

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5555582号
(P5555582)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月6日(2014.6.6)

(51) Int. Cl.	F 1	
HO 1 J 49/40 (2006.01)	HO 1 J 49/40	
HO 1 J 49/06 (2006.01)	HO 1 J 49/06	
HO 1 J 49/10 (2006.01)	HO 1 J 49/10	
GO 1 N 27/64 (2006.01)	GO 1 N 27/64	B
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62	K
請求項の数 10 (全 12 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-211827 (P2010-211827)
 (22) 出願日 平成22年9月22日(2010.9.22)
 (65) 公開番号 特開2012-69318 (P2012-69318A)
 (43) 公開日 平成24年4月5日(2012.4.5)
 審査請求日 平成25年1月7日(2013.1.7)

(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3丁目1番2号 日本
 電子株式会社内
 審査官 佐藤 仁美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンデム型飛行時間型質量分析法および装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料をレーザー光のパルス照射によってイオン化するイオン源と、
 生成したイオンを所定の遅延引き出し条件下において、パルス状の加速電圧によりパルスの
 的に引き出して加速する加速手段と、
 加速されたイオンを飛行させる第1の飛行時間型イオン光学系と、
 第1の飛行時間型イオン光学系で質量分離されたイオンの中から所望の質量電荷比を持つ
 イオンのみをプリカーサイオンとして選択するイオンゲートと、
 選択されたプリカーサイオンを開裂させる開裂手段と、
 該開裂手段の後段に配置され、開裂生成したプロダクトイオンを飛行させる第2の飛行時
 間型イオン光学系と、
 該第2の飛行時間型イオン光学系を通過したイオンを検出する検出器と、
 を備えたタンデム型飛行時間型質量分析装置を用いた質量分析法において、
 所望のプリカーサイオンを前記イオンゲートで選択し、開裂させてプロダクトイオンを生
 成させて測定する際に、
 予め質量電荷比の異なる複数の基準物質を用いて、該基準物質の質量電荷比に対する遅延
 引き出し条件、およびイオンゲートのオープン時間の最適値を測定して記憶させたテー
 ブルを用意しておき、
 前記所望のプリカーサイオンの質量電荷比について質量分解能が最適となるような遅延引
 き出し条件およびイオンゲートのオープン時間を前記テーブルの記憶値に基づいて求め、

10

20

求めた前記遅延引き出し条件と前記イオンゲートのオープン時間の最適値を前記タンデム型飛行時間型質量分析装置に設定して測定を行うと共に、前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、測定終了後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンのm/z値に基づいて、本来の値に合わせるように補正するようにしたことを特徴とするタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 2】

前記遅延引き出し条件は、イオンの加速電圧、あるいはレーザーが照射されてからイオンが加速されるまでの遅延時間を含むことを特徴とする請求項 1 記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 3】

前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間は、前記テーブルに記憶された点と点の間を折れ線で結んで、その間を補間することにより、所望のイオンに適した遅延条件およびイオンゲートのオープン時間を算出することを特徴とする請求項 1 または 2 記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 4】

前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間は、前記テーブルに記憶された点と点の間を多項式で近似して、その間を補間することにより、所望のイオンに適した遅延条件およびイオンゲートのオープン時間を算出することを特徴とする請求項 1 または 2 記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 5】

前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間は、前記テーブルに記憶された点と点の間を所定の範囲で区分けして、区分けされた範囲内では、その範囲に含まれるテーブルに記憶された点のデータを採用することにより、所望のイオンに適した遅延条件およびイオンゲートのオープン時間を算出することを特徴とする請求項 1 または 2 記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 6】

前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間に加えて、設定する条件として、レーザー強度、または質量分析装置の検出器電圧を含むことを特徴とする請求項 3、4、または 5 記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 7】

前記レーザー強度、または質量分析装置の検出器電圧は、プリカーサイオンの強度に連動させて設定することを特徴とする請求項 6 記載のタンデム型飛行時間型質量分析装置。

【請求項 8】

前記イオン源はMALDIイオン源であることを特徴とする請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 9】

前記第 1 の飛行時間型イオン光学系は、反射場や扇形電場を利用してプリカーサイオンの選択能を高めている飛行時間型イオン光学系であることを特徴とする請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載のタンデム型飛行時間型質量分析法。

【請求項 10】

試料をレーザー光のパルス照射によってイオン化するイオン源と、
生成したイオンを所定の遅延引き出し条件下において、パルス状の加速電圧によりパルスのに引き出して加速する加速手段と、
加速されたイオンを飛行させる第 1 の飛行時間型イオン光学系と、
第 1 の飛行時間型イオン光学系で質量分離されたイオンの中から所望の質量電荷比を持つイオンのみをプリカーサイオンとして選択するイオンゲートと、
選択されたプリカーサイオンを開裂させる開裂手段と、
該開裂手段の後段に配置され、開裂生成したプロダクトイオンを飛行させる第 2 の飛行時間型イオン光学系と、
該第 2 の飛行時間型イオン光学系を通過したイオンを検出する検出器と、

10

20

30

40

50

を備えたタンデム型飛行時間型質量分析装置において、
 予め質量電荷比の異なる複数の基準物質を用いて、該基準物質の質量電荷比に対する遅延
 引き出し条件、およびイオンゲートのオープン時間の最適値を測定して記憶させたテーブ
 ルと、
 プリカーサイオンの質量電荷比ごとに質量分解能が最適となるような遅延引き出し条件お
 よびイオンゲートのオープン時間を前記テーブルの記憶値に基づいて求める手段と、
 選択されたプリカーサイオンの質量電荷比の値に応じて、前記遅延引き出し条件と前記イ
 オンゲートのオープン時間の最適値を前記タンデム型飛行時間型質量分析装置に設定する
 手段と、
 前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、
 測定終了後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンのm/z値に基
 づいて、本来の値に合わせるように補正する補正手段と、
 を備えたことを特徴とするタンデム型飛行時間型質量分析装置。

10

【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
 用いられるタンデム型飛行時間型質量分析法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

[飛行時間型質量分析計(TOFMS)]

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、

$$m v^2 / 2 = q e V_a \dots\dots\dots (1)$$

$$v = (2 q e V / m) \dots\dots\dots (2)$$

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)。

【0003】

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。

30

【0004】

$$T = L / v = L (m / 2 q e V) \dots\dots\dots (3)$$

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。

【0005】

[らせん軌道TOFMS]

TOFMSの質量分解能は、総飛行時間を T 、ピーク幅を ΔT とすると、

$$\text{質量分解能} = T / \Delta T \dots\dots\dots (4)$$

40

で定義される。すなわち、ピーク幅 ΔT を一定にして、総飛行時間 T を延ばすことができ
 れば、質量分解能を向上させられる。しかし、従来の直線型、反射型のTOFMSでは、総飛
 行時間 T を延ばすこと、すなわち総飛行距離を延ばすことは装置の大型化に直結する。装
 置の大型化を避け、かつ高質量分解能を実現するために開発された装置が、多重周回型TO
 FMS(非特許文献1)である。この装置は、円筒電場にマツダプレートを組み合わせたト
 ロイダル電場を4個用い、8の字型の周回軌道を多重周回させることにより、総飛行時間
 T を延ばすことができる。この装置では、初期位置、初期角度、初期運動エネルギーによ
 る検出面での空間的な広がりや時間的な広がりを1次の項まで収束させることに成功して
 いる。

【0006】

50

しかし、閉軌道を多重周回するTOFMSには、「追い越し」の問題が存在する。これは閉軌道を多重周回するため、軽いイオン（速度大きい）が重いイオン（速度小さい）を追い越してしまうことにより起こる。このため、検出面に軽いイオンから順に到着するというTOFMSの基本概念が通用しなくなる。

【0007】

この問題を解決するために考案されたのが、らせん軌道型TOFMSである。らせん軌道型TOFMSは、閉軌道の始点と終点を閉軌道面に対して垂直方向にずらすことを特徴としている。これを実現するためには、イオンをはじめから斜めに入射する方法（特許文献1）や、デフレクタを用いて閉軌道の始点と終点を垂直方向にずらす方法（特許文献2）、積層トロイダル電場を用いる方法（特許文献3）がある。

10

【0008】

また、同様のコンセプトとして、追い越しの起こる多重反射型TOFMS（特許文献4）の軌道をジグザグ型にしたTOFMSも考案されている（特許文献5）。

【0009】

[MALDI法と遅延引き出し法]

TOFMSのイオン源の1つにマトリックス支援レーザー脱離/イオン化法（MALDI法）がある。以下、MALDI法とTOFMSを組み合わせた装置をMALDI-TOFMSと呼ぶ。MALDI法は、使用するレーザー光波長に吸収帯をもつマトリックス（液体や結晶性化合物、金属粉など）に試料を混合溶解させて固化し、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方法である。MALDI法に代表されるレーザーによるイオン化では、イオン生成時の初期エネルギー分布が大きくこれを時間収束させるため、遅延引き出し法がほとんどの場合で用いられる。これは、レーザー照射より数百nsec遅れてパルサー電圧を印加する方法である。遅延引き出し法の採用により、MALDI-TOFMSの性能は大幅に向上した。

20

【0010】

一般的なMALDIイオン源と遅延引き出し法の概念図を図3に示す。サンプルプレート上に、マトリックス（液体や結晶性化合物、金属粉など）に試料を混合溶解させて固化したサンプルを載せる。サンプルの状態が観察できるように、レンズ2、ミラー2、CCDカメラを配置している。レンズ1、ミラー1によりレーザーをサンプルに照射し、サンプルを気化あるいはイオン化する。生成したイオンは、中間電極1、ベース電極に印加された電圧により加速され質量分析部に導入される。

30

【0011】

次に遅延引き出し法の飛行時間測定の一連のシーケンスを図3に合わせて示す。まず、中間電極1とサンプルプレートの電位を同電位 V_s にしておく。次にレーザー発振を知らせるレーザーからの信号を受けてから、数百nsec後に中間電極1の電位 V_s を高速で電位 V_1 に変化させ、サンプルプレートと中間電極1の間に電位勾配を作り、生成したイオンを加速させる。飛行時間計測の開始時間は、パルサーの立ち上がり時間と同期させる。

【0012】

[MS/MS測定とTOF/TOF装置]

一般的な質量分析では、イオン源で生成したイオン群を質量分析部にて m/z 値ごとに分離し検出する。結果は各イオンの m/z 値および相対強度をグラフ化したマススペクトルという形で表わされ、このとき得られる情報は質量のみである。以下、この測定を後述のMS/MS測定に対し、MS測定と呼ぶ。これに対し、イオン源で生成した特定のイオンを初段のMS装置で選択し（選択されたイオンはプリカーサイオンと呼ばれる）、そのイオンを自発的または強制的に開裂させ、生成したイオン群（開裂生成したイオンはプロダクトイオンと呼ばれる）を後段のMS装置（以下、MS2）で質量分析するMS/MS測定があり、それが可能な装置をMS/MS装置と呼ぶ（図4）。

40

【0013】

MS/MS測定では、プリカーサイオンの m/z 値と複数の開裂経路で生成するプロダクトイオンの m/z 値、相対強度情報が得られるため、プリカーサイオンの構造情報を得ることができる（図5）。TOFMSを2台直列接続したMS/MS装置は、一般的にTOF/TOFと呼ばれ、主にM

50

ALDIイオン源を採用した装置に使用されている。従来のTOF/TOFは、図6に示すように、第1 TOFMSに直線型TOFMS、第2 TOFMSに反射型TOFMSが採用される。その間には、プリカーサイオンを選択するためのイオンゲートが設けられている。

【0014】

TOF/TOFの場合、イオンゲートは通常電場が印加されて、イオンが通過できない状態にあり、選択すべきプリカーサイオンが通過するときのみ、電場がOFFとなり、イオンが通過することができる。

【0015】

プリカーサイオンは、自発的に開裂する場合や、第1 TOFMSもしくは第2 TOFMSの反射場以前に配置された衝突室において強制的に開裂させられる。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】M. Toyoda, D. Okumura, M. Ishihara and I. Katakuse, J. Mass Spectrom., 2003, 38, pp. 1125-1142.

【特許文献】

【0017】

【特許文献1】特開2000-243345号公報

【特許文献2】特開2003-86129号公報

【特許文献3】特開2006-12782号公報

20

【特許文献4】英国特許第2080021号公報

【特許文献5】国際公開第2005/001878号パンフレット

【特許文献6】特開2005-302728号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

MALDI法は、遅延引き出し法の利用によりその性能を向上させた。しかし、遅延引き出し法の欠点として、イオンの m/z 値に依存して収束点の位置がわずかに異なることが上げられる。TOF/TOFの場合、第2 TOFMSの始点に収束点があるため、異なる m/z 値ではその位置でのイオンの位置分布が異なる。例えば、ある m/z 値のイオン群を第2 TOFMS始点で収束させると、それよりも m/z 値が離れるに従って、位置分布の広がりは大きくなる。

30

【0019】

つまり、ある m/z 値でイオンの質量分解能が高くなるように装置条件を設定すると、その m/z 値から離れるほど、イオンの質量分解能が悪化してしまう。より質の良いプロダクトイオンスペクトルを取得するためには、第2 TOFMS始点でプリカーサイオンが飛行軸方向に収束していることが重要であり、プリカーサイオンの m/z 値ごとに装置条件を変更する必要がある。

【0020】

しかしながら、装置条件を変更するという事は、観測される飛行時間に影響を与えるため、それに合わせてイオンゲートの設定値も微調整する必要がある。特に高いプリカーサイオン選択性を高めることが可能な装置において、プリカーサイオン中のモノアイソトピックイオンのようにきわめて限定的な m/z 値のイオンのみを選択する場合には、イオンゲートの時間設定の調整は非常に重要となる。

40

【0021】

本発明の目的は、上述した点に鑑み、遅延引き出し法を利用するMALDI-TOFMS装置において、装置条件を変更した場合でも、常に最適なイオンゲートの時間設定が可能なタンデム型飛行時間型質量分析法および装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0022】

この目的を達成するため、本発明にかかるタンデム型飛行時間型質量分析法は、

50

試料をレーザー光のパルス照射によってイオン化するイオン源と、
 生成したイオンを所定の遅延引き出し条件下において、パルス状の加速電圧によりパルスの
 的に引き出して加速する加速手段と、
 加速されたイオンを飛行させる第1の飛行時間型イオン光学系と、
 第1の飛行時間型イオン光学系で質量分離されたイオンの中から所望の質量電荷比を持つ
 イオンのみをプリカーサイオンとして選択するイオンゲートと、
 選択されたプリカーサイオンを開裂させる開裂手段と、
 該開裂手段の後段に配置され、開裂生成したプロダクトイオンを飛行させる第2の飛行時
 間型イオン光学系と、
 該第2の飛行時間型イオン光学系を通過したイオンを検出する検出器と、
 を備えたタンデム型飛行時間型質量分析装置を用いた質量分析法において、
 所望のプリカーサイオンを前記イオンゲートで選択し、開裂させてプロダクトイオンを生
 成させて測定する際に、
 予め質量電荷比の異なる複数の基準物質を用いて、該基準物質の質量電荷比に対する遅延
 引き出し条件、およびイオンゲートのオープン時間の最適値を測定して記憶させたテー
 ブルを用意しておき、
 前記所望のプリカーサイオンの質量電荷比について質量分解能が最適となるような遅延引
 き出し条件およびイオンゲートのオープン時間を前記テーブルの記憶値に基づいて求め、
 求めた前記遅延引き出し条件と前記イオンゲートのオープン時間の最適値を前記タンデム
 型飛行時間型質量分析装置に設定して測定を行うと共に、前記遅延引き出し条件の設定に
 よりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、測定終了後、プロダクトイオン
 スペクトル中に観測されたプリカーサイオンの m/z 値に基づいて、本来の値に合わせるよ
 うに補正することを特徴としている。

10

20

【0023】

また、前記遅延引き出し条件は、イオンの加速電圧、あるいはレーザーが照射されてからイオンが加速されるまでの遅延時間を含むことを特徴としている。

【0024】

また、前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間は、前記テーブルに記憶された点と点の間を折れ線で結んで、その間を補間することにより、所望のイオンに適した遅延条件およびイオンゲートのオープン時間を算出することを特徴としている。

30

【0025】

また、前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間は、前記テーブルに記憶された点と点の間を多項式で近似して、その間を補間することにより、所望のイオンに適した遅延条件およびイオンゲートのオープン時間を算出することを特徴としている。

【0026】

また、前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間は、前記テーブルに記憶された点と点の間を所定の範囲で区分けして、区分けされた範囲内では、その範囲に含まれるテーブルに記憶された点のデータを採用することにより、所望のイオンに適した遅延条件およびイオンゲートのオープン時間を算出することを特徴としている。

【0027】

また、前記遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間に加えて、微調整する条件として、レーザー強度、または質量分析装置の検出器電圧を含むことを特徴としている。

40

【0028】

また、前記レーザー強度、または質量分析装置の検出器電圧は、プリカーサイオンの強度に連動させて微調整することを特徴としている。

【0029】

また、前記イオン源はMALDIイオン源であることを特徴としている。

【0030】

また、前記第1の飛行時間型イオン光学系は、反射場や扇形電場を利用してプリカーサ

50

イオンの選択能を高めている飛行時間型イオン光学系であることを特徴としている。

【0031】

また、前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、測定終了後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンの m/z 値に基づいて、本来の値に合わせるように補正することを特徴としている。

【0032】

また、本発明にかかるタンデム型飛行時間型質量分析装置は、
試料をレーザー光のパルス照射によってイオン化するイオン源と、
生成したイオンを所定の遅延引き出し条件下において、パルス状の加速電圧によりパルスの
的に引き出して加速する加速手段と、 10
加速されたイオンを飛行させる第1の飛行時間型イオン光学系と、
第1の飛行時間型イオン光学系で質量分離されたイオンの中から所望の質量電荷比を持つ
イオンのみをプリカーサイオンとして選択するイオンゲートと、
選択されたプリカーサイオンを開裂させる開裂手段と、
該開裂手段の後段に配置され、開裂生成したプロダクトイオンを飛行させる第2の飛行時
間型イオン光学系と、
該第2の飛行時間型イオン光学系を通過したイオンを検出する検出器と、
を備えたタンデム型飛行時間型質量分析装置において、
予め質量電荷比の異なる複数の基準物質を用いて、該基準物質の質量電荷比に対する遅延
引き出し条件、およびイオンゲートのオープン時間の最適値を測定して記憶させたテー
ブルと、 20
プリカーサイオンの質量電荷比ごとに質量分解能が最適となるような遅延引き出し条件お
よびイオンゲートのオープン時間を前記テーブルの記憶値に基づいて求める手段と、
選択されたプリカーサイオンの質量電荷比の値に応じて、前記遅延引き出し条件と前記イ
オンゲートのオープン時間の最適値を前記タンデム型飛行時間型質量分析装置に設定する
手段と、
前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、
測定終了後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンの m/z 値に基
づいて、本来の値に合わせるように補正する補正手段と、
を備えたことを特徴としている。 30

【発明の効果】

【0033】

本発明のタンデム型飛行時間型質量分析法によれば、
試料をレーザー光のパルス照射によってイオン化するイオン源と、
生成したイオンを所定の遅延引き出し条件下において、パルス状の加速電圧によりパルスの
的に引き出して加速する加速手段と、
加速されたイオンを飛行させる第1の飛行時間型イオン光学系と、
第1の飛行時間型イオン光学系で質量分離されたイオンの中から所望の質量電荷比を持つ
イオンのみをプリカーサイオンとして選択するイオンゲートと、
選択されたプリカーサイオンを開裂させる開裂手段と、 40
該開裂手段の後段に配置され、開裂生成したプロダクトイオンを飛行させる第2の飛行時
間型イオン光学系と、
該第2の飛行時間型イオン光学系を通過したイオンを検出する検出器と、
を備えたタンデム型飛行時間型質量分析装置を用いた質量分析法において、
所望のプリカーサイオンを前記イオンゲートで選択し、開裂させてプロダクトイオンを生
成させて測定する際に、
予め質量電荷比の異なる複数の基準物質を用いて、該基準物質の質量電荷比に対する遅延
引き出し条件、およびイオンゲートのオープン時間の最適値を測定して記憶させたテー
ブルを用意しておき、
前記所望のプリカーサイオンの質量電荷比について質量分解能が最適となるような遅延引 50

き出し条件およびイオンゲートのオープン時間を前記テーブルの記憶値に基づいて求め、求めた前記遅延引き出し条件と前記イオンゲートのオープン時間の最適値を前記タンデム型飛行時間型質量分析装置に設定して測定を行うと共に、前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、測定終了後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンのm/z値に基づいて、本来の値に合わせるように補正するので、遅延引き出し法を利用するMALDI-TOFMS装置において、装置条件を変更した場合でも、常に最適なイオンゲートの時間設定が可能となると共に、前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を補正することが可能なタンデム型飛行時間型質量分析法を提供することが可能になった。

【0034】

また、本発明のタンデム型飛行時間型質量分析装置によれば、試料をレーザー光のパルス照射によってイオン化するイオン源と、生成したイオンを所定の遅延引き出し条件下において、パルス状の加速電圧によりパルスのように引き出して加速する加速手段と、加速されたイオンを飛行させる第1の飛行時間型イオン光学系と、第1の飛行時間型イオン光学系で質量分離されたイオンの中から所望の質量電荷比を持つイオンのみをプリカーサイオンとして選択するイオンゲートと、選択されたプリカーサイオンを開裂させる開裂手段と、該開裂手段の後段に配置され、開裂生成したプロダクトイオンを飛行させる第2の飛行時間型イオン光学系と、
該第2の飛行時間型イオン光学系を通過したイオンを検出する検出器と、
を備えたタンデム型飛行時間型質量分析装置において、
予め質量電荷比の異なる複数の基準物質を用いて、該基準物質の質量電荷比に対する遅延引き出し条件、およびイオンゲートのオープン時間の最適値を測定して記憶させたテーブルと、
プリカーサイオンの質量電荷比ごとに質量分解能が最適となるような遅延引き出し条件およびイオンゲートのオープン時間を前記テーブルの記憶値に基づいて求める手段と、
選択されたプリカーサイオンの質量電荷比の値に応じて、前記遅延引き出し条件と前記イオンゲートのオープン時間の最適値を前記タンデム型飛行時間型質量分析装置に設定する手段と、
前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を、測定終了後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンのm/z値に基づいて、本来の値に合わせるように補正する補正手段と、
を備えたので、
遅延引き出し法を利用するMALDI-TOFMS装置において、装置条件を変更した場合でも、常に最適なイオンゲートの時間設定が可能となると共に、前記遅延引き出し条件の設定によりずれてしまった前記プリカーサイオンの質量位置を補正することが可能なタンデム型飛行時間型質量分析装置を提供することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0035】

以下、図面を参照して、本発明の実施の形態を説明する。まず、用語の定義を予め行なっておく(下記1~3)。

【0036】

1. 装置パラメータ：実際に装置に設定するパラメータ。以下の説明にあるパラメータの他に、変更されないパラメータも含む。

【0037】

2. 調整パラメータ：既知物質を利用して調整された、プリカーサイオンのm/z値ごとに変更される装置パラメータ。

【0038】

3. 調整テーブル：複数の調整パラメータを含むテーブル。

【0039】

[実施例1]

装置の構成としては、いかなるTOF/TOFに対しても適用可能であるが、第1 TOFMSの飛行距離を反射場や扇形電場等で延長し、より高いプリカーサイオン選択能を実現した装置の方が、本発明によるメリットは大きい。変更する装置パラメータは、遅延引き出し法に関連のある、サンプルプレート電圧とパルス電圧の比、あるいは遅延時間そのものが考えられる。

【0040】

まず、イオンゲートの設定方法について示す。TOFMSでは、飛行時間 T を m/z 値に変換するために、キャリブレーションを行なう。その変換式を次のように表わす。

10

【0041】

$$m/z = C(T) \dots \dots \dots (5)$$

この変換式 $C(x)$ は、通常多項式であることが多い。 m/z 値が M のあるイオンを選択するためのイオンゲートのオープン時間 T_{g_M} は、その m/z 値をキャリブレーション式を用いて飛行時間に変換し、(イオン源からイオンゲートまでの距離)/(イオン源から検出器までの距離)の比の値 k を用いて、以下の式で表わすことができる。

【0042】

$$T_{g_M} = k C^{-1}(M) \dots \dots \dots (6)$$

まず、基準となるプリカーサイオン A (m/z 値が M_a のイオン)で、そのプリカーサイオンのモノアイソトピックイオンが選択されるように係数 k を調整する。例えば、次のような手順が考えられる。

20

【0043】

1. 選択すべき m/z 値 M_a を設定する。

【0044】

2. スペクトルを取得した後、モノアイソトピックイオンが選択されていることを確認する。

【0045】

3. イオンゲートオープン時間がずれていて適切に選択できていない場合は、イオンゲートオープン時間を調整できるパラメータ(イオンゲート調整値)を修正し、適切に選択できたことを確認する。

30

【0046】

4. 確認後、まず観測されている m/z 値が M_a と一致するように $C(x)$ を補正する。

【0047】

5. 次に、現在設定されているイオンゲートのオープン時間 T_{g_M} と調整済み $C(x)$ から係数 k を調整する。

【0048】

$$k = T_{g_M} / C^{-1}(M_a) \dots \dots \dots (7)$$

6. 調整後、イオンゲート調整値を0とする。

【0049】

40

次に、測定対象となる質量範囲をカバーする、複数の既知物質を測定する(例えば、 m/z 値が M_0 、 M_c であるイオン。ただし $M_0 < M_a < M_c$)。このとき、 m/z 値の違いにより、最適な収束条件が異なるため、イオンごとに装置条件を調整する必要がある。装置条件を調整した場合、 M_a と同じキャリブレーション変換式では、観測される m/z 値が変化するため、イオンゲートのオープン時間はその変化量を加味したものにしなければならない。

【0050】

例えば、イオンゲートオープン時間の調整値を M であるとする、質量 M_0 のイオンのイオンゲートオープン時間 $T_{g_M_0}$ は、次のようになる。

【0051】

50

$$Tg_M_0 = k C^{-1} (M_0 + M) \dots\dots\dots (8)$$

このようにして、装置条件を調整した調整パラメータとイオンゲート調整値を記録し、1つの調整テーブルとする。

【0052】

次に、実際の未知試料を測定する。まず、マススペクトルを測定し、MS/MS測定すべきプリカーサイオンのm/z値をリストアップする。リストされたプリカーサイオンのMS/MS測定を順次行なうが、その時に、先に作成した調整テーブルから装置パラメータとイオンゲートの補正値をイオンのm/z値に合わせて算出し、装置に設定する。

【0053】

算出方法としては、幾つかの方法が考えられる。図8にそれらの一部を例示する。1つは、調整テーブル中の装置パラメータとイオンのm/z値との関係を示す基準値間を折れ線で補間して、イオンのm/z値に合わせたイオンゲートの補正値を算出するものである。また2つめは、調整テーブル中の装置パラメータとイオンのm/z値との関係を示す基準値間を近似式で補間して、イオンのm/z値に合わせたイオンゲートの補正値を算出するものである。3つめは、調整テーブル中の装置パラメータとイオンのm/z値との関係を示す基準値自体を所定のm/z範囲で有効と定めて、イオンのm/z値に合わせたイオンゲートの補正値を算出するものである。

10

【0054】

[実施例2]

一般に、プリカーサイオンの分子量が増えるほど、イオン化効率が低下したり、開裂経路が増えたりするなどの理由により、1開裂経路あたりのイオン数が減少する傾向にある。そのため、イオン化効率に関連する装置パラメータである、検出器電圧やレーザー強度を調整パラメータの中に追加し、より均一な質のスペクトルを測定することも可能である。

20

【0055】

[実施例3]

マススペクトルを測定後、プリカーサイオンを選択する際に、プリカーサイオンの相対強度情報を前もって得ることができる。そこで、それを利用し、プリカーサイオン量が少ないイオンに対しては、装置パラメータである検出器電圧やレーザー強度を調整パラメータに追加し、より均一な質のスペクトルを測定することも可能である。

30

【0056】

[実施例4]

プリカーサイオンの質量位置は、装置条件の変更によりずれてしまうので、測定が終了した後、プロダクトイオンスペクトル中に観測されたプリカーサイオンのm/z値を設定値に合わせるように補正することも可能である。

【産業上の利用可能性】

【0057】

飛行時間型質量分析装置のタンデム測定に広く利用できる。

【図面の簡単な説明】

【0058】

40

【図1】従来のリニア型TOFMS装置の一例を示す図である。

【図2】従来の反射型TOFMS装置の一例を示す図である。

【図3】従来のMALDIイオン源の一例を示す図である。

【図4】従来のMS/MS装置の一例を示す図である。

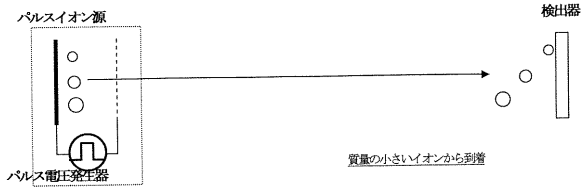
【図5】従来のMS/MS測定の概念図である。

【図6】従来のTOF/TOF装置の一例を示す図である。

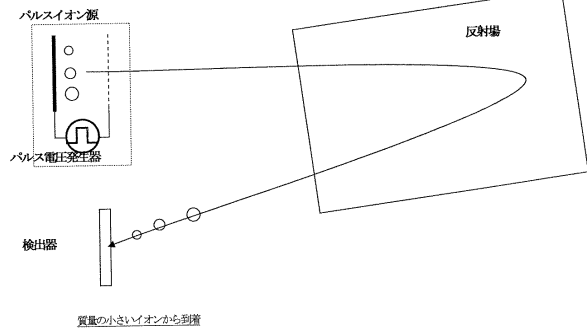
【図7】本発明にかかる調整テーブルの一実施例を示す図である。

【図8】本発明にかかる調整テーブルの使用法の一実施例を示す図である。

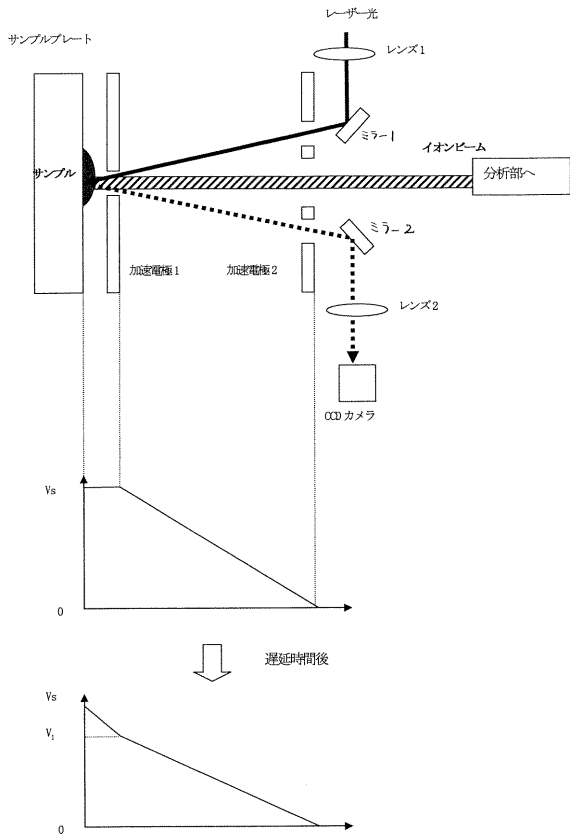
【図1】



【図2】



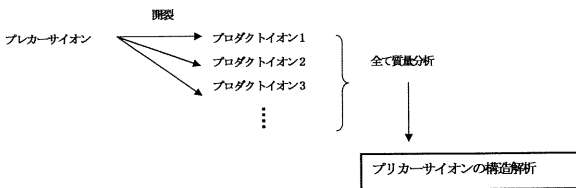
【図3】



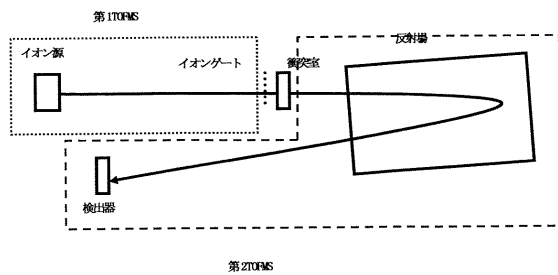
【図4】



【図5】



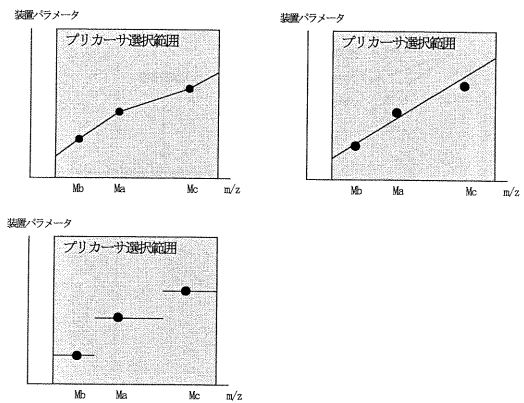
【図6】



【図7】

m/z	調整パラメータ	
	遅延引き出しパラメータ	イオンゲート調整値
Mb	Pc	ΔMc
Ma	Pa	0
Mc	Pb	ΔMb

【図8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 27/62 E

(56)参考文献 特開平05 - 121040 (JP, A)
特開2009 - 158106 (JP, A)
特開2003 - 346705 (JP, A)
特開2005 - 011652 (JP, A)
特開2002 - 157972 (JP, A)
特表平11 - 505949 (JP, A)
特表2008 - 542767 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 27 / 6 0 - 27 / 7 0、27 / 9 2、
H 0 1 J 4 0 / 0 0 - 4 9 / 4 8