

質量分析と最新のデジタイザ

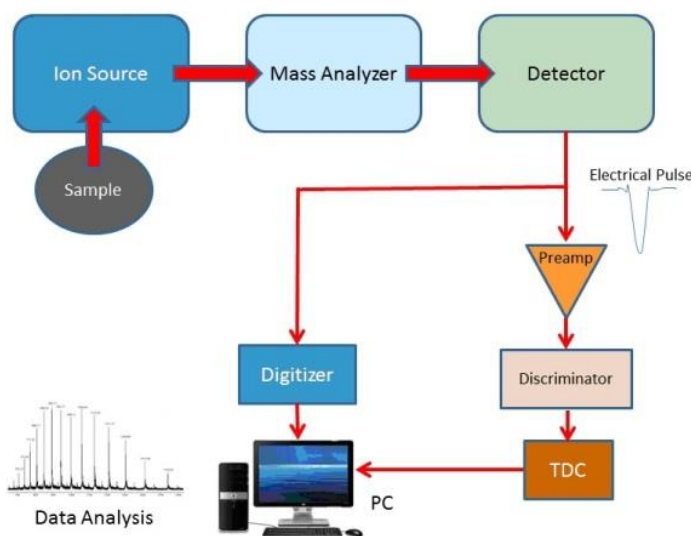
概要：

科学者達は荷電粒子がそれらの電荷対質量比 (Q/m) に基づいて、電磁場によって分離できることを発見して以来、質量分析 (Mass Spectrometry) の科学分野は 100 年以上にわたり絶え間ない研究開発を続けてきました。分光測定システムは現在数多くの構成で提供されていますが、それらの性能はいくつかの基本要素に依存しています。近年の質量分析計において、これは通常、イオン源 (分析中の材料からイオンを励起する)、質量分析器、粒子検出器およびそれに関連する電子機器で構成されます。Figure1 は、これらの主要部分の簡略ブロック図を示しています。



イオン源：

質量分析では、イオン源の数は膨大であり、それぞれ異なる固体、液体、気体を分析するための固有の長所と短所があります。イオン化の方法は、どの種類のサンプルを分析できるかにおいて重要な役割を果たします。例えば、固体または液体の生物学的試料については、エレクトロスプレー (ES) またはマトリックス支援レーザー脱離/イオン化 (MALDI) などの技術を使用することが一般的ですが、高分子量の化合物の分析には化学イオン化法がより適切です。



質量分析計：

サンプルからイオンが励起されると、イオンは電界または磁界を介して質量分析器に渡されます。本質的に、電界はイオンに力を加えます。そして、質量と電荷が異なるイオンは異なる速度で加速されるので、それらを分離することができます。この場合も、MS にはさまざまな質量分析計が使用さ

れており、それぞれに長所と短所があります。より一般的な質量分析器のいくつかは、飛行時間 (TOF) として知られる技術に基づいています。この方法は同じ電場を通してイオンを加速し、分析装置は各イオンが検出器に移動するまでの飛行時間を測定します。同じ電荷を持つイオンの場合、それらの加速と速度はそれらの質量にのみ依存します。軽い粒子が最初に検出器に到達し、より重い粒子がそれに続きます。

Figure 1 質量分析計の 3 つの主要要素である、イオン源、質量分析器、および検出器。その後段は、生成された電気パルスを取得し分析するために使用されるエレクトロニクス

他の質量分析器は、振動電界（4本の棒によって生成される無線周波数四重極電界など）および磁界を使用することによって選択的質量フィルタリングを可能にします。これらの技術は機器の複雑さを増しますが、それらはまた測定分解能および感度の向上の可能性を提供します。

検出器：

質量分析計の最後の部分は検出器です。これは通常、荷電粒子の到着を検出してそれを電気パルスに変換するために使用される電子増倍管からなります。このプロセスは一般に、荷電粒子が開始電極に衝突した後に電子なだれを生成するために多数の荷電プレートを使用します。電子増倍管は様々な設計および材料で入手可能です。一般的な乗算器には、それぞれ異なる電位電圧の逐次乗算電極を使用して電子をカスケードする「離散ダイノード」乗算器、およびファネル効果を生み出すために半導体材料および曲線設計を使用する「連続ダイノード」乗算器が含まれます。その結果、後続の測定と分析のために電子機器に転送される電気パルスが生成されます。

パルスの分析：

最も単純な質量分析計は、アナログ測定を可能にするために電流または電荷 - 電圧変換器を使用します。より高度なシステムでは、プリアンプ、ディスクリミネータ、カウンタ、TDC（Time to Digital Converter）、デジタルオシロスコープ、デジタイザ（A/D ボード）などのパルスまたはイオンカウント方式が使用されています（Figure1 を参照）。最近のほとんどの TOF MS システムは、TDC またはデジタイザ（A/D ボード）技術を使用しています。

TDC を使用する：

TDC は、各 TOF イベントの到着時間を測定するために最も費用効果の高い方法を提供し、マススペクトルのヒストグラムの作成を可能にします（特定の到着時間を有するパルスが生じる回数を示す）。それらは、理想的には単一のイオンがいつでも検出器に衝突します、ESI または LCMS に見られるようなイオン計数システムに非常に適しています。

TDC を使用すると、非常に正確な TOF 測定を行うことができます。ただし、TDC はタイミング情報のみを提供し、パルス幅や高さなどのその他の特性は一般に失われます。加えて、TDC は同じ時間または類似の時間に検出器に到達するイオンによって生成される複数のパルスを分解することが困難です。TDC はこれらの種類の複数のパルスを単一のイベントとしてカウントします。これは、（MALDI-TOF のように）各ピークで複数のイオンが検出器に衝突するシステムで TDC を使用することを非常に困難にする可能性があります。

複数のパルス进行处理する際のもう 1 つの問題は、それがタイムスキュー効果（質量ピークのシフト）を引き起こす可能性があることです。TDC は、単一のイベントおよび複数のイベントによって生成されたパルスについてわずかに異なる時間に発生する可能性があるパルスの方のエッジのみを検出します。これは、特に高イオンカウントレートの場合では、重大な問題になる可能性があります。

最後に、優れたダイナミックレンジを持つスペクトルを作成するためには、多くのデータを取得する必要があります。実際には、これは数万になる可能性があり、システムの繰り返し率が低い場合非常に困難になります。これは、レー

ザーショットが 1 秒間に数回発射されることに依存している場合に当てはまります。

第一世代デジタイザとアベレージャ：

TDC を使用することの欠点を克服するために、デジタイザ (A/D ボード) を使用してパルス波形全体を集録することが可能です。検出器によく適合するデジタイザは、パルス到着時間だけでなくその形状と振幅も測定することができます。さらに、十分な集録メモリを備えたデジタイザは、1 回のトリガで、同じ集録で異なる時間に到着する多数のパルスを集録できます。このように、マイクロ秒から数十ミリ秒の期間にわたってパルスを取得するマルチヒット装置として動作することができます。

歴史的に、デジタイザ (A/D ボード) の使用は比較的低いイオン源事象率を有する質量分析に限定されていました。例えば、MALDI-TOF システムでは、レーザの繰り返し周波数は通常数百ヘルツ未満です。これは、デジタイザ (A/D ボード) がデータを取得すると、通常、別のデータを取得する前にデジタル化されたデータをホストコンピュータにオフロードする必要があるためです。初期の PC ベースのデジタイザ (A/D ボード) の殆どは、PCI テクノロジをベースとしており、このようなものは約 100 MB/s の速度でしかデータを転送できません。これにより、デジタイザ製造業者は、通常はフィールドプログラマブルゲートアレイ (FPGA) を用いて、追加のオンボードメモリおよび追加ハードウェアを有する製品を作成するようになり、オンボードで複数の取得を処理および格納できるようになりました。追加のハードウェアは、コンピュータに送信する必要があるデータ量を効果的に削減します。これを使った商品は信号「アベレージャ」または統合型過渡レコーダと呼ばれることがあります。

より速いトリガと取得レートにより、アベレージャは、ほとんどの直交加速 (aoTOF) 機のような連続イオン源や誘導結合プラズマ (ICP) によって生成されるイオンを使用するようなスペクトロメーターで見られる、より高い繰り返し率での作業に適しています。

これらのシステムでは、繰り返し周波数は数十 KHz です。アベレージャ製品の主な不利益は、そのコスト (通常は従来のデジタイザよりも高い) と、ハードウェアの集録メモリが限られているため、最大シングルショットキャプチャ時間が制限されることです。

新世代のデジタイザ (A/D ボード)：

最新世代のデジタイザ (A/D ボード) は、これらの不足をなくすために大いに役立ちました。古い PCI ではなく PCIe バスを使用することで、データ転送速度は 3 GB/s を簡単に超えることができます。さらに、ほとんどの高速デジタイザ (A/D ボード) は現在、FPGA テクノロジを標準装備しています。超高速転送レートと FPGA テクノロジにより、ユーザーは独自の信号処理パスを効果的に選択できます。取得した波形は、取得と同じ速さで PC に転送することができるため、ハードウェアベースとソフトウェアベースの平均化プロセスを適切に利用できます。たとえば、Figure2 に示す Spectrums M4i.2230-x8 A/D ボードは、最大 5 GS/s のレートでサンプリングでき、1.5 GHz を超える帯域幅と 4 G サンプルのオンボードメモリを備えています。これは容易に長い取得により、高速な数 ns パルスを捕獲することがで



Figure 2 Spectrum M4i.2230-x8 デジタイザカードは、500 ps という短いパルスの取得に最適で、搭載されている FPGA で 3.4 GB/s データ転送を提供する

きます。ユニットには、使用時に最大 150 kHz のトリガレートで 32 k サンプルの集録、または 38 KHz までのレートで 128 k サンプルの集録の合計を有効にできる FPGA があります。さらに長い集録では、6 KHz を超えるレートで 512 k サンプルの集録をソフトウェアで集計できるようカードはテストされています。ソフトウェアで複数の長いデータを集録できるのは、主に最大 8 GB/s のデータ転送速度をサポートする 8 レーン、Gen2 の PCI バスによるものです。セットアップとテスト結果を含む、M4i シリーズ A/D ボードがハードウェアとソフトウェアの平均化を実行する方法の詳細については、こちらの製品ノート「ソフトウェアベースの高速ブロック平均化の使用」を参照してください。

<http://spectrum-instrumentation.com/en/using-software-based-fast-block-averaging>

最新のデジタイザ (A/D ボード) のもう 1 つの特徴は、TDC と同様に動作できるということです。適切なファームウェア (Spectrum の "Block Statistics" オプションなど) を使用すると、ピーク検出機能を実行するようにカードを設定できます。これにより、ピークの位置 (トリガーポイントを基準とした位置) がその最大値または最小値とともに効果的に特定されます。このモードは非常に高いトリガレートで動作することができ、その結果はピーク位置のヒストグラムを作成するために使用することができます。

デジタイザ (A/D ボード) の選択 :

市場に出回っているさまざまな質量分析機器は、1 枚のデジタイザですべての機能をカバーすることはできません。サンプリングレートや帯域幅などのデジタル化可能な最も狭いパルスを定義する重要な仕様と、大きなパルスと小さなパルスの両方を取得する能力に影響を与える垂直方向の分解能とダイナミックレンジを考慮する必要があります。

Spectrum には、さまざまな性能機能を提供する幅広いデジタイザ (A/D ボード) があります。次の表は、質量分析での使用に最も適したモデルをまとめたものです。

Model	Channels	Sampling Rate	Resolution	Bandwidth	Memory Per Channel	Hardware Block Averaging	Hardware Block Statistics	Data Transfer Speed
M4i.2230-x8	1	5 GS/s	8 Bit	1.5 GHz	4 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.2220-x8	1	2.5 GS/s	8 Bit	1.5 GHz	4 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.2221-x8	2	2.5 GS/s	8 Bit	1.5 GHz	2 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.2210-x8	1	1.25 GS/s	8 Bit	500 MHz	4 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.2211-x8	2	1.25 GS/s	8 Bit	500 MHz	2 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.2212-x8	4	1.25 GS/s	8 Bit	500 MHz	1 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.4450-x8	2	500 MS/s	14 Bit	250 MHz	1 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.4451-x8	4	500 MS/s	14 Bit	250 MHz	512 MSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.4420-x8	2	250 MS/s	16 Bit	125 MHz	1 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.4421-x8	4	250 MS/s	16 Bit	125 MHz	512 MSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.4410-x8	2	130 MS/s	16 Bit	65 MHz	1 GSample	Optional	Optional	3.4 GB/s
M4i.4411-x8	4	130 MS/s	16 Bit	65 MHz	512 MSample	Optional	Optional	3.4 GB/s

Table 1 Spectrum は、8、12、14、16 ビットの ADC 分解能と最大 5GS/s のサンプリングレートを備えた幅広いデジタイザ製品を提供している

低ノイズプリアンプ：

デジタイザ (A/D ボード) に入力する前に増幅が必要な低振幅パルスの場合、Spectrum は、上記のデジタイザ製品のほとんどで使用できる、小型でコンパクトなプリアンプを幅広く提供しています (Figure3 を参照)。これらの低ノイズアンプは、AC および DC カップリング、50Ω および 1MΩ インピーダンス、 $\times 10$ 、 $\times 100$ のゲイン、および最大 2 GHz の帯域幅で利用できます。フルレンジのプリアンプの詳細については、当社の Web サイトをご覧ください。

<http://spectrum-instrumentation.com/en/external-pre-amplifier>



Figure 3 SPA シリーズのアンプは、低レベルの信号をデジタイザに入力する前に増幅する必要がある場合の使用に最適

ケーススタディ：

ご説明したように、イオン源は特定の分光計によって分析することができる試料の種類を決定する際に重要な役割を果たします。製薬業界に大きな可能性を提供する 1 つの技術は共鳴増強多光子イオン化 (REMPI) です。REMPI は、神経伝達物質などの分子に関する正確な構造情報を生成する Ab initio 計算と組み合わせたレーザーベースの気相分光法です。その結果、分子の挙動を理解し、最終的にドラッグデザインを合理化するための厳密なプラットフォームが生まれました。共鳴二光子イオン化技術は、電子 (および IR) スペクトルが数度ケルビンまで冷却された分子について測定されることを可能にします。これにより、分子の配座異性体に関して解釈することができる美しくシンプルなスペクトルが得られます。この技術は、特



Figure 4 ラトロブ大学で開発された REMPI ベースの質量分析計 (左上) によって使用されるレーザーシステム (手前)

定のイオンがそれらの到着時間に基づいて選択される飛行時間型質量分析計に依存しています。Figure4 は、オーストラリアのメルボルンにある Latrobe 大学で開発された REMPI MS システムを示しています。この機器は、データ収集、表示、および分析に Spectrum 250 MS/s、14 ビット PCIe A/D ボード (M3i.4121-exp) を使用しています。Figure5 は、機器設定ウィンドウのスクリーンショットとスペクトル実行中の結果を示しています。デジタイザ制御とデータ解析は、LabVIEW を使用して開発されたカスタムプログラムを使用して実行されます。

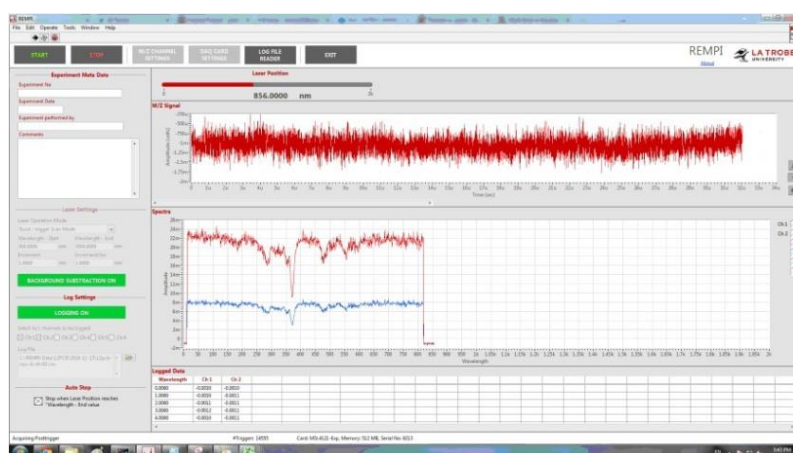


Figure 5 LabVIEW ベースの機器設定及び実行中のスペクトル

まとめ：

質量分析の分野は、解像度と感度がこれまで以上に向上した機器が設計・製造されることで発展し続けています。最新のデジタイザ (A/D ボード) は、より良い時間分解能 (高サンプリングレート) とより優れた垂直ダイナミックレンジ (高分解能) で電気信号を集録する機能を提供しているため、この発展のキーとなる役割を果たしています。さらに、最新のデジタイザが以前の機種種の約 30 倍の速度でデータを転送できるため、PC でより多くの処理を実行できます。この新しい機能により、取得時間の制限が緩和され、製品の簡素化が容易になるだけでなく、コストと複雑さも軽減されるため、デジタイザ (A/D ボード) をより多くの質量分析アプリケーションで使用できるようになります。



Spectrum Instrumentation 社について

Spectrum 社は、Spectrum Systementwicklung Microelectronic GmbH として 1989 年に設立され、2017 年に Spectrum Instrumentation GmbH に改名されました。同社は最も一般的な業界標準 (PCIe、LXI、PXIe) で 500 を超えるデジタイザおよびジェネレータ製品を作成するモジュール設計のパイオニアです。これら高性能の PC ベースのテスト&メジャーメントデザインは、電子信号の取得・生成および解析に使用されます。同社はドイツの Grosshansdorf に本社を置き、幅広い販売ネットワークを通じて世界中に製品を販売し、設計エンジニアによる優れたサポートを提供しています。Spectrum 社の詳細については、www.spectrum-instrumentation.com を参照してください。