

基礎編

まず、「質量分析とは何か？ 理解したい！」方々のために、

**質量分析とは？①：様々な分野で役立つ**

**医学・薬学・ライフサイエンス**  
 疾病診断、臨床、法医学、麻薬捜査、ドーピング、タンパク質解析、毒物検知、遺伝子・糖鎖・代謝解析、薬効・安全性・薬物動態の確認、合成反応の最適化、天然物分析、等々

**化学合成品・工業・新素材**  
 プラスチック等製品検査、金属・無機物・半導体分析、香料分析、ナノテク素材分析、添加物・不純物・触媒・合成品確認、工程等モニタリング、等々

**環境分析** 例：PM2.5, 農薬分析  
 大気・水・土壌・室内汚染物質分析、環境ホルモン分析、等々

**その他**  
 火星探査車「キュリオシティ」にも搭載  
<http://sfded.gsfc.nasa.gov/sam/sami.html>  
 年代測定、地球外生命 探索、等々  
 “はやぶさ”が持ち帰った微粒子の分析も

普段 目にする事はないが **重要** すなわち、「縁の下の方」の仕事をしている

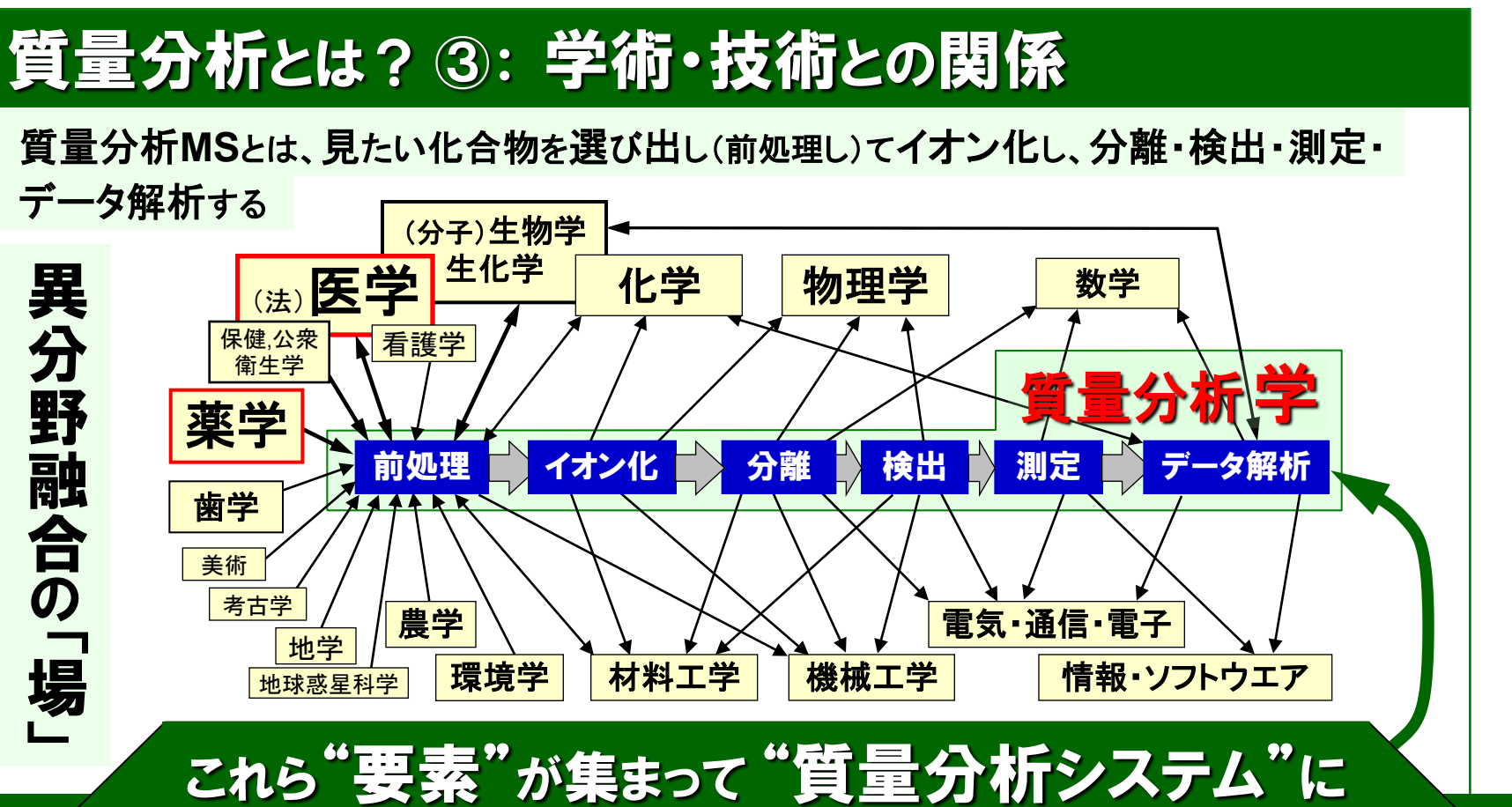
**質量分析とは？②：目に見えない分子の質量を分析する**

Q. 質量を量る？  
 A. 例: 天秤ばかり

質量分析 (Mass Spectrometry: MS) は  
 約2割: タンパク質  
 6~7割: 水

1mg (砂粒1つ) ほどの重さまで量れる

タンパク質の様な極めて小さい分子1つ1つの「重さ」を量る



「タンパク質と疾患・早期診断の関係(基本)を理解したい！」方々のために、

**ヒトの体は？**

タンパク質は極めて重要

Q. ガン等の病気になると？  
 A. 今までに無かったタンパク質が作られたり、量が増えたり減ったりする(場合が良く見受けられる)

それを量ることにより  
**病気の早期診断、新薬開発、等が行える(可能性が高い)**

例: [医学] 疾患マーカー、[薬学] 薬物動態

全ての質量分析(方法)は、下記の4つの要素技術(いわば質量分析に必要な部品 他の用途にも水平展開可能)から成り立っている

**前処理** → **イオン化** → **分離** → **検出** → **測定** → **データ解析**

**前処理とは？**

例えば、血液中には数万~10数万種類の化合物が含まれており、それら全てを一度に見る事は困難です。既に分かっている多量のものは無視し、見たいものだけ「釣り上げる」方法が効率的です。

血管を大河に例えると、前処理とは 何万匹もいる当り前の魚(雑魚)は無視(針・餌に食いつかない)、数匹しかいない珍しい魚(例: クニマス)を選び出して捕(捉)える(釣る)ことに似ています。

しかし 実際には 目には見えない世界。その微量の「魚」を見えるようにするため、超高感度の手法も 同時開発しなければなりません。→ **イオン化** へ

**血管: 血液の流れ**

見たい化合物

珍しい「魚」(例: タンパク質)のみを釣り上げるため 針とエサを特別に作る

成熟タンパク質 → 酵素消化 → タンパク質ペプチド

糖ペプチド、リン酸化ペプチド、疎水性ペプチド

タンパク質は、(アミノ酸等から比べると)巨大です。部品に分解(例: 酵素消化)して 一部のみを見れば十分な場合もあります。

分子は、必ずしもイオンになり易いとは言えません。必要な部分に、予め電気(+)、(-)を帯びさせることも、「前処理」の1つです。

**イオン化とは？**

常温で固体(液体)の試料分子に何らかのエネルギー(例: 瞬時に多量の熱)を与え、たとえ気化・ガス化できたとしても、イオン化も達成している、とは限りません。しかも、イオン化効率は 100個~10万個に1個 できる程度です。

その(特に見たいもののイオン化)効率を劇的に高めるために(レーザーでイオン化する場合)試料と混ぜる「イオン化補助剤」がマトリックスです。

**質量分析とは？④：タンパク質: 巨大分子をイオンに**

タンパク質は、水素・炭素・窒素・酸素等の原子が沢山(1,000個以上)つながった(水素の1万倍以上の大きさ)固体で、分子同士が手をつないでいる中、切れ易い部分があるため、壊さずに丸のまま(ソフトに)イオン化するのは至難のわざでした。

それを初めて可能にしたのが「ソフトレーザー脱離イオン化法」です。現在 幅広く用いられているマトリックス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)は、いわばその発展形と言えます。

「ソフトレーザー脱離法」2002年ノーベル化学賞受賞論文より

その方法は、発明から30年経った現在も改良が続けられています。→ **マトリックス液化による超高感度化(100~1万倍)** 参照

**ハードウェアは？**

前処理 → **イオン化** → **分離** → **検出** → **測定** → **データ解析**

イオン化で様々な大きさのイオンができますが、それらが一度にまとめて見たとしても 分かり難い場合が多いと言えます。

まず、大きさ(小ささ)の順に分離し、目に見えないイオンを検出し 電気信号にして 電気回路で測定 する必要があります。

**質量分析とは？⑤：イオンを作り 飛ばして測る**

イオンは極めて小さいため、天秤で量ることは無理です。1つの方法は イオン+ -にして、+と+が反発する事を利用し、引っ張る・飛ばす事を行います。

分子は 極小(極めて身軽)だから、飛行時間は あっ! という間(~1/10,000秒)。しかも、極小の現象を見るため、高精度の機械部品(ミクロン単位)と、高感度・超高速測定が可能な検出装置: 電気回路(~1/1,000,000,000秒の精度)が不可欠になります。

30年前「ソフトレーザー脱離イオン化法」発見に用いた電気回路 (Hardwareによる積算(24 bit))

レーザー光で一瞬でイオン化 → +と+が反発するため 0に向って飛ぶ → 検出器

身軽な小さいイオンが先に検出器に到達 検出器で電気信号に変換

現物もあります

イオンが検出器まで到達する時間

**ソフトウェアは？**

前処理 → **イオン化** → **分離** → **検出** → **測定** → **データ解析**

ハードウェアによって得られたデータは、いわば 横軸(イオンの大きさ)と縦軸(イオンの強さ・存在する数・量)の関係を表すのみであり、データ解析のためのソフトウェアが必須 と言えます。

特に構造(中身)まで解析したい場合は、解析したいイオンのみを選び(例: 右図のイオン250)、壊して生成した (MS/MSデータ)イオンピーク間の関係を見ても 様々な候補の中から(自動で)最適な解を見つけ出すアルゴリズム、分かり易い表示(例: 3次元表示)が求められます。

病気に限らず、「ヒト」の体のメカニズムは、未だ未知の部分が多い、と言われています。病気の早期診断等に役立つバイオマーカーは、予め予想(仮説の立案)ができない場合が多く、しかも個人によって異なる場合があるため、膨大な量の測定を(自動で)行い、その(ビッグ)データの中から、様々な統計解析手法等を用いて候補を導き出さなければなりません。

例: MassBank