

(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8月8日(08.08.2024)



(10) 国際公開番号

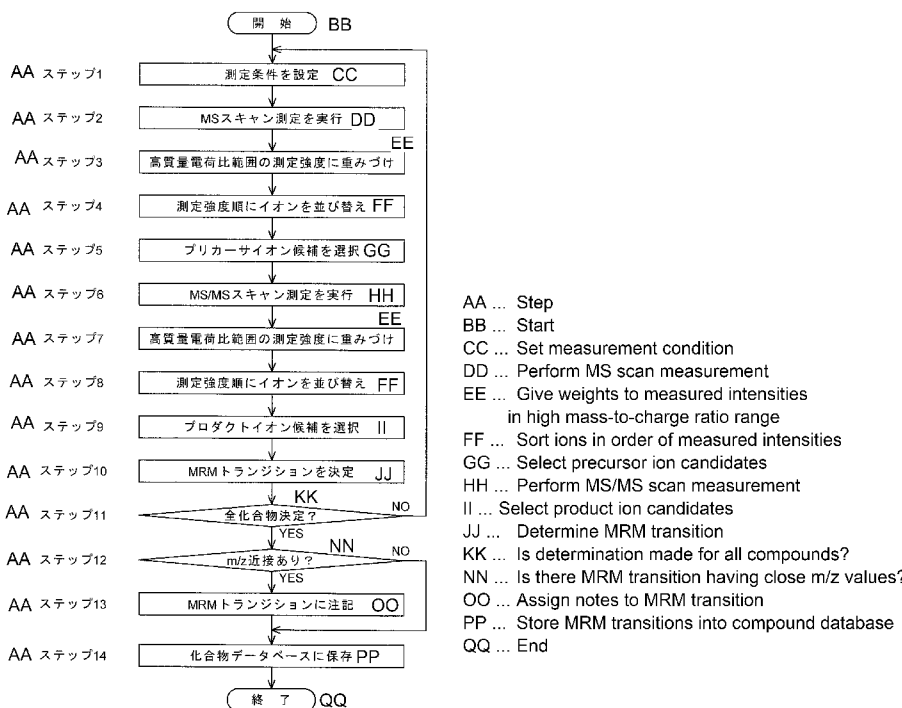
WO 2024/161624 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 27/62 (2021.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/003549
- (22) 国際出願日: 2023年2月3日(03.02.2023)
- (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: 芦田 剛士 (ASHIDA, Takeshi); 〒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: 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恵王子町37番地 豊元四条烏丸ビル 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, 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, 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 SPECTROMETRY METHOD AND MASS SPECTROMETRY DEVICE

(54) 発明の名称: 質量分析方法及び質量分析装置

[図2]



(57) Abstract: This mass spectrometry method comprises performing MS scan measurement of a target compound (Step 2), selecting one or more precursor ion candidates from among detected ions on the basis of a first criterion relating to measured intensities (Step 5), performing MS/MS scan measurement using each precursor ion candidate (Step 6), selecting product ion candidates from among the detected product ions on the basis of a second criterion relating to measured intensities (Step 9), and determining a combination of precursor ion candidate and product ion candidate as an



WO 2024/161624 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:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

MRM transition (Step 10). In the MS scan measurement and/or MS/MS scan measurement, a mass resolution in a high mass-to-charge ratio or high mass-to-charge ratio range is set to be lower than a mass resolution in a low mass-to-charge ratio or low mass-to-charge ratio range in such a manner as to increase a measurement sensitivity in the high mass-to-charge ratio or high mass-to-charge ratio range.

(57) 要約: 目的化合物のMSスキャン測定を実行し (ステップ2)、検出されたイオンの中から測定強度に関する第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択し (ステップ5)、各プリカーサイオン候補を用いたMS/MSスキャン測定を実行し (ステップ6)、検出されたプロダクトイオンの中から測定強度に関する第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択し (ステップ9)、プリカーサイオン候補とプロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定する (ステップ10) 質量分析方法であって、MSスキャン測定及び/又はMS/MSスキャン測定において、高質量電荷比又は高質量電荷比範囲における質量分解能を、該高質量電荷比又は高質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、低質量電荷比又は低質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分析方法。

明 細 書

発明の名称：質量分析方法及び質量分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、質量分析方法及び質量分析装置に関する。

背景技術

[0002] 試料に含まれる目的化合物を同定したり定量したりするために、質量分析装置を用いたMRM測定が行われる（例えば特許文献1）。MRM測定では、試料から生成されるイオンの中から予め決められた質量電荷比を有するものをプリカーサイオンとして選別し、該プリカーサイオンを開裂させてプロダクトイオンを生成し、該生成されたプロダクトイオンの中から予め決められた質量電荷比を有するものをプロダクトイオンとして選別して、その強度を測定する。MRM測定で用いられるプリカーサイオンとプロダクトイオンの組はMRMトランジションと呼ばれる。複数のMRMトランジションの測定強度比に基づいて目的化合物が同定される。また、MRMトランジションの測定強度に基づいて目的化合物が定量される。

[0003] 目的化合物のMRMトランジションを含むMRM測定条件が既存のデータベースに収録されている場合には、該データベースからMRM測定条件を読み出してMRM測定を実行することができる。一方、目的化合物のMRM測定条件がデータベースに収録されていない場合には、分析者が自ら、当該目的化合物のMRMトランジションを決定する必要がある。MRMトランジションを決定する際には、まず、目的化合物のMSスキャン測定を行って該目的化合物から生成されるイオンの強度を測定し、測定強度が大きい1乃至複数のイオンをプリカーサイオン候補として選択する。続いて、該1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を行い、各プリカーサイオン候補から生成されるプロダクトイオンの強度を測定する。そして、各プリカーサイオン候補について測定強度が大きい1乃至複数のプロダクトイオン候補を選択し、プリカーサイオン候補とプロダクトイオン候補の組み合わせをMRMトランジションと

して決定する。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2017/046867号

特許文献2：国際公開第2009/141852号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 質量分析装置では、質量電荷比が小さい（例えば質量電荷比が800以下である）イオンに比べ、質量電荷比が大きい（例えば質量電荷比が1000以上）イオンの測定強度が小さくなることが多い。これには複数の要因がある。例えば、質量分析装置においてイオンを輸送するイオン輸送光学系が、低質量電荷比のイオンの輸送効率が高くなるように設計されていることが1つの要因として挙げられる。また、例えば、質量分析装置において検出器として用いられるコンバージョンダイノードでは、イオンの飛行速度に応じた数の電子が放出されるため、飛行速度が大きい低質量電荷比のイオンがコンバージョンダイノードに入射する際に生成される電子の数に比べ、飛行速度が小さい高質量電荷比のイオンがコンバージョンダイノードに入射する際に生成される電子の数が少ないことが別の要因として挙げられる。そのため、質量電荷比が小さいイオンの測定強度が大きくなり、質量電荷比が小さいプリカーサイオンやプロダクトイオンがMRMトランジションとして決定されやすい。

[0006] 構造や特性が類似した化合物からは、質量電荷比が近似したプリカーサイオンが生成されたり、同一のプロダクトイオンが生成されたりする。例えば、目的化合物がペプチドである場合にはb系列のイオンが生成されやすい。また、目的化合物が核酸である場合にはリン酸基に由来するイオンが多く生成される。そのため、目的化合物がペプチドや核酸である場合には、MRMトランジションを決定する際に質量電荷比が小さいこれらのイオンが選択されやすくなる。しかし、質量電荷比が小さいb系列のイオンは多数の異なるペプチド

から生成され、質量電荷比が小さいリン酸基由来のイオンは多数の異なる核酸から生成されうる。このように、質量電荷比が小さいイオンは、質量電荷比が大きいイオンに比べてイオン自体が小さいため、目的化合物に特徴的な構造を有しないものである場合が多い。そのため、こうしたイオンをMRMトランジションに用いると、MRMトランジションの化合物選択性が低くなり、構造や特性が類似した夾雑化合物を誤って目的化合物として測定してしまう可能性がある。

[0007] ここではMRM測定により目的化合物を分析する場合について説明したが、目的化合物から生成される特定の質量電荷比を有するイオンをSIM測定することにより目的化合物を分析する場合にも上記同様の問題があった。特に、SIM測定では化合物の選別が1段階のみであるため、その際に使用されるターゲットイオンの化合物選択性が低いと、構造や特性が類似した夾雑化合物を誤って目的化合物として測定してしまう可能性が高い。

[0008] 本発明が解決しようとする課題は、目的化合物を正確に分析することができる技術を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 上記課題を解決するために成された本発明に係る質量分析方法の一態様は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択し、

前記1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を実行し、該MS/MSスキャン測定で検出されたプロダクトイオンの中から測定強度に関する予め決められた第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択し、

前記プリカーサイオン候補と前記プロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定する質量分析方法であって、

前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大き

い質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くするものである。

[0010] 上記課題を解決するために成された本発明に係る質量分析方法の別の一態様は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた基準に基づいて1乃至複数のターゲットイオン候補を選択する質量分析方法であって、

前記MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くするものである。

[0011] また、上記課題を解決するために成された本発明に係る質量分析装置の一態様は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択するプリカーサイオン候補決定部と、

前記1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を実行し、該MS/MSスキャン測定で検出されたプロダクトイオンの中から測定強度に関する予め決められた第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択するプロダクトイオン候補決定部と、

前記プリカーサイオン候補と前記プロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定するMRMトランジション決定部と、

前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい

質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分解能設定部と

を備える。

[0012] 上記課題を解決するために成された本発明に係る質量分析装置の別の一態様は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた基準に基づいて1乃至複数のターゲットイオンを決定するターゲットイオン決定部と、

前記MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分解能設定部と

を備える。

発明の効果

[0013] 本発明では、MSスキャン測定及び／又はMS/MSスキャン測定を行う際に、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度を高めるように、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする。質量分解能を低くする方法は種々存在するが、本発明では単に質量分解能を下げるのではなく、測定感度を高めることにつながる方法で質量分解能を低くする。そのため、従来に比べて、質量電荷比が大きいイオンがMRMトランジションあるいはターゲットイオンとして選択されやすくなる。質量電荷比が大きいイオンは質量電荷比が小さなイオンに比べてイオン自体が大きく、目的化合物に特徴的な構造を有することが多い。本発明では、目的化合物に特徴的な構造を有する、化合物選択性が高いイオンがMRMトランジションやターゲットイオンとして決定されるため、目的化合物とともに類似の構造や特性を有する夾雑化合物が含まれた試料を測定する場合でも、目的化合物のみを測定することができる。従って、目的化合物を正確に分析することができる。

図面の簡単な説明

- [0014] [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を用いてMRMトランジションを決定する、本発明に係る質量分析方法の一実施形態のフローチャート。
- [図3]従来のMSスキャン測定で取得されるMSスペクトルと本実施形態におけるMSスキャン測定で取得されるMSスペクトルの比較。
- [図4]従来のMS/MSスキャン測定で取得されるMSスペクトルと本実施形態におけるMS/MSスキャン測定で取得されるMSスペクトルの比較。
- [図5]プロダクトイオン候補を選択する際に同一又は類似のイオンを選択しない例について説明するMS/MSスペクトル。
- [図6]SIM測定におけるターゲットイオンを決定する別の実施形態の質量分析方法のフローチャート。

発明を実施するための形態

- [0015] 本発明に係る質量分析方法及び質量分析装置の実施形態について、以下、図面を参照して説明する。
- [0016] 図1は、本実施形態の質量分析装置1の要部構成図である。本実施形態の質量分析装置は、質量分析部10と制御・処理部40を備えている。
- [0017] 質量分析部10は、イオン化室11と真空チャンバを備えている。真空チャンバは真空ポンプ（図示なし）により真空排気される。真空チャンバの内部には、イオン化室11の側から順に、第1中間真空室12、第2中間真空室13、及び分析室14を備えており、この順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。
- [0018] イオン化室11には、試料溶液に電荷を付与して噴霧するエレクトロスプレーイオン化（ESI: Electrospray Ionization）プローブ111が設置されている。ESIプローブ111には、液体試料を直接導入したり、あるいはその上流に液体クロマトグラフを接続し、液体クロマトグラフのカラムで分離された後の試料成分を導入することができる。イオン化室11と、その後段の第1中間真空室12との間は細径の加熱キャピラリ112を通して連通して

いる。

- [0019] 第1中間真空室12には、複数のロッド電極で構成されるイオンガイド121が配置されている。イオンガイド121は、イオンの飛行経路の中心軸であるイオン光軸Cに沿ってイオンの飛行経路を収束させる。第1中間真空室12と第2中間真空室13との間は頂部に小孔を有するスキマー122で隔てられている。
- [0020] 第2中間真空室13には、複数のロッド電極で構成されるイオンガイド131が配置されている。イオンガイド131も、イオンガイド121と同様に、イオン光軸Cに沿ってイオンの飛行経路を収束させる。第2中間真空室13と分析室14との間は、小孔が形成された隔壁によって隔てられている。
- [0021] 分析室14には、前段四重極マスフィルタ15、コリジョンセル16、後段四重極マスフィルタ17、及びイオン検出器18が配置されている。前段四重極マスフィルタ15は、プレロッド電極151、メインロッド電極152、及びポストロッド電極153を備えている。コリジョンセル16の内部には、多重極イオンガイド161が配置されている。コリジョンセル16には、図示しないガス源から衝突誘起解離（CID: Collision-Induced Dissociation）ガスが導入される。後段四重極マスフィルタ17は、プレロッド電極171とメインロッド電極172を備えている。
- [0022] 質量分析部10では、MSスキャン測定、選択イオンモニタリング（SIM: Selected Ion Monitoring）測定、MS/MSスキャン（プロダクトイオンスキャン）測定、多重反応モニタリング（MRM: Multiple Reaction Monitoring）測定等を行うことができる。MSスキャン測定では後段四重極マスフィルタ17を通過するイオンの質量電荷比を走査し、SIM測定では後段四重極マスフィルタ17を通過するイオンの質量電荷比を固定して、特定の質量電荷比を有するプロダクトイオンのみを通過させて、イオン検出器18で検出する。
- [0023] MS/MSスキャン測定及びMRM測定では、前段四重極マスフィルタ15及び後段四重極マスフィルタ17の両方をマスフィルタとして機能させる。前段四

重極マスフィルタ 15 ではプリカーサイオンとして設定されたイオンのみを通過させる。コリジョンセル 16 の内部にCIDガスを供給するとともにプリカーサイオンにエネルギー（衝突エネルギー）を付与することにより加速してその内部に導入し、プリカーサイオンとCIDガスを衝突させてプリカーサイオンを開裂させる。MS/MSスキャン測定では後段四重極マスフィルタ 17 を通過するイオンの質量電荷比を走査し、MRM測定では後段四重極マスフィルタ 17 を通過するイオンの質量電荷比を固定して、特定の質量電荷比を有するプロダクトイオンのみを通過させて、イオン検出器 18 で検出する。

- [0024] 制御・処理部 40 は、記憶部 41 を有する。記憶部 41 には、複数の既知化合物に関する測定条件や解析方法などの情報を収録した化合物データベースが保存されている。
- [0025] 制御・処理部 40 は、機能ブロックとして、測定条件設定部 42、測定実行部 43、プリカーサイオン候補決定部 44、プロダクトイオン候補決定部 45、MRMトランジション決定部 46、及びターゲットイオン決定部 47 を備えている。測定条件設定部 42 は、質量分解能設定部 421 と、重みづけ設定部 422 を備えている。制御・処理部 40 の実体はパーソナルコンピュータであり、該コンピュータに予めインストールされた専用プログラムをプロセッサで実行することにより上記各部として機能させる。さらに、制御・処理部 40 には、マウスやキーボードなどで構成される入力部 5、液晶ディスプレイなどで構成される表示部 6 が接続されている。
- [0026] 本実施形態の質量分析装置 1 は、試料に含まれる目的化合物をSIM測定したりMRM測定したりすることによって、該目的化合物を分析（同定や定量）するために用いることができる。目的化合物のSIM測定やMRM測定の条件が記憶部 41 に保存されている化合物データベースに収録されている場合には、その情報を読み出して当該目的化合物の分析を実行する。一方、目的化合物の測定条件が化合物データベースに収録されていない場合には、まず、当該目的化合物の測定条件を定める必要がある。本実施形態の質量分析装置 1 や質量分析方法は、目的化合物のSIM測定やMRM測定の条件を決定する処理に特徴を

有する。

[0027] 図2は、本発明に係る質量分析方法の一実施形態に係るフローチャートである。この実施形態の質量分析方法では目的化合物のMRM測定条件を決定する。

[0028] 使用者が所定の入力操作を行うと、測定条件設定部42は、目的化合物の名称を使用者に入力させる。また、MRM測定条件を決定する際に、質量分解能を通常の測定時から変更するか否か、また、高質量電荷比範囲のイオンについて重みづけを付すか否かを選択させる画面を表示部6に表示する。

[0029] 使用者が質量分解能の変更を選択すると、質量分解能設定部421は、質量分解能を変更する質量電荷比範囲と、変更後の質量分解能を使用者に入力させる。多くの質量分析装置では、質量分析における質量分解能が高くなるように各部への印加電圧の値や動作が制御されており、例えば、マススペクトルにおけるピークの半値幅が0.7となるようにイオン検出器18からの出力信号が処理される。以下、この質量分解能の設定を”Unit”と呼ぶ。

[0030] 一般に、質量分析装置では、質量電荷比が小さい（例えば質量電荷比が800以下である）イオンに比べ、質量電荷比が大きい（例えば質量電荷比が1000以上）イオンの測定感度が1桁程度低くなることが多い。これには複数の要因がある。例えば、質量分析装置においてイオンを輸送する、イオンガイド121、131などのイオン輸送光学系が、低質量電荷比のイオンの輸送効率が高くなるように設計されていることが1つの要因として挙げられる。また、イオン検出器として広く用いられているコンバージョンダイノードでは、イオンの飛行速度に応じた数の電子が放出されるため、飛行速度が大きい低質量電荷比のイオンがコンバージョンダイノードに入射する際に生成される電子の数に比べ、飛行速度が小さい高質量電荷比のイオンがコンバージョンダイノードに入射する際に生成される電子の数が少ないことが別の要因として挙げられる。

[0031] 本実施形態では、上記の点を考慮し、高質量電荷比範囲における測定強度が低質量電荷比範囲における測定強度と同等以上になるように、測定条件を

定める。ここでは、低質量電荷比範囲（ m/z が1000未満の範囲）における質量分解能を上記Unitとし、高質量電荷比範囲（ m/z が1000以上の範囲）では、マススペクトルにおけるピークの半値幅が3.0となるようにイオン検出器18からの出力信号を処理するように質量分解能を設定する。以下、後者の質量分解能の設定を”Low”と呼ぶ。

[0032] 使用者が高質量電荷比範囲に重みづけを付すことを選択している場合には、重みづけ設定部422は、続いて重みづけを設定する質量電荷比範囲と、重みづけの内容を使用者に入力させる。重みづけを設定する質量電荷比範囲は、典型的には、質量分解能を下げた測定感度を高めた質量範囲と同じにすればよいが、異なる質量電荷比範囲としてもよい。重みづけの内容は、例えば、測定強度に定数である係数を乗じたり、質量電荷比の値を変数とする関数によって算出される係数を乗じたりするなどとすることができる。以下では、定数である係数 k ($k > 1$ 。例えば $k=2$) を測定強度に乘じるように設定した場合を説明する。

[0033] 質量分解能及び重みづけの設定が完了すると、測定条件設定部42は、続いてMSスキャン測定における質量走査範囲、MS/MSスキャン測定における質量走査範囲及び衝突エネルギー（CE: Collision Energy）の値を使用者に入力させる。CEは、プリカーサイオンを解離させる際に、プリカーサイオンに付与するエネルギーの大きさである。ここでは、一例として5Vから50Vの範囲内で5V単位で変更する、11の測定条件を設定する。また、MSスキャン測定及びMS/MSスキャン測定のそれぞれにおける質量走査範囲を0~2000に設定する。

[0034] 使用者が上記の各測定条件を設定し（ステップ1）、使用者が測定開始を指示すると、測定実行部43は、所定量の目的化合物を含む液体試料をESIプローブ111に導入するよう使用者に促す。使用者がESIプローブ111に液体試料を導入すると、測定実行部43は、上記測定条件として設定された質量走査範囲でMSスキャン測定を実行する（ステップ2）。測定中にイオン検出器18に入射したイオンの検出信号は、順次、制御・処理部40に送信され、記憶部41に保存される。

[0035] 測定実行部43は、MSスキャン測定が完了すると、記憶部41に保存されたイオン検出器18からの出力信号を読み出す。そして、質量電荷比が1000未満である範囲（低質量電荷比範囲）の検出強度についてUnit、即ちマスピークの半値幅が0.7となる質量窓を設定し、質量電荷比が1000以上である範囲（高質量電荷比範囲）の検出信号についてLow、即ちマスピークの半値幅が3.0となる質量窓を設定して、それぞれの質量窓の範囲内の検出信号を合算する。

[0036] 上記のような処理を行うことによる効果を、図3を参照して説明する。図3は、MSスキャン測定により得られたMSスペクトルの例である。上段は、質量走査範囲の全体にわたってUnitの質量窓を設定したときに得られたMSスペクトル（比較例）、下段は本実施形態のように、低質量電荷比範囲ではUnitの質量窓を設定し、高質量電荷比範囲ではLowの質量窓を設定することにより作成されたMSスペクトル（実施例）である。なお、図3の上下段のMSスペクトルは、質量走査範囲のうち、質量電荷比が500~1300の部分抽出したものである。

[0037] Unitの質量窓では、同位体イオンが分離されて個々に測定強度が算出される一方、Lowの質量窓では質量電荷比が1程度異なる同位体イオンの検出強度が合算される。例えば、図3の上段のMSスペクトル（Unit）では、質量電荷比が1203であるイオンのマスピークに隣接して同位体イオンのマスピークが現れているが、下段のMSスペクトル（Low）では、これらが1つのマスピークになっている。質量電荷比が603であるイオンのマスピークと質量電荷比が1203であるイオンのマスピークに着目すると、前者のピーク強度が上下段のいずれのMSスペクトルでも約150000であるのに対し、後者のピーク強度は上段のMSスペクトルの約430000から約1400000と、約3.3倍に増大していることが分かる。

[0038] プリカーサイオン候補決定部44は、測定実行部43によって作成されたMSスペクトル（図3下段のMSスペクトル）に現れているマスピークを抽出し、その質量電荷比と測定強度を対応付けたピークリストを作成する。また、高

質量電荷比範囲のマスピークの測定強度について、使用者が事前に設定した重みづけの係数 k を乗じたうえで（ステップ3）、各マスピークを測定強度順に並べる（ステップ4）。そして、高質量電荷比範囲と低質量電荷比範囲のそれぞれにおいて、個別に測定強度が高い順に予め決められた数（例えば高質量電荷比範囲について2、低質量電荷比範囲について1）のマスピークを抽出し、マスピークに対応する質量電荷比のイオンをプリカーサイオン候補として選択する（ステップ5）。このようにマスピークを抽出することにより、高質量電荷比範囲から少なくとも上記予め決められた数のマスピークを抽出してプリカーサイオン候補を選択することができる。あるいは、ステップ5において、全質量電荷比範囲において、重みづけを付した後の測定強度が高い順に予め決められた数（例えば3）のマスピークを抽出してプリカーサイオン候補を選択してもよい。

[0039] ただし、測定強度が高いマスピークであっても、既にプリカーサイオン候補として選択されたイオンのマスピークとの質量電荷比の差が予め決められた値よりも小さい場合には、それを除外する。具体的には、例えば、既にプリカーサイオン候補として選択したイオンの質量電荷比を中心として質量電荷比が±5の範囲内のイオンは、仮に測定強度が高いマスピークであってもプリカーサイオン候補として選択しない。これにより、実質的に同一の構造をもつ同位体イオンが複数、プリカーサイオン候補として選択されるのを回避することができる。ここでは測定強度が高い順に予め決められた数のマスピークを抽出したが、予め決められた閾値を超える測定強度のマスピークを全て抽出する、あるいは予め決められた閾値を超える測定強度のマスピークの中から質量電荷比が大きい順に所定数、抽出する等の構成を採ることもできる。

[0040] ステップ5では、重みづけの係数 k が大きいほど高質量電荷比範囲のイオンがプリカーサイオン候補として選択されやすくなる。従って、事前に重みづけの係数 k は、プリカーサイオン候補として高質量電荷比のイオンをどの程度重視するかに応じて設定しておけばよい。あるいは、測定により得られたマ

スペクトルを確認した後に、重みづけの係数 k が使用者が設定あるいは変更してもよい。本実施形態では重みづけ係数 k を設定しているが、上記のとおり、質量電荷比を下げる処理によって既に高質量電荷比のイオンの測定感度が高められているため、それ以上に測定強度を増大させる必要がない場合には、測定条件を設定する際に重みづけを行わなくてもよい。また、液体試料に含まれる目的化合物以外の化合物（溶媒、移動相等）から生成されることが予見されるイオンを予め除外イオンとして設定しておき、ステップ5において、該除外イオンと同じ、あるいは該除外イオンと質量電荷比が近接するイオンを選択対象から除外してもよい。これは後記するMS/MSスキャン測定においても同様である。

[0041] ステップ5によりプリカーサイオン候補が選択されると、測定実行部43は、プリカーサイオン候補のそれぞれについて、先に設定された測定条件（CE値が異なる11の測定条件）でMS/MSスキャン測定を実行する（ステップ6）。使用者がESIプローブ111に液体試料を導入すると、測定実行部43は、3個のプリカーサイオン候補のそれぞれについて、11個の異なる測定条件で、即ち、33回のMS/MSスキャン測定を順に実行する（ステップ6）。測定中にイオン検出器18に入射したイオンの検出信号は、順次、制御・処理部40に送信され、記憶部41に保存される。

[0042] 測定実行部43は、MS/MSスキャン測定が完了すると、記憶部41に保存されたイオン検出器18からの出力信号を読み出す。そして、質量電荷比が1000未満である範囲（低質量電荷比範囲）の検出強度についてはUnit、即ちマスピークの半値幅が0.7となる質量窓を設定し、質量電荷比が1000以上である範囲（高質量電荷比範囲）の検出信号についてはLow、即ちマスピークの半値幅が3.0となる質量窓を設定して、それぞれの質量窓の範囲内の検出信号を合計する処理を実行する。

[0043] 図4にMS/MSスキャン測定により得られたMS/MSスペクトル（プロダクトイオンスペクトル）の例を示す。上段は、質量走査範囲の全体にわたってUnitの質量窓を設定したときに得られたMSスペクトル（比較例）、下段は本実施

形態のように、低質量電荷比範囲ではUnitの質量窓を設定し、高質量電荷比範囲ではLowの質量窓を設定することにより作成されたMSスペクトル（実施例）である。なお、図4の上下段のMSスペクトルは、質量走査範囲のうち、質量電荷比が0~1200の部分を抽出したものである。

[0044] 図3のMSスペクトルでも説明したように、Unitの質量窓では、同位体イオンが分離されて個々に測定強度が算出される一方、Lowの質量窓では質量電荷比が1程度異なる同位体イオンの検出強度が合算される。質量電荷比が637であるイオンのマスピークと質量電荷比が1185（下段では1184）であるイオンのマスピークに着目すると、前者のピーク強度が上下段のいずれのMSスペクトルでも約28000であるのに対し、後者のピーク強度は上段のMSスペクトルの約110000から約410000と、約3.7倍に増大していることが分かる。

[0045] プロダクトイオン候補決定部45は、測定実行部43によって作成された33個のMS/MSスペクトル（3つのプリカーサイオン候補のそれぞれについて11の異なる測定条件で取得されたMS/MSスペクトル。その一例が図4下段のMSスペクトル）のそれぞれに現れているマスピークを抽出し、その質量電荷比と測定強度を対応付けたピークリストを作成する。また、高質量電荷比範囲のマスピークの測定強度について、使用者が事前に設定した重みづけの係数 k を乗じたうえで（ステップ7）、各マスピークを測定強度順に並べる（ステップ8）。そして、高質量電荷比範囲と低質量電荷比範囲のそれぞれにおいて、個別に測定強度が高い順に予め決められた数（例えば高質量電荷比範囲について3、低質量電荷比範囲について2）のマスピークを抽出し、マスピークに対応する質量電荷比のイオンをプロダクトイオン候補として選択する（ステップ9）。このようにマスピークを抽出することにより、高質量電荷比範囲から少なくとも上記予め決められた数のマスピークを抽出してプロダクトイオン候補を選択することができる。あるいは、ステップ9において、全質量電荷比範囲において、重みづけを付した後の測定強度が高い順に予め決められた数（例えば3）のマスピークを抽出してプロダクトイオン候補を選択してもよい。

[0046] ステップ5及びステップ9において、質量電荷比が近接するイオンをプリカーサイオン候補やプロダクトイオンの候補として選択しない一例を、図5に示す。図5は、MS/MSスキャン測定で取得したプロダクトイオンスペクトルの一例である。

[0047] 図5は、プロダクトイオンスペクトルのうち、質量電荷比範囲が215~440の範囲を抽出したものであり、質量電荷比が224, 241, 255, 298, 388, 397, 425, 439の位置に高強度のマスピークが現れている。これらのマスピークをプロダクトイオン候補とする際には、当該イオンの質量電荷比との差が予め決められた範囲内（例えば±5の範囲内）であるイオンをプロダクトイオン候補の対象から除外する。例えば、質量電荷比が298であるマスピークについて、破線で囲まれた範囲内の質量電荷比を有するイオンを除外する。これによって、質量電荷比が298であるマスピークの低質量電荷比側に現れているマスピークは、比較的高強度であるものの、プロダクトイオン候補の対象から除外される。高強度のマスピークの近傍に現れているマスピークは、同位体イオンのピークであることが多い。こうした同位体イオンのマスピークをプロダクトイオン候補として選択したとしても、既に選択されている、質量電荷比が298であるプロダクトイオン候補と同じ化合物選択性しか持たないため、こうした同位体イオンを排除することで最終的に決定されるMRMトランジションの化合物選択性を高めることができる。図5はプロダクトイオン候補の選択に関する一例であるが、プリカーサイオン候補の選択においても同様である。

[0048] MRMトランジションを決定する際には、MSスキャン測定の結果に基づいて選択した複数のプリカーサイオン候補のそれぞれについて、複数の異なるCE値を対応付けた測定条件でMS/MSスキャン測定を行う必要がある。本実施形態の場合は33個の異なる測定条件のそれぞれを用いてMS/MSスキャン測定を行っている。質量走査範囲が広い場合や、CE値をより細かく設定すると、一連の測定に要する時間がさらに長くなる。こうした測定を限られた時間で実行するには、MS/MSスキャン測定における質量走査速度を大きくする必要がある。し

かし、質量走査速度を大きくすると、MS/MSスペクトルに質量ズレが生じることがある。その結果、異なるMS/MSスキャン測定において、同一のプロダクトイオンが質量電荷比がわずかに異なる（例えば±1異なる）イオンとして測定される場合がある。例えば、質量電荷比が99, 100, 101であるプロダクトイオンが高強度で測定され、これら3つのプロダクトイオンを全て選択した場合、最終的に同じプロダクトイオンを含む3つのMRMトランジションを決定することになる。しかし、これら3つのイオンが有する化合物選択性は同じであり、これら3つのプロダクトイオンをそれぞれ含むMRMトランジションを用いても化合物選択性を高める効果はない。本実施形態では、既にプロダクトイオン候補として選択したイオンの質量電荷比を中心として質量電荷比が予め決められた範囲内のイオンを除外することで、同じプロダクトイオンを複数選択することも回避できる。

[0049] ステップ9においてプロダクトイオン候補が選択されると、MRMトランジション決定部46は、各プロダクトイオン候補と当該プロダクトイオン候補を生成したプリカーサイオン候補を対応付けたものをMRMトランジションとして決定する（ステップ10）。

[0050] 目的化合物の1つについてMRMトランジションが決定すると、測定実行部43は、全ての目的化合物についてMRMトランジションが決定したかを確認する。MRMトランジションが未だ決定していない目的化合物がある場合には（ステップ11でNO）、次の目的化合物について、上記同様のステップを順次、実行し、MRMトランジションを決定する。ステップ1において設定する目的化合物の測定条件は、全ての化合物に共通としてもよく、化合物毎に異なってもよい。

[0051] 全ての目的化合物についてMRMトランジションが決定すると（ステップ11でYES）、MRMトランジション決定部46は、各化合物について決定されたMRMトランジションに含まれるプリカーサイオン及びプロダクトイオンの質量電荷比を参照し、その値が近接した（例えば質量電荷比の差が±5以内である）ものの有無を判定する。質量電荷比が近接したプリカーサイオン及び／又は

プロダクトイオンが近接したMRMトランジションが決定された目的化合物が存在する場合には（ステップ12でYES）、当該MRMトランジションに注記を付す（ステップ13）。具体的には、「化合物A（化合物名）との間で、プリカーサイオン又はプロダクトイオンの質量電荷比が近似している。」ことを注記する。これにより、使用者が当該目的化合物と別の化合物の両方を含みうる試料を分析する際に、これらの化合物に対する選択性が低いMRMトランジションを用いて誤同定したり、定量値に誤差が生じたりするのを回避することができる。MRMトランジション決定部46は、上記一連のステップを経たあと、各目的化合物について決定したMRMトランジションを記憶部41の化合物データベースに保存する（ステップ14）。ステップ12でNOの場合には、ステップ11で決定したMRMトランジションをそのまま化合物データベースに保存する（ステップ14）。

[0052] 上記では、今回の測定において決定したMRMトランジション間で質量電荷比が近接したものがあるものを抽出したが、更に、化合物データベースに収録されている各化合物のMRMトランジションとの間で質量電荷比が近接した（例えば質量電荷比の差が±5以内である）ものがないかを確認して注記を付すようにしてもよい。その場合には、化合物データベースに既に保存されたMRMトランジションについても同様の注記を付すとよい。

[0053] 上記の通り、質量分析装置では、質量電荷比が小さい（例えば質量電荷比が800以下である）イオンに比べ、質量電荷比が大きい（例えば質量電荷比が1000以上）イオンの測定強度が小さくなることが多い。そのため、全質量走査範囲において同一の質量分解能でMSスキャン測定やMS/MSスキャン測定を行うと、質量電荷比が小さいイオンの測定強度が大きくなり、質量電荷比が小さいプリカーサイオンやプロダクトイオンがMRMトランジションとして決定されやすい。

[0054] 構造や特性が類似した化合物からは、質量電荷比が近似したプリカーサイオンが生成されたり、同一のプロダクトイオンが生成されたりする。例えば、目的化合物がペプチドである場合にはb系列のイオンが生成されやすい。ま

た、目的化合物が核酸である場合にはリン酸基に由来するイオンが多く生成される。そのため、目的化合物がペプチドや核酸である場合には、MRMトランジションを決定する際に質量電荷比が小さいこれらのイオンが選択されやすくなる。しかし、質量電荷比が小さいb系列のイオンは多数の異なるペプチドから生成され、質量電荷比が小さいリン酸基由来のイオンは多数の異なる核酸から生成される。このように、質量電荷比が小さいイオンは、質量電荷比が大きいイオンに比べてイオン自体が小さいため、目的化合物に特徴的な構造を有しないものである場合が多い。そのため、こうしたイオンをMRMトランジションに用いると、MRMトランジションの化合物選択性が低くなり、構造や特性が類似した夾雑化合物を誤って目的化合物として測定してしまう可能性がある。また、低質量電荷比範囲では、移動相由来のイオンが検出されたり、機器に由来するノイズが重畳したりしやすい。そのため、目的化合物を正確に分析することが困難であるという問題があった。

[0055] これに対し、本実施形態では、高質量電荷比範囲における質量窓を低質量電荷比範囲における質量窓よりも広くすることによって、高質量電荷比範囲における測定感度を高めている。そのため、従来に比べて、質量電荷比が大きいイオンがMRMトランジションとして選択されやすくなる。質量電荷比が大きいイオンは質量電荷比が小さなイオンに比べてイオン自体が大きく、目的化合物に特徴的な構造を有することが多い。本実施形態では、目的化合物に特徴的な構造を有する、化合物選択性が高いイオンがMRMトランジションとして決定されるため、目的化合物とともに類似の構造や特性を有する夾雑化合物が含まれた試料を測定する場合でも、目的化合物のみを測定することができる。

[0056] また、質量電荷比が大きいイオンをMRMトランジションとして決定することにより、MRM測定やSIM測定において移動相由来のイオンやノイズの影響が低減される。従って、従来に比べて、目的化合物をより正確に分析することができる。

[0057] さらに、低質量電荷比範囲では、移動相由来のイオンが検出されたり、機

器に由来するノイズが重畳したりしやすい。これに対し、高質量電荷比範囲では、ノイズは間欠的であり、またその強度も小さい。そのため、高質量電荷比範囲でLowとする（質量窓を広くする）ことにより、S/N比を高め、高品質なマススペクトルを得ることができる。

[0058] 上記ではMRMトランジションを決定する例を説明したが、同様のステップを経ることによって、SIM測定におけるターゲットイオンを決定することもできる。この場合には、機能ブロックとして、プリカーサイオン候補決定部44及びプロダクトイオン候補決定部45に代えて、ターゲットイオン決定部47が用いられる。

[0059] 図6はSIM測定におけるターゲットイオンを決定する際のフローチャートである。図2との比較から分かるように、MRMトランジションを決定する際に実行したステップ1～5にそれぞれ対応するステップ21～25を実行することによって、SIM測定におけるターゲットイオンを決定することができる。また、ターゲットイオンを決定する際にも、上記同様に、全ての目的化合物のターゲットイオンを決定したあと（ステップ26でYES）、異なる目的化合物間で質量電荷比が近接したターゲットイオンが存在する場合には（ステップ27でYES）、当該ターゲットイオンの注記を付したうえで（ステップ28）、化合物データベースに保存する（ステップ29）。

[0060] 上記実施形態は一例であって、本発明の趣旨に沿って適宜に変更することができる。

[0061] 上記実施形態では、高質量電荷比範囲における質量窓を低質量電荷比範囲における質量窓よりも広くすることによって、高質量電荷比範囲における測定感度を高めたが、高質量電荷比範囲における測定感度を高くする方法であればよく、上記実施形態とは別の方法を用いることもできる。

[0062] 例えば、上記実施形態のように四重極マスフィルタを用いてイオンを質量分離する質量分析装置では、通常、質量分解能が高くなるようにチューニングされた直流電圧及び高周波電圧が各ロッド電極に印加される。例えば特許文献2に記載のように、四重極電場におけるイオンの挙動を説明するMathieu

方程式の解として安定領域図が知られており、各ロード電極に印加する直流電圧及び高周波電圧に対応する点が、安定領域図において安定領域として示される略三角形の周縁に近いほど、高い質量分解能が得られる。ここで、安定領域の周縁よりも内側に位置する点に相当する直流電圧及び高周波電圧を印加すると、四重極マスフィルタにおける質量分離能が低下して質量分解能は低下するが、イオンの透過率は向上して測定感度が増大する。従って、上記実施形態における検出信号の処理に代えて、上記安定領域において、一般的に四重極マスフィルタで用いられる直流電圧及び高周波電圧に対応する点よりも内側に位置する点に相当する直流電圧及び高周波電圧を各ロード電極に印加することによっても、上記同様に高質量電荷比範囲のイオンの測定感度を高めることができる。

[0063] 上記実施形態では、質量電荷比が1000未満である低質量電荷比範囲と、質量電荷比1000以上である高質量電荷比範囲という2つの質量電荷比範囲を設定したが、低質量電荷比範囲と高質量電荷比範囲の境界は適宜に変更することができる。上記実施形態で説明した質量分析装置の特性を考慮すると、この境界は800以上1000以下の値に設定することが好ましい。また、上記実施形態では低質量電荷比範囲と高質量電荷比範囲の2つを設定し、後者について質量分解能を下げ測定感度を高めるとともに測定強度に重みづけを付したが、3つ以上の質量電荷比範囲（例えば、質量電荷比が1000未満、1000以上1500未満、1500以上、の3つ）を設定し、高質量電荷比側に位置する複数の質量電荷比範囲のそれぞれに異なる質量分解能や重みづけを設定してもよい。

[0064] 上記実施形態では質量電荷比範囲毎に質量分解能や重みづけを設定したが、質量電荷比毎にこれらを設定してもよい。例えば、質量分解能を下げる際に使用する質量窓の広さ及び／又は重みづけの係数を質量電荷比の関数として設定することにより、連続的に質量分解能や重みづけの値を変化させることができる。

[0065] 上記実施形態では、MRM測定条件を決定するためのMSスキャン測定とMS/MSスキャン測定における質量分解能の設定、及び重みづけの設定を同じにした

が、MSスキャン測定とMS/MSスキャン測定のそれぞれの設定は異なってもよい。また、上記実施形態では、MRM測定条件を決定するためのMSスキャン測定とMS/MSスキャン測定の両方において、高質量電荷比範囲での質量分解能を低下させて測定感度を高め、また、重みづけを設定したが、MSスキャン測定とMS/MSスキャン測定的一方のみについて、高質量電荷比範囲における質量分解能を変更したり重みづけを設定したりしてもよい。

[0066] 上記実施形態では、低質量電荷比範囲と高質量電荷比範囲のそれぞれにおける、イオン検出器18から得られる測定信号の処理に関する測定条件をUnitとLowとすることにより、高質量電荷比範囲で質量分解能を下げた測定感度を高めたが、別の測定条件を用いることによって質量分解能を下げた測定感度を高めることもできる。

[0067] 上記実施形態では、プリカーサイオン候補やプロダクトイオン候補を選択する際、既に選択されたイオンの質量電荷比との差が±5以下であるものを選択しないようにしたが、この値は目的化合物の特性に応じて適宜（例えば±1～10の範囲の値）に変更可能である。例えば、目的化合物がペプチドである場合に、この値を±100～150程度の値（例えば±120）、つまり1塩基の質量数相当の値とすることにより、塩基数が同じであるイオンがプリカーサイオン候補やプロダクトイオン候補として複数選択されるのを回避することができる。

[0068] 上記実施形態では液体試料をイオン化するESIプローブをイオン源とし、コリジョンセルを挟んで前後にそれぞれ四重極マスフィルタを備えた三連四重極型の質量分析装置について説明したが、イオン源には試料の特性に応じたものを用いればよく、また、質量分離部にも、イオントラップ、飛行時間型マスフィルタなど、種々のものを用いることができる。

[0069] [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。

[0070] (第1項)

本発明の一態様に係る質量分析方法は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択し、

前記1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を実行し、該MS/MSスキャン測定で検出されたプロダクトイオンの中から測定強度に関する予め決められた第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択し、

前記プリカーサイオン候補と前記プロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定する質量分析方法であって、

前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くするものである。

[0071] (第7項)

本発明の別の態様に係る質量分析方法は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた基準に基づいて1乃至複数のターゲットイオン候補を選択する質量分析方法であって、

前記MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする

ものである。

[0072] (第8項)

本発明の一態様に係る質量分析装置は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイ

オンの中から測定強度に関する予め決められた第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択するプリカーサイオン候補決定部と、

前記1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を実行し、該MS/MSスキャン測定で検出されたプロダクトイオンの中から測定強度に関する予め決められた第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択するプロダクトイオン候補決定部と、

前記プリカーサイオン候補と前記プロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定するMRMトランジション決定部と、

前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分解能設定部と

を備える。

[0073] (第9項)

本発明の別の態様に係る質量分析装置は、

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた基準に基づいて1乃至複数のターゲットイオンを決定するターゲットイオン決定部と、

前記MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分解能設定部と

を備える。

[0074] 第1項及び第7項に係る質量分析方法、並びに第8項及び第9項に係る質量分析装置では、MSスキャン測定及び／又はMS/MSスキャン測定を行う際に、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、よ

り小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする。質量分解能を低くする方法は種々存在するが、第1項及び第7項に係る質量分析方法、並びに第8項及び第9項に係る質量分析装置では、単に質量分解能を下げるのではなく、測定感度を高めることにつながる形態で質量分解能を低くする。そのため、従来に比べて、質量電荷比が大きいイオンがMRMトランジションあるいはターゲットイオンとして選択されやすくなる。質量電荷比が大きいイオンは質量電荷比が小さなイオンに比べてイオン自体が大きく、目的化合物に特徴的な構造を有することが多い。

[0075] 第1項及び第7項に係る質量分析方法、並びに第8項及び第9項に係る質量分析装置では、目的化合物に特徴的な構造を有する、化合物選択性が高いイオンがMRMトランジションやターゲットイオンとして決定されるため、目的化合物とともに類似の構造や特性を有する夾雑化合物が含まれた試料を測定する場合でも、目的化合物のみを測定することができる。また、質量電荷比が大きいイオンをMRMトランジションやターゲットイオンとして決定することにより、MRM測定やSIM測定において移動相由来のイオンやノイズの影響が低減される。従って、目的化合物を正確に分析することができる。なお、本発明における第1の基準と第2の基準は同じであってもよく、異なってもよい。

[0076] (第2項)

第2項に係る質量分析方法は、第1項に係る質量分析方法において、前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、前記より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における各イオンの測定強度に予め決められた1よりも大きい係数を乗じたうえで、測定強度が高い順に、所定数のイオンを前記プリカーサイオン候補及び／又は前記プロダクトイオン候補として決定する。

[0077] 第2項に係る質量分析方法では、上記予め決められた係数を適宜に設定することによって、質量電荷比が大きいイオンを優先的にプリカーサイオン候補やプロダクトイオン候補として選択しやすくなることができる。

[0078] (第3項)

第3項に係る質量分析方法は、第1項又は第2項に係る質量分析方法において、

前記より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲において、測定強度を合算する範囲である質量窓を、前記より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲よりも広くすることによって、前記質量分解能を低くする。

[0079] (第4項)

第4項に係る質量分析方法は、第1項から第3項のいずれかに係る質量分析方法において、

前記より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲において、イオンを質量分離する質量分離部における質量分離能を下げ、イオンの透過率を高めることによって、前記質量分解能を低くする。

[0080] より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする方法として、例えば、第3項に記載のように、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲において、測定強度を合算する範囲である質量窓を、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲よりも広くする方法や、第4項に記載のように、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲において、イオンを質量分離する質量分離部における質量分離能を下げ、イオンの透過率を高める方法を用いることができる。

[0081] (第5項)

第5項に係る質量分析方法は、第1項から第4項のいずれかに係る質量分析方法において、

前記プリカーサイオン候補及び／又は前記プロダクトイオン候補を選択する際に、先に選択されたイオンの質量電荷比との差が予め決められた範囲内であるイオンを除外して、別の候補を選択する。

[0082] 第5項に係る質量分析方法では、同一のイオンや類似の構造を持つイオン

が複数、プリカーサイオン候補やプロダクトイオン候補として重複して選択されるのを回避して、より化合物選択性が高いMRMトランジションを決定することができる。

[0083] (第6項)

第6項に係る質量分析方法は、第1項から第5項のいずれかに係る質量分析方法において、

複数の目的化合物のそれぞれについてMRMトランジションを決定するものであり、さらに、

異なる化合物間で、質量電荷比が近接したプリカーサイオン候補及び／又はプロダクトイオン候補を含んだMRMトランジションについて、他の化合物のMRMトランジションの質量電荷比と近接していることを注記する。

[0084] 第6項に係る質量分析方法では、MRMトランジションに含まれるプリカーサイオン及び／又はプロダクトイオンの質量電荷比が近接した複数の化合物を含む試料を分析する際に、前記注記により、当該MRMトランジションは前記複数の化合物の選択性が低いものであることを注意喚起して、これらの化合物を誤同定したり、定量値に誤差が生じたりするのを回避することができる。

符号の説明

- [0085] 1…質量分析装置
1 0…質量分析部
1 1…イオン化室
1 1 1…ESIプローブ
1 2…第1中間真空室
1 2 1…イオンガイド
1 2 2…スキマー
1 3…第2中間真空室
1 3 1…イオンガイド
1 4…分析室
1 5…前段四重極マスフィルタ

- 1 5 1 …プレロッド電極
- 1 5 2 …メインロッド電極
- 1 5 3 …ポストロッド電極
- 1 6 …コリジョンセル
- 1 6 1 …多重極イオンガイド
- 1 7 …後段四重極マスフィルタ
- 1 7 1 …プレロッド電極
- 1 7 2 …メインロッド電極
- 1 8 …イオン検出器
- 4 0 …制御・処理部
- 4 1 …記憶部
- 4 2 …測定条件設定部
- 4 2 1 …質量分解能設定部
- 4 2 2 …重みづけ設定部
- 4 3 …測定実行部
- 4 4 …プリカーサイオン候補決定部
- 4 5 …プロダクトイオン候補決定部
- 4 6 …MRMトランジション決定部
- 4 7 …ターゲットイオン決定部
- 5 …入力部
- 6 …表示部
- C …イオン光軸

請求の範囲

- [請求項1] 目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択し、
- 前記1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を実行し、該MS/MSスキャン測定で検出されたプロダクトイオンの中から測定強度に関する予め決められた第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択し、
- 前記プリカーサイオン候補と前記プロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定する質量分析方法であって、
- 前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする
- ものである、質量分析方法。
- [請求項2] 前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、前記より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における各イオンの測定強度に予め決められた1よりも大きい係数を乗じたうえで、測定強度が高い順に、所定数のイオンを前記プリカーサイオン候補及び／又は前記プロダクトイオン候補として決定する、請求項1に記載の質量分析方法。
- [請求項3] 前記より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲において、測定強度を合算する範囲である質量窓を、前記より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲よりも広くすることによって、前記質量分解能を低くする
- ものである、請求項1に記載の質量分析方法。
- [請求項4] 前記より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲において、イオンを質量分離する質量分離部における質量分離能を下げ、イオンの透過率

を高めることによって、前記質量分解能を低くする
ものである、請求項1に記載の質量分析方法。

[請求項5] 前記プリカーサイオン候補及び／又は前記プロダクトイオン候補を選択する際に、先に選択されたイオンの質量電荷比との差が予め決められた範囲内であるイオンを除外して、別の候補を選択する
ものである、請求項1に記載の質量分析方法。

[請求項6] 複数の目的化合物のそれぞれについてMRMトランジションを決定するものであり、さらに、
異なる化合物間で、質量電荷比が近接したプリカーサイオン候補及び／又はプロダクトイオン候補を含んだMRMトランジションについて、他の化合物のMRMトランジションの質量電荷比と近接していることを注記する
ものである、請求項1に記載の質量分析方法。

[請求項7] 目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた基準に基づいて1乃至複数のターゲットイオン候補を選択する質量分析方法であって、
前記MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする
ものである、質量分析方法。

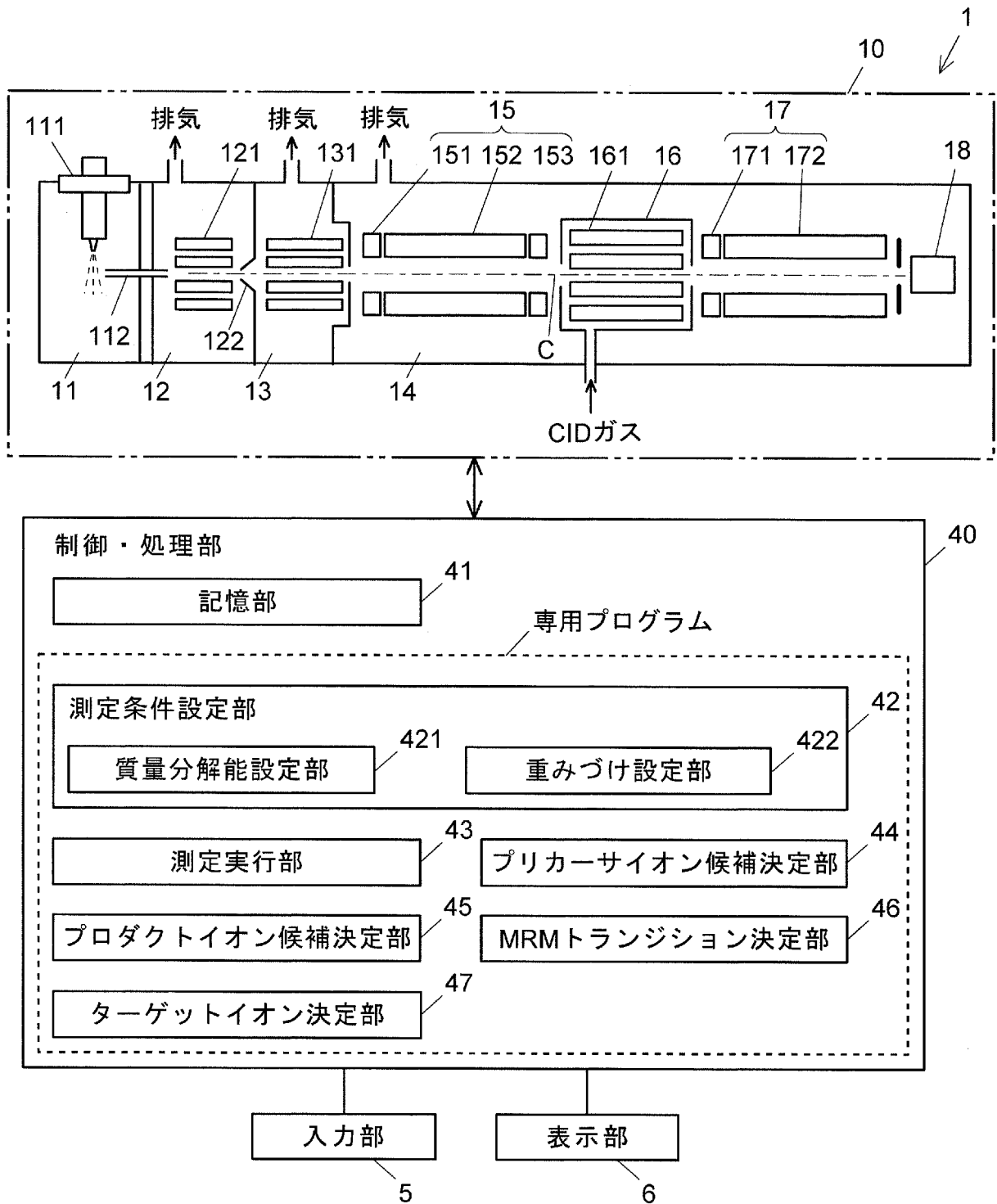
[請求項8] 目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた第1の基準に基づいて1乃至複数のプリカーサイオン候補を選択するプリカーサイオン候補決定部と、
前記1乃至複数のプリカーサイオン候補のそれぞれを用いたMS/MSスキャン測定を実行し、該MS/MSスキャン測定で検出されたプロダクト

イオンの中から測定強度に関する予め決められた第2の基準に基づいてプロダクトイオン候補を選択するプロダクトイオン候補決定部と、
前記プリカーサイオン候補と前記プロダクトイオン候補の組をMRMトランジションとして決定するMRMトランジション決定部と、
前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分解能設定部と
を備える質量分析装置。

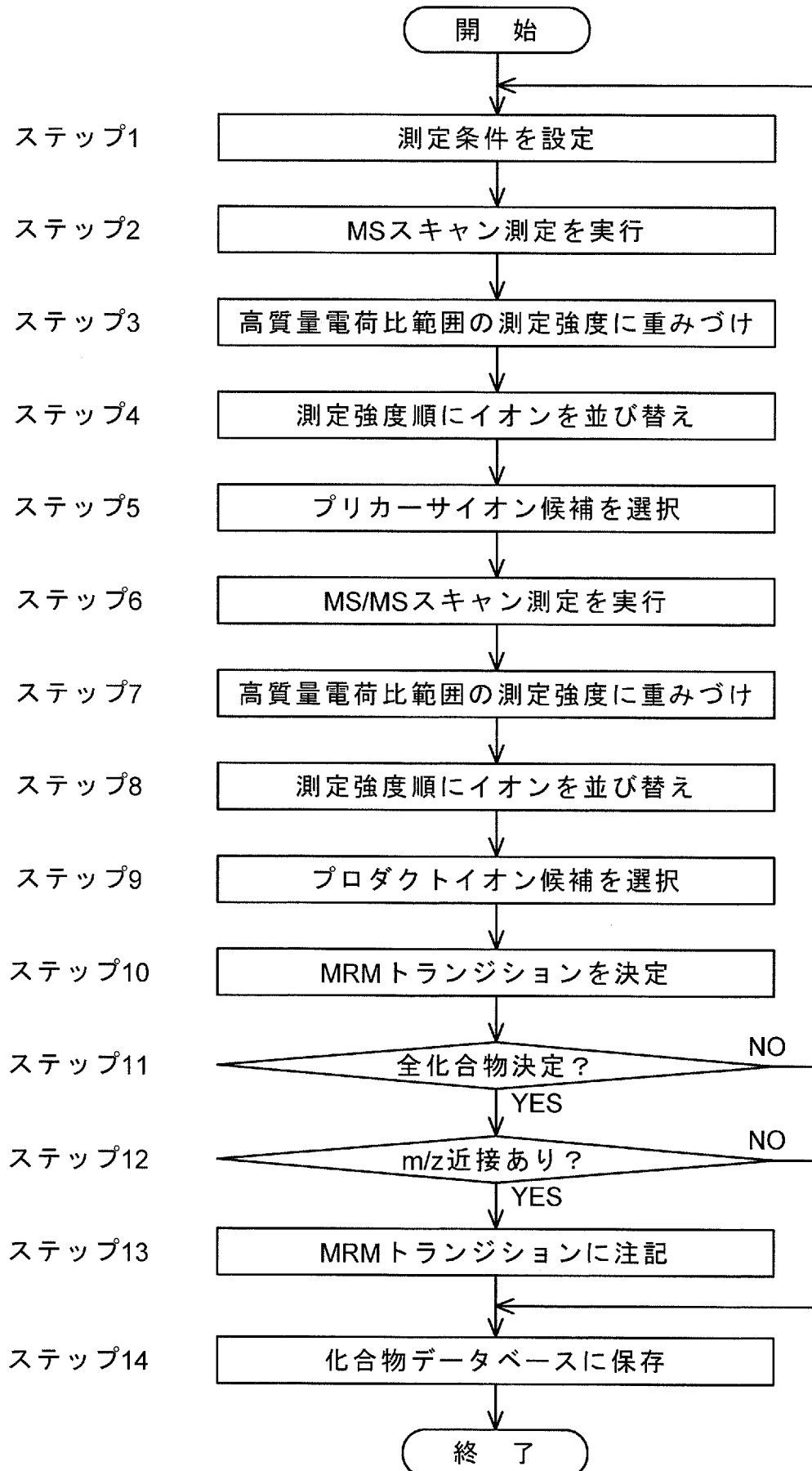
[請求項9]

目的化合物のMSスキャン測定を実行し、該MSスキャン測定で検出されたイオンの中から測定強度に関する予め決められた基準に基づいて1乃至複数のターゲットイオンを決定するターゲットイオン決定部と、
前記MSスキャン測定及び／又は前記MS/MSスキャン測定において、より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能を、該より大きい質量電荷比又は質量電荷比範囲における測定感度が高くなる形態で、より小さい質量電荷比又は質量電荷比範囲における質量分解能よりも低くする質量分解能設定部と
を備える質量分析装置。

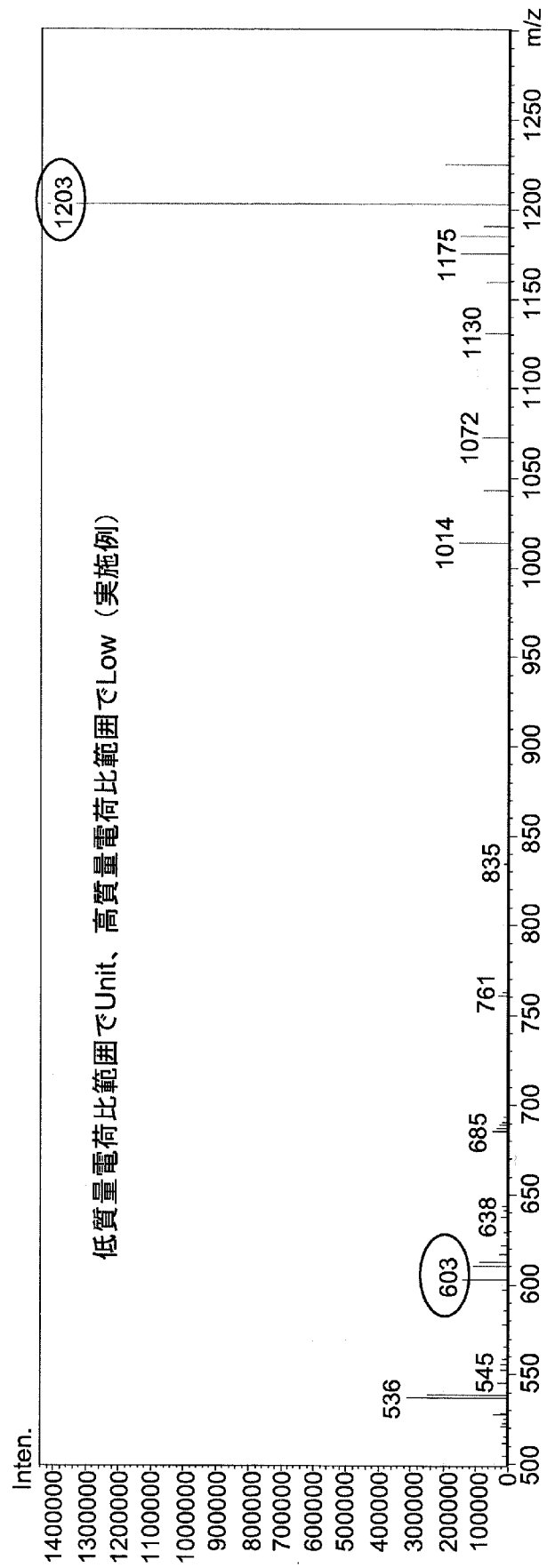
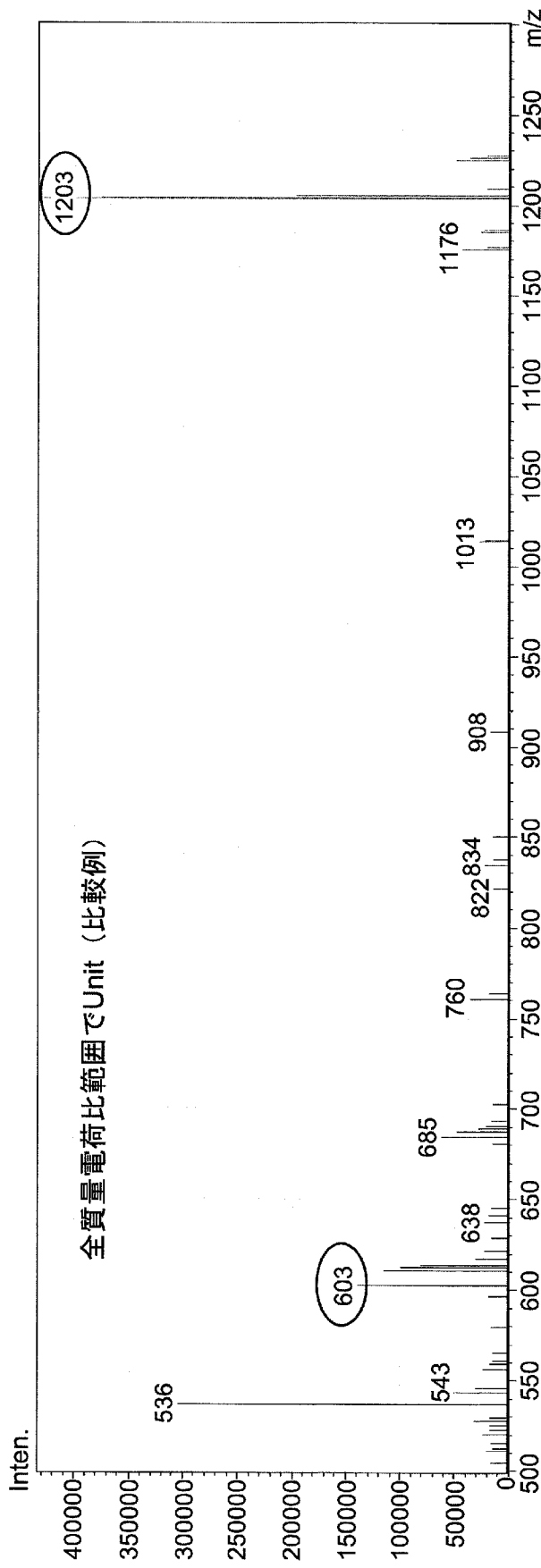
[図1]



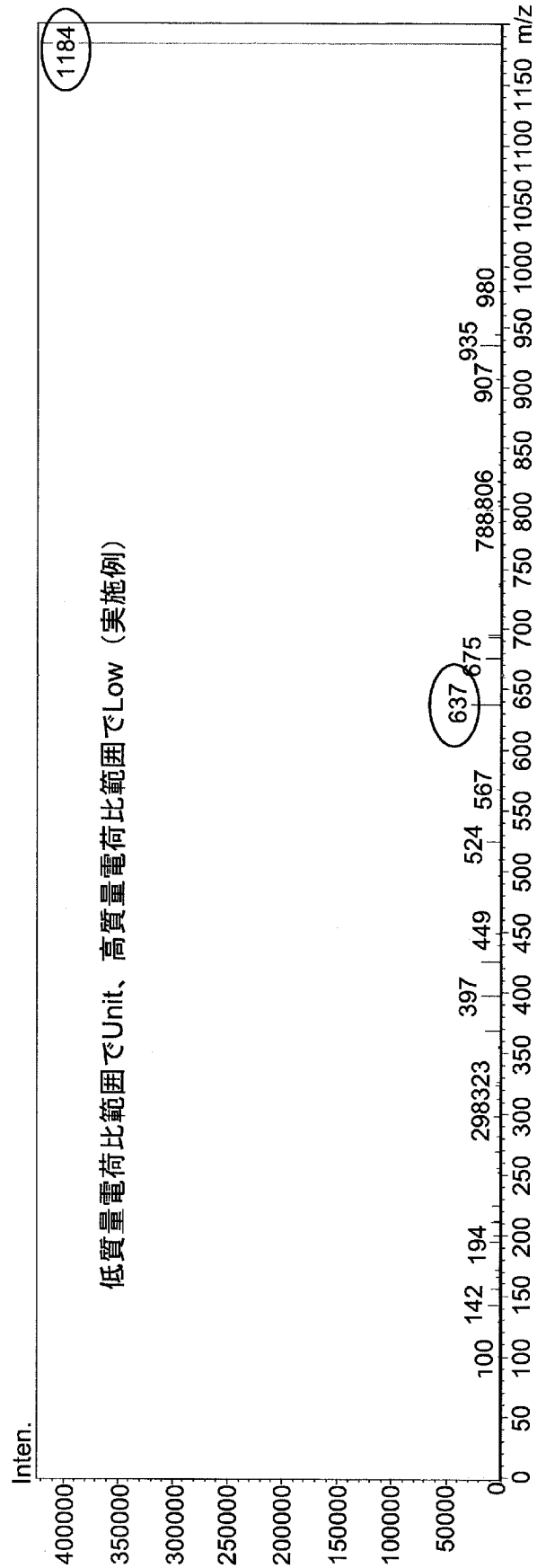
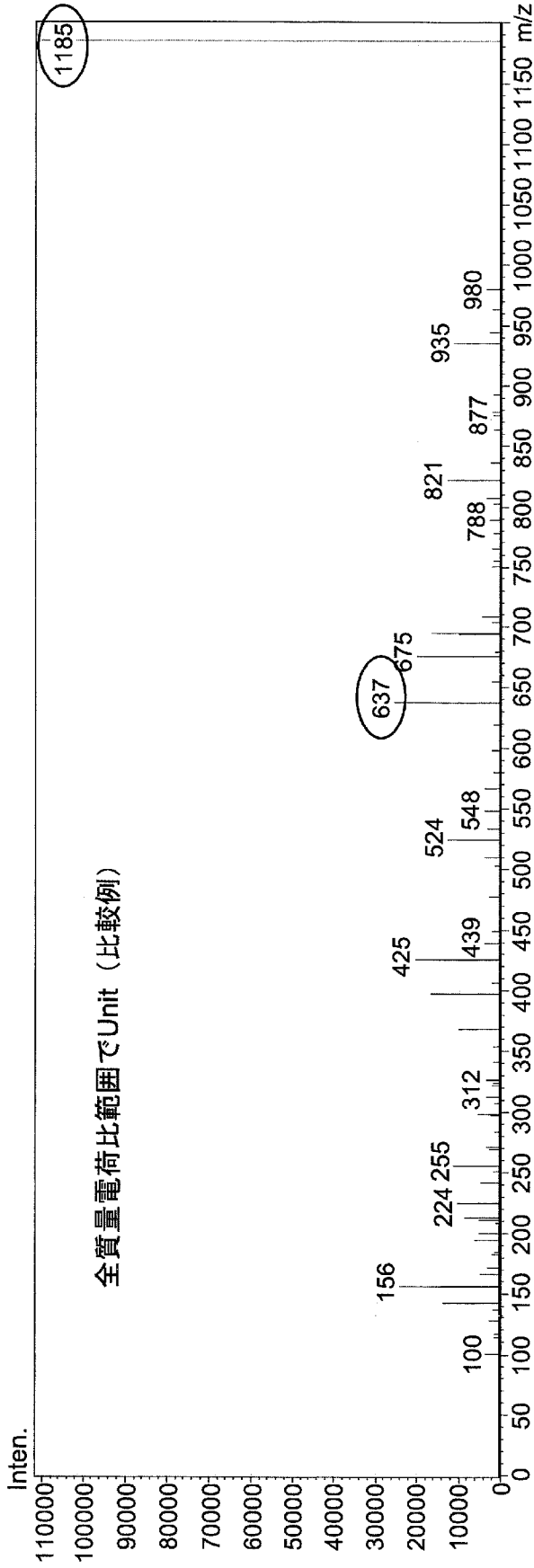
[図2]



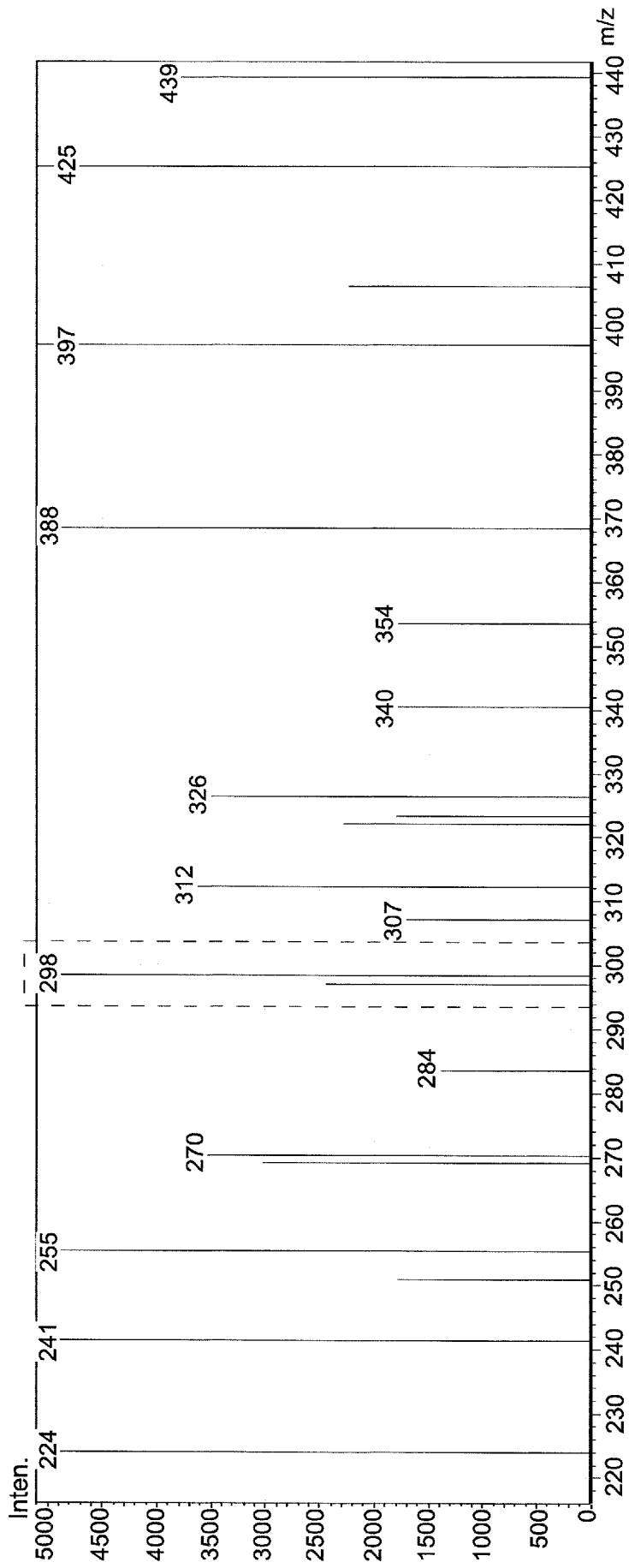
[図3]



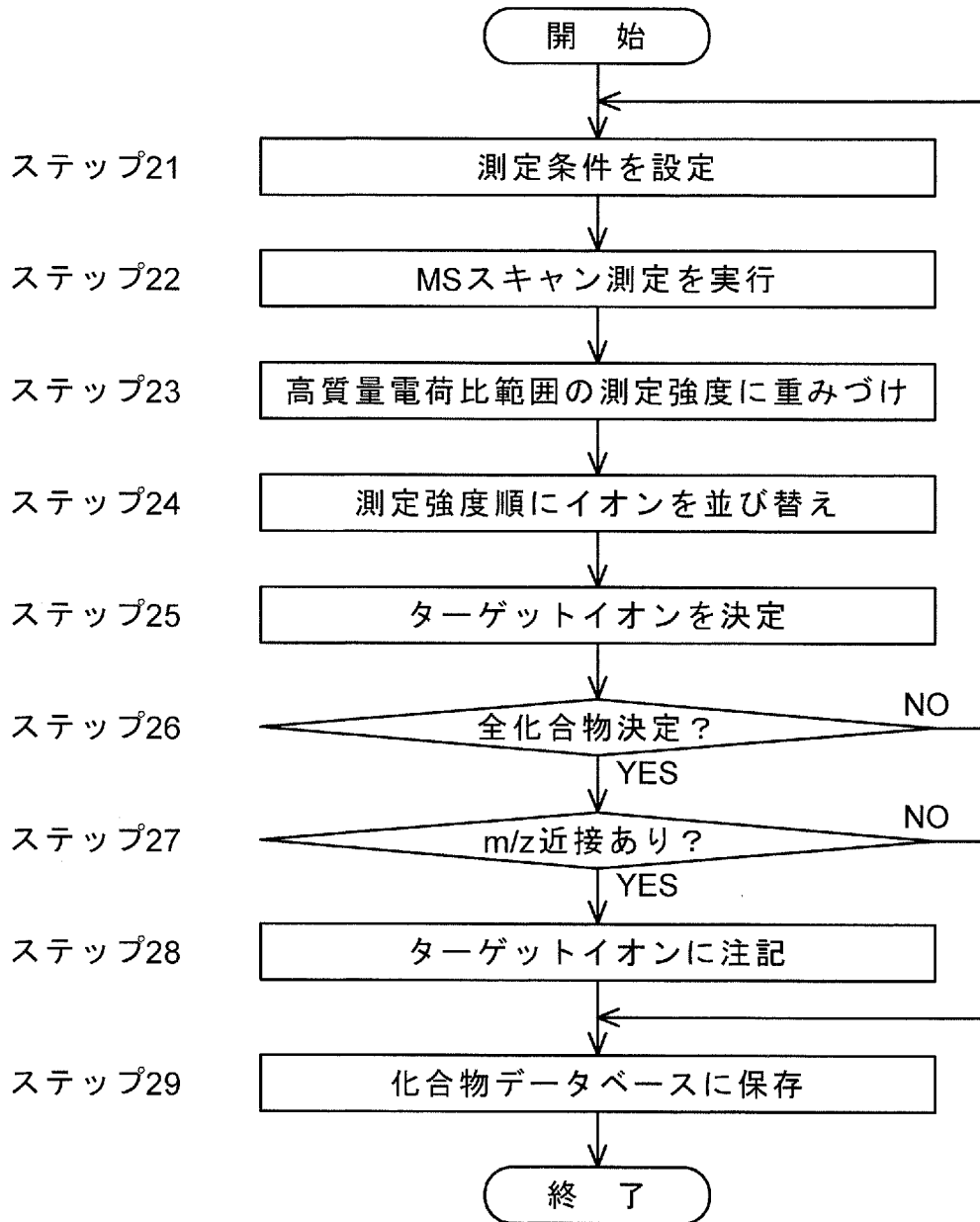
[図4]



[5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/003549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
G01N 27/62(2021.01)i FI: G01N27/62 B		
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) G01N27/62; H01J49/00-49/48		
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) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2017-50293 A (DH TECHNOLOGIES DEVELOPMENT PRIVATE LIMITED) 09 March 2017 (2017-03-09) paragraphs [0034], [0073]	1, 3, 7-9
Y		2, 4-6
Y	WO 2016/103312 A1 (SHIMADZU CORPORATION) 30 June 2016 (2016-06-30) paragraphs [0061]-[0063]	2
Y	JP 2012-216527 A (SANO, Yoshinori) 08 November 2012 (2012-11-08) paragraph [0126]	4
Y	JP 2017-534052 A (DH TECHNOLOGIES DEVELOPMENT PRIVATE LIMITED) 16 November 2017 (2017-11-16) paragraph [0039]	5
Y	JP 2010-528280 A (MICROMASS UK LIMITED) 19 August 2010 (2010-08-19) claim 5	6
<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 12 April 2023		Date of mailing of the international search report 25 April 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/003549

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2017-50293	A	09 March 2017	JP 2015-514210 A US 2015/0025813 A1 paragraphs [0034], [0073] WO 2013/150351 A1 EP 2834837 A1 CN 104160473 A CN 107068531 A	

WO	2016/103312	A1	30 June 2016	US 2017/0352525 A1 paragraphs [0083]-[0085] EP 3239704 A1	

JP	2012-216527	A	08 November 2012	(Family: none)	

JP	2017-534052	A	16 November 2017	US 2017/0338091 A1 paragraph [0042] WO 2016/067204 A1 EP 3213340 A1 CA 2966315 A1 CN 107148572 A	

JP	2010-528280	A	19 August 2010	JP 5528331 B2 US 2010/0213361 A1 claim 5 US 2013/0119247 A1 US 2014/0326867 A1 GB 2457112 A WO 2008/142418 A2 EP 2156460 A2 EP 2184763 A2 EP 2434526 A1 CA 2687420 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 27/62(2021.01)i FI: G01N27/62 B		
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）） G01N27/62; H01J49/00-49/48 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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
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
X	JP 2017-50293 A (ディーエイチ テクノロジーズ デベロップメント プライベート リミテッド) 09.03.2017 (2017 - 03 - 09) [0034] [0073]	1,3,7-9
Y		2,4-6
Y	WO 2016/103312 A1 (株式会社島津製作所) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30) [0061]-[0063]	2
Y	JP 2012-216527 A (佐野 芳徳) 08.11.2012 (2012 - 11 - 08) [0126]	4
Y	JP 2017-534052 A (ディーエイチ テクノロジーズ デベロップメント プライベート リミテッド) 16.11.2017 (2017 - 11 - 16) [0039]	5
Y	JP 2010-528280 A (マイクロマス・ユーケイ・リミテッド) 19.08.2010 (2010 - 08 - 19) [請求項5]	6
<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	12.04.2023	国際調査報告の発送日 25.04.2023
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） 吉田 将志 2W 4636 電話番号 03-3581-1101 内線 3258	

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/JP2023/003549

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-50293	A	09.03.2017	JP	2015-514210	A	
				US	2015/0025813	A1	
					[0034][0073]		
				WO	2013/150351	A1	
				EP	2834837	A1	
				CN	104160473	A	
				CN	107068531	A	
WO	2016/103312	A1	30.06.2016	US	2017/0352525	A1	
					[0083]-[0085]		
				EP	3239704	A1	
JP	2012-216527	A	08.11.2012	(ファミリーなし)			
JP	2017-534052	A	16.11.2017	US	2017/0338091	A1	
					[0042]		
				WO	2016/067204	A1	
				EP	3213340	A1	
				CA	2966315	A1	
				CN	107148572	A	
JP	2010-528280	A	19.08.2010	JP	5528331	B2	
				US	2010/0213361	A1	
					claim 5		
				US	2013/0119247	A1	
				US	2014/0326867	A1	
				GB	2457112	A	
				WO	2008/142418	A2	
				EP	2156460	A2	
				EP	2184763	A2	
				EP	2434526	A1	
				CA	2687420	A1	