

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6040174号
(P6040174)

(45) 発行日 平成28年12月7日(2016.12.7)

(24) 登録日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(51) Int.Cl. F I
 GO 1 N 27/62 (2006.01) GO 1 N 27/62 E
 HO 1 J 49/26 (2006.01) HO 1 J 49/26

請求項の数 18 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2013-558503 (P2013-558503)	(73) 特許権者	504142097
(86) (22) 出願日	平成24年3月13日 (2012. 3. 13)		マイクロマス ユーケー リミテッド
(65) 公表番号	特表2014-513277 (P2014-513277A)		イギリス、エスケー9 4エーエックス、
(43) 公表日	平成26年5月29日 (2014. 5. 29)		ウィルムスロウ、アルトリンチャム ロー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2012/050546		ード、スタンフォード アベニュー
(87) 国際公開番号	W02012/123731	(74) 代理人	110000040
(87) 国際公開日	平成24年9月20日 (2012. 9. 20)		特許業務法人池内・佐藤アンドパートナー
審査請求日	平成27年3月13日 (2015. 3. 13)		ズ
(31) 優先権主張番号	1104225.6	(72) 発明者	グリーン、マーティン、レイモンド
(32) 優先日	平成23年3月14日 (2011. 3. 14)		イギリス、ダブリュエー14 3イーイー
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		チェシャー、ボウデン、グレーンジ ロ
(31) 優先権主張番号	61/481,384		ード 26、グレーンジクロフト
(32) 優先日	平成23年5月2日 (2011. 5. 2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 質量電荷比範囲のプレスキャン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イオン試料の第 1 の分析を行う工程であって、前記第 1 の分析中に、1 つ以上のパラメータをスキャンする、および / または 1 つ以上のパラメータに従ってイオンを選別する工程と、

前記第 1 の分析から、前記 1 つ以上のパラメータの、対象となる 1 つ以上の範囲を自動的に決定する工程と、

続いて、前記イオン試料の第 2 の分析を自動的に行う工程であって、前記第 2 の分析は、対象となる 1 つ以上の前記範囲外にある前記 1 つ以上のパラメータの値を有するイオンをフィルタで除去することにより、前記 1 つ以上のパラメータの、対象となる 1 つ以上の前記範囲に限定され、かつ前記第 2 の分析は、前記第 1 の分析よりも高い分解能で行われる工程とを含む、質量分析の方法。

【請求項 2】

前記第 1 の分析および前記第 2 の分析は、同じ第 1 の分析装置を用いて行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 の分析装置は、第 1 の分解能で動作して前記第 1 の分析を行った後、より高い第 2 の分解能で動作して前記第 2 の分析を行う、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の分析は、第 1 の分析装置を用いて行われ、前記第 2 の分析は、異なる第 2 の

分析装置を用いて行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の分析装置は、第 1 の分解能で動作して前記第 1 の分析を行い、前記第 2 の分析装置は、より高い第 2 の分解能で動作して前記第 2 の分析を行う、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記パラメータは、前記イオンの質量または質量電荷比を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 の分析装置および / または前記第 2 の分析装置は、質量分析器を備える、請求項 6 に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記第 1 の分析は、親イオンの質量分析を含み、前記第 2 の分析は、同様の親イオンの質量分析を含む、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 1 の分析は、第 1 生成フラグメントイオン、第 2 生成フラグメントイオン、第 3 生成フラグメントイオンまたはその後の生成フラグメントイオンの質量分析を含み、前記第 2 の分析は、同様の第 1 生成フラグメントイオン、第 2 生成フラグメントイオン、第 3 生成フラグメントイオンまたはその後の生成フラグメントイオンの質量分析を含む、請求項 6 または 7 に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記パラメータは、イオン移動度を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記第 1 の分析装置および / または前記第 2 の分析装置は、イオン移動度分光計を備える、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記パラメータは、衝突エネルギーを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

前記パラメータは、イオン化エネルギーまたは電子衝突イオン化エネルギーを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 14】

前記パラメータは、電子移動解離条件または試薬の陰イオンと分析物の陽イオンとの混合時間もしくは反応時間を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

前記第 2 の分析は、前記第 1 の分析と実質的に同様である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記第 2 の分析中に分析された前記イオンは、前記第 1 の分析中に分析された前記イオンと実質的に同様である、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

前記第 2 の分析を、前記 1 つ以上のパラメータの、対象となる 1 つ以上の範囲を有するイオンの分析に限定することには、デューティサイクルを増加させる効果がある、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 18】

分析器と、
制御システムとを備える質量分析計であって、
前記制御システムは、

(i) イオン試料の第 1 の分析を行って、前記第 1 の分析中に、1 つ以上のパラメータをスキャンする、および / または 1 つ以上のパラメータに従ってイオンを選別する、

(i i) 前記第 1 の分析から、前記 1 つ以上のパラメータの、対象となる 1 つ以上の範

50

囲を決定する、および

(i i i) 続いて、前記イオン試料の第 2 の分析を行って、前記第 2 の分析が対象となる 1 つ以上の前記範囲外にある前記 1 つ以上のパラメータの値を有するイオンをフィルタで除去することにより、前記 1 つ以上のパラメータの、対象となる 1 つ以上の前記範囲に限定され、かつ前記第 2 の分析が前記第 1 の分析よりも高い分解能で行われるように構成および適合されている、質量分析計。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

関連出願のクロスリファレンス

本願は、2011年5月2日に出願された米国仮特許出願第61/481384号および2011年3月14日に出願された英国特許出願第1104225.6号の優先権および利益を主張する。上記出願の全ての内容は、参照により本明細書に援用される。

【 0 0 0 2 】

本発明は、質量分析計および質量分析方法に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

タンデム四重極(「QqQ」)質量分析計および四重極飛行時間(「QToF」)質量分析計等のタンデム質量分析は、多くの用途において非常に貴重な道具であることが立証されている。タンデム四重極機器は、特に、親イオンスキャンまたは先駆イオンスキャンおよびニュートラルロススキャン等の半標的(semi targeted)分析を用いる選別処理における役割を担っている。この種の分析では、通常、スキャン型質量電荷比質量フィルタ(scanning mass to charge ratio mass filter)から出射するイオンを断片化すること、および第2の質量電荷比質量フィルタを用いて、特定のフラグメントイオンまたはフラグメント損失を標的にすることが必要である。質量分析の第1の工程はスキャン型質量フィルタを介して行われるため、この質量フィルタの分解能およびスキャンされた質量電荷比範囲によっては、デューティサイクルが低下し、それゆえに感度が低下する。

【 0 0 0 4 】

まず得られた近似の結果として、あくまで例示を目的とするが、質量電荷比質量フィルタの移送特性は、幅WDaの均一なプロファイルを有するものとして近似することができる。ここで、Wの値は機器の分解能に関する。スキャンされる質量電荷比範囲をRgDaとし、質量フィルタのスキャン速度をSpDa/sとすると、特定の質量電荷比をくまなくスキャンするのにかかる時間は、W/Sp(s)で与えられ、全範囲をスキャンするのにかかる時間は、Rg/Da(s)で与えられる。従って、デューティサイクルは、(W/Sp)/(Rg/Sp)により求められ、この式は、W/Rgに簡略化される。

【 0 0 0 5 】

従って、四重極質量分析器等の公知のスキャン機器に特有の短所は、デューティサイクルが低下することである。

【 0 0 0 6 】

プレスキャンを行って全イオン電荷(「TIC」)を測定することにより、質量分析器に入射するイオンの数を自動的に制御する自動利得制御(「AGC」)が知られている。次に、全イオン電荷の測定に基づいて、分析スキャンのためのイオン注入時間が算出される。この手法によって、質量分析器の空間電荷飽和を防止する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

改良された質量分析計を提供することが望まれる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本発明の一態様によると、

10

20

30

40

50

イオン試料の第1の分析を行う工程であって、前記第1の分析中に、1つ以上のパラメータをスキャンする、および/または1つ以上のパラメータに従ってイオンを選別する工程と、

前記第1の分析から、前記1つ以上のパラメータの、対象となる1つ以上の範囲を自動的に決定する工程と、

続いて、前記イオン試料の第2の分析を自動的に行う工程であって、前記第2の分析は、前記1つ以上のパラメータの、対象となる1つ以上の前記範囲に限定される工程とを含む質量分析の方法が提供される。

【0009】

前記第1の分析および前記第2の分析は、同じ第1の分析装置を用いて行ってもよい。本実施形態によると、前記第1の分析装置は、第1の分解能で動作して前記第1の分析を行った後、より高い第2の分解能で動作して前記第2の分析を行う。

【0010】

あるいは、前記第1の分析は、第1の分析装置を用いて行ってもよく、前記第2の分析は、異なる第2の分析装置を用いて行ってもよい。本実施形態によると、前記第1の分析装置は、第1の分解能で動作して前記第1の分析を行い、前記第2の分析装置は、より高い第2の分解能で動作して前記第2の分析を行う。

【0011】

前記パラメータは、前記イオンの質量または質量電荷比を含んでもよい。本実施形態によると、前記第1の分析装置および/または前記第2の分析装置は、質量分析器を備える。前記第1の分析は、好ましくは親イオンの質量分析を含み、前記第2の分析は、好ましくは同様の親イオンの質量分析を含む。あるいは、前記第1の分析は、第1生成フラグメントイオン、第2生成フラグメントイオン、第3生成フラグメントイオンまたはその後の生成フラグメントイオンの質量分析を含んでもよく、前記第2の分析は、同様の第1生成フラグメントイオン、第2生成フラグメントイオン、第3生成フラグメントイオンまたはその後の生成フラグメントイオンの質量分析を含んでもよい。

【0012】

別の実施形態によると、前記パラメータは、イオン移動度を含んでもよい。本実施形態によると、前記第1の分析装置および/または前記第2の分析装置は、イオン移動度分光計を備える。

【0013】

好ましさが劣る実施形態によると、前記パラメータは、衝突エネルギーを含んでもよい。

【0014】

好ましさが劣る実施形態によると、前記パラメータは、イオン化エネルギーまたは電子衝突イオン化エネルギーを含んでもよい。

【0015】

好ましさが劣る実施形態によると、前記パラメータは、(例えば、電子移動解離フラグメンテーションデバイスにおける)試薬の陰イオンと分析物の陽イオンとの混合時間または反応時間等の電子移動解離条件を含んでもよい。

【0016】

前記第2の分析は、対象となる1つ以上の前記範囲外にある前記1つ以上のパラメータの値を有するイオンをフィルタで除去することにより、前記1つ以上のパラメータの、対象となる1つ以上の前記範囲に限定されることが好ましい。

【0017】

前記第2の分析は、好ましくは前記第1の分析と実質的に同様である。

【0018】

前記第2の分析中に分析された前記イオンは、好ましくは前記第1の分析中に分析された前記イオンと実質的に同様である。

【0019】

10

20

30

40

50

前記第2の分析を、前記1つ以上のパラメータの、対象となる1つ以上の範囲を有するイオンの分析に限定することには、好ましくはデューティサイクルを増加させる効果がある。

【0020】

本発明の別の態様によると、
分析器と、
制御システムとを備える質量分析計であって、
前記制御システムは、

(i) イオン試料の第1の分析を行って、前記第1の分析中に、1つ以上のパラメータをスキャンする、および/または1つ以上のパラメータに従ってイオンを選別する、

10

(ii) 前記第1の分析から、前記1つ以上のパラメータの、対象となる1つ以上の範囲を決定する、および

(iii) 続いて、前記イオン試料の第2の分析を行って、前記第2の分析が前記1つ以上のパラメータの、対象となる1つ以上の前記範囲に限定されるように構成および適合されている質量分析計が提供される。

【0021】

本発明の別の態様によると、

イオン試料の第1の分析を行う工程であって、前記第1の分析中に、イオンが質量分析される工程と、

前記第1の分析から、対象となる1つ以上の質量電荷比範囲を自動的に決定する工程と

20

、
続いて、前記イオン試料の第2の質量分析を自動的に行う工程であって、前記第2の分析は、対象となる1つ以上の前記質量電荷比範囲内にある質量電荷比を有するイオンの質量分析に限定される工程とを含む質量分析の方法が提供される。

【0022】

前記第1の分析は、好ましくは親イオンの質量分析を含み、前記第2の分析は、好ましくは同様の親イオンの質量分析を含む。

【0023】

前記第1の分析は、好ましくは第1生成フラグメントイオン、第2生成フラグメントイオン、第3生成フラグメントイオンまたはその後の生成フラグメントイオンの質量分析を含み、前記第2の分析は、好ましくは同様の第1生成フラグメントイオン、第2生成フラグメントイオン、第3生成フラグメントイオンまたはその後の生成フラグメントイオンの質量分析を含む。

30

【0024】

本発明の別の態様によると、
質量分析器と、
制御システムとを備える質量分析計であって、
前記制御システムは、

(i) イオン試料の第1の分析を行って、前記第1の分析中に、イオンが質量分析される、

40

(ii) 前記第1の分析から、対象となる1つ以上の質量電荷比範囲を決定する、および

(iii) 続いて、前記イオン試料の第2の質量分析を行って、前記第2の分析が対象となる1つ以上の前記質量電荷比範囲内にある質量電荷比を有するイオンの質量分析に限定されるように構成および適合されている質量分析計が提供される。

【0025】

上記好ましい実施形態は、四重極型等のスキャン装置のデューティサイクルを向上させるように、タンデム質量分析計を構成する方法および利点に関する。先駆イオンスキャンもしくは親イオンスキャンまたはニュートラルロススキャン等の半標的実験において、高速で感度が良く、かつ低分解能のプレスキャンを用いると、分析スキャンの対象となる質

50

量電荷比範囲を限定するのに役立つため、速度の向上および/またはデューティサイクルの向上につながる。

【0026】

本発明の一態様によると、
デューティサイクルが m/z 範囲に関連している第1の動作モードと、
前記 m/z 範囲または複数の m/z 範囲が速やかに決定される第2の動作モードと、
前記第2の動作モードの結果に基づいて前記デューティサイクルを最適化するために、
前記第1の動作モードのパラメータを調整する手段とを備える質量分析計が提供される。

【0027】

前記質量分析計は、タンデム四重極質量分析器または四重極飛行時間質量分析器等のタンデム質量分析計を含んでもよい。

10

【0028】

前記第1の動作モードは、スキャン型四重極 (scanning quadrupole) もしくはステップ型四重極 (stepped quadrupole)、飛行時間質量分析器、磁気セクタ (magnetic sector) またはイオントラップでもよい。

【0029】

前記第2の動作モードは、スキャン型四重極もしくはステップ型四重極、飛行時間質量分析器、磁気セクタまたはイオントラップでもよい。

【0030】

前記第2の動作モードは、イオン移動度分離等の m/z 相関分析手法 (m/z correlated analytical approach) でもよい。

20

【0031】

フラグメンテーションプロセスは、CID、SID、ETDまたは他の解離プロセスを介してもよい。

【0032】

同一装置を複数の工程に用いてもよく、例えば、スキャン型四重極は、イオントラップ質量分析器または軸方向飛行時間質量分析器としても機能することができる。

【0033】

フラグメンテーションデバイスは、事前分離 (pre-separation) の忠実度を維持しやすくするために、軸方向場または進行波を有してもよい。

30

【0034】

一実施形態によると、イオンは、上流に戻されて、同じ動作を行ってもよい。

【0035】

例えば、イオントラップ等のいくつかの機器について、 m/z 範囲が減少すると、デューティサイクルおよび速度が向上して、分解能等の他の面も向上するようになる。

【0036】

例えば、磁気セクタ等のいくつかの機器について、 m/z 範囲が減少すると、デューティサイクルおよび速度が向上するか、または質量精度等の別の面が向上することもある。

【0037】

定量的情報は、プレスキャンから取得できるため、飽和が生じる、限定された範囲を決定することが可能となる。

40

【0038】

前記質量分析計は、フラグメンテーションの3つ以上の段階を設けてもよい (MS^n)

【0039】

上記質量範囲または複数の質量範囲についての事前知識から、多くの機器のパラメータが最適化できることが認められる。これらには、RF装置用移送ウィンドウ、衝突エネルギーパラメータおよびイオン-イオン反応時間が含まれる。

【0040】

一実施形態によると、質量分析計は、

50

(a) 以下のイオン源からなる群から選択されるイオン源、(i) エレクトロスプレーイオン化(「ESI」)イオン源、(ii) 大気圧光イオン化(「APPI」)イオン源、(iii) 大気圧化学イオン化(「APCI」)イオン源、(iv) マトリックス支援レーザー脱離イオン化(「MALDI」)イオン源、(v) レーザー脱離イオン化(「LDI」)イオン源、(vi) 大気圧イオン化(「API」)イオン源、(vii) シリコン上脱離イオン化(「DIOS」)イオン源、(viii) 電子衝突(「EI」)イオン源、(ix) 化学イオン化(「CI」)イオン源、(x) 電界イオン化(「FI」)イオン源、(xi) 電界脱離(「FD」)イオン源、(xii) 誘導結合プラズマ(「ICP」)イオン源、(xiii) 高速原子衝撃(「FAB」)イオン源、(xiv) 液体二次イオン質量分析(「LSIMS」)イオン源、(xv) 脱離エレクトロスプレーイオン化(「DESI」)イオン源、(xvi) ニッケル-63放射性イオン源、(xvii) 大気圧マトリックス支援レーザー脱離イオン化イオン源、(xviii) サーモスプレーイオン源、(xix) 大気サンプリンググロー放電イオン化(「ASGDI」)イオン源、および(xx) グロー放電(「GD」)、ならびに/または、

(b) 1つ以上の連続イオン源もしくはパルス化イオン源、ならびに/または、

(c) 1つ以上のイオンガイド、ならびに/または、

(d) 1つ以上のイオン移動度分離デバイスおよび/もしくは1つ以上の電界非対称イオン移動度分光計デバイス、ならびに/または、

(e) 1つ以上のイオントラップもしくは1つ以上のイオントラップ領域、ならびに/または、

(f) 以下の群から選択される1つ以上の衝突セル、フラグメンテーションセルもしくは反応セル、(i) 衝突誘起解離(「CID」)フラグメンテーションデバイス、(ii) 表面誘起解離(「SID」)フラグメンテーションデバイス、(iii) 電子移動解離(「ETD」)フラグメンテーションデバイス、(iv) 電子捕獲解離(「ECD」)フラグメンテーションデバイス、(v) 電子衝突または衝撃解離フラグメンテーションデバイス、(vi) 光誘起解離(「PID」)フラグメンテーションデバイス、(vii) レーザー誘起解離フラグメンテーションデバイス、(viii) 赤外放射誘起解離デバイス、(ix) 紫外放射誘起解離デバイス、(x) ノズル-スキマー間インターフェースフラグメンテーションデバイス、(xi) インソースフラグメンテーションデバイス、(xii) インソース衝突誘起解離フラグメンテーションデバイス、(xiii) 熱または温度源フラグメンテーションデバイス、(xiv) 電界誘起フラグメンテーションデバイス、(xv) 磁場誘起フラグメンテーションデバイス、(xvi) 酵素消化または酵素分解フラグメンテーションデバイス、(xvii) イオン-イオン反応フラグメンテーションデバイス、(xviii) イオン-分子反応フラグメンテーションデバイス、(xix) イオン-原子反応フラグメンテーションデバイス、(xx) イオン-準安定イオン反応フラグメンテーションデバイス、(xxi) イオン-準安定分子反応フラグメンテーションデバイス、(xxii) イオン-準安定原子反応フラグメンテーションデバイス、(xxiii) イオンを反応させて付加イオンまたは生成イオンを形成するイオン-イオン反応デバイス、(xxiv) イオンを反応させて付加イオンまたは生成イオンを形成するイオン-分子反応デバイス、(xxv) イオンを反応させて付加イオンまたは生成イオンを形成するイオン-原子反応デバイス、(xxvi) イオンを反応させて付加イオンまたは生成イオンを形成するイオン-準安定イオン反応デバイス、(xxvii) イオンを反応させて付加イオンまたは生成イオンを形成するイオン-準安定分子反応デバイス、(xxviii) イオンを反応させて付加イオンまたは生成イオンを形成するイオン-準安定原子反応デバイス、および(xxix) 電子イオン化解離(「EID」)フラグメンテーションデバイス、ならびに/または、

(g) (i) 四重極質量分析器、(ii) 二次元または線形四重極質量分析器、(iii) ポールまたは三次元四重極質量分析器、(iv) ペニングトラップ質量分析器、(v) イオントラップ質量分析器、(vi) 磁場型質量分析器、(vii) イオンサイクロトロン共鳴(「ICR」)質量分析器、(viii) フーリエ変換イオンサイクロトロン共

10

20

30

40

50

鳴(「FTICR」)質量分析器、(ix)静電またはオービトラップ質量分析器、(x)フーリエ変換静電またはオービトラップ質量分析器、(xi)フーリエ変換質量分析器、(xii)飛行時間質量分析器、(xiii)直交加速式飛行時間質量分析器、および(xiv)直線加速式飛行時間質量分析器からなる群から選択される質量分析器、ならびに/または、

(h)1つ以上のエネルギー分析器もしくは静電エネルギー分析器、ならびに/または、

(i)1つ以上のイオン検出器、ならびに/または、

(j)(i)四重極質量フィルタ、(ii)二次元または線形四重極イオントラップ、(iii)ポールまたは三次元四重極イオントラップ、(iv)ペニングイオントラップ、(v)イオントラップ、(vi)磁場型質量フィルタ、(vii)飛行時間質量フィルタ、および(viii)ウィーンフィルタからなる群から選択される1つ以上の質量フィルタ、ならびに/または、

(k)イオンをパルス状にするデバイスもしくはイオンゲート、ならびに/または、

(l)実質的に連続したイオンビームをパルス化したイオンビームに変換するデバイスをさらに備えてもよい。

【0041】

上記質量分析計は、

(i)C-トラップと、外側樽状電極および同心の内側紡錘状電極を含むオービトラップ(RTM)質量分析器とをさらに備え、第1の動作モードにおいて、イオンは、C-トラップに移送された後、オービトラップ(RTM)質量分析器に注入され、第2の動作モードにおいて、イオンは、C-トラップに移送された後、衝突セルまたは電子移動解離デバイスに移送され、そこで少なくとも一部のイオンが断片化されてフラグメントイオンとなり、次に、フラグメントイオンは、C-トラップに移送されてから、オービトラップ(RTM)質量分析器に注入されるように構成されていてもよく、および/または、

(ii)複数の電極を含む積層リングイオンガイドであって、各電極は、使用時に移送されるイオンが通過する開口を有し、イオン経路の長さに沿って電極の間隔が増加する積層リングイオンガイドをさらに備え、イオンガイドの上流部における複数の電極のそれぞれの開口は第1の直径を有し、イオンガイドの下流部における複数の電極のそれぞれの開口は第1の直径よりも小さい第2の直径を有しており、使用時にAC電圧またはRF電圧の反対の位相が連続する電極に印加されるように構成されていてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】図1は、高速分析器が質量フィルタの下流に設けられている、本発明の一実施形態に係る質量分析計を示す。

【図2】図2は、高速分析器が質量フィルタの上流に設けられている、別の実施形態に係る質量分析計を示す。

【図3】図3は、イオンが質量フィルタと高速分析器との間で切り換えられる、別の実施形態に係る質量分析計を示す。

【図4】図4は、イオンが質量フィルタおよび/または高速分析器のいずれかとして動作可能な装置を通過する、さらなる実施形態に係る質量分析計を示す。

【図5】図5は、本発明の一実施形態に係るプリカーサイオンスキャンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0043】

以下に、添付の図面を参照しながら、あくまでも例示として、本発明の種々の実施形態を説明する。

【0044】

ここで、図1を参照しながら、本発明の好ましい実施形態を説明する。好ましい実施形態によると、イオン源1は、質量フィルタデバイス2および低分解能・高感度・高速分析器3の上流に設けられている。低分解能・高感度・高速分析器3の下流に、任意でフラグ

10

20

30

40

50

メンテーションまたは解離デバイス 4 を設けてもよい。質量分析器 5 は、フラグメンテーションまたは解離デバイス 4 および低分解能・高感度・高速分析器 3 の下流に配置されている。

【 0 0 4 5 】

好ましい動作モードにおいて、イオン源 1 からのイオンは、好ましくはフィルタリングを行わないか、または、質量電荷比範囲が広い移送モードで動作する質量フィルタデバイス 2 を通過するように構成されている。次に、イオンは、低分解能・高感度・高速分析器 3 に前方移送される。その後、低分解能・高感度・高速分析器 3 によって、イオンの高速かつ低分解能プレスキャンが行われる。続いて、イオンは、フラグメンテーションまたは解離デバイス 4 を通過することにより、フラグメンテーションまたは解離デバイス 4 内で断片化される。フラグメンテーションまたは解離デバイス 4 は、低分解能・高感度・高速分析器 3 によって行われた分離が、好ましくはフラグメンテーションおよび輸送過程を通じて維持されるような特徴を有することが好ましい。次に、質量分析器 5 によって適切なフラグメントイオンが分析されることにより、低分解能プリカーサイオンスキャンまたはニュートラルロススキャンがもたらされる。

10

【 0 0 4 6 】

その後、低分解能スキャンからのデータは、対象となる親イオンまたはプリカーサイオンの 1 つ以上の質量電荷比範囲を決定するのに用いられる。次に、標準的な親イオンスキャン実験もしくはプリカーサイオンスキャン実験またはニュートラルロススキャン実験において、1 つ以上の限定された質量電荷比範囲にわたって、質量電荷比フィルタリングモードで質量フィルタ 2 をスキャンすることにより、1 つ以上の限定された質量電荷比範囲がスキャンされる。低分解能・高感度・高速分析器 3 は、好ましくは質量電荷比による分離を行わない動作モードで動作するように切り換えられるため、イオンガイドとして機能する。

20

【 0 0 4 7 】

別の実施形態によると、イオンビームは、図 2 に示されているように、質量フィルタデバイス 2 および低分解能・高感度・高速分析器 3 を逆の順序で通過してもよい。

【 0 0 4 8 】

別の実施形態によると、イオンは、図 3 に示されているように、質量フィルタ 2 と低分解能・高感度・高速分析器 3 との間で切り換えられてもよい。

30

【 0 0 4 9 】

図 4 は、好ましくは質量フィルタデバイスとしても、低分解能・高感度・高速分析器としても機能できる 1 つの装置 2 / 3 が設けられている、別の好ましい実施形態を示す。あくまで例示を目的とするが、上記装置 2 / 3 は、例えば、Guna et. al. J Am Soc Mass Spectrom 2009, 20, 1132-1140 に開示されている、軸方向放出を備えた二次元線形イオントラップを含んでもよい。装置 2 / 3 は、好ましくは質量フィルタ（例えば、四重極）または高速高感度イオントラップとして動作することができる。イオントラップ動作モードにおいて、スキャン速度は、ピーク幅 0.7 Da に対して、 20000 Da/s もの速さになることがある。スキャン速度が上がるほど、分解能の低下を伴う。まず得られた近似の結果として、スキャン速度が 100000 Da/s の場合、ピーク幅は 5 Da とほぼ等しい。これらの数値を、四重極スキャン速度 2000 Da/sec ならびに冷却および注入にかかるイオントラップモードのオーバーヘッド時間 5 ms と共に用いると、好ましい実施形態による改善の定量化を試みることができる。

40

【 0 0 5 0 】

図 5 は、新生児(neo-natal)スクリーニング試験による先駆スキャンまたは親イオンスキャンを示す。初期の低分解能スキャンにおいて検出された 9 つの先駆イオンまたは親イオンが図 5 の底辺に沿って示されている。低分解能スキャンには約 3 ms の時間を要したが、冷却および注入のオーバーヘッド時間が 5 ms だったため、全体のトラップ実験時間はほぼ 8 ms となった。単純二回微分閾値ピーク検出の結果、対象となる複数の質量電荷比範囲が同定された（これらは、図 5 において上下逆に示されている）。対象となる全て

50

の質量電荷比範囲を合計すると、ほぼ32Daとなり、スキャンにかかる時間は約16msであるため(四重極の整定時間は無視する)、総サイクル時間は約24msとなる。これは、図示された質量電荷比範囲に対して、6倍を超える(over a factor x6)デューティサイクルの向上に相当する。

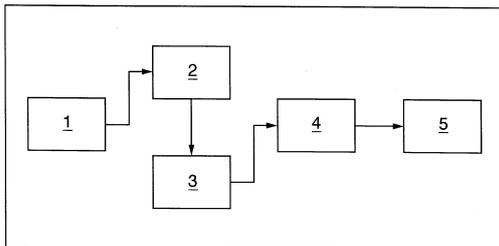
【0051】

従って、好ましい実施形態が当該技術における著しい改善を示していることは明らかである。

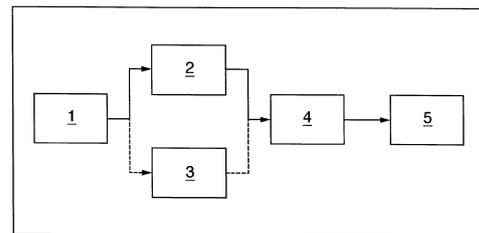
【0052】

好ましい実施形態を参照しながら本発明を説明したが、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の範囲から逸脱することなく形態および内容ともに種々の変更を加え得ることが当業者には理解されよう。

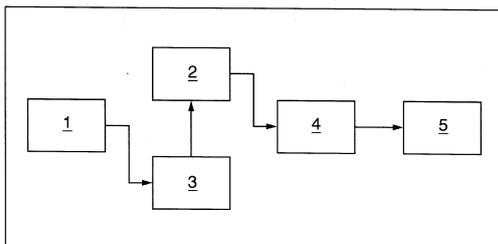
【図1】



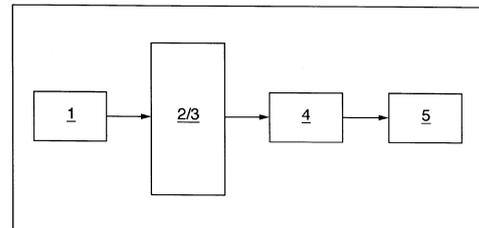
【図3】



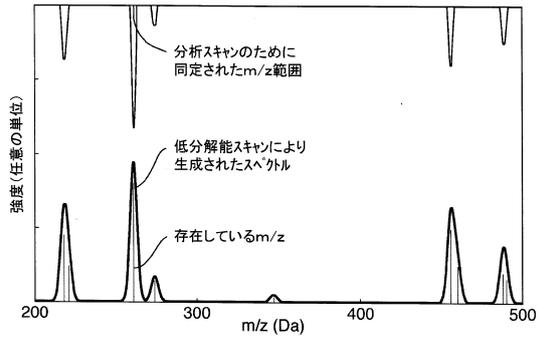
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 ワイルドグース、ジェイソン、リー
イギリス、エスケー4 3ピージェイ ストックポート、ヒートン マージー、バルチクロフト
ロード 110

審査官 立澤 正樹

(56)参考文献 特開平01-097361(JP,A)
特開昭64-086438(JP,A)
特開2006-275530(JP,A)
特開2005-353428(JP,A)
特表2009-518631(JP,A)
特表2008-542767(JP,A)
再公表特許第2007/072648(JP,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 27/62
H01J 49/26
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)