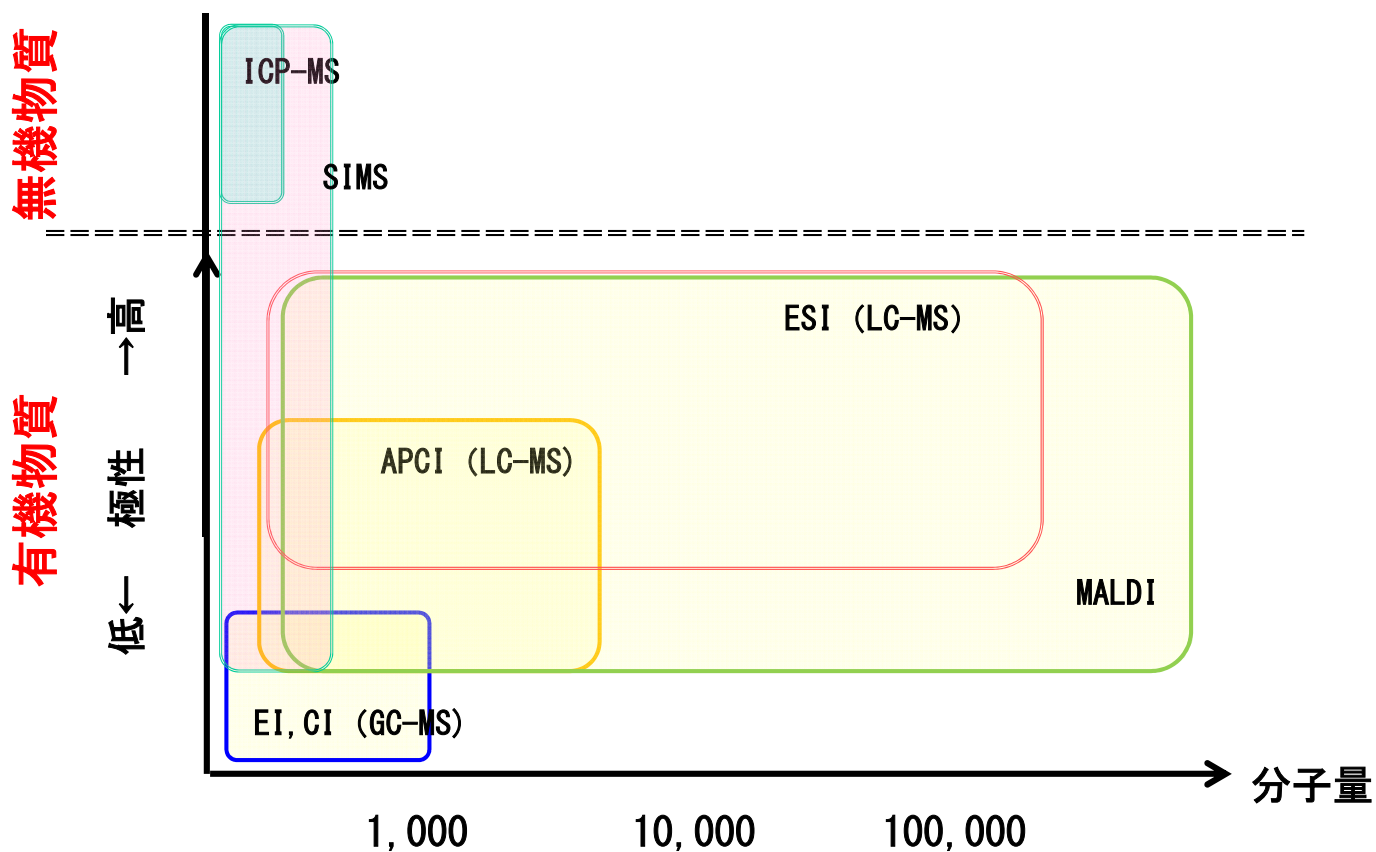
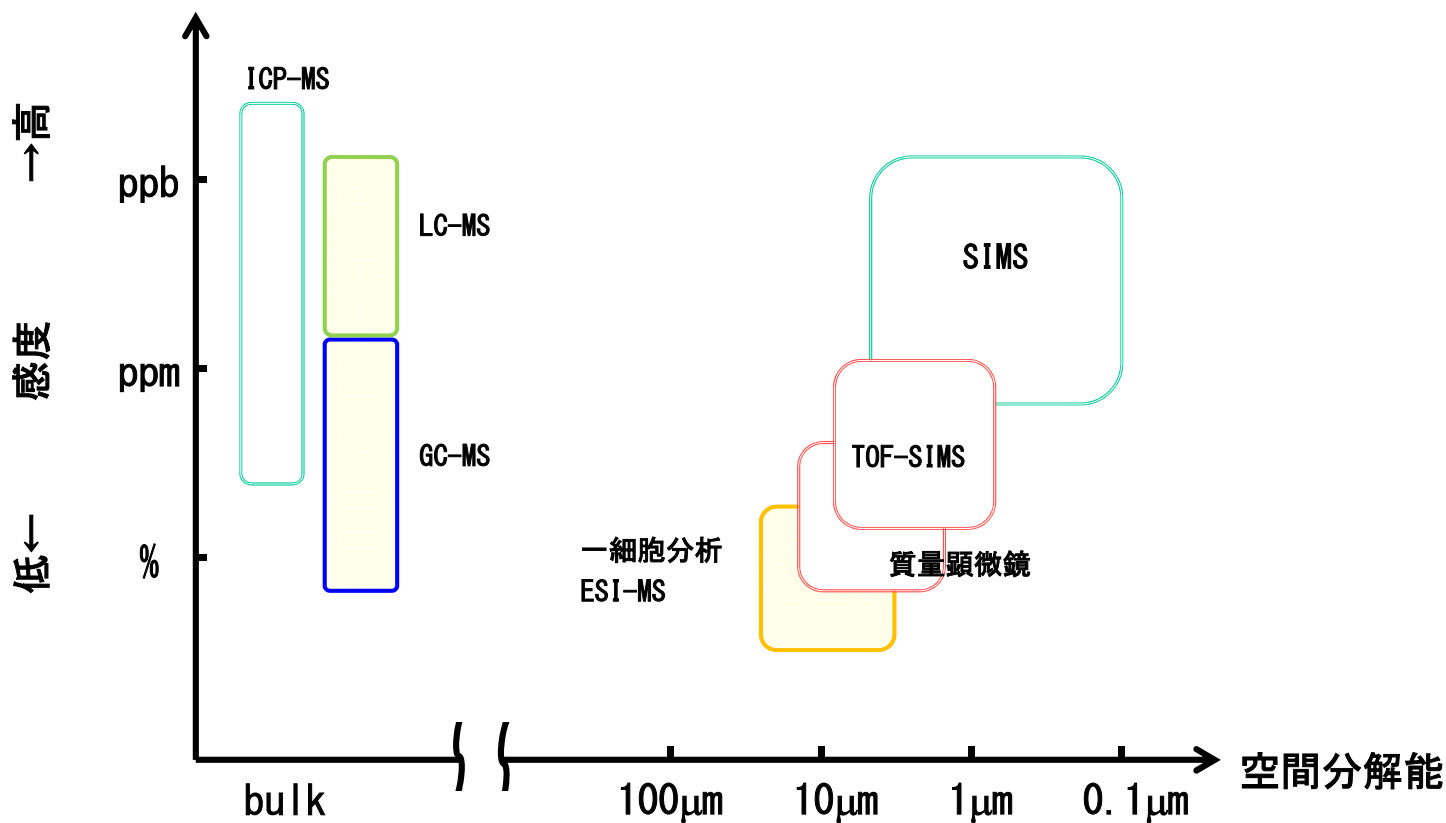


質量分析手法の分類



52

質量分析手法の分類

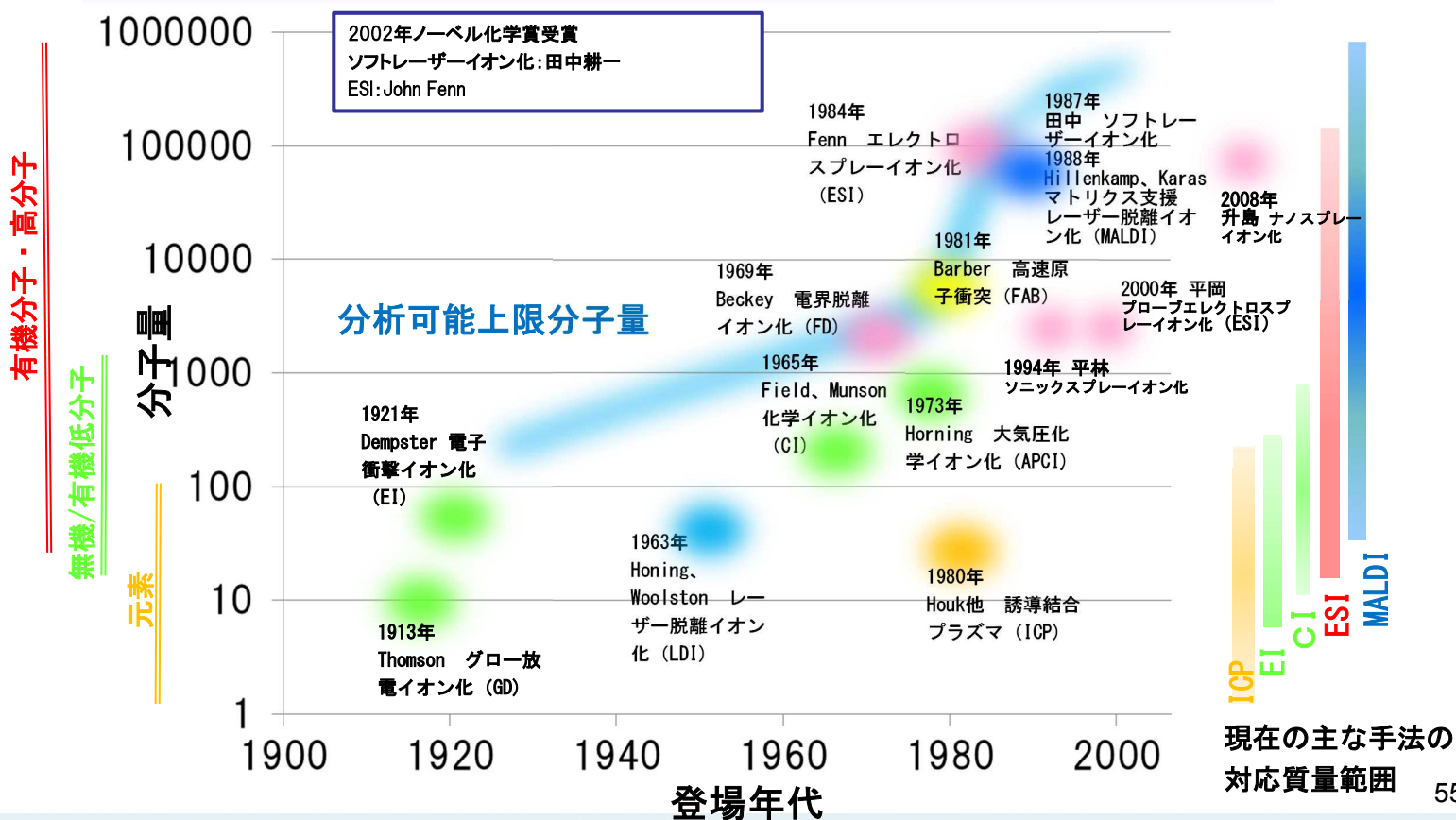


53

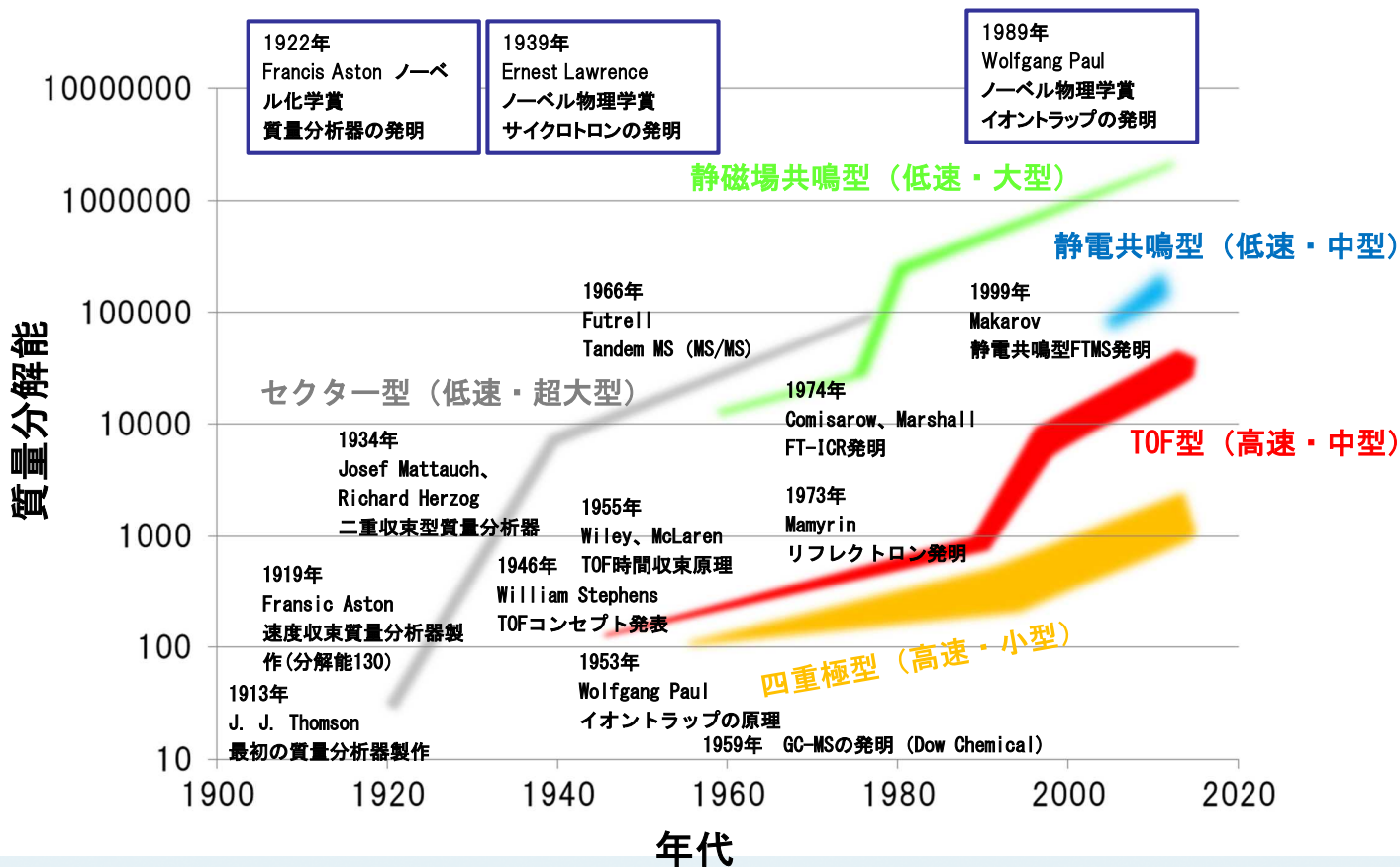
質量分析分野技術俯瞰図



イオン化法・分析可能分子量と登場年代



質量分析方式と分解能の変遷



質量分析

基本原理

- ・計測対象分子をイオン化する。
- ・イオン化した粒子を電場または磁場により質量で分離する。
- ・分離したイオンを検出する。

効果が期待できる研究分野

- ・有機化学 (合成化学、天然物化学、錯体化学)、生化学 (構造生物学、分子生物学、植物科学、食品化学、脂質工学、糖鎖工学)
- ・無機化学 (無機元素定量、同位体解析)、形態解析 (合成高分子、生体試料)
- ・医科学 (抗体医薬、代謝、組織形態研究)

産業応用が期待される分野

- ・環境 (水、土壌、大気) ・食品 (農薬、動物薬、アレルゲン、ダイオキシン、機能性食品、産地偽装捜査) ・法医学 (乱用薬物)
- ・化学工業 (高分子、ナノ材料、ファインケミカル、高機能性材料、半導体、化粧品、香料、洗剤、接着剤、触媒)
- ・バイオ/低分子医薬品開発 (医薬品生理活性発現の機構解析/速度論解析) ・医科学 (代謝、組織形態研究、生体メカニズム)

必要となる要素技術

- MSとしての技術
 - ・試料イオン化に関する要素技術 (イオン源、高電圧制御技術、ネブライザー)
 - ・イオン分離技術 (電磁場制御、高周波技術、精密加工、イオン検出器)
 - ・データ解析技術 (データベースサーチ、フラグメント解析、同位体解析、統計解析)
- 分析する上で必要な技術
 - ・試料誘導体化に関する要素技術 (有機合成)
 - ・試料分離に関する要素技術 (GC, CE, LC, SFC)

今後開発が期待される技術・システム

- ・より広範囲の対象試料を扱うことができるイオン化技術
- ・より広範囲の質量範囲を高精度で、高速に分析するイオン分離分析技術
- ・ユーザビリティ (簡便な試料および装置の操作、画一的な操作、計測自動化、解析自動化、データマイニング、ポータビリティ、保守性など)

その他の波及効果

- ・対象試料が広範になり操作が自動化することによる他の分析機器との連携
- ・より高度なイオン化の制御によりイメージングの高精細化

質量分析の高速高感度分析の必要性

<未来における質量分析技術の適用分野予想>

大分野	小分野	適用されるための開発課題
ライフサイエンス	バイオマーカー探索	・現在より高精度なマーカー開発を目指した、血液中に存在する 極微量 物質の分析、未知物質同定 ・高精度な呼吸分析を目指した 高感度化
	メタボローム・プロテオーム解析	・実験上、 極微量 しか得られない貴重なサンプルの分析
	細胞解析	・再生医療に向けた品質管理のための、培養中の 極一部 の細胞や培養液の分析 ・細胞一個の 極微量 分析
	イメージング	・分解能の向上、 極微量 物質の検出
医療	手術支援検査(術中での病理診断)	・手術中における 即時 の検査
	臨床検査	・免疫学的手法から質量分析法への転換に向けた 高感度化 ・がんやアルツハイマー病の高精度な診断に向けた 高感度化 ・ 多数 検査
	微生物検査	・感染症の臨床現場での 即時 対応の必要 ・ 極微量 試料からの腸内フローラの検査
	健康診断	・病気になる前の「未病」状態の検出に向けた 高感度化 ・ 多数 の受診者からの検体の分析
創薬	薬物動態(抗体医薬など)	・ 極微量 な血中濃度測定、 マイクロ ドーズ試験、代謝による 微量未知物質 同定
法医学	法中毒学	・現場で採取される 極微量 なサンプルの分析
セキュリティ	爆破物検査	・ 即時 発見、 多数 の人の中における当該物質所持検出の必要性
	違法薬物検査	・ 即時 発見、 多数 の人の中における当該物質所持検出の必要性、未知違法薬物物質の同定
食品	栄養による健康維持	・食品成分、代謝等をOMICS解析。ヒトの健康状態(代謝、脳、胃腸の状態など)と関連付け。 高感度化 。
	品質管理	・ 多数 の検査 ・「正常」と「異常」の比較検査から、味のばらつきの原因追究などへの複雑化に対応する 高感度化
	産地偽装	・ブランド化戦略のための、食品の 極一部 を用いた分析
環境	居住空間検査	・快適な空間を作り出すための、匂いや有害物質などの 高感度 検出
	病院内安全検査	・院内の病室、洗面所、薬剤室などの 極微量 な抗がん剤汚染の検出

58

FIB-SIMS、TOF-SIMS、CIB-SIMSに関する開発必要項目

マルチスケール質量分析

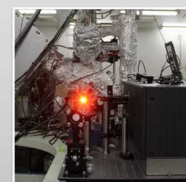
SIMSの空間分解能は一次イオンビーム径あるいは投影型質量分析計の光学収差により決定される。一次イオンビームのビームの微細化には、高輝度の一次イオン源(液体金属イオン源、ICPイオン源、電界放射希ガスイオン源)の開発が重要である。さらに微細ビーム径のとき分析に必要な高強度を得るためには収差補正機構の開発が有効である。以上の開発により10nmを超える空間分解能を持つ質量イメージングが期待できる。一方、mmスケールの領域を百nm分解能で分析するには、投影型質量分析計の適用が有効である。この二つの分析法の併用によりmmからnmにわたる6桁のマルチスケール質量イメージングが実現できる。



球面収差と色収差を補正する補正収差器を組み込んだ一次イオンカラム

ソフトスパッタリング/ソフトポストイオン化

SIMSで従来用いられてきた一次イオン種によるスパッタリングは、試料を構成する分子を開裂させる。試料分子をそのままソフトイオン化するためにはクラスターイオンを一次ビームとして用いることが有効である。新しい高輝度のガスクラスターイオン源、液体クラスターイオン源、金属クラスターイオン源を開発し、試料中のたんぱく質を壊さないスパッタリング技術の開発が待たれる。また高質量分子イオンの二次イオン化率は非常に小さいことがわかっているので、ポストイオン化技術の開発が急務である。ポストイオン化の採用により感度が1万倍以上になる可能性がある。ポストイオン化法として、レーザーイオン化やプラズマイオン化が期待される。レーザーイオン化として、トンネルイオン化や共鳴イオン化の新技術が期待されている。



高強度フェムト秒レーザーによるポストイオン化

超高質量分解能/MS-MS/単一イオン計測

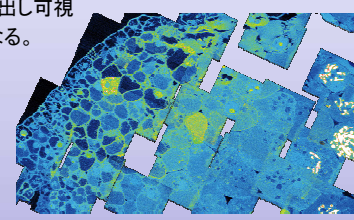
SIMS分析の質量分解能は従来、1万以下にとどまっていた。しかし、生物試料のペプチド・脂質・タンパク質や有用資源を含む試料のレアメタルの正確な分析をするためには、10万を超える超高質量分解能が必要である。このような超高質量分解能を持つ質量分析計として、多重周回型飛行時間質量分析計やオービトラップが開発されている。現在、このような超高質量分析計を備えたSIMSの開発が切望されている。さらに、質量分析計をMS-MS化することにより、高分子の構造解析ができるようになる。この時、問題となるのはイオン検出限界である。例えば、オービトラップではm/zあたり100イオンの検出が限界である。そのため単一イオン計測ができる超高感度の誘導電荷検出器の開発を同時に進める必要がある。また、1ピクセルあたりマイクロ秒の時間分解能を持つ二次元半導体イオン検出器を開発し多重周回型飛行時間質量分析計と組み合わせれば、超高速高感度の質量イメージングが可能になる可能性が高い。



多重周回型飛行時間質量分析計の内部構造

ビッグデータ解析

マルチスケール質量分析による三次元質量イメージングにより100Gバイトを超える膨大な容量のデータが取得されるようになると予想される。取得されたデータから有意な情報を抽出し可視化する画像処理技術が必須となる。また、共用によるデータの有効利用のため、計測手法や記録方法を標準化し、データベースの構築・活用を容易にする必要がある。また、得られた解析結果を評価するための基準を定める必要がある。



投影型質量イメージング技法により得られた菌根菌共生によるラン発芽時の栄養素移動を示す窒素同位体質量イメージング

62

開発課題リスト

開発課題リスト

○要素技術レベル

➤ (電子顕微鏡関連)

- (1) クライオTEM (位相板、ホログラフィ、高感度センサー、ダイレクト検出カメラ、クライオ部の振動分離・抑制技術、画像抽出、画像クラスタリング、3次元構造構築技術)
- (2) 次世代位相電子顕微鏡 要素技術(位相板フリー高解像度方式・技術)

➤ (光学顕微鏡関連)

- (3) 光学顕微鏡の空間分解能の向上 (高解像度光検出器、低ノイズ光検出器、広ダイナミックレンジ光検出器、高速なイメージセンサー、高輝度蛍光プローブ、無褪色蛍光プローブ、非線形蛍光プローブ、空間分解能の向上のための理論構築)
- (4) 光学顕微鏡の低侵襲化 (非侵襲な標識技術、無標識超解像、低侵襲観察を目的とした結像法)
- (5) 光学顕微鏡の高速3次元観察 (多次元データの解析および可視化技術、光音響技術、非線形光学効果の応用技術、高速3次元観察を目的とした結像法)
- (6) 光学顕微鏡関連技術 (マルチスケール観察に適した光学素子・デバイス、高性能光学フィルター、高スループット分光素子)

➤ (核磁気共鳴関連)

- (7) 核磁気共鳴技術の超高磁場による高速化 (超伝導接合技術、高温超伝導材料開発、電流制御技術)
- (8) 核磁気共鳴技術のDNPによる高速化 (極低温技術、安定化テラヘルツ源、試料制御)
- (9) 核磁気共鳴技術の極低温検出による高速化 (極低温部の振動分離・抑制技術、多チャンネル高周波技術)
- (10) 核磁気共鳴技術の磁場均一化による高速化 (磁場補正技術、高速試料回転)
- (11) 核磁気共鳴技術のサンプリング効率化による高速化 (圧縮センシング、非線形離散データ解析)
- (12) 核磁気共鳴技術のユーザビリティ向上 (磁石ワイドポア化、磁石小型化、磁石自己遮蔽技術、自動装置調整技術、自動補正技術、自動データ解析技術など)
- (13) 新規核磁気共鳴技術 (低誘電損失高周波回路、安定同位体標識技術、相互作用計測技術)

➤ (質量分析関連)

- (14) 質量分析計の高感度化 (バイオナノピースによる分離技術、マイクロ流体デバイスによる分離技術、高イオン化効率のマトリックス開発、イオン化効率が高い新しいESI技術、電子増倍式高速型検出器、連続電子増倍型検出器)
- (15) 質量分析計の高速化 (自動解析一計測連携処理、フラグメント解析、データベースサーチ、多変量解析によるビッグデータ解析)
- (16) 質量分析計の高分解能化 (高速検出型オービトラップ)
- (17) 新規質量分析計技術 (TOF-SIMS、一細胞分析、医用質量分析技術、多光子レーザー共鳴励起技術)

開発課題リスト

○試作機・試行レベル

- (電子顕微鏡関連)
 - (1) クライオTEM (ダイレクト検出カメラ以外の技術については試作機段階、ダイレクト検出カメラは海外製の場合は調達可能)
 - (2) 次世代位相差電子顕微鏡システム
- (光学顕微鏡関連)
 - (3) 超解像蛍光顕微鏡 (ハードウェア調整や解析技術などがシステム化された装置)
- (核磁気共鳴関連)
 - (4) 核磁気共鳴のDNPによる高速化 (極低温技術、安定化テラヘルツ電源、試料制御技術を組み合わせたシステム化)
 - (5) 核磁気共鳴の極低温技術による高速化 (極低温部の振動分離・抑制技術、多チャンネル高周波技術を組み合わせたシステム化)
 - (6) 核磁気共鳴のサンプリング効率化による高速化 (圧縮センシングと非線形離散データ解析を組み合わせたシステム化)
 - (7) 核磁気共鳴のユーザビリティ向上 (自動装置調整、自動信号補正、自動データ解析を組み合わせたシステム化)
- (質量分析関連)
 - (8) 高感度質量分析計 (バイオナノピーズやマイクロ流体デバイスによる分離技術のシステム化、高イオン化マトリックス技術のシステム化)
 - (9) 大量試料を対象とした高速質量分析計 (高速送液機構や高速並列計測技術のシステム化、自動解析一計測連携処理のシステム化、高速フラグメント解析のシステム化、高速データベースサーチのシステム化、高速多変量解析によるビッグデータ解析のシステム化)
 - (10) 質量分析計の高分解能化 (長飛行長TOF、高速検出型オービトラップ)

○機器・システムレベル

- (電子顕微鏡関連)
 - (1) FIB-SEM/TEM (試料ホルダ共通化、位置情報記憶技術、試料前処理装置、SEM/TEMとの連携制御のシステム化が必要)
- (光学顕微鏡関連)
 - (2) 光学顕微鏡ユーザビリティの向上 (装置の安定性、操作性の向上、試料設置の自動化、観察位置調整の自動化、実験条件の自動設定、他の計測装置への試料の自動輸送などのシステム化)
- (核磁気共鳴関連)
 - (3) 超高磁場NMRシステム、高感度・高速NMRシステム、液体ヘリウムを必要としない高分解能NMRシステム

○その他

- (装置状態を維持するための機能)
 - (1) 使用者に依存せずに装置の状態を維持し、計測結果の再現性を維持するための機能が必要 (自動システム調整、装置状態の自動診断、異常状態の自動通知機能)
 - (2) 標準化対応した装置状態・計測結果の保証・維持をするための機能 (FDA CFR21Part11やGMP、GLP、GSVなどの計測標準や品質認証へ対応するバリデーション機能)

66



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS,
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

資料作成へご協力いただいた研究者、団体

67



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS,
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

○資料作成のご協力

- ・大阪大学大学院工学研究科 准教授 藤田克昌 様
- ・(株)島津製作所基盤技術研究所
- ・北海道大学理学部 教授 塚本尚義 様

○資料作成に関わるインプット情報のご提供

- ・大阪大学ナノサイエンスデザイン研究教育センター 招聘教授 石田英之 様
- ・(株)ニコンCT本部プロセス機器開発部 岡本和也 様、
- ・(株)日立ハイテクノロジーズ新事業創生本部 佐藤雄司 様
- ・日本電子(株) 田澤豊彦 様
- ・国際高等研究所 志水隆一 様
- ・大阪大学大学院工学研究科 教授 高井義造 様
- ・大阪大学蛋白質研究所 教授 高木淳一 様、 教授 藤原敏道 様

○写真や図表のご提供

理化学研究所 木川隆則 様、 大阪大学 光岡薫 様、(株)JEOL RESONANCE、(株)リガク、
日本電子(株)、(株)ニコン、 東芝メディカルシステムズ(株)、(株)日立メディコ、
Evans Analytical Group、(株)日立製作所、 科学技術振興機構、 生理学研究所、
物質・材料研究機構、 東京大学 柴田直哉 様、(株)システムインフロンティア、
GATAN Inc.、 東京大学 浦野泰照 様、 東京大学 神谷真子 様、 IMRA America, Inc.、 分光計器(株)、
(株)東海ヒット、(株)エム・アール・テクノロジー、(株)島津製作所

(資料への掲載順)

68



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS,
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

○資料レビューのご協力

(全体)

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 教授 原田慶恵 様
持田製薬(株) 医薬開発本部 課長 西島和三 様
理化学研究所 横山構造生物学研究室 上席研究員 横山茂之 様

(電子顕微鏡)

日本電子(株) 経営戦略室 副室長 杉沢寿志 様
国際高等研究所 上級研究員 志水隆一 様

(光学顕微鏡)

(株)ニコン CT本部プロセス機器開発部 部門長 岡本和也 様
大阪大学大学院工学研究科 准教授 藤田克昌 様

(核磁気共鳴)

理化学研究所 生命システム研究センター チームリーダー 木川隆則 様

(質量分析)

(株)島津製作所 シニアフェロー 田中耕一 様
大阪大学 ナノサイエンスデザイン研究教育センター 招聘教授 石田英之 様

69



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS,
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN