

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/207903

発行日 令和2年3月26日 (2020.3.26)

(43) 国際公開日 平成30年11月15日 (2018.11.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
HO 1 J 49/16 (2006.01)	HO 1 J 49/16	2 G O 4 1
HO 1 J 49/04 (2006.01)	HO 1 J 49/04	5 C O 3 8
HO 1 J 49/26 (2006.01)	HO 1 J 49/26	
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62	G
	GO 1 N 27/62	F

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)

出願番号 特願2019-517709 (P2019-517709)	(71) 出願人 304023994 国立大学法人山梨大学 山梨県甲府市武田四丁目4番37号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/018263	
(22) 国際出願日 平成30年5月11日 (2018.5.11)	
(31) 優先権主張番号 特願2017-95719 (P2017-95719)	(74) 代理人 110001139 S K 特許業務法人
(32) 優先日 平成29年5月12日 (2017.5.12)	(74) 代理人 100130328 弁理士 奥野 彰彦
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	(74) 代理人 100130672 弁理士 伊藤 寛之
	(72) 発明者 平岡 賢三 山梨県甲府市武田四丁目4番37号 国立 大学法人山梨大学内
	Fターム(参考) 2G041 CA01 DA05 DA18 EA03 GA30 JA20

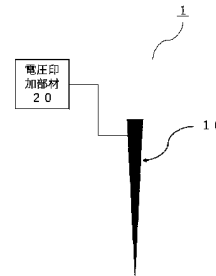
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エレクトロスプレーイオン化装置、質量分析機器、エレクトロスプレーイオン化の方法、及び質量分析方法

(57) 【要約】

本発明は、エレクトロスプレーイオン化装置であって、接触することにより試料を捕捉する探針部材と、前記探針部材に電圧を印加するように構成された電圧印加部材とを有し、前記探針部材が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備えるか、又は前記エレクトロスプレーイオン化装置が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備える溶媒供給部材をさらに有する、エレクトロスプレーイオン化装置を提供するものである。

図1



20 Voltage application member

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エレクトロスプレーイオン化装置であって、
 接触することにより試料を捕捉する探針部材と、
 前記探針部材に電圧を印加するように構成された電圧印加部材とを有し、
 前記探針部材が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備えるか、又は前記エレクトロスプレーイオン化装置が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備える溶媒供給部材をさらに有する、
 エレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項 2】

10

前記探針部材が、探針及び溶媒ローディングチップを含み、
 前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から突き出しており、
 前記溶媒ローディングチップの内側に液状の溶媒を貯蔵するように構成された、
 請求項 1 に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項 3】

前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から 0 mm 以上 0.2 mm 以下の範囲で突き出している、請求項 2 に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項 4】

前記探針部材が探針を含み、
 前記溶媒供給部材が溶媒貯蔵部及び作動部を含み、
 前記作動部は、前記探針を前記溶媒貯蔵部が貯蔵する液状の溶媒に接触させて前記試料に前記溶媒を供給するように構成された、
 請求項 1 に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

20

【請求項 5】

前記探針部材が、探針及び前記探針を覆う絶縁体を含み、
 前記絶縁体が、表面で液状の溶媒を保持し、前記試料の一部がイオン化した際に、前記溶媒を供給するように構成された、
 請求項 1 に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項 6】

前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる反復移動手段をさらに含む、
 請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

30

【請求項 7】

マニピュレータをさらに含む、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化装置と、
 前記エレクトロスプレーイオン化装置によってイオン化されたイオンを分離する分析装置と、
 前記分析装置で分離されたイオンを検出するイオン検出装置と、
 を備える、質量分析機器。

40

【請求項 9】

探針部材が試料を捕捉する捕捉工程と、
 前記探針部材に電圧を印加して前記試料をイオン化するイオン化工程と、
 前記試料に連続的又は断続的に液状の溶媒を供給する溶媒供給工程と、
 を有するエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 10】

前記探針部材が、探針及び溶媒ローディングチップを含み、
 前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から突き出しており、
 前記溶媒ローディングチップに液状の溶媒を充填する溶媒充填工程を有し、
 前記溶媒供給工程で、前記探針部材を前記試料に接触させ、前記溶媒ローディングチッ

50

ブの内側から前記液状の溶媒を供給する

請求項 9 に記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 1 1】

前記探針部材が探針を含み、

前記溶媒供給工程で、前記探針を液状の溶媒に接触させて前記試料に液状の溶媒を供給する、

請求項 9 に記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 1 2】

前記探針部材が、探針及び前記探針を覆う絶縁体を含み、

前記捕捉工程において、前記探針部材が、前記試料に 0 mm より大きく 2 mm 以下の深さで接触して前記試料を捕捉し、

前記イオン化工程において前記試料の一部がイオン化すると共に、前記溶媒供給工程において、前記絶縁体の表面で保持されている液状の溶媒を前記試料に供給する、

請求項 9 に記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 1 3】

前記溶媒供給工程で、前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる、請求項 9 ~ 請求項 1 3 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 1 4】

前記捕捉工程で、前記探針部材が、前記試料を全方位から採取することができる、請求項 9 ~ 請求項 1 3 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 1 5】

請求項 9 ~ 請求項 1 4 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化の方法と、

前記イオン化の方法によってイオン化されたイオンを分離する分析工程と、

前記分析工程で分離されたイオンを検出するイオン検出工程と、

を有する、質量分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エレクトロスプレーイオン化装置、質量分析機器、エレクトロスプレーイオン化の方法、及び質量分析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、有機化学や生化学の分野では、分析しようとする試料中の分子をイオン化させて、そのイオンの質量を検出する質量分析法 (MS) が広く用いられている。質量分析法では、試料中の分子が電荷を 1 つ持ったイオンや複数持ったイオンを検出することができ、さらに、試料中の分子が会合、または解離したものに由来するイオンを検出することができる等、豊富な情報を得ることができる。そのため、既知物質の同定や未知物質の構造を決定するための手段として非常に有用であり、より優れた質量分析法の研究・開発が盛んに行われている。

【0003】

例えば、特許文献 1 では、金属プローブの先端で試料を捕捉し、金属プローブに電圧を印加することで、エレクトロスプレーを発生させる探針エレクトロスプレーイオン化法 (PESI) および PESI を用いた質量分析装置 (PESI-MS) が報告されている。特許文献 1 によれば、PESI は、前処理なしの生体組織等を対象試料とすることができ、金属製プローブや試料が大気圧の下で、試料をイオン化させることができることが開示されている。

【0004】

特許文献 2 では、高温蒸気にした溶媒を探針に吹き付けることで、イオン化されやすい成分からイオン化されにくい成分までを順次イオン化し、試料に含まれる成分全体の分析を可能にした PESI-MS が報告されている。

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特許4862167号

【特許文献2】特許5034092号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

特許文献1のPESI-MSは、試料に含まれる溶媒の量が極少量であったため、エレクトロスプレーを短時間しか発生させることができなかった。そのため、試料中の成分の中

10

でも、イオン化しやすい成分のみが検出され、相対的にイオン化されにくい成分を検出することができないという問題があった。

【0007】

特許文献2のPESI-MSは、試料に溶媒を高温蒸気として吹き付けることで溶媒を供給する機能を備えることで、イオン化されにくい成分を含めた試料に含まれる成分全体の分析を可能にした。しかしながら、このPESI-MSは、溶媒を加熱して蒸気にする工程及び蒸気を吹き付ける工程を必要とするものであり、より温和な環境で、且つ簡便な方法で溶媒を供給して試料をイオン化する装置及び方法が求められていた。

【0008】

本発明は、このような事情に鑑みてなされたものであり、温和な環境で、且つ簡便な方法で溶媒を液状のまま連続的又は断続的（継続的）に供給し、旧来のPESI-MSではイオン化して分析することが困難であったイオン化しにくい成分をイオン化することができるエレクトロスプレーイオン化装置、質量分析機器、エレクトロスプレーイオン化の方法、及び質量分析方法を提供するものである。

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明によれば、エレクトロスプレーイオン化装置であって、接触することにより試料を捕捉する探針部材と、前記探針部材に電圧を印加するように構成された電圧印加部材とを有し、前記探針部材が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備えるか、又は前記エレクトロスプレーイオン化装置が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備える溶媒供給部材をさらに有する、エレクトロスプレーイオン化装置が提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、本発明におけるエレクトロスプレーイオン化装置の一例の概略図である。

【図2】図2は、本発明におけるエレクトロスプレーイオン化装置の一例の概略図である。

【図3】図3は、探針部材の反復移動と電圧の印加が同期する様子を示す概念図である。

【図4】図4は、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第1の実施形態の一例の概略図である。

40

【図5】図5は、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第1の実施形態のマニピュレータを有する一例の概略図である。

【図6】図6は、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第2の実施形態の一例の概略図である。

【図7】図7は、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第3の実施形態の一例の概略図である。

【図8】図8は、本発明の質量分析機器の一例の概略図である。

【図9】図9A～9Cは、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第1の実施形態を用いて質量分析を行った結果のスペクトル図である。

50

【図10】図10A～10Bは、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第2の実施形態を用いて質量分析を行った結果のスペクトル図である。

【図11】図11A～11Eは、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第2の実施形態を用いて質量分析を行った結果のスペクトル図である。

【図12】図12A～12Bは、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置における第3の実施形態を用いて質量分析を行った結果のスペクトル図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明の実施形態を例示して本発明について詳細な説明をする。本発明は、これらの記載によりなんら限定されるものではない。以下に示す本発明の実施形態の各種特徴事項は、互いに組み合わせ可能である。また、各特徴事項について独立して発明が成立する。

10

【0012】

本発明者は、鋭意検討を行ったところ、従来のPESEMに用いられていたエレクトロスプレーイオン化装置に、温和な環境で、且つ簡便な方法で溶媒を液状のまま継続的（連続的又は断続的）に供給する機能を追加することで、試料中の相対的にイオン化されにくい成分をもイオン化することができる方法を見出し、本発明の完成に至った。

【0013】

本開示のエレクトロスプレーイオン化装置においては探針部材が、その先端で液状の溶媒を含む試料を保持し、電圧が印加されると、その先端において起こる電気化学反応によって、印加した電圧と同符号の過剰電荷が液滴に供給されて液滴が帯電する。その後、溶媒の蒸発や表面電荷密度の増加が進み、電荷同士の反発力が液体の表面張力を超え、最終的には静電気力の反発によりクーロン爆発が起こり、試料分子が含まれる微細な帯電液滴がスプレーとして放出される（エレクトロスプレー）。このような過程によって、帯電液滴の中で、試料分子は電荷を供給されてイオン化すると考えられる。

20

【0014】

以下、本発明の種々の実施形態を例示する。以下に示す実施形態は互いに組み合わせ可能である。

好ましくは、前記探針部材が探針を含み、前記溶媒供給部材が溶媒貯蔵部及び作動部を含み、前記作動部は、前記探針を前記溶媒貯蔵部が貯蔵する液状の溶媒に接触させて前記試料に前記溶媒を供給するように構成されている。

30

好ましくは、前記探針が、前記液状の溶媒に接触する時間が10ミリ秒以上100ミリ秒以下である。

好ましくは、前記作動部が、前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる反復移動手段を含む。

好ましくは、前記作動部が、マニピュレータを含む。

好ましくは、前記探針部材が、探針及び溶媒ローディングチップを含み、前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から突き出しており、前記溶媒ローディングチップの内側に液状の溶媒を貯蔵するように構成されている。

好ましくは、前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から0mm以上0.2mm以下の範囲で突き出している。

40

好ましくは、前記探針部材が、探針及び前記探針を覆う絶縁体を含み、前記絶縁体が、表面で液状の溶媒を保持し、前記試料の一部がイオン化した際に、前記溶媒を供給するように構成されている。

好ましくは、前記絶縁体がボロシリケート又はエポキシ樹脂を含む。

好ましくは、前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる反復移動手段をさらに含む。

好ましくは、マニピュレータをさらに含む。

【0015】

本発明の別の観点によれば、上記のいずれかのエレクトロスプレーイオン化装置と、前

50

記エレクトロスプレーイオン化装置によってイオン化されたイオンを分離する分析装置と

、
前記分析装置で分離されたイオンを検出するイオン検出装置と、を備える質量分析機器が提供される。

【0016】

本発明の別の観点によれば、探針部材が試料を捕捉する捕捉工程と、前記探針部材に電圧を印加して前記試料をイオン化するイオン化工程と、前記試料に連続的又は断続的に液状の溶媒を供給する溶媒供給工程と、を有するエレクトロスプレーイオン化の方法が提供される。

【0017】

以下、本観点による、種々の実施形態を例示する。以下に示す実施形態は互いに組み合わせ可能である。

好ましくは、前記探針部材が探針を含み、前記溶媒供給工程で、前記探針を液状の溶媒に接触させて前記試料に液状の溶媒を供給する。

好ましくは、前記探針が、前記液状の溶媒に接触する時間が10ミリ秒以上100ミリ秒以下である。

好ましくは、前記溶媒供給工程で、前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる。

好ましくは、前記捕捉工程で、前記探針部材が、前記試料を全方位から採取する。

好ましくは、前記探針部材が、探針及び溶媒ローディングチップを含み、前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から突き出しており、前記溶媒ローディングチップに液状の溶媒を充填する溶媒充填工程を有し、前記溶媒供給工程で、前記探針部材を前記試料に接触させ、前記溶媒ローディングチップの内側から前記液状の溶媒を供給する。

好ましくは、前記探針部材が、探針及び前記探針を覆う絶縁体を含み、前記捕捉工程において、前記探針部材が、前記試料に0mmより大きく2mm以下の深さで接触して前記試料を捕捉し、前記イオン化工程において前記試料の一部がイオン化すると共に、前記溶媒供給工程において、前記絶縁体の表面で保持されている液状の溶媒を前記試料に供給する。

好ましくは、前記捕捉工程で、前記探針部材が、前記試料を全方位から採取する。

【0018】

本発明の別の観点によれば、上記のいずれかのエレクトロスプレーイオン化の方法と、前記イオン化の方法によってイオン化されたイオンを分離する分析工程と、前記分析工程で分離されたイオンを検出するイオン検出工程とを有する、質量分析方法が提供される。

【0019】

1. エレクトロスプレーイオン化装置

本発明におけるエレクトロスプレーイオン化装置の一例の概略図を図1に示す。エレクトロスプレーイオン化装置1は、接触することにより試料を捕捉する探針部材10と、前記探針部材10に電圧を印加するように構成された電圧印加部材20とを有し、前記探針部材10が前記試料に溶媒を継続的に供給するように構成されているか、又は前記試料に溶媒を継続的に供給するように構成された溶媒供給部材をさらに有するものである。

【0020】

換言すると、エレクトロスプレーイオン化装置1は、接触することにより試料を捕捉する探針部材10と、前記探針部材10に電圧を印加するように構成された電圧印加部材20とを有し、前記探針部材10が前記試料への液状溶媒連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備えるか、又はエレクトロスプレーイオン化装置が前記試料への溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備える溶媒供給部材をさらに有するものである。

【0021】

エレクトロスプレーイオン化装置1は、探針部材10の先端に付着する程度の量の試料があればよく、例えば、1pL(ピコリットル)、3pL等の極微量の試料でもイオン化させることができる。本発明のエレクトロスプレーイオン化装置が対象とする試料は、粉

10

20

30

40

50

未等の固体試料であっても、試料自体が液体状であるか試料を溶媒に分散させた分散液若しくは溶解させた溶液等の液体試料であってもよい。

【0022】

エレクトロスプレーイオン化装置1が、エレクトロスプレーを発生させることができる時間としては、1秒以上であることが好ましく、2秒以上、3秒以上、5秒以上であることがさらに好ましい。

【0023】

探針部材10は、試料を捕捉する機能を有することおよび電圧を印加できることを満たせば、特に制限されないが、典型的には、例えば金属探針等の導電性探針、又は導電性探針を他の素材で覆ったものが挙げられる。

10

【0024】

電圧印加部材20は、試料をイオン化できる程度に高い電圧を探針部材10に印加できるものであれば特に制限されないが、電圧印加部材20が探針部材10に印加できる電圧としては、0.5kV(キロボルト)以上であることが好ましく、1kV以上であることがより好ましく、10kV以下であることが好ましく、8kV以下であることがより好ましい。2±0.5kVがより好ましい。

【0025】

探針部材10が前記試料に溶媒を連続的又は断続的に供給するように構成されている場合としては、例えば、後述する第2の実施形態または第3の実施形態に記載される探針部材を用いてもよい。前記試料に溶媒を連続的又は断続的に供給するように構成された溶媒供給部材とは、後述する第1の実施形態に記載される溶媒供給部材30のようにしてもよい。

20

【0026】

用いられる溶媒は、試料を溶解又は分散させることができるものであれば特に制限されないが、試料に効率よく電荷を供給する観点から極性溶媒であることが好ましく、帯電した試料を効率よく脱溶媒する観点から揮発性溶媒であることが好ましい。用いられる溶媒は、混合溶媒であってもよく、典型的には、水と揮発性の極性溶媒との混合溶媒であり、揮発性の極性溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類やアセトニトリルが好ましく用いられる。

【0027】

用いられる溶媒は、試料の変性を防ぐ観点から、0℃以上80℃以下が好ましく、70℃以下、60℃以下、50℃以下であることがより好ましく、常温であることがさらに好ましい。また、用いられる溶媒は、装置を簡便にする観点から、蒸気や霧として供給されるのではないことが好ましい。

30

【0028】

エレクトロスプレーイオン化装置1を用いたエレクトロスプレーイオン化の方法は、探針部材10が試料を捕捉する捕捉工程と、探針部材10に電圧を印加して前記試料をイオン化するイオン化工程と、前記試料に連続的又は断続的に溶媒を供給する溶媒供給工程と、を有するものである。

【0029】

探針部材10に電圧を印加するタイミングとしては特に制限されず、常時電圧を印加していてもよく、試料捕捉後や溶媒供給後にのみ電圧を印加するものであってもよい。

40

【0030】

図2に、本発明のエレクトロスプレーイオン化装置の一例を示す。図2における電圧供給部材20は、電源21(例えば、H.V.power supply等)と、スイッチ22(例えば、H.V.switch等)と、デジタル遅延パルス発生器23(例えば、Digital delay pulse generator等)とを有するものである。本実施形態では、デジタル遅延パルス発生器23が反復移動手段33にトリガー信号を供給し、探針部材10の反復移動を実行させる。さらに、電源21が常時電圧を印加し、デジタル遅延パルス発生器23がスイッチ22にトリガー信号を供給し、電源21が印

50

加している電圧を探針部材 10 に伝えるかどうかのオンとオフを制御している。例えば、探針部材 10 の先端が下至点付近にある期間においてはスイッチ 22 をオフとし、探針部材 10 の先端が上昇した後、探針部材 10 の先端が上至点付近にある期間においてはスイッチ 22 をオンとして探針部材 10 に電圧を印加して試料をイオン化する等、探針部材 10 の反復移動と電圧の印加を同期させることができる。

【0031】

探針部材 10 の反復移動と電圧の印加が同期する様子を示した概念図を図 3 に示す。反復移動手段 33 がトリガー信号を受け取ると、探針部材 10 の先端が下至点に移動して上至点に戻る反復移動が行われる。さらに、トリガー信号に t 時間遅れてスイッチ 22 がオンになり、探針部材 10 に電圧が一定時間印加される。このようにして探針部材 10 の反復移動と電圧の印加が同期される。以上の工程を繰り返すことにより、試料の採取とイオン化を繰り返し行ったり、溶媒の供給を繰り返し行うことができる。

10

【0032】

以下、本発明のより具体的な第 1 ~ 第 3 の実施形態を説明するが、これらの実施形態が有する特徴は、互いに組み合わせることができる。

【0033】

(1) 第 1 の実施形態

本開示のエレクトロスプレーイオン化装置 1 の第 1 の実施形態の一例を図 4 に示す。第 1 の実施形態は、図 1 に示すエレクトロスプレーイオン化装置 1 の構成に加えて、探針部材 10 が探針 11 を含み、溶媒供給部材 30 として溶媒貯蔵部 31 及び作動部 32 を含み、作動部 32 が探針 11 を移動させることによって、探針 11 を溶媒貯蔵部 31 が貯蔵する溶媒に接触させるように構成される。

20

【0034】

第 1 の実施形態のエレクトロスプレーイオン化装置 1 は、試料を付着させた探針 11 を作動部 32 が操作して溶媒貯蔵部 31 に接触させることで、試料が繰り返し溶媒を得るようにしたものである。すなわち少なくとも 1 回以上、試料を付着させた探針 11 を溶媒貯蔵部 31 の溶媒にディッピング（浸漬、Dipping）する動作を実行する。

【0035】

第 1 の実施形態のエレクトロスプレーイオン化装置 1 は、試料を付着させた探針 11 を作動部 32 が操作して溶媒貯蔵部 31 に接触させることで、試料へ繰り返し、すなわち断続的に溶媒が供給されるようにしたものである。本実施形態においては、溶媒貯蔵部 31 及び作動部 32 を備える溶媒供給部材 30 によって液状溶媒の断続供給機構が構成される。

30

【0036】

探針 11 は、微細な試料を捕捉する観点から、先端の曲率半径が、例えば $10 \mu\text{m}$ （マイクロメートル）以下、 $5 \mu\text{m}$ 以下、 $1 \mu\text{m}$ 以下、 $0.7 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。また、入手の容易性や製造コストの観点から、先端の曲率半径が、例えば $0.1 \mu\text{m}$ 以上、 $0.3 \mu\text{m}$ 以上、 $0.5 \mu\text{m}$ 以上であることが好ましい。探針 11 の胴体の径は、特に制限されないが、例えば、 5.0mm 以下、 1.0mm 以下、 0.5mm 以下等であり、 0.1mm 以上、 0.3mm 以上等である。このように探針 11 の胴体及び先端の径が非常に小さいものである場合には、試料に対する侵襲性が非常に低いことから、バイオシーヤ内視鏡でのサンプリング等、医療分野への応用に好適である。

40

【0037】

探針 11 は、導電性があり硬度が高い観点から、金属製であることが好ましく、金属製の探針としては、ステンレススチール、チタン、アルミ、鉄、銀、金、またはスチール等の前記金属の合金を含むことが好ましい。また、探針がチタンを含む場合には、探針表面が凹凸に富むため、各成分の分離が顕著に起こる。

【0038】

溶媒貯蔵部 31 は、特に制限されないが、典型的には、皿状やカップ状の容器であり、ガラス等の溶媒に溶出しにくい素材でできていることが好ましい。

50

【0039】

作動部32が、探針11を溶媒貯蔵部31が貯蔵する溶媒に接触させる時間は、例えば、10ミリ秒以上100ミリ秒以下であるが、試料の溶出を防ぐ観点から、80ミリ秒以下であることが好ましく、50ミリ秒以下であることがさらに好ましい。なお、上記の探針を溶媒貯蔵部が貯蔵する溶媒に接触させる時間は、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100ミリ秒のうち任意の2つの数値の範囲内であればよい。作動部32が、探針11を溶媒貯蔵部31が貯蔵する溶媒に接触させる深さとしては、好ましくは探針11に捕獲した試料がすべて溶媒につかる程度とするとよい。

【0040】

作動部32は、探針11を探針11の長手方向に反復移動させる反復移動手段33を含むものであってもよい。

【0041】

また、作動部32は、上記したディッピング動作の他に、試料を探針11に付着あるいは捕捉させる捕捉動作を担わせてもよい。上記したディッピング動作の例のように探針11の上下動作（すなわち探針11の長手方向に探針11を上下させる動作）により、試料を探針11に捕捉させるようにしてもよい。

【0042】

作動部32は、マニピュレータ34を含むものであってもよい。図5に、作動部32にマニピュレータ34を含む第1の実施形態の一例を示す。作動部32がマニピュレータ33を含む場合には、試料に対して全方位から捕捉することができるため、体積の大きな試料に対しても捕捉してイオン化することができ、体積の大きな試料を3次元で質量分析することができる3D（3次元）イメージング質量分析機器に好適である。

【0043】

例えば、生体サンプルの立体的な成分分布の計測を行う場合は、立体的なサンプルの複数の測定ポイントで試料捕捉し計測を実施する。この時、マニピュレータを備えた作動部32とすることで容易にこの複数点の成分分析を行うことが可能となる。マニピュレータの動作制御、測定やデータの収集はコンピュータ等を用いてその動作を制御でき、自動化をはかることが可能となる。

【0044】

本開示においてマニピュレータとは、人間の腕や手先と同様の運動機能を有し、人間の手作業の代替を目的とした装置のことを指し、例えば、屈曲および回転可能な1以上の可動部を有するマジックハンド等があげられる。

【0045】

第1の実施形態のエレクトロスプレーイオン化装置1を用いたエレクトロスプレーイオン化の方法は、上述した捕捉工程、溶媒供給工程、イオン化工程を備え、探針部材10が探針11を含み、前記溶媒供給工程で、前記探針11を液状の溶媒に接触させて前記試料に液状の溶媒を供給するように構成されたものである。

【0046】

ここで捕捉工程は、作動部32を用いて試料を探針11に付着あるいは捕捉させる工程であり、溶媒供給工程は、作動部32が、探針11を溶媒貯蔵部31が貯蔵する溶媒に接触させる工程であり、イオン化工程は、試料を捕捉した探針11に電圧（高電圧）を印加し、試料のイオン化をはかる工程である。

なお、イオン化工程は後述する分析装置3のイオン導入口（不図示）付近で行うようにすることが望ましい。

【0047】

イオン化工程及び溶媒供給工程は、イオン化しにくい成分をイオン化するという本発明の目的を達成するため、複数回行われることが好ましく、例えば、3回以上、5回以上、10回以上等である。イオン化工程及び溶媒供給工程は、行われる順番が前後してもよい。

。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

作動部 3 2 が、前記反復移動手段 3 3 を含むものである場合には、探針 1 1 は探針 1 1 の長手方向に反復移動することができ、作動部 3 2 がマニピュレータ 3 4 を含む場合には、試料に対して全方位から捕捉することができる。これらの作動部 3 2 の動作により、試料の捕捉や溶媒の供給を行うことができる。

【 0 0 4 9 】

第 1 の実施形態は、探針 1 1 の先端と溶媒の接触により溶媒を供給するため、(通常のエレクトロスプレーでは対応できないような) 濃度が高い液体試料や、乾燥試料、固形試料であってもイオン化することができる。さらに、液体試料を捕捉した後に、試料を一度乾燥させて運搬し、遠隔地で溶媒を供給してイオン化することができる。

10

【 0 0 5 0 】

(2) 第 2 の実施形態

本開示のエレクトロスプレーイオン化装置 1 の第 2 の実施形態の一例を図 6 に示す。第 2 の実施形態は、図 1 に示すエレクトロスプレーイオン化装置 1 の構成に加えて、探針部材 1 0 が、探針 1 1 及び溶媒ローディングチップ 1 3 (例えばゲルローディングチップ等) を含み、探針 1 1 が、前記溶媒ローディングチップ 1 3 の下端から 0 mm 以上 0 . 2 m m 以下の範囲で突き出しており、溶媒ローディングチップ 1 3 の内側に溶媒を貯蔵するように構成されているという特徴を有するものである。

【 0 0 5 1 】

第 2 の実施形態のエレクトロスプレーイオン化装置 1 は、探針 1 1 が試料に接触して試料を捕捉すると同時に、毛細管現象により溶媒ローディングチップ 1 3 内に貯蔵された溶媒が試料に供給される。また、探針 1 1 が捕捉した試料に電圧が印加されて試料や溶媒がスプレーされて減少すると、溶媒ローディングチップ 1 3 内の溶媒がさらに供給される。

20

【 0 0 5 2 】

本実施形態では、探針部材 1 0 である探針 1 1 及び溶媒ローディングチップ 1 3 が上述した機能を有するため、試料に触れるだけという簡単な操作だけで試料に連続又は断続的に溶媒を供給することができる。そのため、乾燥した固体試料や、濃度の高い試料でも簡単に分析することができる。

【 0 0 5 3 】

すなわち、連続的又は断続的な溶媒供給により、これまで分析が難しかった試料に対しても連続的なエレクトロスプレーの発生が可能となる。本実施形態においては、探針 1 1 及び溶媒ローディングチップ 1 3 を備える探針部材 1 0 によって液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構が構成されうる。

30

【 0 0 5 4 】

本実施形態では、探針 1 1 は、第 1 の実施形態と同様のものを用いることができる。溶媒ローディングチップ 1 3 は、試料が親水性である場合に、溶媒ローディングチップ 1 3 に付着して汚染することを防ぐ観点から、疎水性材料で作られていることが好ましい。溶媒ローディングチップ 1 3 としては、例えば、e p p e n d o r f 社製の e p T . I . P . S 等が挙げられる。これによって、多くの試料を連続的に測定する際の、いわゆるクロスコンタミナネーションを抑制することができる。

40

【 0 0 5 5 】

また、エレクトロスプレーイオン化装置 1 は、探針部材 1 0 を探針部材 1 0 の長手方向に反復移動させる反復移動手段をさらに備えていてもよい。当該移動により試料を探針 1 1 に付着あるいは捕捉させることが可能である。また、エレクトロスプレーイオン化装置 1 は、マニピュレータを備えていてもよく、これにより第 1 の実施形態と同様に試料に対して全方位から捕捉することができる。

【 0 0 5 6 】

第 2 の実施形態のエレクトロスプレーイオン化装置 1 を用いたエレクトロスプレーイオン化の方法は、上述した捕捉工程、イオン化工程、溶媒供給工程を備え、探針部材 1 0 が、探針 1 1 及び溶媒ローディングチップ 1 3 を含み、探針 1 1 が、溶媒ローディングチッ

50

チップ13の下端から0mm以上0.2mm以下の範囲で突き出しており、溶媒ローディングチップ13に溶媒を充填する溶媒充填工程を有し、前記溶媒供給工程で、探針部材10を前記試料に接触させ、溶媒ローディングチップ13の内側から溶媒を供給するものである。

【0057】

ここで探針11の突出しを、溶媒ローディングチップ13の下端から0mmより小さく（溶媒ローディングチップ13の中に納めるように）するとスプレアの発生ポイントが変動してしまう。また探針11の突出しを、溶媒ローディングチップ13の下端から0.2mmより大きくすると試料の先端まで溶媒ローディングチップ13からの溶媒で濡れない。探針11が、溶媒ローディングチップ13の下端から0mm以上0.2mm以下の範囲で突き出すようにすることによって、安定したスプレアの発生を可能とする。

10

【0058】

なお、試料の捕捉をする段階（例えば上記捕捉工程）では、探針11が溶媒ローディングチップ13の下端から所望の長さ（例えば4～5mm）突き出すようにして、探針部材11先端を試料に侵入深さ1mm程度で穿刺して試料を捕捉し、エレクトロスプレアを実施する段階（例えば上記イオン化工程）で、探針11を溶媒ローディングチップ13の下端から0mm以上0.2mm以下の範囲に収めるようにしてもよい。このような機構を探針部材10あるいは作動部32に組み込むようにしてもよい。このように構成すれば、例えば疎水性試料などの捕捉も容易に行うことができる。

20

【0059】

溶媒ローディングチップ13の内側に充填する溶媒の量としては、特に制限されないが、例えば、5μL以上、10μL以上、15μL以上等であり、45μL以下、30μL以下、20μL以下等である。

【0060】

本実施形態のエレクトロスプレイオン化装置1は、測定前にあらかじめ溶媒ローディングチップ13内に溶媒を貯蔵しておく。上記したようにこの構造は極めて簡易な構成でありかつエレクトロスプレアには十分な量の溶媒を試料に探針部材10上で供給できる。

【0061】

(3) 第3の実施形態

本開示のエレクトロスプレイオン化装置1の第3の実施形態の一例を図7に示す。第3の実施形態は、図1に示すエレクトロスプレイオン化装置1の構成に加えて、探針部材10が、探針11及び探針11を覆う絶縁体15を含み、絶縁体15が、表面で溶媒を保持し、前記試料の一部がイオン化した際に、溶媒を供給するように構成されるという特徴をさらに有するものである。

30

【0062】

第3の実施形態のエレクトロスプレイオン化装置1は、液体試料に対して、探針部材10を接触させることで、絶縁体15の表面で液体試料を保持する。その後、探針部材10に電圧を印加してその先端でエレクトロスプレアを発生させると、絶縁体15の表面に保持されている液体試料から絶縁体15の先端方向に溶媒が供給される。

【0063】

本実施形態においては、探針11を覆う絶縁体15によって液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構が構成されうる。

40

【0064】

本実施形態では、探針11を絶縁体15で覆うことにより、例えば5秒以上の長時間に渡って、エレクトロスプレアを発生させることができる。また、スプレア時間が長時間続くので、質量分析装置が2つ設けられているタンデム型の質量分析機器、または質量分析装置が3つ以上設けられている質量分析機器に好適である。

【0065】

絶縁体15で覆われた探針部材10の太さは、特に制限されないが、例えば、1μm以上1000μm以下、5μm以上500μm以下である。

50

【 0 0 6 6 】

また、探針部材 1 0 は、絶縁体 1 5 を用いたガラスキャピラリー中に、電気伝導性の液体、例えばイオン液体を充填したり、内面メッキをしたものを用いることもできる。このような探針部材を用いる場合には、金属探針を挿入する場合と比較して電場が強まるので、試料をイオン化する能力が高まる点で好ましい。

【 0 0 6 7 】

絶縁体 1 5 は、特に制限されないが、溶媒の付着しやすさ、入手の容易性、加工の容易性の観点から、ポロシリケートやエポキシ樹脂が好ましく試料による汚染が少なく、繰り返し使用可能である観点から、ポロシリケートがさらに好ましい。

【 0 0 6 8 】

また、エレクトロスプレーイオン化装置 1 は、探針部材 1 0 を探針部材 1 0 の長手方向に反復移動させる反復移動手段をさらに備えていてもよい。当該移動により試料を探針 1 1 に付着あるいは捕捉させることが可能である。また、エレクトロスプレーイオン化装置 1 は、マニピュレータを備えていてもよく、これにより第 1 の実施形態と同様に試料に対して全方位から捕捉することができる。

【 0 0 6 9 】

本開示の第 3 の実施形態のエレクトロスプレーイオン化の方法は、上述した捕捉工程、溶媒供給工程、イオン化工程を備え、探針部材 1 0 が、探針 1 1 及び探針を覆う絶縁体 1 5 を含み、前記捕捉工程において、探針部材 1 0 が、前記試料に 0 より大きく 2 mm 以下の深さで接触して前記試料を捕捉し、前記イオン化工程において前記試料の一部がイオン化すると共に、前記溶媒供給工程において、絶縁体 1 5 の表面で保持されている溶媒を前記試料に供給するものである。

【 0 0 7 0 】

探針部材 1 0 を試料に接触させる深さとしては、例えば生体検査など被測定試料に対し低侵襲を考慮すべき場合は 0 より大きく 2 mm 以下とすればよい。好ましくは 1 mm 以下であり、さらに好ましくは 0 . 5 mm 以下である。探針部材 1 0 を試料に接触させる深さをこれらの範囲としても本方法は十分な測定が可能である。

【 0 0 7 1 】

なお、第 3 の実施形態は、後述する実施例 4 に示すように、探針 1 1 をポロシリケートのような絶縁体 1 5 で覆ったものでもエレクトロスプレーが可能であることを示している。さらにその性能が他の実施例や従来の P E S I の性能と比べてもなんら遜色のないレベルである。

【 0 0 7 2 】

2 . 質量分析機器

本開示の質量分析機器 2 は、エレクトロスプレーイオン化装置 1 と、分析装置 3 と、イオン検出装置 5 とを備えるものである。本開示の質量分析機器 2 が備えるエレクトロスプレーイオン化装置 1 は、上述した記載と同様のものを使用することができる。

【 0 0 7 3 】

本開示の質量分析機器 2 が備える分析装置 3 は、特に制限されず、磁場偏向型、四重極型、イオントラップ型、オービトラップ型、飛行時間型、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型、タンデム型などの一般的な装置を使用することができる。本開示の質量分析機器 2 は、対象試料に対して継続的に溶媒を供給する機能を有するエレクトロスプレーイオン化装置 1 を使用していることから、エレクトロスプレーを継続して引き起こすことができる。そのため、本開示の質量分析機器 2 は、本開示のエレクトロスプレー時間が 1 秒未満であった従来の P E S I - M S では適用が困難であった、四重極質量分析装置のような掃引速度が遅い質量分析装置を組み合わせることができ、また、分析装置を 2 つ有するタンデム型の質量分析装置を用いることができる。

【 0 0 7 4 】

本開示の質量分析機器が備えるイオン検出装置 5 は、例えば、分析装置 3 で選別されたイオンを電子増倍管やマイクロチャンネルプレートで増感して検出する形式、オービトラ

10

20

30

40

50

ップ形式あるいはファラデーカップで検出してカウントする形式などが挙げられる。

【0075】

本開示の質量分析方法は、上述したエレクトロスプレーイオン化の方法と、前記イオン化の方法によってイオン化されたイオンを分離する分析工程と、前記分析工程で分離されたイオンを検出するイオン検出工程と、を有するものである。

【0076】

本発明の質量分析機器の一例を図8に示す。図8における電圧供給部材20は、図2と同様の構成であり、探針11の先端が下至点付近で溶媒に接触している期間においてはスイッチ22をオフとし、探針11の先端が上昇した後、探針11の先端が上至点付近にある期間においてはスイッチ22をオンとして試料をイオン化する等、探針部材10の反復移動とスイッチ22のオンとオフとを同期させることができる。これにより、反復して溶媒を試料に供給することができるため、試料中の相対的にイオン化されにくい成分をもイオン化することができる。

10

【0077】

上記したほかに以下点も考慮すれば、さらに快適なエレクトロスプレーイオン化装置となる。

例えば、エレクトロスプレーイオン化装置1では、電圧を印加しエレクトロスプレーを発生させると、まず試料成分が数秒間スプレーされ、その後溶媒自体のエレクトロスプレーが発生する。溶媒が完全になくなるまでエレクトロスプレーは継続するが、試料が飛び切った時点で電圧を切れれば、溶媒消費の節約ができる。ある程度、溶媒をエレクトロスプレーさせて、先端に捕捉した試料を完全に飛ばし切るようにすると、試料の洗浄、Carry Over防止することができる。

20

【0078】

また、エレクトロスプレーイオン化装置1でエレクトロスプレーを発生させる場合、周囲温度が高いと溶媒自体が揮発しやすくなるので、エレクトロスプレーが不安定化しやすくなり、また溶媒消費速度が増大する。したがって周囲温度は、常温とするほうがよい。

【0079】

試料の採取とイオン化を繰り返し行ったり、溶媒の供給を繰り返し行う場合、上述した実施形態においてロボット等との組み合わせを実施することができる。このようにするとさらに3Dイメージング質量分析機器の操作性が向上できる。

30

【0080】

第2の実施形態において、溶媒ローディングチップ13のヘッドの部分（垂直方向時）が大きすぎると（50mm以上）試料と接触させた場合、溶媒が一方方向に流出して試料の捕捉効率が下がる。30～35mm程度が適当で、この場合、探針が垂直、斜め、up-side downでも固体試料を濡らすことが可能である。溶媒ローディングチップ13の先端は細いままで、上部を太目にすればヘッドに関わらず溶媒量を増やすことが可能）。ヘッドが20mm程度（以下）になると、液体がチップ内部に吸い込まれ、エレクトロスプレーしても溶媒由来のシグナルが出なくなることがある。つまり、後に続く継続的溶媒エレクトロスプレーによる先端に捕捉された試料の洗浄効果が薄れる。したがってヘッドは20mm以上50mm以下が好ましく、30～35mmがさらに好ましい。

40

【0081】

また、第2の実施形態において、溶媒ローディングチップ13の先端の内径は0.2mm程度を選択するとよい。これに外径0.12mmの探針11（例えば鍼灸針などが利用可能）を挿入するとよい。この場合、溶媒ローディングチップ13の先端での隙間は（0.2 - 0.12）/ 2 = 0.04mmとなる。原理的に、エレクトロスプレーは、先端径が小さいほど性能が上がる。入手の容易性や製造コストの観点を無視すれば、チップの内径は、上記の他に0.1mm, 0.05mm, さらには0.01mm以下でもよい。この場合、挿入する探針11は、チップ内径よりも細いものを使えばよい。

【0082】

第3の実施形態において、絶縁体15は、溶融石英、ポリイミドがコーティングされた

50

溶融石英なども利用可能である。

【0083】

第3の実施形態において、深さ方向分析を行う場合は、探針部材10を試料に接触させる深さを数mm（例えば10mm程度）までとしてもよい。例えば、牛肉など、表面のみのサンプリングと深く侵入させた場合のマスペクトルが大きく違う試料の解析を行うことも可能である。

【実施例】

【0084】

（実施例1）

探針（セイリン、0.12×40、15Y05E1）と、電圧印加部材と、溶媒貯蔵部及び反復移動手段を有する溶媒供給部材とを含むエレクトロスプレーイオン化装置、分析装置（日本電子（JEOL）製 飛行時間型質量分析計AccuTOF）、及びイオン検出装置を備える質量分析装置を準備した。まず探針先端部を0.5mm程度イクラに穿孔する。穿孔後、溶媒貯蔵部に、水：メタノールが1：1の液状の混合溶媒を準備し、イクラが捕捉されている探針の先端と溶媒貯蔵部が10mmの距離になるように質量分析計に配置した。この探針を溶媒に50ミリ秒間浸潤させて探針先端の試料を溶媒で湿潤化させる。湿潤化させた後、探針を上方に移動させて上至点において、探針に2.1kVの電圧を4秒間印加し、電圧印加開始直後のイクラのマスペクトルを測定した。試料を保持した探針の溶媒への穿孔深さは、約1mmである。

その後、10秒に1回の間隔で前記の液状の溶媒の供給とイオン化の工程を繰り返すことで、イクラのPESI-MSスペクトルをシーケンシャルに測定した結果を図9A～図9Cに示す。図9Aが一回目、図9Bが5回目、図9Cが9回目に測定したスペクトルである。

【0085】

図9Aによれば、実施例1の1回目のエレクトロスプレー発生時には質量/電荷比が、 m/z 800～900の付近に、脂質であるホスファチジルコリン（PC）に由来するピークが観測されている。さらに、図9Bによれば、5回目のエレクトロスプレー発生時には、PC由来のピークがほとんど観測されず、代わって m/z 900～1000付近に、トリアシルグリセリド（TAG）由来のピークが観測されている。図9Cによれば、 m/z 800～900付近にPCとは異なる中性の脂質群と思われるピークが観測されている。このように、実施例1では、イオン化されやすいPCのみならず、従来のPESI-MSではイオン化が困難であったTAGやPCとは異なる中性の脂質群までもイオン化して検出することに成功している。なお、TAG等の脂質群は、元々電荷を持たないため、PC等の脂質と比較するとイオン化されにくい成分である。

【0086】

（実施例2）

溶媒ローディングチップ（ポリプロピレン、epT.I.P.S., GEL order, Eppendorf、内径約0.2mm、外径約0.3mm、全長65mm、20 μ L）の先端からおおよそ0.1mm程度突き抜けるように金属探針を配置し、溶媒ローディングチップの他方の端と金属探針を、エポキシ樹脂で封止した。さらに、溶媒ローディングチップの側面に穴を開け、水：メタノールが1：1の混合溶媒を15 μ L程度注入した。上記探針部材の先端に、インスタントコーヒーの粒をわずかに接触させて先端にコーヒー成分を溶解させて捕捉した。これを実施例1と同様の質量分析機器にセットし、探針に2.2kVの電圧を2秒間印加して先端からエレクトロスプレーを発生させ、その間のPESI-MSスペクトルを測定した結果を図10A～10Bに示す。図10Aが電圧印加後0.5秒で測定したスペクトルであり、図10Bが電圧印加後2秒で測定したスペクトルである。

【0087】

図10Aによれば、電圧印加後0.5秒で測定したスペクトルでは、カフェインとオリゴ糖に K^+ が付加したピークが観測されているが、電圧印加後2秒で測定したスペクトル

では、さらに脂質由来のピークが、 m/z 870付近に観測されている。なお、 m/z 195のピークはカフェイン(分子量194)のプロトン化体であり、 m/z 381、543、705はオリゴ糖の K^+ 付加体であると考えられる。このように、実施例2でも、イオン化されやすいカフェインとオリゴ糖のみならず、従来のPEEI-MSではイオン化が困難であった脂質由来のピークまでもイオン化して検出することに成功している。

【0088】

(実施例3)

実施例2で用いた質量分析機器を使用して、水：メタノール：アセトニトリルが1：1：1の混合溶媒を用いて、ゼブラ社の4色ボールペンで普通紙に書いたインク筆跡を測定した結果を図11A～図11Dに、パイロット社の黒ボールペンで普通紙に書いたインク筆跡を測定した結果を図11Eに示す。ボールペンのインクは、一度紙に文字を書いて、10分程度室温で放置した状態のものを用いた。実施例2と同様の探針部材の先端をボールペンで書いた筆跡に軽く触れさせて、筆跡の一部(直径約0.3mm程度)のインクを溶媒で溶解して先端に抽出捕捉させて測定に供した。

10

【0089】

図11A～図11Dからわかるように、ゼブラ社の4色ボールペンの各色からは、全く異なるスペクトルが得られている。さらに、図11Aと図11Eを比較すると、同じ黒色インクであっても、ゼブラ社のものとパイロット社のものでも異なるスペクトルが得られている。このことから、本発明の質量分析機器は、筆跡鑑定等の精密な分析を要する分野への応用が期待される。

20

【0090】

(実施例4)

ガラスキャピラリー(プライムテック社製、PT Micropipettes for PMM, "Ultra-thin", PINUS06-20FT)の先端を加熱して封止し、その内部に金属探針を挿入した。挿入後、ガラスキャピラリーの根元にエポキシ樹脂を接着し、探針とガラスキャピラリーを固定した。

それ以外は、実施例1と同様の機器を用いて、ヨーグルト(明治社：プロビオヨーグルトR-1)に対して質量分析を行った結果を図12A～図12Bに示す。図12Aが電圧印加1秒後、図12Bが電圧印加5秒後のスペクトルである。

30

【0091】

図12A～12Bからわかるように、電圧印加直後から、乳糖の Na^+ や Ca^{2+} 付加体のピークが観測されている。さらに、5秒後には m/z 700付近に多くの成分が新たに観測されている。この成分は、乳酸菌を胃酸から守り、保護した状態で腸に輸送させるために添加された成分と予想される。このように、実施例4では、食品の安全性や品質管理の分野への適用が期待できる。

【符号の説明】

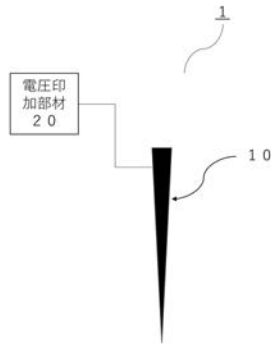
【0092】

1：エレクトロスプレーイオン化装置、2：質量分析機器、3：分析装置、5：イオン検出装置、10：探針部材、11：探針、13：溶媒ローディングチップ、15：絶縁体、20：電圧印加部材、21：電源、22：スイッチ、23：デジタル遅延パルス発生器、30：溶媒供給部材、31：溶媒貯蔵部、32：作動部、33：反復移動手段、34：マニピュレータ

40

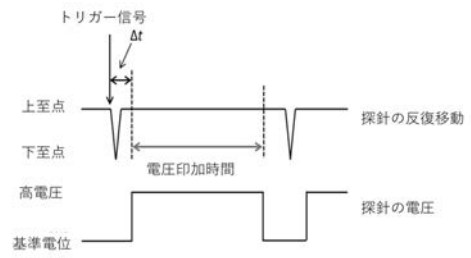
【 図 1 】

図 1



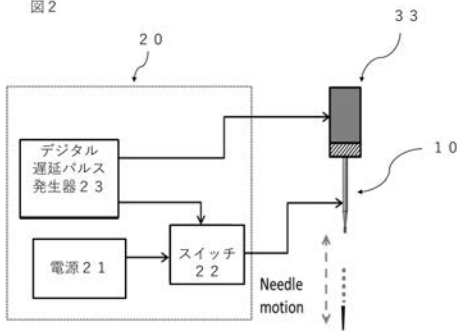
【 図 3 】

図 3



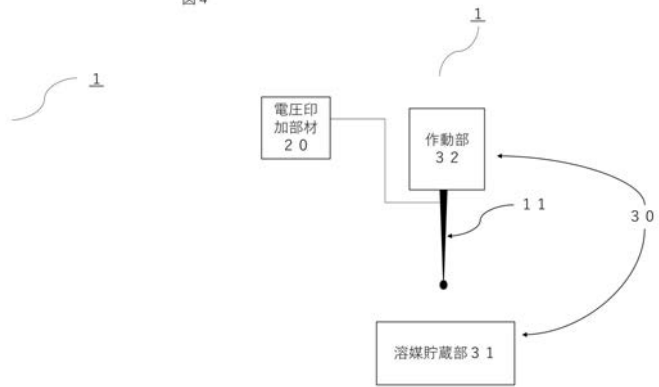
【 図 2 】

図 2



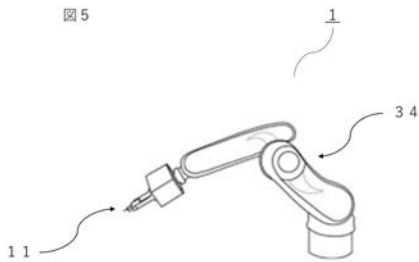
【 図 4 】

図 4



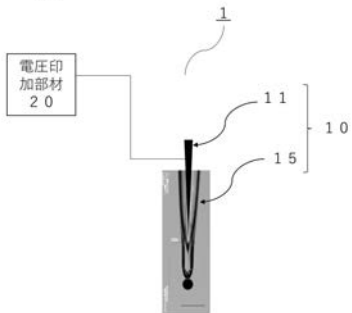
【 図 5 】

図 5



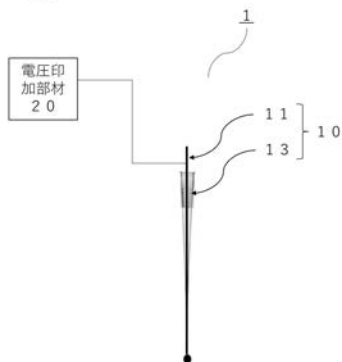
【 図 7 】

図 7



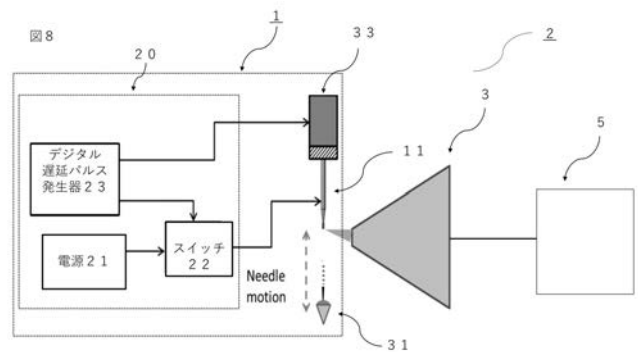
【 図 6 】

図 6

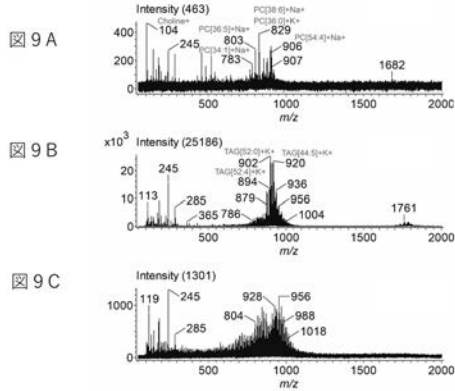


【 図 8 】

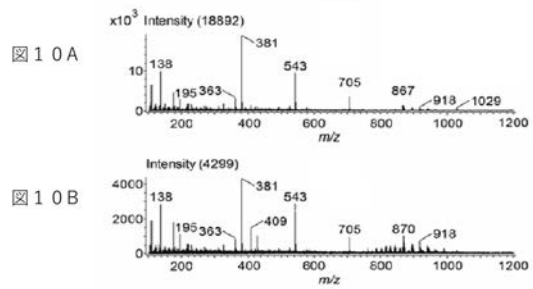
図 8



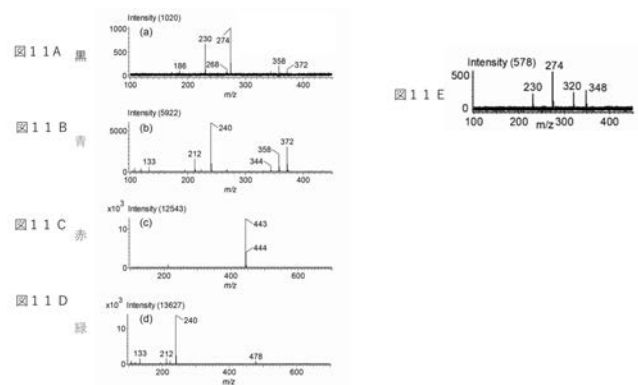
【 図 9 】



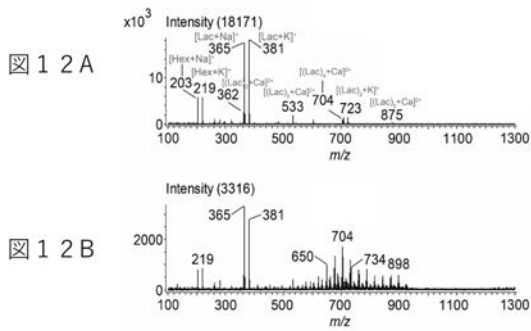
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



【手続補正書】

【提出日】平成30年11月1日(2018.11.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

エレクトロスプレーイオン化装置であって、
接触することにより先端に試料を捕捉する探針部材と、
前記探針部材に電圧を印加するように構成された電圧印加部材とを有し、
前記探針部材が前記試料への液状溶媒の連続供給機構又は液状溶媒の断続供給機構を備え、

前記液状溶媒は前記探針部材によって保持されている、
エレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項2】

前記探針部材が、探針及び溶媒ローディングチップを含み、
前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から突き出しており、
前記溶媒ローディングチップの内側に液状の溶媒を貯蔵するように構成された、
請求項1に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項3】

前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から0mm以上0.2mm以下の範囲で突き出している、請求項2に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項4】

前記液状溶媒を貯蔵する溶媒貯蔵部を備え、
前記液状溶媒の断続供給機構は、前記先端に前記試料を捕捉した状態の前記探針部材を前記溶媒貯蔵部が貯蔵する前記液状溶媒に接触させることにより、前記液状溶媒を前記探針部材に保持させる、
請求項1に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項5】

前記探針部材が、探針及び前記探針を覆う絶縁体を含み、
前記絶縁体が、表面で液状の溶媒を保持し、前記試料の一部がイオン化した際に、前記溶媒を供給するように構成された、
請求項1に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項6】

前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる反復移動手段をさらに含む、
請求項1～請求項5のいずれか1つに記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項7】

マニピュレータをさらに含む、請求項1～請求項6のいずれか1つに記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項8】

請求項1～請求項7のいずれか1つに記載のエレクトロスプレーイオン化装置と、
前記エレクトロスプレーイオン化装置によってイオン化されたイオンを分離する分析装置と、
前記分析装置で分離されたイオンを検出するイオン検出装置と、
を備える、質量分析機器。

【請求項9】

接触することにより探針部材が先端に試料を捕捉する捕捉工程と、
前記探針部材に電圧を印加して前記試料をイオン化するイオン化工程と、

前記試料に連続的又は断続的に液状溶媒を供給する溶媒供給工程と、
を有し、
前記液状溶媒は前記探針部材によって保持されているエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 10】

前記探針部材が、探針及び溶媒ローディングチップを含み、
前記探針が、前記溶媒ローディングチップの下端から突き出しており、
前記溶媒ローディングチップに液状の溶媒を充填する溶媒充填工程を有し、
前記溶媒供給工程で、前記探針部材を前記試料に接触させ、前記溶媒ローディングチップの内側から前記液状の溶媒を供給する

請求項 9 に記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 11】

前記先端に前記試料を捕捉した状態の前記探針部材を溶媒貯蔵部が貯蔵する液状溶媒に接触させることにより、前記液状溶媒を前記探針部材に保持させる、

請求項 9 に記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 12】

前記探針部材が、探針及び前記探針を覆う絶縁体を含み、
前記捕捉工程において、前記探針部材が、前記試料に 0 mm より大きく 2 mm 以下の深さで接触して前記試料を捕捉し、

前記イオン化工程において前記試料の一部がイオン化すると共に、前記溶媒供給工程において、前記絶縁体の表面で保持されている液状の溶媒を前記試料に供給する、

請求項 9 に記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 13】

前記溶媒供給工程で、前記探針部材を前記探針部材の長手方向に反復移動させる、請求項 9 ~ 請求項 13 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 14】

前記捕捉工程で、前記探針部材が、前記試料を全方位から採取することができる、請求項 9 ~ 請求項 13 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化の方法。

【請求項 15】

請求項 9 ~ 請求項 14 のいずれか 1 つに記載のエレクトロスプレーイオン化の方法と、
前記イオン化の方法によってイオン化されたイオンを分離する分析工程と、
前記分析工程で分離されたイオンを検出するイオン検出工程と、
を有する、質量分析方法。

【請求項 16】

前記探針部材の前記試料への接触時に前記溶媒ローディングチップの内側から前記液状溶媒を供給するように構成された、

請求項 2 に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【請求項 17】

前記試料が、前記絶縁体上に捕捉されるように構成された、

請求項 5 に記載のエレクトロスプレーイオン化装置。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/018263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. H01J49/04 (2006.01) i, G01N27/62 (2006.01) i, H01J49/10 (2006.01) i		
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) Int.Cl. H01J49/00-49/48 G01N A61B		
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 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) CiNii		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2011/071182 A1 (UNIVERSITY OF YAMANASHI) 16 June 2011, abstract, page 6, line 23, page 8, lines 18-19, page 9, paragraph [0002], page 9, the last paragraph to page 10, paragraph [0001], page 11, the last paragraph to page 12, paragraph [0001], fig. 5, 8 & US 2012/0248303 A1, abstract, paragraphs [0039], [0045], [0047], [0050], fig. 5, 8 & EP 2511941 A1	1-3, 5-6, 8-9, 11, 15 2-5, 7, 13 10, 12, 14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input 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 31 July 2018 (31.07.2018)		Date of mailing of the international search report 14 August 2018 (14.08.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/018263

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/047399 A1 (UNIVERSITY OF YAMANASHI) 29 April 2010,	1, 6, 8-9, 11, 15
Y	abstract, page 5, lines 8-9, page 11, paragraph [0002], page	2-5, 7, 13
A	12, paragraph [0003] & US 2011/0198495 A1, abstract,	10, 12, 24
	paragraphs [0023], [0056], [0060] & EP 2352022 A1	
Y	平岡 賢三, エレクトロスプレーの本質を読み解く, TMS 研究,	4, 13
	[online], 2013 [retrieval date 31 July 2018],	
	internet:<URL:http://www.tms-	7
	soc.jp/journal/2013_2_05_Hiraoka.pdf>, no. 2, in particular,	
	p. 10, non-official translation (HIRAOKA, Kenzo,	
	"Fundamental Aspects of Electrospray", TMS research)	
Y	JP 2011-120582 A (HUMANIX) 23 June 2011, abstract (Family:	
	none)	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 1 8 2 6 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. H01J49/04(2006,01)i, G01N27/62(2006,01)i, H01J49/10(2006,01)i			
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)) Int.Cl. H01J49/00-49/48 G01N A61B			
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 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018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 (JDreamIII) CiNii			
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 Y A	WO 2011/071182 A1 (国立大学法人山梨大学) 2011.06.16, 要約、第6頁第23行、第8頁第18~19行、第9頁第2段落、第9頁最終段落~第10頁第1段落、第11頁最終段落~第12頁第1段落、第5、8図 & US 2012/0248303 A1, 要約、段落0039、0045、0047、0050、第5、8図 & EP 2511941 A1	1-3, 5-6, 8-9, 11, 15 2-5, 7, 13 10, 12, 14	
☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ 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、一般的な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矛盾するものではなく、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 31.07.2018		国際調査報告の発送日 14.08.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 杉田 翠	2G 3811
		電話番号 03-3581-1101	内線 3226

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 1 8 2 6 3
C (続き) . 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	WO 2010/047399 A1 (国立大学法人山梨大学) 2010.04.29, 要約、第 5頁第8～9行、第11頁第2段落、第12頁第3段落 & US	1, 6, 8-9, 11, 1 5
Y	2011/0198495 A1, 要約、段落0023、0056、0060 & EP	2-5, 7, 13
A	2352022 A1	10, 12, 14
Y	平岡 賢三, エレクトロスプレーの本質を読み解く, TMS研究 [オンライン], 2013 [検索日 2018.07.31], インターネット: <URL: http://www.tms-soc.jp/journal/2013_2_05_Hiraoka.pdf>, 2号、 特に第10頁	4, 13
Y	JP 2011-120582 A (株式会社HUMANIX) 2011.06.23, 要約 (フ ァミリーなし)	7

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

Fターム(参考) 5C038 GG04 GG08 GG13 GH05 GH17 HH03

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。