

質量分析事業説明会資料

株式会社島津製作所

執行役員 分析計測事業部 副事業部長 糸井弘人

目次

I. イントロダクション

- * 質量分析の拡大..... p.3
- * 島津の質量分析発展ヒストリー..... p.5

II. 質量分析計概論

- * 仕組み・需要動向・ベンダー..... p.9
- * マススペクトル..... p.10
- * 質量分析計の構造..... p.11
- * イオン化..... p.12
- * 質量分離..... p.14

III. 島津の質量分析事業

- * 製品タイプ..... p.17
- * アプリケーションソフト..... p.18
- * 質量分析事業の成長戦略..... p.19
- * 製品ラインアップの拡充..... p.20
- * 応用分野拡大の取組み..... p.24
- * AIによるデータ処理自動化の取組み..... p.25

IV. 纏め

- * 今後の方向性..... p.26

I. イントロダクション

質量分析の拡大 (1)

「なぜ質量分析なのか」

対象とする多様な化合物を高精度かつ高効率に分析（多成分一斉分析）できる質量分析の優れた特徴が、以下の分野を中心に力を発揮、需要が拡大してきた。

✓ 生体に関する分子の分析

アミノ酸, たんぱく質, 脂質, 糖質

- 創薬
- 診断

✓ 環境中に残留する有害な微量物質の分析

ダイオキシン類, 農薬・動物医薬品, 揮発性有機化合物

✓ 材料研究

新素材の開発, 素材の高機能化 等



I. イントロダクション

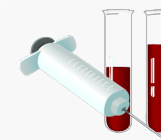
質量分析の拡大 (2)

「どう発展してきたのか」

- ✓ 20世紀初頭に無機元素の同位体分析で、質量分析が欧米で研究され始めた。
- ✓ 1950-1960年代：石化燃料・合成品また生体分子など、有機化合物の分析に質量分析が発展。
- ✓ 1970年代：クロマトグラフと結合、両者の特徴が融合し質量分析は大きく発展。
- ✓ 1980年代：コンピュータ化が進み、装置制御・データ処理能力が飛躍的に向上。

「どういう分野で拡大して行くのか」

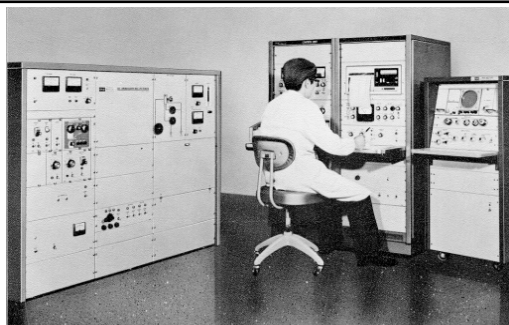
- ✓ 有害化学物質規制分野(食品・環境・禁止薬物等)
- ✓ ヘルスケア分野：バイオ医薬等医薬品の開発と疾病の検査等
- ✓ 機能性材料分野、機能性食品分野



I. イントロダクション

島津の質量分析発展ヒストリー (1)

		磁場型MS	出来事
第I期	1965年頃	質量分析の予備調査に着手	1965 朝永振一郎、ノーベル物理学賞
	1969	スウェーデンLKBと提携、『磁場型』の最初のGCMS、 LKB-9000 を日本に導入	1969 アポロ11号、月面着陸
	1971	LKB-9000 の島津での生産を開始、1号機を北海道工業試験所に納入	
	1972	GCMSデータ処理システム GCMSPAC-300 を発売	1972 日中共同声明 1973 第1次オイルショック
	1970年代後半	LKB-9000 の技術をベースに質量分析を発展、 GCMS-6020 ・ GCMSPAC-90 など次々に製品を開発	1975 ベトナム戦争終結 1976 ロッキード事件
	1978年頃	四重極型質量分析の要素技術開発をスタート	1978 日中平和条約調印



LKB-9000



GCMS-6020

I. イントロダクション

島津の質量分析発展ヒストリー (2)

(続き)

	GCMS・LCMS	MALDI-TOF MS	出来事	
第II期	1982	『 四重極型 』の最初のGCMS、 GCMS-QP1000 を発売、大きな反響を得る	1981 福井謙一氏、ノーベル化学賞	
	1987	—	1985 プラザ合意 1986 チェルノブイリ原発事故	
	1988	四重極型 LCMS-QP1000 を発売(一部技術導入)	—	1987 利根川進氏、ノーベル医学・生理学賞
	1989	—	英KRATOSを買収	1990 東西ドイツ統一
	1992	GCMS-QP5000 を発売	—	1991 湾岸戦争勃発 ソ連邦崩壊
	1994	—	KRATOSよりMALDI-TOFMS、 KOMPACT-MALDI I を発売	1995 阪神淡路大震災 地下鉄サリン事件
	1997	LCMS-QP8000 を発売	—	1999 欧州統一通貨ユーロ誕生
	2001	GCMS-QP2010 を発売	KRATOSよりMALDI-TOFMS、 AXIMA を発売	2001 米国同時多発テロ 中国WTO加盟
	2002	LCMS-2010 を発売	マトリクス支援レーザー脱離イオン化法(MALDI)の開発で田中耕一がノーベル化学賞を受賞	2003 イラク戦争
	2004	LCMS-IT-TOF を発売	—	2007 世界同時株安(サブプライム)
2007年頃	トリプル四重極型質量分析の技術開発をスタート	—	2008 南部陽一郎ら3氏、ノーベル物理学賞、下村脩氏、ノーベル化学賞	



LAMS50K



GCMS-QP1000



LCMS-QP1000

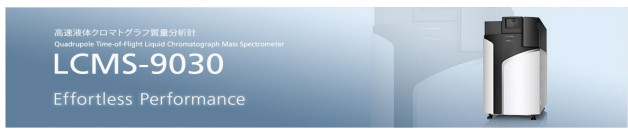


MALDI-TOF AXIMA

I. イントロダクション

島津の質量分析発展ヒストリー (3)

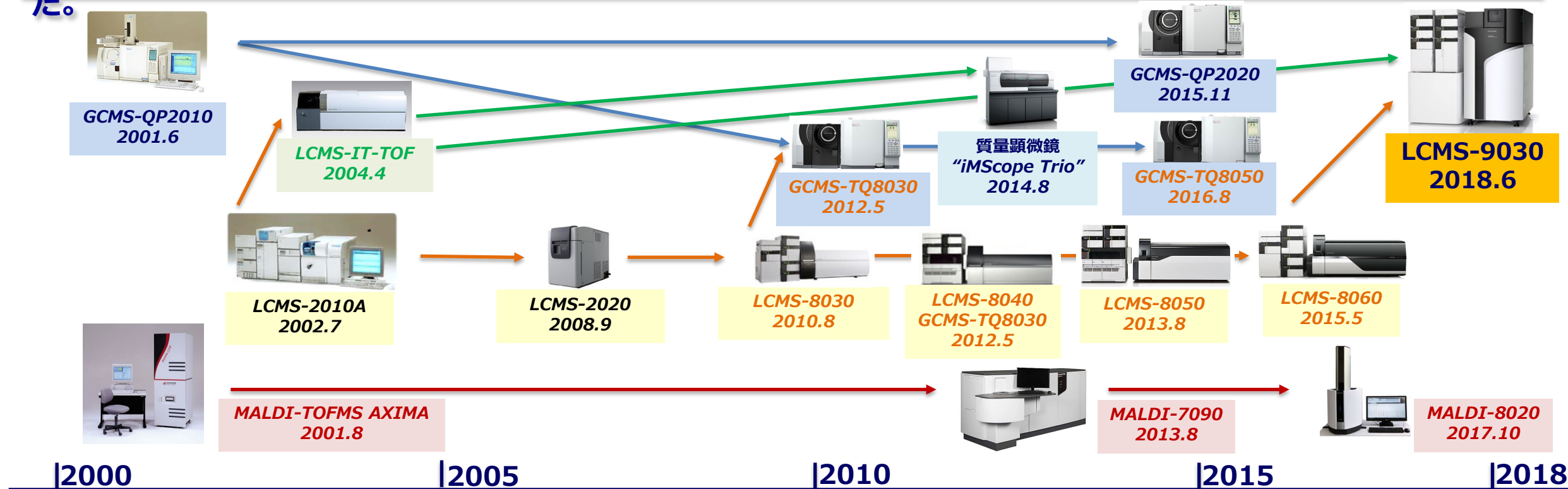
(続き)		GCMS・LCMS・ICPMS	MALDI-TOF MS	出来事
第Ⅲ期	2010	『 トリプル四重極型 』の最初のLCMS、 LCMS-8030 を発売	仏bioMérieuxにMALDI-TOF MSの供給を開始	2011 中国のGDP、世界第2位になる 東日本大震災 2012 山中伸弥氏、ノーベル医学生理学賞
	2012	トリプル四重極型 GCMS-TQ8030・LCMS-8040 を発売	—	
	2013	トリプル四重極型 LCMS-8050 を発売	MALDI-7090 (高分解)	
	2014	トリプル四重極型 GCMS-TQ8040 を発売	質量顕微鏡 iMScope を発売 (IT-TOF技術の活用)	2014 ウクライナ危機 赤崎勇ら3氏、ノーベル物理学賞 2015 米・キューバ国交回復 2016 英、EU離脱表明 2017 トランプ米大統領就任
	2015	トリプル四重極型 LCMS-8060、GCMS-QP2020 を発売	—	
	2016	ICPMS-2030 、トリプル四重極型 LCMS-8045・GCMS-TQ8050 を発売	—	
	2017	DPIMS-2020 を発売	MALDI-8020 (小型卓上型)を発売	
第Ⅳ期	2018	『 四重極飛行時間型 』の最初のLCMS、 LCMS-9030 を発売、 高分解能市場を開拓	—	
	—	



I. イントロダクション

島津の質量分析の発展ヒストリー (4)

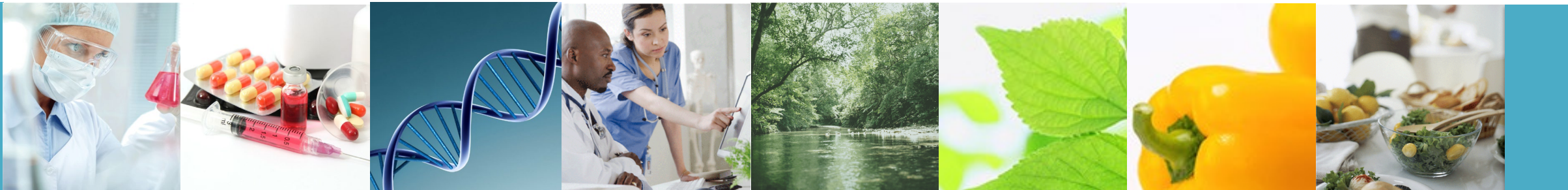
持続的な研究開発・技術導入により、最新の要素技術を絶えず蓄積。これらを統合することで、新製品をタイムリーに投入、同時にマーケットオリエンテッドなアプリケーションの提供も並行して実施、需要を開拓してきた。



ポリマー	1996.9 : 熱分解GS/MSデータベース・検索ソフト	ライフサイエンス	2017.3 : LC/MS/MSメソッドパッケージ DLアミノ酸
食品安全	2004.9 : LC/MS用農薬ライブラリ	臨床	2012.8 : 新生児代謝異常スクリーニングソフトウェア 『Neonatal Solution』
製薬	2006.10 : LCMS-IT-TOF用たんぱく解析ソフトウェア		

II. 質量分析計概論

仕組み・需要動向・ベンダー



質量分析の仕組み

1) 化合物分子を「イオン化」、2) 電氣的・磁氣的作用により質量電荷比 (m/z) に応じて種類別に「分離」、そして3) 分離されたイオンを「検出」する。
 得られるマススペクトル（横軸： m/z =種類、縦軸：検出強度=含有量）は、既知物質の同定や未知物質の構造決定を行う際の非常に有力な情報となっており、創薬、食品安全、環境、またクリニカル検査など幅広い分野での導入が拡大している。

製品タイプ・需要動向

「質量分離」方式の違いで、大きく9タイプに分類される。☞ p. 17
 高感度化・高分解能化の追求で、需要は拡大傾向にある（向こう5年間のCAGRは6-7%と予想される）。

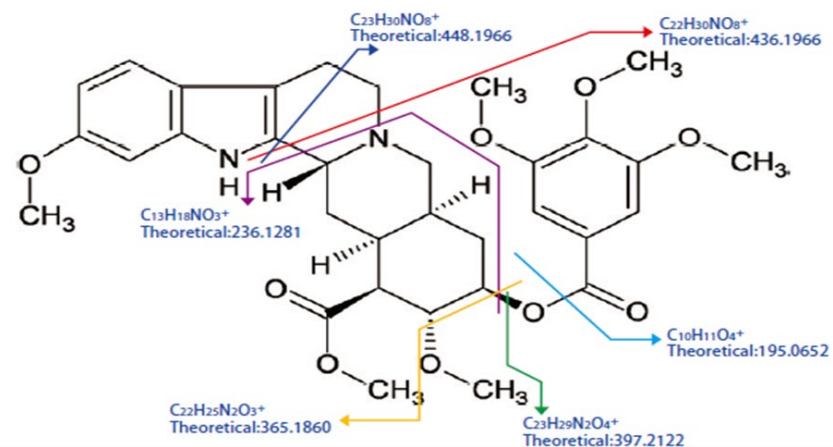
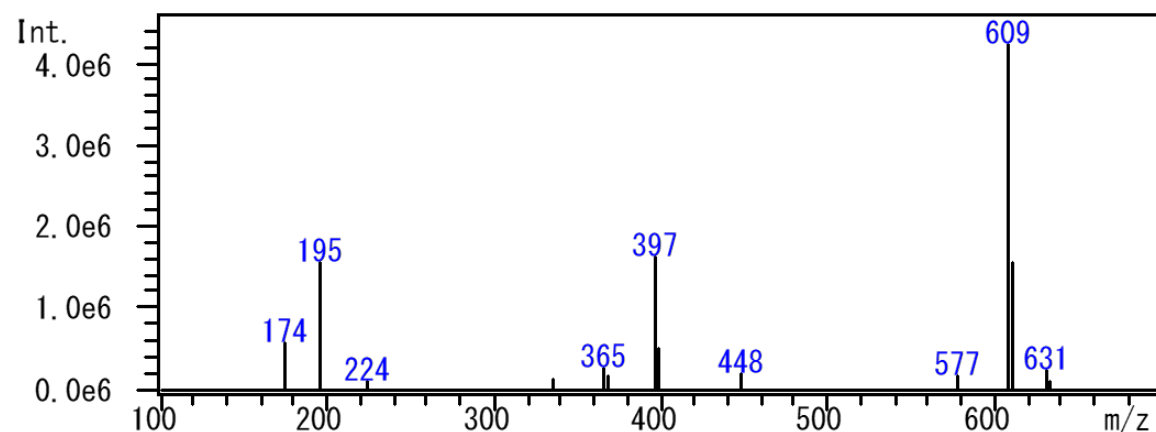
グローバルベンダー

島津のほか米4社及び独1社の6社が主要なグローバルベンダー。☞ p. 17
 高度な技術、多様なアプリケーション、またメンテナンスサービス体制などの総合力が求められる。新規参入障壁は高いと言える。

II. 質量分析計概論

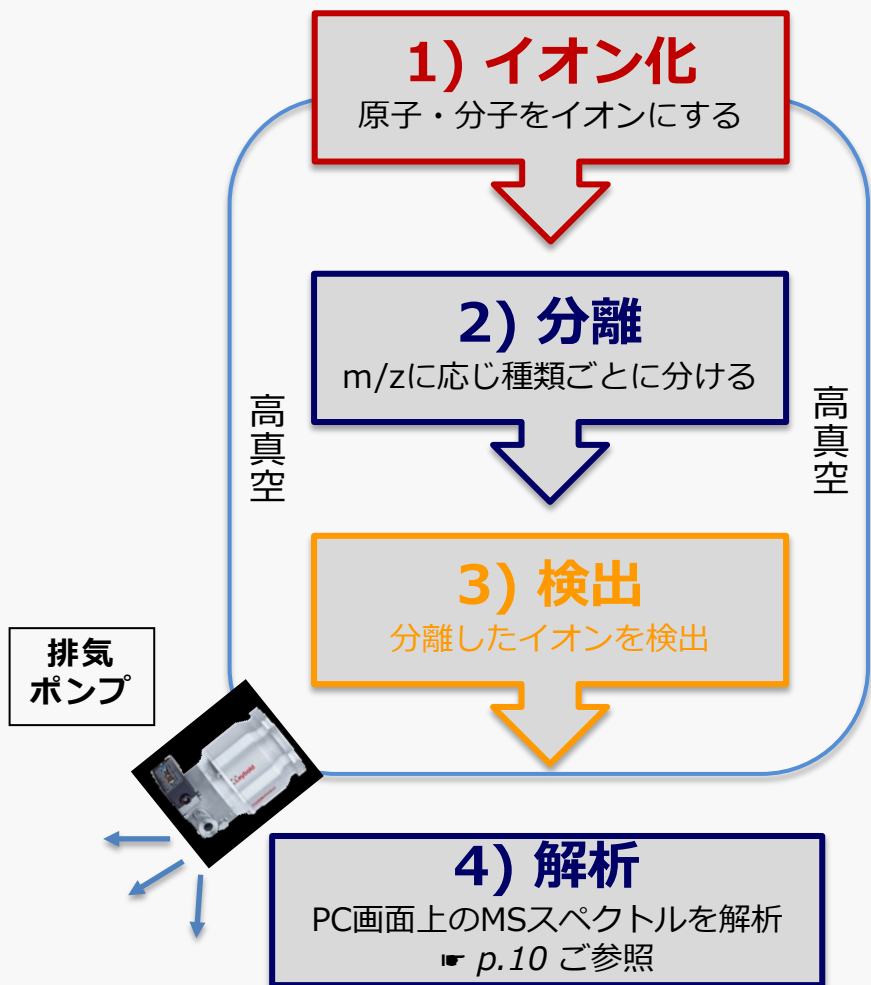
マススペクトル

マススペクトルは質量分析計で得られるデータ、図はm/ Z 609.2802のレセルピン（精神安定剤・血圧降下剤）のマススペクトルを示す。



II. 質量分析計概論

質量分析計の構造



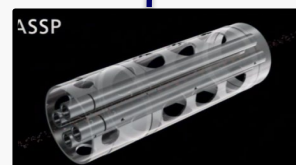
〈LCMSの構造〉

1) イオン化部

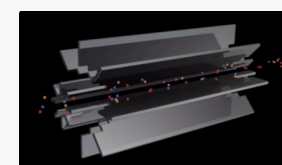


イオン導入部
HPLCで分離した試料の「イオン化」を行う

2) 分離部 : Triple Quadrupole



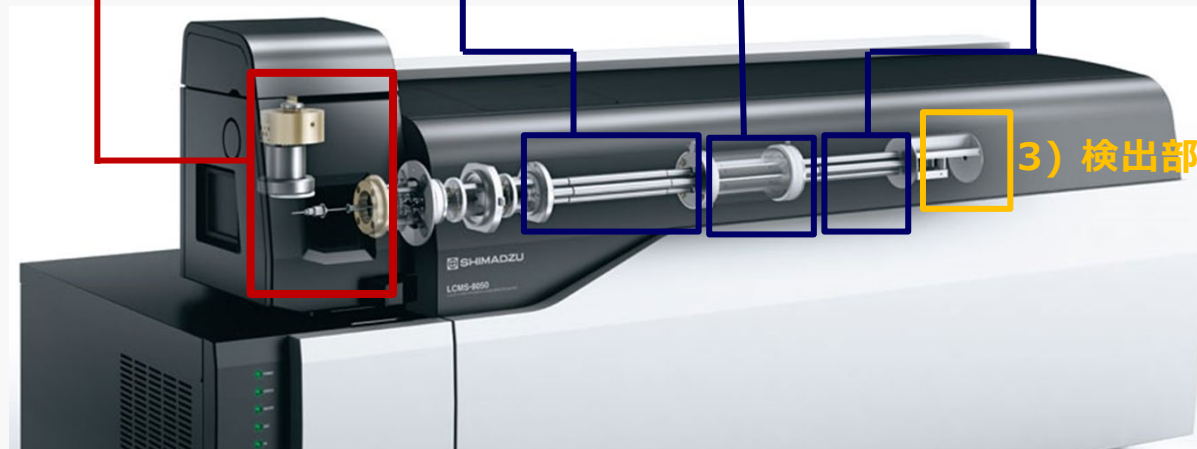
質量分析部 (1)
不要なイオンを除外し、質量数から特定のイオンを選択



コリジョンセル
選択したイオンにガス Spreーし分解



質量分析部 (2)
質量数から特定のイオンを選択



※高真空：酸素分子等の影響を排除しイオンの検出効率を高める。

イオン化 (1)

質量分析ができる化合物の種類を拡大するため、様々なイオン化法が考案・実用化されてきた。

■ 気相でイオンを作る

電子衝撃(EI) → GCMS

化学イオン化(CI) → GCMS

大気圧化学イオン化(APCI) : LCMS

大気圧光イオン化(APPI) : LCMS

生化学への
展開

化学修飾など、より高度な分析の実現へ

➤ MS/MS

➤ 高分解能

➤ 定量感度向上

■ 液相でイオンを作る (Spray法)

サーモスプレー(Thermospray)

電子スプレー(Electrospray) : LCMS

■ 固相でイオン化を作る (Desorption法)

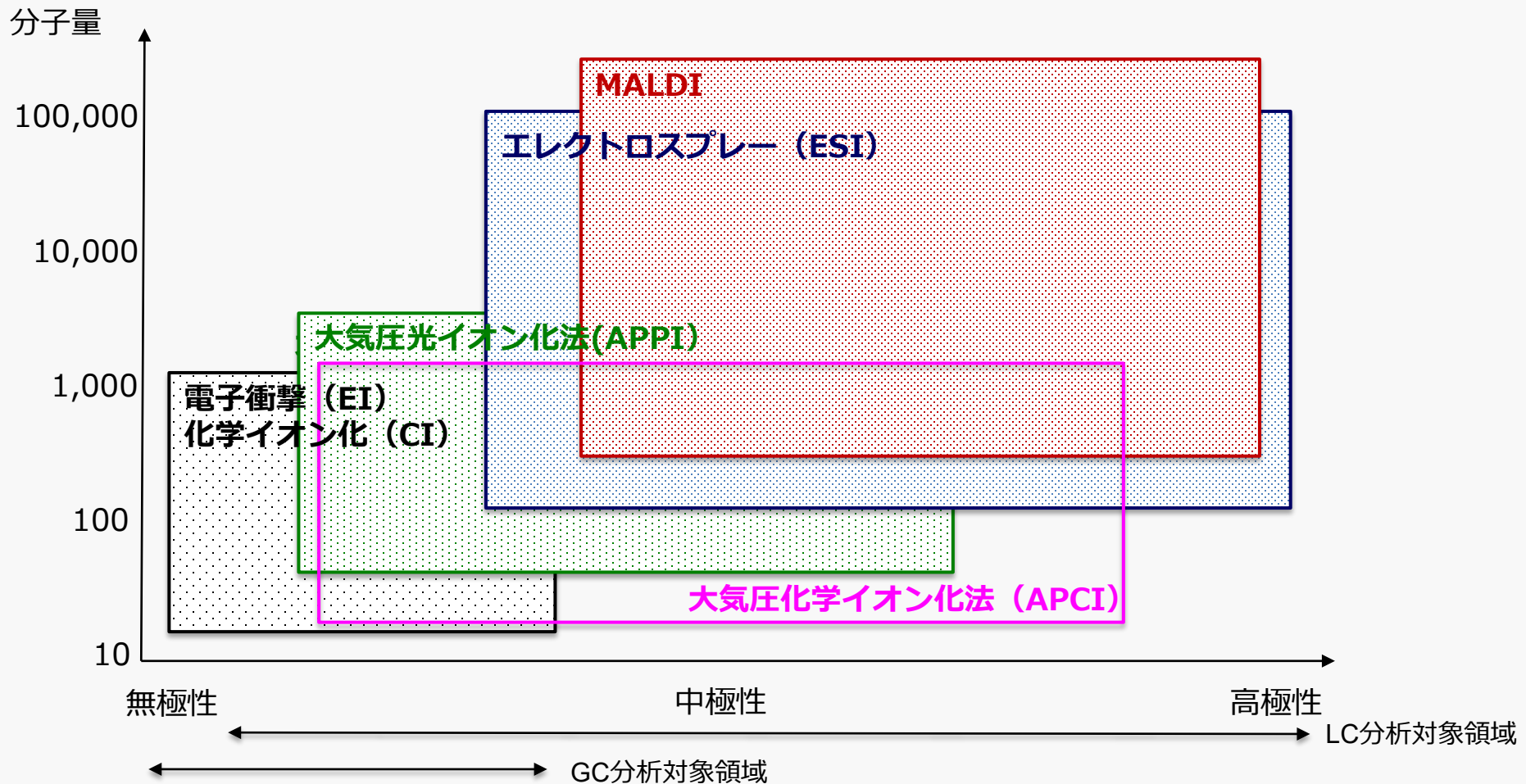
Field Desorption(FD)

Fast Atom Bombardment(SIMS/FAB)

Matrix Assisted Laser Desorption Ionization : MALDI、iMScope

イオン化 (2)

高分子化合物の分析など、質量分析の利用分野の拡大が図られてきた。



II. 質量分析計概論

質量分離 (1) : 分離法による分類

様々な分離法を実用化することで、環境・食品安全などの汎用的な分野から、高感度・高分解能が求められる先端的創薬・医療のハイエンド分野まで用途が拡大してきた。

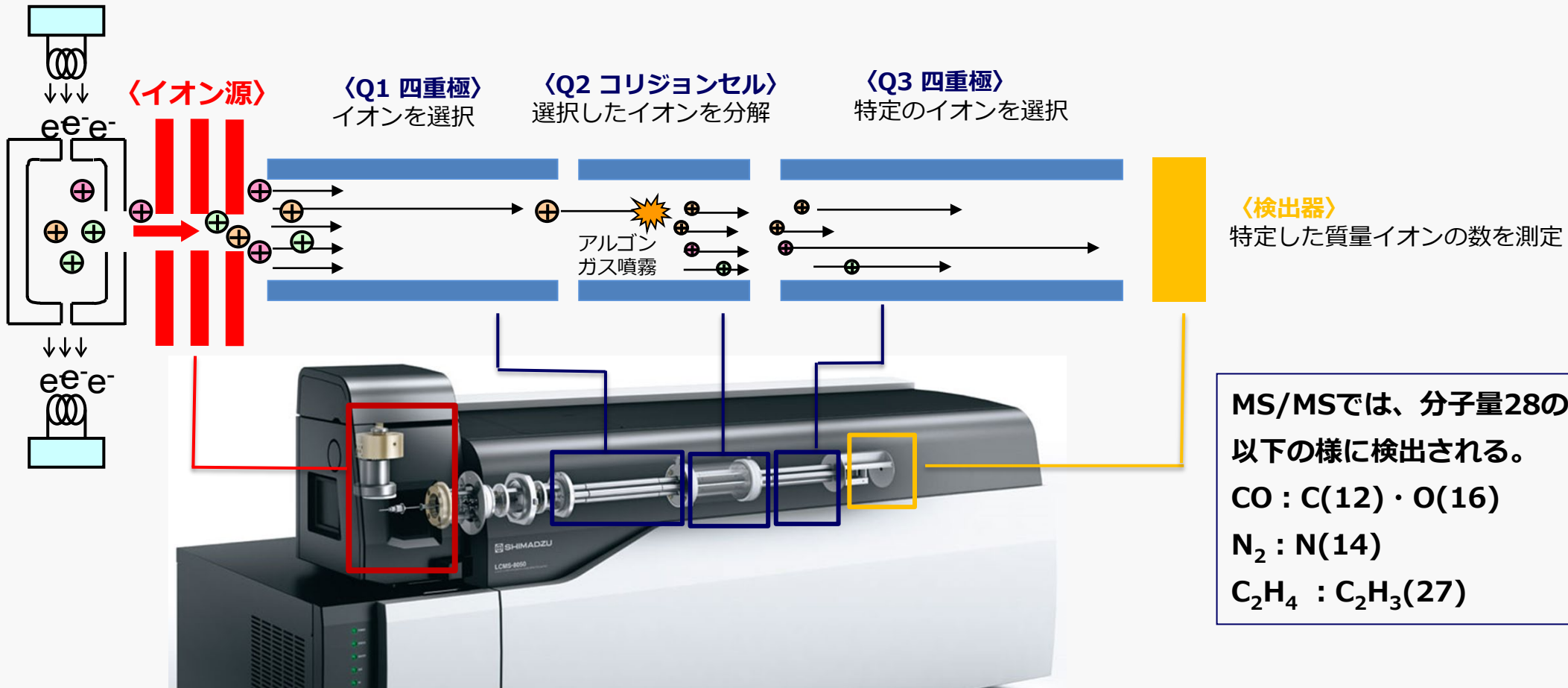
	MS	MS/MS
汎用分析	<ul style="list-style-type: none"> 〈1〉 SQ(シングル四重極)型 	<ul style="list-style-type: none"> 〈4〉 TQ(トリプル四重極)型 〈5〉 イオントラップ型
高分解分析	<ul style="list-style-type: none"> 〈2〉 TOF(飛行時間)型 〈3〉 磁場型 	<ul style="list-style-type: none"> 〈6〉 Q-TOF(トリプル四重極-飛行時間)型 〈7〉 Orbitrap(オービトラップ)型



II. 質量分析計概論

質量分離 (2) : MS/MSの仕組み

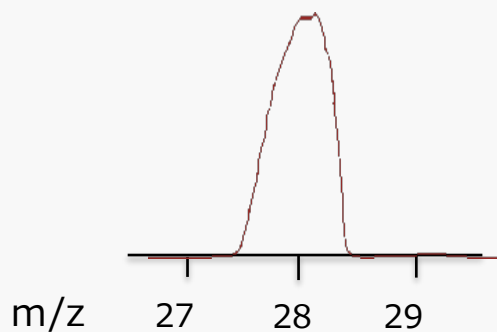
Q1で質量分離したイオンを、Q2で分解、Q3で壊れたフラグメントを分離する。分子量が同じでも壊れ方の違いで化合物が識別できる。微量の定量、分子の構造推定ができる。



MS/MSでは、分子量28のCO・N₂・C₂H₄は以下の様に検出される。

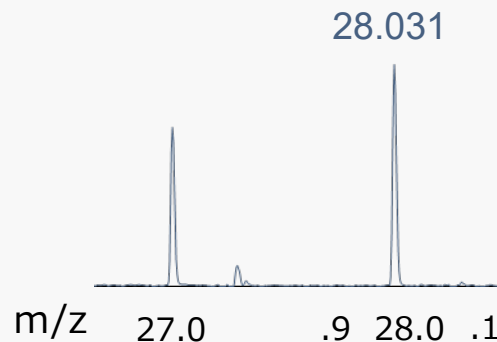
CO : C(12)・O(16)
 N₂ : N(14)
 C₂H₄ : C₂H₃(27)

質量分離 (3) : 高分解能



LCMS-8045
(トリプル四重極型 LC/MS)

高分解
分析



LCMS-9030
(Q-TOF LC/MS)

「四重極」型等の質量分析計では、例えば $\text{CO} \cdot \text{N}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4$ の分子量28の整数情報は得られるが、これらのどれかを正確に特定することはできない。☞ p.15

「四重極」型は、既知の試料の定量分析に最適である。

「TOF (飛行時間)」型等の高分解機能を有する質量分析計では、1/1000オーダーの分子量を分析する能力を有している。たとえば、 $\text{CO}=27.9949 \cdot \text{N}_2=28.0062 \cdot \text{C}_2\text{H}_4=28.0312$ の分子量データと比較することで、 C_2H_4 と特定できる。

特にMS/MSと融合された「Q-TOF」型は、精密な定性分析・構造解析のほか、微量の定量が可能である。

Ⅲ. 島津の質量分析事業

製品タイプ：島津の参入機種

2017年推定市場規模は\$5.4 bil. (約5,900億円)。島津は豊富なラインアップで幅広い需要を取り込む。

※青太字：島津が手掛けるタイプ	機種	主要ベンダー	主要分野
四重極(Quadrupole) LCMS	Triple Quadrupole LCMS Single Quadrupole LCMS	島津 , DHR, A, WAT, TMO	製薬, CRO, 大学, 病院, バイオ
飛行時間型(Time of Flight) LCMS	Q-TOF, LC-TOF	島津 , WAT, DHR, BRKR, A	CRO, 製薬, バイオ, 大学, 食品
トラップ(Trap) LCMS	Orbitrap, Ion Trap LCMS FT-ICR	TMO, BRKR	バイオ, 大学, CRO, 製薬
GCMS	Single Quadrupole GCMS Triple Quadrupole GCMS Ion Trap GCMS, TOF GCMS	島津 , A, TMO, PKI, BRKR	環境, 政府機関, 食品, 大学, 石油化学・一般化学
MALDI-TOF	MALDI-TOF, MALDI-TOF/TOF, MALDI-Q-TOF	島津(KRATOS) , BRKR, DHR	バイオ, 病院, 大学, CRO
Magnetic Sector	Isotope Ratio, Double Focusing	TMO, 日本電子	大学, 環境, 政府機関
ICP-MS	Single Quad ICP-MS Triple Quad ICP-MS	島津 , A, TMO, 日立	電子・半導体, 環境, 政府機関
Leak Detector	—	島津 , IFCN, PFV, A	電子・半導体, 環境, 一般化学
その他	IMS, SIMS, Portable 等	—	—
Total	—	—	—

TMO : Thermo Fisher Scientific, Inc., DHR : Danaher Corporation, A : Agilent Technologies, Inc., WAT : Waters Corporation, PKI : PerkinElmer, Inc., BRKR : Bruker Corporation
IFCN : INFICON Holding AG, PFV : Pfeiffer Vacuum GmbH

Ⅲ. 島津の質量分析事業

アプリケーションソフト

豊富なアプリケーションソフト・データベースを提供、ユーザーの利便性と質量分析計の付加価値向上を追求。

<p>* 食品</p> 	<p>「GC/MS 食品中残留農薬分析用メソッドパッケージVer.2」</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ 残留農薬Ver.3」</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ アミノグリコシド 抗生物質」</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ マイコトキシン」</p> 
<p>* 環境</p> 	<p>「Smart Environmental Database」</p> 	<p>「フタル酸エステルスクリーニングシステム」 ※RoHS(II)指令対応</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ 水質農薬分析」</p> 	<p>「多検体定量支援ソフトウェア LabSolutions Insight」</p> 
<p>* 臨床研究</p> 	<p>「Neonatal Solution Ver.2.30(新生児代謝異常スクリーニング)」</p> 			
<p>* 医薬 * ライフサイエンス</p> 	<p>「Smart Metabolites Database」</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ 一次代謝物Ver.2」</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ 脂質メディエータ Ver.2」</p> 	<p>「LC/MS/MSメソッドパッケージ 細胞培養 プロファイリング」</p> 
<p>* 薬毒物</p> 	<p>「GC/MS法薬毒物データベース Quick-DB GC/MS/MS 薬毒物データベース」</p> 	<p>「LC/MS/MS薬毒物迅速スクリーニングシステムVer.2」</p> 	<p>「LC/MS/MS薬毒物データベース」</p> 	

Ⅲ. 島津の質量分析事業

質量分析事業の成長戦略

単位：億円	2020.3期 中計目標	2017.3期	2020.3期 vs 2017.3期		
			増加額	増加率	CAGR
計測機器	2,530	2,092	438	20.9%	6.5%
内質量分析計(MS)	450	339	111	32.9%	9.9%

【中期経営計画：質量分析事業の成長戦略】

- 1) 高分解能MSや迅速スクリーニング用MS等、製品ラインアップの拡充
- 2) AIやICTを用いた高度なデータ処理・解析によるエキスパートシステムの開発
- 3) MSの応用分野拡大による事業拡大（分子診断、細胞関連など）

Launched the first Q-TOF at Jun, 2018!!

Mass

Accuracy

Sensitivity

Speed

製品ラインアップの拡充 (2) : LCMS-9030 Q-TOF

1) 高分解能

信頼性の高い化合物同定を実現 : 分解能 > 30,000 FWHM at m/z 1,972

2) 高精度

高い質量精度を実現 : 質量制度 < 1ppm at m/z 622.5662

3) 高安定性

温度変化のある環境下での長時間連続運転に於いても高い質量精度を維持 : 6°Cの温度変化環境下での24時間連続運転でも質量精度1ppm維持

4) 高操作性

シンプルな操作性 : LC、GC、四重極LCMS で実績、定評のあるソフトウェア「LabSolutions LCMS」を使用



Q-TOF 需要開拓分野

バイオ医薬品	バイオ医薬品特性解析、不純物同定等
一般構造解析	医薬品・化学合成物質の不純物構造解析等
食の安全・環境・法医学	未知の化合物のスクリーニング等
オミックス	バイオマーカー探索等

Effortless Performance

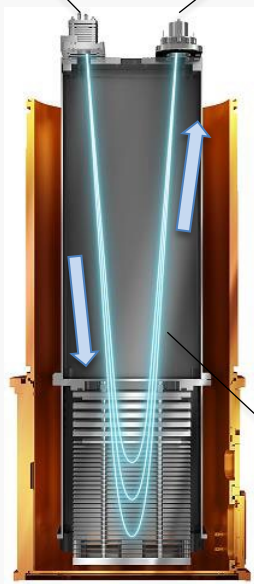


Quadrupole Time-of-Flight
Liquid Chromatograph Mass Spectrometer
LCMS-9030
Greater Accuracy
Better Sensitivity
Higher Resolution

Effortless Performance

— 高分解能・高質量精度・高感度の実現 —

加速器 検出器



TOF : Time Of Flight 飛行時間型

イオンは一定距離を検出器に向かって飛行、 m/z の小さいものから順に検出器に到達。イオンが検出器に到達するまでの時間を測定し高精度な m/z が得られる

イオンビーム

〈 Q-TOF内部構造 (リフレクトロン) 〉

コリジョンセル

加熱型ESI



UFgrating™ (特許)

高感度、高分解能を実現する
高強度微細格子電極

ファンネルMCP

検出器に到達したイオンをロスなく検出

ハイスピードデジタイザ

最大100 Hzでの高速データ取得

高精度温度コントロールシステム(特許)

安定した質量精度を長期間維持

iRefTOF™ (特許)

電位分布を最適化した理想リフレクトロン。高分解能、高感度を実現

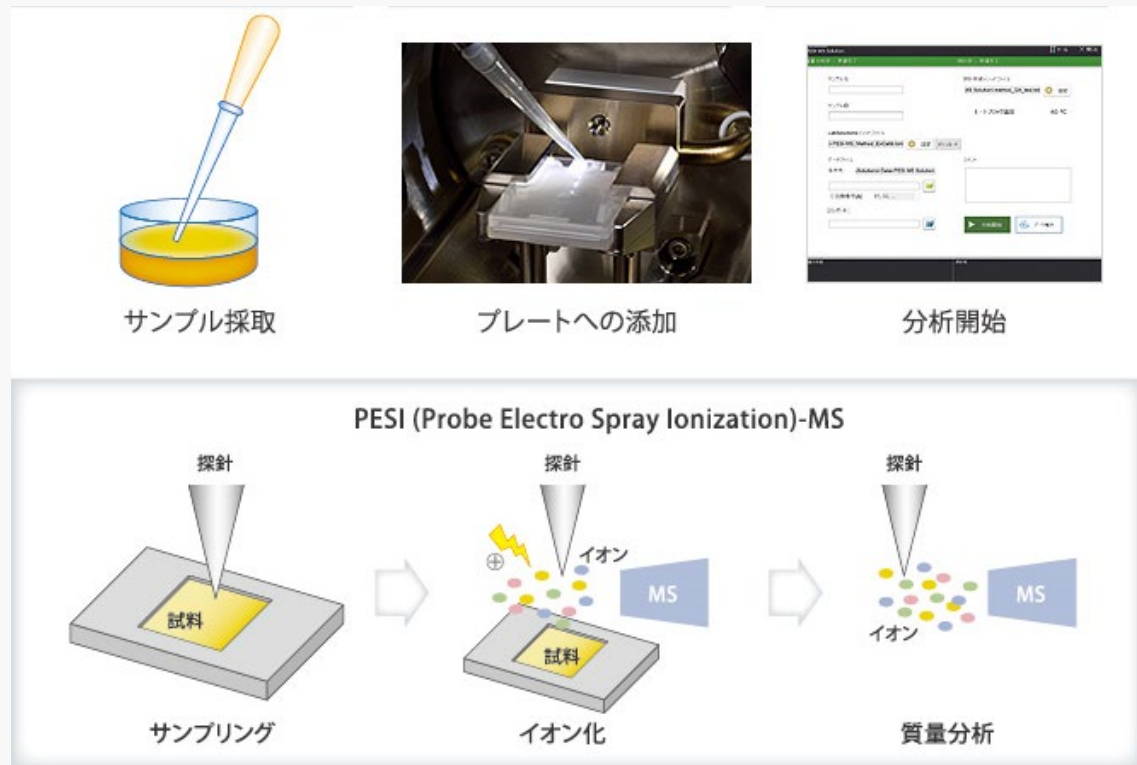
Ⅲ. 島津の質量分析事業

製品ラインアップの拡充 (4): DPiMS-2020

2017年9月に探針による試料の直接イオン化で煩雑な前処理を不要にした「DPiMS-2020」を発売。迅速な分析が求められる救急医療や法医学などの分野に展開。将来的には、がんなどの手術での使用(摘出部位の判定支援など)を目指す。質量分析の新たなアプリケーションの確立を図る。



〈探針エレクトロスプレーイオン化質量分析計「DPiMS-2020」〉



Ⅲ. 島津の質量分析事業

応用分野拡大の取り組み

【IVD（体外診断）分野での質量分析の導入】

IVD In Vitro Diagnostics : 血液・尿便・唾液などの検査（低侵襲なリキッドバイオプシー）による病気の診断

なぜ質量分析が

- 1) 従来法に比べて偽陽性・偽陰性の割合が低い（関連分子を直接計測）
- 2) 多項目の同時検査が可能（対象分子を複数同時に計測）
- 3) 運用コストが低い（特殊な反応試薬を用いない）

- ☞ 麻薬検査・法中毒検査、またスポーツドーピングでは早くから質量分析が用いられている
- ☞ 運用コストは低いものの初期投資が高額、また操作・解析にスキルが必要などの課題がある

質量分析が既に導入されている検査

- 1) 新生児先天性代謝異常（NBS: New Born Screening）：特定分析として保険適用
- 2) 治療薬物：薬物血中濃度測定による投薬管理として保険適用
- 3) 微生物検査：感染症原因細菌検査として保険適用
- 4) 内分泌物質テスト（ビタミンD・カテコールアミン）：LCMSが検査法として期待される

Ⅲ. 島津の質量分析事業

AIによるデータ処理自動化の取組み

下記のMSクロマトグラムは「LC/MS/MSメソッドパッケージ 短鎖脂肪酸」を用い関連の21成分を分析したものの。多成分一斉分析の特長を活かし、このようなメタボロミクス(生体代謝物の網羅的解析)の分野でも質量分析の導入が進んでいる。

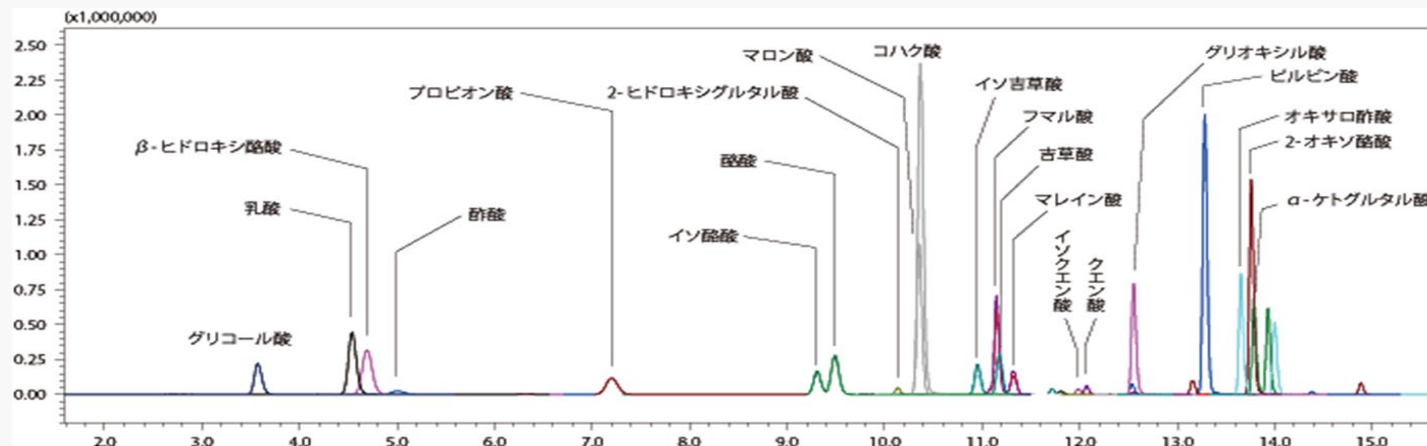


一方で装置の高性能化により、取得できるデータ量が膨大になってきており、自動化による時間短縮や、経験・熟練を必要としない解析機能が求められている。



AIの一つであるディープラーニングを活用し「自動ピークピッキング(ピークの幅や高さを読み取ること)」を富士通(株)と共同開発中。経験・熟練に依存しない高精度かつ高速なデータ解析ソフトの実現を目指す。

〈短鎖脂肪酸の質量分析データ〉



IV. 島津の質量分析事業 纏め

【今後の方向性】

1) 高感度・高分解能への不断の追求

⇒新規医薬品開発などのハイエンドニーズに応える

2) 装置の小型化、操作の簡易・省力化、AIによるデータ解析自動化の推進

⇒医療検査、品質管理などルーチン用途の拡大を推進

⇒スマートセルインダストリー（細胞生成物の産業利用）への展開

3) 豊富な質量分析アプリケーションの構築

⇒イノベーションセンターを中心に世界の需要に合致した共同開発の推進

4) 最先端ヘルスケア技術の開発

⇒ヘルスケアR&Dセンターを立ち上げ（2019.1竣工予定）

世界の研究者との共同研究を推進





本説明資料に記載の将来の業績に関する内容は、経済情勢・為替・テクノロジーなど様々な外部変動要素により、事前見通しと大きく異なる結果となることがあります。