

(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  
2024年5月16日(16.05.2024)



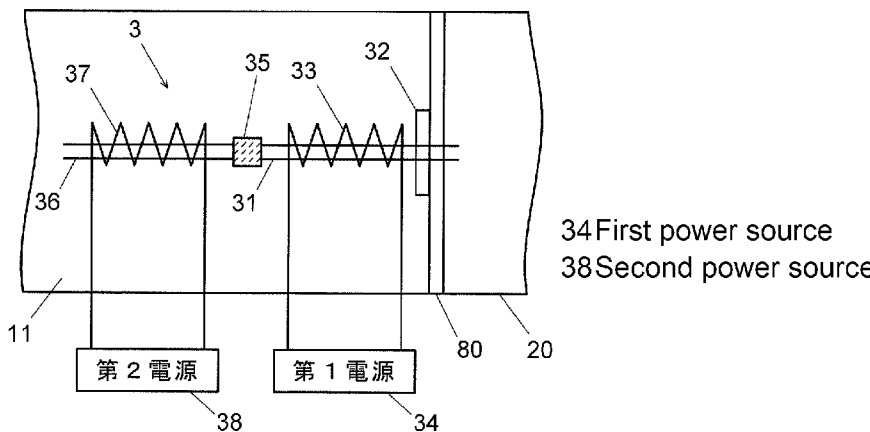
(10) 国際公開番号

WO 2024/100977 A1

- (51) 国際特許分類：  
H01J 49/10 (2006.01) H01J 49/16 (2006.01) 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).
- (21) 国際出願番号： PCT/JP2023/032730 (74) 代理人：弁理士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条下ル元悪王子町37番地 豊元四条烏丸ビル Kyoto (JP).
- (22) 国際出願日： 2023年9月7日(07.09.2023)
- (25) 国際出願の言語： 日本語
- (26) 国際公開の言語： 日本語
- (30) 優先権データ：  
特願 2022-180132 2022年11月10日(10.11.2022) JP
- (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：寺島 健太 (TERASHIMA, Kenta); 〒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). 笠松 郷志 (KASAMATSU, Satoshi); 〒6048511 京
- (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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,

(54) Title: MASS SPECTROMETER

(54) 発明の名称： 質量分析装置



(57) Abstract: Provided is a mass spectrometer (1) in which a first ion source (12) to (17) that atomizes a liquid sample under an atmospheric pressure to ionize the liquid sample and a second ion source (111) that emits laser beam to the sample to ionize the sample are attached alternatively as an ionization section, the mass spectrometer (1) being further provided with: a mass analysis section (231), (242) to (246) which is disposed in a vacuum chamber connected to the ionization section through a partitioning wall and separates and detects ions in accordance with mass-to-charge ratios thereof; a second ion introduction tube (31), (36) which is longer than a first ion introduction tube and is used when the second ion source is used, in which the first ion introduction tube is disposed through the partitioning wall and through which ions are introduced into the vacuum chamber and used when the first ion source is used; and a heating section (37), (38) which heats a part of the second ion introduction tube which extends from the first ion introduction tube toward the ionization section side.

WO 2024/100977 A1

SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, 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, ME, 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).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

(57) 要約: 大気圧雰囲気中で液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源(12)~(17)と、試料にレーザー光を照射してイオン化する第2イオン源(111)が択一的にイオン化部として取り付けられる質量分析装置(1)であって、イオン化部に隔壁を介して接続された真空チャンバ内に設けられイオンを質量電荷比に応じて分離し検出する質量分析部(231)、(242)~(246)と、隔壁を貫通して設けられイオンを真空チャンバ内に導入するイオン導入管であって第1イオン源の使用時に用いられる第1イオン導入管よりも長尺であり第2イオン源の使用時に用いられる第2イオン導入管(31)、(36)と、第2イオン導入管のうち第1イオン導入管からイオン化部側に延長された部分を加熱する加熱部(37)、(38)とを備える。

## 明 細 書

発明の名称：質量分析装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、大気圧雰囲気中で試料にレーザ光を照射してイオンを生成するイオン源を用いる質量分析装置に関する。

### 背景技術

[0002] 液体試料に含まれる目的物質を同定したり定量したりするために、エレクトロスプレーイオン化（ESI）により目的物質のイオンを生成するイオン化部を備えた質量分析装置が用いられている。ESIでは、液体試料を帯電させて略大気圧であるイオン化室に噴霧し、イオン導入管を介して真空チャンバ内の質量分析部にイオンを導入する。イオン導入管はイオン化室と真空チャンバの隔壁を貫通するように配置されており、該イオン導入管を加熱することによってイオンの脱溶媒を促進してイオンの生成効率を高めている。

[0003] また、生体試料等に含まれる目的物質を測定するために、MALDIを備えた質量分析装置を用いた質量分析が行われている（例えば特許文献1）。MALDIは、マトリックス支援レーザ脱離イオン化（Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization）法により試料をイオン化するイオン源である。

[0004] MALDIには、大気圧雰囲気中で試料をイオン化する大気圧MALDIと、真空雰囲気中で試料をイオン化する真空MALDIがある。大気圧MALDIを有する質量分析装置は、大気圧であるイオン化部（大気圧MALDI）と、真空チャンバ内に設けられイオンを質量電荷比に応じて分離し検出する質量分析部とを備えている。

[0005] 大気圧MALDIを備えた質量分析装置では、以下のようにして質量分析が行われる。

[0006] まず、サンプルプレート上に載置した試料の表面に、イオン化しやすい物質であるマトリックス物質を塗布する前処理を行うことにより、試料の表面に該試料の分子を取り込んだマトリックス物質の微結晶を形成させる。前処理後の試料を載置したサンプルプレートをMALDIの所定の位置にセットして試

料表面にレーザ光を照射すると、該表面に存在するマトリックス物質の微結晶が加熱され、該微結晶に取り込まれた試料分子が脱離しイオン化する。

[0007] 試料分子から生成されたイオンは、イオン導入管の入口端（イオン取込口）から取り込まれ、該イオン導入管を通して質量分析部に進入する。質量分析部に進入したイオンは、質量電荷比に応じて分離され、イオン検出器で検出される。イオン検出器から順次出力される信号強度を、イオンの質量電荷比に対応付けることにより、横軸を質量電荷比、縦軸を信号強度とするマススペクトルが得られる。

[0008] ESIと大気圧MALDIではイオン化の方法が異なるが、質量分析部には共通のものを用いることができる。ただし、大気圧MALDIでは、試料表面に照射する光を反射するためのミラーや、集光するためのレンズ等が試料の前方に配置される。そのため、ESIに比べると大気圧MALDIの方が、通常、試料が真空チャンバからより遠くに位置する。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0009] 特許文献1：特開2021-196303号公報

## 非特許文献

[0010] 非特許文献1：“Imaging One-Stop Application～投与薬物の物性評価から薬物や代謝物の分布・定量によるメタボロミクスまで～”，[online], 株式会社島津製作所, [2023年9月7日検索], インターネット<URL:<https://www.an.shimadzu.co.jp/bio/imaging/index.htm>>

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0011] ESIで用いられるイオン導入管をそのまま使用すると、試料からイオン導入管の入口までの距離が長くなり、イオン導入管へのイオンの取り込み効率が悪くなる。そのため、大気圧MALDIによりイオンを生成する場合には、例えば、ESIにより生成したイオンを真空チャンバ内に導入するために用いられるイ

オン導入管に延長管を接続するなどして、該イオン導入管の入口端を測定点の近傍に配置している。ところが、ESIで用いられるイオン導入管に延長管を接続するなどして長くして、大気圧MALDIにより生成されたイオンを真空チャンバに導入すると、十分な感度でイオンを測定することができない場合があることが分かった。

- [0012] 本発明が解決しようとする課題は、大気圧雰囲気中で試料にレーザー光を照射してイオンを生成するイオン源を用いる質量分析装置において、イオンの測定感度を向上することである。

### 課題を解決するための手段

- [0013] 上記課題を解決するために成された本発明は、大気圧雰囲気中で液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源と、大気圧雰囲気中で試料にレーザー光を照射してイオン化する第2イオン源が択一的にイオン化部として取り付けられる質量分析装置であって、

前記イオン化部に隔壁を介して接続された真空チャンバ内に設けられ、前記イオン化部で生成されたイオンを質量電荷比に応じて分離し検出する質量分析部と、

前記隔壁を貫通して設けられ、前記イオン化部で生成されたイオンを前記真空チャンバ内に導入するイオン導入管であって、前記第1イオン源の使用時に用いられる第1イオン導入管よりも長尺であり前記第2イオン源の使用時に用いられる第2イオン導入管と、

前記第2イオン導入管のうち、前記第1イオン導入管から前記イオン化部側に延長された部分を加熱する加熱部と

を備える。

### 発明の効果

- [0014] 上記の、液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源は、例えばESI、大気圧化学イオン化（APCI）、あるいはその両方を備えたデュアルイオンソース（DUIS）である。また、上記の、大気圧雰囲気中で試料にレーザー光を照射してイオン化する第2イオン源は、例えば、大気圧MALDI、表面支援レーザー脱離

イオン化源（SALDI）である。

[0015] ESIやAPCIで用いられるイオン導入管をそのまま大気圧MALDIなどの使用時に用いると、イオン導入管の入口端から測定点までの距離が長くなり、イオン導入管へのイオンの取り込み効率が悪くなる。そのため、本発明では、第2イオン源の使用時に、第1イオン源の使用時に用いられる第1イオン導入管よりも長尺である第2イオン導入管を使用する。本発明者が得た知見によれば、従来、第2イオン導入管を使用する際に十分な感度でイオンを測定することができなかつたのは、第2イオン導入管のうち第1イオン導入管からイオン化部側に延長された部分が加熱されず低温になることが理由であった。本発明に係る質量分析装置では、第2イオン導入管のうち、第1イオン導入管からイオン化部側に延長された部分を加熱部によって加熱することにより、イオンの測定感度を従来よりも向上することができる。

### 図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明に係る質量分析装置の一実施形態の要部構成図。

[図2]本実施形態の質量分析装置（ESI使用時）の試料導入部の模式図。

[図3]本実施形態の質量分析装置（大気圧MALDI使用時）の試料導入部の模式図。

[図4]本実施形態の質量分析装置（大気圧MALDI使用時）の試料導入部の構成例。

[図5]本実施形態の質量分析装置（大気圧MALDI使用時）の試料導入部のうち、着脱可能な部分を示す図。

[図6]比較例と実施例における第2イオン導入管の温度を測定した結果。

[図7]比較例と実施例によりAngIIとChloroquineのイオンの強度を測定した結果。

[図8]実施例における先端の加熱温度が異なる条件でマウス脳由来のイオンの強度を測定した結果。

### 発明を実施するための形態

[0017] 本発明に係る質量分析装置の一実施形態について、以下、図面を参照して

説明する。

- [0018] 図1に、本実施形態の質量分析装置1（大気圧MALDI使用時）の全体の要部構成を示す。本実施形態の質量分析装置1は、略大気圧であるイオン化室11に設けられた大気圧MALDIを有するイオン化部と、真空チャンバ20内に設けられイオンを質量電荷比に応じて分離し検出する質量分析部とを備えている。また、本実施例の質量分析装置1では、大気圧MALDIに代えて、同じく大気圧雰囲気中で液体試料を噴霧してイオン化（エレクトロスプレーイオン化）するESI（図2参照）を用いることができる。
- [0019] 大気圧MALDIは、サンプルプレート12が載置されるサンプルプレートホルダ13と、該サンプルプレート12を観察位置（図1に破線で示す位置）と測定位置（図1に実線で示す位置）の間で移動させる移動機構14を備えている。また、レーザ光源15、該レーザ光源15から発せられた光を反射し、サンプルプレートホルダ13に載置されたサンプルプレート12に照射するミラー16、該ミラー16で反射されたレーザ光をサンプルプレート上の測定点に集光するレンズ17などの光学系を備えている。また、サンプルプレート12上の試料の表面を観察するための光学顕微鏡18を備えている。
- [0020] 大気圧MALDIと真空チャンバ20の間には隔壁80が設けられており、隔壁80には試料導入部3が設けられている。試料導入部3の詳細は後記する。
- [0021] 真空チャンバ20内には、イオン化室11の側から順に、第1中間真空室21、第2中間真空室22、第3中間真空室23、及び分析室24が設けられている。これらの各室は第1中間真空室21から分析室24に向かって徐々に真空度が高くなる多段差動排気系の構成を有している。
- [0022] 第1中間真空室21には、イオン化室11で生成され試料導入部3を通じて導入されるイオンを、イオンの飛行方向の中心軸であるイオン光軸Cの近傍に収束させつつ後段に輸送するための、複数のリング電極で構成されたイオンレンズ211が配置されている。
- [0023] 第1中間真空室21と第2中間真空室22は頂部に小孔を有するスキマー212で隔てられている。第2中間真空室22にも、イオン光軸Cの近傍に

イオンを収束させつつ後段へ輸送するための、複数のロッド電極で構成されたイオンガイド221が配置されている。

[0024] 第2中間真空室22と第3中間真空室23は、両者の隔壁に設けられた小径の孔で連通している。第3中間真空室23には、第2中間真空室22に近い側から順に、4本のロッド電極で構成される四重極マスフィルタ231、コリジョンセル232、複数のリング電極で構成されるイオンレンズ234が配置されている。コリジョンセル232の内部には、複数のロッド電極で構成される多重極イオンガイド233が配置されている。コリジョンセル232の内部には、適宜のタイミングでアルゴン、窒素などのCIDガスが連続的又は間欠的に供給される。

[0025] 第3中間真空室23と分析室24は、両者の隔壁に設けられた小径の孔で連通している。分析室24には、複数のリング電極で構成されるイオンレンズ241、直交加速部242、加速電極243、フライトチューブ244、リフレクトロン電極245、及びイオン検出器246が配置されている。直交加速部242は、イオンレンズ241で輸送されたイオンの飛行経路を挟んで対向配置された、それぞれが板状電極である押出電極2421と引込電極2422で構成されている。引込電極2422には、イオンを通過させるための開口が設けられている。加速電極243は、直交加速部242で飛行方向が変更されたイオンを加速するための複数のリング電極で構成されている。フライトチューブ244は筒状の電極であり、その内部にイオンの飛行空間が規定される。リフレクトロン電極245は、複数のリング電極で構成されており、後段側に向かって電位が高くなる電位勾配を形成するように各電極に所定の電圧が印加される。加速電極243で加速されフライトチューブ244の内部に規定された飛行空間を飛行してきたイオンは、この電位勾配によって折り返し飛行する。イオン検出器246は、リフレクトロン電極245によって形成された電位勾配で折り返し飛行したイオンを検出する。

[0026] 制御部5は、記憶部51を備えている。記憶部51には、飛行時間－質量電荷比情報、及び印加電圧情報が保存されている。飛行時間－質量電荷比情



報は、種々の質量電荷比を有するイオンが分析室 24 内の飛行空間を飛行するのに要する時間が記載された情報である。また、印加電圧情報は、質量分析装置 1 に設けられた各電極への印加電圧の値に関する情報、及び後記する第 1 電源 34 や第 2 電源 38 からの印加電圧と設定温度の関係に関する情報を含む。さらに、記憶部 51 には、複数の既知の化合物のそれぞれの測定条件（プリカーサイオンの質量電荷比、コリジョンエネルギーの値等）や解析手法に関する情報を収録した化合物データベースなども保存されている。

[0027] 制御部 5 は、また、機能ブロックとして、測定実行部 52、及び解析処理部 53 を備えている。測定実行部 52 は、使用者により設定された測定条件に基づいて質量分析装置 1 に配置された各電極に所定の電圧を印加する等して各部の動作を制御することにより測定を実行する。解析処理部 53 は測定データからマススペクトルを生成する等の処理を行う。制御部 5 の実体は、例えば一般的なパーソナルコンピュータであり、予めインストールされた専用のプログラムをプロセッサで実行することにより上記の機能ブロックが具現化される。制御部 5 には、また、キーボードやマウスなどで構成される入力部 6 と、液晶ディスプレイなどで構成される表示部 7 が接続されている。

[0028] 本実施形態の質量分析装置 1 で実行する質量分析自体は従来同様であるため、以下、簡単に説明する。

[0029] まず、サンプルプレート 12 上に載置した試料の表面に、イオン化しやすい物質であるマトリックス物質を塗布する前処理を行うことにより、試料の表面に該試料の分子を取り込んだマトリックス物質の微結晶を形成させる。続いて、前処理後の試料を載置したサンプルプレート 12 をサンプルプレートホルダ 13 に載置し、該サンプルプレートホルダ 13 を測定位置に配置する。そして、レーザ光源 15 からレーザ光を照射すると、マトリックス物質の微結晶が加熱され、試料分子が脱離しイオン化する。イオン化室 11 において試料分子から生成されたイオンは、試料導入部 3 を通って真空チャンバ 20 内に進入する。真空チャンバ 20 内に進入したイオンは、イオンレンズ 211 及びイオンガイド 221 で輸送されたあと、四重極マスフィルタ 23

1に入射する。四重極マスフィルタ231では、所定の質量電荷比を有するイオンがプリカーサイオンとして選別され、コリジョンセル232に入射する。コリジョンセル232に入射したプリカーサイオンは、該コリジョンセル232に導入されたCIDガスの分子と衝突して開裂し、プロダクトイオンを生成する。コリジョンセル232内で生成されたプロダクトイオンは、イオンレンズ234、241により輸送され直交加速部242に入射する。直交加速部242において飛行方向が略直交方向に変更されたプロダクトイオンは、加速電極243で加速されたあと、フライトチューブ244で囲まれた飛行空間に進出し、その端部に位置するリフレクトロン電極245によって形成された電位勾配で折り返し飛行した後、イオン検出器246で検出される。

[0030] イオン検出器246からの出力信号は順次、記憶部51に保存される。測定終了後、解析処理部53は、記憶部51に保存された飛行時間－質量電荷比情報に基づいて各イオンの飛行時間を質量電荷比に変換し、質量電荷比と信号強度を二軸とするマススペクトルデータを生成する。

[0031] 本実施形態の質量分析装置1は、イオン化室11と第1中間真空室21の間の隔壁80に設けられた試料導入部3の構成に特徴を有する。以下、試料導入部3について説明する。

[0032] 図2は、ESIによって生成したイオンを質量分析する際の、試料導入部3の構成を示す模式図である。試料導入部3は、第1管（本発明における第1イオン導入管に相当）31、該第1管31を取り付ける管取付部32、第1管31の外周に配置された発熱体33、及び該発熱体33に電力を供給する第1電源34を有している。第1管31には、例えばステンレス鋼製のものが用いられる。第1管31の中心軸は、ESIプローブ111からの帯電液滴の噴霧方向と直交しており、帯電液滴から脱溶媒して生成されたイオンが、イオン化室11と真空チャンバ20内の圧力差によって第1管31に引き込まれる。

[0033] 図3は、大気圧MALDIによって生成したイオンを質量分析する際の、試料導

入部3の構成を示す模式図である。試料導入部3は、管取付部32に取り付けられた第1管31と、管接続部35と、該管接続部35によって第1管31に接続された第2管36を有している。第2管36にも、例えばステンレス鋼製のものが用いられる。第2管36と管接続部35は、第1管31に着脱可能である。このように、第2管36を第1管31に接続することにより、ESIによりイオンを生成する場合よりもイオン導入管を長くして、第2管36の入口端をサンプルプレート12上の試料の近傍に配置する。第1管31及び第2管36は、本発明における第2イオン導入管に相当し、第2管36は、本発明における、第2イオン導入管のうち第1イオン導入管からイオン化部側に延長された部分に相当する。このように、ESI使用時に比べて長尺のイオン導入管を用いることによって、イオン導入管の入口端を試料表面に近づけ、試料から発せられたイオンをより多く、イオン導入管（第2管36及び第1管31）から質量分析部に導入することができる。ここでは第1管31と第2管36を管接続部35で接続することにより大気圧MALDI用のイオン導入管を構成しているが、1本の長尺のイオン導入管を用いてもよい。

[0034] 第1管31の外周には模式的にヒータ線で示す発熱体33が取り付けられており、該発熱体33に第1電源34から電力を供給することによって第1管31が加熱される。図2及び3ではヒータ線で模式的に示しているが、第1管31を加熱可能な種々のものを使用可能であり、例えば、カートリッジヒータ（ブロックヒータ等）、マイクロシースヒータ、セラミックコーティングなどを発熱体33として用いることができる。あるいは、赤外光等の照射によって第1管31を加熱してもよい。

[0035] 第2管36の外周にも同様に、模式的にヒータ線で示す発熱体（本発明における加熱部に相当）37が取り付けられており、該発熱体37に第2電源38から電力を供給することによって第2管36が加熱される。発熱体37及び第2電源38は、本発明における加熱部に相当する。第2管36の加熱にも種々のものを使用可能であり、例えば、上記した各種のヒータから成る発熱体37と第2電源38を用いたり、赤外光を照射したりして第2管36

を加熱することができる。

[0036] 本実施形態の質量分析装置1では、第2管36を加熱する発熱体37を、該第2管36の端部（イオン化室11側の端部）を加熱するように配置する。好ましくは、発熱体37は、第2管36の先端又はその近傍の外周を囲うように配置する。

[0037] 従来の質量分析装置では、大気圧MALDIにより生成したイオンを質量分析する際、第1管に第2管を接続してイオン導入管を延長するのみであったが、その場合には十分な感度でイオンを測定することができない場合があった。これには様々な要因が考えられるが、第1管が加熱されるのみで第2管は加熱されず低温であるために、例えば、試料の前処理時に塗布したマトリックス物質の分子が試料分子のイオンから脱離しなかったり、低温の気体分子との衝突によって試料由来のイオンがエネルギーを失ってイオン導入管に付着して消失したりしていたことが考えられる。

[0038] これに対し、本実施形態の質量分析装置1では、第2管36を加熱する発熱体37が配置されている。そのため、第1管31だけでなく、第2管36も十分に加熱される。測定結果を参照して後記する通り、第2管36を加熱することによって、従来よりも高い感度でイオンを検出することができる。

[0039] 次に、本実施形態の質量分析装置1において第2管36を加熱によるイオンの検出感度が向上することを確認した測定の結果を説明する。ここでは、図4に示すように、第1管31の外周に第1管取付部材41を配置し、第2管36の外周に第2管取付部材42を配置した。第1管取付部材41と第2管取付部材42はいずれも導電性を有するステンレス鋼で構成されている。第1管取付部材41と第2管取付部材42は着脱可能である。第1管取付部材41には第1電源34が接続されている。第1電源34から第1管取付部材41及び第1管31に通電すると、電気抵抗が大きい第1管31が発熱する。第2管取付部材42の内部には、第2管36の外周に沿ってカートリッジヒータ43が配置されている。第2電源38からカートリッジヒータ43に電圧を印加すると、該カートリッジヒータ43が発熱して第2管36が加

熱される。

- [0040] 図4の構成例の試料導入部3では、図5に示す部分（管接続部35、第2管36、第2管取付部材42、及びカートリッジヒータ43）を着脱することができる。そのため、ESIと大気圧MALDIを交換する際には図5に示す部材を着脱するのみでよく、管取付部32によって隔壁80に取り付けられた第1管31を取り外す必要がない。
- [0041] また、図4に示す構成例では、第2管36とカートリッジヒータ43（を含む第2管取付部材42）が別体で構成されており、両者が着脱可能になっている。そのため、第2管36の内部に試料成分が付着したり第2管36に詰まりが生じたりした場合に第2管36のみを取り外して洗浄あるいは交換することができる。また、カートリッジヒータ43に断線が生じる等の不具合が発生した場合にカートリッジヒータ43のみを交換することができる。これにより、一体化された第2管36とカートリッジヒータ43（を含む第2管取付部材42）を交換する場合に比べてコストを低減することができる。
- [0042] まず、比較例（先端加熱なし）として、第1電源34からの通電によって第1管31を250℃に加熱し、第2管36の温度を測定した。また、実施例（先端加熱あり）として、第1管31の加熱に加え、カートリッジヒータ43によって第2管36を450℃に加熱し、第2管36の温度を測定した。なお、これら測定で使用した第2管36の長さは50mmである。
- [0043] 図6に測定結果を示す通り、実施例（先端加熱あり）では、第2管36の全体が比較例よりも高温になっている。特に、第2管36のイオン化室側の先端部分では、比較例（約50℃）に比べて200℃以上も高温になっている。
- [0044] また、比較例と実施例のそれぞれについて、AngII（アンジオテンシンII）とChloroquine（クロロキン）からそれぞれ生成したイオンを測定した。図7に示すとおり、いずれのイオンについても、先端加熱を行った実施例の方が、先端加熱を行わない比較例に比べて測定強度が高くなった。
- [0045] さらに、実施例のように先端加熱を行う際の加熱温度と測定強度の関係を

調べる測定も行った。この測定では、試料としてマウスの脳の切片（マウス脳）を用い、該切片から生成される $m/z=798.54$ のイオン（Phosphatidylcholine(34:1)）を測定した。

[0046] 図8に示すとおり、この測定における先端の最高加熱温度（第2管36の加熱温度）は約430°Cであったが、少なくともこの温度までは、加熱温度を高くするほどイオンの測定強度が高くなった。試料の熱耐性などを考慮する必要はあるが、少なくとも400°C超までは、第2管36を高温に加熱するほどイオンの測定感度が向上すると考えられる。なお、第2管36の材質によるが、耐熱性を考慮すると、第2管36の加熱温度の上限は500°C程度とすることが適当である。

[0047] 上記実施形態や、実際の測定で使用した装置の構成は一例であって、本発明の趣旨に沿って適宜に変更することができる。

[0048] 上記実施形態及び実施例ではイオン源として大気圧MALDIとESIを用いたが、大気圧MALDIに代えて他のレーザーイオン源（例えばSALDI）を用いることもできる。また、ESIに代えて、APCI、あるいはESIとAPCIの両方を備えたDUISを用いることもできる。

[0049] 上記実施形態及び実施例では、ESI用のイオン導入管である第1管31に第2管36を延長管として接続することにより、大気圧MALDI用のイオン導入管を構成したが、ESI用のイオン導入管よりも長尺な1本のイオン導入管を大気圧MALDI用のイオン導入管としてもよい。

[0050] また、上記実施形態では、第1管31や第2管36を加熱する構成について説明したが、加熱部に加えて放熱を抑制する手段を設けることも効果的である。具体的には、第1管31及び／又は第2管36の外周に断熱材を巻回したり、第1管31及び／又は第2管36を取り囲むように、該第1管31及び／又は第2管36からの熱輻射を反射するリフレクタを配置したりしてもよい。

[0051] [態様]

上述した例示的な実施形態が以下の態様の具体例であることは、当業者に

は明らかである。

[0052] (第1項)

本発明の一態様は、大気圧霧囲気で液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源と、大気圧霧囲気で試料にレーザ光を照射してイオン化する第2イオン源が択一的にイオン化部として取り付けられる質量分析装置であって、

前記イオン化部に隔壁を介して接続された真空チャンバ内に設けられ、前記イオン化部で生成されたイオンを質量電荷比に応じて分離し検出する質量分析部と、

前記隔壁を貫通して設けられ、前記イオン化部で生成されたイオンを前記真空チャンバ内に導入するイオン導入管であって、前記第1イオン源の使用時に用いられる第1イオン導入管よりも長尺であり前記第2イオン源の使用時に用いられる第2イオン導入管と、

前記第2イオン導入管のうち、前記第1イオン導入管から前記イオン化部に延長された部分を加熱する加熱部とを備える。

[0053] 第1項に係る質量分析装置は、大気圧霧囲気で液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源と、大気圧霧囲気で、マトリックス物質が混合又は塗布された試料にレーザ光を照射してイオン化する第2イオン源が択一的にイオン化部として取り付けられる質量分析装置である。液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源は、例えばESI、APCI、あるいはその両方を備えたDUISである。また、大気圧霧囲気で、マトリックス物質が混合又は塗布された試料にレーザ光を照射してイオン化する第2イオン源は、大気圧MALDIである。

[0054] ESIやAPCIで用いられるイオン導入管をそのまま大気圧MALDIの使用時に用いると、イオン導入管の入口端から測定点までの距離が長くなり、イオン導入管へのイオンの取り込み効率が悪くなる。そのため、第1項に係る質量分析装置では、第2イオン源の使用時に、第1イオン源の使用時に用いられる第1イオン導入管よりも長尺である第2イオン導入管を使用する。本発明者が得た知見によれば、従来、第2イオン導入管を使用する際に十分な感度で

イオンを測定することができなかつたのは、第2イオン導入管のうち第1イオン導入管から延長された部分が加熱されず低温になることが理由であった。第1項に係る質量分析装置では、第2イオン導入管のうち、第1イオン導入管から延長された部分を加熱部によって加熱することにより、イオンの測定感度を従来よりも向上することができる。

[0055] (第2項)

第2項に係る質量分析装置は、第1項に係る質量分析装置において、前記第2イオン導入管が、前記第1イオン導入管と、該第1イオン導入管に接続される延長管を有する。

[0056] (第3項)

第3項に係る質量分析装置は、第1項に係る質量分析装置において、前記第2イオン導入管が1本の管で構成されている。

[0057] 第1項の質量分析装置における第2イオン導入管は、第3項の質量分析装置のように、イオン化部側の端部が試料表面のレーザ光の照射位置に近接して位置する長さを有する1本のイオン導入管であってもよく、第2項の質量分析装置のように、第1イオン導入管と、該第1イオン導入管に着脱可能に接続された第2管を有するものであってもよい。第2項の質量分析装置では、隔壁を貫通する第1イオン導入管を装着したままで延長管を接続することにより、簡便に第2イオン導入管を構成することができる。

[0058] (第4項)

第4項に係る質量分析装置は、第1項から第3項のいずれかに係る質量分析装置において、

前記加熱部が、前記第2イオン導入管を囲うように設けられ、通電により発熱する発熱体を有する。

[0059] 第4項の質量分析装置では、通電により発熱する発熱体によってイオン導入管を加熱することにより、より高温に第2イオン導入管を加熱してイオンの測定感度を向上することができる。

[0060] (第5項)



第5項に係る質量分析装置は、第4項に係る質量分析装置において、前記発熱体と前記第2イオン導入管は別体で構成され、相互に着脱可能である。

[0061] 第5項に係る質量分析装置では、第2イオン導入管の内部に試料成分が付着したり第2イオン導入管に詰まりが生じたりした場合に、該第2イオン導入管のみを取り外して洗浄あるいは交換することができる。また、発熱体に断線が生じる等の不具合が発生した場合には、発熱体のみを交換することができる。そのため、第2イオン導入管と発熱体の両方を交換する場合に比べてコストを低減することができる。

### 符号の説明

- [0062] 1…質量分析装置  
1 1…イオン化室  
1 1 1…ESIプローブ  
1 2…サンプルプレート  
1 3…サンプルプレートホルダ  
1 4…移動機構  
1 5…レーザ光源  
1 6…ミラー  
1 7…レンズ  
1 8…光学顕微鏡  
2 0…真空チャンバ  
2 1…第1中間真空室  
2 1 1…イオンレンズ  
2 1 2…スキマー  
2 2…第2中間真空室  
2 2 1…イオンガイド  
2 3…第3中間真空室  
2 3 1…四重極マスフィルタ

- 2 3 2 … コリジョンセル
- 2 3 3 … 多重極イオンガイド
- 2 3 4 … イオンレンズ
- 2 4 … 分析室
- 2 4 1 … イオンレンズ
- 2 4 2 … 直交加速部
- 2 4 2 1 … 押出電極
- 2 4 2 2 … 引込電極
- 2 4 3 … 加速電極
- 2 4 4 … フライトチューブ
- 2 4 5 … リフレクトロン電極
- 2 4 6 … イオン検出器
- 3 … 試料導入部
- 3 1 … 第 1 管
- 3 2 … 管取付部
- 3 3 … 発熱体
- 3 4 … 第 1 電源
- 3 5 … 管接続部
- 3 6 … 第 2 管
- 3 7 … 発熱体
- 3 8 … 第 2 電源
- 4 1 … 第 1 管取付部材
- 4 2 … 第 2 管取付部材
- 4 3 … カートリッジヒータ
- 5 … 制御部
- 5 1 … 記憶部
- 5 2 … 測定実行部
- 5 3 … 解析処理部

6…入力部

7…表示部

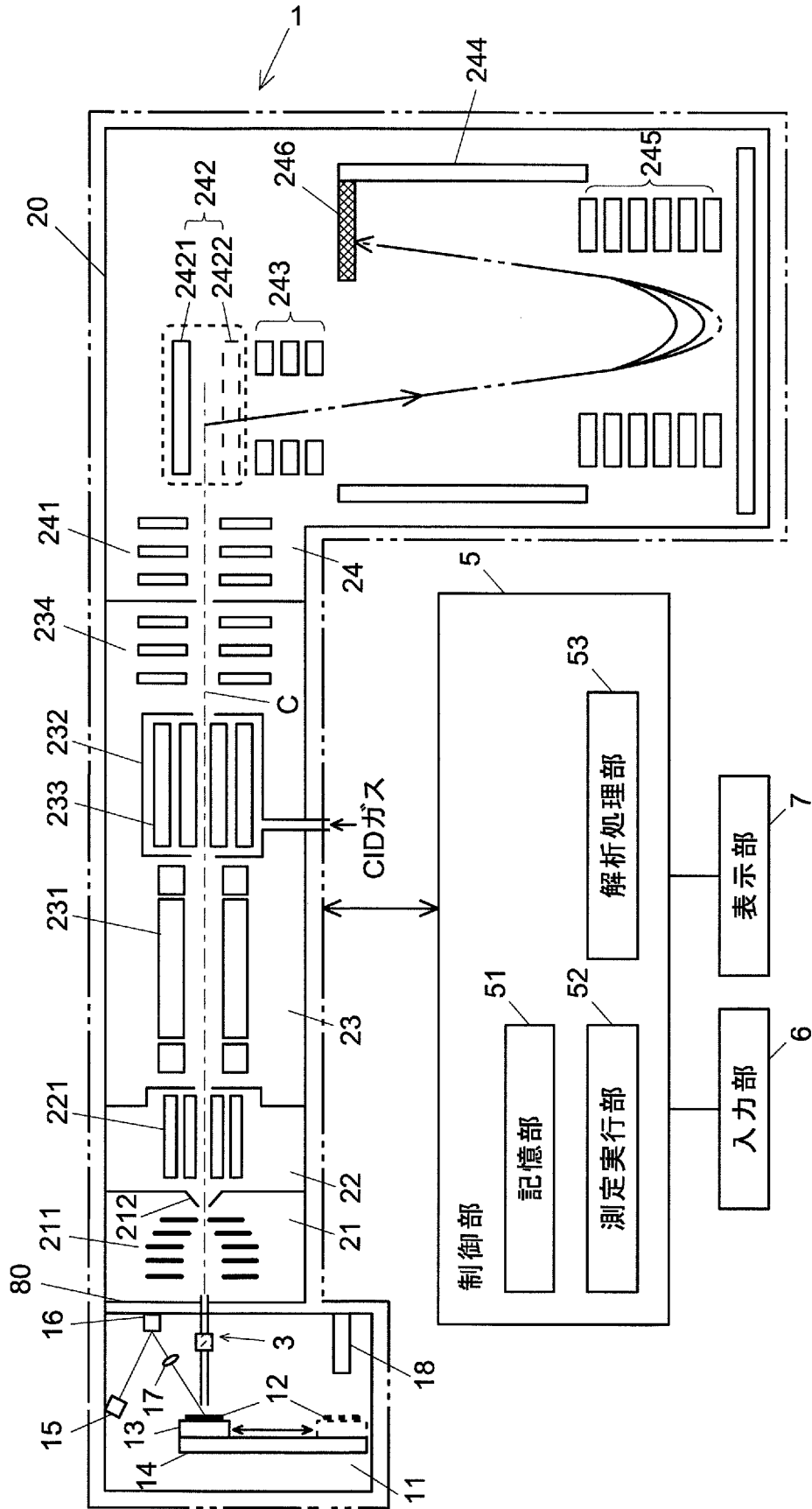
80…隔壁

C…イオン光軸

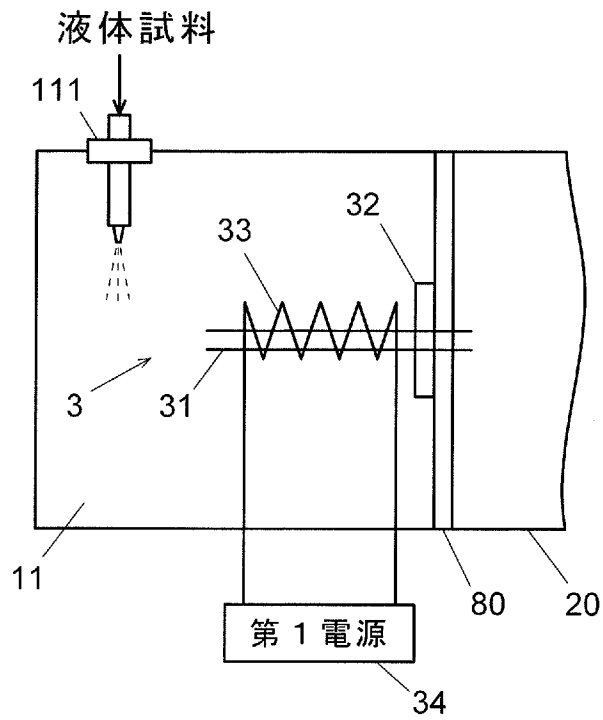
## 請求の範囲

- [請求項1] 大気圧雰囲気で液体試料を噴霧してイオン化する第1イオン源と、大気圧雰囲気で試料にレーザー光を照射してイオン化する第2イオン源が択一的にイオン化部として取り付けられる質量分析装置であって、前記イオン化部に隔壁を介して接続された真空チャンバ内に設けられ、前記イオン化部で生成されたイオンを質量電荷比に応じて分離し検出する質量分析部と、前記隔壁を貫通して設けられ、前記イオン化部で生成されたイオンを前記真空チャンバ内に導入するイオン導入管であって、前記第1イオン源の使用時に用いられる第1イオン導入管よりも長尺であり前記第2イオン源の使用時に用いられる第2イオン導入管と、前記第2イオン導入管のうち、前記第1イオン導入管から前記イオン化部側に延長された部分を加熱する加熱部とを備える質量分析装置。
- [請求項2] 前記第2イオン導入管が、前記第1イオン導入管と、該第1イオン導入管に接続される延長管を有する、請求項1に記載の質量分析装置。
- [請求項3] 前記第2イオン導入管が1本の管で構成されている、請求項1に記載の質量分析装置。
- [請求項4] 前記加熱部が、前記第2イオン導入管を囲うように設けられ、通電により発熱する発熱体を有する、請求項1に記載の質量分析装置。
- [請求項5] 前記発熱体と前記第2イオン導入管は別体で構成され、相互に着脱可能である、請求項4に記載の質量分析装置。

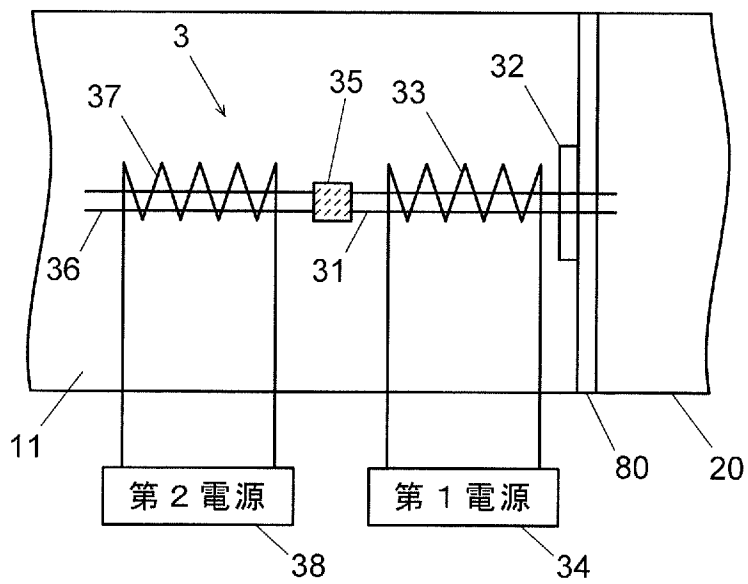
[図1]



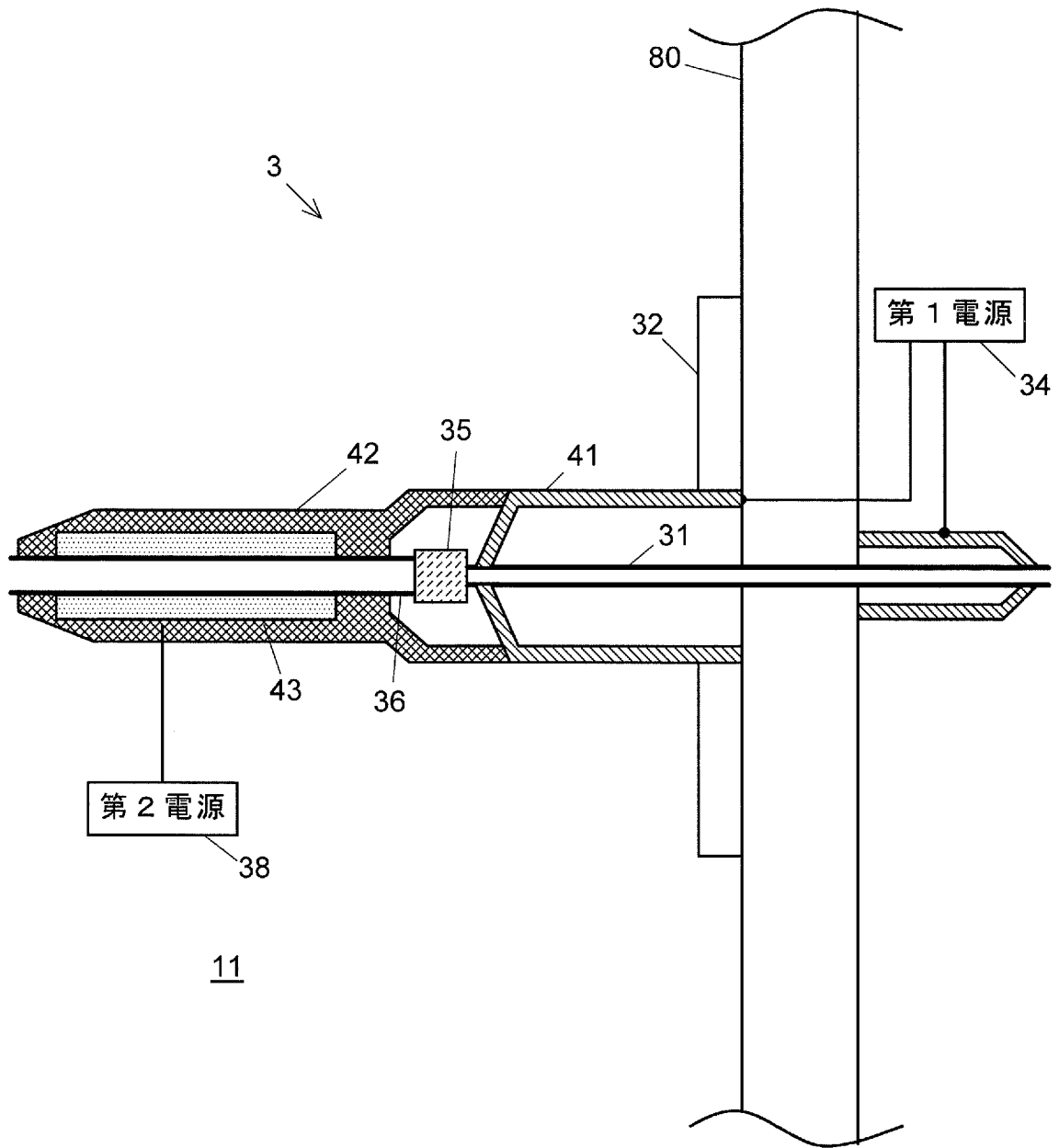
[図2]



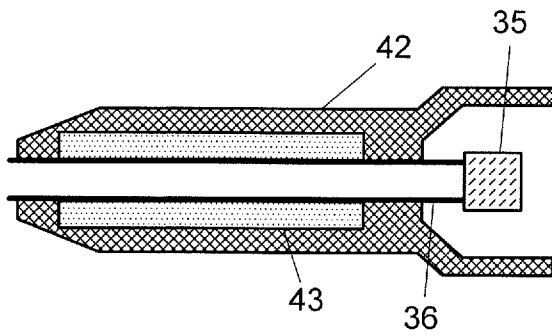
[図3]



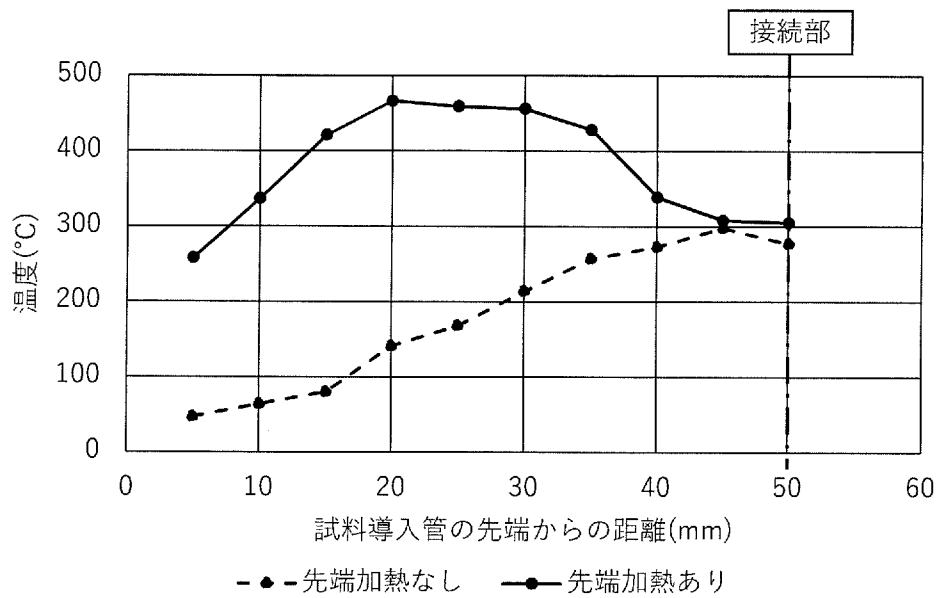
[図4]



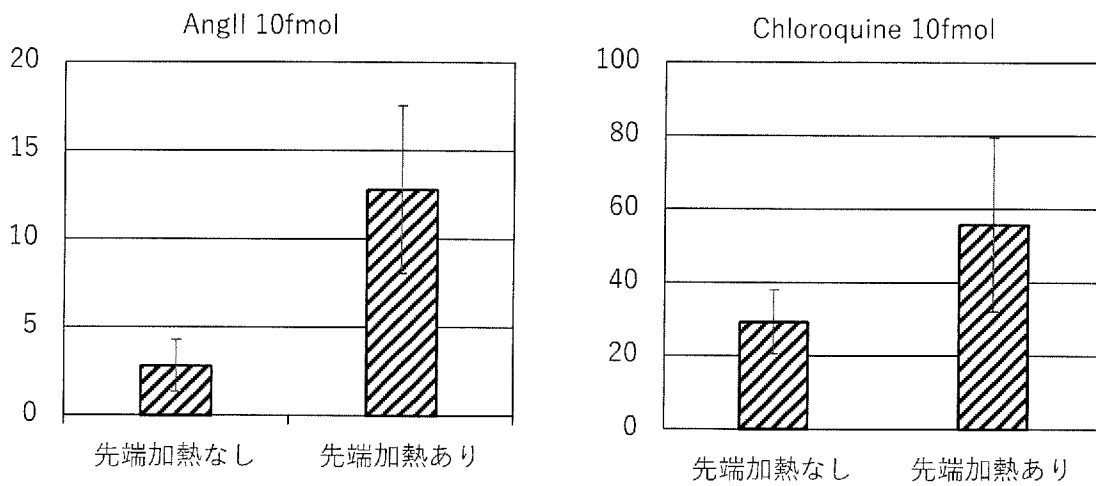
[図5]



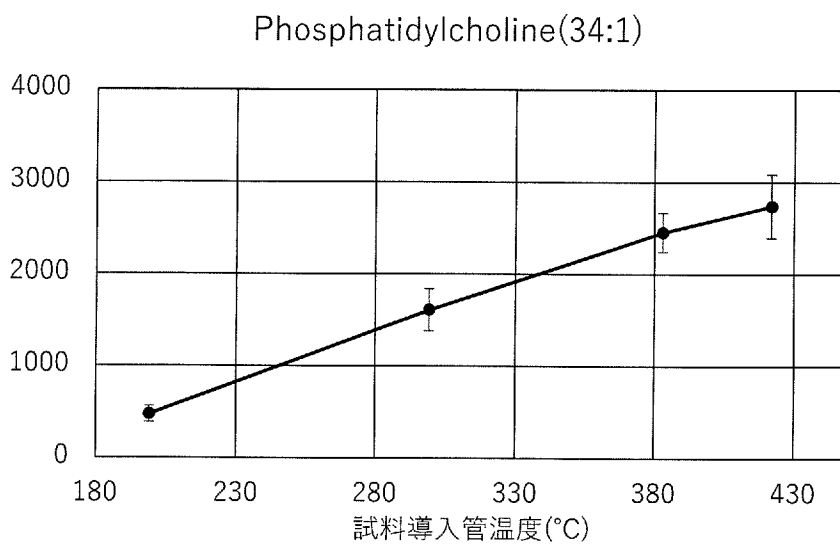
【図6】



【図7】



【図8】





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/JP2023/032730**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>H01J 49/10</i> (2006.01)i; <i>H01J 49/16</i> (2006.01)i FI: H01J49/10 700; H01J49/16 400; H01J49/16 500  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) H01J40/00-49/48		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-159422 A (SHIMADZU CORP) 18 August 2011 (2011-08-18)	1-5
A	JP 2009-222554 A (SHIMADZU CORP) 01 October 2009 (2009-10-01)	1-5
A	JP 2016-530680 A (SMITHS DETECTION INC) 29 September 2016 (2016-09-29)	1-5
A	JP 2006-190526 A (SHIMADZU CORP) 20 July 2006 (2006-07-20)	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>10 November 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>21 November 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2023/032730</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2011-159422 A	18 August 2011	US 2011/0186732 A1	
JP 2009-222554 A	01 October 2009	US 2009/0230301 A1	
JP 2016-530680 A	29 September 2016	US 2016/0181079 A1	
		WO 2015/009478 A1	
		EP 3022762 B1	
		KR 10-2016-0033162 A	
		CN 105493227 A	
JP 2006-190526 A	20 July 2006	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） H01J 49/10(2006.01)i; H01J 49/16(2006.01)i FI: H01J49/10 700; H01J49/16 400; H01J49/16 500		
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）） H01J40/00-49/48 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 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023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	JP 2011-159422 A（株式会社島津製作所）18.08.2011（2011-08-18）	1-5
A	JP 2009-222554 A（株式会社島津製作所）01.10.2009（2009-10-01）	1-5
A	JP 2016-530680 A（スミスズ デイテクション インコーポレイティド）29.09.2016（2016-09-29）	1-5
A	JP 2006-190526 A（株式会社島津製作所）20.07.2006（2006-07-20）	1-5
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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抵触するものではなく、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	10.11.2023	国際調査報告の発送日 21.11.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  小林 幹 2G 1132  電話番号 03-3581-1101 内線 3226	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2023/032730

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2011-159422 A	18.08.2011	US 2011/0186732 A1	
JP 2009-222554 A	01.10.2009	US 2009/0230301 A1	
JP 2016-530680 A	29.09.2016	US 2016/0181079 A1	
		WO 2015/009478 A1	
		EP 3022762 B1	
		KR 10-2016-0033162 A	
		CN 105493227 A	
JP 2006-190526 A	20.07.2006	(ファミリーなし)	