接続され、システム全体の制御を司る。この主制御部5、分析制御部4、  
データ処理部3は、パーソナルコンピュータをハードウェア資源とし、その  
パーソナルコンピュータに予めインストールされた専用の制御・処理ソフト  
ウェアを該コンピュータで実行することにより実現されるようにすることが  
できる。

[0030] まず、GC部1及び質量分析計2における分析動作、つまりスペクトルデ  
ータの収集動作を概略的に説明する。

GC部1において、試料導入部11は分析制御部4からの指示に応じて、  
略一定流量で送給されるキャリアガス中に分析対象である試料を導入する。  
通常、この試料には多数の化合物が含まれる。該試料に含まれる各種化合物  
は、所定の昇温プログラムに従って温調された1次カラム12を通過する間  
に分離されて時間的にずれて溶出する。この時点では全ての化合物が十分に  
分離されるとは限らず、保持時間が近い化合物は重なって溶出する。

[0031] モジュレータ13はモジュレーション時間 $t_m$ （通常、数秒～十数秒程度）  
に亘り1次カラム12から溶出してくる化合物を全て捕集し、時間圧縮して  
きわめて狭いバンド幅で2次カラム14に送り込む、という操作を繰り返す  
。したがって、1次カラム12から溶出した化合物は漏れなく2次カラム1  
4に送り込まれる。モジュレーション時間 $t_m$ 毎に送り込まれた複数の化合物

は2次元カラム14を通過する際に高い分解能で以て時間方向に分離されて溶出し、溶出した順に質量分析計2に導入される。質量分析計2では例えば、2次元カラム14から一つの化合物が溶出している時間幅よりも短いインターバル間隔でスキャン測定を行うことによって、全ての化合物を漏れなく検出することができる。

[0032] 質量分析計2による検出信号は、内蔵されたA/D変換器（図示せず）により所定のサンプリング周期でデジタルデータに変換されて出力される。こうして時間経過に伴って順次得られるスペクトルデータは、スペクトルデータ記憶部31に格納される。通常、一つの試料に対し包括的2次元GC-MS分析が実行されて得られた一連のデータは一つのデータファイルにまとめて格納される。ここでいう一連のデータとは、分析開始時点から終了時点までに繰り返し得られるスペクトルデータである。

[0033] 本実施例の包括的2次元GC-MSシステムは、二つの試料に対して上述したようにそれぞれ得られたデータを比較する、比較分析を実施する際のデータ処理に特徴がある。このデータ処理の一例について、図2、図4～図6を参照して詳述する。図2はデータ処理動作を示すフローチャート、図4は比較したい二つの試料に対する2次元クロマトグラム及びそれらから求まる2次元差分クロマトグラムの一例を示す図、図5は図4(c)に示した2次元差分クロマトグラムにおいてプロブ検出を実施した結果を示す図、図6は図4に示した2次元クロマトグラム及び2次元差分クロマトグラムに対してプロブ照合を実施した結果を示す図である。

[0034] 比較分析に際し、分析者は操作部6から比較したい二つの試料を指定する。主制御部5を通してこの指定を受けた2次元クロマトグラム作成部32は、比較する二つの試料に対するデータファイルをスペクトルデータ記憶部31から読み出す。そして、一つのマスペクトル毎、つまりは時間位置毎に所定質量電荷比範囲に亘るイオン強度の積算値を計算し（即ち、或る一つの時点でのクロマトグラムデータ値を求め）、試料毎にそれぞれ2次元クロマトグラムを作成する（ステップS1）。2次元クロマトグラムの作成方法は

従来と同じである。いま便宜上、試料Aに対する2次元クロマトグラムをクロマトグラムa、試料Bに対する2次元クロマトグラムをクロマトグラムbとする。図4(a)はクロマトグラムaの一例、図4(b)はクロマトグラムbの一例である。

[0035] ブロブ検出部34はクロマトグラムa、bそれぞれにおいて、所定の基準に従ってブロブを検出する(ステップS2)。ブロブの検出方法も従来と同じである。

[0036] クロマトグラム差演算部33は、一方のクロマトグラムaから他方のクロマトグラムbを減算する処理を行う。即ち、2次元クロマトグラム上の1次元目保持時間方向及び2次元目保持時間方向に同一の時間位置におけるデータ値(信号強度値)の減算を行う。そして、その減算によって得られたデータ値による2次元差分クロマトグラムを作成する(ステップS3)。なお、クロマトグラムbからクロマトグラムaを減算する処理を行ってもよく、二つの2次元クロマトグラムのうちのいずれからいずれを差し引くのかは、分析者が設定できるようにしておいてもよい。

[0037] 図4(c)は図4(a)、(b)に示したクロマトグラムa、bから得られた2次元差分クロマトグラムの一例である。この減算を行う際に、従来のクロマトグラムデータ処理でも行われているスムージングなどの適宜の波形処理を同時に実施してもよい。2次元クロマトグラムとは異なり、2次元差分クロマトグラムではデータ値が正值とはならず負値となる場合がある。

[0038] ブロブ検出部34は上記2次元差分クロマトグラム上でブロブを検出する(ステップS4)。このブロブ検出においては、ブロブの頂点位置における信号強度の絶対値の閾値を予め設定しておき、ブロブの頂点位置の信号強度の絶対値がその閾値以上でない場合にはそれをブロブとして認識しないようにするとよい。このとき、上記閾値は分析者が適宜に設定できるようにしておくことよい。これによって、実質的に比較分析に有用でない、高さの低いブロブを排除することができる。図5は図4(c)に示した2次元差分クロマトグラムに対しブロブ検出を行った結果を示すクロマトグラムである。図中

、矩形状の境界線で囲まれるプロブが、検出されたプロブである。

また、2次元差分クロマトグラムでは、プロブの頂点の信号強度が正值である場合と負値である場合とがあり、それらを視覚上識別容易にしておくことが望ましい。そこで、図5で、頂部の信号強度が負値であるプロブを白色で表示し、頂部の信号強度が正值であるプロブを黒色又はグレイで示している。

[0039] 次に、プロブ照合部35は、2次元差分クロマトグラム上で検出されたプロブとクロマトグラムaで検出されたプロブとの時間位置の照合、及び、2次元差分クロマトグラム上で検出されたプロブとクロマトグラムaで検出されたプロブとの時間位置の照合を行い、対応するプロブを抽出する（ステップS5）。具体的には例えば、2次元差分クロマトグラム上で検出されたプロブの頂部の時間位置を中心として、その前後に所定のマージンを見込んだ時間幅を設定し、その時間幅にクロマトグラムaで検出されたプロブ又はクロマトグラムbで検出されたプロブが存在した場合には、その2次元差分クロマトグラム上のプロブとクロマトグラムa又はb上のプロブとが対応しているものと判断する。2次元差分クロマトグラム上で検出された一つのプロブに対し、クロマトグラムa、bの両方において対応するプロブがいずれも存在する場合もあれば、クロマトグラムa、bのいずれか一方においてのみ対応するプロブが存在する場合もある。

[0040] 次に、プロブ照合部35は、クロマトグラムa、bの両方において対応するプロブがいずれも存在した場合に、クロマトグラムa上で検出されたプロブの強度とクロマトグラムb上で検出されたプロブの強度との差の強度比を計算する。即ち、クロマトグラムa上の或るプロブの強度をI(A)、クロマトグラムb上で対応するプロブの強度をI(B)としたとき、強度差比 $\alpha$ を次式で定義する。

$$\alpha[\%]=\{I(A)-I(B)\}/I(A)\times 100$$

強度差比 $\alpha$ は、異なるプロブの強度差の比較が可能であるように強度差を規格化したものとみることができる。

[0041] クロマトグラム a、bの両方において対応する全てのプロブについて強度差比 $\alpha$ を計算したならば、この強度差比 $\alpha$ に応じて後述するプロブ境界線の線種を決定する(ステップS6)。ここでは、予め分析者により設定された強度の閾値がR[%]であるとする、次の(i)、(ii)、(iii)、(iv)のいずれかであるかを判定し、線種を定める。

(i) 強度差比 $\alpha$ が正値であって $|\alpha| \geq R$ である場合には、クロマトグラム a 上のプロブの境界線を太い実線、クロマトグラム b 上のプロブの境界線を細い実線と定める。

(ii) 強度差比 $\alpha$ が正値であって $|\alpha| < R$ である場合には、クロマトグラム a 上のプロブの境界線を太い破線、クロマトグラム b 上のプロブの境界線を細い破線と定める。

(iii) 強度差比 $\alpha$ が負値であって $|\alpha| \geq R$ である場合には、クロマトグラム b 上のプロブの境界線を太い実線、クロマトグラム a 上のプロブの境界線を細い実線と定める。

(iv) 強度差比 $\alpha$ が負値であって $|\alpha| < R$ である場合には、クロマトグラム b 上のプロブの境界線を太い破線、クロマトグラム a 上のプロブの境界線を細い破線と定める。

もちろん、2次元差分クロマトグラム上のプロブに対応するプロブが、クロマトグラム a とクロマトグラム b とのいずれか一方にしか存在しない場合には、境界線は定められない。

[0042] 照合結果表示処理部36は、ステップS5において抽出された、クロマトグラム a、クロマトグラム b 上のプロブについて、ステップS6において定められた線種で以て、プロブを囲む矩形形状の境界線を描出したクロマトグラムを表示部7の画面上に表示する(ステップS7)。これによって、例えば図6(a)、(b)に示すクロマトグラムが表示される。これらクロマトグラムから、プロブの強度差比が閾値以上であるプロブ、つまりは比較分析において重要であると考えられるプロブの位置が一目で分かる。また、2次元差分クロマトグラムについては、ステップS5において抽出された全てのブ

プロブについて、同じ線種の境界線を描出したクロマトグラムを表示部7の画面上に表示する。これによって、例えば図6(c)に示すクロマトグラムが表示される。

[0043] 本実施例の包括的2次元GC-MSシステムでは、以上のような処理によって、分析者に対して比較分析に重要であるプロブを提示することができる。これに加え、次のようにして、強度差比が大きいと判断したプロブに対応する化合物の情報を分析者に提供することもできる。

[0044] 即ち、上記のようなクロマトグラムが表示されたあとに、分析者が操作部6で所定の操作を行うと（或いは事前に適宜の設定を行っておくと）、ライブラリ検索部38がクロマトグラムa又はクロマトグラムbのいずれか又は両方において抽出されているプロブについて、頂部の時間位置の情報を取得する。そして、スペクトルデータ記憶部32からその時間位置に得られたマススペクトルデータを読み出しマススペクトルを作成する。そのあと、そのマススペクトルのスペクトルパターンをスペクトルライブラリ37に収録されているマススペクトルのスペクトルパターンと照合し、類似性の高いマススペクトルを持つ化合物を探索する。

[0045] 上記探索によって確実性の高い一つの化合物がヒットする場合には、その化合物を検索結果として取得する。また、複数の化合物がヒットし、一つの化合物に絞り込めない場合には、その複数の化合物候補を確からしさを示すスコアとともに検索結果として取得する。そうして取得した化合物名などの情報を、クロマトグラム上に重ねて表示したり、クロマトグラムとは別のテーブルなどに表示したりすることで、分析者に提示する。これにより、分析者は比較分析において強度差がある化合物が何であるのかを知ることができるし、また、クロマトグラムa上のプロブに対応して求めた化合物とクロマトグラムb上のプロブに対応して求めた化合物とが同一であるか否かを確認することで、プロブの照合が適切かどうかを確認することもできる。

[0046] なお、スペクトルライブラリ37に化合物情報として保持時間が収録されている場合には、この保持時間も化合物の同定に利用することができる。即

ち、プロブが出現する時間位置が或る化合物Xの保持時間に該当し、且つその時間位置におけるマススペクトルがその化合物Xのマススペクトルのスペクトルパターンと高い一致性を示す場合に、そのプロブに対応する化合物が化合物Xであると同定するとよい。

[0047] また、上記実施例は本発明の一例にすぎず、本発明の趣旨の範囲で適宜変形や修正、追加を行っ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。

[0048] 例えば、本発明に係る包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置は包括的2次元GC-MSや包括的2次元GCで得られたデータのみならず、包括的2次元LC-MSや包括的2次元LCで得られたデータの処理にも適用可能である。

### 符号の説明

- [0049] 1 … GC部
- 1 1 … 試料導入部
  - 1 2 … 1次カラム
  - 1 3 … モジュレータ
  - 1 4 … 2次カラム
  - 2 … 質量分析計
  - 3 … データ処理部
    - 3 1 … スペクトルデータ記憶部
    - 3 2 … 2次元クロマトグラム作成部
    - 3 3 … クロマトグラム差演算部
    - 3 4 … プロブ検出部
    - 3 5 … プロブ照合部
    - 3 6 … 照合結果表示処理部
    - 3 7 … スペクトルライブラリ
    - 3 8 … ライブラリ検索部
  - 4 … 分析制御部

5 …主制御部

6 …操作部

7 …表示部

## 請求の範囲

### [請求項1]

1 次カラムで成分分離した試料を所定時間毎に区切って2次カラムに導入し、該2次カラムでさらに成分分離したあとに検出器に導入して各成分を検出する包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータを処理する包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置であって、

a)比較したい二つの試料について包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータに基づいて、1次カラムにおける保持時間と2次カラムにおける保持時間とをそれぞれ軸とした2次元クロマトグラムをそれぞれ作成するクロマトグラム作成部と、

b)前記クロマトグラム作成部により作成された第1の2次元クロマトグラムと第2の2次元クロマトグラムとに対し、対応する時間位置毎に信号強度の差分を計算して求めた2次元差分クロマトグラムを作成する差分クロマトグラム作成部と、

c)前記第1及び第2の2次元クロマトグラム並びに前記2次元差分クロマトグラムに対し、所定の基準に従ってプロブを検出するプロブ検出部と、

d)前記2次元差分クロマトグラムにおいて検出されたプロブと前記第1の2次元クロマトグラムにおいて検出されたプロブ、及び、前記2次元差分クロマトグラムにおいて検出されたプロブと前記第2の2次元クロマトグラムにおいて検出されたプロブ、をそれぞれ照合し、それぞれ同じ時間位置に存在するプロブを抽出するプロブ照合部と、

e)前記第1及び第2の2次元クロマトグラム上で、前記プロブ照合部により前記2次元差分クロマトグラム上のプロブと同じ時間位置に存在するとして抽出されたプロブをそれ以外のプロブと識別可能に表示する特定プロブ明示部と、

を備えることを特徴とする包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置。

[請求項2] 請求項1に記載の包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置であって、

前記特定ブロブ明示部は、前記2次元差分クロマトグラム上で強度値が正であるブロブと負であるブロブとを識別可能に表示することを特徴とする包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置。

[請求項3] 請求項1又は2に記載の包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置であって、

前記ブロブ照合部は、抽出されたブロブが第1、第2の2次元クロマトグラムの同じ時間位置に存在する場合に、第1、第2の2次元クロマトグラムにおいて対応する二つのブロブの信号強度の差又はその差の比率が所定の閾値以上であるか否かを判定し、前記特定ブロブ明示部は、第1及び第2の2次元クロマトグラム上で、その所定の閾値以上であるブロブとそれ以外のブロブとを識別可能に表示することを特徴とする包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置。

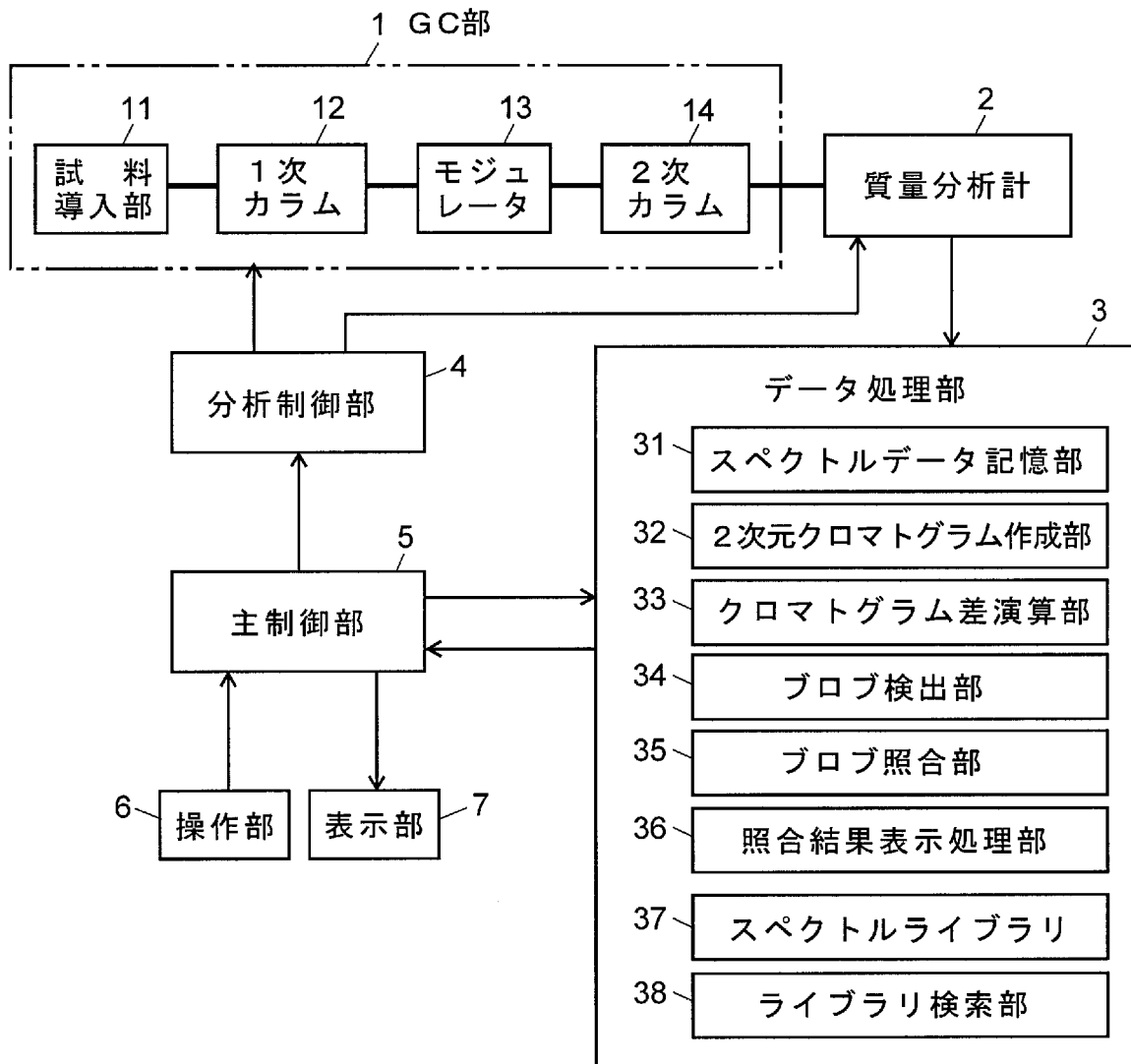
[請求項4] 請求項1～3のいずれかに記載の包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置であって、検出器がスキャン測定を繰り返し実行する質量分析計である包括的2次元クロマトグラフにより収集されたデータを処理するデータ処理装置において、

化合物情報に対応付けてマススペクトル情報が格納されているスペクトルライブラリと、

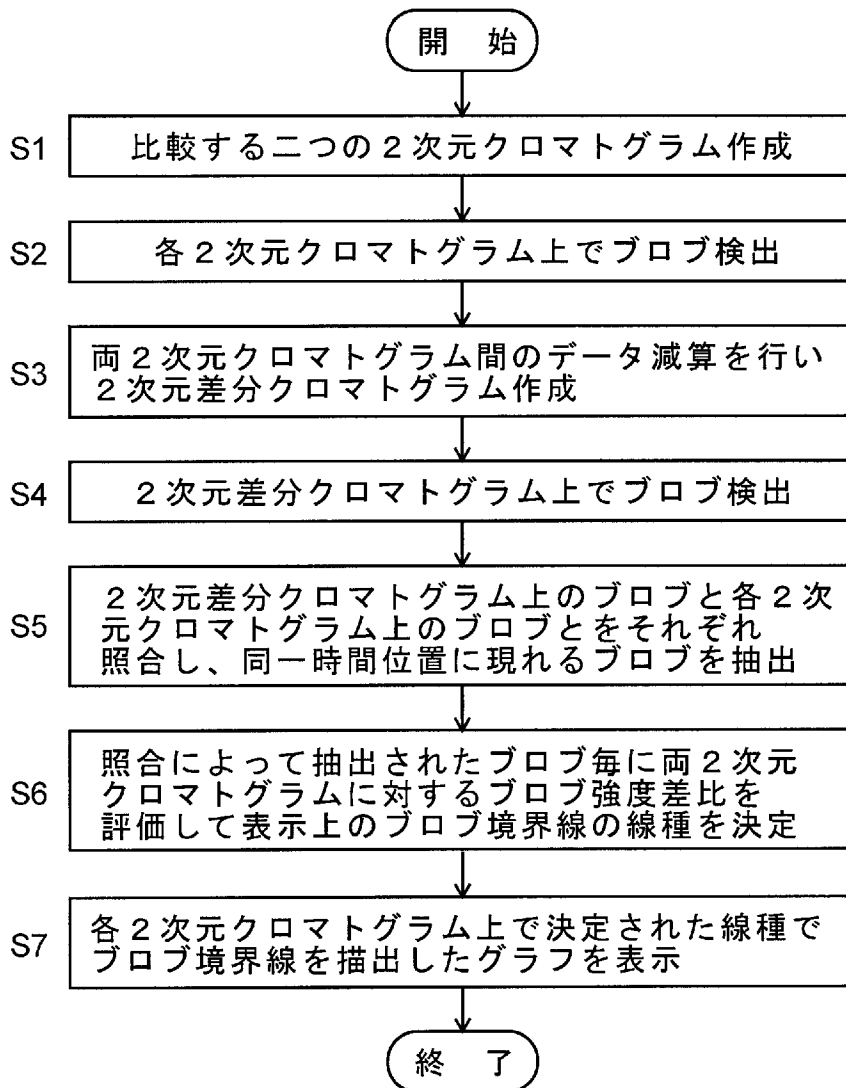
前記特定ブロブ明示部により特定されたブロブが存在する時間位置に得られたスペクトルデータを取得し、該データにより作成されたマススペクトルを前記スペクトルライブラリに格納されているマススペクトルと照合することにより、前記ブロブに対応する化合物情報を求めるライブラリ検索部と、

を備えることを特徴とする包括的2次元クロマトグラフ用データ処理装置。

[図1]

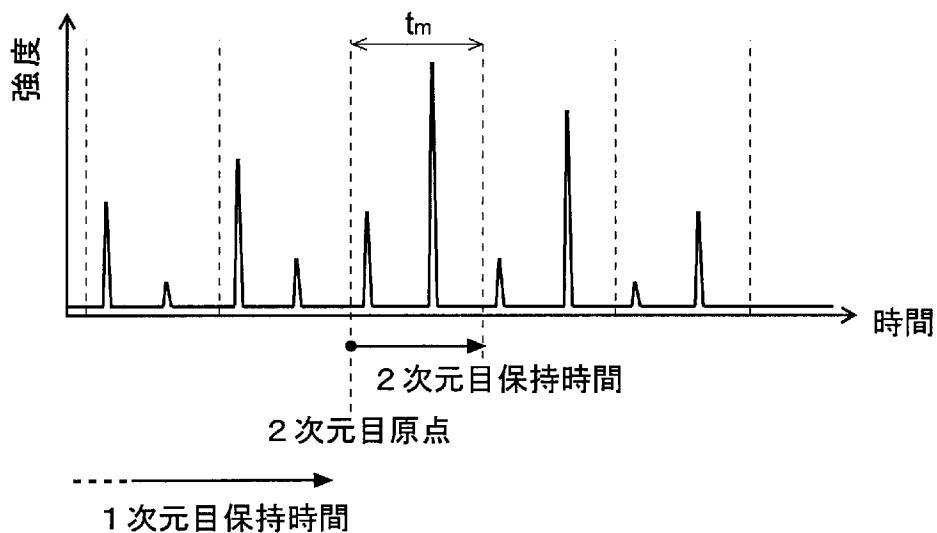


[図2]

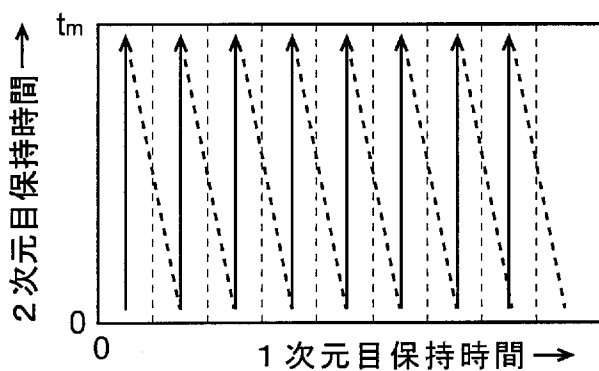


[図3]

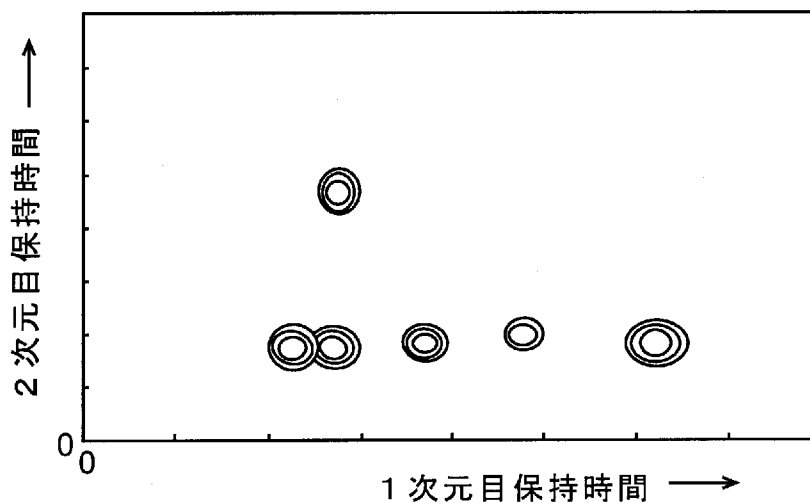
(a) 1次元クロマトグラム



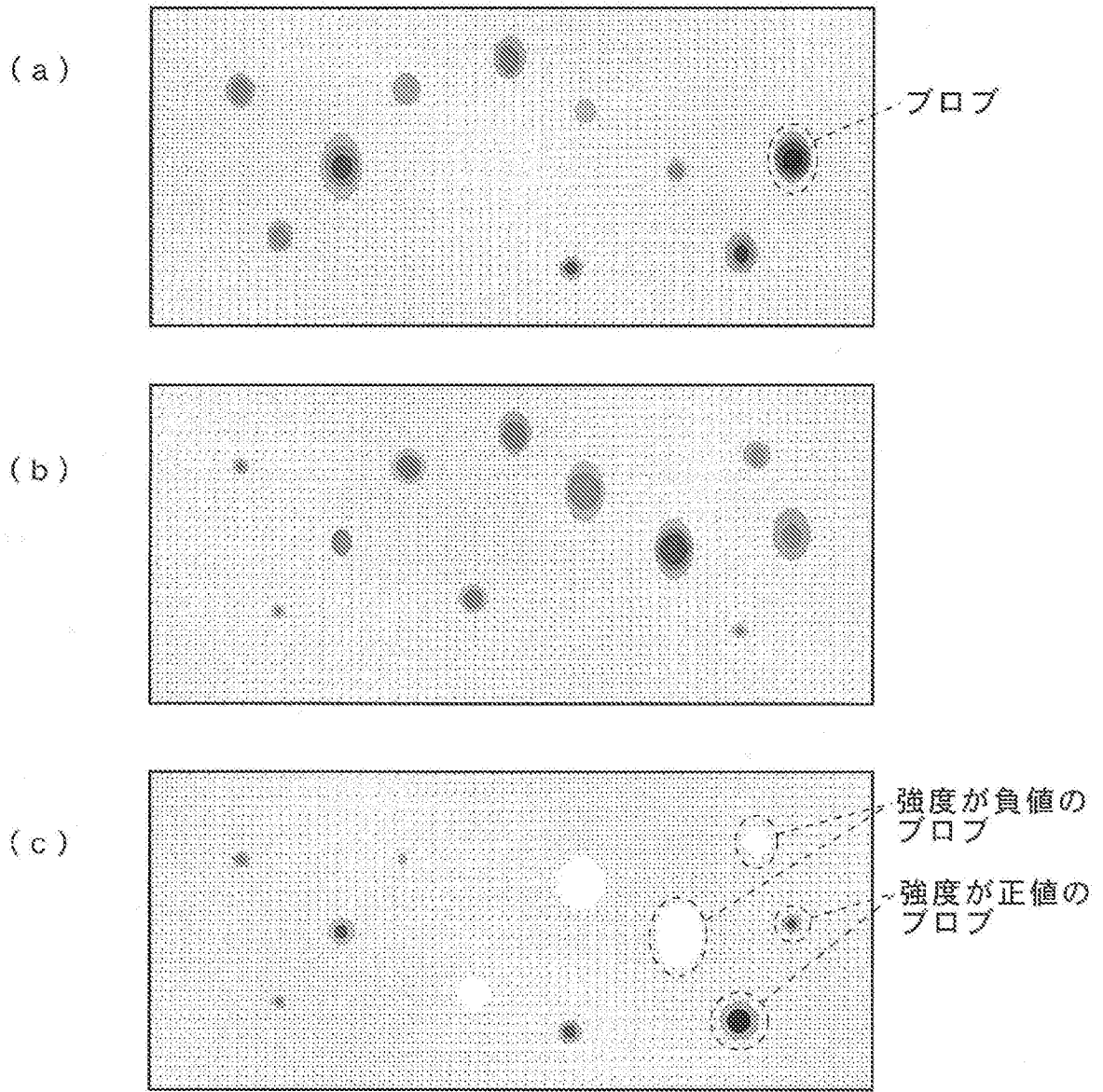
(b) 2次元クロマトグラムのデータ配列順序



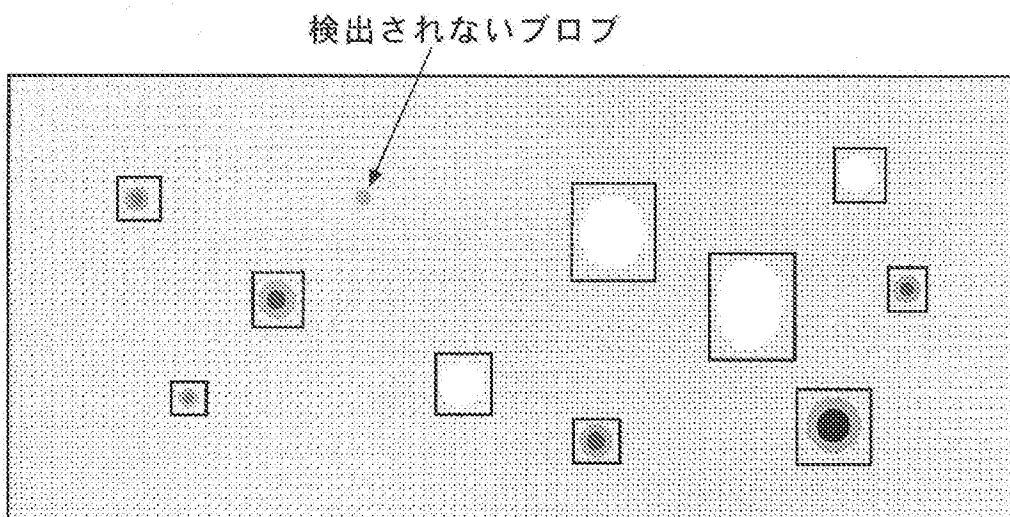
(c) 2次元クロマトグラム



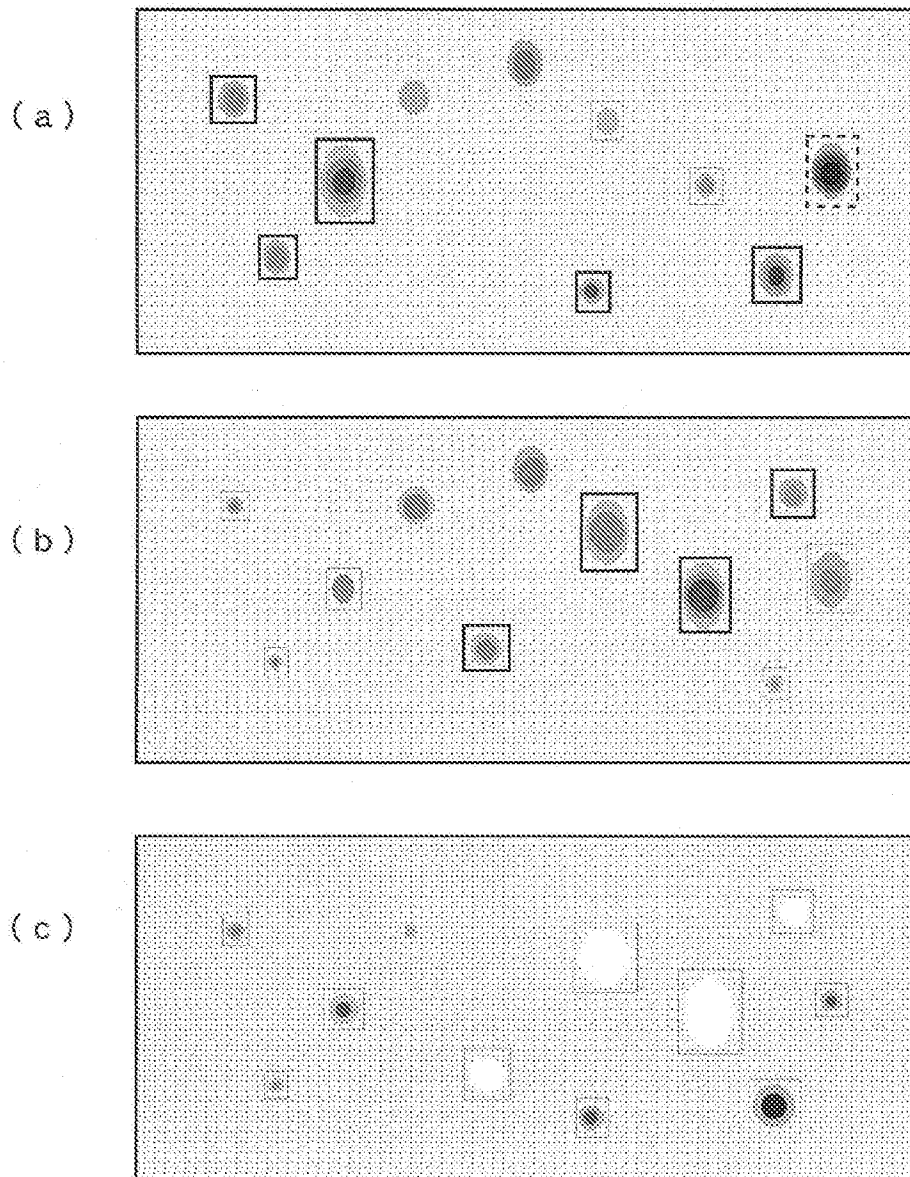
[図4]



[図5]



[図6]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2014/066625

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
G01N30/46(2006.01) i, G01N30/86(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)  
G01N30/46, G01N30/86

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/064790 A1 (Shimadzu Corp.), 01 May 2014 (01.05.2014), paragraphs [0012] to [0038]; fig. 1 to 3 (Family: none)	1-4
A	JP 2008-185586 A (IFP), 14 August 2008 (14.08.2008), paragraphs [0052] to [0070] & US 2008/0180447 A1 & EP 1953545 A1 & FR 2911962 A & CN 101236184 A	1-4
A	JP 2011-122822 A (Shimadzu Corp.), 23 June 2011 (23.06.2011), paragraphs [0023] to [0035]; fig. 1, 3(a)(b) (Family: none)	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 24 September, 2014 (24.09.14)	Date of mailing of the international search report 07 October, 2014 (07.10.14)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/066625

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/125001 A1 (Shimadzu Corp.), 29 August 2013 (29.08.2013), paragraphs [0026] to [0036] (Family: none)	1-4
A	WO 03/067250 A1 (THERMO FINNIGAN ITALIA S.P.A.), 14 August 2003 (14.08.2003), fig. 2 & US 2004/0149010 A1 & EP 1472535 A1	1-4
A	JP 2004-309250 A (Shimadzu Corp.), 04 November 2004 (04.11.2004), claims 1 to 4 (Family: none)	1-4
A	JP 2009-508107 A (Exxonmobil Research and Engineering Co.), 26 February 2009 (26.02.2009), fig. 5 to 7 & US 2007/0071650 A1 & EP 1931984 A1 & WO 2007/032840 A2 & CA 2621420 A	1-4
A	US 2009/0282897 A1 (FABRICE BERTONCINI), 19 November 2009 (19.11.2009), fig. 1 to 4B & EP 2120047 A1 & FR 2931243 A	1-4
A	JP 2002-168845 A (Sharp Corp.), 14 June 2002 (14.06.2002), paragraphs [0007] to [0037]; fig. 1 to 2 (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N30/46(2006.01)i, G01N30/86(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. G01N30/46, G01N30/86

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	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014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)

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	WO 2014/064790 A1 (株式会社島津製作所) 2014.05.01, [0012] - [0038]、[図1] - [図3] (ファミリーなし)	1-4
A	JP 2008-185586 A (イエフペ) 2008.08.14, 【0052】 - 【0070】 & US 2008/0180447 A1 & EP 1953545 A1 & FR 2911962 A & CN 101236184 A	1-4

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、一般的な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

24.09.2014

国際調査報告の発送日

07.10.2014

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 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)

東松 修太郎

2 J

3 2 0 8

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

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
A	JP 2011-122822 A (株式会社島津製作所) 2011.06.23, 【0023】 - 【0035】、【図1】、【図3】(a)(b) (ファミリーなし)	1-4
A	WO 2013/125001 A1 (株式会社島津製作所) 2013.08.29, [0026] - [0036] (ファミリーなし)	1-4
A	WO 03/067250 A1 (THERMO FINNIGAN ITALIA S.P.A.) 2003.08.14, Fig2 & US 2004/0149010 A1 & EP 1472535 A1	1-4
A	JP 2004-309250 A (株式会社島津製作所) 2004.11.04, 【請求項1】 - 【請求項4】 (ファミリーなし)	1-4
A	JP 2009-508107 A (エクソンモービル リサーチ アンド エンジ ニアリング カンパニー) 2009.02.26, 【図5】 - 【図7】 & US 2007/0071650 A1 & EP 1931984 A1 & WO 2007/032840 A2 & CA 2621420 A	1-4
A	US 2009/0282897 A1 (FABRICE BERTONCINI) 2009.11.19, Fig1-Fig4B & EP 2120047 A1 & FR 2931243 A	1-4
A	JP 2002-168845 A (シャープ株式会社) 2002.06.14, 【0007】 - 【0037】、【図1】 - 【図2】 (ファミリーなし)	1-4