

明 細 書

発明の名称：質量分析装置

技術分野

[0001] 本発明は質量分析装置に関し、さらに詳しくは、分析対象であるイオンの極性に応じた極性の高電圧を例えばイオン源などに印加する極性切替え可能な高電圧電源装置を備えた質量分析装置に関する。

背景技術

[0002] 液体クロマトグラフ（LC）の検出器として質量分析装置を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置（LC-MS）では、LCのカラムから溶出する液体試料を気化させつつイオン化するために、エレクトロスプレイイオン化（ESI）法や大気圧化学イオン化（APCI）法などの大気圧イオン化法によるイオン源が用いられる。例えばESIイオン源では、液体試料を噴霧するノズルの先端に、分析対象であるイオンと同極性の高電圧（例えば±数[kV]程度）を印加する必要がある。

[0003] こうした質量分析装置において、正イオンの検出と負イオンの検出とを短い周期で切り替えるためには、そのイオンの極性に応じて印加する高電圧の極性を切り替える必要があり、1系統の出力電圧の極性が切り替え可能であるような構成の高電圧電源装置が使用される。こうした高電圧電源装置として、特許文献1に記載の装置が知られている。この高電圧電源装置は、いずれも絶縁トランスを用いたDC-DC変換回路を含む正電圧発生回路及び負電圧発生回路を備え、正電圧発生回路による正極側の出力端と負電圧発生回路による負極側の出力端とにそれぞれ並列に抵抗が接続されるとともに、それら二本の抵抗が直列に接続される。そして、直列に接続された抵抗の一端を基準側とし、他端から正又は負の高電圧が取り出される。

[0004] この高電圧電源装置では、制御回路から正電圧発生回路及び負電圧発生回路にそれぞれ含まれるスイッチング素子に所定の駆動信号を供給することで、正電圧発生回路及び負電圧発生回路においてそれぞれ高電圧を発生させる

が、高電圧出力の正負の極性を切り替える際には、正電圧発生回路と負電圧発生回路との一方の出力電圧が正の高電圧 $+HV$ から変化してゼロになり、同時に他方の出力電圧がゼロから変化してオーバーシュートして負の高電圧 $-HV$ に収束するように制御を行う。このように、立ち上げようとしている側の電圧を意図的にオーバーシュートさせることによって、正負の極性切替えに要する時間を短縮するようにしている。

[0005] 正負の極性切替えをさらに高速化した高電圧電源装置として、特許文献2に記載の装置が知られている。この高電圧電源装置では、特許文献1に記載の装置において正電圧発生回路による正極側の出力端と負電圧発生回路による負極側の出力端とにそれぞれ並列に接続されていた抵抗を、例えばFETなどによるスイッチ回路に置き換えている。また、それぞれのスイッチ回路に並列に、二本の抵抗を直列に接続した回路が接続され、正極側のその二本の抵抗の接続点から取り出された信号が負極側のスイッチ回路のオン・オフ駆動制御信号として入力され、逆に、負極側の二本の抵抗の接続点から取り出された信号が正極側のスイッチ回路のオン・オフ駆動制御信号として入力される。

[0006] この高電圧電源装置において、例えば、正電圧発生回路が動作することでその出力端に正の高電圧 $+HV$ が現れ、負電圧発生回路は実質的に停止していることで出力端の電圧はほぼゼロであるとする。このとき、正極側の出力端の二本の抵抗の接続点にはそれら抵抗の抵抗値の比で高電圧 $+HV$ を分割した電圧が発生し、負極側のスイッチ回路に与えられる。それによって、該スイッチ回路はオンし、負電圧発生回路の出力端の間は導通状態となる。この状態から電圧の極性が正から負へと切り替えられると、正電圧発生回路は停止され、負電圧発生回路が動作する。正電圧発生回路の出力端の電圧が所定電圧まで下がると、負極側のスイッチ回路はオフする。一方、負電圧発生回路の出力端の電圧が増加するに伴い、今度は正極側のスイッチ回路がオンする。これによって、正電圧発生回路の出力端に残っていた電荷はスイッチ回路を通して急速に放電され、正電圧発生回路の出力電圧はゼロまでに迅速

に下がることになる。

[0007] このように、出力端に設けられた正極側、負極側の二つのスイッチ回路は、正負の極性切替え時に、ゼロに変化しようとする極性の側の出力端に残る電荷を強制的に放出するように機能する。それによって、ゼロに変化しようとする電圧の立ち下がりが迅速になり、正負の極性切替えは一層高速になる。

[0008] こうした高電圧電源装置をESIイオン源のノズルへの電圧供給源とすることで、正イオン測定モードと負イオン測定モードとを短時間で交互に切り替えながらLC/MS分析を実行することができる。それによって、正イオンになり易い化合物と負イオンになり易い化合物との両方を漏れなく検出することができるので、特に多成分一斉分析などに非常に有用である。

[0009] 近年、特に微量成分の定量などのため、質量分析装置にはさらなる高感度化が求められている。従来、ESIイオン源においてノズルに印加する電圧値自体の細かい制御は一般的には行われていなかったが、測定対象である化合物の特性などに応じてノズルへの印加電圧を適宜調整することによって、印加電圧が一定である場合に比べてイオン化効率が改善され、イオンの検出感度が向上することが知られている。また、化合物の種類だけでなく、試料の希釈溶媒の種類や移動相の種類、移動相の送給条件などによっても、ノズルへの最適な印加電圧は異なる。このため、最近では、SIM（選択イオンモニタリング）測定対象のイオン又はMRM（多重イオンモニタリング）測定対象のMRMトランジション（プリカーサイオンとプロダクトイオンとの組み合わせ）毎にESIイオン源への印加電圧を調整することによって、それぞれの化合物に対する検出感度を改善する試みが行われている。

[0010] しかしながら、多成分一斉分析の際のMRM測定では、通常、数msec～数十msec程度の短い時間毎にMRMトランジションを切り替える必要があるが、こうしたMRMトランジションの切替えに合わせてノズルへの印加電圧の値を切り替えようとすると次のような問題がある。

[0011] 即ち、上記高電圧電源装置に限らず、この種の高電圧電源装置では一般に

、出力電圧を平滑化するために出力端にコンデンサが接続されている。電圧値（電圧の絶対値）を上昇させる際には、出力電流を大きくしておくことでコンデンサを迅速に充電することができるので、電圧の立ち上がりは高速である。これに対し、電圧値（電圧の絶対値）を下降させる際には、コンデンサに溜まっている電荷を出力抵抗等を含む経路を通して放出する必要がある、その速度は時定数に依存するために電圧降下の速度は電圧上昇時に比べるとかなり緩慢になる。上記特許文献2に記載の高電圧電源装置では、出力電圧の極性を切り替える際には、出力端に設けられたスイッチ回路の働きによって溜まっている電荷は放出されるものの、同じ極性で出力電圧が降下する場合にはスイッチ回路は機能しないため、電圧変化には時間が掛かる。例えば、特許文献2に記載の高電圧電源装置の一例では、電圧を $+2\text{ kV} \rightarrow +5\text{ kV}$ に上昇させるときの電圧切替えの所要時間は $1 \sim 5\text{ msec}$ であるのに対し、逆に電圧を $+5\text{ kV} \rightarrow +2\text{ kV}$ に降下させるときの電圧切替えの所要時間は $10 \sim 50\text{ msec}$ と、電圧上昇時に比べて約10倍程度遅くなっている。

- [0012] 例えば残留農薬の多成分一斉分析のような用途では、複数の目的化合物由来のイオンに対するMRM測定を次々に行うというサイクルを繰り返すが、上述したように印加電圧の切替えに時間が掛かると、データの取り込み時間（いわゆるドウェルタイム）を短くしたり、或いは、同時並行的に測定するMRMトランジションの数を制限したりする必要が生じることになる。前者の場合には、検出感度が犠牲になるし、後者の場合には一度に測定可能な化合物の数が少なくなり、場合によっては同じ試料に対して複数回の測定が必要になることもあり得る。

先行技術文献

特許文献

- [0013] 特許文献1：特許第4687716号公報

特許文献2：国際公開第2014/068780号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明は上記課題を解決するためになされたものであり、その目的とするところは、例えば複数のMRMトランジションに対するMRM測定を繰り返すような場合に、電圧が静定するためのセtringタイムのような無駄な時間をできるだけ短縮し、1サイクルの所要時間を短縮したり或いは一つのMRMトランジションに対するドウェルタイムを長くしたりして効率的な分析を行うことができる質量分析装置を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0015] 上記課題を解決するために成された本発明は、試料中の化合物をイオン化するイオン源、化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離する質量分離部、及び、質量電荷比に応じて分離されたイオンを検出する検出部、を具備し、測定対象のイオンが異なる複数の選択イオンモニタリング（SIM）測定、又は、測定対象であるプリカーサイオンとプロダクトイオンとの組み合わせであるMRMトランジションが異なる複数の多重反応モニタリング（MRM）測定を行うサイクルを繰り返し実行する質量分析装置において、

a) 任意の測定時間範囲内の1サイクル中に実行される複数のSIM測定対象のイオン又は複数のMRM測定対象のMRMトランジションについての情報を収集する情報収集部と、

b) 1サイクル中で異なるイオンに対するSIM測定又は異なるMRMトランジションに対するMRM測定を実行する順序を決定する測定順序決定部であって、前記情報収集部により収集された1サイクル中の複数のSIM測定対象イオン又は複数のMRMトランジションに対する測定を、それらSIM測定対象イオン又はMRMトランジションにそれぞれ好適な前記イオン源への印加電圧の極性毎に集約したうえで、同じ極性の中で前記印加電圧の絶対値に従って測定の順序を並べ替えることで1サイクル中の測定順序を決定する測定順序決定部と、

を備えることを特徴としている。

[0016] また、本発明に係る質量分析装置では、前記測定順序決定部により決定さ

れた測定順序に従ってSIM測定又はMRM測定を実行するように各部を制御する制御部をさらに備える構成とするといよい。

[0017] 本発明に係る質量分析装置は典型的には、質量分離部として、一つの四重極マスフィルタを備えた四重極型質量分析装置、又は、コリジョンセルを挟んでその前後にそれぞれ四重極マスフィルタを配置したタンデム四重極型質量分析装置である。

[0018] また本発明に係る質量分析装置において、イオン源は典型的には、試料溶液を帯電させつつ大気雰囲気中に噴霧するノズルを含むエレクトロスプレーイオン化（ESI）法によるイオン源である。その場合、上記印加電圧はESIイオン源のノズルに印加される電圧である。

[0019] 一例として、本発明に係る質量分析装置がタンデム四重極型質量分析装置であって、液体クロマトグラフのカラムを通した試料がタンデム四重極型質量分析装置に導入される場合であって、試料に含まれる既知の1又は複数の目的化合物に対する定量分析を行う場合を想定する。

[0020] この場合、目的化合物に対応するMRMトランジション、つまりプリカーサイオンの質量電荷比とプロダクトイオンの質量電荷比との組は既知である。そこで、分析者は、目的化合物がカラム出口から溶出するタイミング、つまり保持時間に応じた測定時間範囲と、該化合物に対応するMRMトランジションとを指定する。一つの化合物に対し複数のMRMトランジションを指定することもよくある。多成分一斉分析の場合、複数の化合物に対する測定時間範囲が重なるから、仮に一つの化合物に対し一つのMRMトランジションが指定された場合でも、或るサイクルでは、複数のMRMトランジションに対するMRM測定を実行する必要があることがある。そこで、情報収集部は、任意の測定時間範囲内の1サイクル中に実行される複数のMRM測定対象のMRMトランジションについての情報を収集する。1サイクル中に実行される複数のMRMトランジションは同じ化合物由来のものである場合もあれば、異なる化合物由来のものである場合もある。

[0021] なお、上記情報収集部は、1サイクル中に実行したい複数のSIM測定対

象のイオン又は複数のMRM測定対象のMRMトランジションを分析者が指定する情報指定部を含む構成とすることができる。この構成では、情報指定部を介して分析者により指定された複数のMRMトランジションが、そのまま1サイクル中に実行すべきMRMトランジションとなる。

[0022] 上述したようにMRMトランジションが異なると、イオン源への印加電圧の最適値が異なる場合がある。そこで測定順序決定部は、1サイクル中に実行すべき複数のMRMトランジションにそれぞれ好適な印加電圧を求め、まずその印加電圧の極性毎にMRMトランジションを集約したうえで、同じ極性の中で印加電圧の絶対値に従って測定の順序を並べ替える。即ち、印加電圧が正であるMRMトランジションと印加電圧が負であるMRMトランジションとを分け、印加電圧が正である複数のMRMトランジションの中で印加電圧の絶対値に従って順序を並べ替え、印加電圧が負である複数のMRMトランジションの中で印加電圧の絶対値に従って順序を並べ替える。

[0023] 各MRMトランジションに好適な印加電圧に関する情報は、上記情報指定部などによりMRMトランジションを指定する際にこれとともに分析者が入力すればよい。或いは、各種化合物におけるMRMトランジションと好適な印加電圧との対応関係が予め格納されたテーブルなどの事前情報を利用して、指定されたMRMトランジションに対する好適な印加電圧が導出されるようにしてもよい。

なお、上述したように、ESIイオン源などへの最適な印加電圧は化合物の種類だけでなく、LCの移動相の種類、試料溶媒の種類など、他の条件にも依存するから、そうした条件も併せてできるだけ好適な印加電圧が求まるようにしておくことが望ましい。つまり、同じ化合物における同じMRMトランジションであっても、例えばLCの移動相の種類が異なった場合には、その移動相の種類に応じた、より好適な印加電圧が得られるようにしておくといよい。

[0024] 上述したように、質量分析装置に用いられる一般の高電圧電源装置では、電圧上昇時よりも電圧降下時のほうが電圧切替えに時間が掛かる。そこで、

電圧降下をできるだけ少なくするために、測定順序決定部は、同じ極性の中で印加電圧の絶対値が低いものから順に高くなるように測定の順序を並べ替えるようにするとよい。

特に特許文献2に開示されている高電圧電源装置の場合には、正負の極性の切替えは高速に行われるから、極性が正である印加電圧を絶対値の低いものから順に並べて該電圧が最大になったあとに極性を負に切り替えても、その極性の切替えは迅速に行われる。極性が負である印加電圧を絶対値の低いものから順に並べて該電圧が最大になったあとに極性を正に切り替える場合でも同様に、その極性の切替えは迅速に行われる。したがって、測定順序決定部により決定された測定順序では、電圧切替えに時間が掛かる、電圧が降下する方向の電圧切替え動作は実質的になくなり、電圧を切り替えるためのセトリングタイムを短くすることができる。

発明の効果

[0025] 本発明に係る質量分析装置によれば、所定の測定時間範囲内でイオン源などに印加する電圧を段階的に変化させつつ測定を実行する場合に、電圧を変化させたあとに速やかに次の電圧に静定するので、電圧が安定しないセトリングタイムを短縮することができる。それによって、従来の装置に比べて、1サイクルの期間であるサイクルタイムが同じであっても、SIM測定やMRM測定の実効的なデータ取り込み時間、つまりはドウェルタイムが長くなるので、イオンの検出感度を高めることができる。また、従来の装置とドウェルタイムを同じにすれば、セトリングタイムが短縮された分だけサイクルタイムを短縮することができるので、サンプリング時間間隔を短くして、一つの化合物が前段のLCから溶出している期間に得られるデータポイント数を増やすことができる。それによって、ピークトップを確実に捉えることができるとともにピークの裾部の形状の再現性が向上し、ピーク面積の精度が向上するので、ピーク面積に基づく定量の精度を向上させることができる。

図面の簡単な説明

[0026] [図1]本発明の一実施例であるタンデム四重極型質量分析装置の要部の構成図

。

[図2]本実施例のタンデム四重極型質量分析装置において1サイクル中で正イオンのみ又は負イオンのみに対する複数のMRM測定を行う場合の測定順序並替え処理前後の分析シーケンスの一例を示す図。

[図3]図2(a)に示した分析シーケンスに対応する印加電圧の時間的变化を示す図。

[図4]本実施例のタンデム四重極型質量分析装置において1サイクル中で正負両方のイオンに対する複数のMRM測定を行う場合の測定順序並替え処理前後の分析シーケンスの一例を示す図。

[図5]図4に示した分析シーケンスに対応する印加電圧の時間的变化を示す図

。

発明を実施するための形態

[0027] 以下、本発明の一実施例であるタンデム四重極型質量分析装置について、添付図面を参照して説明する。

図1は本実施例のタンデム四重極型質量分析装置の要部の構成図である。

本実施例のタンデム四重極質量分析装置は、略大気圧であるイオン化室1と図示しない高性能の真空ポンプにより真空排気される高真空の分析室4との間に、段階的に真空度が高められた第1、第2中間真空室2、3を備えた多段差動排気系の構成である。イオン化室1には、図示しないLCのカラム出口から溶出する試料溶液が連続的に供給されるESIイオン源を構成するESI用プローブ5が設置されている。そのプローブ5先端のノズルには高電圧電源20から高電圧が印加され、ノズルに達した試料溶液は片寄った電荷を付与されつつイオン化室1内に噴霧される。噴霧された試料溶液の液滴は静電気力等により分裂しながら微細化され、その過程で試料中の化合物由来のイオンが生成される。

[0028] イオン化室1と次段の第1中間真空室2との間は細径の加熱キャピラリ6を通して連通しており、イオン化室1内で生成された各種イオンは主として加熱キャピラリ6の両端の差圧によって該加熱キャピラリ6内に吸い込まれ

、第1中間真空室2に送られる。イオンは第1中間真空室2内に配設されているイオンガイド7により収束され、スキマー8の頂部に形成されている小孔を通して第2中間真空室3へと送られる。イオンはさらに第2中間真空室3内に配設されているイオンガイド9により収束され分析室4へと送られる。分析室4内には、前段四重極マスフィルタ10、内部に多重極イオンガイド12が配設されたコリジョンセル11、後段四重極マスフィルタ13、及びイオン検出器14が配置されている。

[0029] 分析室4内において、イオンはまず前段四重極マスフィルタ10に導入され、特定の質量電荷比を有するイオンのみがプリカーサイオンとして選択的に前段四重極マスフィルタ10を通過する。プリカーサイオンはコリジョンセル11内に導入され、図示しないガス供給源からコリジョンセル11内に供給されている衝突誘起解離（CID）ガスに接触し、解離を生じて各種プロダクトイオンを生成する。生成されたプロダクトイオンは後段四重極マスフィルタ13に導入され、特定の質量電荷比を有するプロダクトイオンのみが選択的に後段四重極マスフィルタ13を通過してイオン検出器14に到達する。イオン検出器14は入射したイオンの数に応じたイオン強度信号を検出信号としてデータ処理部21に出力する。前段四重極マスフィルタ10及び後段四重極マスフィルタ13を通過し得るイオンの質量電荷比は、各マスフィルタ10、13を構成するロッド電極に印加される電圧に依存する。したがって、このロッド電極への印加電圧を適宜に設定することで、或る時点において、所定の化合物に由来する特定の質量電荷比を有するプリカーサイオンから生成された特定の質量電荷比を有するプロダクトイオンのイオン強度信号を得ることができる。

[0030] 制御部30は、分析制御部31、分析シーケンスを決定する分析シーケンス決定部32、及び、決定された分析シーケンスを記憶しておく分析シーケンス記憶部35、を機能ブロックとして含み、分析制御部31は記憶部35に記憶された分析シーケンスに従って、時間経過に伴いESI用プローブ5のノズルに電圧を印加する高電圧電源20や図示しない他の電源などをそれ

ぞれ制御することで、上述したような分析を遂行する。分析シーケンス決定部 32 は特徴的な機能ブロックとして、分析条件設定処理部 33、測定順序並替え部 34 を含む。また制御部 30 には、分析者が操作するキーボードやマウスなどのポインティングデバイスである入力部 36 と、分析者が入力設定した情報や分析結果を表示するための表示部 37 とが接続されている。

[0031] なお、制御部 30、データ処理部 21 などの機能の少なくとも一部は、汎用のパーソナルコンピュータをハードウェア資源とし該コンピュータに予めインストールされた専用の制御・処理ソフトウェアをコンピュータ上で実行することにより実現されるようにすることができる。

[0032] 高電圧電源 20 は例えば特許文献 2 に開示されているような出力電圧の正負の極性切り替えが高速に行える高電圧電源装置である。この高電圧電源 20 では、正から負に出力電圧の極性が切り替えられるときには、正極側の出力端に残っていた電荷が強制的に放出され、逆に負から正に出力電圧の極性が切り替えられるときには負極側の出力端に残っていた電荷が強制的に放出される。それによって、正負の極性切替を従来よりも迅速に行えるという利点がある。一方、同じ極性で出力電圧の絶対値が下がる方向に電圧が切り替えられる場合には、出力端に残る電荷放出は行われないので、切替え後の電圧が静定するのに時間が掛かる。そこで、本実施例のタンデム四重極型質量分析装置では、ESI 用プローブ 5 のノズルへの印加電圧を高速で切り替える必要がある場合に、次に説明するような特徴的な制御動作を行うようにしている。

[0033] いま、図示しない LC のカラム出口から溶出する試料溶液に含まれる（含まれる可能性がある）既知の目的化合物を定量する場合を考える。この場合、目的化合物が溶出する測定時間範囲内で、つまりは目的化合物の保持時間付近の所定時間幅の測定時間範囲内で、目的化合物に対応する MRM トランジションについての MRM 測定を実行する。そして、MRM 測定で得られるイオン強度信号から MRM トランジション毎にマスクロマトグラム（抽出イオンクロマトグラム）を作成する。そして、マスクロマトグラム上で目的化

合物に対応したピークを検出し、そのピーク面積を算出して該ピーク面積値から定量値を求める。

[0034] 多成分一斉分析の場合には、目的化合物自体が多数であり、しかも保持時間が近接している化合物が多い。そのため、複数の目的化合物に対応する測定時間範囲が重なり、その重なった時間範囲では、複数の目的化合物に対応するMRMトランジションについてのMRM測定を順番に実行する必要がある、複数の目的化合物に対応するMRM測定をそれぞれ一回ずつ実行するサイクルを繰り返すことで、複数の目的化合物のマスクロマトグラムを作成するためのデータポイントを同時並行的に求める。

上記のような分析を実行するために、その分析実行に先立って、分析者は、目的化合物の保持時間付近に定めた測定時間範囲とその測定時間範囲内で測定すべきMRMトランジションを指定する。

具体的には、分析者が入力部36により所定の操作を行うと、分析条件設定処理部33は表示部37に、測定時間範囲、該測定時間範囲において測定する化合物名、該化合物に対応するMRMトランジション（プリカーサイオン m/z 値、プロダクトイオン m/z 値）、イオンの極性などの入力を促す入力画面を表示する。分析者は入力部36により、この入力画面上で所定の入力を行う。入力された情報は分析条件設定処理部33により受け付けられる。一つの化合物に対するMRMトランジションは一つであるとは限らず、複数である場合もある。

[0035] 一つの化合物に対するMRMトランジションが複数である場合にはその測定時間範囲において、異なる化合物の測定時間範囲の少なくとも一部が重なっている場合にはその重なっている時間範囲において、異なるMRMトランジションに対するMRM測定を時分割で実行する必要がある。即ち、その時間範囲における測定のサイクルでは、複数のMRM測定を実行する必要があるから、その測定の順序を決める必要がある。そこで、測定順序並替え部34は1サイクル中で実行すべき複数のMRM測定の順序を次のように決定する。

[0036] いま一例として、或るサイクルにおいて図2（a）に示すような五種の化合物にそれぞれ由来するMRMトランジションに対するMRM測定が設定されている場合を考える。このときの測定の順番は例えば分析者が設定した順序である。上述したように、化合物の種類によって、或いは、同じ化合物でもMRMトランジションによって、ESIイオン源において最良のイオン化効率を得るためのノズルへの印加電圧が相違する。そこで、測定順序並替部34は、設定されている化合物やMRMトランジションに最適なノズル電圧の情報を収集する。このノズル電圧は、上述したように、分析者が目的化合物に対するMRMトランジションを設定する際に同時に、分析者が入力することができる。また、分析者が一々入力するのは面倒であるから、多数の化合物やMRMトランジションと最適ノズル電圧との関係を示すテーブル等を予め作成して記憶しておき、分析者により指定された目的化合物やMRMトランジションについて、上記テーブル等を参照して対応する最適ノズル電圧を読み出してくるようにしてもよい。

図2（a1）に示した例では、五種類の化合物A、B、C、D、Eに対応するMRMトランジションについて、最適なノズル電圧がそれぞれ+2、+4、+3、+1、+4[kV]と求まる。

[0037] 従来の装置であれば、測定順序の並替え処理が行われないため、図2（a1）に示した順序でMRM測定が実行されるように分析シーケンスが決定される。そうして決定された分析シーケンスに従って分析制御部31が各部を制御することで分析を遂行すると、1サイクル中で高電圧電源20からESI用プローブ5のノズルに印加される電圧は図3（a）に示すように変化する。即ち、上述したように同極性で電圧が降下する方向に電圧が変化する際には長いセトリングタイムが必要であるため、例えば、化合物B由来のMRMトランジションに対するMRM測定を実施したあとに化合物C由来のMRMトランジションに対するMRM測定を開始するまでには時間が掛かる。このため、サイクルタイムの中で実効的にデータを収集可能である期間の割合はあまり大きくない。

[0038] これに対し本実施例のタンデム四重極型質量分析装置において、測定順序並替え部34は、1サイクル中で実施すべきMRM測定の対象のイオンの極性が同じものを集約してうえで、印加電圧の絶対値が小さいものから順に大きくなるように、測定の順序を並べ替える、つまりソートする。図2(a)の例では、極性は全て正であって、すでに極性が同じものが集約された状態にあるので、印加電圧の絶対値が小さいものから順に大きくなるように測定の順序を並べ替えるだけである。それによって、図2(a2)中に示すように、ノズル電圧が $+1 \rightarrow +2 \rightarrow +3 \rightarrow +4$ [kV]となるように並替えが行われる。そして、こうして測定順序が並べ替えられて分析シーケンスが決定され、分析シーケンス記憶部35に格納される。

図2(a)はMRM測定対象のイオンの極性が全て正である例であるが、図2(b)はMRM測定対象のイオンの極性が全て負である例である。印加電圧の絶対値が小さいものから順に大きくなるように測定の順序が並べ替えられるため、この例では、ノズル電圧が $-1 \rightarrow -2 \rightarrow -2.5 \rightarrow -3$ [kV]となるように並替えが行われている。

[0039] 分析シーケンス決定後、分析制御部31は分析シーケンス記憶部35に格納されている分析シーケンスに従って各部を制御しつつ分析を遂行する。そのため、図2(a2)に示した例に対応する1サイクル中では、高電圧電源20からESI用プローブ5のノズルに印加される電圧は図3(b)に示すように変化する。この場合には、1サイクルの終了時点と次のサイクルの開始時点との間では同極性で電圧が降下するためにセトリングタイムが長くなるが、それ以外では電圧が増加する変化であるためセトリングタイムは非常に短い。そのため、図3(a)に示した従来装置の場合に比べてサイクルタイムは短縮される。サイクルタイムが短縮されると、単位時間当たりのデータポイント数が増えるため、イオン強度信号の時間的变化をよりの確に捉えることが可能となり、マスクロマトグラム上で目的化合物に対応するピークの面積の精度が向上する。それ故に、ピーク面積に基づく定量の精度も向上する。

[0040] 図2、図3は1サイクル中に実行するMRM測定の対象イオンの極性が同極性である場合の例であるが、図4、図5は1サイクル中に実行するMRM測定の対象イオンの極性が正、負混じっている場合の例である。この場合には、正極性、負極性のそれぞれにおいて、印加電圧の絶対値が小さいものから順に大きくなるように並替えが行われるから、図4（b）中に示すように、正極性ではノズル電圧が $+2 \rightarrow +3 \rightarrow +4$ [kV]となるように並替えが行われ、負極性ではノズル電圧が $-1.5 \rightarrow -2 \rightarrow -3$ [kV]となるように並替えが行われる。高電圧電源20の出力電圧の正負の極性が切り替えられるときにはその切替えは高速で行われるため、図5（b）に示すように、1サイクル中でセトリングタイムは殆ど生じず、サイクルタイムはかなり短くなる。

[0041] 以上のように、本実施例のタンデム四重極型質量分析装置では、同時並行的に実施する複数のMRM測定の順序を、ESIイオン源に印加する電圧の値に応じて並べ替えることで、無駄なセトリングタイムを短縮することができる。それによって、サイクルタイムを短縮してデータポイント数を増加させたり、或いは、サイクルタイムを短縮する代わりにドウェルタイムを長くしてイオンの検出感度を向上させたりすることができる。

[0042] 上記実施例は本発明をタンデム四重極型質量分析装置に適用した例であるが、本発明をシングルタイプの四重極型質量分析装置に適用可能なことは明らかである。シングルタイプの四重極型質量分析装置では、1サイクル中に複数のSIM測定を行う際に上述したような測定の並替えを行えばよい。

[0043] また、本発明は、ESIイオン源のみならず、イオン化の際にそのイオンの極性に応じた極性の高電圧を印加する必要がある他のイオン化法、例えばDESI法、PESI法など、によるイオン源を搭載した質量分析装置にも適用可能である。

[0044] また、上記実施例は本発明の一例にすぎず、本発明の趣旨の範囲で適宜変形、修正、追加等を行っても本願特許請求の範囲に包含されることは当然である。

符号の説明

- [0045] 1 …イオン化室
- 2 …第1 中間真空室
- 3 …第2 中間真空室
- 4 …分析室
- 5 …E S I 用プローブ
- 6 …加熱キャピラリ
- 8 …スキマー
- 7、9 …イオンガイド
- 10 …前段四重極マスフィルタ
- 11 …コリジョンセル
- 12 …多重極イオンガイド
- 13 …後段四重極マスフィルタ
- 14 …イオン検出器
- 20 …高電圧電源
- 21 …データ処理部
- 30 …制御部
- 31 …分析制御部
- 32 …分析シーケンス決定部
- 33 …分析条件設定処理部
- 34 …測定順序並替え部
- 35 …分析シーケンス記憶部
- 36 …入力部
- 37 …表示部

請求の範囲

[請求項1] 試料中の化合物をイオン化するイオン源、化合物由来のイオンを質量電荷比に応じて分離する質量分離部、及び、質量電荷比に応じて分離されたイオンを検出する検出部、を具備し、測定対象のイオンが異なる複数の選択イオンモニタリング（SIM）測定、又は、測定対象であるプリカーサイオンとプロダクトイオンとの組み合わせであるMRMトランジションが異なる複数の多重反応モニタリング（MRM）測定を行うサイクルを繰り返し実行する質量分析装置において、

a) 任意の測定時間範囲内の1サイクル中に実行される複数のSIM測定対象のイオン又は複数のMRM測定対象のトランジションについての情報を収集する情報収集部と、

b) 1サイクル中で異なるイオンに対するSIM測定又は異なるMRMトランジションに対するMRM測定を実行する順序を決定する測定順序決定部であって、前記情報収集部により収集された1サイクル中の複数のSIM測定対象のイオン又は複数のMRM測定対象のMRMトランジションに対する測定を、それらイオン又はMRMトランジションにそれぞれ好適な前記イオン源への印加電圧の極性毎に集約したうえで、同じ極性の中で前記印加電圧の絶対値に従って測定の順序を並べ替えることで1サイクル中の測定順序を決定する測定順序決定部と、

を備えることを特徴とする質量分析装置。

[請求項2] 請求項1に記載の質量分析装置であって、

前記測定順序決定部は、同じ極性の中で前記印加電圧の絶対値が低いものから順に高くなるように測定の順序を並べ替えることを特徴とする質量分析装置。

[請求項3] 請求項1又は2に記載の質量分析装置であって、

前記測定順序決定部により決定された測定順序に従ってSIM測定又はMRM測定を実行するように各部を制御する制御部をさらに備え

ることを特徴とする質量分析装置。

[請求項4] 請求項1～3のいずれか1項に記載の質量分析装置であって、
前記情報収集部は、1サイクル中に実行したい複数のSIM測定対象イオン又は複数のMRMトランジションを分析者が指定する情報指定部を含むことを特徴とする質量分析装置。

[請求項5] 請求項1～4のいずれか1項に記載の質量分析装置であって、
前記イオン源は、試料溶液を帯電させつつ大気雰囲気中に噴霧するノズルを含むエレクトロスプレーイオン化法によるイオン源であり、
前記印加電圧は前記ノズルに印加される電圧であることを特徴とする質量分析装置。