

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5094362号
(P5094362)

(45) 発行日 平成24年12月12日(2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年9月28日(2012.9.28)

(51) Int. Cl. F I
 GO 1 N 27/62 (2006.01) GO 1 N 27/62 B
 HO 1 J 49/42 (2006.01) HO 1 J 49/42
 GO 1 N 27/62 K

請求項の数 1 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2007-329484 (P2007-329484)	(73) 特許権者	501387839
(22) 出願日	平成19年12月21日(2007.12.21)		株式会社日立ハイテクノロジーズ
(65) 公開番号	特開2009-150794 (P2009-150794A)		東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号
(43) 公開日	平成21年7月9日(2009.7.9)	(74) 代理人	100100310
審査請求日	平成22年2月24日(2010.2.24)		弁理士 井上 学
		(74) 代理人	100098660
			弁理士 戸田 裕二
		(72) 発明者	檜山 俊幸
			茨城県ひたちなか市大字市毛882番地
			株式会社 日立ハイ
			テクノロジーズ 那珂事業所内
		(72) 発明者	師子鹿 司
			茨城県ひたちなか市大字市毛882番地
			株式会社 日立ハイ
			テクノロジーズ 那珂事業所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 質量分析装置およびその制御方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イオン生成部で生成されたイオンを蓄積，単離，解離，排出するイオントラップ部と、前記イオントラップ部から排出されたイオンを解離するイオン解離部と、前記イオン解離部から排出されたイオンを検出するイオン検出部と、前記イオントラップ部から排出されたイオンを前記イオン検出器へ導入するか、前記イオン解離部へ導入するかを切り替える D E F レンズと、少なくとも前記イオントラップ部、前記イオン解離部、前記 D E F レンズ、及び前記イオン検出部の動作を制御する制御部と、を有し、

前記イオントラップ部及び前記イオン解離部は、両側にキャップ電極を有しており、前記 D E F レンズは、前記イオン検出器へ導入するイオンを直進させ、前記イオン解離部へ導入するイオンの進行方向を 90 度曲げ、さらに、前記イオン解離部で解離されたイオンの進行方向を 90 度曲げて前記イオン検出器へ導入し、

前記制御部は、イオントラップ部から特定イオンを排出するために共鳴出射を行い、前記イオン解離部において特定イオンを解離するよう制御し、

前記特定イオンは、少なくとも第 1 の特定イオンと第 2 の特定イオンを含み、前記制御部は、前記イオントラップ部における第 1 の特定イオンの排出と、前記イオン解離部における第 1 の特定イオンの解離とが同時に行われるように制御し、

前記制御部は、前記イオントラップ部における第 2 の特定イオンの排出と、前記イオン解離部における第 2 の特定イオンの解離と、前記イオン検出部における前記第 1 の特定イオンの検出と、が同時に行われるように制御することを特徴とする質量分析装置。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、質量分析装置およびその制御方法に係り、特にイオントラップを有する質量分析装置に好適な技術に関する。

【背景技術】

【0002】

イオントラップを有する質量分析装置においては、例えば、特許文献1に開示されるように、イオントラップ部においてMS/MS測定を行うことが可能である。試料をイオン化部でイオン化した後、イオントラップ部に導入し、イオンを蓄積する。次に、FNF (filtered noise field) を用いることにより、親イオンを単離する。次に、衝突励起解離 (Collision Induced Dissociation: CID) を起こさせ、解離したイオンをイオン検出部により検出する。

10

【0003】

一方、タンパク解析分野において、他の解離手段として電子捕獲解離 (Electron Capture Dissociation: ECD) が注目されている。CIDは、アミノ酸配列の側鎖が切れやすいのに対し、ECDではアミノ酸配列の主鎖が切れやすいなどの特徴があるため、翻訳後修飾の研究・解析手段として適しているためである。

【0004】

近年、イオントラップ部とイオン解離部としてECDを接続した質量分析装置が開発されている。このような装置では、1台の装置で、CIDで測定したデータとECDで測定したデータが収集できるため、タンパク解析の精度の向上が期待できる。

20

【0005】

【特許文献1】米国特許第4736101号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

イオントラップ部とECDのようなイオン解離部を有する質量分析装置において、MS/MS測定を行う場合のイオントラップの制御について説明する。

【0007】

図3は、比較方式におけるイオントラップ部の制御とイオン解離部およびイオン検出部のタイミングを示したものである。イオントラップ部にイオンが導入されると、まずイオン蓄積段階の制御が行われる。イオン蓄積段階では、高周波電圧と補助交流信号を制御する。補助交流信号としてはFNFが出力され、親イオン近辺の質量電荷比を持つイオンを大雑把に排除する。次に親イオン単離段階の制御に移る。この段階もイオン蓄積段階と同様に高周波電圧と補助交流信号を制御し、補助交流信号としてはFNFが出力される。

30

【0008】

図3の比較例では、親イオン単離段階の制御はさらに2段階に分けて行われる。最初の段階では親イオンの質量電荷比を中心に広い範囲のイオンを残し、その他のイオンを排除する。後の段階では、親イオンの質量電荷比を中心に、より狭い範囲のイオンを残し、その他のイオンを排除する。次に、親イオン排出段階の制御に移る。親イオン排出段階では、高周波電圧を制御し、イオントラップ内のイオンを一気に排出し、イオン解離部に導入する。イオン解離部では、導入されたイオンを解離した後、解離されたイオンを排出する。イオン解離部から排出されたイオンは、イオン検出部に導入され、イオン検出が行われる。イオントラップでは、このタイミングで再びイオン蓄積段階に移行する。以後、これらの制御を繰り返す。

40

【0009】

この比較方式では、イオントラップ部内でイオン解離まで行う方法と比べてスループットはさほど向上せず、イオン解離部におけるイオン解離にかかる時間によってはかえってスループットが低下する可能性があるという課題がある。

50

【0010】

本発明の一つの目的は、イオントラップ部とイオン解離部とを有する質量分析装置において、MS/MS測定のスループットを向上することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一つの特徴は、イオントラップ部とイオン解離部を有する質量分析装置において、イオンの解離をイオン解離部で実行する場合は、イオントラップ部から親イオンのみを排出できればよく、イオントラップ部に親イオンを単離する必要はない。そこで、イオントラップ部において共鳴出射法により親イオンのみを排出する制御を行うことにより、MS/MS測定のスループットを向上する。

10

【発明の効果】

【0012】

本発明の一つの特徴によれば、イオントラップ部とイオン解離部とを有する質量分析装置において、MS/MS測定のスループットを向上することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下、本発明の実施例について説明する。本発明の実施例においては、例えば、イオントラップ部とイオン解離部を有する質量分析装置において、イオンの解離をイオン解離部で実行する場合は、イオントラップ部から親イオンのみを排出できればよく、イオントラップ部に親イオンを単離する必要はない点に着目する。そこで、イオントラップ部において共鳴出射法により親イオンのみを排出する制御を行うことにより、MS/MS測定のスループットを向上する。

20

【0014】

ここで、イオントラップには共鳴出射法について説明する。イオントラップ内において、安定に振動するイオンは、質量電荷比ごとに固有の基本振動数を持っている。親イオンの基本振動数と同じ周波数の微小交流電圧をイオントラップに印加することにより、親イオンのみをイオントラップから排出することができる。さらに、共鳴出射法とは、特定質量電荷比のイオンをイオントラップ部から排出する技術であり、通常は高周波電圧を連続的に変化させることによりイオントラップ部から排出するイオンの質量電荷比を連続的に変化させてそれを検出し、スペクトルを得るために使われる。あるいは特定質量電荷比のイオンのみを測定し、その変化を見るために使われる。本発明の実施例においては、例えば、この共鳴出射法の技術と、イオントラップ部の外部にあるイオン解離部を組み合わせることでMS/MS測定のスループットを向上することを特徴とする。

30

【実施例1】

【0015】

図4は、本発明の実施例における質量分析装置の一例を示す図である。イオン生成部41で生成されたイオンを蓄積、単離、解離、排出するイオントラップ部42と、イオントラップ部から排出されたイオンをイオン解離部43へ導入するDEFレンズ46とイオンを解離するイオン解離部43と、イオン解離部43から排出されたイオンを検出するイオン検出部44と、イオントラップ部42と、DEFレンズと、イオン解離部43およびイオン検出部44の動作を制御する制御部45を有する。この装置では、イオントラップ部42としてリニアトラップ、イオン解離部43としてECD、イオン検出部44としてTOFから構成される。

40

【0016】

イオントラップ部42から排出されたイオンは、MS/MS測定を行う場合は制御部45からDEFレンズ46を制御し、イオンをイオン解離部43に導入する。MS/MS測定を行わない場合は、制御部45からDEFレンズ46を制御し、イオンをイオン検出部44へ導入する。

【0017】

イオン解離部43では、導入されたイオンに対してECD反応を起こさせ、イオンを解

50

離する。解離されたイオンは、制御部 4 5 から制御された D E F レンズ 4 6 を通り、イオン検出部 4 4 に導入され、検出される。

【 0 0 1 8 】

図 1 は、本発明の実施例におけるイオントラップ部の制御とイオン解離部およびイオン検出部のタイミングを示したものである。

【 0 0 1 9 】

更に、図 5 に、本発明の実施例における質量分析装置の制御フローチャートの一例を示す。図 5 で示される内容は、次の通りである。イオントラップ部では、イオンを導入する前に、親イオン蓄積用の高周波電圧および補助交流信号と、親イオン排出用の高周波電圧および補助交流信号を計算する。次に、イオンを導入し、親イオン蓄積用の高周波電圧および補助交流信号の出力を開始することにより親イオンを蓄積する。一定時間後、親イオン蓄積用の高周波電圧および補助交流信号の出力を停止し、親イオン排出用の高周波電圧および補助交流信号の出力を開始する。と同時に、イオン解離部のイオン解離制御を開始する。イオントラップ部では、一定時間、親イオン排出用の高周波電圧および補助交流信号の出力を行った後、高周波電圧を 0 V に制御し、補助交流信号の出力を停止し、一定時間待つ。親イオン排出用の高周波電圧および補助交流信号の出力の時間と、出力を停止した後の待ち時間の合計は、イオン解離制御の時間と同じとなる。

【 0 0 2 0 】

イオン解離部では、イオン解離の制御を行い、その後、イオン排出の制御を行う。と同時に、イオン検出部の制御を行い、イオンを検出する。

【 0 0 2 1 】

通常は、1 つの親イオンに対する制御を複数回繰り返して 1 回の測定となるため、親イオン蓄積用高周波電圧・補助交流信号出力以降の処理を複数回繰り返す。

【 0 0 2 2 】

イオン蓄積段階におけるイオントラップ部の制御は、図 3 に示す比較方式と同様である。

【 0 0 2 3 】

イオン蓄積段階の次は親イオン排出段階に移る。親イオン排出段階では、高周波電圧と補助交流信号を制御する。補助交流信号は、親イオンの質量電荷比に対応する基本振動数の単周波信号である。補助交流信号印加すると親イオンのみが排出される。

【 0 0 2 4 】

イオントラップ部から親イオン排出が開始されると同時に、イオン解離部では、イオントラップから排出された親イオン導入し、解離した後、解離されたイオンを排出する。イオン解離部から排出されたイオンは、イオン検出部に導入され、イオン検出が行われる。イオントラップでは、このタイミングで再びイオン蓄積段階に移行する。以後、これらの制御を繰り返す。

【 0 0 2 5 】

以上のように、本方式では、ほぼ比較方式における親イオン単離段階にかかる時間を省くことができる。定量的な効果の表現するとすれば、イオン蓄積段階の時間が 2 0 m s ~ 1 0 0 m s の一般的な使い方の場合、全体の質量分析工程のうち、親イオン単離段階の工程が通常 1 0 ~ 3 0 % ゆえ、M S / M S 測定のスループットを 5 ~ 2 0 % 向上することができる。

【実施例 2】

【 0 0 2 6 】

図 2 は、本発明の実施例 2 における、親イオンが複数ある場合のイオントラップ部の制御とイオン解離部およびイオン検出部のタイミングを示したものである。ここでは、親イオンが 2 個の場合について説明する。

【 0 0 2 7 】

イオン蓄積段階におけるイオントラップ部の制御は、図 3 に示す比較方式とほぼ同様である。ただし、ここでは複数の親イオンを残すような F N F を出力する。

10

20

30

40

50

【0028】

イオン蓄積段階の次は親イオン1排出段階に移る。親イオン1排出段階では、高周波電圧と補助交流信号を制御する。補助交流信号は、親イオン1の質量電荷比に対応する基本振動数の単周波信号である。補助交流信号印加すると親イオン1のみが排出される。

【0029】

イオントラップ部から親イオン排出が開始されると同時に、イオン解離部では、イオントラップから排出された親イオン導入し、解離した後、解離されたイオンを排出する。

【0030】

親イオン1排出段階が終了すると、イオントラップ部では親イオン2排出段階に移るが、これと同時にイオン検出部では、イオン解離部から排出されたイオンの検出が行われる。

10

【0031】

イオントラップ部およびイオン解離部においては、親イオン2に対して親イオン1と同様の制御を行う。

【0032】

親イオン2排出段階が終了すると、イオン解離部から排出されたイオンがイオン検出部に導入され、イオン検出が行われる。イオントラップでは、このタイミングで再びイオン蓄積段階に移行する。以後、これらの制御を繰り返す。

【0033】

以上のように、本実施例の方式では、親イオンが複数ある場合は、実施例1からさらに、イオン蓄積時間 \times (親イオンの数-1)を省くことができる。

20

【0034】

本実施例において、装置構成として、イオントラップ部-イオン解離部-イオン検出部と接続することが、説明される。そして、MS/MS測定における親イオンの分離方法として、比較方式(イオントラップ部において広帯域補助交流電圧(複数の周波数の合成波)を印加することで、親イオン以外をイオントラップ部から排出する。)ではなく、親イオンの基本振動数(単一周波数)の補助交流電圧を印加する(共鳴出射法)ことで、親イオンをイオントラップ部から排出し、イオン解離部に導くことが説明される。そして、1回のイオン蓄積で単離できる親イオンの数(質量数)としては、比較方式(1種類の質量数の親イオンのみ)に対して、本実施例では、複数の親イオンを単離してMS/MS測定が可能であることが説明される。

30

【0035】

これにより、MS/MS測定のスループット向上を達成することができることが説明される。

【0036】

本明細書において開示される事項の一部を列挙すると、以下の通りである。

【0037】

1. イオン生成部と、前記イオン生成部で生成されたイオンを蓄積、単離、解離、排出するイオントラップ部と、前記イオントラップ部から排出されたイオンを解離するイオン解離部と、前記イオン解離部から排出されたイオンを検出するイオン検出部と、少なくともイオントラップ部の動作を制御する制御部とを有する質量分析装置の制御方法であって、前記イオントラップ部から特定イオンを排出するために共鳴出射を行い、前記イオン解離部で前記特定イオンを解離することを特徴とする質量分析装置の制御方法。

40

【0038】

2. 上記1において、前記イオントラップ部における1回のイオン蓄積において、前記特定イオンとして複数の親イオンを質量の小さいほうから順次共鳴出射を行い、前記複数の親イオンを順次イオン解離、イオン検出を行うことを特徴とする質量分析装置の制御方法。

【0039】

3. 上記1において、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオ

50

ンを含み、前記第1の特定イオンに関する前記イオン検出部でのイオン検出と、前記第2の特定イオンに関する前記イオントラップ部でのイオンの蓄積が第2の工程とが少なくとも一部重複して行われるようにすることを特徴とする質量分析装置の制御方法。

【0040】

4. 上記1において、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記第1の特定イオンに関する前記イオン検出部でのイオン検出と、前記第2の特定イオンに関する前記イオン解離部でのイオン解離とが少なくとも一部重複して行われるようにすることを特徴とする質量分析装置の制御方法。

【0041】

5. イオン生成部で生成されたイオンを蓄積、単離、解離、排出するイオントラップ部と、前記イオントラップ部から排出されたイオンを解離するイオン解離部と、前記イオン解離部から排出されたイオンを検出するイオン検出部と、少なくとも前記イオントラップ部の動作を制御する制御部とを有し、

前記制御部は、イオントラップ部から特定イオンを排出するために共鳴出射を行い、前記イオン解離部において特定イオンを解離するよう制御することを特徴とする質量分析装置。

【0042】

6. 上記5において、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記制御部は、前記第1の特定イオンに関する前記イオン検出部でのイオン検出と、前記第2の特定イオンに関する前記イオントラップ部でのイオンの蓄積が第2の工程とが少なくとも一部重複して行われるように制御することを特徴とする質量分析装置。

【0043】

7. 上記5において、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記制御部は、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記第1の特定イオンに関する前記第5の工程と、前記第2の特定イオンに関する前記第2の工程とが少なくとも一部重複していることを特徴とする質量分析装置。

【0044】

8. 上記5において、前記制御部は、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記第1の特定イオンに関する前記イオン検出部でのイオン検出と、前記第2の特定イオンに関する前記イオン解離部でのイオン解離とが少なくとも一部重複して行われるように制御することを特徴とする質量分析装置。

【0045】

9. 試料をイオン化する第1の工程と、イオン化された前記試料を蓄積する第2の工程と、イオン化された前記試料のうち特定イオンを、共鳴出射により排出する第3の工程と、前記特定イオンをイオン解離する第4の工程と、前記イオン解離された特定イオンを検出する第5の工程とを有することを特徴とする質量分析方法。

【0046】

10. 上記9において、前記第3の工程において、特定イオンとしての複数の親イオンを質量の小さいほうから順次共鳴出射を行うことを特徴とする質量分析方法。

【0047】

11. 上記9において、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記第1の特定イオンに関する前記第5の工程と、前記第2の特定イオンに関する前記第2の工程とが少なくとも一部重複していることを特徴とする質量分析方法。

【0048】

12. 上記9において、前記特定イオンが少なくとも第1の特定イオンと第2の特定イオンを含み、前記第1の特定イオンに関する前記第5の工程と、前記第2の特定イオンに関する前記第4の工程とが少なくとも一部重複していることを特徴とする質量分析方法。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】本発明の実施例におけるイオントラップ部の制御とイオン解離部およびイオン検

10

20

30

40

50

出部のタイミングの一例を示す図。

【図2】本発明の実施例における親イオンが複数ある場合のイオントラップ部の制御とイオン解離部およびイオン検出部のタイミングの一例を示す図。

【図3】比較方式のイオントラップ部の制御とイオン解離部およびイオン検出部のタイミングの一例を示す図。

【図4】本発明の実施例における質量分析装置の一例を示す図。

【図5】本発明の実施例における質量分析装置の制御フローチャートの一例を示す図。

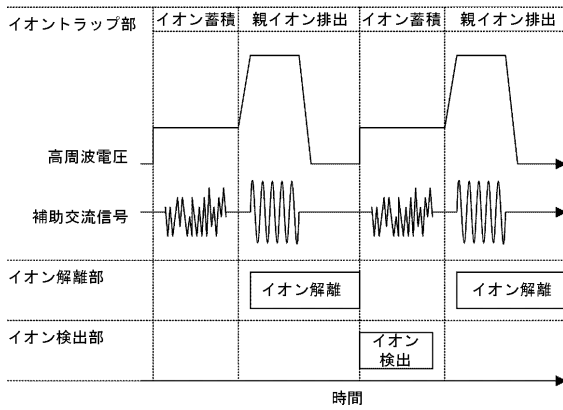
【符号の説明】

【0050】

- 4 1 イオン生成部
- 4 2 イオントラップ部
- 4 3 イオン解離部
- 4 4 イオン検出部
- 4 5 制御部

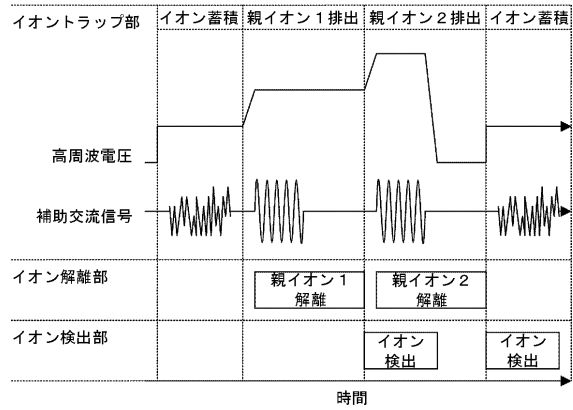
【図1】

図 1



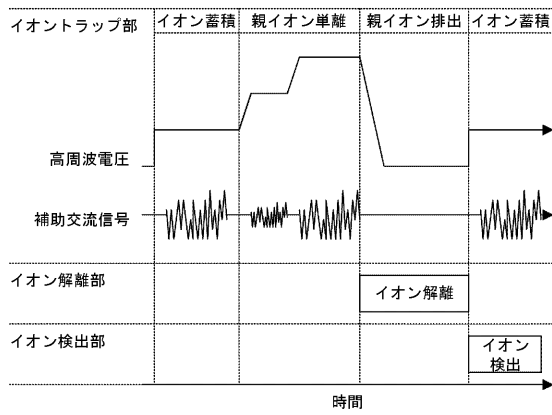
【図2】

図 2



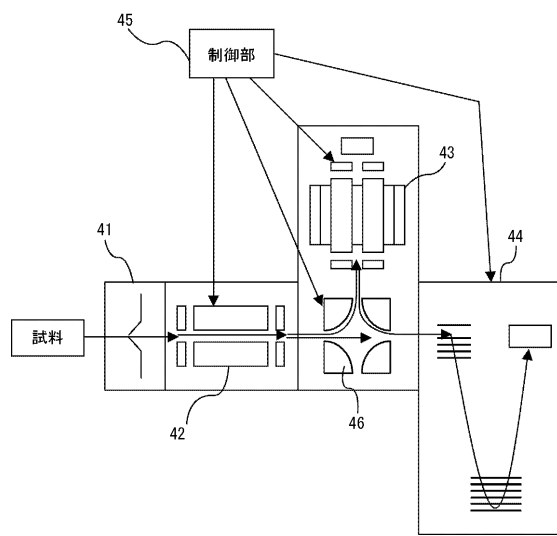
【図3】

図 3



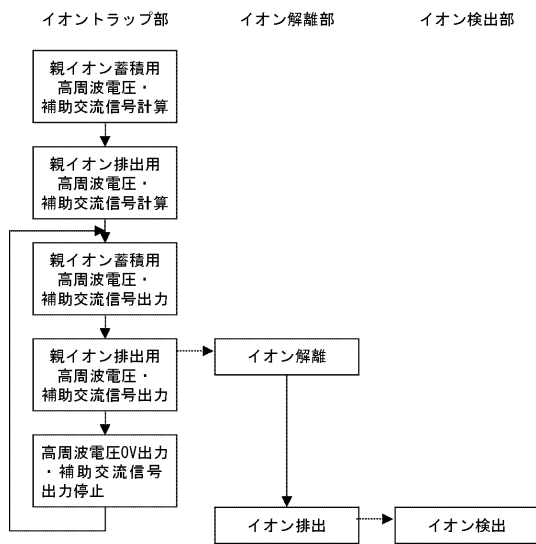
【図4】

図 4



【図5】

図 5



フロントページの続き

(72)発明者 竹田 明弘

茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
ズ 那珂事業所内

株式会社 日立ハイテクノロジー

審査官 上田 泰

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 5 1 8 9 (W O , A 1)

特開 2 0 0 3 - 1 2 3 6 8 5 (J P , A)

特開 2 0 0 3 - 0 2 2 1 1 5 (J P , A)

特開平 0 9 - 2 9 2 7 9 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 6 9 7 0 (W O , A 1)

特開 2 0 0 3 - 2 3 4 0 8 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G 0 1 N 2 7 / 6 2 - 2 7 / 7 0

H 0 1 J 4 9 / 0 0 - 4 9 / 4 8