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

特許第4851273号
(P4851273)

(45)発行日　平成24年1月11日(2012.1.11)　(24)登録日　平成23年10月28日(2011.10.28)

(51)Int.Cl.		F I		
G01N 27/62	(2006.01)	G01N	27/62	D
H01J 49/26	(2006.01)	H01J	49/26	
G01N 27/64	(2006.01)	G01N	27/64	B
		G01N	27/62	K

請求項の数 14　(全 10 頁)

(21)出願番号　特願2006-246311 (P2006-246311)
(22)出願日　平成18年9月12日 (2006.9.12)
(65)公開番号　特開2008-70122 (P2008-70122A)
(43)公開日　平成20年3月27日 (2008.3.27)
審査請求日　平成21年3月19日 (2009.3.19)

(73)特許権者　000004271
日本電子株式会社
東京都昭島市武蔵野３丁目１番２号
(72)発明者　佐藤貴弥
東京都昭島市武蔵野三丁目１番２号　日本電子株式会社内

審査官　伊藤　裕美

最終頁に続く

(54)【発明の名称】質量分析方法および質量分析装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
質量分析装置でマススペクトルを繰り返し測定し、得られたマススペクトルを積算したスペクトルを求める質量分析方法であって、
観測されるマススペクトルを所定の回数ずつ１次積算して保存し、測定終了後、保存された該１次積算スペクトル群から１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースを作成し、該タイムトレースに基づいて２次積算に用いる１次積算スペクトルを選択し、選択された１次積算スペクトルを２次積算するようにしたことを特徴とする質量分析方法。
【請求項２】
前記スペクトルは、ＭＡＬＤＩ法によって得られたマススペクトルであることを特徴とする請求項１記載の質量分析方法。
【請求項３】
前記質量分析装置は、飛行時間型質量分析装置であることを特徴とする請求項１または２記載の質量分析方法。
【請求項４】
前記タイムトレースに含まれる１つの時間領域、または時間的に連続でない２つ以上の時間領域の１次積算スペクトルを指定することを特徴とする請求項１ないし３のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項５】
１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースに最小閾値を設定し、その最小閾

値を超えた１次積算スペクトルを選択する規則であることを特徴とする請求項１ないし４のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項６】
１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースに最大閾値を設定し、最大閾値を超えた１次積算スペクトルを排除する規則であることを特徴とする請求項１ないし５のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項７】
前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの所定ピークの強度であることを特徴とする請求項１ないし６のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項８】
前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの全域またはある所定の質量電荷比の範囲での全信号強度であることを特徴とする請求項１ないし６のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項９】
前記方法は、タイムトレースのスペクトル強度の高い順に１次積算スペクトルを順次選択して積算して行き、２次積算スペクトルのＳ／Ｎが最も良くなるように積算処理を行なう方法であることを特徴とする請求項１ないし３のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項１０】
前記方法は、２次積算スペクトルのＳ／Ｎが増加しなくなった段階で２次積算を終える方法であることを特徴とする請求項９記載の質量分析方法。
【請求項１１】
前記１次積算時、質量分析装置のドリフトを補償させるようにしたことを特徴とする請求項１ないし３のいずれか１項に記載の質量分析方法。
【請求項１２】
請求項１記載の機能を備えた質量分析装置であって、
観測されるマススペクトルを所定の回数ずつ積算して保存するとともに、該積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースを表示部に表示することを特徴とする質量分析装置。
【請求項１３】
前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの所定ピークの強度であることを特徴とする請求項１５記載の質量分析装置。
【請求項１４】
前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの全域またはある所定の質量電荷比の範囲での全信号強度であることを特徴とする請求項１５記載の質量分析装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、微量化合物の定量分析、定性一斉分析、および試料イオンの構造解析分野に用いられる質量分析方法および質量分析装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
ＭＡＬＤＩ（Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization）法は、レーザーイオン化法の一種である。使用するレーザー光波長に吸収帯を持つマトリックス（液体や結晶性化合物、金属粉など）中に試料を混合・溶解させて、サンプルプレート上に固着させ、これにレーザー照射して試料を気化あるいはイオン化させる。パルスレーザーを用いるパルスイオン化法であるため、飛行時間型質量分析装置（ＴＯＦＭＳ、Time-of-Fright Mass Spectrometer）との相性が良く、質量分析部にはＴＯＦＭＳが用いられることが多い。
【０００３】
近年では、マトリックスと試料の混合手順を省略することのできるマトリックスフリーのイオン化法も開発されている。多くの場合、サンプルプレート上の微細構造を利用して

いる。

【０００４】

一方、ＴＯＦＭＳは、一定量のエネルギーを与えてイオンを加速・飛行させ、検出器に到達するまでに要する時間からイオンの質量電荷比を求める質量分析装置である。ＴＯＦＭＳでは、イオンを一定のパルス電圧V_aで加速する。このとき、イオンの速度ｖは、エネルギー保存則から、

$$mv^2/2 = qeV_a \quad \cdots\cdots(1)$$

$$v = \sqrt{(2qeV/m)} \quad \cdots\cdots(2)$$

と表わされる（ただしｍ：イオンの質量、ｑ：イオンの電荷、ｅ：素電荷）。

【０００５】

一定距離Ｌの後に置いた検出器には、飛行時間Ｔで到達する。

【０００６】

$$T = L/v = L\sqrt{(m/2qeV)} \quad \cdots\cdots(3)$$

式（３）により、飛行時間Ｔがイオンの質量ｍによって異なることを利用して、質量を分離する装置がＴＯＦＭＳである。図１に直線型ＴＯＦＭＳの一例を示す。また、イオン源と検出器の間に反射場を置くことにより、エネルギー収束性の向上と飛行距離の延長を可能にする反射型ＴＯＦＭＳも広く利用されている。図２に反射型ＴＯＦＭＳの一例を示す。

【０００７】

また、ＴＯＦＭＳには、飛行時間測定方式に２種類ある。１つは、イオン源で生成したイオンをそのまま高パルス電圧で引き出し、飛行時間測定を行なう同軸型ＴＯＦＭＳであり、パルスイオン源と組み合わせて用いることが多い。もう１つは、イオン源で生成したイオンを数十ｅＶ程度の運動エネルギーで輸送し、その輸送軸方向と垂直方向に高パルス電圧でイオンを加速し、飛行時間測定を行なう垂直加速型ＴＯＦＭＳであり、連続的なイオン源と組み合わせて用いることが多い。

【０００８】

レーザー照射を利用するイオン化では、その両方の方式が利用可能であるが、同軸型の場合、レーザー照射と飛行時間測定は同期しており、垂直加速型の場合、レーザー照射と飛行時間測定は非同期である。

【０００９】

【特許文献１】特開平７－１７８０７０号公報。

【００１０】

【特許文献２】特開２００５－１３４１８１号公報。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

ＭＡＬＤＩ法は、現在質量分析装置に利用されているイオン化法の中でも、非常に多様な化合物のイオン化が可能である。その反面、マトリックス物質と試料を混合し、結晶化させるときに、１ｍｍφ程度の広がりを持ち、試料がその面積内に局在する場合が多い。イオン化はレーザー照射により行なわれるが、レーザー光の照射径は１００μｍで、結晶化した面積よりも十分小さいため、試料の局在を反映して、レーザーの照射位置によりイオン強度が大きく異なる問題が発生する。つまり、スペクトル強度を縦軸、データ取得時間を横軸とするグラフ（以下、タイムトレースと呼ぶ）を書くと、図３のようにスペクトル強度の強い複数の山が存在することになる。

【００１２】

通常の質量分析装置では、数百～数千回程度のマススペクトル取得を行ない、積算することでＳ／Ｎの良いマススペクトルを得ているが、レーザー照射に合わせて無作為にスペクトルの積算を行なっているため、極端にシグナル強度の低いマススペクトルも積算してしまい、総じてＳ／Ｎが悪化する場合がある。

【００１３】

本発明の目的は、上述した点に鑑み、ＭＡＬＤＩ法のような観測されるスペクトル強度に時間的なムラのあるイオン化法においても、積算によってマススペクトルのＳ／Ｎが低下しない質量分析方法および質量分析装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【００１４】

この目的を達成するため、本発明にかかる質量分析方法は、
質量分析装置でマススペクトルを繰り返し測定し、得られたマススペクトルを積算したスペクトルを求める質量分析方法であって、
観測されるマススペクトルを所定の回数ずつ１次積算して保存し、測定終了後、保存された該１次積算スペクトル群から１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースを作成し、該タイムトレースに基づいて２次積算に用いる１次積算スペクトルを選択し、選択された１次積算スペクトルを２次積算するようにしたことを特徴としている。

【００１５】

また、前記スペクトルは、ＭＡＬＤＩ法によって得られたマススペクトルであることを特徴としている。

【００１６】

また、前記質量分析装置は、飛行時間型質量分析装置であることを特徴としている。

【００１７】

また、前記タイムトレースに含まれる１つの時間領域、または時間的に連続でない２つ以上の時間領域の１次積算スペクトルを指定することを特徴としている。

【００１８】

また、１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースに最小閾値を設定し、その最小閾値を超えた１次積算スペクトルを選択する規則であることを特徴としている。

【００１９】

また、１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースに最大閾値を設定し、最大閾値を超えた１次積算スペクトルを排除する規則であることを特徴としている。

【００２３】

また、前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの所定ピークの強度であることを特徴としている。

【００２４】

また、前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの全域またはある所定の質量電荷比の範囲での全信号強度であることを特徴としている。

【００２５】

また、前記方法は、タイムトレースのスペクトル強度の高い順に１次積算スペクトルを順次選択して積算して行き、２次積算スペクトルのＳ／Ｎが最も良くなるように積算処理を行なう方法であることを特徴としている。

【００２６】

また、前記方法は、２次積算スペクトルのＳ／Ｎが増加しなくなった段階で２次積算を終える方法であることを特徴としている。

【００２７】

また、前記１次積算時、質量分析装置のドリフトを補償させるようにしたことを特徴としている。

【００２８】

また、本発明にかかる質量分析装置は、
請求項１記載の機能を備えた質量分析装置であって、
観測されるマススペクトルを所定の回数ずつ積算して保存するとともに、該積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースを表示部に表示することを特徴としている。

【００２９】

また、前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの所定ピークの強度であることを特徴としている。

【００３０】
　また、前記スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの全域またはある所定の質量電荷比の範囲での全信号強度であることを特徴としている。
【発明の効果】
【００３１】
　本発明の質量分析方法によれば、
質量分析装置でマススペクトルを繰り返し測定し、得られたマススペクトルを積算したスペクトルを求める質量分析方法であって、
観測されるマススペクトルを所定の回数ずつ１次積算して保存し、測定終了後、保存された該１次積算スペクトル群から１次積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースを作成し、該タイムトレースに基づいて２次積算に用いる１次積算スペクトルを選択し、選択された１次積算スペクトルを２次積算するようにしたので、
ＭＡＬＤＩ法のような観測されるスペクトル強度に時間的なムラのあるイオン化法においても、積算によってマススペクトルのＳ／Ｎが低下しない質量分析方法を提供することができる。
【００３２】
　また、本発明の質量分析装置によれば、
請求項１記載の機能を備えた質量分析装置であって、
観測されるマススペクトルを所定の回数ずつ積算して保存するとともに、該積算スペクトルのスペクトル強度のタイムトレースを表示部に表示することができるので、
ＭＡＬＤＩ法のような観測されるスペクトル強度に時間的なムラのあるイオン化法においても、積算によってマススペクトルのＳ／Ｎが低下しない質量分析装置を提供することができる。
【発明を実施するための最良の形態】
【００３３】
　以下、図面を参照して、本発明の実施の形態を説明する。
【００３４】
　図４は、本発明に使用されるＴＯＦＭＳの一実施例である。図中１は、ＭＡＬＤＩイオン源である。ＭＡＬＤＩイオン源１は、真空部を介して、飛行時間型質量分析計２と接続されている。飛行時間型質量分析計２の後段には、真空部を介して検出系３が接続され、ＭＡＬＤＩイオン源１、飛行時間型質量分析計２、および検出系３は、コンピュータなどの制御系４により一体制御されている。検出系３で得られたマススペクトルデータは、コンピュータと記憶装置で構成されるデータ収集・処理系５に送られて、データ処理とデータの保存が行なわれる。
【００３５】
　このような構成において、ＭＡＬＤＩイオン源１、飛行時間型質量分析計２、および検出系３により取得されたマススペクトルは、数十スペクトル単位で積算され、１次積算スペクトルとして、データ収集・処理系５中の記憶媒体に順次保存されていく。
【００３６】
　このとき、１次積算スペクトルのスペクトル強度の経時変化をタイムトレースとしてモニターに表示しても良い。スペクトル強度は、測定されたマススペクトルの最大ピークの強度であっても良いし、全信号強度の積算値であっても良い。また、強度を指定する質量範囲は、マススペクトル全域であっても良いし、ある特定の質量電荷比の範囲であっても良い。
【００３７】
　ＭＡＬＤＩイオン源１でのレーザー照射がすべて終了し、測定が終了した後、取得・保存されている１次積算スペクトルのうち、ある程度のＳ／Ｎがあるもの１次積算スペクトルのみを選択し、選択された１次積算スペクトルを積算して２次積算スペクトルを作成する。２次積算は、測定終了後の積算作業であるため、最良の結果がえられるよう、さまざまな試行錯誤が可能である。２次積算スペクトル作成のための１次積算スペクトルの選択

法には、次の５つのモードがある。

【００３８】

１．図５に示すように、１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度が強いと認められる１つの時間領域、または時間的に連続でない２つ以上の時間領域の１次積算スペクトルを選択する第１のモード。

【００３９】

２．１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度の最小閾値を設定し、その閾値以上の領域に存在する１次積算スペクトルを選択する第２のモード。ここで、最小閾値はスペクトル強度の弱いスペクトルの排除を目的としている。

【００４０】

３．図６に示すように、１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度の最大閾値および最小閾値を設定し、その間に存在する１次積算スペクトルを選択する第３のモード。ここで、最小閾値はスペクトル強度の弱いスペクトルの排除、最大閾値は１次積算スペクトルで強度がオーバーフローしたものの排除を目的としている。

【００４１】

４．図７に示すように、上記１と３を組み合わせた第４のモード。また、上記１と２の組み合わせであっても良い。

【００４２】

５．スペクトル強度の強い順に１次積算スペクトルを自動的に順次選択して積算して行き、得られた２次積算スペクトルのＳ／Ｎが最も良くなるように積算処理を行なう第５のモード。その場合、２次積算スペクトルのＳ／Ｎを常時モニターしておき、Ｓ／Ｎが増加しなくなった段階で自動的に２次積算作業を打ち切るようにさせる。

【００４３】

図８は、このような各モードを選択し、時間領域や閾値などの条件を入力するためのグラフィック・ユーザー・インターフェイスの一実施例を示したものである。図中１１は、1次積算スペクトルのタイムトレースを表示するウインドウである。このウインドウの右横には、５つのモードを選択できるコマンドが表示されている。

【００４４】

モード１をクリックすると、ウインドウ１１に縦方向のカーソル線が表示される。このカーソル線をキーボードやマウスを使って移動させることにより、１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度が強いと認められる１つの時間領域、または時間的に連続でない１つ以上の時間領域を設定することができる。設定後、実行キー１２をクリックすると、その時間領域内で２次積算が実行される。これは、前述した第１のモードにあたる。

【００４５】

モード２をクリックすると、ウインドウ１１に横方向のカーソル線が表示される。このカーソル線をキーボードやマウスを使って移動させることにより、１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度の最小閾値を設定することができる。設定後、実行キー１２をクリックすると、その閾値以上の領域で２次積算が実行される。これは、前述した第２のモードにあたる。

【００４６】

モード３をクリックすると、ウインドウ１１に横方向のカーソル線が表示される。このカーソル線をキーボードやマウスを使って移動させることにより、１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度の最小閾値と最大閾値を設定することができる。設定後、実行キー１２をクリックすると、その閾値に挟まれた範囲内で２次積算が実行される。これは、前述した第３のモードにあたる。

【００４７】

モード４をクリックすると、ウインドウにラバーバンドのカーソル線が表示される。このカーソル線をキーボードやマウスを使って伸縮させることにより、１次積算スペクトルのタイムトレースを見ながら、スペクトル強度が強いと認められる１つの時間領域、また

は時間的に連続でない１つ以上の時間領域と、スペクトル強度の最小閾値および最大閾値を同時に設定することができる。設定後、実行キー１２をクリックすると、その時間領域内および閾値に挟まれた範囲内で２次積算が実行される。これは、前述した第４のモードにあたる。

【００４８】

モード５を選択して実行キー１２をクリックすると、スペクトル強度の強い順に１次積算スペクトルが自動的に選択されて２次積算が実行される。その際、２次積算スペクトルのＳ／Ｎの変化が常時数字で表示され、Ｓ／Ｎが増加しなくなった段階で自動的に２次積算作業が打ち切られる。これは、前述した第５のモードにあたる。なお、２次積算時のＳ／Ｎの経時変化をグラフとして積算中に表示できるように構成すれば、Ｓ／Ｎが増加したり減少したりする変化のようすを、リアルタイムでモニターすることができる。

【００４９】

ところで、ＴＯＦＭＳでは、経時的な温度変動に伴い、飛行管の飛行距離や電源電圧がドリフトし、その影響で、同じ質量電荷比を持つイオンを測定している場合でも、マスピークの質量電荷比の値がずれることがしばしば起こる。

【００５０】

図９に示すように、当然のことながら、マスピークがドリフトすると、積算時のＳ／Ｎの向上が望めないばかりでなく、マスピークがブロードになることにより、分解能の低下を招く。

【００５１】

そこで、積算時には、各スペクトルにおいてある基準となるマスピークを１つ以上選出し、そのマスピークの質量電荷比の値が所定の値になるように、質量電荷比軸を補正してから積算することが有効である。ここで言う所定の値とは、指定したマスピークがすべて既知物質であればその理論値、１つでも未知物質がある場合は、最初に取得したマススペクトルにおける質量電荷比の値とすれば良い。

【産業上の利用可能性】

【００５２】

質量分析装置に広く利用できる。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

【図１】従来の直線型飛行時間型質量分析装置の一例を示す図である。

【図２】従来の反射型飛行時間型質量分析装置の一例を示す図である。

【図３】従来のＭＡＬＤＩ－ＴＯＦＭＳ法で観測されるマススペクトル強度のタイムトレースの一例を示す図である。

【図４】本発明に使用されるＴＯＦＭＳの一実施例を示す図である。

【図５】本発明にかかる質量分析方法の一実施例を示す図である。

【図６】本発明にかかる質量分析方法の別の実施例を示す図である。

【図７】本発明にかかる質量分析方法の別の実施例を示す図である。

【図８】本発明にかかる質量分析装置に用いられるグラフィック・ユーザー・インターフェイスの一実施例を示す図である。

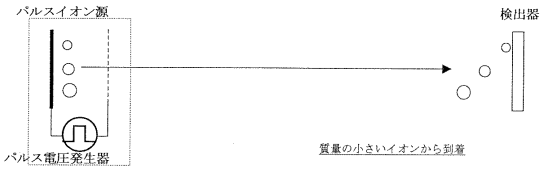
【図９】マスピークのドリフトによる影響を示す図である。

【符号の説明】

【００５４】

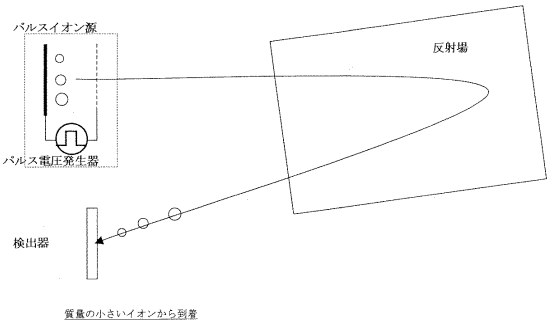
１：ＭＡＬＤＩイオン源、２：飛行時間型質量分析装置、３：検出系、４：制御系、５：データ収集・処理系、１１：ウインドウ、１２：実行キー

【図１】



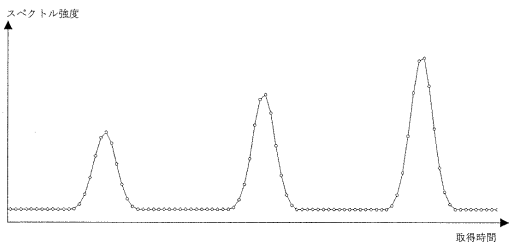
リニア型 TOFMS

【図２】



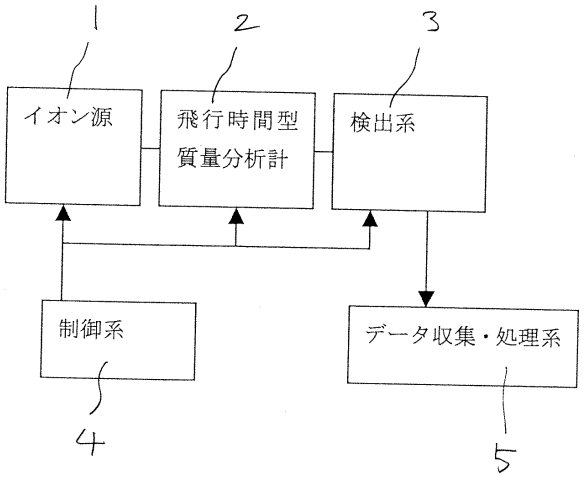
リフレクトロン型 TOFMS

【図３】

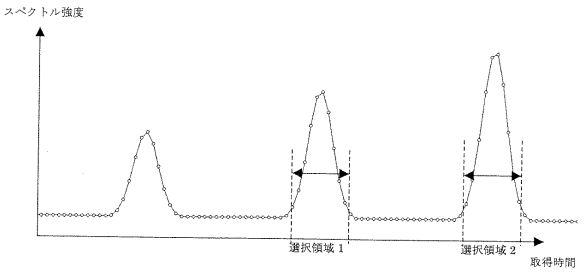


タイムトレース

【図４】

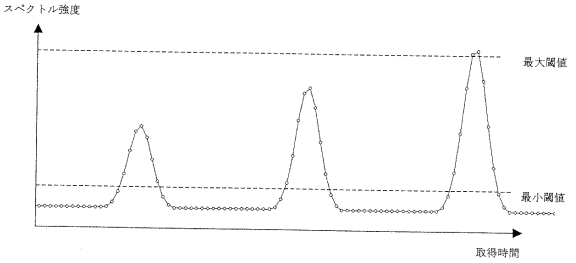


【図５】



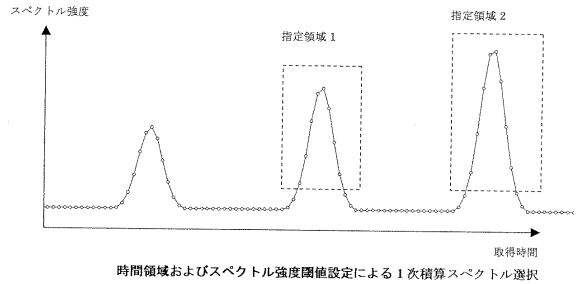
時間領域定での１次積算スペクトル選択

【図６】



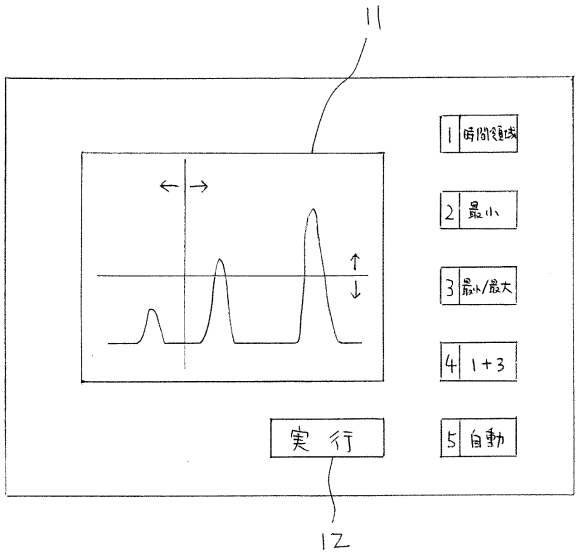
閾値設定での１次積算スペクトル選択

【図７】

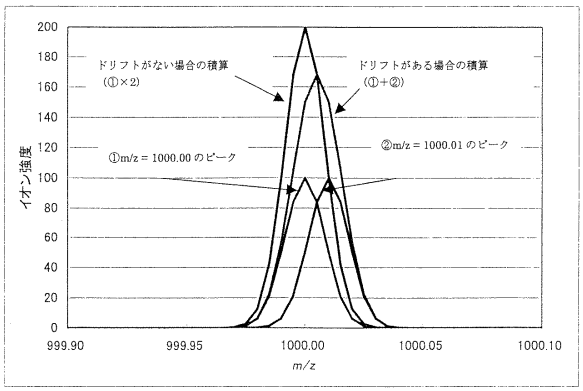


時間領域およびスペクトル強度閾値設定による１次積算スペクトル選択

【図８】



【図９】



ピークのドリフトと積算スペクトルへの影響

フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第０６６４７３４７（ＵＳ，Ｂ１）
特開平１１－２８８６８４（ＪＰ，Ａ）
特開２００６－２３６７９５（ＪＰ，Ａ）
特開２００７－２５６２５１（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－１６２１８６（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－１７８０７０（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－１３４１８１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　２７／６０－２７／７０
Ｇ０１Ｎ　２７／９２
Ｈ０１Ｊ　４９／００－４９／４８