

博士論文

超高速投影方式質量分析イメージングを実現する
『イオンカメラ』の開発とその事業化

2021年 9月

光産業創成大学院大学

光産業創成研究科

平尾 健



要旨

超高速投影方式質量分析イメージングを実現する『イオンカメラ』の開発とその事業化

本論文は、質量分析イメージング (MSI: mass spectrometry imaging) において高空間分解能と超高速を実現するための新規検出器『イオンカメラ』の開発と事業化について研究した成果をまとめたものである。

質量分析は、気相イオンの質量、電荷、構造、および物理化学的な特徴を取得する分析であり、物質の成分の原子や分子 (分析種) を気相イオンにして高精度かつ高感度に同定する。残留農薬検査、新生児の先天性代謝異常等検査、科学捜査などの多くの分野で利用され、年間 4000 億円以上の市場規模、年平均 7%前後の高い成長率を有している。

MSI は分析種の空間分布を質量分析で可視化する技術である。その用途は学術研究に加えて、法医学、工業材料、食品など幅広い。MSI はレーザーなどの脱離イオン化ビームによりサンプル上をラスタ走査し、取得される膨大なデータを処理して質量イメージを画像化する。その原理から MSI では高空間分解能と超高速を同時に達成することが困難であり、このことが現在の市販 MSI 装置の本質的課題になっていると考えられる。

この課題に対して、筆者の派遣元企業には質量分析と親和性の高い保有技術があり、それらを活用した検出器に関する取り組みによって高空間分解能と超高速を同時に達成する MSI を実現できる可能性がある。すなわち、MSI の本質的課題を克服できると期待される。

そこで本研究では次の 2 つの目的を設定した。①高空間分解能と超高速を同時に達成する MSI 用検出器の開発を行う。検出器を搭載した MSI 装置の空間分解能は 5 μm 以下、測定所要時間は 10 \times 10 mm の測定エリアで 10 時間以下になることを目標とする。②開発した MSI 用検出器の用途を明確にして事業計画を立案する。

MSI 用検出器の開発にあたり、空間分解能と測定時間のトレードオフを克服する投影方式飛行時間型 (TOF: time of flight) MSI に着目した。投影方式 TOF-MSI は、レーザービーム照射箇所が発生したイオンの分布形状 (イオン像) を保ったまま検出器に拡大投影して質量イメージを得る。ビーム照射径によって空間分解能が制限されないため、高空間分解能が求められる用途への利用や測定時間短縮が期待される。先行研究では、トップハットレーザービームやイオン像の質量分解能を向上する技術などが開発されている。検出器はイオンの飛行時間と位置情報を計測する必要があり、ディレイライン検出器、ピクセル検出器、蛍光面と高速カメラを組み合わせた検出器などが研究されている。それらは毎回の脱離イベントで同時に生成し飛行時間で分離された複数の分析種のイオン像をマルチフレーム撮像できるが、実用的な感度を達成する場合に高空間分解能と超高速を同時に実現できないことが見出された。そこで、イメージングの対象成分が限定されている用途 (ターゲット分析) を想定した検出器のコンセプトを導出した。新規検出器では 1 回の脱離イベントで対象にする分析種を限定し、その質量イメージのみを高感度撮像して測定時間短縮とユーザビリティ向上を図っており、これを『イオンカメラ』と名付けた。構成要素としてマイクロチャンネルプレート、残光の短い蛍光面、ゲート機能付きイメージインテンシファイア、民生用 CMOS カメラを選定した。この構成は質量イメージ取得の高感度化、最小 3 ns の撮像時間窓の設定、TOF スペクトル計測を可能にする。

以上の検討を踏まえて、ターゲット分析を想定した複数の質量窓を可視化するイオンカメラと、その評価用の投影方式 TOF-MSI 装置を構築した。トップハットレーザシステムと、質量が離れた 2 つの質量窓内の質量分解能をレーザ照射イベント毎に交互に向上できる高圧電源ユニットを、先行研究に基づいて製作し、イオンカメラ評価用装置に組み込んだ。2 種類の色素の分布を電子顕微鏡用グリッドでパターン化したサンプルの測定によりイオンカメラを動作検証した。700×700 μm の範囲を 10 Hz でレーザ照射し、毎回の脱離イベントで生成するイオンから 2 種類の色素の片方のみを交互に TOF の時間窓で選択してイオンカメラで撮像した。合計 200 ショットのレーザ照射結果をフレーム積算し、各色素について格子模様の画像が狭い質量窓に対して得られた。これにより、イオンカメラを用いて 2 つの質量窓での質量イメージが 20 s で取得できることを示した。高速カメラを用いたマルチマスイメージングよりもイオンカメラは短時間で MSI 測定を実施できる可能性がある。高感度や高スループットが要求されるターゲット分析において、イオンカメラを用いた投影方式 TOF-MSI はきわめて有望である。

イオンカメラのビジネスを創出・拡大するために必要な事業計画を立案した。市場動向調査によりイオンカメラの想定市場である MALDI-TOF 装置市場は今後の成長が期待されることがわかった。インタビュー調査結果の内容分析から、各種顕微鏡手法による観察結果との比較が可能な空間分解能を有する投影方式 TOF-MSI は、工業分野などのターゲット分析において一般的な手法になり得ることが見いだされた。SWOT 分析、クロス SWOT 分析、ビジネスモデルキャンパス、および、アンソフの成長マトリックスを用いて戦略を検討し、検出器ビジネスにおけるステイクホルダを糾合したコミュニティ形成による多角化戦略を構築した。イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置の理論上の測定時間は最新の市販 MALDI-TOF 装置の約 1/100 と推定され、イオンカメラ事業は十分な競争優位性を持つことを確認した。

本研究は、空間分解能と測定時間のトレードオフを克服する投影方式 TOF-MSI の用途としてターゲット分析を想定し、高空間分解能と超高速を同時かつ実用的な感度にて達成できる投影方式 TOF-MSI 用検出器を初めて実現した。イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置は、空間分解能が 2 μm、測定所要時間が 10×10 mm の測定エリアに換算した場合の推定値で 68 分を同時に達成し、当初の目標値を上回る成果が得られた。この成果は MSI の工業分野における高分子材料の品質評価などへの適用性を高めるものである。また、工業分野での品質評価などを用途とするイオンカメラ事業に向けて、派遣元企業のシナジを高めて多角化のリスクを低減する戦略に基づいた事業計画を立案した。光応用製品の質量分析に関連した活用が促進され、最終的に光産業創成がもたらされると期待できる。

Abstract

Development and commercialization of ION CAMERA realizing ultrafast microscope-mode mass spectrometry imaging

This thesis summarizes the author's work on the development and commercialization of a novel ion detector called "ION CAMERA" that realizes ultrafast high-spatial-resolution mass spectrometry imaging (MSI).

Mass spectrometry is analysis for determining the masses, charges, structures, and physicochemical properties of gas phase ions, and for identifying ionized analytes, i.e. constitutional atoms and molecules of matters, with high accuracy and sensitivity. Mass spectrometry is widely used in many fields such as pesticide residue testing, neonatal mass-screening, and forensic inspection, and has a gross market size of over 400 billion yen per year and a high growth rate of around 7% per year on average.

MSI is a technology that visualizes the spatial distributions of analytes by mass spectrometry. MSI has a wide range of applications, including forensics, industrial materials, and foods, in addition to academic research. MSI visualizes mass images by raster-scanning on a sample with a desorption-ionizing beam, such as a beam of pulsed laser light, and processing the enormous amount of acquired data. Due to the operating principle of MSI, it is difficult to achieve high spatial resolution and high speed simultaneously. This issue is considered to determine an intrinsic limit in current commercial MSI apparatuses.

The author belongs to a company X that possesses technologies highly compatible with mass spectrometry, which can be applied to solve this issue. By utilizing these technologies to work on detectors and related technologies, it may be possible to realize MSI that achieves high spatial resolution and ultra-high speed simultaneously; that is, the abovementioned intrinsic limit of MSI is expected to be overcome.

Accordingly, the following two objectives were set in this PhD research: (1) Developing a detector for MSI that achieves high spatial resolution and ultra-high speed simultaneously. The target specifications of an MSI apparatus equipped with such a detector are a spatial resolution of 5 μm or better and a measurement time of 10 hours or less in a measurement area of 10 \times 10 mm. (2) Clarifying practical applications and formulating a business plan for the developed detector by examining how it might be used in practical applications.

In developing the detector, the main focus was microscope-mode time-of-flight (TOF) MSI that can overcome the trade-off between spatial resolution and measurement time mentioned above. The microscope-mode TOF-MSI acquires mass images by magnifying and projecting spatially distributed ions (ion images) generated at the location on the sample irradiated with the laser beam. Hence, the spatial resolution is not limited by the irradiation diameter. In this respect, the microscope-mode TOF-MSI is expected to be utilized in applications requiring high spatial resolution

and/or short measurement time. In previous studies, related technologies such as methods for producing top-hat laser beams and improving mass resolution for ion images have been developed. The detector needs to measure not only the flight times but also the positions of ions. To this end, delay line detectors, pixel detectors, a detector that combines a phosphor screen and a high-speed camera, etc. have been studied. Although these detectors are capable of multi-frame imaging of multiple analytes that are ionized at the same time in each desorption event and separated by flight times, it was found that they cannot realize ultrafast high-spatial-resolution MSI in the case where sensitivity needs to be improved to a practical level. In consideration of this finding, the concept of a novel detector was derived by assuming a so-called "targeted" analysis as the application of the detector. Targeted analysis is a type of analysis in which a limited number of known compounds are subjected to MSI. With this novel detector, which was named "ION CAMERA", the targeted analytes in each desorption event are limited, and only their mass images will be captured with high sensitivity to achieve a shortened measurement time and improved usability. From research on the system design, the required technical components of ION CAMERA were determined to be microchannel plates, a phosphor screen with fast decay, an image intensifier with a gating function, and a consumer CMOS camera. This configuration allows enhanced sensitivity for acquiring mass images, a minimum time window of 3 ns for image-capturing, and measurement of TOF spectra.

Based on these requirements, a prototype ION CAMERA that visualizes multiple mass windows for the targeted analyses and a microscope-mode TOF-MSI apparatus for evaluating the prototype were built. A high-voltage power supply unit that can alternately improve the mass resolution achieved within two mass windows located at different masses for each laser irradiation event and a top-hat laser system were made based on previous studies and were incorporated into the TOF-MSI apparatus. The operation of ION CAMERA was verified by measuring a sample in which the distributions of two types of dyes were patterned with a grid for a scanning electron microscope. A $700\ \mu\text{m} \times 700\ \mu\text{m}$ region was irradiated with the laser at 10 Hz, and only one of the two dyes was alternately selected by the TOF time window from the ions generated at each desorption event and imaged with ION CAMERA. By frame-integrating the results from a total of 200 laser shots, a grid-pattern image for each dye was obtained for the each narrow mass window. It was demonstrated that mass images of the two mass windows could be obtained in 20 s using ION CAMERA. In the microscope-mode TOF-MSI, ION CAMERA is potentially capable of performing measurements in a shorter time than multi-mass imaging using an ultra-high-speed camera. The microscope-mode TOF-MSI using ION CAMERA is extremely promising for targeted analyses that require high sensitivity and high throughput.

A business plan that was needed to create and expand the business of ION CAMERA was formulated. A market trend survey revealed that the market for MALDI-TOF apparatuses, which were assumed to be equipped with ION CAMERA, is expected to grow in the future. By analyzing the results of an interview survey, it was found that a microscope-mode TOF-MSI apparatus having a spatial resolution that enables comparisons with the observation results obtained by various types of

microscopes can become a general method of targeted analyses in industrial fields, etc. Strategies were examined using SWOT analysis and cross SWOT analysis, business model canvas, and Ansoff's growth matrix. A diversification strategy to be effected by the formation of a community that integrates stakeholders in the detector business was formulated. From the theoretically estimated measurement time of a microscope-mode TOF-MSI apparatus equipped with ION CAMERA, which is approximately 1/100 of that of a state-of-the-art MSI commercial product, a sufficient competitive advantage of the ION CAMERA business was confirmed.

From these studies, a detector for microscope-mode TOF-MSI that can simultaneously achieve high spatial resolution and ultra-high speed at practical levels of sensitivity was realized for the first time. This was accomplished by assuming targeted analyses as applications of the microscope-mode TOF-MSI to overcome the trade-off between spatial resolution and measurement speed. The achieved performance metrics of the microscope-mode TOF-MSI apparatus equipped with ION CAMERA were a spatial resolution of 2 μm and an estimated measurement time, when converted to a measurement area of 10 mm \times 10 mm, of 68 minutes, exceeding the values initially aimed at. This achievement enhances the applicability of MSI to industrial fields such as quality evaluation of polymer material products. In addition, a business plan based on a strategy for increasing synergies and reducing the risk of diversification for the company X was formulated in order to develop the business of ION CAMERA in industrial fields, including quality evaluation and so on. It is expected that the uses related to mass spectrometry of optical products will be promoted, and eventually new photonics industries will be created.

目次

第1章 序論.....	1
1.1 質量分析とは.....	1
1.2 質量分析イメージングとは.....	3
1.2.1 質量分析イメージングの概要.....	3
1.2.2 MALDI.....	5
1.2.3 SALDI と LDI.....	6
1.2.4 SIMS.....	8
1.2.5 DESI.....	9
1.2.6 分析部.....	9
1.2.7 実際の MSI 利用.....	12
1.2.8 市販装置による MSI の技術的課題.....	14
1.3 本研究の目的.....	15
1.4 本研究の構成.....	17
第1章の参考文献.....	18
第2章 高空間分解能と超高速を同時に実現する投影方式 MSI 用検出器開発コンセプトの導出.....	21
2.1 はじめに.....	21
2.2 投影方式 TOF-MSI の概要.....	21
2.3 レーザ光学系.....	22
2.4 イオン像の質量分解能向上.....	23
2.5 投影方式 TOF-MSI 用検出器.....	25
2.5.1 ディレイライン検出器.....	25
2.5.2 ピクセル検出器.....	26
2.5.3 蛍光面を用いた検出器.....	27
2.5.4 各投影方式 TOF-MSI 用検出器の比較.....	28
2.6 高空間分解能と超高速を同時に実現する投影方式 MSI 用検出器の開発コンセプト.....	29
2.7 イオンカメラ実現に向けた技術の選定.....	31
2.8 2章のまとめ.....	34
第2章の参考文献.....	35
3章 超高速投影方式 MSI を実現する『イオンカメラ』の開発.....	37
3.1 はじめに.....	37
3.2 装置全体構成.....	39
3.3 トップハットレーザシステムの製作.....	40
3.4 イオンカメラの製作.....	42
3.5 高圧電源ユニットの製作.....	45
3.6 サンプル作製.....	48

3.7	測定方法.....	48
3.8	結果と考察.....	51
3.9	3章のまとめ.....	57
	第3章の参考文献.....	59
第4章	超高速投影方式MSIを実現する『イオンカメラ』の事業化.....	60
4.1	はじめに.....	60
4.2	事業化に向けた研究.....	60
4.2.1	背景および目的.....	60
4.2.2	研究方法.....	61
4.3	調査結果および分析.....	62
4.3.1	市場動向分析.....	62
4.3.2	インタビュー調査に関する内容分析.....	63
4.3.3	SWOT分析およびクロスSWOT分析.....	68
4.3.4	ビジネスモデルキャンパスによる分析.....	70
4.3.5	成長マトリックスによる分析.....	73
4.4	事業計画の立案.....	74
4.4.1	事業コンセプト.....	74
4.4.2	事業コンセプトで想定される具体例.....	74
4.4.3	ビジネスモデル.....	75
4.4.4	競争優位性.....	76
4.4.5	事業化のステップ.....	77
4.5	4章のまとめ.....	78
	第4章の参考文献.....	80
第5章	結論.....	81
5.1	本研究の総括.....	81
5.2	結論と展望.....	83
5.2.1	本研究の結論.....	83
5.2.2	学術的意義.....	84
5.2.3	社会的意義.....	84
5.2.4	実務的意義.....	84
5.2.5	光産業創成との関連性.....	84
5.2.6	今後の展望.....	84
	研究業績.....	86
	謝辞.....	87

図表目次

図 1.1	質量分析でマススペクトルが得られるまでの流れ	2
図 1.2	市販されている MSI 装置による測定の実験図	4
図 1.3	マウス小脳切片の MSI 実施例	5
図 1.4	MALDI の原理	6
図 1.5	DIUTHAME によるサンプル測定の実験図	8
図 1.6	DESI の模式図	9
図 1.7	MALDI-TOF 質量分析計の模式図	12
図 1.8	本研究の目標値のポジショニング	16
図 1.9	本論文の構成	17
図 2.1	投影方式 TOF-MSI の実験図	22
図 2.2	ガウシアンビームを使用した場合の投影方式 TOF-MSI の実施例	23
図 2.3	PEDA の動作実験図	24
図 2.4	マススペクトル例	25
図 2.5	ディレイライン検出器の模式図 (A) と動作実験図 (B)	26
図 2.6	ピクセル検出器 Timepix を用いたイオン撮像装置の構成	27
図 2.7	蛍光面方式を用いた装置	28
図 2.8	MSI における 3 つの性能指標 (空間分解能、測定時間、感度) のトレードオフ状況	31
図 2.9	I. I. の模式図	32
図 2.10	I. I. の高速ゲート動作の模式図	32
図 2.11	イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI の概要図	33
図 3.1	イオンカメラを評価するための測定方法	38
図 3.2	イオンカメラのプロトタイプを評価するための投影方式 TOF-MSI 装置の全体構成	40
図 3.3	トップハットレーザシステム	42
図 3.4	試作したイオンカメラ	44
図 3.5	製作した高圧電源ユニット	47
図 3.6	サンプル作製の手順	48
図 3.7	レーザ照射イベント毎に 2 つの質量窓で交互に撮影する動作制御のタイミングチャート	50
図 3.8	PEDA を Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルの推定	51
図 3.9	2 種類の色素で作製したサンプルの TOF スペクトルと質量イメージ	52
図 3.10	各色素のマススペクトル	56
図 3.11	図 3.9 e 中の A-B 間の強度プロファイル	57
図 4.1	部品メーカーを取り巻くビジネスの枠組み	60
図 4.2	イオンカメラに関する市場動向	63
図 4.3	SWOT 分析の結果	69
図 4.4	クロス SWOT 分析の結果	70

図 4.5	顧客セグメントが B2 の場合のビジネスモデルキャンパス	71
図 4.6	顧客セグメントが C の場合のビジネスモデルキャンパス	72
図 4.7	アンソフの成長マトリックス	73
図 4.8	事業計画のコンセプト	74
図 4.9	従来の検出器ビジネスモデル	76
図 4.10	イオンカメラのビジネスモデル	76
図 4.11	最新の市販 MSI 装置とイオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置の測定時間の比較 ...	77
図 4.12	イオンカメラの事業化のステップ	78
図 5.1	本研究の目標値と成果のポジショニング	83
表 1.1	MSI に用いられる質量分析部	11
表 2.1	各投影方式 TOF-MSI 用検出器の比較	29
表 2.2	先行研究における投影方式 TOF-MSI 用検出器とイオンカメラの比較	33
表 3.1	評価目標	37
表 3.2	測定で用いた装置パラメータ	49
表 3.3	本章の成果	58
表 4.1	インタビューの機会	61
表 4.2	空間分解能に関する発言	64
表 4.3	分析時間に関する発言	65
表 4.4	価格に関する発言	66
表 4.5	アプリケーションに関する発言	67
表 4.6	その他の発言	68

第 1 章 序論

本章では本研究の背景と目的について論述する。

1.1 質量分析とは

質量分析 (mass spectrometry) は、質量分析装置を対象にした、あるいは質量分析装置を用いて得られる分析結果を対象にした科学の一分野と定義されている¹⁾。質量分析装置で得られる情報は、気相イオンの質量、電荷、構造、および物理化学的な特徴に関する分析結果である。質量 (mass) は、物体の運動量や運動エネルギーなどを決定する物体に固有の基本量であり、質量分析においては、力 = 質量 × 加速度で表されるニュートンの式に含まれる慣性質量として計測される。物理量としての質量は SI 単位系では kg で表記される。原子や分子などの非常に微小な質量を扱う質量分析では、基底状態にある静止した質量数 12 の炭素原子 ^{12}C (炭素元素の同位体の中で天然存在比が最大の同位体) 1 個の質量の 12 分の 1 を基準にした統一原子質量単位 (unified atomic mass unit) を用いて表記される。統一原子質量単位の記号は u もしくは Da (ダルトン) であり、 $1 \text{ Da} = 1.66053906660(50) \times 10^{-27} \text{ kg}$ になる²⁾。気相イオンの質量はきわめて精確かつ特異性の高い情報である。すなわち質量分析は、物質を (正または負電荷の) 気相イオンにすることさえできれば、その物質を非常に高精度に同定できる。

質量分析ではサンプルから気相イオンを生成するイオン化が必須である。さまざまな状態にあるサンプルに含まれるさまざまな分析種 (原子や分子) を気相イオンにするために、イオン化法には多くの種類がある。質量分析装置は、イオン化法の種類に応じた構造のイオン源、気相イオンを慣性質量によって分離する質量分析部、分離された気相イオンを電気信号として検出する検出器で構成される。気相イオンの慣性質量による分離は、電界の作用 (クーロン力) や磁界の作用 (ローレンツ力) を気相イオンに与えることで達成できる。それにはいろいろな組み合わせが可能なので質量分析部は多様であり、質量分析部の種類によって質量分析装置の規模や性能、実現できる機能などが異なる。質量分析部は気相イオンの制御された軌道が気体分子との衝突で乱されない程度の真空にする必要がある。したがって質量分析装置は本質的に真空装置である。質量分析はサンプルから生成した気相イオンを検出するので、分析によりサンプルは消費される。すなわち質量分析は本質的には破壊分析である。しかし、それゆえに質量分析は非常に高感度である。感度は検出部へ到達する特定のイオンの電荷量を分析種の消費量に対してプロットした場合の傾きとされ、固体サンプルで推奨されている感度の単位は $\text{C } \mu\text{g}^{-1}$ ³⁾ である。本研究では、固体サンプルの消費量に対する信号量とする。検出部へ到達するイオンの電荷量や分析種の消費量は質量分析装置のシステム全体に依存する。

質量分析計 (mass spectrometer) は気相イオンの m/z 値と存在量を測定する質量分析装置であり、データ処理するコンピュータなども含まれる (図 1.1)。 m/z はイオンの質量を統一原子質量単位で割って無次元化した相対質量を、さらにイオンの電荷数で割って得られる無次元量である。 m/z は気相イオンが多価イオンの場合のみ質量とは異なる値になる。質量分析装置の測定量は、原理上、質量ではなく m/z である。質量分析計の測定結果として得られるマススペクトル (mass spectrum) は、質量分析計の内部でイオンビームあるいは他の形態で集団を形成する気相イオンの相対存在量をそれらの m/z 値でプロットしたデータである。特定の m/z のイオンが検出されると、マススペクトル上のイオン信号強度の相対的

に高い領域が極大値を含んで現れる。これをマスピーク (mass peak) または単にピークと呼ぶ。質量分解度 (mass resolution) は、隣接したピークの分離状態を客観的に評価するための指標であり、観測されたピークの m/z 値を、そのピーク極大値の 50%の高さにおけるピーク幅 $\Delta(m/z)$ で割った値などが用いられる。特定の質量分解度を達成できる質量分析計の能力を、質量分解能 (mass resolving power) と呼ぶ。一般的に質量分析は質量分解度が高く、マススペクトル上にきわめて多数のピークの出現を許容できる。したがって質量分析は基本的に多成分の分析に適している。

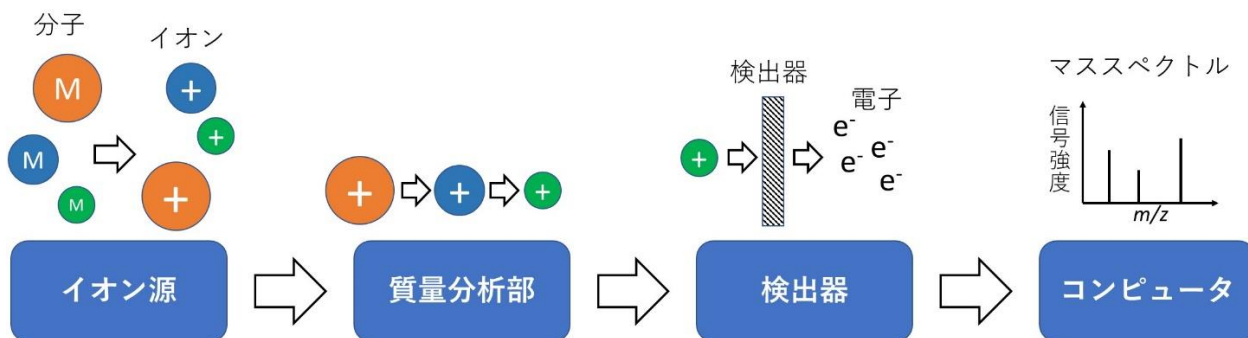


図 1.1 質量分析でマススペクトルが得られるまでの流れ

また質量分析では分子構造も分析対象となる。分子構造の推定には、分析種のイオンが分解する「フラグメンテーション」を利用する。分子を断片化して検出することで、元の分子構造を推定することができる。

質量分析は学術的に重要で、複数の研究者が質量分析に関連した成果でノーベル賞を受賞している。気体放電現象の理論的・実験的研究を通して質量分析の基礎を築いた J. J. Thomson、自作した質量分析器による同位体の研究を行った F. W. Aston、トラップ内で磁場を使ってイオンを捕捉する方法を開発した H. G. Dehmelt、トラップ内で電流と電場を使ってイオンを捕捉する方法を開発した W. Paul、タンパク質などの大きい分子をイオンにできるエレクトロスプレーイオン化法 (ESI: electrospray ionization) を開発した J. B. Fenn、タンパク質などの大きい分子をイオンにできるソフトレーザ脱離イオン化法を開発した田中耕一が挙げられる^{4)~9)}。さらに、質量分析の利用がノーベル賞受賞に結実した例も稀ではなく、H. W. Kroto らによる C₆₀ フラーレンの発見や、大隅良典によるオートファジー機構の解明にも、質量分析が大きな役割を果たしている^{10),11)}。

質量分析はノーベル賞受賞者を含め多くの研究者を 100 年以上にわたって惹きつけ、絶えず発展を続けてきた。今や質量分析は研究用途に留まらず、食品メーカーにおける食品や農作物の残留農薬検査、水質管理事務所における水道水質検査、病院における感染菌同定や新生児の先天性代謝異常等検査、警察における科学捜査などの多くの分野で活躍している^{12)~16)}。一般の人が日常生活において質量分析計を眼にすることはほとんどないが、質量分析は社会をさまざまな場所で支えており、現代社会は質量分析なしでは成り立たない。質量分析市場は年間 4000 億円以上の規模を有し、年平均 7%前後の高い成長率が期待されている¹⁷⁾。

1.2 質量分析イメージングとは

1.2.1 質量分析イメージングの概要

質量分析で分析種の 2 次元分布または 3 次元分布を可視化する技術は、イメージング質量分析 (IMS: imaging mass spectrometry) あるいは質量分析イメージング (MSI: mass spectrometry imaging) と呼ばれる。MSI は物質の標識化を必要とせず、分析種の分布を質量イメージとして可視化することができる。MSI は、医薬品、脂質、ペプチド、タンパク質、代謝物、合成ポリマなど、さまざまな分析種を検出対象にしている。MSI で用いられるイオン化として、レーザー脱離イオン化 (LDI: laser desorption ionization)、マトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI: matrix-assisted laser desorption/ionization)、表面支援レーザー脱離イオン化 (SALDI: surface-assisted laser desorption/ionization)、2 次イオン質量分析 (SIMS: secondary ion mass spectrometry)、脱離エレクトロスプレーイオン化 (DESI: desorption electrospray ionization) などが挙げられる。これらはすべて、(広義の) 脱離イオン化というイオン化過程の種類に属する。脱離イオン化とは、分析種の凝縮相から気相への移行 (脱離) と電荷の獲得 (イオン化) が一体となって進行するイオン化過程である。この他、分析種の脱離とイオン化をそれぞれ異なる独立したプロセスで実現するイオン化法も、MSI に適用可能である。

市販の MSI 装置は、脱離イオン化ビーム (レーザー光や集束イオンビーム) や帯電液滴でサンプル上をラスタ走査したときに、位置座標情報をとめないながら記録される膨大な件数のマススペクトルから、専用ソフトウェアを用いて質量イメージを画像化する。この際のラスタ走査は、通常、ある一定の変位量で行い、この変位量が質量イメージをサンプルの実際のスケールに合わせたときの画素サイズとなる。変位量が脱離イオン化ビームの照射スポットサイズよりも小さい場合はオーバーサンプリング、大きい場合はアンダサンプリングとなる。MSI のラスタ走査は基本的に、アンダサンプリング、もしくは変位量と照射スポットサイズが等しくなる条件で行われるが、非常に高い空間分解能が要求される場合にオーバーサンプリングすることもある。しかし、その場合は照射スポット内の分析種が完全に枯渇してからラスタ走査を進めるなど注意深い実験操作が必要であり、その結果として質量イメージの画素サイズと一致した空間分解能が得られるとは限らない。このため MSI 装置における空間分解能は画素サイズが上限となる。図 1.2 に市販の MSI 装置による測定概念を図示する。厚みのあるサンプルは、クライオマイクロトームなどを用いて厚さ数 10 μm 以下に薄くスライスして分析する。

MSI ではサンプルの最表面層の物質がイオン化され、その 2 次元分布が可視化される。3 次元の MSI は、立体的サンプルを連続して薄くスライスし、それぞれの切片についてラスタ走査して得られる非常に膨大な件数のマススペクトルから専用ソフトウェアを用いて 3 次元分布を可視化する。あるいは、MSI 装置のイオン源にスパッタリング機能があれば、サンプル最表面層の MSI 測定を終えた後に、スパッタリングにより最表面層を除去し、その下の層を次に MSI 測定し、この実験操作を繰り返して 3 次元分布を可視化する。3 次元の MSI は、測定時間やデータ処理時間が 2 次元の MSI よりも圧倒的に長くなる。

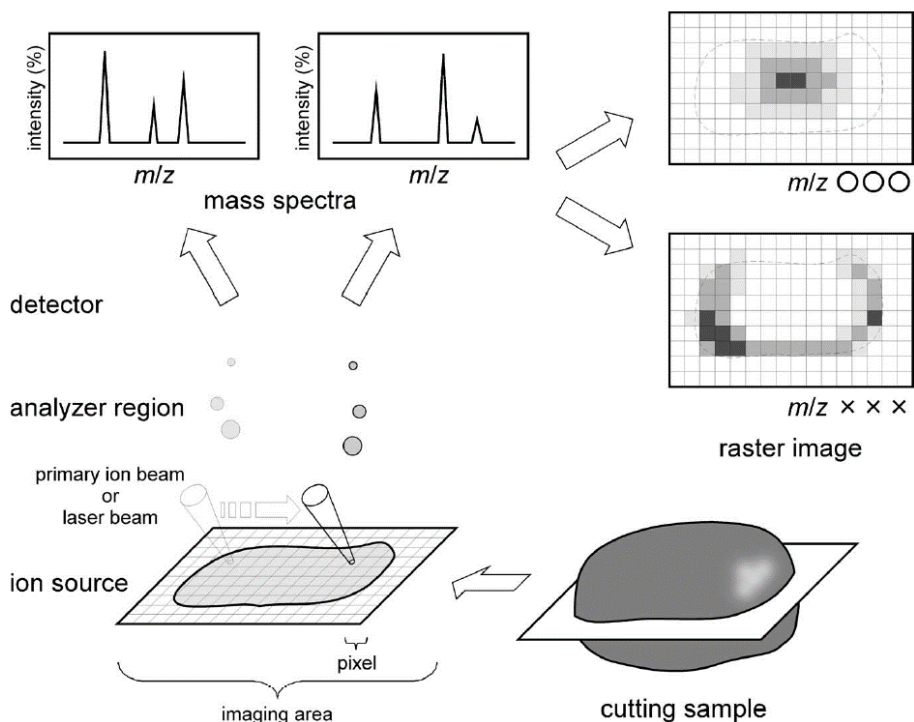


図 1.2 市販されている MSI 装置による測定のご概念図

(出典：内藤康秀, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **59**(3), 125-132 (2005).より著作権者の許可を得て転載)

次の①～③の流れで MSI を行う

- ① サンプル切片の作成
- ② ビーム照射や帯電液滴のラスタ走査によるマススペクトル測定
- ③ 選択した m/z のイオンが検出された位置をソフトウェアでマッピング

MSI の実施例として参考文献 18 記載にされているマウス小脳切片から得られた結果(図 1.3)を示す。それぞれの質量イメージは、マウス小脳切片上をラスタ走査して得られた膨大な件数のマススペクトルから、これらの m/z 値のピークを含むマススペクトルを抽出し、各マススペクトルに対応する位置座標情報とピーク強度情報に基づいて各画素に色情報を与えることで画像化している。この MSI 測定に用いたイオン化法は 1 価イオンを生成する。したがって m/z 値はイオンの質量と同じ値になる。脳組織にはリン脂質などの脂質が豊富に存在し、各種の脂質の質量から、 m/z 872.5 はホスファチジルコリン (40:6) (括弧内の 40 と 6 はそれぞれ脂肪鎖の炭素数と二重結合数)、 m/z 844.4 はホスファチジルコリン (38:6)、 m/z 838.5 はホスファチジルコリン (38:9)、 m/z 774.5 はホスファチジエタノールアミン (40:6)、 m/z 885.5 はホスファチジルイノシトール (38:4)、 m/z 888.6 はスルファチド (42:2) と推定されている。これらの脂質は、それぞれ灰白質の分子層や顆粒層、あるいは白質に局在して分布していることが観察できる。光学顕微鏡画像は脳組織の形態情報のみを示しているのに対し、質量イメージは分析種についての化学情報をともなった形態情報を示している。

次項以降では、MSI で用いられる代表的なイオン化法と質量分析部について個別に解説する。

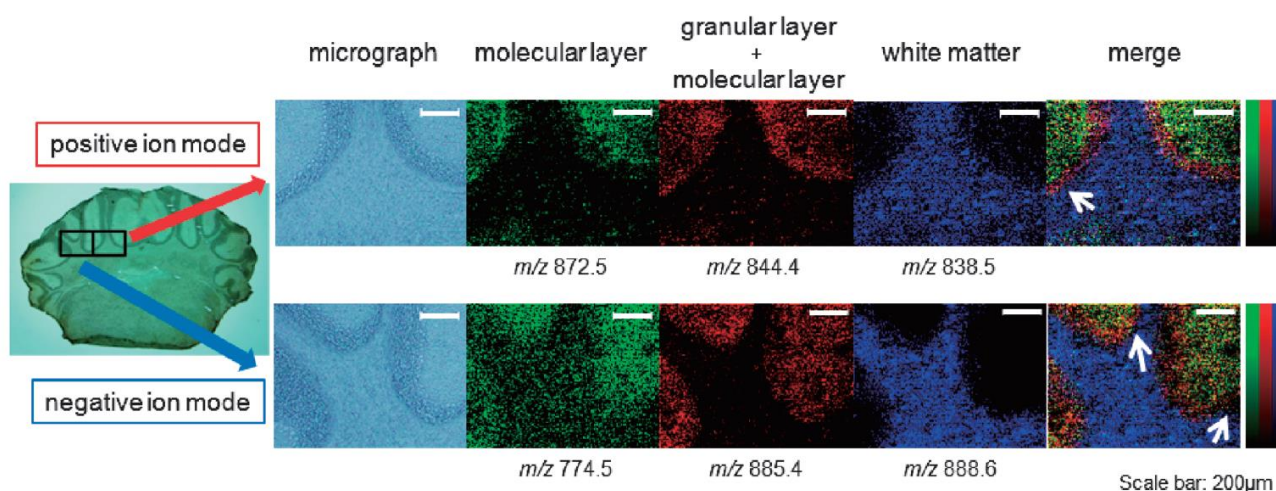


図 1.3 マウス小脳切片の MSI 実施例

(参考文献 18 : 松下祥子, 杉山栄二, 早坂孝宏, 正木紀隆, 瀬藤光利,

J. Mass Spectrom. Soc. Jpn., **62**(4), 29-36 (2014).より著作権者の許可を得て転載)

左端の図はマウス小脳切片の光学顕微鏡像である。その右隣は MSI 測定エリアを拡大した光学顕微鏡像で、上下両方とも灰白質と白質の境界部である。その次から緑、赤、青に着色した質量イメージを m/z 値と共に表示しており、右端の図は 3 つの質量イメージの合成画像である。上段が正イオン、下段が負イオンとして検出された分析種の質量イメージである。白線はスケールバーであり 200 μm を表している。

1.2.2 MALDI

MALDI は MSI のイオン化法として現在最も一般的な手法である。MALDI は光吸収性の有機化合物 (マトリックス) にパルスレーザー光を作用させて脱離イオン化を実現している。分析前にマトリックスとサンプルの分析種を共結晶化する試料調製が必要である。マトリックス分子はレーザー光のエネルギーを緩和しながら脱離し、一緒に脱離する分析種分子と相互作用して分析種のプロトン付加分子 (正イオン) や脱プロトン分子 (負イオン)などを生成する (図 1.4)。これにより MALDI は、分析種分子の断片化 (フラグメンテーション) を抑えたソフトなイオン化法になる。タンパク質などの巨大分子もイオン化できる。また、巨大なタンパク質やオリゴ核酸などを例外として、主に 1 価イオンを生成する。MALDI にはレーザーの波長とマトリックス化合物の組み合わせにより紫外 (UV: ultraviolet) -MALDI と赤外 (IR: infrared) -MALDI があり、両者のイオン化過程は厳密には異なる。市販装置は UV-MALDI で第三高調波 Nd:YAG レーザ (355 nm) などの固体レーザーを用いた装置が現在の主流である。また、レーザー照射を高真空中で行う真空 MALDI と、大気圧中または大気圧に近い低真空中で行う大気圧 (AP: atmospheric pressure) -MALDI に大別される。これらはイオン源の機械的構造が大きく異なり、イオン化過程も完全に同一ではないが、どちらも製品化されている。

MALDI による MSI では、マトリックスで表面をコーティングしたサンプルが測定の対象になる。コーティング方法は複数提案されているが、大別するとマトリックス溶液を塗布するウェットプロセスと、

マトリックス固体粒子を堆積させるドライプロセスに分類される。後者はより緻密なコーティング層を形成する反面、分析種との共結晶化が不十分になるため、分析種のイオン収率（測定感度）の点で前者に劣る。両者を組み合わせた 2 段階法も提案されている。コーティング層の粗さは、コーティング方法だけでなく、マトリックス化合物の種類やサンプル上の塩などの夾雑物にも依存する。手作業による均一なコーティングには高度な技量を要し、再現性の問題もある。コーティングを自動で行う専用機器が製品化されている。

MALDI の装置技術は MSI のアプリケーションに牽引されて飛躍的な進歩を続けており、高繰り返し固体レーザーとガルバノミラーを用いたラスタ走査の導入による測定時間の短縮¹⁹⁾、サンプル搬送機構による光学顕微鏡と AP-MALDI イオン源の統合²⁰⁾、脱離した中性種も第 2 のレーザーによってイオン化することによる感度の向上²¹⁾などが実現している。

MALDI-MSI の空間分解能は、市販装置による測定で 5 μm に達している例がある²²⁾。しかし、空間分解能を実質的に決定する要因はコーティングの結果得られるマトリックスの結晶サイズであり、条件によっては 10 μm 以上の結晶に成長する。したがって、レーザー光の照射スポットサイズやラスタ走査の変位量を 10 μm 以下にしても、空間分解能は 10 μm よりも良くなるとは限らない。高空間分解能 MSI は、測定時間が非常に長く、莫大なレーザーショット数を消費し、巨大なデータの取り扱いも重い負荷になる。

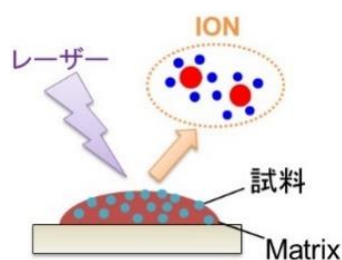


図 1.4 MALDI の原理

サンプルにレーザーが照射されると、マトリックスと共に分析種はサンプル表面から脱離し、イオン化される。

1.2.3 SALDI と LDI

MALDI と同様にレーザーを利用するイオン化法として、表面支援レーザー脱離イオン化法 (SALDI: surface-assisted laser desorption/ionization) とレーザー脱離イオン化法 (LDI: laser desorption ionization) がある。

SALDI は、サイズ効果などによってレーザー光に感応する機能を有した無機材料を用いる脱離イオン化法である。この材料の働きにより、分析種分子のフラグメンテーションを抑えたソフトなイオン化法になる。形態や材質の異なるさまざまなイオン化支援材料が提案されており、SALDI は単一のイオン化法の呼称ではなく、有機マトリックスを使用しない点で共通した類似のイオン化法の総称である。MALDI では、マトリックスに由来した低質量イオンがマススペクトル上にノイズピークを生じるが、SALDI にはそれがない。したがって MALDI よりも低質量域の測定に適している²³⁾。SALDI は紫外と赤外の両方のレーザーで実現しているが、市販の MALDI 質量分析計で実施できるように、UV-SALDI が主に開発さ

れている。その場合は、UV レーザの波長に近い数 100 nm の構造体のサイズ効果によってイオン化を支援する。SALDI で使用するイオン化支援材料は、金属などの微粒子と、特殊な表面を持つプレートに大別される。田中耕一のソフトレーザ脱離イオン化法は、前者の SALDI に分類される。前者の SALDI は試料調製で微粒子と分析種の混和が必要になる。後者の SALDI の例として、多孔質シリコンプレートに分析種を吸着させて用いるシリコン上脱離イオン化法 (DIOS: desorption ionization on silicon) がある。特殊なプレートを用いた SALDI は試料調製を省略でき、MALDI に比べて簡便さも利点になる。

微粒子を用いた SALDI による MSI の前処理は、MALDI と基本的に同じである。すなわち、微粒子の懸濁液を塗布するウェットプロセス、またはスパッタリングなどのドライプロセスにより、サンプル表面を微粒子でコーティングする必要がある。その場合、有機マトリックスよりも緻密なコーティング層が得られるので、MALDI-MSI よりも空間分解能の点で有利になるが、微粒子の凝集が問題になることもある。特殊なプレートを用いた SALDI による MSI は、サンプルをプレートに搭載するだけで煩雑な前処理を必要としない。しかし、サンプルの厚さをきわめて薄く (1 μm 以下に) する必要がある。あるいは、サンプルを適度な力でプレートに押し付けてから剥がし、プレートに転写された成分を MSI 測定する。どちらの方法でも、きわめて限られた分析種の情報しか得られないため、特殊なプレートを用いた SALDI による MSI の実施例は非常に少ない。最近、SALDI のイオン化支援材料として直線状の貫通孔を緻密に配列させた構造の多孔質アルミナ薄膜を用いる手法 (DIUTHAME: desorption ionization using through hole alumina membrane) が開発され、筆者の派遣元企業で製品化された。DIUTHAME による MSI は、薄膜基板をサンプル上面に密着させて毛管作用により分析種を薄膜に移行させるので、煩雑な前処理が不要であり、かつ、従来の特殊なプレートを用いた SALDI における上記の欠点を解消できる (図 1.5) ²⁴。

LDI は、マトリックスを使用しないでサンプルに直接レーザを照射して脱離イオン化する手法である。レーザ光をサンプルに直接作用させると、分析種分子のフラグメンテーションも進行するため、ソフトなイオン化法にはならない。また、生成するイオン種も限定的である。そのため、LDI は MSI のイオン化法としてあまり一般的ではない。ただし、有機塩などのイオン性化合物、奇数電子イオンを安定的に生成する大きな π 電子共役系を持つ化合物、多環芳香族炭化水素化合物、ポルフィリン骨格を持つ化合物などの一部の分析種については LDI が有効である。

LDI による MSI は、MALDI のようにマトリックス結晶サイズによる制限を受けないので、レーザ光の照射スポットサイズを縮小することにより非常に高い空間分解能を達成できる。しかし、極小化した照射スポットでのレーザ光エネルギーの過度な集中は、分析種の凝縮相から気相への移行をともしないバルクアブレーションをもたらす、脱離イオン化を阻害するのでイオン収率 (測定感度) が低下する。

SALDI と LDI に共通した課題として、MALDI のような有機マトリックスと分析種の気相中での分子間相互作用がないため、この気相過程でのプロトン移動による電荷獲得は期待できない。したがって多価イオンが生成することはきわめて稀である。またイオン化の効率は MALDI よりも低く、それは特に高分子に対して顕著である。SALDI ではこの問題を克服するため、表面を有機官能基で修飾した無機材料も開発されている。これによりイオン化効率は改善するが、化学修飾したイオン化支援材料は安定性が低下するため、保管中に劣化するなど利便性が悪くなる。

SALDI と LDI は、MALDI と同様に高真空中または大気圧中のどちらでも実施できる。

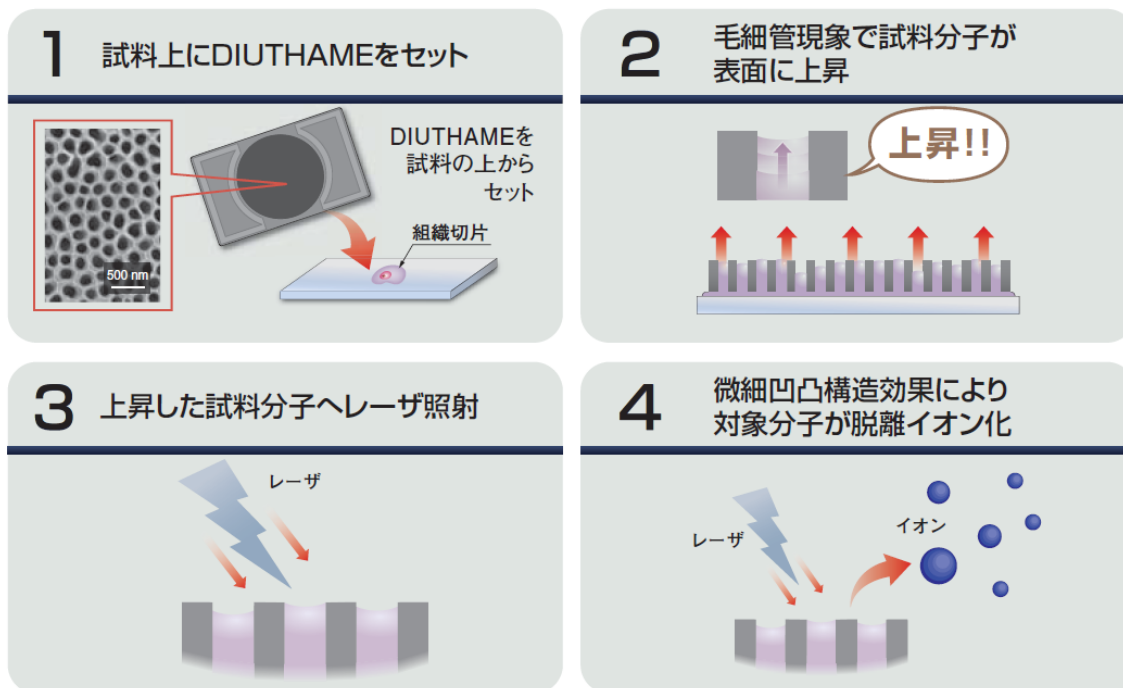


図 1.5 DIUTHAME によるサンプル測定概念図

(出典：浜松ホトニクス株式会社 HP の DIUTHAME 電子カタログより)

URL: https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/DIUTHAME_TPMZ1028J.pdf)

1.2.4 SIMS

SIMS は、高真空中で keV のエネルギーに加速されたイオン（1 次イオン）のビームをサンプル表面に照射し、そのときに表面から放出されるイオン（2 次イオン）を質量分析する手法である。1 次イオン種として Cs⁺、Ar⁺、O⁺、O₂⁺、Ga⁺、In⁺、Au₃⁺、Bi₃⁺、C₆₀⁺などが用いられる。1 次イオンによって表面に与えられたエネルギーは、表面の数原子層が変位する連鎖的な衝突（衝突カスケード）を引き起こす。表面領域での衝突カスケードは、電子的相互作用などをともなう複合過程であり、その結果として表面から電子や光子に加えて、2 次イオンを含む多様な化学種が放出される。同時に、表面の衝撃点は分子構造が破壊されるなど、不可逆的に変化する。この破壊的作用を徹底すれば、放出される 2 次イオンの中で原子イオンが支配的になり、その質量分析によって表面の原子（元素の同位体）を解析できる。鉱物や半導体などの固体サンプルに SIMS を適用すると、周期表の全ての元素を微量レベルで測定できる。これにより SIMS は特に無機サンプルの分析でよく用いられている。

SIMS で分子の 2 次イオンを生成して分子情報を得るには、上記の破壊的作用を最小限に抑える必要がある。分子解析を目的とした SIMS は、1 次イオン照射量の抑制 ($\leq 10^{13}$ ions cm⁻²) と、多原子 1 次イオンの使用により実現する。Au₃⁺、Bi₃⁺、C₆₀⁺などの高質量クラスターイオンを短パルス化した 1 次イオンビームは、有機サンプルの場合でも表面に甚大な損傷を与えることなく m/z 1500 までの 2 次イオン生成に有効であり、SIMS による分子情報の取得に用いられている。また、その際に 2 次イオンがパルス状に生成されるので、質量分析部としてこの後で詳しく述べる飛行時間型 (TOF: time of flight) 質量分析部が主に用いられる。そのため、分子解析を目的とした SIMS は一般的に TOF-SIMS と呼ばれている。

25),26)。

SIMS による MSI は、Ga⁺などの単原子イオンの 1 次イオンビームを用いた元素イメージングと、高質量クラスタイオンの 1 次イオンビームを用いた化合物イメージングに大別される。前者の市販装置は 1 次イオンビームの照射径が 10 nm 未満に達しており、非常に高い空間分解能を実現している。また、定常的な 1 次イオンビーム (10^{20} ions s⁻¹ cm⁻²) で高速にラスタ走査することにより、非常に短い測定時間を実現している。これに対して後者では、クラスタイオンは単原子イオンよりもビーム集束が困難であり、さらに表面との衝突時に分解して多数の弱まった衝撃を広い範囲に作用させる（この機構が分子イオンの高効率な脱離をもたらしている）ため、空間分解能は 1 μm 程度である。また、1 次イオン照射量を抑えるため 1 次イオンビームを間欠的に照射するので、前者ほど高速には測定できない。

1.2.5 DESI

DESI は 2004 年に発表された大気圧中で固体サンプルを直接イオン化する手法である。DESI では帯電した微小液滴をサンプルにスプレして溶媒抽出を行い、脱離イオン化させて質量分析計の真空導入口で吸引して分析を行う（図 1.6）。溶媒抽出の工程では、サンプルの表面を溶媒で溶かし分子間力を弱めた分析種を溶媒と一緒に気化させて気相イオンとして取り出す。DESI では多価イオンが優勢に生成し、ソフトにイオン化できる対象は極性の高い低分子から分子間力の強い高分子までと幅広い。DESI は前処理なしで大気圧中のサンプル表面を分析できることから、迅速分析として用いられることもある。DESI による MSI はサンプル表面をスプレで走査することで可能であり、空間分解能は数 10～数 100 μm と報告されている²⁷⁾。

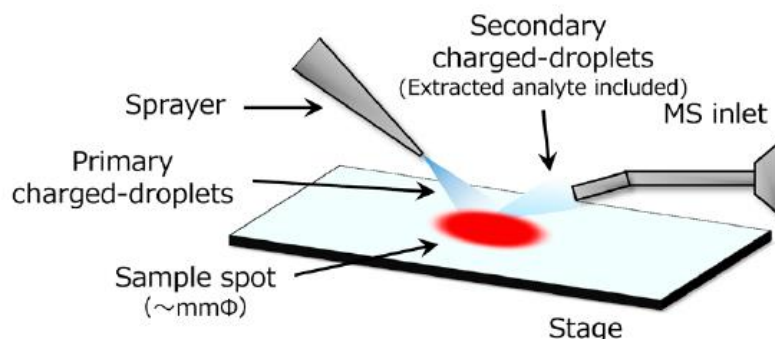


図 1.6 DESI の模式図

(参考文献 27：本山晃，木原圭史，*J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*,
65(3), 98-101 (2017).より著作権者の許可を得て転載)

1.2.6 分析部

MSI に用いられる質量分析部はいくつかあり、それぞれ質量分解能や分析可能な質量範囲、タンデム質量分析（分析種のイオンを個別に構造解析する質量分析の技法）の可否、分析速度などが異なる。MSI に用いられる質量分析部について表 1.1 にまとめた。フーリエ変換を用いるオービトラップやフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴（FT-ICR: Fourier transform ion cyclotron resonance）は、質量範囲が

比較的狭いが質量分解能が高いため、精密質量分析に用いられる。イオンモビリティ四重極 (quadrupole) 飛行時間ハイブリッド型 (Q-TOF) は同位体分離が可能で分析速度も速い²⁸⁾。このように高機能な質量分析部は、精密で汎用性の高い分析が可能となるが装置価格は1億円を超える²⁹⁾。

質量分析部は、イオンを貯蔵して測定するタイプ (イオントラップ、オービトラップ、FT-ICR など) と貯蔵しないタイプ (TOF など) の2つに大きく分けられる。イオンを貯蔵して測定するタイプは、クーロン斥力でイオン軌道が歪まないように取り込むイオン数を制御する。そのため、MALDIなどのイオン源を用いる場合は、質量分析部への入射イオン数を制御できるイオン移送部と組み合わせる。

イオンを貯蔵しないタイプである TOF について、図 1.7 a と図 1.7 b を用いて概略を示す。無電界の長さ L の TOF 管を飛行する時間 T について求める。サンプル表面では初速 $v_0=0$ のイオンが同時生成されたと仮定する。イオンはサンプル表面に印加した電圧 V によって加速されて検出器に向かって飛行する。電圧 V を印加したサンプル表面-GND 電極間の電場によってイオンは加速され、長さ L の GND 電極-検出器間を自由飛行して質量分離される。位置エネルギーが運動エネルギーに変換される (エネルギー保存則) ためイオンの電位 V における位置エネルギーと電位 GND における運動エネルギーは等しい。 q の電荷をもつ質量 m のイオンの速度 v は、式 1 を変形して求められる。

$$qV = \frac{1}{2}mv^2 \quad \dots \text{式 1}$$

$$v = \sqrt{\frac{2qV}{m}} \quad \dots \text{式 2}$$

さらに飛行時間 T は L/v に式 2 を代入して求められる。

$$T = \frac{L}{v} = L \sqrt{\frac{m}{2qV}} \quad \dots \text{式 3}$$

電荷 q は電気素量 e と電荷数 z の積である。式 3 に $q=e \times z$ を代入すると

$$T = L \sqrt{\frac{m}{2qV}} = \frac{L}{\sqrt{2eV}} \sqrt{\frac{m}{z}} \quad \dots \text{式 4}$$

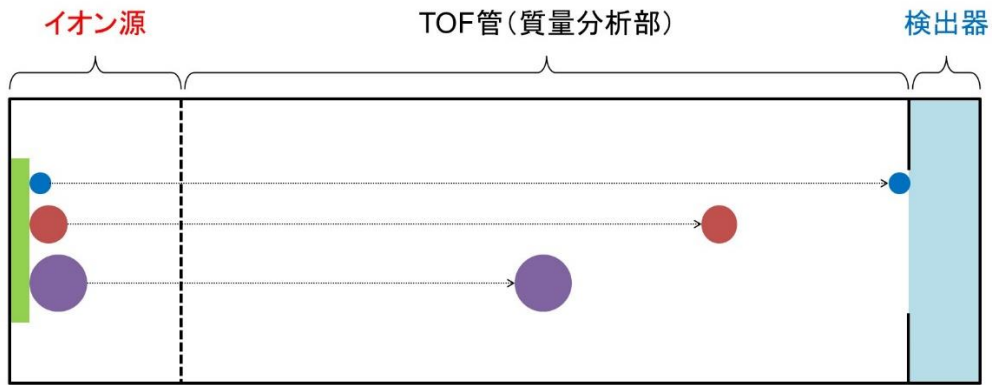
式 4 からサンプルプレートに印加された一定の電圧で加速したイオンは、無電界の長さ一定の TOF 管を飛行する時間が m/z によって異なることがわかる (ただし、式 4 の平方根の中の「 m/z 」は質量の単位 kg を持つので、「 m/z 」から換算するには統一原子質量単位を乗ずる必要がある)。この m/z と飛行時間の関係を利用して質量分析する。サンプルのあるイオン源と TOF 管を挟んで反対側にイオンを電気信号に変換するイオン検出器を配置して、イオンの飛行時間とその信号強度を計測する。その結果は横軸が飛行時間、縦軸が信号強度の TOF スペクトルとして表すことができる (図 1.7 c)。イオンの飛行時間を計算により m/z に換算すると、マススペクトルとなる (図 1.7 d)。TOF はパルスレーザを使用することによりイオン生成時間が短くなり、飛行開始時間を厳密に設定できる。そのため TOF は MALDI、LDI、SALDI と相性が良い。

表 1.1 MSI に用いられる質量分析部

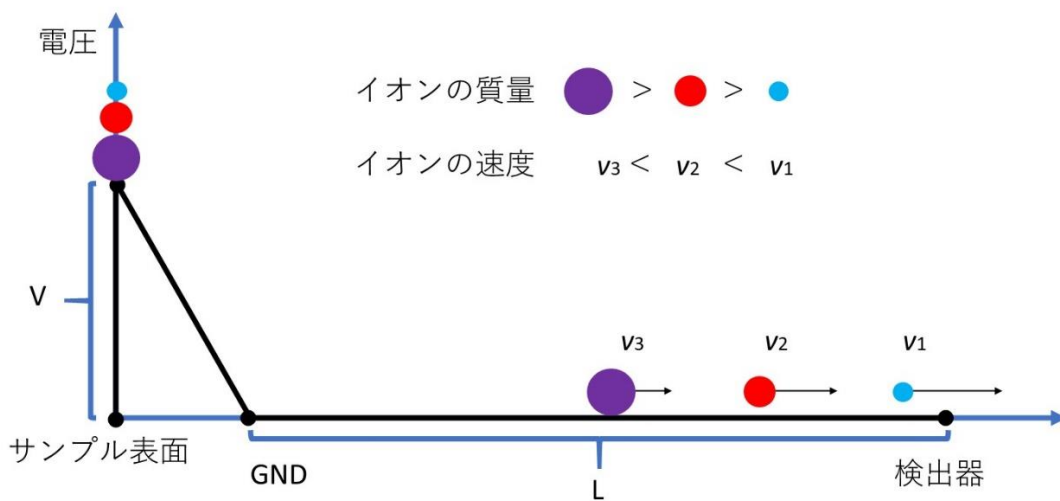
(参考文献 28 : B. A. Boughton, D. Thinagaran, D. Sarabia, A. Bacic, U. Roessner, *Phytochem. Rev.*, **15**, 445-488 (2016).より著作権者の許可を得て転載)

Mass analyzer/configuration	Mass resolving power	m/z range	MS/MS	Acquisition speed
Ion Trap	~1000	50-4000	Yes	Medium
TOF	2500-40,000	20-500,000	No	Fast
TOF/TOF	>20,000	20-500,000	Yes	Fast
IT-TOF	10,000	50-20,000	Yes	Fast
IT-Orbitrap	>100,000	40-4000	Yes	Slow
Q-Orbitrap	>100,000	50-6000	Yes	Medium
FT-ICR	>200,000	10-10,000	Yes	Slow
Ion Mobility Q-TOF	13,000/40,000	Up to 40,000	Yes	Fast

(a)



(b)



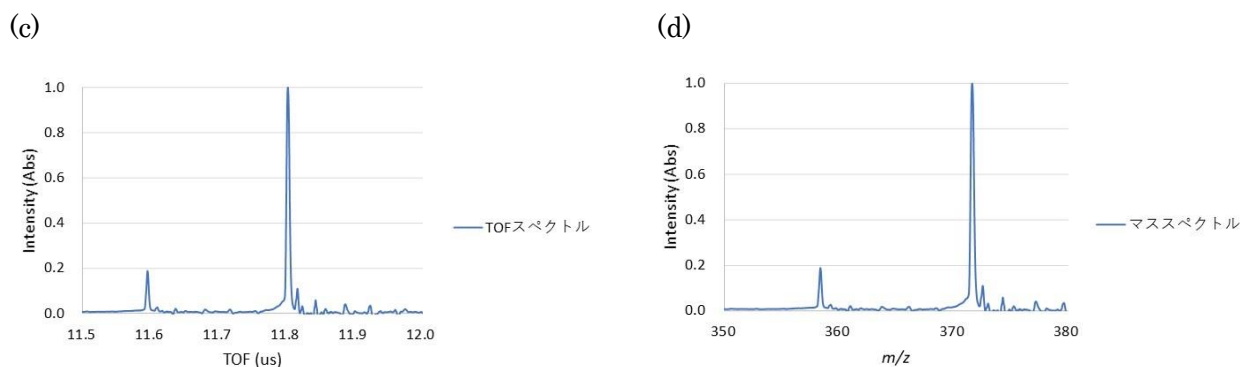


図 1.7 TOF 質量分析計の模式図

(a) : TOF 質量分析計の模式図

質量が紫>赤>青の順に異なるイオンが同時に生成したと仮定する。一番軽いイオン（青）は最も早く検出器に到着し、一番重いイオン（紫）は検出器に最も遅く到着する。

(b) : (a)の模式図における各電極の電位と位置関係を示した図。図中のイオンはどれも同じ位置エネルギーを与えられるが、質量の違いにより飛行時間が異なる。

(c) : TOF スペクトルの模式図。横軸はイオンの飛行時間、縦軸は信号強度である。

(d) : マススペクトルの模式図。(c)の横軸を計算により m/z に換算する。

1.2.7 実際の MSI 利用

MSI は、生命科学や薬学などの学術研究に加えて、法医学、工業材料、食品などの幅広い応用分野で利用されている。MSI の代表的な対象である生体組織を例に挙げて、実際の MSI 利用における技術的な側面について述べる。

○前処理

生体組織の MSI は、解剖から始まり多段階の複雑な前処理工程を経て測定に至る。解剖は実験動物の場合の安楽死方法も含めて倫理規定による制約を受けると共に、その手順が測定結果に大きな影響を及ぼす。例えば代謝物低分子を分析種とする場合、死後も内在性の酵素により分解されるため、処置を迅速に行い摘出した臓器を直ちに急速冷凍するなどの特別な注意が要求される。凍結された臓器の切片化工程は光学顕微鏡観察用のスライド作製と類似しているが、切片の厚さも測定結果に影響するため条件検討が必要な項目となる。また、病理組織標本などは一般にホルマリン固定やパラフィン包埋が行われているが、MSI で組織標本を測定する場合は分子間架橋の切断や包埋剤の除去が必要であり、その手順は組織の種類や対象にする分析種によって異なるため要検討項目となる。組織切片の洗浄は特に注意を要する工程であり、洗浄液の組成や洗浄回数などを慎重に検討しなければならない。脱塩のための洗浄は一般に行われるが、低分子の分析種は洗浄によって容易に流失または元の分布位置から移動するため、洗浄をまったく行わない場合もある。一方で、タンパク質などの巨大分子を分析種とする場合は、組織表面に大量に存在する脂質などによって巨大分子の検出が阻害されるため、入念な洗浄がきわめて重要である。タンパク質に対しては組織切片上に消化酵素液を添加して得られるペプチド断片を分析種とすることもある。ここまでは全てのイオン化法で共通した前処理であるが、真空イオン源の MALDI や SIMS

などでは組織切片を十分に乾燥させる必要がある。乾燥工程は切片の収縮により組織学的特徴が損なわれないようにしなければならない。AP-MALDI や DESI は未乾燥の切片を測定できる。MALDI では 2.3 節で述べたようにマトリックスによるコーティングを行う。分析種の種類などに応じてマトリックスとそのコーティング方法などを選択する。SIMS では通常、マトリックスを使用しないが、イオン化効率と測定再現性の向上や、生体高分子のフラグメンテーションを抑える目的で、金属薄膜や有機マトリックスによってコーティングすることもある。このように、生体組織の MSI における前処理はきわめて複雑な工程で、これを支援する専用の機器類もあるとはいえ、多大な労力と時間を要する。なおかつ、前処理の実験手順はある程度に体系化されているが、よい測定結果を得るには前処理の最適化がきわめて重要であり、MSI 装置の性能以上に測定の成否を決定する。前処理の最適化は高度な専門的知識と経験に基づきつつも、多大な労力と時間をかけて試行錯誤的に行われている。

○MSI 装置の運転

市販の MSI 装置はパーソナルコンピュータをコンソールとしたシステムであり、装置に付随した制御ソフトウェアを介して測定が行われる。各社がユーザ利便性の高い制御ソフトウェアを提供している。動作条件を設定した後は自動で測定するので、測定中は完全無人運転が可能である。測定所要時間はサンプル上の測定エリアと質量イメージの画素サイズに依存する。生体組織の場合、測定エリアはスライドガラス (75×25 mm) の中央付近に搭載できる程度のサイズであるが、例外的にマウスなどの小動物全身の切片を測定することもある。画素サイズは空間分解能の要求に応じて設定する。最新の MALDI-TOF 質量分析計の標準的なラスタ走査速度は毎秒 50 画素であり³⁰⁾、その場合に、例えば 10×10 mm の測定エリアを 5 μm の画素サイズで測定すると総画素数は 4×10⁶ になり、測定所要時間は約 22 時間になる。MALDI-TOF 質量分析による MSI では、十分な信号強度を得るために同一画素に対しレーザ照射を繰り返してマススペクトルを積算する。そのためレーザショット総数は総画素数よりもはるかに多い。上記の例で各画素についてマススペクトルを 400 回積算するとレーザショット総数は 1.6×10⁹ になる。サンプルの範囲外まで無駄にラスタ走査しないように、制御ソフトウェアは測定エリアの境界を組織切片の不規則な形状に合わせて設定できるようになっている。

MSI 装置の運転は保守作業をともなう。質量分析装置は真空装置であり、真空ポンプを常時運転しているため、定期的に (隔年で 1 回程度) 停止して真空ポンプの保守作業を行う必要がある。MALDI 装置のレーザや、SIMS 装置の 1 次イオン銃も使用頻度に応じて保守作業を必要とする。MALDI-MSI では、前述のように 1 回の測定でも莫大なレーザショット数を消費するので、恒常的に MSI 測定が行われている場合、通常のマススペクトル測定に利用されている場合よりもかなり高い頻度でレーザヘッドの交換とレーザ光学系の再調整に直面する。また、生体組織の MALDI-MSI における莫大なレーザショットは、測定中の放出物によるイオン源の激しい汚染をもたらす。そのため、イオン源のクリーニングも定期的な保守作業として行われている。これは通常、イオン源の真空容器の加熱 (バークアウト) や専用キットの使用により装置を停止することなく行われるが、汚染が顕著な場合は装置を停止し大気圧解放して、イオン源を分解・洗浄することもある。MSI 測定は質量分析装置にとって過酷な使用条件になるので、通常のマススペクトル測定に使用する場合よりも故障のリスクは高くなると考えられる。近年、市販の質量分析装置の機械的堅牢性 (ロバストネス) は著しく向上しているが、MSI 装置はさらに高い堅牢性を備えている。

○データ処理・解析

質量イメージの可視化は、測定終了後に制御ソフトウェアとは別の解析ソフトウェアを用いて行われる。MSI の測定結果は総画素数と同じ数のマススペクトルを含む膨大なデータであり、MSI 装置のコンソールとは別の高性能コンピュータでデータ処理されることもしばしばある。MSI 装置に付随した解析ソフトウェアの基本機能は、マススペクトルおよび質量イメージの表示と、そのための利便性の高いユーザインタフェース (GUI: graphical user interface) である。測定エリア上の任意の位置や測定エリア全体でのマススペクトルや、任意の質量窓での質量イメージなどを表示する。特定の分析種が MSI の対象でその質量が既知の場合は、この機能により質量イメージを表示して解析できる。このような目的での分析はターゲット分析と呼ばれ、生体組織の MSI の場合、投与した薬剤候補物の動態解析などが該当する。一方、生体組織から得られるマススペクトルには、多種多様な生体分子のピークが観測される。生体分子を MSI の対象にしている場合に、それら全てを 1 つずつ質量で同定しながら質量イメージを表示して解析していくのは現実的ではない。そこで、MSI の測定結果から生物学的意味を抽出するために、クラスタ分析、主成分分析 (PCA: principal component analysis)、セグメンテーションマッピングなどの統計解析が利用されている。このように、ある質量範囲の分子種を網羅的に扱い、特定の分子を対象として定めない (ただし、最終的には何らかの特徴的な分子を『発見』する) 分析はノンターゲット分析と呼ばれ、生体組織の MSI の場合、疾患バイオマーカー探索や代謝物の生合成経路の解明などが該当する。

1.2.8 市販装置による MSI の技術的課題

これまで述べてきたように、市販装置による MSI には各種のイオン化法ごとにさまざまな課題がある。イオン化法によらず共通している点を挙げると、

- ・ 脱離イオン化ビームの照射スポットサイズ、もしくはラスタ走査の変位量が、サンプリング点のサイズを決定する。
- ・ サンプリング点のサイズは調整可能であるが、空間分解能はサンプリング点の最小サイズによって制限される。
- ・ サンプリング点のサイズを小さくして空間分解能を高めるほどサンプリング点数 (質量イメージの画素数) は増加して測定とデータ処理に時間がかかる。すなわち、空間分解能と測定時間の間にはトレードオフの関係がある。
- ・ その場合はまた、巨大なデータの取り扱い (保存、転送、再解析など) が重い負荷となる。
- ・ その場合はまた、サンプリング点からの脱離イオン総数は減少して個々の分析種の検出が困難になる。すなわち、空間分解能と感度の間にはトレードオフの関係がある²⁸⁾。

MALDI-TOF の場合、市販装置による空間分解能は最高で 5 μm に達している³¹⁾。しかし上記の理由により、装置が許容する空間分解能の限界よりもかなり低分解能での測定が実際には一般的になっている。例えば 10×10 mm の測定エリアに対して 5 μm の空間分解能を得られるようにサンプリング点のサイズを 5 μm にしたときの測定所要時間は、すでに述べたように最新の MALDI-TOF 質量分析計を用いても約 22 時間になる。したがって、このような高空間分解能 MSI は、測定エリアがきわめて小さい場合か、測定スループットを考慮しなくても良い場合のみ行われている。ラスタ走査を行う MSI において空間分解能と測定時間のトレードオフは本質的に不可避であり、現在の MALDI-MSI 装置は数ミリ角

以上の大きさのサンプルに対して 5 μm 以下の高空間分解能と数時間以下の測定時間を同時に実現できない。その一方で空間分解能 5 μm 以下が求められる用途は存在する^{32),33)}。また、高空間分解能 MSI におけるユーザビリティは、市販装置による MSI の技術的課題として認識されており、ルーチンでの使用に向けてデータ取得時間やデータ処理時間の継続的な改善が求められている³¹⁾。

市販装置の空間分解能と測定時間に関しては、従来から多くの取り組みがなされてきた。例えば MALDI-MSI 装置では、高繰り返しパルス固体レーザーとガルバノミラーを用いたラスタ走査の高速化による測定時間の短縮¹⁹⁾、脱離中性種に対する第 2 レーザを用いたイオン化による感度向上で空間分解能 5 μm 以下を目指す取り組み²¹⁾など、漸進的な技術改良が行われている。市販装置技術は特にこの 10 年間で目覚ましい発達を遂げており、その進歩はインクリメンタル・イノベーションと呼ぶことができる。

しかし現在、装置（ハードウェア）の技術水準は極限に達しており、このインクリメンタル・イノベーションも飽和を迎えつつある。高空間分解能と測定時間の短縮を同時に実現するには、上記ラスタ走査高速化や感度向上に加えて MSI 装置の測定サイクルの向上も必要となるが、その限界に近付いている。最も測定サイクルの速い TOF 装置でも、 m/z 2000 のイオンを 20 kV で加速して 1 m 飛行させたときの飛行時間は約 23 マイクロ秒であることから、1 秒間に 4.4 万回の測定が限界となる（1.2.6 項、式 3 を参照）。この上限の測定サイクルで各画素についてマススペクトルを 400 回積算すると、ラスタ走査速度は毎秒 110 画素が限界であり、最新の MALDI-TOF 質量分析計の 2.2 倍にしかない。したがって空間分解能と測定時間のトレードオフを克服できない現在の漸進的な技術改良の延長で測定所要時間を短縮できる限界は、10 \times 10 mm の測定エリアに対してサンプリング点のサイズを 5 μm にしたときについて約 10 時間である。

高空間分解能 MSI 測定は、依然として測定時間が非常に長く、レーザーを著しく消費し、巨大なデータの取り扱いも重い負荷になる。2019 年にマンハイム大学と大手製薬企業数社の MSI 応用研究者らによって著された総説では、現在の MSI は「パフォーマンスの 4S 基準」(speed, specificity, spatial resolution, sensitivity) の間で妥協する必要がある、という見解が述べられている³⁴⁾。つまり、前述の空間分解能と測定時間と感度に、特異性 (specificity) すなわち分析種を識別・特定する能力を加えた、4 つの間でのトレードオフを指摘している。市販 MSI 装置の進歩が飽和してきた 2019 年にこのような主張がなされたことは興味深い。なぜなら、数千万～数億円の質量分析計を何十台も購入するような巨額の設備投資が可能で、常に時代の最先端の質量分析計を利用してきたメガ・ファーマの研究者らから、MSI 装置の性能項目の間に存在するトレードオフを彼らは認識していることが示された上で、これにより制限される性能への不満を（明示的ではないにしても）突きつけられており、しかもそれは市販 MSI 装置の性能向上の限界が見えてきた時期であったからである。

1.3 本研究の目的

上述のように、MSI は原理的に高空間分解能と超高速を同時に実現することが困難であり、このことが現在の市販 MSI 装置の本質的課題になっていると考えられる。一方で、筆者の派遣元企業である光検出器メーカーでは、ビジネス拡大のために自社が保有する技術や製品の市場への展開が常に検討されている。既存技術の新規用途への応用は、企業内の開発の活性化をもたらしている。派遣元企業の保有するシンチレータ、電子増倍、撮像などの技術は光学イメージングに関するものであり、これらの技術を活用

することで、検出器に関する取り組みによって高空間分解能と超高速を同時に達成する MSI を実現できる可能性がある。すなわち、MSI の本質的課題を克服できると期待される。筆者は光検出器の製造と開発に携わっており、ナノ秒オーダーの時間分解能や電子増倍に関する技術に対し知見を有していた。この知見を活かし、筆者は派遣元企業において MSI 関連事業の先端となることを志して光産業創成大学院大学に入学した。

そこで本研究に取り組むにあたり、以下の 2 つの目的を設定した。

目的 1

最新の MALDI-TOF 質量分析計の理論限界を超える高空間分解能と超高速を同時に実現する MSI 用検出器の開発を行う。検出器を搭載した MSI 装置の空間分解能は $5\ \mu\text{m}$ 以下、測定所要時間は $10\times 10\ \text{mm}$ の測定エリアで 10 時間以下になることを目標とする。その際に、市場規模が大きく成長率の高い MALDI-TOF 装置市場を想定して検出器開発を行う。最新の市販 MALDI-TOF 装置における空間分解能と測定時間のトレードオフ関係に対する本研究の目標値のポジショニングを図 1.8 に示す。

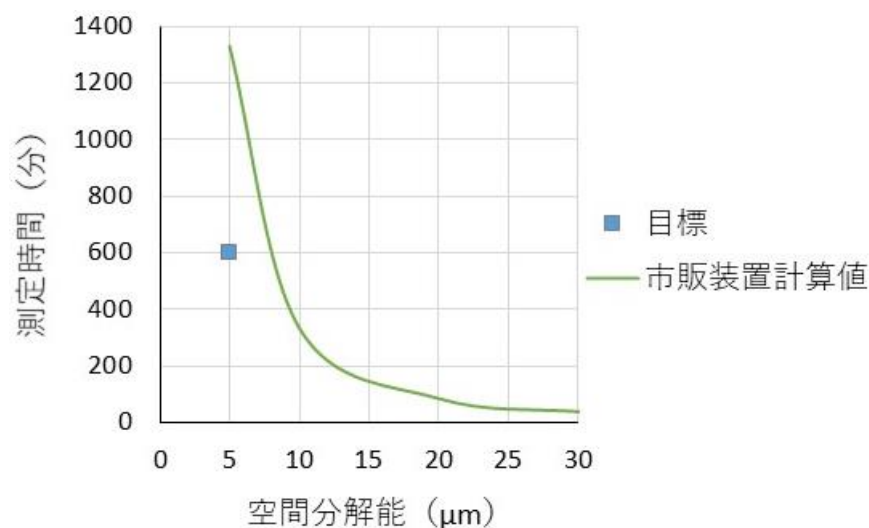


図 1.8 本研究の目標値のポジショニング

図 1.8 の横軸は空間分解能、縦軸は測定時間であり、このグラフの左下に向かって装置の性能が高くなることを意味する。緑線は最新の市販 MALDI-TOF 装置における空間分解能と測定時間を組み合わせた性能の限界値であり、質量イメージの画素サイズを空間分解能として、 $10\times 10\ \text{mm}$ の測定エリアを毎秒 50 画素でラスタ走査した場合の測定時間を計算している。本研究の目標を青点で示した。

目的 1 に対する取り組み

MSI に求められる性能および MSI の課題を克服する手段として研究されている先行技術の状況について整理し、検出器の課題を明確化した上で開発コンセプトを決定した。このコンセプトに基づいて、新規検出器の試作と評価を行った。試作した検出器の価値は、評価結果を従来の技術や先行研究と比較して見出した。

目的 2

開発した MSI 用検出器の用途を明確にして事業計画を立案する。

目的 2 に対する取り組み

開発した新規検出器の事業化は、調査、分析を通して検討した。事業計画に必要な MSI の応用分野や市場規模、潜在ニーズといった情報は装置メーカーとユーザーへのインタビューや市場レポートなどにより収集した。収集した情報はマーケティング分析のフレームワークにより分析を行った。新規検出器の事業計画は分析より導出された戦略を基に立案した。

1.4 本論文の構成

本論文は目的 1 と目的 2 に関する取り組みをまとめており全 5 章で構成される（図 1.9）。

1 章では本研究の背景となる MSI の課題等について記述し、そこから導き出される本研究の目的を設定した。

2 章は MSI の課題を克服する手段として研究されている先行技術について論述し、検出器における課題を明確化する。検出器の課題の精査による開発コンセプトの導出について述べる。

3 章は査読付論文の内容に対応しており、開発コンセプトに基づいた新規検出器の試作およびその評価についての詳細な記述である。新規検出器の用途を想定した動作検証のための評価用 MSI 装置の製作についても述べる。評価実験の方法（サンプル作製、測定条件）、結果、考察を記述する。

4 章は開発した新規検出器の事業化のための事業計画の立案について論述する。ユーザーへのインタビューや市場レポートなどを整理することにより事業計画を立案し、高空間分解能と超高速を同時に実現する MSI が期待される用途に向けた提案を行う。

5 章では、本論文の結論について記す。

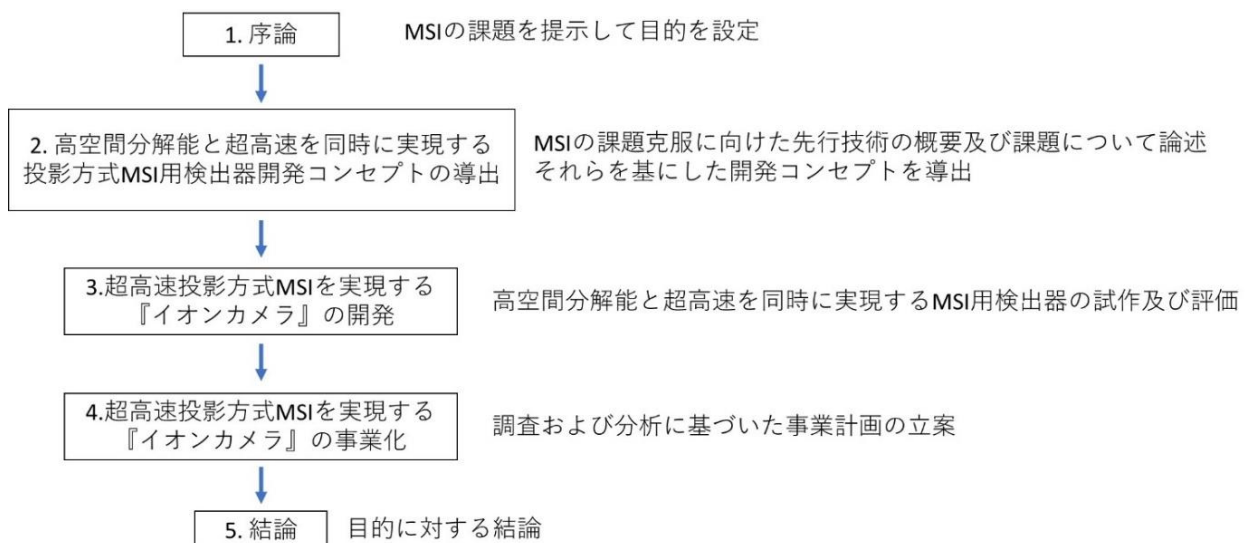


図 1.9 本論文の構成

第 1 章の参考文献

- 1) 吉野健一 編, “マスマスペクトロメトリー関係用語集”, 日本質量分析学会, 東京 (2020).
- 2) URL: <https://www.physics.nist.gov/cgi-bin/cuu/Value?u> URL 最終参照日 2021/8/24
- 3) P. Price, “Standard Definitions of Terms Relating to Mass Spectrometry A Report from the Committee on Measurements and Standards of the American Society for Mass Spectrometry”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **A 89**, 336-348 (1991).
- 4) J. J. Thomson, “Rays of positive electricity”, *Proc. R. Soc.*, **A 89**, 1-23 (1913).
- 5) F.A. Lindemann, F.W. Aston, “The possibility of separating isotopes”, *Philos. Mag. (1798-1977)*, **37**, 523-534 (1919).
- 6) R. S. V. Dyck, Jr., P. B. Schwinberg, H. G. Dehmelt, “New high-precision comparison of electron and positron g factors”, *Phys. Rev. Lett.*, **59**, 26-29 (1987).
- 7) W. Paul, H. Steinwedel, “Ein neues Massenspektrometer ohne Magnetfeld”, *Z. Naturforsch., A-Phys. Sci.*, **8(7)**, 448-450 (1953).
- 8) C. M. Whitehouse, R. N. Dreyer, M. Yamashita, J. B. Fenn, “Electrospray interface for liquid chromatographs and mass spectrometers”, *Anal. Chem.*, **57(3)**, 675-679 (1985).
- 9) K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, T. Matsuo, “Protein and polymer analyses up to m/z 100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry”, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2(8)**, 151-153 (1988).
- 10) H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, “C₆₀: Buckminsterfullerene”, *Nature*, **318**, 162-163 (1985).
- 11) 大隅良典, “30 年のオートファジー研究—解析手段の進歩と共に—”, *Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (MSP2018) 講演要旨集*, 2A-PL-0900, May 15-18, 2018, Osaka, Japan.
- 12) 小林裕子, “液体クロマトグラフィー／質量分析及び液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法による残留農薬分析”, *Bunseki Kagaku*, **58(12)**, 985-997 (2009).
- 13) 小林憲弘, 土屋裕子, 堀池秀樹, 増田潤一, 五十嵐良明, “液体クロマトグラフィータンデム質量分析法による水道水中の 141 農薬の一斉分析法の開発”, *J. Jpn. Soc. Water Environ.*, **42(1)**, 13-25 (2019).
- 14) 大楠清文, “質量分析技術を利用した細菌の新しい同定法”, *モダンメディア*, **58(4)**, 113-122 (2012).
- 15) 重松陽介, “質量分析法による新生児マススクリーニングの実相”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **64(4)**, 127-131 (2016).
- 16) 山口和隆, 倉田正治, “不けん化物のガスクロマトグラフィー／質量分析法による油脂の法化学的な異同識別”, *Bunseki Kagaku*, **54(11)**, 1091-1100 (2005).
- 17) URL: https://www.meti.go.jp/meti_lib/report/2019FY/000184.pdf URL 最終参照日 2021/8/24
- 18) 松下祥子, 杉山栄二, 早坂孝宏, 正木紀隆, 瀬藤光利, “大気圧下 MALDI に揮発性 p-ニトロアニリンを用いると両方のイオンモードでの高解像度リン脂質イメージングが可能になる”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **62(4)**, 29-36 (2014).
- 19) A. Bednařík, M. Machálková, E. Moskovets, K. Coufalíková, P. Krásenský, P. Houška, J. Kroupa, J. Navrátilová, J. Šmarda, J. Preisler, “MALDI-MSImaging at Acquisition Rates Exceeding 100

- Pixels per Second”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **30**(2), 289-298 (2019).
- 20) 瀬藤光利, “質量顕微鏡法”, *YAKUGAKU ZASSHI*, **132**(4), 499-506 (2012).
- 21) J. Soltwisch, H. Ketting, S. Vens-Cappell, M. Wiegelmann, J. Müthing, K. Dreisewerd, “Mass spectrometry imaging with laser-induced postionization”, *Science*, **348**(6231), 211-215 (2015).
- 22) A. Smith, N. Mosele, V. L’Imperio, F. Pagni, F. Magni, “Integration of Omics Approaches and Systems Biology for Clinical Applications”, A. Vlahou, H. Mischak, J. Zoidakis, F. Magni, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken (2018) Chap.9, p.156.
- 23) 大坂一生, “表面支援レーザー脱離イオン化質量分析イメージング法”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **67**(4), 117-122 (2019).
- 24) Y. Naito, M. Kotani, T. Ohmura, “A novel laser desorption/ionization method using through hole porous alumina membranes”, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **32**(21), 1851-1858 (2018).
- 25) 藤井麻樹子, “二次イオン質量分析法を用いた有機材料分析における装置的な課題と展望”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **65**(2), 72-75 (2017).
- 26) 星孝弘, “二次イオン質量分析法を用いた有機材料分析における装置的な課題と展望”, *日本画像学会誌*, **50**(5), 455-462 (2011).
- 27) 本山晃, 木原圭史, “DESI (Desorption Electrospray Ionization) の原理と応用”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **65**(3), 98-101 (2017).
- 28) B. A. Boughton, D. Thinagaran, D. Sarabia, A. Bacic, U. Roessner, “Mass spectrometry imaging for plant biology: a review”, *Phytochem. Rev.*, **15**, 445-488 (2016).
- 29) SDi Global Assessment Report 2020.
- 30) URL: 〈https://www.an.shimadzu.co.jp/sites/an.shimadzu.co.jp/files/ckeditor/bio/imscope/qt/c146-2233_imscope_qt.pdf〉 URL 最終参照日 2021/8/24
- 31) B. A. Dilmetz, Yea-Rin Lee, M. R. Condina, M. Briggs, C. Young, C. T. Desire, M. Klingler-Hoffmann, P. Hoffmann, “Novel technical developments in mass spectrometry imaging in 2020: A mini review”, *Analytical Science Advances*, **2**, 225-237 (2021).
- 32) 川島知子, “飛行時間型二次イオン質量分析 による高分子有機材料分析手法の開発と基礎検討”, 博士論文, 成蹊大学, (2020).
- 33) Y. Yamamoto, T. Fukami, T. Koide, T. Suzuki, Y. Hiyama, K. Tomono, “Pharmaceutical evaluation of steroidal ointments by ATR-IR chemical imaging: Distribution of active and inactive pharmaceutical ingredients”, *Int. J. Pharm.*, **426**, 54-60 (2012).
- 34) S. Schulz, M. Becker, M. R. Groseclose, S. Schadt, C. Hopf, “Advanced MALDI mass spectrometry imaging in pharmaceutical research and drug development”, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **55**, 51-59 (2019).
- なお、1章全体にわたって以下の書籍を自習書として参考にした。
- 35) J. H. Gross 原著, “マスマススペクトロメトリー 原書3版”, 日本質量分析学会出版委員会 (中村健道, 内藤康秀, 平岡賢三, 佐藤浩昭) 訳, 丸善出版, 東京 (2020).
- 36) 瀬藤光利 編, “質量顕微鏡法”, シュプリンガー・ジャパン, 東京 (2008).
- 37) “マスマススペクトロメトリーってなあに”, 日本質量分析学会編集委員会 (平山和雄, 明石知子, 高山光

男, 豊田岐聡, 橋本豊, 平岡賢三), 国際文献印刷社, 東京 (2001).

第2章 高空間分解能と超高速を同時に実現する投影方式 MSI 用

検出器開発コンセプトの導出

2.1 はじめに

従来の漸進的な技術改良とはまったく異なるアプローチで、空間分解能と測定時間のトレードオフを克服し、市販 MSI 装置が直面しているパフォーマンスの限界を打破しようとする研究が、本学を含めて複数の機関において個別に行われている^{1)~3)}。そのアプローチとは投影方式であり、TOF 質量分析部によってのみ成立する⁴⁾。投影方式 TOF-MSI の開発は、高空間分解能と超高速を同時に実現する MSI に向けた最も革新的な取り組みである。本章では、投影方式 TOF-MSI について解説し、先行研究状況を精査して導き出された本研究における技術開発コンセプトについて述べる。

2.2 投影方式 TOF-MSI の概要

投影方式 TOF-MSI は、レーザーが照射されたサンプル箇所のイオン分布（像）を保持したまま、それを拡大して検出器に投影する（図 2.1）。その場合、レーザーの照射スポットは測定視野範囲（FOV: field of view）になり、この視野内の質量イメージを撮影するので、投影方式 TOF-MSI は市販 MSI 装置よりも小さい領域を対象にできる。空間分解能がレーザー照射径によって制限されない投影方式 TOF-MSI は、高空間分解能が求められる用途への応用が期待される。また、MSI の測定時間短縮に向けて、レーザー照射径を広げて FOV を拡大する投影方式 TOF-MSI も検討されている⁵⁾。投影方式 TOF-MSI では、例えばレーザーパルス繰り返し周波数が 10 Hz であっても、理論的には照射スポット径を $\phi 1$ mm にして 100 回照射すれば 10 秒で $\phi 1$ mm の FOV の MSI 測定が完了する。

投影方式 TOF-MSI の実現には、トップハットビーム光学系やイオン像の質量分解能向上、イオンの飛行時間と共に位置情報を取得する検出器などが必要になる。これらの要素技術とその先行研究について次節以降で解説する。

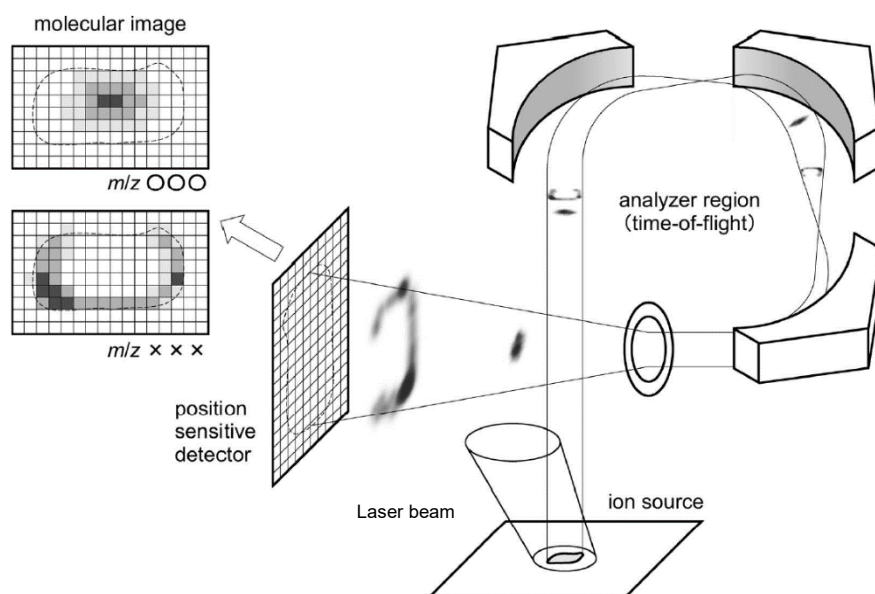


図 2.1 投影方式 TOF-MSI の概念図

(出典：内藤康秀, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **59**(3), 125-132 (2005).より著作権者の許可を得て転載)

次の①～③の流れで MSI を行う。

- ① 装置にセットしたサンプル切片にレーザを照射する。
- ② 照射した箇所のイオン分布を保持したまま TOF 計測を行い、検出器に拡大投影する。
- ③ 検出器でイオン種毎に飛行時間と位置情報を記録。

2.3 レーザ光学系

投影方式 TOF-MSI では、照射スポット内の分析対象となる化学種分布を正しく反映した脱離イオン像が得られるように、照射スポット内で強度分布が均一なレーザ光を用いる必要がある。通常の MALDI レーザ光学系は、レーザビームの横断面の強度分布がガウシアン形状になっている (図 2.2 a)。その場合の照射スポットは中心部と周辺部でエネルギー密度が異なるため、得られるイオン像は不均一になる (図 2.2 b)。大阪大学による先行研究^{6),7)}では、ファイバ光学系を用いて照射スポット内のエネルギー密度が均等になるトップハットレーザビームを形成する検討が行われている。本研究では、この先行研究を基に投影方式 TOF-MSI 用トップハットレーザビームシステムを製作しているが、それについては 3 章で述べる。

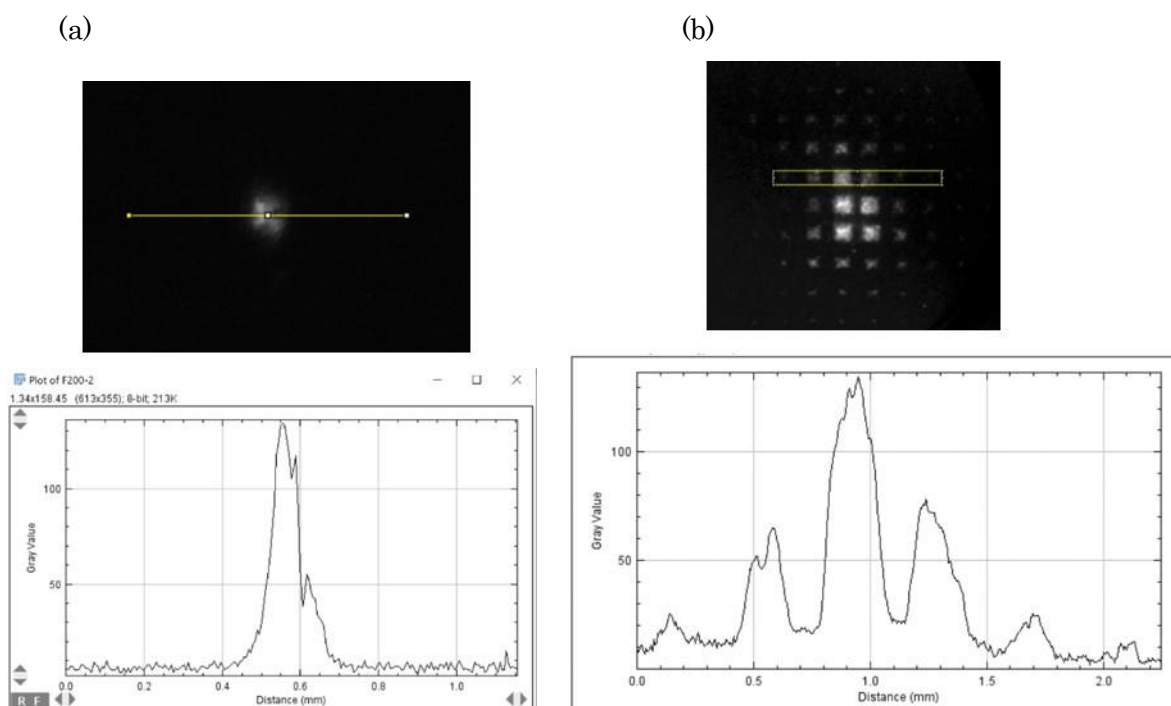


図 2.2 ガウシアンビームを使用した場合の投影方式 TOF-MSI の実施例

(a) : 平凸レンズ 1 枚で集光させた窒素レーザー光 (波長 337 nm) の照射スポット内の強度分布 (上) と、図中表示している関心領域 (ROI: region of interest) での強度プロファイル (下)。ガウシアン状になっていることがわかる。

(b) : 投影方式 TOF-MSI を用いて(a)の強度分布の照射スポットから得られたイオン像の例(上) と、図中表示している ROI での強度プロファイル (下)。メッシュ状のイオン像は中央部の信号が高くなっており、レーザーの強度分布を反映していることがわかる。

2.4 イオン像の質量分解能向上

レーザーを用いる TOF 質量分析計では、脱離イオンが初速 v_0 の分布を持って生成する。それらの脱離イオンに対して同一の位置エネルギーを与えると、 v_0 に分布があるため m/z が同一であっても自由飛行中の速度 v には分布があり、飛行時間のばらつきが生じる。その結果 TOF スペクトルのピーク幅が広がり、換算して得られるマススペクトルのピーク幅も広がって質量分解度が低下する。

投影方式 TOF-MSI のイオン源ではターゲット表面に印加した高電圧によってイオン像が加速されて検出器に向かって飛行する。イオン源の電位は、サンプルを配置する加速電極が (V_1+V_2) で最も高く、次に引出電極の V_2 、GND 電極の順に下がっていく。サンプル表面で生成したイオン像は、これらの電極による電位の坂を下りながら加速し、GND 電極-検出器間を自由飛行して質量分離される (図 2.3 a)。投影方式 TOF-MSI でも脱離イオンの初速 v_0 には分布がある。このため質量分解能の向上を行わない場合、同一の m/z であっても飛行時間にばらつきが生じる。その結果、同一の m/z のイオン像は広い時間分布を持ち、質量分解度は低下する。

投影方式 TOF-MSI 装置の質量分解能を向上させる技術の先行研究として、大阪大学からイオン引出

後差動加速 (PEDA: post-extraction differential acceleration) が報告されている⁸⁾。同一の m/z のイオンに初速の分布があるのは PEDA の場合も同じであるが、与えられる位置エネルギーが同一ではない。サンプル表面で生成した特定の m/z のイオン像が引出電極-GND 電極の間を飛行中に、引出電極の電位を V_2 から V_3 に引き上げる。その際にイオン像内の初速の遅いイオンは初速の早いイオンよりも位置エネルギー増加分 (ΔV) が大きい。これをイオン飛行開始後の適切な時間 τ で行えば、初速の遅いイオンは初速の早いイオンよりも速度がより多く増加し、検出器到達時点で初速の早いイオンに追いつく。PEDA を用いない場合のマススペクトルの例 (図 2.4 a) では、 m/z 578 付近の質量分解度が約 23 であるのに対して、PEDA を用いた場合 (図 2.4 b) では、 m/z 578 付近の質量分解度が 1133 に向上している。また PEDA では、イオン源内でイオンは常に加速されているのでイオン像を保持できる。

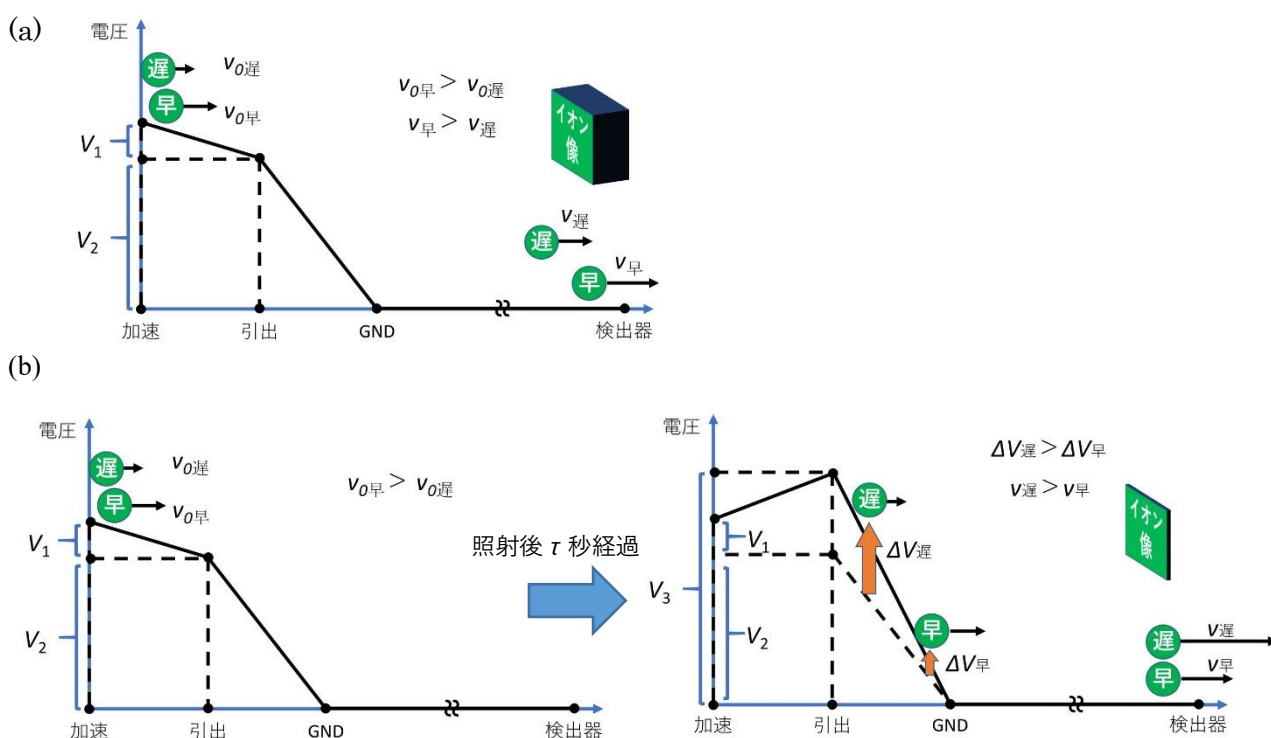


図 2.3 PEDA の動作概念図

PEDA なしとありの場合について、脱離イオンを同一の m/z で初速の遅いイオンと初速の早いイオンの 2 つとした概念図。引出電極電位の印加方法の違いと質量分解能の変化を示す。

(a) : PEDA を用いない場合の各電極の電位と位置関係を示した図。同一の m/z の初速の遅いイオンと初速の早いイオンは同一の位置エネルギー ($V_1 + V_2$) を受け取るため、検出器への到着時間が異なる。この結果、同一の m/z のイオン像は広い時間分布を持つ。

(b) : PEDA を用いる場合の各電極の電位と位置関係を示した図。レーザー照射から τ 秒後に引出電極のみ電位を V_2 から V_3 に引き上げる。引出電極-GND 電極間を移動中の同一の m/z の初速の遅いイオンは初速の早いイオンよりも多くの位置エネルギー増加分 (ΔV) を受け取って速度が増し、検出器到達時点で初速の早いイオンに追いつく。この結果、同一の m/z のイオン像の時間分布は狭くなる。

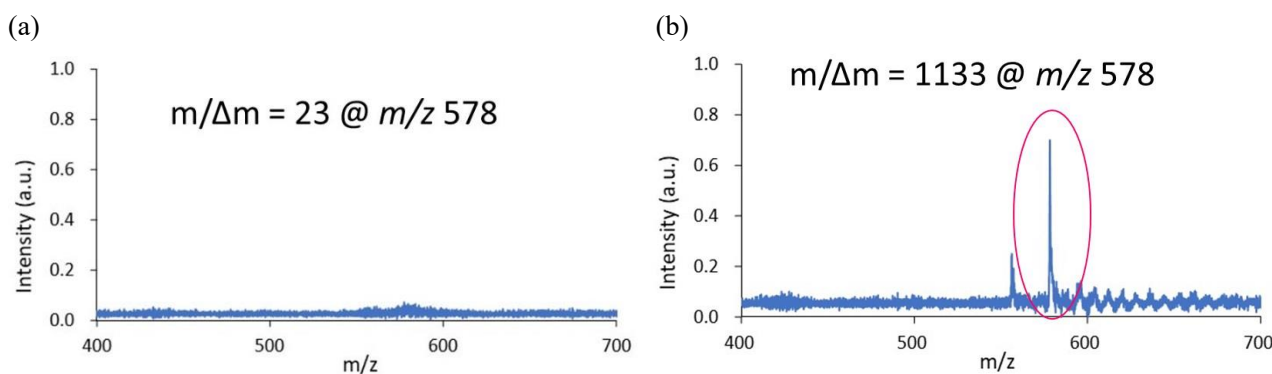


図 2.4 マススペクトルの例

(a) : PEDA を用いない場合のマススペクトルの例。質量分解度が低いため m/z 550~600 まで 1 つのピークである。

(b) : PEDA を用いた場合のマススペクトルの例。質量分解度が高くなり、隠れていた m/z 560 付近のピークを検出することが可能となった。

2.5 投影方式 TOF-MSI 用検出器

イオンの飛行時間と共に位置情報を取得する検出器は高度な技術を要する。現在研究の行われている投影方式 TOF-MSI 用のイオン検出器として、ディレイライン検出器やピクセル検出器などが挙げられる^{9)~13)}。

2.5.1 ディレイライン検出器

ディレイライン検出器は、荷電粒子を位置検出するためのコイル状のワイヤが配置されている検出器である。参考文献 14 に記載のディレイライン検出器の模式図 (図 2.5) を示す。入射イオンはマイクロチャンネルプレート (MCP: microchannel plate) で増倍された 2 次電子に変換され、その際に入射位置情報は 2 次電子雲の重心位置として伝達される。2 次電子雲がワイヤに到達すると、重心の衝突位置を起点にしてワイヤの両端に向かって 2 つの電気パルスは互いに反対方向に伝播し始める。ワイヤの両端では電気パルスを検出し、その到達時間差を利用して位置検出を行っている。2 次元の位置検出には互いに直交するように配置した 2 層ワイヤを用いる。ディレイライン検出器は間隔をおいて連続して入射するイオン (複数種の成分) を検出することが可能であるが、2 個以上のイオンが同時に入射 (マルチヒット) すると、位置の判別が不能になってしまう欠点がある。そこで、検出器に同種のイオンが 1 つずつ入射するように、イオン発生数を少なくする必要があるため、信号積算 (測定) 回数が増え画像取得までに時間がかかる。ディレイライン検出器を用いた LDI 投影方式 TOF-MSI の研究事例では、10 Hz のレーザー光で ϕ 200 μ m の FOV を 1 万回照射し、測定時間が 17 分であったと報告されている¹⁴⁾。

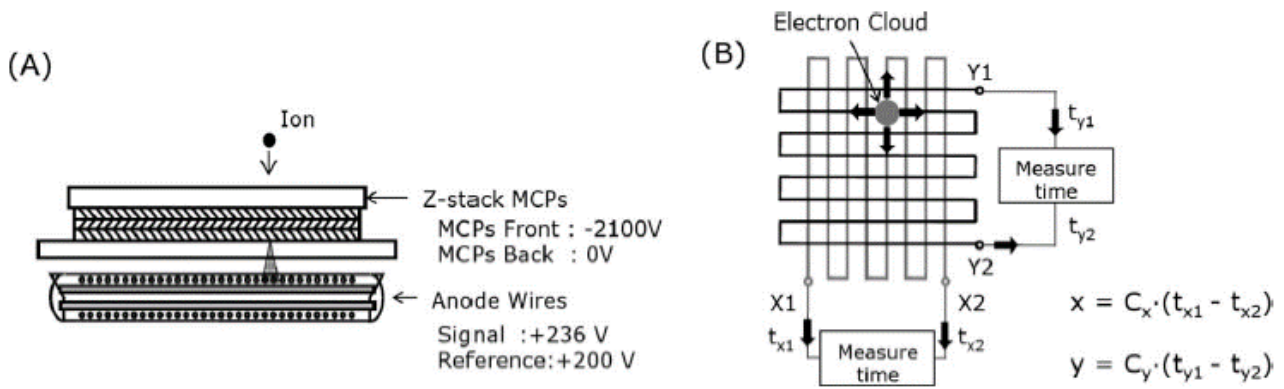


図 2.5 ディレイライン検出器の模式図 (A) と動作概念図 (B)

(参考文献 14 : 林雅宏, 内藤康秀, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*,
59(2), 23-33 (2011).より著作権者の許可を得て転載)

複数の MCP (図の場合は 3 枚の MCP を重ねた Z スタック構造) でイオンを電子に変換して 2 次電子増倍させる。ワイヤ層に 2 次電子雲が入射するとパルス電流が流れて、電気信号として検出される。ワイヤ層は X 方向と Y 方向の 2 本のワイヤから成る。

2.5.2 ピクセル検出器

ピクセル検出器は、荷電粒子を検出して時間情報を記録できる半導体素子 (ピクセルセンサ) が高密度に 2 次元配列されている検出器であり、欧州原子核研究機構 CERN を中心に開発されている Timepix シリーズなどの例がある。投影方式 TOF-MSI のイオン検出では MCP と組み合わせて使用する。入射イオンは MCP で増倍された 2 次電子に変換され、半導体素子で検出される。ディレイライン検出器と違い、同時に複数のイオンが入射しても位置を判別できる。初期のピクセル検出器である Timepix1 では、個々のピクセルセンサはイオンの到着時間 (TOA: time of arrive) を計測できるが、入射粒子数を計測できなかった¹⁵⁾。その場合、ピクセルセンサに同じタイミングで 2 個以上のイオン (2 次電子雲) が入射しても 1 カウントとして扱われる。このような機構のため、質量イメージの各画素のダイナミックレンジを高めるには、レーザ照射回数を増やして計測を繰り返す必要があった。最近では、入射粒子数を計測できるようにピクセルセンサを改良したピクセル検出器の開発も進んでいる。投影方式 TOF-MSI ではピクセル検出器を真空中で扱うため、半導体の放熱が課題になる。先行研究では冷却システムをピクセル検出器に直結している (図 2.6)¹⁶⁾。Timepix を用いた MALDI 投影方式 TOF-MSI の研究事例²⁾では、サンプル上の $1.8 \times 1.8 \text{ mm}$ の測定領域を 32×32 区画に分割し、照射スポット径 $100 \sim 300 \text{ }\mu\text{m}$ の 10 Hz レーザ光で 1 区画当たり 150 回照射し、1024 区画の合計測定時間が 4 時間 20 分であったと報告されている。

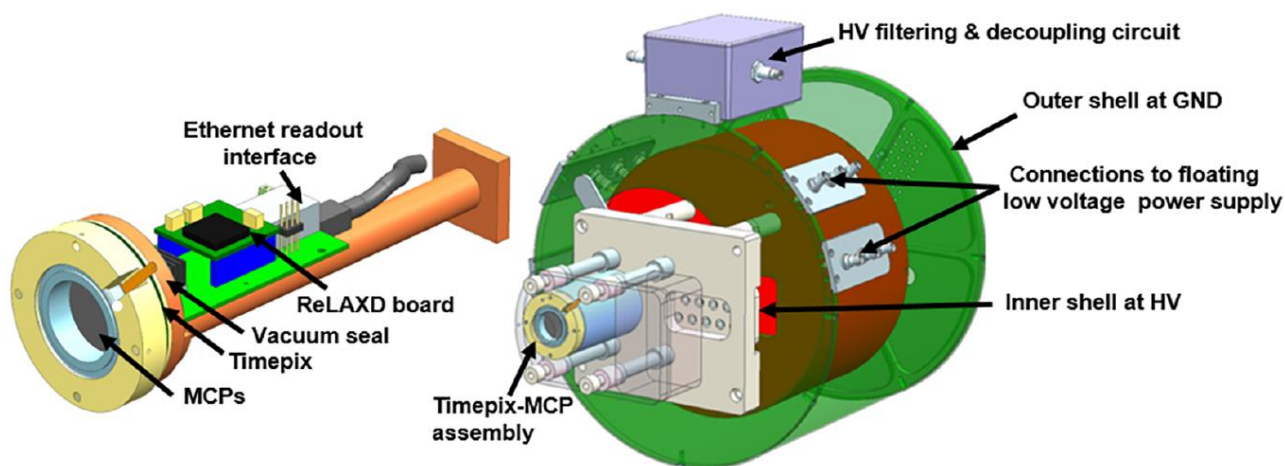


図 2.6 ピクセル検出器 Timepix を用いたイオン撮像装置の構成

(参考文献 16 : A. Mathew, R. Buijs, G. B. Eijkel, F. Giskes, A. Dyachenko, J. van der Horst, D. Byelov, Dirk-Jan Spaanderman, A. J. R. Heck, T. P. Siegel, S. R. Ellis, R. M. A. Heeren, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **32**, 569-580 (2021).より著作権者の許可を得て転載)

動作中に発熱する半導体を真空中で放熱できるように冷却システムを組み込んでいる。MCP は高電圧駆動、Timepix は低電圧駆動となるため、電源系統は放電しないように精密に作られている。

2.5.3 蛍光面を用いた検出器

蛍光面を用いてイオンを光に変換するタイプの投影方式 TOF-MSI 用イオン検出器は、MCP と蛍光面と光学式カメラで構成される。図 2.7 に、蛍光面を用いた検出器による投影方式 TOF-MSI 装置の例を示す。飛行時間で分離されたイオン像を MCP で電子像に変換した後に、蛍光面で光学像にして真空窓で隔てられたカメラで撮影する。このタイプのイオン検出器ではイメージデータの読み出しを担う複雑な信号系統が大気圧側になることで、機能拡張性やロバスト性が向上して多様な測定に適用できるメリットが生じる。その先行事例として、英オックスフォード大における蛍光面と高速カメラを用いたイオン検出器による投影方式 TOF-MSI が挙げられる³⁾。彼らの開発の主眼は、高時間分解能のイベント駆動型撮像素子を搭載した高速カメラ (PIImMS: pixel imaging mass spectrometry) の性能を最大限活用することであり¹⁷⁾、1 つの脱離イベントで生成し飛行時間で分離された複数のイオン種による一連の光学像の連続高速撮影 (マルチマスイメージング) を追求している。カメラの高速化に伴って撮影する像の光量は減少し、感度が著しく低下する。そのため彼らの開発では、高輝度で残光の短い蛍光面用高分子材料の探索や¹⁸⁾、撮像素子上の各ピクセルに接続する集積回路に信号増幅部を追加してカメラ自体を高感度化する対策が試みられている。特に後者については、すべてのピクセルの信号増幅率を一定に揃えることが技術的な障壁になっている⁹⁾。PIImMS は Timepix1 と同様に、個々のピクセルセンサに毎回入射する信号量を計測できないため、質量イメージの各画素のダイナミックレンジを高めるにはレーザー照射回数を増やして計測を繰り返す必要がある。

近年では Timepix1 の改良版である Timepix3 を搭載した光学カメラが製品化されている (Advacam, Amsterdam Scientific Instruments)。Timepix3 では、入射電子をカウントした信号が閾値を超える時

間 (TOT: time of threshold) の計測により入射電子数の推定が可能になっている¹⁵⁾。Timepix3 を搭載した光学カメラの研究事例では、CCD カメラに比べて焦点距離の厳密な調整が必要なことと、65536 画素毎に TOT のキャリブレーションを行うため、空間分解能などを他の検出器と同様に評価するのは難しいと報告されている。専用の読み出しシステムが 1000 万円以上することは市販装置に搭載する際の課題である¹⁹⁾。

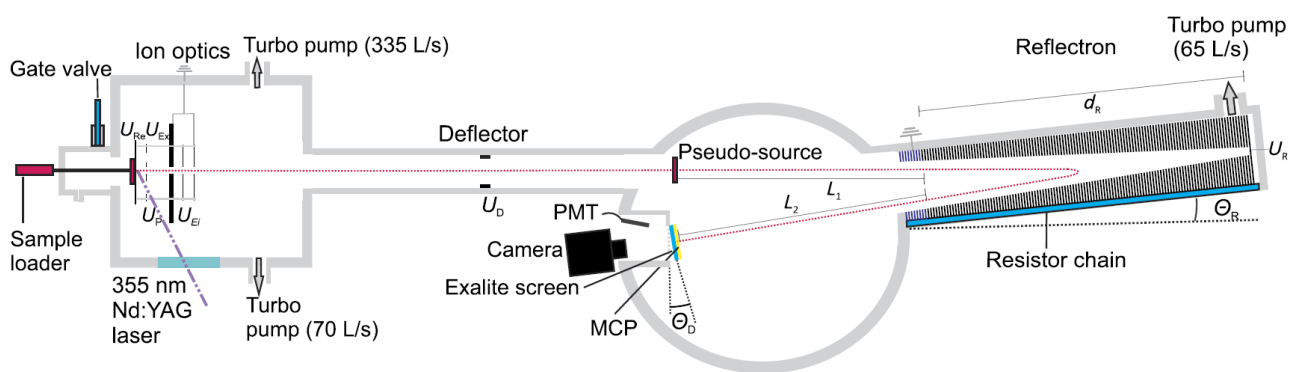


図 2.7 蛍光面方式を用いた装置

(参考文献 3 : R. J. Burleigh, A. Guo, N. Smith, A. Green, S. Thompson, M. Burt, M. Brouard, *Rev. Sci. Instrum.*, **91**, 023306-1:023306-9 (2020).より著作権者の許可を得て転載) 質量分解能を向上させることのできるリフレクトロンを搭載した自作の装置に検出器を搭載している。TOF スペクトルの検出は光電子増倍管 (PMT: photomultiplier tube) で行っている。Timepix1 と同様に 1 ピクセルに同じタイミングで 2 個以上電子が衝突しても 1 カウント扱いである。

2.5.4 各投影方式 TOF-MSI 用検出器の比較

上記の 3 種類の検出器について、先行研究による評価結果を基に比較を行った (表 2.1)。比較項目はマルチヒット対応の可否、時間分解能、1 脱離イベントでのマルチフレーム (複数の質量イメージ) 撮影の可否、撮影に要する信号積算回数の多さである。いずれのタイプも開発進行中のため、数値は投影方式 TOF-MSI に実装されている検出器の場合での参考値である。先行研究における各項目での課題は以下のように分析された。

- ・マルチヒット対応の可否

ディレイラインは 2 個以上のイオンが同時に入射すると、位置の判別が不能になる。一方、Timepix1 と PImMS は個々のピクセルセンサによって TOA を計測できるが、入射粒子数の計測ができない。

- ・時間分解能

それぞれの検出器に関する先行研究では、評価用装置に搭載して 1 回の脱離イベントで生成し飛行時間で分離された複数のイオン像についてマルチマスイメージングを行っている。モデルサンプルを用いた評価では時間分解能が問題にならないが、複雑なマススペクトルを取得する場合は改善が必要である⁷⁾。

- ・1 脱離イベントでのマルチフレーム撮影の可否

どの検出器も 1 脱離イベントでのマルチフレーム撮影が可能である。イメージングの対象成分が限定されない探索研究などのノンターゲット分析に適用することを想定した検出器である。

・撮影に要する信号積算回数の多さ

投影方式 TOF-MSI で微小な照射スポットから生成したイオン像を拡大投影する場合、イオンの面密度が低下するため検出器に高感度が要求される。どの検出器も MCP による電子増倍を採用しているが、各検出器の構造上、同一の入射タイミングでカウントされるイオン数は低く制限される。そのため、高階調の質量イメージの撮影は脱離イベントを多数回繰り返して信号積算する必要がある。その場合の信号積算回数は概ね、ディレイライン検出器 > Timepix > PImMS の順が多い。

表 2.1 各投影方式 TOF-MSI 用検出器の比較

検出器	MCP+ ディレイライン	MCP+ Timepix1	MCP+ 蛍光面+ PImMS
マルチヒット	×	○	○
時間分解能	数10ps	10 ns	13 ns
1脱離イベントでの マルチフレーム撮影	○	○	○
撮影に要する信号 積算回数	きわめて多い	多い	多い

ディレイライン検出器では同一の入射タイミングでカウントされるイオン数が 1 個に制限されるため、質量イメージの撮影は脱離イベントを多数回繰り返して信号積算する必要がある。Timepix1 と PImMS カメラはマルチヒットに対応可能であるが、同じタイミングで同じピクセルに入射した 2 個以上のイオン (2 次電子雲) は 1 カウントとして扱われる。そのため、高階調の質量イメージの撮影は脱離イベントを多数回繰り返して信号積算する必要がある。

2.6 高空間分解能と超高速を同時に実現する投影方式 MSI 用検出器の開発コンセプト

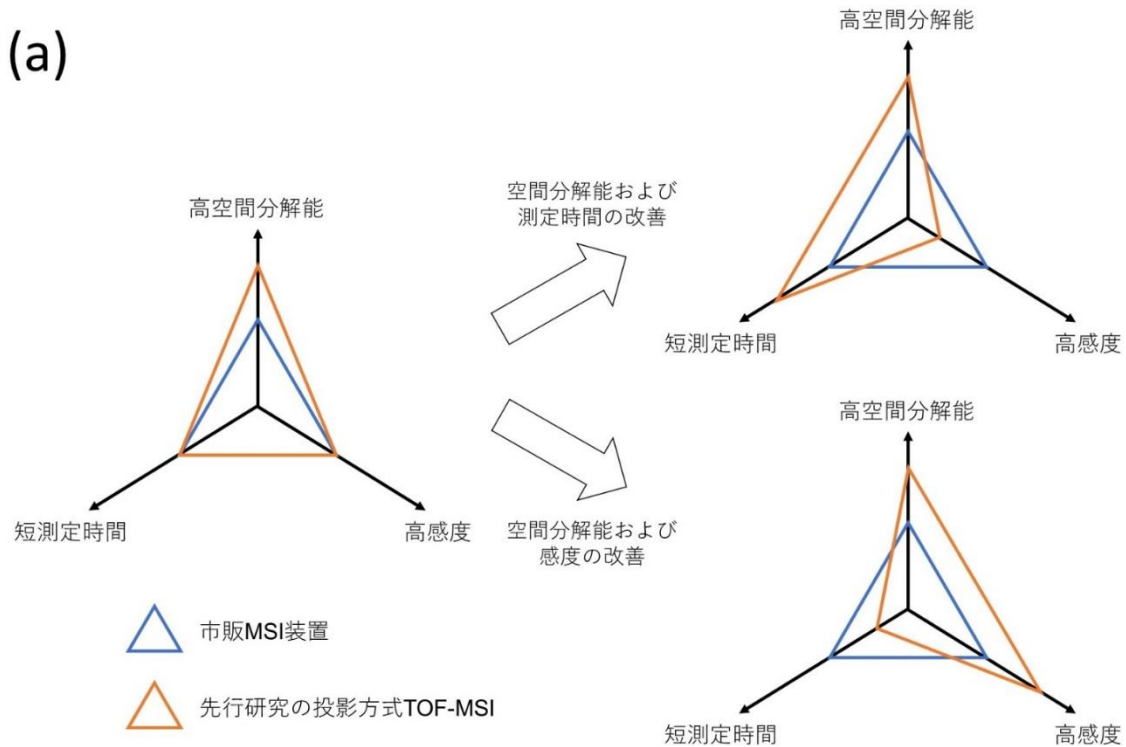
MSI の課題を克服する手段の 1 つとして投影方式 TOF-MSI の研究が進められていることを述べた。先行研究ではトップハットビーム光学系の検討、イオン像の質量分解能の向上、イオンの飛行時間と共に位置情報を取得する検出器の開発などが取り組まれている。投影方式 TOF-MSI の性能は、検出器の特性によってほぼ決まってくる。前節で分析した検出器についての課題に基づいて、先行研究における投影方式 TOF-MSI の問題点を図 2.8 a に図示した。この図では空間分解能、測定時間、感度についてのトレードオフの状況が概念的に表されている。投影方式 TOF-MSI は、空間分解能と測定時間のトレードオフを克服して、市販 MSI 装置に比べて空間分解能は向上する。しかし、感度も含めた 3 つの間でのトレードオフは解消されていないので、空間分解能と測定時間を共に改善しようとした場合、感度が著しく損なわれる。あるいは、空間分解能と感度を共に改善しようとした場合、非常に長い測定時間を要する。

投影方式 TOF-MSI 用検出器の先行研究では、市販装置の課題である空間分解能、測定時間、感度の 3 つの間でのトレードオフを克服できていないことがわかった。したがって、高空間分解能と超高速を同時

に実現する MSI に向けて投影方式 TOF-MSI 用新規検出器を開発するには、感度の向上に最も注力すべきであり、以下の 3 点を満たす検出器が必要である。

- ① イオン - 2 次電子変換用 MCP 以外で感度を高める機能
- ② 先行研究における投影方式 TOF-MSI 用検出器と同等の時間分解能
- ③ マルチヒット対応および同一入射タイミングで計測可能なイオン数の最大化

この 3 つの要求を何の制約もなく満たすことは現実的に不可能と考えられる。先行研究の投影方式 TOF-MSI 用検出器は 1 脱離イベントでのマルチフレーム撮影を追及しており、そのせいで同一入射タイミングで計測可能なイオン数が制限されるなどの技術的障壁に直面している。そのような検出器であれば、例えば組織切片上の脂質の網羅的解析のような、イメージングの対象成分を限定しないノンターゲット分析にも適用できるであろう。しかし一方で、ノンターゲット分析は測定によって蓄積されたデータの解析に測定よりも多くの時間を費やすため、投影方式 TOF-MSI による測定時間の短縮が価値を産み出しにくい用途といえる。そこで、投影方式 TOF-MSI の用途として産業分野の多くの場面で見られるようなイメージングの対象成分が限定されているターゲット分析を想定することで、上記の 3 点を満たす検出器を開発し、図 2.8b に示すような特性の実現を目指すことにした。本研究では、蛍光面を用いてイオンを光に変換するタイプのイオン検出・撮影ユニットで、ターゲット物質に相当するピークの質量イメージのみ高感度取得して測定時間の短縮を図り、かつユーザビリティを高めて普及しやすい技術にすることを開発コンセプトとした。レーザーで生成したターゲット物質のイオン像を取り出す投影方式 TOF-MSI 装置をレンズに見立てると、イオン検出・撮影ユニットはカメラ本体として動作する。よって、この新規な投影方式 TOF-MSI 用検出器を『イオンカメラ』と名付けた²⁰⁾。



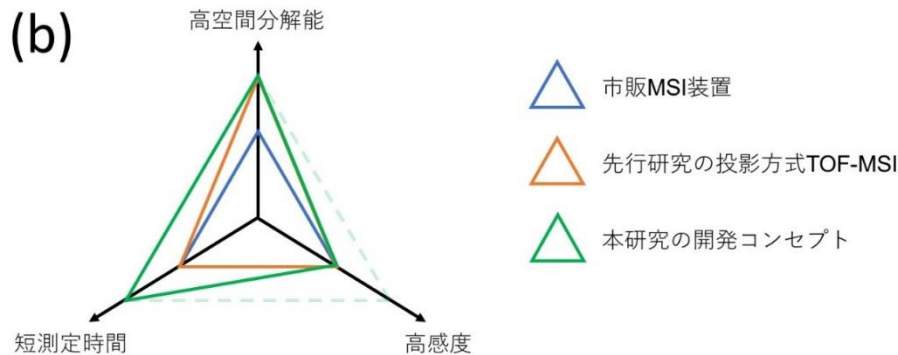


図 2.8 MSI における 3 つの性能指標（空間分解能、測定時間、感度）のトレードオフ状況
 (a)：市販装置と先行研究の投影方式 TOF-MSI の比較。投影方式 TOF-MSI は空間分解能を改善するが、もう一つの指標も改善しようとするとなりの指標が著しく犠牲になり、3 つの間でのトレードオフは解消されていない。
 (b)：本研究の開発コンセプトを含めた比較。感度向上に注力することで感度を犠牲にすることなく空間分解能と測定時間を両立させる。

2.7 イオンカメラ実現に向けた技術の選定

イオンカメラでは、イオン - 2 次電子変換用 MCP 以外で感度を高める機能が最も重要になる。そこで、イメージインテンシファイア (I.I.: image intensifier) を採用した (図 2.9) ²¹⁾。I.I. は微弱な光学像を一旦電子に変換し、電子増倍後に増強された光学像を出力する撮像管である。I.I. は光学像の光量を増強できる撮像管であり、光を電子に変換する光電面、電子を増倍する MCP、増倍した電子を増強した光に変換する蛍光面から成る。I.I. に内蔵された MCP の光電面側と蛍光面側との間の電位差を変更することで、光学像のゲインを調整することが可能である。I.I. の後段にカメラを接続することで微弱光をデジタルデータとして保存することができる ²²⁾。

I.I. の蛍光面には発光輝度が高い P43 (材料組成 $\text{Ga}_2\text{O}_2\text{S:Tb}$) などを用いるが、その残光寿命 (蛍光面の輝度が 90% から 10% に低下するまでの時間) は長く、約 1 ミリ秒である。そのため、I.I. は連続高速撮影に適さないが、光電面と MCP 間の電位変化によるゲート動作が可能で、高感度かつナノ秒単位の高時間分解能で繰り返し撮影ができる (図 2.10) ²²⁾。

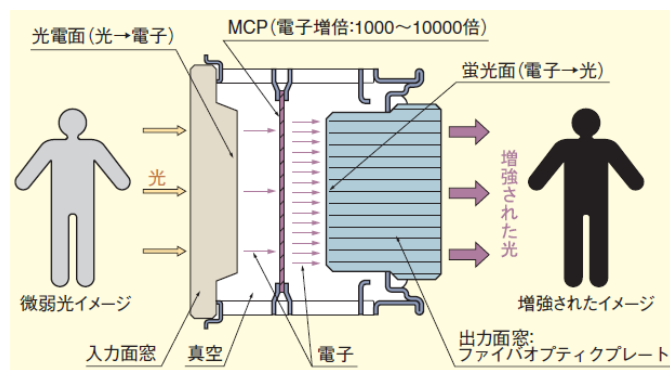


図 2.9 I.I.の模式図

(参考文献 26 より転載)

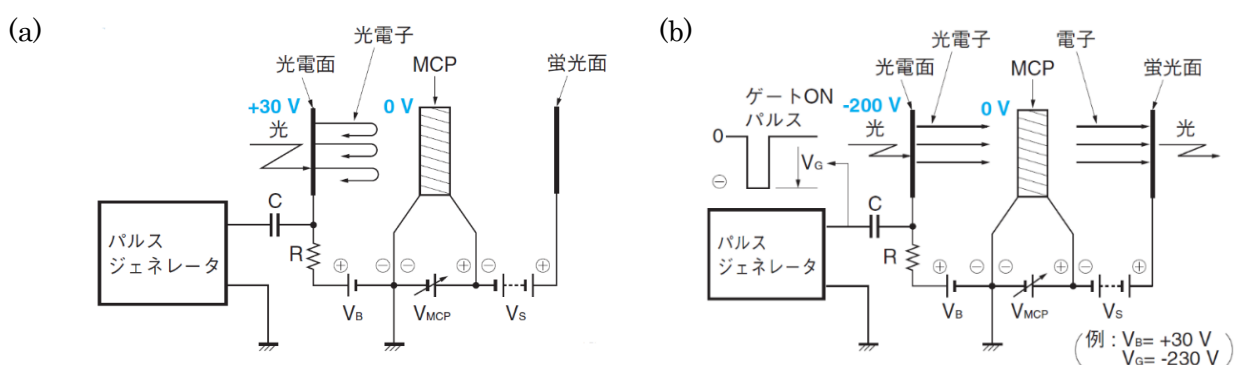


図 2.10 I.I.の高速ゲート動作の模式図

(参考文献 26 より転載)

光電面と MCP の間の電位を変化させることでゲート動作が可能となる。

(a) : MCP 電位より光電面電位が高い場合はゲート OFF であり、光電面で光電変換された電子像は MCP から反発されて遮断される。

(b) : MCP 電位より光電面電位が低い場合はゲート ON であり、光電面で光電変換された電子像は MCP へと引き寄せられ、電子増倍した後、蛍光面から光学像として出力される。

イオンカメラはイオン像を光学像に変換する必要があるため、先行事例と同様にイオン - 2 次電子変換用 MCP と残光の短い蛍光面の組み合わせを検討した。また、普及が容易になるように光学像の撮影には通常の民生用カメラを採用した (図 2.11)。MCP、蛍光面、I.I.、民生用カメラを組み合わせたイオンカメラに想定される性能を、先行研究における投影方式 TOF-MSI 用検出器と比較した (表 2.2)。イオンカメラでは民生用カメラに搭載された CMOS センサが飽和しない範囲において、同一タイミングで入射した多数のイオンの信号量計測が可能になると予想した。また、残光の短い蛍光面と I.I.の高速ゲート動作を組み合わせることで先行事例と同等の時間分解能が得られると予想した。しかし、I.I.の蛍光面の残光寿命が長いため、1 脱離イベントで取得可能な質量イメージは 1 つに限定される。

以上によりイオンカメラは単一のターゲット物質に相当するピークの質量イメージの繰り返し取得に適していると考えられる。しかし、ターゲット分析であっても分析種をその質量によって特定する必要

があり、イオンカメラにも TOF スペクトル計測機能は必須である。また、MSI 対象の質量窓が 1 つだけでは用途がきわめて限られるので、繰り返し脱離イベントにおいて複数の質量窓で可視化できるように投影方式 TOF-MSI の動作システムをイオンカメラ用に開発する必要がある。2 つの質量窓での可視化を実現することで、例えば工業用材料や食品などの分野では、相分離、各種反応の基質と生成物、分解や酸化などによる成分劣化などの可視化技術として、特に高スループットや迅速性が要求される開発や製造において有用になることが期待される。

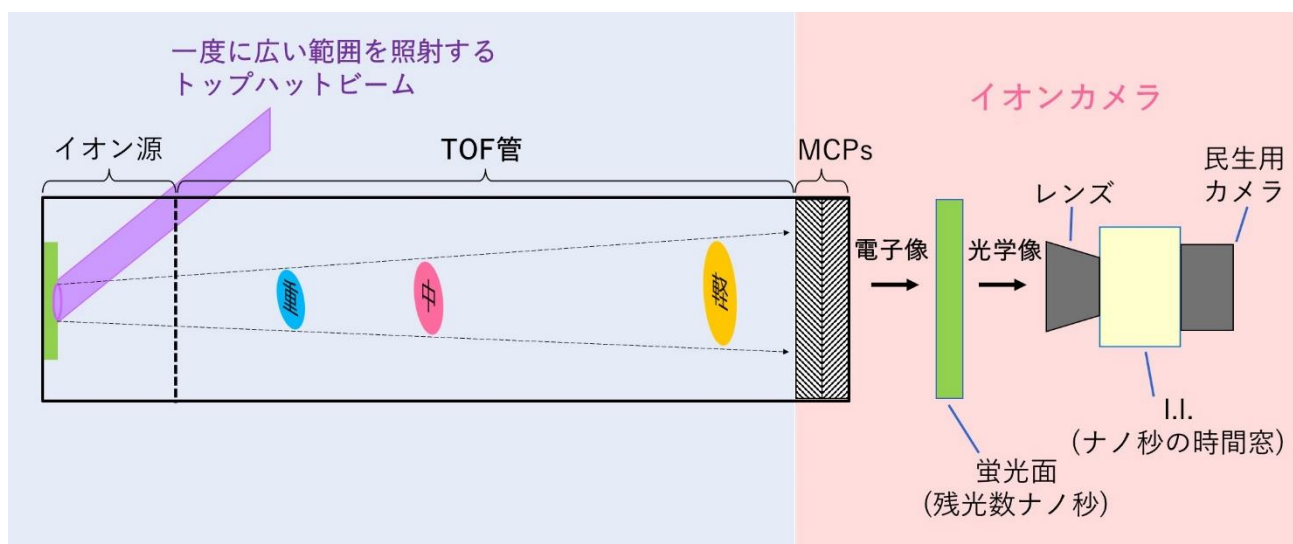


図 2.11 イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI の概要図

投影方式 TOF-MSI のイオン源内ではトップハットビームにより様々な質量のイオン像が同時に発生する。イオン像は TOF 管で質量分離され、MCP で電子像に変換後、残光の短い蛍光面で光学像に変換される。例えば、質量が軽い順にイオン像が飛来する場合、イオンカメラの構成部品である I.I. はゲートでそのうち 1 つを光学像として取り込む。民生用カメラは、I.I. で増強された光学像を撮影する。

表 2.2 先行研究における投影方式 TOF-MSI 用検出器とイオンカメラの比較

検出器	MCP+ ディレイライン	MCP+ Timepix1	MCP+ 蛍光面+ PIMMS	イオンカメラ
マルチヒット	×	○	○	○
時間分解能	数10ps	10 ns	13 ns	nsオーダー
1脱離イベントでの マルチフレーム撮影	○	○	○	×
撮影に要する信号 積算回数	きわめて多い	多い	多い	少ない

2.8 2章のまとめ

レーザー照射スポット内のイオン分布を可視化する投影方式 TOF-MSI は、市販 MSI 装置の限界を打破する手段であり、高空間分解能と超高速を同時に実現する MSI に向けた最も革新的なアプローチである。その実現に向けてトップハットレーザービーム光学系、イオン像の質量分解能向上、イオンの飛行時間と共に位置情報も取得する専用検出器などが研究されている。従来の投影方式 TOF-MSI 用検出器では空間分解能と測定時間と感度とのトレードオフを克服できないので、ターゲット物質に相当するピークの質量イメージのみ高感度取得して測定時間の短縮を図り、かつユーザビリティを高めて普及しやすくした検出器『イオンカメラ』の開発コンセプトを導出した。このコンセプトを実現する技術として、MCP、残光の短い蛍光面、ゲート機能付き I.I.、民生用 CMOS カメラの組み合わせを採用した。

第2章の参考文献

- 1) H. Hazama, H. Yoshimura, J. Aoki, H. Nagao, M. Toyoda, K. Masuda, K. Fujii, T. Tashima, Y. Naito, K. Awazua, “Development of a stigmatic mass microscope using laser desorption/ionization and a multi-turn time-of-flight mass spectrometer”, *J. Biomed. Opt.*, **16**(4), 046007-1:046007-7 (2011).
- 2) J. H. Jungmann, D. F. Smith, L. MacAleese, I. Klinkert, J. Visser, R. M. A. Heeren, “Biological Tissue Imaging with a Position and Time Sensitive Pixelated Detector”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **23**, 1679-1688 (2012).
- 3) R. J. Burleigh, A. Guo, N. Smith, A. Green, S. Thompson, M. Burt, M. Brouard, “Microscope imaging mass spectrometry with a reflectron”, *Rev. Sci. Instrum.*, **91**, 023306-1:023306-9 (2020).
- 4) L. A. McDonnell, R. M. A. Heeren, “Imaging mass spectrometry”, *Mass Spectrom. Rev.*, **26**(4), 606-643 (2007).
- 5) M. Brouard, E. Halford, A. Lauer, C. S. Slater, B. Winter, W. H. Yuen, J. J. John, L. Hill, A. Nomerotski, A. Clark, J. Crooks, I. Sedgwick, R. Turchetta, J. W. L. Lee, C. Vallance, E. Wilman, “The application of the fast, multi-hit, pixel imaging mass spectrometry sensor to spatial imaging mass spectrometry”, *Rev. Sci. Instrum.*, **83**, 114101-1: 114101-9 (2012).
- 6) 鶴本侑万, 間久直, 青木順, 豊田岐聡, 栗津邦男, “細胞スケールの投影型イメージング質量分析に向けた均一レーザー照射光学系の開発”, 電気学会光・量子デバイス研究会, 東京, 2017年9月25日, OQD-17-066, 5-8.
- 7) J. Aoki, M. Toyoda, “Development of High Spatial Resolution and High Speed Projection-type Imaging Mass Spectrometer”, ID298914, June 3, Proceedings of the 67th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Atlanta, GA, June 2-6, (2019).
- 8) J. Aoki, H. Hazama, M. Toyoda, “Novel Ion Extraction Method for Imaging Mass Spectrometry”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **59**(3), 57-61 (2011).
- 9) J. H. Jungmann, R. M. A. Heeren, “Detection systems for mass spectrometry imaging: A perspective on novel developments with a focus on active pixel detectors”, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **27**, 1-23 (2013).
- 10) R. H. Brigham, R. J. Bleiler, P. J. McNitt, D. A. Reed, R. H. Fleming, “Characterization of two resistive anode encoder position sensitive detectors for use in ion microscopy”, *Rev. Sci. Instrum.*, **64**, 420-429 (1993).
- 11) A. Oelsner, O. Schmidt, M. Schicketanz, M. Klais, G. Schönhense, V. Mergel, O. Jagutzki, H. Schmidt-Böcking, “Microspectroscopy and imaging using a delay line detector in time-of-flight photoemission microscopy”, *Rev. Sci. Instrum.*, **72**, 3968-3974 (2001).
- 12) O. Siegmund, A. Tremsin, J. Vallerga, J. McPhate, “Microchannel plate cross-strip detectors with high spatial and temporal resolution”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A*, **610**(1), 118-122 (2009).
- 13) X. Llopart, R. Ballabriga, M. Campbell, L. Tlustos, W. Wong, “Timepix, a 65k programmable pixel

- readout chip for arrival time, energy and/or photon counting measurements”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A*, **581**(1-2), 485-494 (2007).
- 14) 林雅宏, 内藤康秀, “ディレイライン検出器を用いた投影型イメージング質量分析における有効な信号処理技術の開発”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **59**(2), 23-33 (2011).
 - 15) A. Nomerotski, “Imaging and time stamping of photons with nanosecond resolution in Timepix based optical cameras”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A*, **937**(1), 26-30 (2019).
 - 16) A. Mathew, R. Buijs, G. B. Eijkel, F. Giskes, A. Dyachenko, J. van der Horst, D. Byelov, Dirk-Jan Spaanderman, A. J. R. Heck, T. P. Siegel, S. R. Ellis, R. M. A. Heeren, “Ion Imaging of Native Protein Complexes Using Orthogonal Time-of-Flight Mass Spectrometry and a Timepix Detector”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **32**, 569-580 (2021).
 - 17) J. J. John, M. Brouard, A. Clark, J. Crooks, E. Halford, L. Hill, J. W. L. Lee, A. Nomerotskia, R. Pisarczyk, I. Sedgwick, C. S. Slater, R. Turchetta, C. Vallance, E. Wilman, B. Winter, W. H. Yuen, “PImMS, a fast event-triggered monolithic pixel detector with storage of multiple timestamps”, *J. Instrum.*, **7**, C08001 (2012).
 - 18) B. Winter, S. J. King, M. Brouard, C. Vallance. “A fast microchannel plate-scintillator detector for velocity map imaging and imaging mass spectrometry”, *Rev. Sci. Instrum.*, **85**, 023306-1: 023306-10 (2014).
 - 19) R. J. Burleigh, “Development of High-throughput Microscope Imaging Mass Spectrometry”, PhD Thesis, University of Oxford, (2019).
 - 20) 平尾健, 内藤康秀, “産業応用に向けた投影型質量分析イメージング『イオンカメラ』”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **68**(1), 8-12 (2020).
 - 21) 平尾健, 内藤康秀, “超高速投影方式質量分析イメージングを実現する『イオンカメラ』の開発と検証”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **69**(3), 46-57 (2021).
 - 22) URL: https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/GateII_TII0006J.pdf URL 最終参照日 2021/8/24

3章 超高速投影方式 MSI を実現する『イオンカメラ』の開発

3.1 はじめに

本章ではイオンカメラのプロトタイプ開発、および 2 つの質量窓に対して高空間分解能と超高速を同時に実現する MSI 測定の検証について、イオンカメラ評価用プラットフォームとして利用した投影方式 TOF-MSI 装置の開発と併せて記述する。

イオンカメラを評価するには、均一な強度分布を持つレーザービームでイオン像を生成し、同一 m/z のイオン像の時間分布を数ナノ秒以内に収める必要がある。そのための要素開発として、均一な強度分布で広い範囲をレーザー照射するトップハットビーム (2章 2.3 節参照) と PEDA 動作 (2章 2.4 節参照) を検討した。本研究では先行研究を参考にトップハットレーザーシステムと任意のタイミングで引出電極の印加電圧を可変できる高圧電源を製作した。

イオンカメラの評価目標は 1 章に掲げた目標値と 2 章に掲げたコンセプトを同時に達成することとした (表 3.1)。本研究では、イオンカメラがマルチヒットに対応し、ナノ秒の時間分解能を有し、繰り返し脱離イベントにおいて 2 つの質量窓を可視化し、撮影の積算回数を少なくできるか検証した。それに加えて 2 つの質量イメージを取得する測定所要時間が 10×10 mm の測定エリアの場合に 10 時間以下になることを目指した。また取得した質量イメージの空間分解能が $5 \mu\text{m}$ 以下になることを目指した。これらは図 3.1 の測定方法で評価した。

イオンカメラの評価にはモデルサンプルを用意した。モデルサンプルは空間分解能評価ができるメッシュ形状とし、2 つの質量イメージを取得するために質量の離れたモデル物質を 2 つ用意した。

なお、本章の内容は著者を筆頭著者とする査読付論文: 超高速投影方式質量分析イメージングを実現する『イオンカメラ』の開発と検証, 平尾健・内藤康秀, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **69**(3), 46-57 (2021) での公表内容に相当する。

表 3.1 評価目標

評価項目	3章の目標
マルチヒット	○
時間分解能	nsオーダー
繰り返し脱離イベントにおける可視化質量窓の数	2
撮影に要する信号積算回数	少ない
空間分解能	$5 \mu\text{m}$ 以下
測定時間 (10×10 mm)	10時間以下

マルチヒット、時間分解能、撮影に要する信号積算回数に関する記述は表 2.2 を参照。空間分解能と測定時間に関する記述は 1 章 1.3 節を参照。

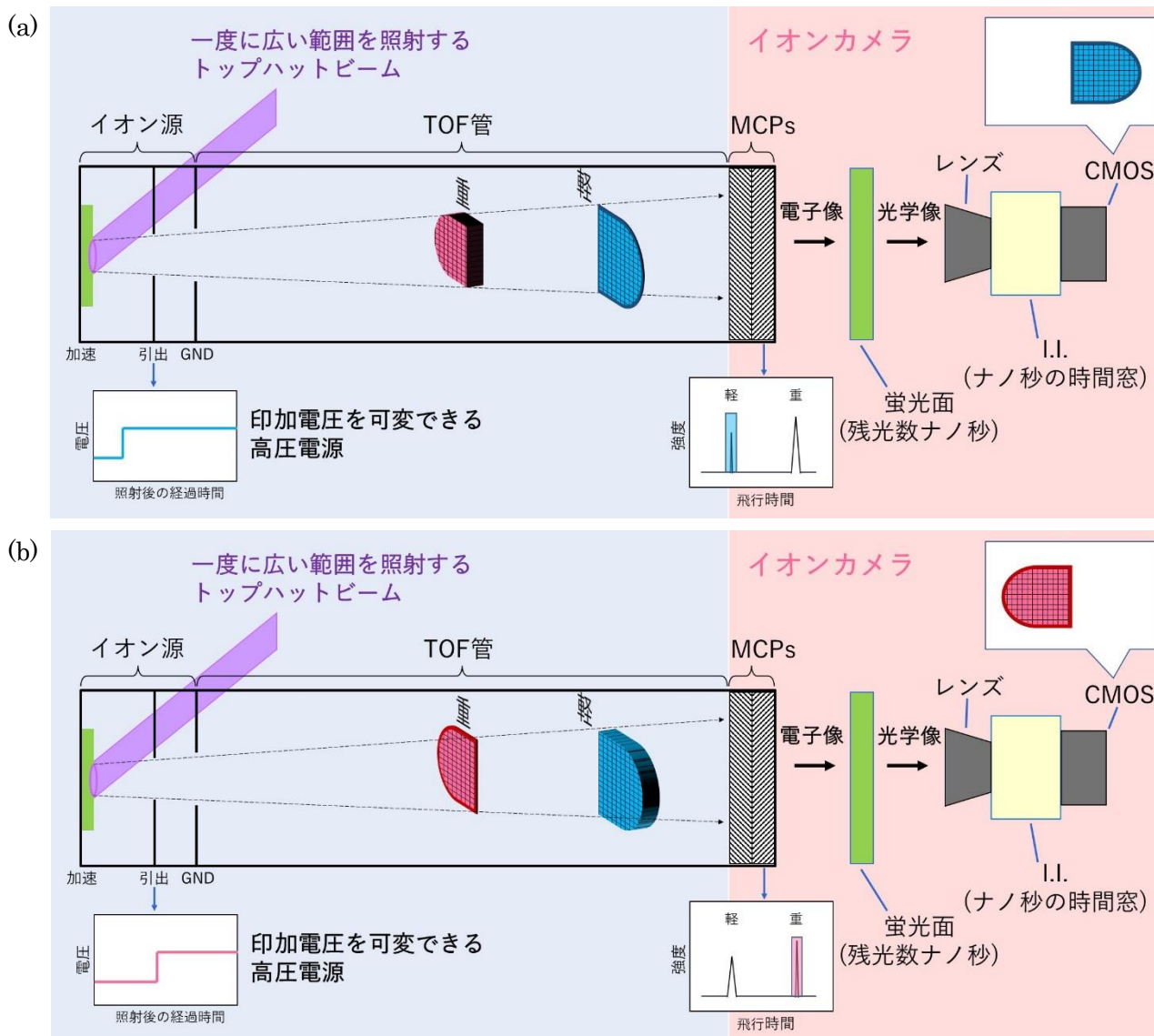


図 3.1 イオンカメラを評価するための測定方法

投影方式 TOF-MSI 装置にはトップハートレーザシステムと PEDA 動作が組み込まれている。図中の薄赤色で着色した範囲がイオンカメラである。サンプルから質量の軽いイオン像と質量の重いイオン像が飛来したとして、レーザ照射ごとに撮影するイオン像を変更する。引出電極の引き上げタイミングと I.I.の時間窓をそれぞれ 2 種類用意して交互に切り替えて MSI 測定をする。

(a) 奇数回目の照射イベント：軽いイオン像が引出電極-GND 電極を通過するタイミングに合わせて、引出電極の電位を上げる。軽いイオン像が狭い時間分布になっていることを MCP 電流波形で確認する。I.I.の時間窓を軽いイオン像の MCP 到着時間に合わせて CMOS で撮影する。

(b) 偶数回目の照射イベント：重いイオン像が引出電極-GND 電極を通過するタイミングに合わせて、引出電極の電位を上げる。重いイオン像が狭い時間分布になっていることを MCP 電流波形で確認する。I.I.の時間窓を重いイオン像の MCP 到着時間に合わせて CMOS で撮影する。

3.2 装置全体構成

複数の質量窓を可視化するイオンカメラのプロトタイプを評価するために、投影方式 TOF-MSI 装置の開発を行った。図 3.2 に投影方式 TOF-MSI 装置の全体構成を示す。

装置構成は大きく分けると、筆者の入学以前に本学で構築された既存部分¹⁾と本研究で新規に追加した部分から成る。既存部分は、イオン源と TOF 管で構成される投影方式 TOF-MSI 装置本体と、レーザー発振のタイミングを決めるマルチファンクションジェネレータ (WF1974、エヌエフ回路設計ブロック) である。真空チャンバ内はターボ分子ポンプで約 1×10^{-4} Pa に維持されている。本研究で新規に追加した部分の内訳は、トップハットレーザーシステム、2 章 2.4 で説明した PEDAs²⁾を用いてイオンを加速するための高圧電源ユニット、PEDA 用タイミング信号を出力するディレイジェネレータ (DG535、Stanford Research Systems)、イオンカメラの I.I.ユニットにゲートトリガ信号を供給するためのファンクションジェネレータ (AFG31052、Tektronix)、TOF スペクトルを計測するデジタルオシロスコープ (HDO6104A-MS、Teledyne LeCroy)、イオンカメラである。

図 3.2 に沿って本装置の動作を概説する。真空チャンバ内の Acceleration electrode はサンプルをセットするターゲットであり、Ground electrode (接地電極) を基準にして、動作中は+10 kV に近い一定の電圧が印加されている。これよりもやや低い電圧を Extract electrode (引出電極) に印加している。レーザーシステムはマルチファンクションジェネレータで設定した周波数 (10 Hz) のトリガでレーザー発振を開始し、出力されるパルス光の立ち上がりを起点として各ユニットが連動する。パルス光は真空窓を介して真空チャンバ内のサンプルに照射される。脱離イオン化によりサンプル表面の照射スポット内でパルス状に生成したイオンは、ターゲットと引出電極の間の電位差により直ちに加速されるため、イオン像の 2 次元分布形状が維持される。イオンは引出電極と接地電極の間にさらに加速されるが、その際に質量分解能を高める PEDAs の加速操作が行われる。PEDAs をレーザー照射イベント毎に異なる質量窓に対して交互に作用させるために、引出電極電位を上げるタイミング信号をディレイジェネレータで 2 つ発生させており、それぞれ Td1、Td2 と表記している。接地電極を通過して TOF 管に進入したイオンは質量により飛行時間が異なり、軽いイオンほどイオンカメラ検出面への到達時間は早い。この飛行中にイオン像は拡大されてイオンカメラ検出面に投影される。イオン到達時にイオンカメラの MCP で発生する電気信号はオシロスコープで計測されて TOF スペクトルとなる。

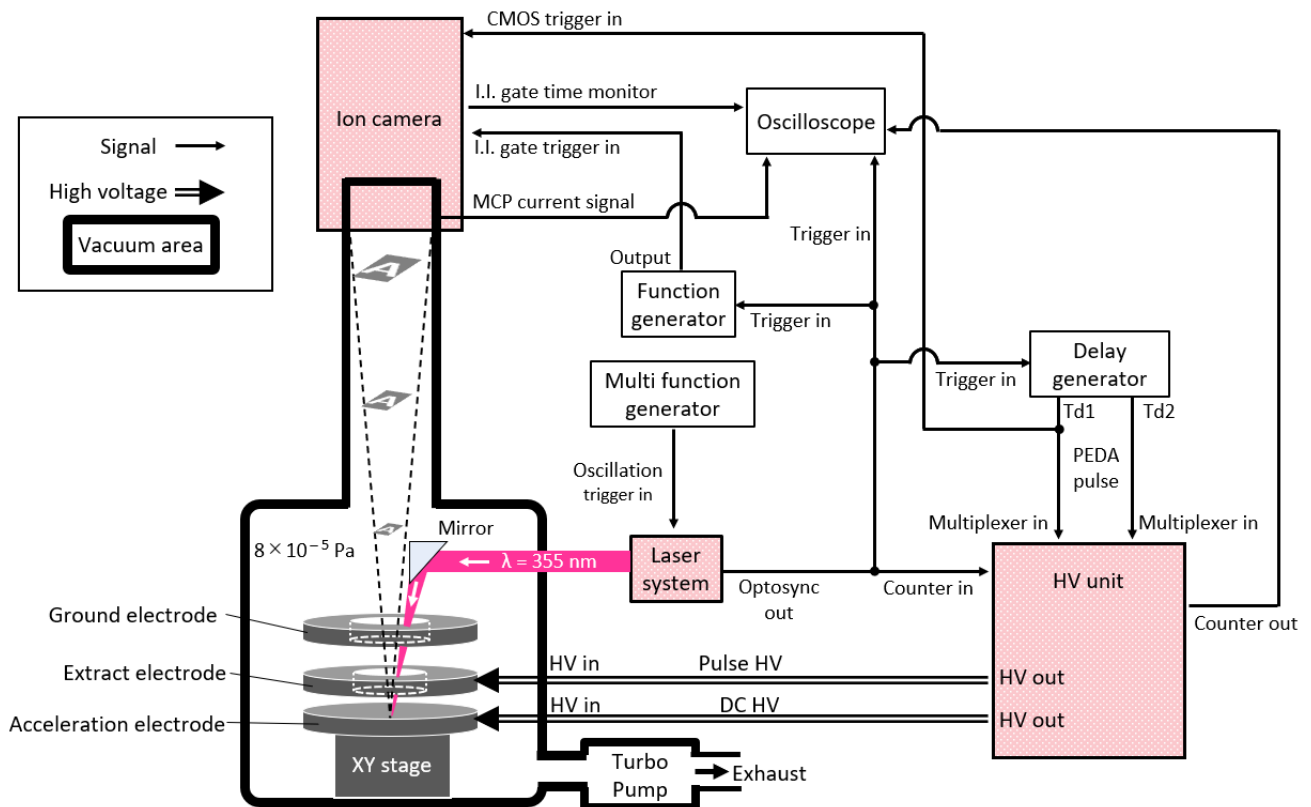


図 3.2 イオンカメラのプロトタイプを評価するための投影方式 TOF-MSI 装置の全体構成
 細矢印線は各ユニットから出力される信号、二重矢印線は高電圧印加の向き、太枠線内は真空チャンバを意味している。本研究で新規に追加した部分を薄い赤で表示している。

3.3 トップハットレーザシステムの製作

2 章 2.3 で述べたように、横断面の強度分布がガウシアン状のレーザビームで得られるイオン像は不均一になるため、照射スポット内のエネルギー密度が均等になるトップハットレーザビームを検討し、大阪大学の先行研究^{3),4)}に基づいてレーザシステムを構築した。その際に、広い範囲を走査したときの照射スポット毎の画像を連結して大面積の結果を取得できるように、照射スポット間の重なりや隙間を生じることなく走査できる正方形の照射面とした。図 3.3 a にレーザシステムの詳細を示す。

レーザシステムは、3 倍波 Nd:YAG ナノ秒パルスレーザ (355 nm、10 Hz、500 μJ、LE1555DPS、浜松ホトニクス)、正方形コア光ファイバ (コア径 600×600 μm、ST600SQH、三菱電線工業) と光ファイバ入射側レンズ光学系と光ファイバ出射側レンズ光学系から成る。レーザヘッドにフォトダイオードが組み込まれており、照射タイミング同期信号 (Optosync) を出力する。パルスレーザ発光に対する Optosync 出力の遅れ時間は実測値で約 13 ns になるが、これは TOF スペクトルの時間軸原点に反映できる値よりもはるかに小さいため、発光と Optosync 出力は実質的に同時である。この Optosync 出力を装置各ユニットへ BNC ケーブルで繋ぎ、各ユニットの起動や TOF 計測のトリガとした。

このシステムではレーザ光をレンズで絞って正方形コア光ファイバに入射させる。ファイバのコアとクラッドの境界面で全反射を繰り返しながらコア内を伝播するにつれて、光の伝播モードの混合が進ん

で位相と強度の分布が平均化され、均一な強度分布の $600 \times 600 \mu\text{m}$ の正方形にビーム成形されてファイバから出射する。こうして得られるトップハットレーザービームをファイバ出射側の 2F レンズ光学系でターゲット上に集光させることで、サンプル表面上の $700 \times 700 \mu\text{m}$ が均一に照射される。レーザー光の入射角はターゲット面の法線方向に対して約 20° である。本研究の装置構成と条件設定において、この入射角でイオン像の歪みなどの影響は見られない。

照射強度調整は、レーザー本体の出力制御およびファイバ出射側に設置した中性濃度 (ND: neutral density) フィルタで行った。集光点位置の微調整は、サンプルセット位置に FAX 用感熱紙をセットして、レーザー照射して黒く変色した範囲を観察して行った。

図 3.3 b に集光点でのレーザービームの強度分布を示す。レンズを外した CMOS カメラをイメージセンサ受光面がターゲットの位置になるように設置し、フィルタで十分減光した上で撮影した。画像横のグレースケールバーは強度レベルを表す。画像解析ソフト (ImageJ Fiji) を用いて図 3.3 b 中の A-B 間の強度プロファイルを描画した (図 3.3 c)。図 3.3 c の縦軸は強度 (任意単位)、横軸は距離を表し、 $0 \mu\text{m}$ が A 地点、 $1280 \mu\text{m}$ が B 地点である。レーザー集光点での強度分布がトップハット形状になっていることがわかる。

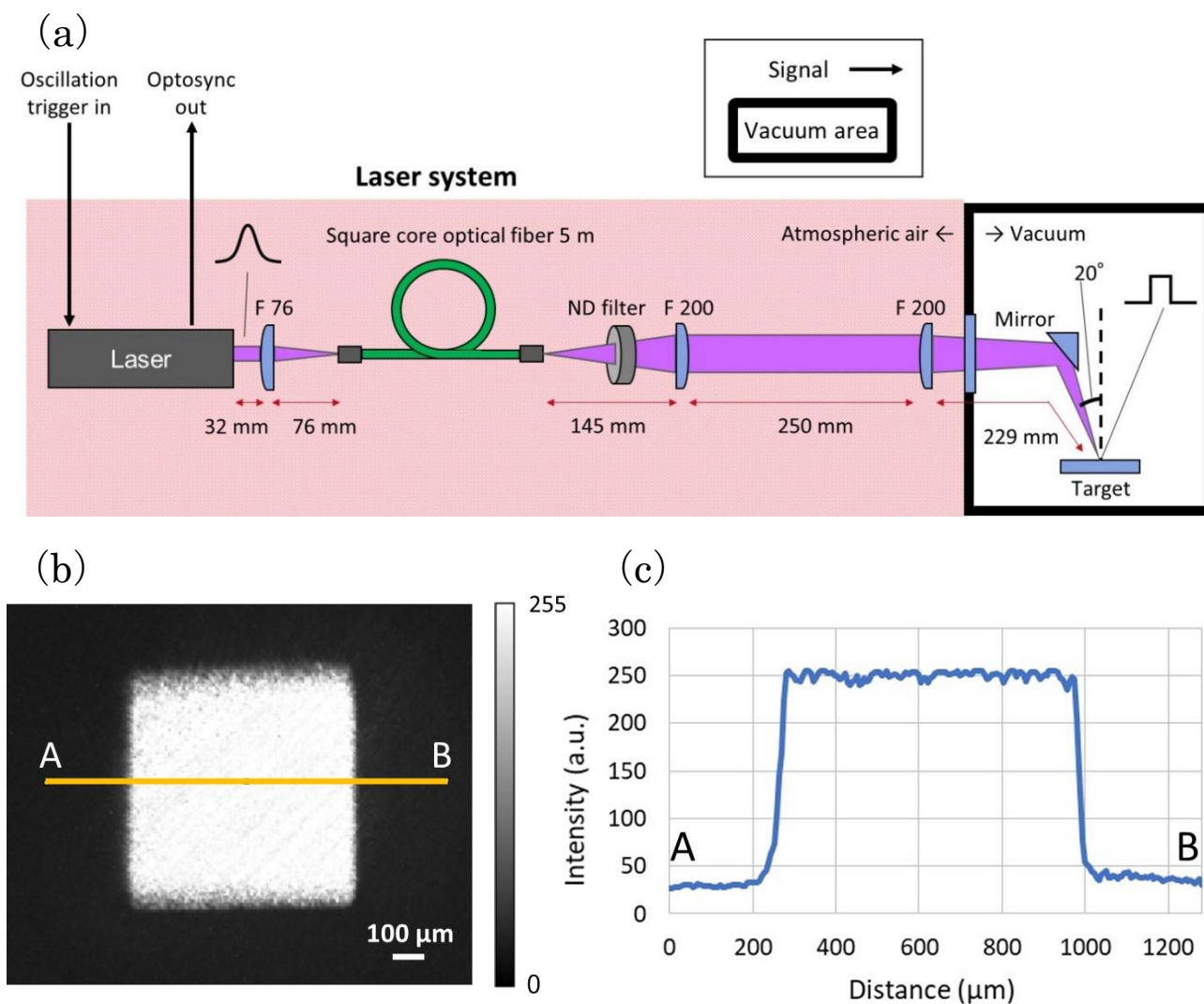


図 3.3 トップハットレーザーシステム

(a) : レーザシステムの構成図

細矢印線は各ユニットから出力される信号、太枠線内は真空チャンバを意味している。

(b) : 集光点でのレーザーの強度分布

8 ビット (256 階調) の CMOS カメラで撮影した。CMOS イメージセンサの飽和レベルに達しないようにレーザー光の強度をフィルタで調整した。

(c) : 強度分布(b)中に示した A-B 間での強度プロファイル

トップハット形状になっている。CMOS イメージセンサが飽和していないことも確認できる。

3.4 イオンカメラの製作

図 3.4 a にイオンカメラの詳細を示す。イオンカメラは、有効面 $\phi 40$ シェブロンタイプ MCP 蛍光出力用 ICF152 フランジアッセンブリ (F2225-21PGF、浜松ホトニクス)、残光の短い蛍光面 (残光寿命 5.5 ns、発光波長約 430 nm、J13550 改、浜松ホトニクス)、対物レンズ (像拡大率 0.5x、A2098 改、浜

松ホトニクス)、ゲート機能付き I.I.ユニット (最小ゲート幅 3 ns、C9546-01、浜松ホトニクス)、ファイバオプティックプレート (FOP: fiber optic plate、テーパ比 2.1 : 1)、CMOS カメラ (CM3-U3-31S4M、FLIR) で構成される。残光寿命は蛍光面の輝度が 90%から 10%に低下するまでの時間で定義している。ICF152 フランジには石英の真空窓が組み込まれている。対物レンズは投影範囲全体を撮影できる特性で選定し、物側焦点を蛍光面に合わせた。カメラレンズの代わりに FOP を I.I.ユニット内の蛍光面と CMOS カメラの間に配置することで、光学損失を抑えながら I.I.ユニットの出力蛍光画像をカメラに像転送できるコンパクトな光学系となる⁵⁾。I.I.ユニット出力面と CMOS イメージセンサのサイズが異なるため、入力側と出力側のテーパ比が 2.1 : 1 (像拡大率 0.48x) の FOP を使用した。I.I.ユニットの真空窓上への設置は、図 3.4 b のように ICF フランジに固定した XYZ ステージ上に I.I.ユニットを載せて位置調整可能とした。

イオンカメラでは、数 10 倍に拡大されたイオン像が MCP に衝突して電子増倍し蛍光面で光学像に変換される。PEDA を用いて飛行時間で分離され MCP に飛来した同種イオンの時間幅は非常に短いため蛍光発光時間も短く、また拡大投影の結果としてイオンの面密度は低下しており、さらに残光の短い蛍光面の発光輝度は相対的に低いため、光学像は暗くなる。そこで後段の I.I.ユニットで画像強度を高めている。I.I.ユニットの光量増加率は、蛍光面の発光波長に対して光子数換算で約 10 倍~5,000 倍の範囲で調節できる。蛍光面から出力された光学像は対物レンズで 0.5 倍に縮小されて I.I.ユニットの光電面で電子像に変換され MCP の電子増倍により増強されたのち、I.I.ユニットの蛍光面で再び光学像に変換される。I.I.ユニットの蛍光面は、発光輝度が高く残光寿命の長い蛍光材料である P43 (材料組成 $Ga_2O_3:S:Tb$) を用いている。I.I.ユニットの出力光学像は FOP で 0.48 倍に縮小され CMOS カメラで撮影される。また I.I.ユニットは光電面 - MCP 間の印加電圧をスイッチングすることで最小 3 ns のゲート (高速シャッター) として機能する^{6),7)}。したがって、イオンカメラは撮像時間窓を最小幅 3 ns に設定できる。しかし、今回使用した蛍光面の残光寿命は時間窓の最小幅よりも長い場合、それが時間分解能についての実用上の制約になることもありえる。

TOF 装置で用いられる通常の MCP イオン検出器では、イオン入射側から見て MCP の後段にあるアノード板から TOF パルス信号が取り出される。イオンカメラでは、電子増倍している MCP を流れる電流の変化を TOF パルス信号として計測する。このため、2 段式 (シェブロンタイプ) MCP の後段 MCP に接続した配線を介してデジタルオシロスコープで MCP 電流波形を記録した。その場合、MCP 側は高インピーダンス信号源となり、オシロスコープ入力は低インピーダンスのため、50 Ω 終端で整合した。さらに、反射波を減衰させる目的でコンデンサとショットキバリアダイオードを配線に挿入した。

次に、イオンカメラの動作制御について、タイミングチャート (図 3.4 c) を用いて説明する。Optosync を TOF 計測の起点とし、ディレイジェネレータで設定された遅延時間の PEDA 用タイミング信号を用いて引出電極の電位を上げる。PEDA 条件に対応する質量窓のイオンの質量 (時間) 分解能が向上し、イオン入射に応じて MCP 電流の変化と、蛍光面の発光が起こる。オシロスコープの Ch1 に Optosync を入力してトリガソースとし、Ch2 で MCP 電流波形を記録して TOF スペクトル計測した。PEDA 条件に対応する質量窓のイオンによる蛍光面の発光にタイミングを合わせたゲートトリガ信号を、あらかじめファンクションジェネレータで作成して I.I.ユニットに入力する。実際の動作タイミングでゲート動作モニタ信号が I.I.ユニットから出力されるので、オシロスコープの Ch3 に入力してゲート動作位置を確認した。I.I.ユニット蛍光面の P43 は残光寿命が 1 ms と長い場合、ゲート動作で抽出された光学像のみによ

る発光である。したがって、設定した質量窓のイオンのみによる CMOS カメラの長時間露光が可能になる。CMOS カメラの露光タイミングは、I.I.ユニットのゲート動作タイミングとは対照的に、緻密な設定が不必要であり、蛍光面の発光よりも早く露光を開始していれば良い。PEDA 用タイミング信号 (Td1) は TOF パルス信号よりもタイミングが十分早いため、CMOS カメラの露光開始トリガに利用した。

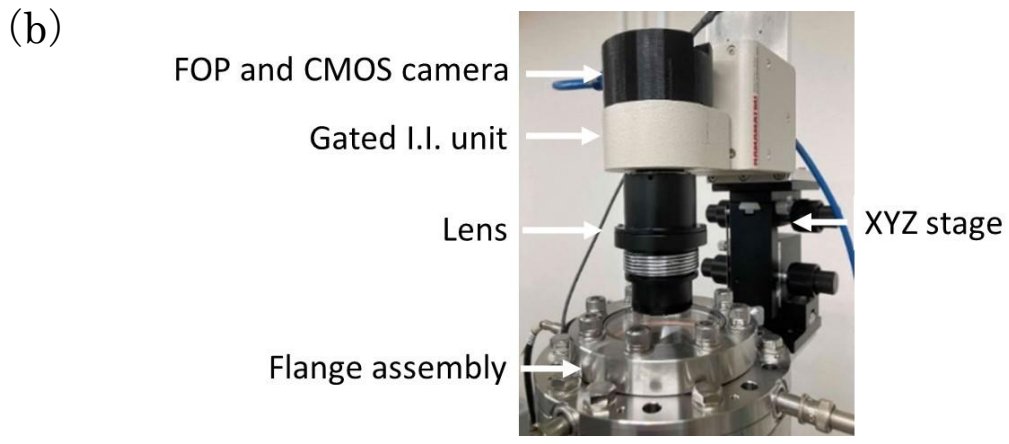
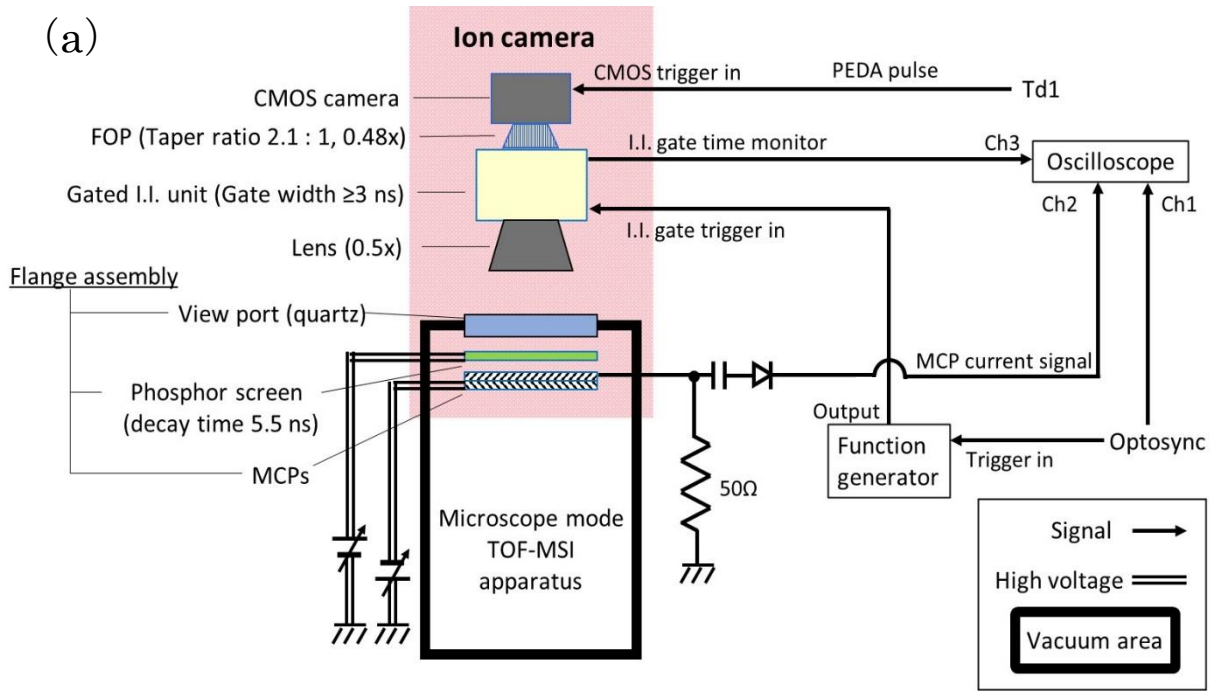


図 3.4 試作したイオンカメラ

(a) : イオンカメラの構成

試作したイオンカメラは赤色で覆った部分である。細矢印線は各ユニットから出力される信号、二重線は高電圧線、太枠線内は真空チャンバを意味している。フランジアッセンブリ部分は真空中で、対物レンズより後段は大気圧である。

(b) : イオンカメラの外観

大気圧側部分の写真。実験時は暗幕で覆い部屋を暗くした。

(c)

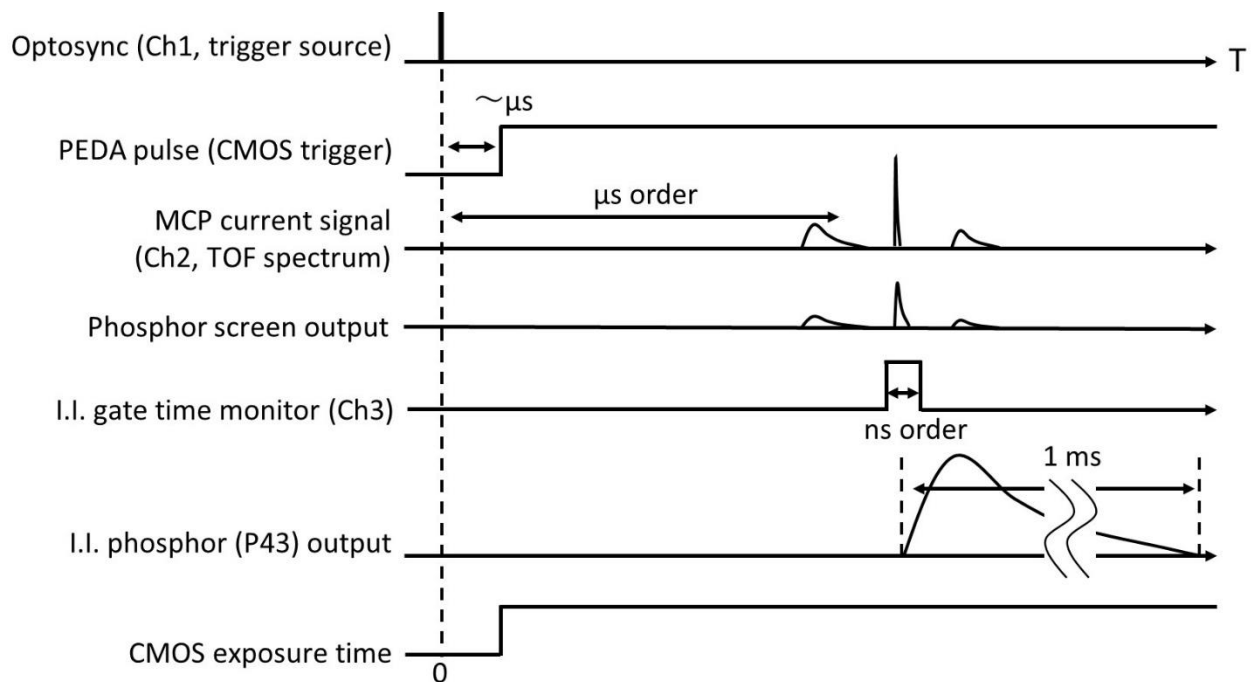


図 3.4 試作したイオンカメラ (続き)

(c) : 動作制御タイミングチャート

Ch1、Ch2、Ch3、Ch4 は入力したオシロスコプのチャンネル番号を示す。MCP 電流信号は、オシロスコプの Ch2 で計測して TOF スペクトルとなる。MCP 電流信号と蛍光面出力のチャートで、幅広のピークと鋭いピークは、PEDA の効果により特定の m/z 範囲のみに対して質量分解能が向上することを表している。この鋭いピークのタイミングで蛍光面の出力が I.I のゲート動作を用いて撮影される。

3.5 高圧電源ユニットの製作

イオンカメラは、レーザー照射 1 イベントにつき最小幅 3 ns の時間窓で到達イオンを撮影できる。これを検証するためには、評価用サンプルから生成されるイオンの TOF スペクトルのピーク幅 (時間分解能) を 3 ns 程度にする必要がある。この TOF 装置で定常的にイオンを加速すると、TOF ピークの立ち上がりから立ち下がりまでの時間幅が 200 ns 近くになり、イオンカメラの動作検証には適さない。そこで、投影方式 TOF-MSI 装置で脱離時のイオン分布を保持しながら質量分解能を高めることができる PEDA を用いた。PEDA が作用する質量の範囲は狭いため、PEDA の設定を一定にして広い質量の範囲にある複数のイオン種を対象にしても、PEDA 作用範囲外では質量分解能は改善されない²⁾。イオンカメラで質量が離れた 2 種類のイオンを撮影するために、2 つの PEDA 設定の間でレーザー照射イベント毎に交互に動作する高圧電源ユニットを製作した。図 3.5 a に高圧電源ユニットの詳細を示す。

PEDA では、イオンが引出電極 - 接地電極間を飛行している期間中の適切なタイミングで元々 10 kV 近く印加されている引出電極に ns スケールのスイッチング速度で数 100 V を上乗せする必要がある。質

量が離れた 2 種類のイオンに合わせて PED A 設定が切り替わるように、スイッチングのトリガとなる 2 つの PED A 用タイミング信号 (Td1、Td2) をレーザー照射イベント毎に交互に選択するデジタル回路を高圧電源ユニットに組み込んだ。

PED A 用高圧電源は、高電圧用 MOSFET スイッチ (HTS61-03-GSM、BEHLKE)、+30 kV 可変高圧電源 (HP030PAA025、EXELIS)、+3.5 kV 可変フローティング高圧電源 (HF003PAA030、EXELIS)、+20 kV 可変高圧電源 (DMF-20K05P/24、マクセレック)、5200 pF 超高電圧用セラミックコンデンサ (FHV-3AN、TDK) などで構成される。デジタル回路にはカウンタ IC (TC74HC161、東芝) とマルチプレクサ IC (MAX393、Maxim Integrated) を用いた。高圧電源ユニットの実機画像を図 3.5 b に示す。高圧電源ユニットの筐体は、各部品間で放電が発生しない距離をとれる大きさにした。高電圧印加部の配線は高電圧専用ケーブルで行い、結線部は全て高電圧用樹脂で封止した。

次に、高圧電源ユニットの動作について図 3.5 a を用いて説明する。Optosync が入力されたカウンタ IC から、レーザー照射イベント毎に H と L のロジック信号が交互に出力される。Optosync をディレイジェネレータにも入力して PED A 用タイミング信号の起点とした。質量が離れた 2 種類のイオンについて、それぞれ PED A の効果が最も高くなるタイミングでパルスが立ち上がるように Td1 と Td2 を発生させる。カウンタ IC の出力ロジック信号で制御したマルチプレクサ IC により、レーザー照射イベント毎に Td1 と Td2 が交互に選択されて高電圧用 MOSFET スイッチに PED A 用タイミング信号として導入される。PED A 用タイミング信号が L の時は+30 kV 可変高圧電源の出力が引出電極に印加され、H の時は+30 kV 可変高圧電源の出力で高電圧バイアスした+3.5 kV 可変フローティング高圧電源の出力が引出電極に印加される。以上の動作により、レーザー照射イベント毎に質量分解能が向上する質量窓は交互に切り替わる。

2 つの質量窓で計測できるようにした装置開発について述べてきたが、さらなる質量窓の追加は、今回開発した技術の多重化により対応可能である。本研究の装置構成においては、ディレイジェネレータ DG535 の増設と高圧電源ユニット内のデジタル回路の軽微な変更、およびファンクションジェネレータ AFG31052 の設定変更によって多重化できる。

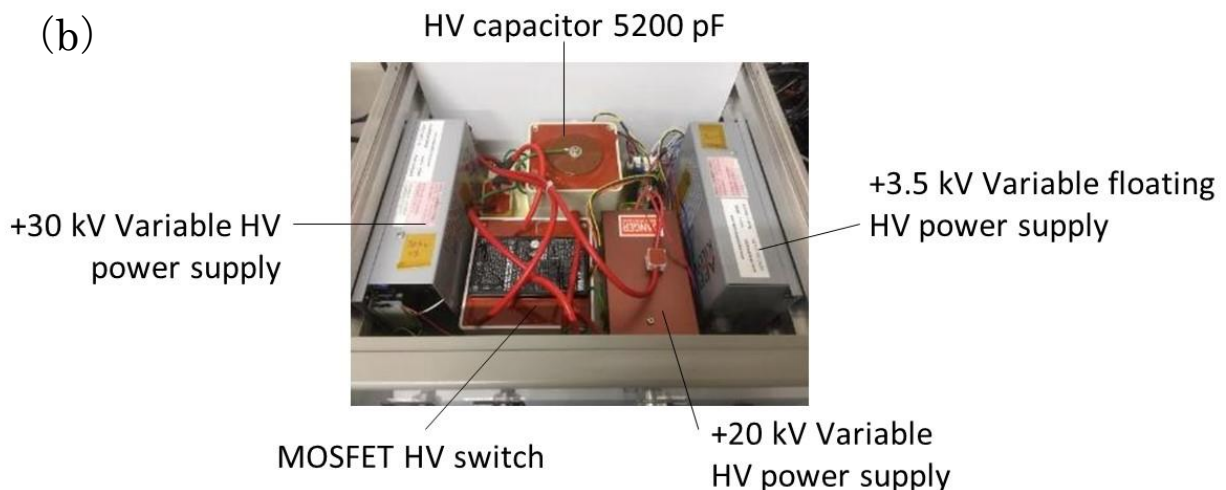
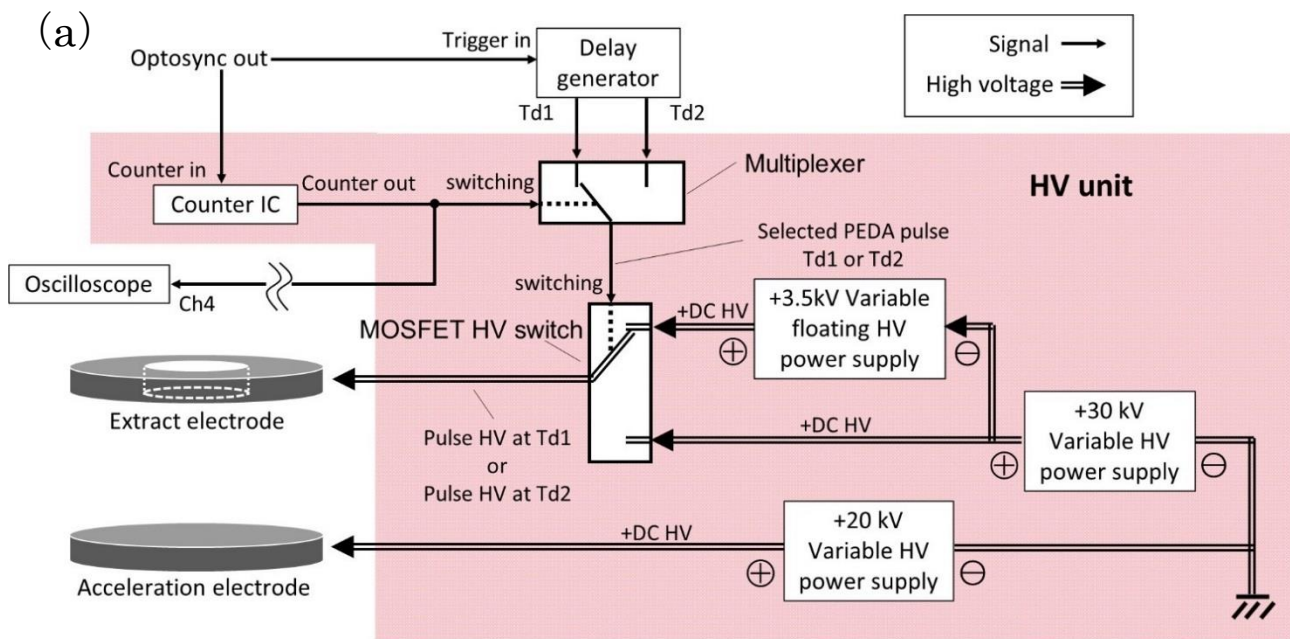


図 3.5 製作した高圧電源ユニット

(a) : 高圧電源ユニットのブロック図

細矢印線は各ユニットから出力される信号、二重矢印線は高電圧印加の向きを意味している。図に記載はないが、各可変高圧電源には出力調整用の可変抵抗や電圧値モニタ用のパネルメータが接続されている。

(b) : 高圧電源ユニット内部の画像

写真中の赤いケーブルに 10 kV 前後の高電圧が印加される。この写真の撮影後に結線部をすべて高電圧用樹脂で封止した。

3.6 サンプル作製

本研究では 3.1 に示した評価目標のためのサンプルとして質量の離れた色素を 2 つ用意した。

Methylene blue (関東化学) および Crystal violet (東京化成工業) の飽和水溶液をそれぞれエタノールと体積比 2:1 で混合して試料溶液にした。いずれも LDI でイオン化する色素であり、市販のレーザ脱離イオン化 TOF 質量分析計 (Ultraflex, Bruker) で事前に計測して各マススペクトルを把握した。

図 3.6 にサンプル作製の手順を示す。上記の溶液をそれぞれ別の酸化インジウムスズ (ITO: indium tin oxide) 導電性コートスライドガラスの縁に滴下し、乾燥後に両色素スポットが密接するようにスライドガラス端面同士を合わせて銅テープで固定した。色素スポット周囲に貼り付けたカプトンテープを足場にして色素に触れないように電子顕微鏡用グリッド (G1000HS Ni, Gilder) を載せて銅テープでスライドガラスに固定した。電子顕微鏡用グリッドは MSI を行った際の質量イメージのスケール確認と精密な周期を利用して空間分解能を評価するために用いた。Methylene blue と Crystal violet の境界面にレーザを照射することで、規則正しい格子模様の質量イメージを 2 種類取得可能となる。

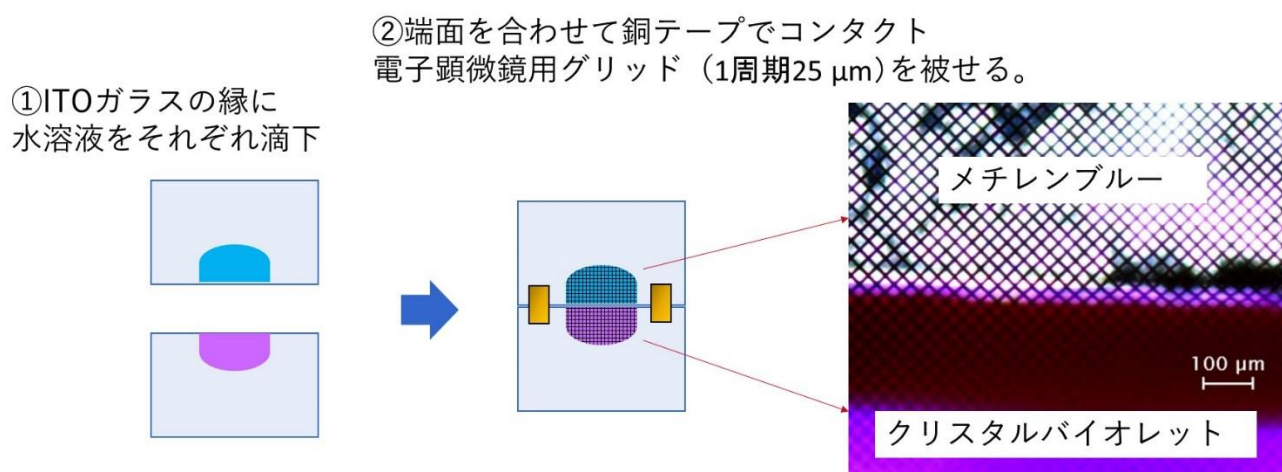


図 3.6 サンプル作製の手順

各 ITO スライドガラスに 10 kV の高電圧を一様に印加するため銅テープで導通を確保した。

3.7 測定方法

上記で作製したサンプルをイオン源にセットし真空排気した後、XY ステージで任意の位置を決めてレーザ照射を行ってサンプル表面で脱離イオン化させた。測定で設定した装置パラメータを表 3.2 にまとめた。容易に脱離イオン化する色素をサンプルに用いているため、I.I.ユニットの光量増加率を調節可能範囲の最小値である約 10 倍に設定した。

表 3.2 測定で用いた装置パラメータ

Measurement condition			Unit
Laser	Frequency	10	Hz
	Energy	340	μJ
	Irradiation area	700 x 700	μm
	Number of irradiations	200	shots
HV unit	Acceleration electrode	+10	kV
	Extract electrode before delay time	+9.82	kV
	Extract electrode after delay time	+10.23	kV
	Delay time1	440	ns
	Delay time2	630	ns
Ion detector	First MCP	-1400	V
	Second MCP	0	V
	Phosphor screen	+3500	V
	I.I. gate time monitor	46	ns
	I.I. photon gain	~ 10	times
	CMOS exposure time	1	ms

表中の語句の意味は下記の通りである。

- Laser / Frequency レーザ出力の繰り返し周波数。3.2 節および 3.3 節参照。
- Laser / Energy レーザ出力のパルスエネルギー。3.3 節参照。
- Laser / Irradiation area ターゲット上のレーザ照射スポットのサイズ。3.3 節参照。
- Laser / Number of irradiations サンプルに照射したレーザショット総数。3.7 節参照。
- HV unit / Acceleration electrode ターゲットへの印加電圧。3.2 節および 3.5 節参照。
- HV unit / Extract electrode before delay time PED A 用タイミング信号が L の時の引出電極への印加電圧。3.2 節および 3.5 節参照。
- HV unit / Extract electrode after delay time PED A 用タイミング信号が H の時の引出電極への印加電圧。3.2 節および 3.5 節参照。
- HV unit / Delay time1 Methylene blue の質量窓に対して PED A を作用させる Td1 の立ち上がり時間。3.2 節および 3.5 節参照。
- HV unit / Delay time2 Crystal violet の質量窓に対して PED A を作用させる Td2 の立ち上がり時間。3.2 節および 3.5 節参照。
- Ion camera / First MCP シェブロンタイプ MCP の前段 MCP 印加電圧。3.4 節参照。
- Ion camera / Second MCP シェブロンタイプ MCP の後段 MCP 印加電圧。3.4 節参照。
- Ion camera / Phosphor screen 蛍光面への印加電圧。3.4 節参照。
- Ion camera / I.I. gate time monitor ゲート動作モニタ信号のパルス幅。3.4 節参照。
- Ion camera / I.I. photon gain 光量増加率。3.4 節および 3.7 節参照。
- Ion camera / CMOS exposure time CMOS カメラの露光時間 (P43 蛍光面の残光寿命)。3.4 節参照。

レーザー照射イベント毎に異なる質量窓で交互に撮影して、サンプルの 2 種類の色素についてイオンカメラで可視化した。予備実験として、2 種類の色素の境界部から離れたそれぞれのスポットの中心付近にレーザー照射し、イオンカメラで TOF スペクトルを計測した。この作業では、オシロスコープの Ch2 で記録した TOF スペクトルの中から観察対象のイオン 2 種類を選択し、それぞれについての PED A 用タイミング信号 Td1、Td2 を最適化している。また、2 種類のイオンそれぞれについてのゲートトリガ信号波形をファンクションジェネレータで作成した。これらの信号を用いて、図 3.7 のタイミングチャートに基づいて動作制御した。このタイミングチャートでは 4 回分のレーザー照射イベントが表示されている。レーザー照射 1 回につきゲート動作は 1 回であり、レーザー照射イベント毎にゲート動作タイミングと PED A のタイミングをそれぞれ交互に変更することで、質量分解能を高めながら 2 種類のイオン像の取得を行っている。1 回目と 3 回目のイベントではイオン A の質量分解能が向上し、2 回目と 4 回目のイベントではイオン B の質量分解能が向上する。

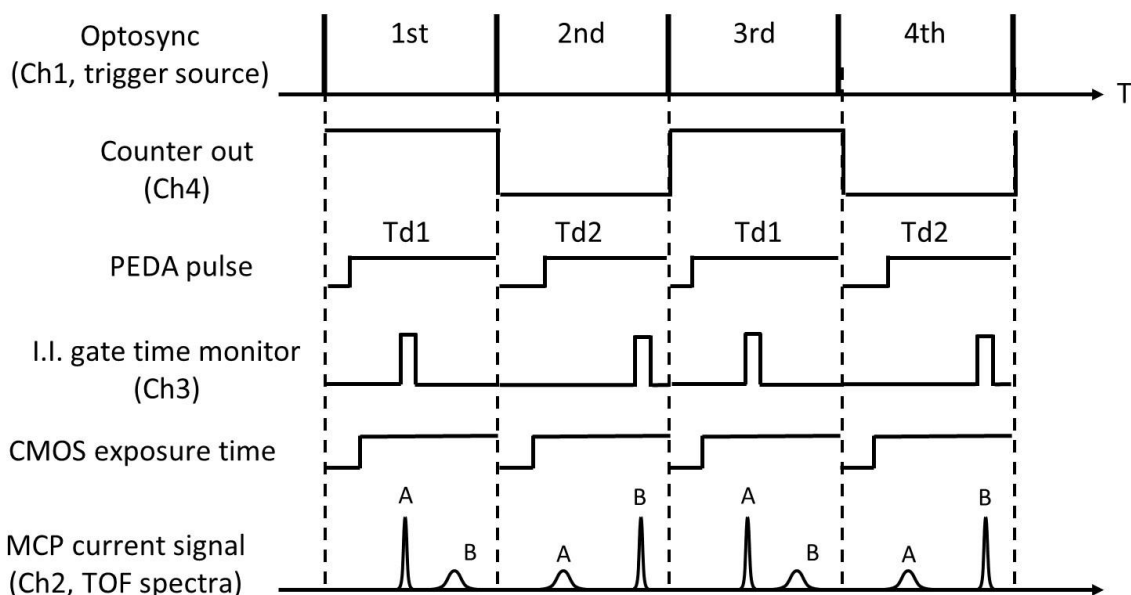


図 3.7 レーザー照射イベント毎に 2 つの質量窓で交互に撮影する動作制御のタイミングチャート
Ch1、Ch2、Ch3、Ch4 はオシロスコープのチャンネル番号を示す。質量窓の切り替えと連動して、Td1 で制御した奇数回目のイベントではイオン A に、Td2 で制御した偶数回目のイベントではイオン B に PED A が作用し、それぞれのピークが交互に鋭くなる様子を表している。

PED A のタイミングを変更すると TOF パルス信号のタイミングも変化する。TOF スペクトル計測ではイベント毎に得られる TOF スペクトルの積算により信号雑音比を向上させた結果をデータとして記録するが、PED A のタイミングを交互に切り替えながら連続積算すると、Td1 で制御したイベントと Td2 で制御したイベントの TOF スペクトルが混ざるため、そのままでは評価できない。Td1 と Td2 の、それぞれが制御するイベントにおいて積算した TOF スペクトルを求める必要があり、これを以下の方法で行った。PED A を Td1 で制御したイベントの TOF スペクトル積算には、オシロスコープのコンビネーショントリガ機能を利用した。高圧電源ユニットのカウンタ IC の出力信号をオシロスコープの Ch4 に

入力し、Td1 のイベントに該当するカウンタ出力レベル H を Ch1 トリガ入力有効の判定基準として、オシロスコープの演算トレース F2 で TOF スペクトルを積算平均化した。これと並行して全イベントの TOF スペクトルをオシロスコープの演算トレース F1 で積算平均化した。F1 の結果から F2 の結果を差し引くことで、PEDA を Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルが得られる。その際、F1 と F2 の平均回数の違いによるスペクトル強度の違いを補正するため、ベースピークの強度を揃える係数 K を求め、 $F1 \times K - F2$ により、Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルを推定した (図 3.8)。

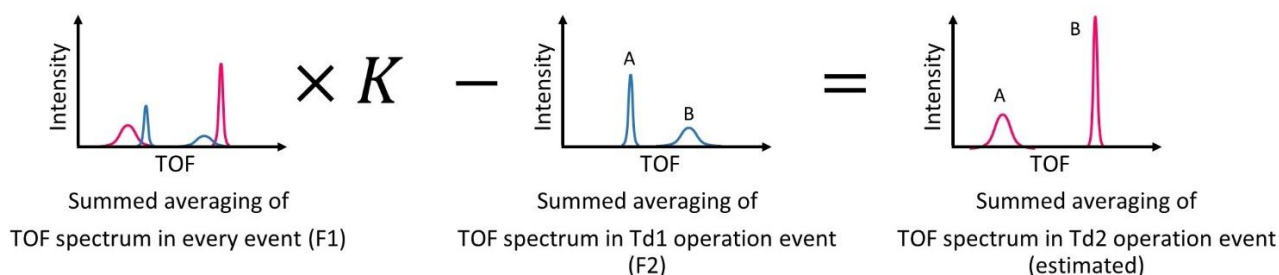


図 3.8 PEDA を Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルの推定

F1、F2 はオシロスコープの演算トレース番号を示す。青い線は PEDA を Td1 で制御したイベントの TOF スペクトル積算平均化結果、赤い線は PEDA を Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルを示している。演算トレース F1 で全イベントの TOF スペクトルを積算平均化した結果は、Td1 と Td2 のイベントの TOF スペクトルが混ざっている。F1 と F2 では、積算平均化の分母になる積算イベント数が異なるため、F1 の結果から F2 の結果を差し引く際に、F1 に係数 K をかけて補正する。

3.8 結果と考察

図 3.9 a に PEDA を Td1 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルを示す。上図は広域のスペクトルである。Crystal violet に該当する $11.8 \mu\text{s}$ 付近のピークが幅広であるのに対して Methylene blue に該当する $10.25 \mu\text{s}$ 付近のピークが鋭いのは PEDA の効果による (3.7 節参照)。下図は Methylene blue の $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ピーク付近の拡大スペクトルとゲート動作波形を重ねて表示している。黒線が TOF スペクトル、青線がゲート動作波形であり、青線で囲まれた範囲内にあるピークがイオンカメラの撮影対象となるイオンである。I.I.ユニットの実際のゲート動作はゲート動作モニタ信号に対して約 7 ns の遅れがあり、ゲート動作モニタ信号に 7 ns 加算してゲート動作波形としている。Methylene blue の $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ピークの半値幅は 5.2 ns であり、ゲート動作時間は 46 ns (半値幅) とした。

図 3.9 b に図 3.8 の方法で推定された PEDA を Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトルを示す。上図は広域のスペクトルである。Methylene blue に該当する $10.25 \mu\text{s}$ 付近のピークが幅広であるのに対して Crystal violet に該当する $11.8 \mu\text{s}$ 付近のピークが鋭いのは PEDA の効果による (2 章 2.4 節参照)。下図は Crystal violet の $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ピーク付近の拡大スペクトルとゲート動作波形であり、

図 3.9 a と同様に表している。Crystal violet の $[M-Cl]^+$ ピークの半値幅は 5.0 ns であり、ゲート動作時間は 46 ns (半値幅) とした。図 3.9 a と図 3.9 b の TOF スペクトル縦軸は Crystal violet の $[M-Cl]^+$ ピーク強度を 1 とした相対強度である。

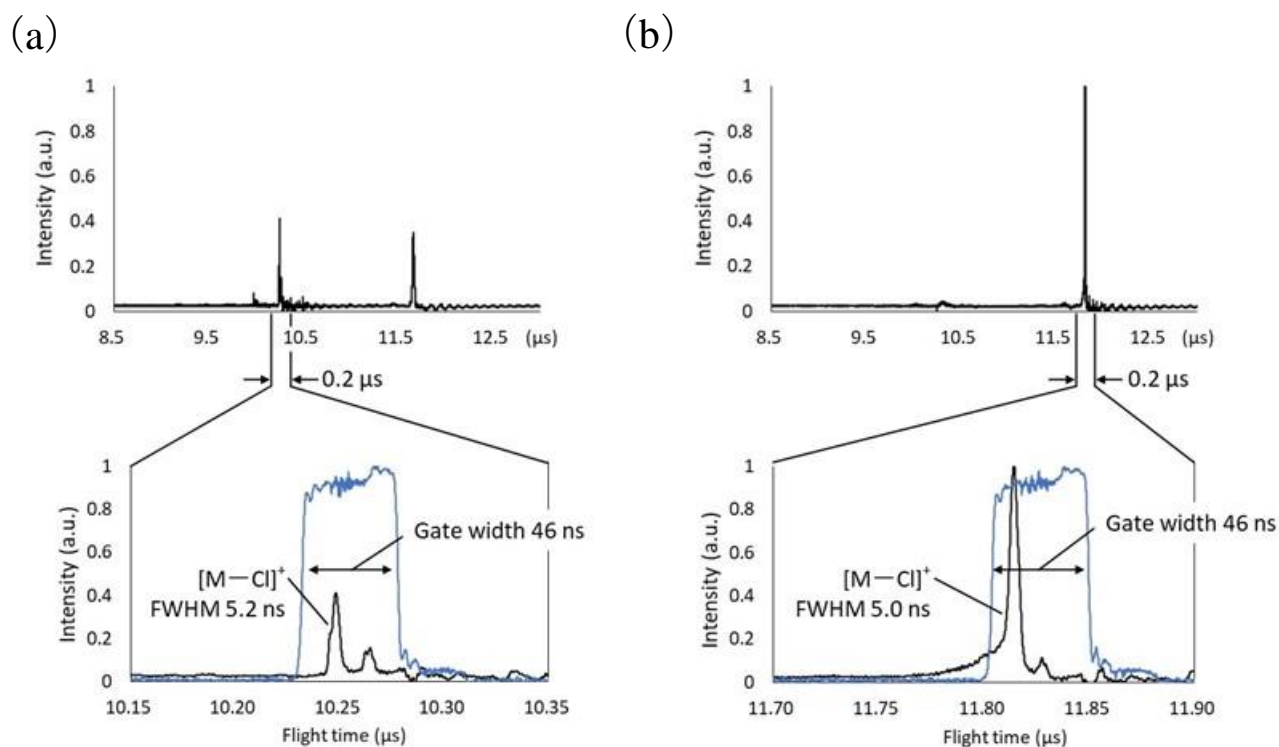


図 3.9 2 種類の色素で作製したサンプルの TOF スペクトルと質量イメージ

(a) : PEDA を Td1 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトル。積算平均化回数は 100 回。上図は広域のスペクトル、下図は PEDA が作用する質量窓にある Methylene blue の $[M-Cl]^+$ ピーク付近の拡大スペクトルとゲート動作波形を示す。

(b) : 図 4.7 の方法で推定された PEDA を Td2 で制御したイベントの積算平均化 TOF スペクトル。積算平均化 100 回分に相当する。上図は広域のスペクトル、下図は PEDA が作用する質量窓にある Crystal violet の $[M-Cl]^+$ ピーク付近の拡大スペクトルとゲート動作波形を示す。

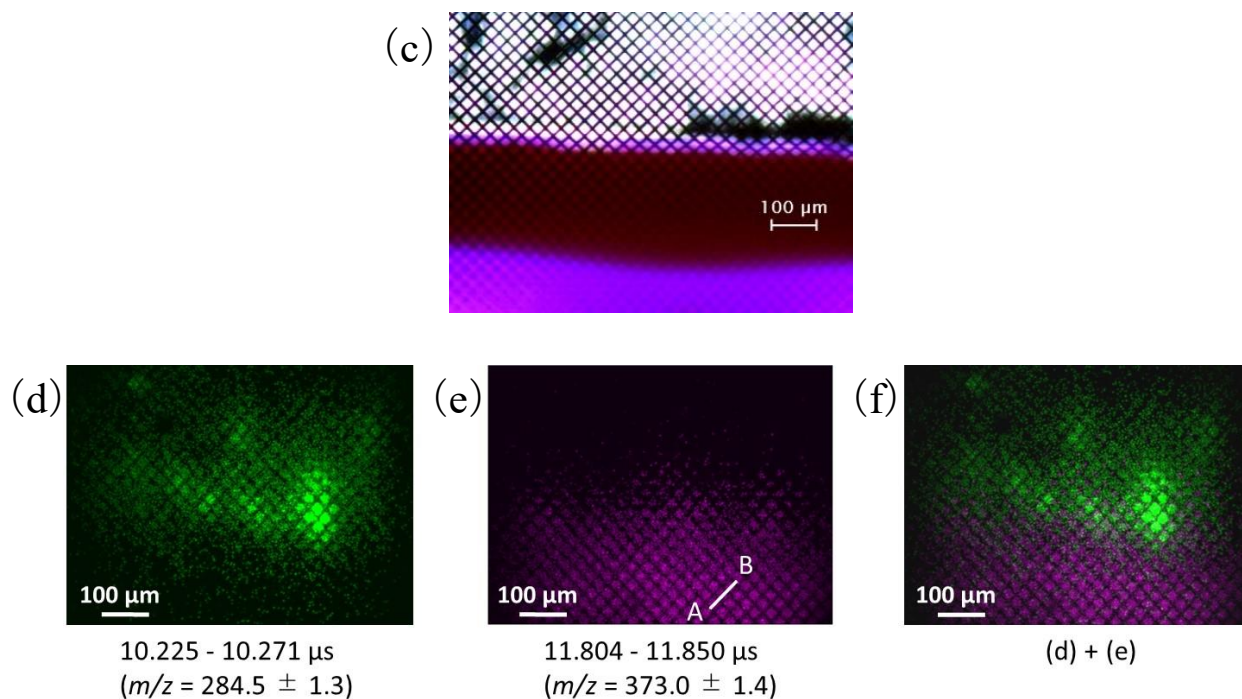


図 3.9 2 種類の色素で作製したサンプルの TOF スペクトルと質量イメージ (続き)

(c) : サンプルの光学顕微鏡像

(d) : Methylene blue の $[M-Cl]^+$ の質量イメージ。100 フレームを積算した画像。イオンカメラのゲート動作時間は、Optosync を起点とした $10.225 \sim 10.271 \mu s$ の 46 ns であり、 $m/z = 284.5 \pm 1.3$ の質量窓に相当する。

(e) : Crystal violet の $[M-Cl]^+$ の質量イメージ。100 フレームを積算した画像。イオンカメラのゲート動作時間は、Optosync を起点とした $11.804 \sim 11.850 \mu s$ の 46 ns であり、 $m/z = 373.0 \pm 1.4$ の質量窓に相当する。

(f) : 質量イメージ(d)と質量イメージ(e)の合成画像

2 種類の色素の境界部の MSI 測定時に得られた TOF スペクトル上の各色素のピーク位置は、予備実験 (3.7 節参照) で得られた結果に対し、最大で 45 ns 長時間側にシフトした。このシフト幅はレーザー照射位置に依存していた。端を銅テープで固定した電子顕微鏡用グリッドは、色素境界部上で最も顕著にたわんでおり、境界部から離れた色素スポットの中心付近と比べて数 $10 \mu m$ 膨らんでいた。このたわみにより、グリッドとサンプル表面の間に等電位空間が生じる。サンプル表面で脱離イオン化した色素はこの等電位空間を初速で自由飛行した後引出電極に向けて加速される。MSI 測定した境界部ではこの等電位空間が色素スポット中心付近よりも長い。等電位空間の長さの違いを考慮して飛行時間を概算すると、等電位空間が数 $10 \mu m$ 長い場合は飛行時間が数 10 ns 増加することから、ピーク位置のシフトはグリッドのたわみによる影響と考えられる。このピーク位置のシフトに対応するためイオンカメラの時間窓の最小幅 3 ns に対して上記のようにゲート動作時間を 46 ns と広く設定した。

図 3.9 b 下図では Crystal violet の $[M-Cl]^+$ ピークの立ち上がりに裾引きが認められる (横軸の 11.77

～11.81 μs 付近)。一方、Methylene blue のピーク (図 3.9 a 下図) の立ち上がりにはこのような顕著な裾引きが見られないので、その原因は不明である。また、図 3.9 a 下図の 10.28 μs と図 3.9 b 下図の 11.85 μs 付近にはリングングの兆候が見られる。インピーダンス整合が完全ではなく、高いピーク強度の信号を検出したときに MCP - オシロスコープ間に信号の反射が残る可能性を示唆している。

イオンカメラはその構成上、通常の (2 次電子をアノードで捕集する) MCP イオン検出器と比べて TOF スペクトル計測には適していない。上で述べた信号ノイズなどについて改良の余地がある。しかし、 m/z 既知のイオンに対して質量窓を設定し撮影するイオンカメラ本来の用途において、その目的を果すのに不足のない TOF スペクトル計測能力を有することが分かった。また、イオンカメラの時間窓の最小幅 3 ns に対して、TOF パルス信号の半値幅も同程度の約 5 ns となっており、この投影方式 TOF-MSI 装置がイオンカメラ評価用プラットフォームとしての利用に堪えることが示された。

図 3.9 c に光学顕微鏡で観察したサンプルを示す。上半分の白色部分に Methylene blue が、下半分の紫色部分に Crystal violet が塗布されている。光学顕微鏡像では 2 種類の色素の分布が上下に分かれていることが確認できる。また、ITO スライドガラス表面上での滞留のしやすさを反映して、Crystal violet のほうが厚く均等に塗布されている様子がわかる。

光学顕微鏡で観察された付近の MSI 測定の結果を示す。図 3.9 d の質量イメージは Methylene blue の $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ピークを含む 10.225～10.271 μs ($m/z = 284.5 \pm 1.3$) を質量窓としたとき、図 3.8 e の質量イメージは Crystal violet の $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ピークを含む 11.804～11.850 μs ($m/z = 373.0 \pm 1.4$) を質量窓としたときの測定結果であり、レーザー照射時間 20 s で各 100 フレーム、計 200 フレームの質量イメージを撮影し、測定終了後に各質量窓について天体観測用フリーソフト Startrails を用いて積算し、それぞれ 1 画像にしている。その後、ImageJ Fiji を用いて図 3.9 d および図 3.9 e を着色し、それらを合成したものが図 3.9 f である。電子顕微鏡用グリッドで色素をパターン化したことで、質量イメージは格子模様となり、グリッドの寸法 (1 周期 25 μm) から求めた 100 μm のスケールバーを画像上に示した。質量イメージのスケールから求められるこの投影方式 TOF-MSI 装置のイオン像拡大率は 42 倍であり、CMOS イメージセンサ受光面では像拡大率 10 倍になるので、CMOS イメージセンサの 1 画素の大きさ (3.45 \times 3.45 μm) がサンプル表面の 350 \times 350 nm の範囲に相当することがわかった。

図 3.9 c と図 3.9 f を対照させると、光学顕微鏡像と同じく質量イメージでも 2 種類の色素の分布が上下に分かれていることを確認できる。一方、質量イメージの色素の境界面に着目すると、図 3.9 c の光学顕微鏡画像ほど鮮明ではない。質量イメージで格子模様は明瞭に見えていることから、色素境界面の不鮮明化はイオンカメラ内部で発生しているのではなく、サンプルの作製方法に起因している可能性が高い。Crystal violet 溶液を滴下塗布すると厚く均等に成膜されやすい一方で、Methylene blue 溶液は乾燥後に針状の脆いフレークとなり、僅かな衝撃で飛散するおそれがある。また、色素溶液をガラスの上面のみに滴下すると乾燥時に液だまりが収縮しガラスの縁から離れた場所で色素スポットが形成されるため、本研究ではガラスの縁にスポットが確実に形成されるようにスライドガラス端面にも色素溶液を塗布した。そのガラス同士をつなぎ合わせた際に、切放タイプのスライドガラスの凹凸した端面が衝突し、境界部で互いの色素による汚染が生じたと考えられる。このことから、光学顕微鏡像の色コントラストでは正確に識別できなかった各色素について、質量イメージは真の分布状態をより忠実に再現している可能性があるといえる。

筆者の入学以前にも、電子顕微鏡用グリッドでパターン化した色素サンプルについて、MCP と P43 蛍

光面を組み合わせた検出器を用いて全脱離イオン像が撮影されている⁷⁾が、今回はそれと遜色のない格子模様の画像が狭い質量窓に対して得られた。脱離イオン化しやすい色素を用いているとはいえ、I.I.の光量増加率を最小値に設定して格子模様の質量イメージを取得できたことから、イオンカメラの感度は十分高いといえる。イオンカメラの感度は原理上、今回の測定より約 500 倍高く設定できる。

投影方式 TOF-MSI 用イオン検出器のような撮像機器で像の形状を高画質に撮影するには、感度だけではなく 1 フレーム内のダイナミックレンジも重要になる。これは画像の濃淡を表現する階調の深さであり、ビットマップ形式などのデジタル画像では画素ごとのデータビット長に相当する（例えば 16 ビットグレースケール画像では $2^{16}=65536$ 階調）。撮像機器における感度調整はフレーム全体の信号レベルを増減する操作なので、感度を上げたときにダイナミックレンジが不足していると、フレーム内の明るい領域は信号飽和レベルに達して形状を示さなくなる（デジタルカメラの“白飛び”と同じ現象）。イオンカメラでは、構成要素である MCP 蛍光面アセンブリ、I.I.ユニット、CMOS カメラのそれぞれがダイナミックレンジを有し、その中で最も低いダイナミックレンジによってイオンカメラ全体の性能が制限される。最近の CMOS カメラは高性能化しており、今回使用した CMOS カメラのダイナミックレンジは 12 ビットである。MCP 蛍光面アセンブリや I.I.ユニットのダイナミックレンジはこれよりも低いと考えられるが、正確な値は不明である。繰り返し現象を撮影する場合、撮像機器のダイナミックレンジ不足を補うため繰り返し撮影した多フレームを積算する処理がよく行われる。今回の測定でも、各質量イメージについて 100 フレームを積算している。イオンカメラにはこの程度の処理で明瞭な格子模様を再現した高画質を達成できるダイナミックレンジが備わっていることがわかった。

イオン検出器として PImMS を用いた投影方式 TOF-MSI の先行研究において、今回と同様の色素サンプルについて MSI 測定が行われている⁸⁾。そこで報告されている質量イメージは 2000 フレームを積算処理した結果であるが、画質はイオンカメラで今回得られた 100 フレームの積算結果とほぼ同等である。装置構成や測定条件が大きく異なるため単純な比較はできないが、マルチマスイメージング（2 章 2.5.3 項参照）を追求している PImMS は感度やダイナミックレンジにおいてイオンカメラよりも不利になると推測される。したがってイオンカメラでは、より少ない脱離イベント回数の測定で PImMS と同等の画質の質量イメージを取得でき、10 種類程度までのイオンが対象であれば PImMS よりも短時間に MSI 測定を実施できる可能性がある。

図 3.10 a と図 3.10 b はそれぞれ図 3.9 a と図 3.9 b の TOF スペクトルをマススペクトルに変換したものである。青線で表したゲート動作波形は実際に撮影した質量窓の範囲（約 3 Da）を示している。質量分解能は Methylene blue の[M-Cl]⁺に対して 940、Crystal violet の[M-Cl]⁺に対して 1187 であった。各イオンの質量分解能から、PEDA 条件はそれぞれのイオンについて最適化されていることを確認できた。

各マススペクトルでは[M-Cl]⁺の主ピークより 1 Da 後方にピークが観測されており、それぞれのイオンの M+1 同位体ピークと推定される。モノアイソトピックピークの立ち下りから M+1 同位体ピークの立ち上がりまでの時間差は、図 3.10 a と図 3.10 b の TOF スペクトル上で約 6 ns と読み取れる。イオンカメラの構成に使用した蛍光面の残光寿命は 5.5 ns であるが、もし同条件で 1 Da の質量窓の MSI 測定を実施しようとする、蛍光面の残光の輝度が 10%以下になった後の裾引きもあるため、より残光寿命の短い蛍光面を実装する必要がある。イオンカメラを用いてより狭い質量窓の質量イメージを取得するには、ピーク幅の広がりを抑えながら、ピーク間の飛行時間差を大きくすることのできる TOF 装置本

体が必要になる。そのような TOF 装置としてリフレクトロンや TRIFT、MULTUM が挙げられる 8)~10)。

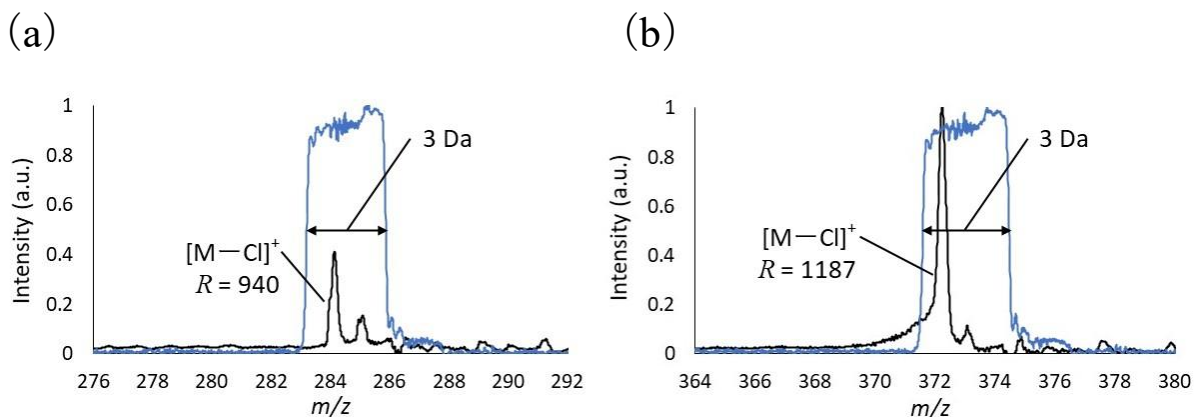


図 3.10 各色素のマススペクトル

(a) : 図 3.9 a の横軸を変換して得られた Methylene blue のマススペクトル

(b) : 図 3.9 b の横軸を変換して得られた Crystal violet のマススペクトル

Crystal violet の質量イメージ (図 3.9 e) について空間分解能の評価を行った。その評価法として、画像の輪郭部分に該当する強度プロファイル上のエッジ部分の 20–80% 間距離で評価する手法を用いた 11)。ImageJ Fiji を用いて図 3.9 e 上の A–B 間の強度プロファイルを描画した結果を図 3.11 に示す。図 3.11 の縦軸は強度 (任意単位)、横軸は距離を表し、0 μm が A 地点、80 μm が B 地点である。A–B 間は電子顕微鏡用グリッドの約 3 周期分に相当する。図 3.11 においても約 25 μm 周期で山なりの形状が 3 周期分みられた。この 3 周期について、グリッド開口部の輪郭に該当するエッジ部分の 20–80% 間距離として求めた空間分解能 11),12) は、A 地点側からそれぞれ 2.7 μm 、1.6 μm 、1.5 μm であった。強度プロファイルで開口部の強度が平坦になっていない理由は、滴下塗布した色素の不均一な成膜が原因と考えられる。市販装置による MSI 測定の最高空間分解能は一般に 5 μm であることから、投影方式 TOF-MSI の空間分解能が優れていることを再確認できた。

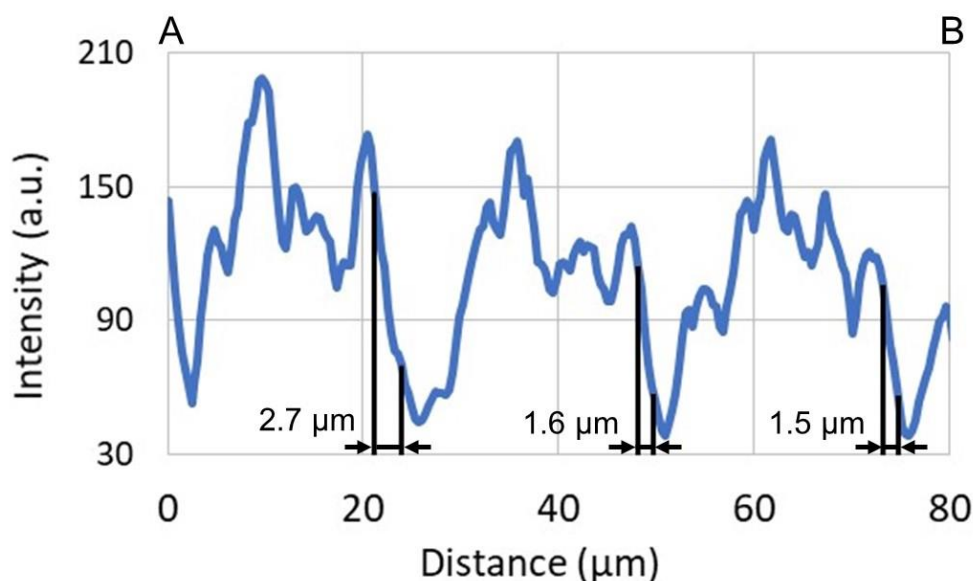


図 3.11 図 3.9 e 中の A-B 間の強度プロファイル
 矢印で挟まれた間隔はエッジ部分の 20–80% 間距離を表している。

3.9 3章のまとめ

ターゲット分析を想定した投影方式 TOF-MSI に用いる検出器としてイオンカメラのプロトタイプを開発し、それによる複数の質量窓の可視化について検証した。イオンカメラに採用したゲート機能付き I.I. は、光学像の光量を最高約 5,000 倍に増強でき、最小 3 ns の時間窓でゲート動作する。プロトタイプ評価用プラットフォームとして構築した投影方式 TOF-MSI 装置は、強度分布が均一な照射スポットが得られるトップハットレーザシステムと、質量が離れた 2 つの質量窓内の質量分解能をレーザ照射イベント毎に交互に向上できる高圧電源ユニットを備えている。2 種類の色素の分布を電子顕微鏡用グリッドでパターン化したサンプル上の $700 \times 700 \mu\text{m}$ の範囲をレーザ照射し、イオンカメラを用いて 2 つの質量窓での質量イメージが 20 s で取得できることを示した。

この成果を表 3.1 の評価目標と比較した (表 3.3)。イオンカメラはマルチヒットに対応し、46 ナノ秒の時間分解能を有することが確認できた。積算回数は 200 回であり、多くの積算を必要としなかった。空間分解能は約 $2 \mu\text{m}$ であり、1 章で設定した目標の $5 \mu\text{m}$ より優れていることを確認した。測定時間は $700 \times 700 \mu\text{m}$ の範囲における 2 つの質量窓での質量イメージが 20 s で取得できたことから、 $10 \times 10 \text{ mm}$ の測定エリアをラスタ走査した場合は 68 分と推定される。これは 1 章で設定した目標の 10 時間以下より大幅に優れている。よって本章ではイオンカメラが 2 つの質量イメージを高空間分解能で超高速に取得可能なことを確認した。なお本研究では 2 つの質量窓についてイオンカメラを評価しているが、3.5 節で述べたように質量窓の追加は可能であり、質量窓の数は 10 程度までなら測定時間についてのイオンカメラの優位性が失われることはない。

表 3.3 本章の成果

評価項目	3章の目標	3章の成果
マルチヒット	○	○
時間分解能	nsオーダー	46 ns
繰り返し脱離イベントにおける可視化質量窓の数	2	2
撮影に要する信号積算回数	少ない	100回×2種
空間分解能	5 μm以下	2 μm
測定時間 (10×10 mm)	10時間以下	推定68分

連続した脱離イベントで持続的に質量既知のイオンが生成するサンプルに対し、イオンカメラは超高速の投影方式 TOF-MSI を実現するイオン検出器として有効である。この有効性が発揮される使用条件下では、高速カメラを用いたマルチマスイメージングイオン検出器よりもイオンカメラは短時間で MSI 測定を実施できる可能性がある。したがって、高感度や高スループットが要求されるターゲット分析においては、イオンカメラを用いた投影方式 TOF-MSI はきわめて有望である。これを実現するにはイオンカメラについて引き続き以下の開発課題に取り組む必要がある。

・さらなる高感度化

蛍光面の量子効率向上、I.I.ユニット光電面の量子効率向上、各ユニット間の光学損失低減、迷光の完全排除など。

・ダイナミックレンジの向上

MCP 蛍光面アッセンブリのダイナミックレンジ改善、I.I.ユニットのダイナミックレンジ改善、自動ゲイン調整の実装など。

・時間分解能の向上

蛍光面の残光寿命のさらなる短縮、I.I.ユニットのゲート動作のさらなる高速化など。残光寿命が 1 ns 以下の蛍光面の実装を検討中である。

これらの開発課題には互いに相反する要素もあるため、開発と並行して投影方式 TOF-MSI 装置での検証を進めて実用的な性能のバランス点を見出すことも重要になる。

第3章の参考文献

- 1) 林雅宏, “三次元イオンイメージング技術の開発と質量分析市場への事業展開アプローチ”, 博士論文, 光産業創成大学院大学, (2011).
- 2) J. Aoki, H. Hazama, M. Toyoda, “Novel Ion Extraction Method for Imaging Mass Spectrometry”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **59**(3), 57-61 (2011).
- 3) 鶴本侑万, 間久直, 青木順, 豊田岐聡, 栗津邦男, “細胞スケールの投影型イメージング質量分析に向けた均一レーザー照射光学系の開発”, 電気学会光・量子デバイス研究会, 東京, 2017年9月25日, OQD-17-066, 5-8.
- 4) J. Aoki, M. Toyoda, “Development of High Spatial Resolution and High Speed Projection-type Imaging Mass Spectrometer”, ID298914, June 3, Proceedings of the 67th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Atlanta, GA, June 2-6, (2019).
- 5) URL: <https://www.hamamatsu.com/jp/en/product/optical-components/fop/index.html>
URL 最終参照日 2021/8/24
- 6) I. Mizuno, T. Nihashi, T. Nagai, M. Niigaki, Y. Shimizu, K. Shimano, K. Katoh, T. Ihara, K. Okano, M. Matsumoto, M. Tachino, “Development of UV image intensifier tube with GaN photocathode”, 69451N, April 15, Proceedings of the SPIE Defense and Security Symposium, Orlando, FL, March 16-20, (2008).
- 7) URL: <https://www.hamamatsu.com/jp/en/product/type/C9546-01/index.html>
URL 最終参照日 2021/8/24
- 8) R. J. Burleigh, A. Guo, N. Smith, A. Green, S. Thompson, M. Burt, M. Brouard, “Microscope imaging mass spectrometry with a reflectron”, *Rev. Sci. Instrum.*, **91**, 023306-1:023306-9 (2020).
- 9) A. F. M. Altelaar, S. L. Luxembourg, L. A. McDonnell, S. R. Piersma, R. M. A. Heeren, “Imaging mass spectrometry at cellular length scales”, *Nat. Protoc.*, **2**(5), 1185-1196 (2007).
- 10) H. Hazama, H. Yoshimura, J. Aoki, H. Nagao, M. Toyoda, K. Masuda, K. Fujii, T. Tashima, Y. Naito, K. Awazu, “Development of a stigmatic mass microscope using laser desorption/ionization and a multi-turn time-of-flight mass spectrometer”, *J. Biomed. Opt.*, **16**(4), 046007-1:046007-7 (2011).
- 11) T. L. Colliver, C. L. Brummel, M. L. Pacholski, F. D. Swanek, A. G. Ewing, N. Winograd, “Atomic and Molecular Imaging at the Single-Cell Level with TOF-SIMS”, *Anal. Chem.*, **69**, 2225-2231 (1997).
- 12) J. H. Jungmann, L. MacAleese, R. Buijs, F. Giskes, A. de Snaijer, J. Visser, J. Visschers, M. J. J. Vrakking, R. M. A. Heeren, “Fast, High Resolution Mass Spectrometry Imaging Using a Medipix Pixelated Detector”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **21**(12), 2023-2030 (2010).

第4章 超高速投影方式 MSI を実現する『イオンカメラ』の事業化

4.1 はじめに

本章では、3章で論じた投影方式 TOF-MSI 用新規検出器『イオンカメラ』の用途を明確にして事業計画を立案する。そのためにイオンカメラの搭載が想定される質量分析計の市場動向を調査し、得られた結果を基に内容分析や SWOT、ビジネスモデルキャンパスなどのフレームワークによる分析を行う。その分析からイオンカメラの競争優位な点や事業化において重要となるステイクホルダを明らかにし、現時点において最適となる戦略の導出およびビジネスモデルの構築、事業計画の作成を行う。なお戦略とビジネスモデルは博士論文に記載できる範囲で記述する。

4.2 事業化に向けた研究

4.2.1 背景および目的

検出器ビジネスでは部品メーカー (B1) は装置メーカー (B2) に部品を提供し、その部品を搭載した装置を装置メーカー (B2) がユーザ (C) に提供する (図 4.1)。BtoB ビジネスにおいて、B1 は B2 のニーズを理解し、その意向に沿うように部品を提供したい。しかし、どのような装置にどのように検出器を提供すべきかの推定は、B2 や C にどのようなニーズがあるか把握できない状況では難しい。提供の可能性を高めるには、B1 が検出器を製品化する前の早い段階でビジネス環境を把握して事業を検討する必要がある。したがって筆者のような部品メーカーの技術担当者が新たな検出器の開発を進める場合、装置メーカー (B2) やユーザ (C) のニーズを知ることは重要であると考えられる。

4章の目的は、このような BtoBtoC ビジネス (ここでは B1toB2toC になる) において、部品メーカー (B1) がイオンカメラのビジネスを創出・拡大するために必要な事業計画を立案することである。

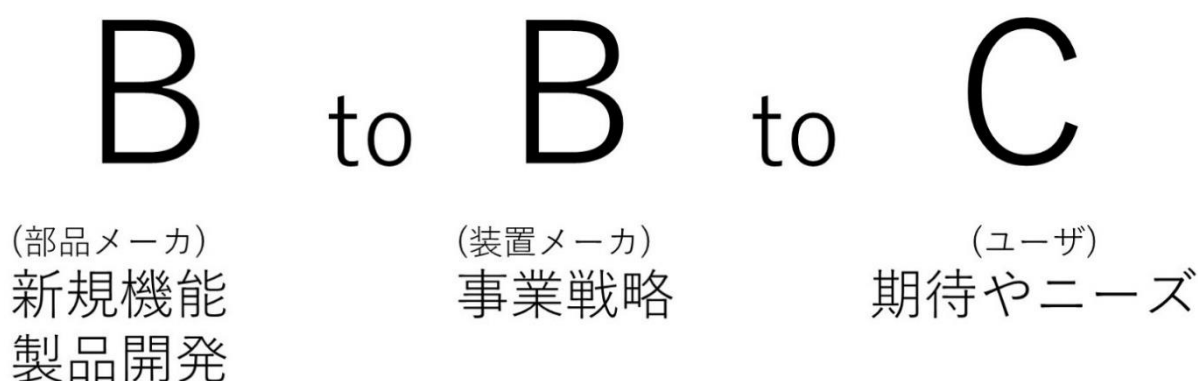


図 4.1 部品メーカーを取り巻くビジネスの枠組み

4.2.2 研究方法

B1toB2toC ビジネスにおいて B1 で製造されたイオンカメラが最終的に装置に搭載されて C で普及するには、ビジネス環境を B1toB2 および B2toC に分けて理解した上で適切な事業活動を行う必要がある。

4.3 節では現在のビジネス環境を理解するために市場調査レポートおよびインタビュー調査により入手した情報を分析した。

市場レポートは、市場規模予測や装置メーカーのシェアについてグラフ化し、市場動向を分析した。

インタビュー調査の内容は学会や研究会でユーザ (C) やメーカー関係者 (B2) から入手した情報であり、空間分解能や分析時間、価格、アプリケーションに関する発言の記録である。光産業創成大学院大学入学から新型コロナウイルスによる移動自粛までの約 1 年半に 20 回以上の機会 (学会での口頭・ポスタ発表による質疑応答やその他のイベント) を利用してインタビュー調査を行った。調査を行った日時や場所などについて、記載可能な事項を表 4.1 に示す。表 4.1 では B2 と C のインタビューの対象者数について、イベントごとに同一対象者との再会の有無で分けて表記した。なお、本論文では発言内容から個人が特定されないよう筆者が要約した内容を記述している。

表 4.1 インタビューの機会

日時	参加したイベント	B2 対象者数		C 対象者数		場所
		再会含	再会除	再会含	再会除	
2018/9/18	質量分析夏の学校	1	1	3	3	四条畷市
2018/10/11-12	高分子分析討論会	1	1	2	2	名古屋市
2018/10/12	質量分析中部談話会	0	0	1	1	名古屋市
2018/10/26-27	BMSシンポジウム	0	0	2	2	京都市
2018/12/1	質量分析イオン反応研究会	1	1	1	1	横浜市
2019/1/26	質量分析関西談話会	0	0	5	5	大阪市
2019/2/15	質量分析中部談話会	1	1	3	3	名古屋市
2019/3/5	大阪大学公開シンポジウム	1	1	3	3	大阪市
2019/4/19	質量分析中部談話会	0	0	3	0	名古屋市
2019/5/15-17	質量分析総合討論会	1	1	10	5	つくば市
2019/6/1-6	ASMS 年会	3	3	6	5	アトランタ市
2019/7/12	質量分析中部談話会	0	0	2	1	名古屋市
2019/7/13	医用マスペクトル学会西部会	1	1	1	1	大阪市
2019/7/30	ブルカー-MSフォーラム	0	0	2	2	秋葉原
2019/9/12-13	医用マスペクトル学会年会	3	2	4	1	名古屋市
2019/9/19	日本生化学会	1	0	2	2	横浜市
2019/10/4	質量分析中部談話会	1	1	3	2	名古屋市
2019/10/24-25	高分子分析討論会	2	1	4	4	つくば市
2020/1/16	質量分析関東談話会	1	1	0	0	昭島市
その他	GPIや先方での情報交換	0	0	6	3	各地
	インタビュー合計人数	18	15	63	46	

再会含：以前のイベントでインタビューしたことがあり、そのイベントで再会した対象者を含む

再会除：上記の同一対象者を除く

市場動向の分析およびインタビューの内容分析によりビジネス環境について考察を行った。ビジネス環境の理解に基づいて各種フレームワーク (SWOT 分析、クロス SWOT 分析、ビジネスモデルキャンパス、アンソフの成長マトリックス) により戦略およびビジネスモデルを検討した。

SWOT 分析は、自社の強みと弱み、外部の機会と脅威の 4 要因を 2×2 のマトリックスに当てはめたものである。自社の内部環境および外部環境は、マトリックスのそれぞれの位置に 4 つの要因を記載することで整理される。B1toB2toC ビジネスにおける、最上流である B1 の分析には SWOT 分析を用いた。さらには『強みと機会』、『強みと脅威』、『弱みと機会』、『弱みと脅威』をそれぞれ組み合わせて戦略を導き出すクロス SWOT 分析も行った。

B1toB2toC ビジネスにおいて、価値を創造し、価値を顧客に提供する、その全体の手段を論理的に記述するビジネスモデルを示す必要がある。ビジネスモデルキャンパスはビジネスモデルを 9 つの要素（顧客セグメント、顧客との関係、チャネル、価値提案、重要な活動、主要リソース、キーパートナー、コスト構造、収益の流れ）に分類して俯瞰的にとらえるフレームワークである。ビジネスモデルキャンパスは現在のビジネスモデルの全体像やステイクホルダの役割、関係性の可視化により事業活動の内容を整理できる。さらに各要素内の組み替えや見直しにより現在だけでなく将来のビジネスモデルも可視化できる²⁾。本研究ではビジネスモデルキャンパスを用いて、まず現在の B1toB2 ビジネスについて俯瞰的に把握し、次に将来の B1toB2toC ビジネスモデルを可視化した。

アンソフの成長マトリックスは、経済学者のアンソフが企業戦略論の中で提唱したフレームワークである。企業の成長の方向性は市場浸透力、市場開発、製品開発、多角化の 4 つに分類される。企業内にさまざまな分野のサービスや製品が存在する場合でも、成長マトリックスは企業内に共通の指針を示すことができる³⁾。このフレームワークは企業が M&A を繰り返して多角化・巨大化した企業（コングロマリット）になることで経営環境の激しい変化が起こるようになった時代に考案され、企業が今後どう対応するか M&A を前提に判断する用途で使われた⁴⁾。現在では M&A だけでなく元々所有していた自社技術や資源を新規市場で新規製品の売上を成長させる戦略を示すためのフレームワークとしても用いられる。本研究ではイオンカメラの事業戦略の方向性を成長マトリックスにより示した。

4.3 調査結果および分析

4.3.1 市場動向分析

本項では、イオンカメラに関する市場動向の分析によりビジネス環境について考察する。イオン検出器単体に関する市場調査レポートが存在するという情報は得られず、また仮にそのような市場調査レポートが存在したとしてもイオンカメラに対しては有効ではないと考えられる。そこで、市場動向の分析にはイオンカメラの搭載が想定される MALDI-TOF 質量分析計に関する市場調査レポートを用いた。

質量分析装置全体および MALDI-TOF 質量分析計の市場規模予測について図 4.2 a に示す。図中の青線が質量分析全体の市場規模予測、橙色が MALDI-TOF 質量分析計の市場規模予測である。2019 年の時点で MALDI-TOF 質量分析計の市場規模は 360 億円であった。市場調査レポートでは、2020 年は新型コロナウイルスのパンデミックによる実験室の閉鎖により高価な質量分析装置への投資が進まないため、質量分析装置全体の市場規模の大幅な縮小が予測されている。一方で MALDI-TOF 質量分析計の市場規模については、2020 年も製薬における研究開発での需要拡大や、臨床向け用途での需要維持が予測されており、2019-2020 年の市場成長は 2021 年以降と比べて緩やかであるとはいえ、質量分析装置全体のような大幅な落ち込みはない。つまり MALDI-TOF 質量分析計は新型コロナウイルスによる影響下でも堅調な需要が予測されるため、魅力的な市場であるといえる。市場調査レポートは質量分析装置全体

での販売が 2021 年に回復し、MALDI-TOF 質量分析計の市場が 2024 年までに年平均成長率 6%以上の伸びで成長することを予測している。

装置メーカーのシェアについて図 4.2 b に示す。MALDI-TOF 質量分析計の市場は、大手 4 社の他にベンチャなどがその他として含まれ、A 社と B 社が 7 割を占めている。これらのことから MALDI-TOF 質量分析計市場は新型コロナウイルスによるパンデミックのような未曾有の外部要因が生じて、A 社と B 社にけん引される形で今後の成長が期待される市場といえる。

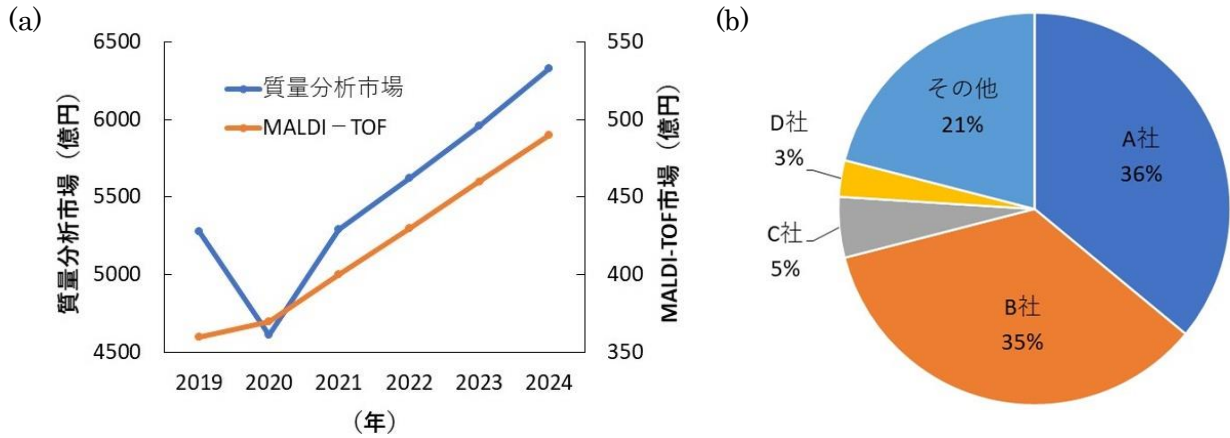


図 4.2 イオンカメラに関する市場動向

SDi Global Assessment Report 2020 を基に筆者作成

- (a) : 質量分析市場および MALDI-TOF 市場の規模予測 (2019 年については実績値)
- (b) : 2019 年の MALDI-TOF 市場における装置メーカーのシェア

4.3.2 インタビュー調査に関する内容分析

本項では次の①～⑤に関する発言を内容分析し、発言者が特定されないように要約した発言を記述する。

- ① 空間分解能 : MSI における重要な要素である。数値が小さい程、より微細なスケールで対象を可視化できるが、質量イメージの画素数は増える。
- ② 分析時間 : 質量分析における重要な要素である。分析における時間を要する工程として前処理や測定、解析などが挙げられる。
- ③ 価格 : MSI 装置の価格は数千万円～数億円と幅広い。価格によりユーザや購入プロセスは異なると考えられる。
- ④ アプリケーション : MSI の用途は幅広い。イオンカメラの特性を考慮して応用先を想定する。
- ⑤ その他

○空間分解能

空間分解能に関する発言を表 4.2 にまとめた。ユーザの「空間分解能が足りない」、装置メーカーや材料メーカー関係者の「MALDI は各種顕微鏡より 1 桁空間分解能が低いため、結果を比較できない」といった

発言から、現状の MSI 装置の空間分解能に対して不満があることは明らかである。各種顕微鏡としては可視光だけでなく、探針、X線、電子線などを利用する手法があり、2次元形状、表面の凹凸、元素や官能基などの分布を可視化する⁵⁾。これらの手法は分析種の分布を質量分析で可視化する MSI と補完関係にあると考えられるが、空間分解能は 10 μm 以下の手法が多い。他の顕微鏡手法と足並みを揃えるには、MSI の実用的な空間分解能を 10 μm 以下にする必要がある。その一方で、市販 MSI 装置における空間分解能と感度のトレードオフ⁶⁾を反映して、「レーザを絞ると感度が不足するため、現実的に使うと照射径は 10~20 μm が限界」といった発言がユーザから多くあった。空間分解能を高めるためにレーザの照射径を小さくするとイオンの信号が減少して分析種の分布が見えにくくなる問題は、ユーザから解決を強く求められていることがわかる。

ユーザからの「空間分解能は、装置のレーザ照射径よりもサンプル作製で制限される」といった発言に加えて、装置メーカーからは「MALDI は投影方式を用いて空間分解能を向上させるのみだとメリットが少ない」、「MALDI は前処理により空間分解能が制限される」、「LDI や DIUTHAME にしても適用範囲が限られる」といった発言があった。これらの発言の背景には技術的な理由がある。第 1 の理由として、投影方式においてもイオン像の拡大投影により検出部でのイオン面密度が小さくなる (3 章 3.4 節参照) ことから、市販装置と同様に空間分解能と感度の間のトレードオフが存在する。第 2 の理由として、MALDI-MSI の空間分解能はマトリックス結晶サイズにより制限されるため、装置性能のみではユーザの求める空間分解能を実現できない。LDI や DIUTHAME はマトリックス不要のため MALDI より高い空間分解能が期待されるが、MALDI と比べ汎用性が低い^{7),8)}。したがってイオンカメラを装置メーカーに提案する場合は、投影方式 TOF-MSI 装置の性能に加え感度や前処理、適用する用途を考慮しなければならない。さらに、投影方式 TOF-MSI は質量分解能を向上させる手段が乏しいため、僅少な質量差の分析種も対象となりえるノンターゲット分析は困難である。この点を認識した肯定的な見解として「ターゲット分析用途で投影方式で空間分解能 1 μm 以下の分析が可能なら良い」という発言を聴取している。

以上の発言内容から、B2 と C に対して、ターゲット分析において現実的な使用下で空間分解能 10 μm 以下を実現可能にした事例の提示が必要であると分析した。

表 4.2 空間分解能に関する発言

ユーザ
<ul style="list-style-type: none"> ・ 空間分解能が足りない ・ レーザを絞ると感度が不足するため、現実的に使うと照射径は10~20 μmが限界 ・ 空間分解能は、装置のレーザ照射径よりもサンプル作製で制限される。
装置メーカー
<ul style="list-style-type: none"> ・ MALDIでは投影方式を用いて空間分解能を向上させるのみだとメリットが少ない ・ MALDIは前処理により空間分解能が制限される ・ LDIやDIUTHAMEにしても適用範囲が限られる ・ MALDIは各種顕微鏡より1桁空間分解能が低いため、結果を比較できない ・ ターゲット分析用途で投影方式で空間分解能1 μm以下の分析が可能なら良い

○分析時間

空間分解能に関する発言を表 4.3 にまとめた。「走査方式だと測定時間がとても長い」、「サンプル測定時間が長いと一般的な分析手法として認められるのは難しい」、「短時間でのマウス脳全体の可視化は空間分解能を 100 μm と低めに設定する必要がある」といった発言から、ユーザと装置メーカーは、MSI の長い測定時間に苦慮していることがわかる。さらに「投影方式では低い拡大率で広い範囲 (10×10 mm) を一度に分析したい」、「大面積を走査無しで分析したい」、「MSI の用途は空間分解能 1 μm 以下よりも、大面積を 1 分で分析する方が大きい」、「数 mm 角の範囲の MSI を短時間で行うことはメリット」、「MALDI では組織切片の MSI を分単位で行う必要がある」といった発言のように高空間分解能よりも広い範囲の短時間測定に期待する発言が多くみられた。これらの発言から、投影方式 TOF-MSI による測定時間の大幅短縮は、分析手法としての一般化に繋がる可能性が大きいと考えられる。

装置メーカー側からは「投影方式で条件検討の時間を削減することはメリット」という発言があった。市販の MSI 装置は、実験条件を検討するための簡単な質量イメージ取得による予備実験の段階でも、本測定と同じくラスタ走査に時間がかかる。投影方式 TOF-MSI によって実験条件の検討に必要な情報を高速に取得できることは分析コスト (時間や費用) の低減に繋がる可能性がある。しかし、「測定は一晩放置しておけば良いため、人の手が必ずかかる前処理の方が面倒」という発言もあることから、装置性能だけを強調しても時間短縮に対しては提案不足になるおそれがある。前処理の条件検討が頻繁かつ予備実験により綿密に行われている用途を特定し、その用途に向けた提案にすることが重要である。

以上の発言内容から、B2 と C に対して、測定時の放置が前提の分析手法という MSI についての認識を打破する、大幅な時間短縮と前処理の簡易化を組み合わせた提案が重要であると分析した。

表 4.3 分析時間に関する発言

ユーザ
<ul style="list-style-type: none">・ 走査方式だと測定時間がとても長い・ 投影方式では低い拡大率で広い範囲 (10 mm×10 mm) を一度に分析したい・ 短時間でのマウス脳全体の可視化は空間分解能を100 μmと低めに設定する必要がある・ 大面積を走査無しで分析したい・ MSIの用途は空間分解能1 μm以下よりも、大面積を1分で分析する方が大きい
装置メーカー
<ul style="list-style-type: none">・ サンプル測定時間が長いと一般的な分析手法として認められるのは難しい・ 投影方式で条件検討の時間を削減することはメリット・ 数 mm角の範囲のMSIを短時間で行うことはメリット・ MALDIでは組織切片のMSIを分単位で行う必要がある・ 測定時間より前処理の方が面倒

○価格

価格に関する発言を表 4.4 にまとめた。資金の豊富な企業からは「コストパフォーマンスの良い装置ならば金額は問わない」といった発言があった。一方、それ以外の企業からは「SIMS は空間分解能が高いが、2 億円するため購入できない」といった発言もみられたことから、MSI 装置購入に対する意識は企業規模により異なると考えられる。ユーザからは「1 億円レベルだと ESI などの他のイオン化もしたい」という発言もあった。もし仮にユーザの装置購入資金が 1 億円ある場合でも、液体クロマトグラフィを用いた質量分析装置であれば最大 10 台購入できる計算になるため、1 億円する MSI 装置の購入はユーザにとって大きな決断が必要になると予想される。

装置メーカー側からは「SIMS は価格が 1 台 1 億円以上するため、保有している機関に限られる」といった発言があり、高額装置は購入可能な企業に限られるため拠点配備になる傾向が推測される。「装置が高額なため、使用者の所属する企業や機関側が性能や価格で購入を決める」といった発言から、高額装置が購入されるには、現場の使用者や使用者の所属する機関の上層部などの関係者全員が価格や性能について納得する必要があり、装置が高額になるほど、購入プロセスが複雑化すると考えられる。

市場動向分析により MALDI-TOF 質量分析計は今後も高い市場成長率の見込まれるため、企業や機関が求める性能や価格を満たしていると思われる。しかし、使用者側は空間分解能や測定時間に関してさらなる性能を求めている。このため投影方式 TOF-MSI 装置が購入されるには、現状の MALDI-TOF 質量分析計と同じ 1 億円以下の価格帯で高空間分解能と測定時間短縮を実現する必要があると分析した。

表 4.4 価格に関する発言

ユーザ
<ul style="list-style-type: none">・コストパフォーマンスの良い装置ならば金額は問わない・SIMSは空間分解能が高いが、2億円するため購入できない・1億円レベルだとESI等の他のイオン化もしたい
装置メーカー
<ul style="list-style-type: none">・SIMSは価格が1億円以上するため、保有している機関に限られる・多くの台数を見込むには皆がより保有するために安価や汎用的である必要がある・装置が高額のため、使用者の所属する企業や機関が性能や価格で購入を決めることがある

○アプリケーション

アプリケーションに関する発言を表 4.5 にまとめた。「単一細胞の内部観察は当分先」、「組織の複雑な構造（神経細胞、腎臓の糸球体、皮膚の断面など）の観察」、「毛髪断面の観察」といった発言から、単一細胞に関する用途の顕在化は当分先で、現時点での要望は構造が細かくて複雑な生体組織の MSI であることがわかった。その他のアプリケーションに関する発言から、「創薬のスクリーニング」、「薬物動態の放射性標識薬物の代わり」、「術中診断」といった医療や薬学への用途、「樹脂の添加剤や電子部品用実装材料の汚染、有機半導体の欠陥」といった工業分野における用途が推測される。「液体クロマトグラフィ質量分析で抽出成分を分析する場合の感度は足りているが、MSI では感度が不足する」といった発言も

みられた。イオンカメラを用いた投影 TOF-MSI は、撮像技術による信号ゲインの向上で感度の課題を解決できる可能性がある。

「創薬のスクリーニング」、「薬物動態の放射性標識薬物の代わり」、「術中診断」の発言では時間短縮が求められていた。詳細な発言内容からサンプルが多い場合の生体組織観察の空間分解能は数 10 μm あれば十分であると考えられる。「術中診断」については術中迅速診断に向けた MSI の事例もあるが、研究段階に留まっている。

有機半導体などの工業分野に LDI を適用できる場合⁹⁾は、投影方式 TOF-MSI の利点を生かすことのできるアプリケーションになると考えられる。LDI はマトリックス結晶サイズによる空間分解能の制限がなく、MALDI に比べて前処理の時間短縮も可能である。上記の分析時間に関する発言で前処理を含めた MSI の全工程の時間短縮が求められていた点も加味して、投影方式 TOF-MSI は工業分野におけるルーチン分析手法となる可能性があると分析した。

表 4.5 アプリケーションに関する発言

アプリケーション

- ・ 単一細胞 (10 μm サイズ) の内部観察は当分先
- ・ 構造の複雑な神経細胞や腎臓の糸球体 (300 μm サイズ)、皮膚断面 (100 μm サイズ)
- ・ 毛髪の断面
- ・ 創薬のスクリーニング (空間分解能 50 μm で時間をかけられない)
- ・ 薬物動態の放射性標識薬物の代わり (空間分解能 50 μm で薬物と代謝物観察)
- ・ 術中診断 (前処理～解析まで 10 分、バイオマーカーの有無、ターゲット分析)
- ・ 樹脂の添加剤や実装材料の汚染、有機半導体、空間分解能 1 μm 以下 m/z 500～1000)
- ・ LC-MS で抽出成分を分析する場合の感度は足りているが、MSI では感度が不足する

※LC-MS は液体クロマトグラフィ質量分析の略

○その他

その他の発言を表 4.6 にまとめた。ユーザと装置メーカーからは「空間分解能は高く、測定時間は短い方が良い」、「分析結果は、前処理から結果までの色々な要素の掛け算であるため、総合的に改善していく必要がある」、「どのような用途へ応用するかで空間分解能が決まる」、「何ができて何の役に立つのかははっきりと示してほしい」といった発言があった。ユーザと装置メーカーは良い性能およびそれを具現した各々の用途における成果を求めていることがわかる。ユーザと装置メーカーへ提案するには、イオンカメラによって分析の何が改善されて何ができるかまでを事前に整理しておく必要があると分析した。

装置メーカーからは「質量分析業界では、学術分野で新発見が可能な高性能タイプおよび誰でもすぐに分析可能なポータブルタイプが売れている」といった発言があった。質量分析装置全体の販売傾向は二極化が進んでいることが推測される。「MSI の利用先は大学や研究で留まっている」という発言もあり、MSI では研究分野による発表や利用が多いことから、「誰でもすぐに分析できる」用途がまだ未開拓であると解釈した。「どこかの研究者と組んで、学会発表して皆の理解を得る方がよい」といった提案を受けたように、事業化を進めるにはまず現在のステイクホルダであると考えられる MSI ユーザと提携を行い、「誰にでもすぐに分析できる」用途を想定した研究の情報を発信することが必要であると分析した。

表 4.6 その他の発言

ユーザ
<ul style="list-style-type: none"> ・空間分解能は高く、測定時間は短い方が良い ・分析結果は、前処理から結果までの色々な要素の掛け算であるため、総合的に改善していく必要がある ・どのような用途へ応用するかで求められる空間分解能や感度が変わる
装置メーカー
<ul style="list-style-type: none"> ・何ができて何の役に立つのかはっきりと示してほしい ・どこかの研究者と組んで、学会発表して皆の理解を得る方が良い。 ・質量分析業界では、学術分野で新発見が可能な高性能タイプおよび誰でもすぐに分析可能なポータブルタイプが売れている ・MSIの利用先は大学や研究所で留まっている

4.3.3 SWOT分析およびクロスSWOT分析

本項ではSWOT分析およびクロスSWOT分析により派遣元企業（B1）の内部要因と外部要因について整理し、戦略を見出した。図4.3にSWOT分析の結果を示す。B1が置かれている状況と4.3.1項の市場動向分析、前項のインタビュー結果の内容分析を基に、強み、弱み、機会、脅威をそれぞれの欄に記述した。

強み：部品メーカー B1 は高性能な光検出器を中心とした幅広い製品構成を有し、各質量分析装置メーカー B2 にイオン検出器を販売している。一部の質量分析ユーザ C は、アプリケーションで使用している前処理用製品の販売者である B1 との間に良好な関係を築いている。

弱み：事業部制をとっている一般的な他の企業と同様に、事業部同士の連携により異なる製品を組み合わせる機会は少ない。

機会：市場調査レポートでは質量分析装置全体として高い成長率が期待されている。インタビューや企業展示による調査から、質量分析装置は高額で高性能か誰でも容易に分析可能かの二極化が進んでいることがわかっている。

脅威：本研究の他にディレイライン検出器やピクセル検出器、高速カメラを用いた投影方式 TOF-MSI の先行研究が行われている（2章参照）。また、競合検出器メーカーが B2 と蜜月な関係にある場合は打破する戦略が必要である。近年は米中経済戦争により、製造の所在地が規制の論点になることもある。

内部要因	強み	弱み
	<ul style="list-style-type: none"> ・高性能な検出器のラインナップ ・各装置メーカーと取引がある ・既存製品によるユーザとの関係 	<ul style="list-style-type: none"> ・事業部制をとる一般的な企業と同様に事業部同士で連携して異なる製品を組み合わせる機会は少ない
外部要因	機会	脅威
	<ul style="list-style-type: none"> ・質量分析の高い成長率 ・装置は高性能か、誰でも分析可の二極化 	<ul style="list-style-type: none"> ・他の研究機関による新検出器の開発 ・先行企業と装置メーカーの綿密な関係 ・米中経済戦争による巻込

図 4.3 SWOT 分析の結果

図 4.4 にクロス SWOT 分析の結果を示す。B1 が置かれている状況と前項のインタビュー結果の内容分析を基に、強み×機会、弱み×機会、強み×脅威、弱み×脅威のそれぞれの欄に記述した。

強み×機会：B1 と B2 および C との間に既に存在する取引関係を生かし、B1 を含めた三者間でコミュニティを形成する。前項の内容分析から、装置の高性能化により価格が上昇し顧客の購入機会が減少することが予想される。そこで購入機会が減少しない価格帯の装置への高性能な検出器の搭載により、誰でも分析可能とすることを検討する。本研究で開発したイオンカメラはユーザビリティも優れており、手軽さを意識した装置に搭載すればルーチン解析やルーチン評価に利用される可能性が高いため、強みに含まれると考えられる。

弱み×機会：B1 が自身の弱みを意識し、高い成長率が期待される質量分析市場に対応するには、事業部の垣根を超えた既存製品の組み合わせを試して新規 C に何を提供できるか検討する必要がある。

強み×脅威：B2 や C が先行研究によって所有している技術やノウハウは B1 と異なるため、組み合わせることで新しい用途の広がりや性能向上が考えられる。

弱み×脅威：弱みにより脅威に立ち向かえない場合は検出器のシェアを奪われる可能性がある。そこで既存 B2 との関係を強化し脅威に備える必要がある。

SWOT 分析では、B1 の強みとして高性能な光検出器を中心とした幅広い製品構成が挙げられ、機会として質量分析業界のトレンドと高い市場成長率が挙げられた。これらが同時に揃っている現状は事業化のチャンスであると考えられる。さらに SWOT 分析で導出したイオンカメラを生かす B1 の強みと外部環境の機会を考慮した戦略をクロス SWOT 分析で確認できた。その戦略（図 4.4 橙色箇所）を展開するビジネスモデルはビジネスモデルキャンパスを基に構築する。

		内部環境	
		強み	弱み
外部環境	機会	<ul style="list-style-type: none"> ・装置メーカーおよびMSIユーザとの間でコミュニティをつくる ・購入機会の減少しない価格帯の装置へ高性能な検出器を搭載して誰でも分析可能にする 	<ul style="list-style-type: none"> ・新規Cに対して何が出来るか、事業部の垣根を越えた既存製品の組合せを試す
	脅威	<ul style="list-style-type: none"> ・他の研究技術と派遣元企業の検出器のコラボレーション 	<ul style="list-style-type: none"> ・既存の顧客との関係強化

図 4.4 クロス SWOT 分析の結果

4.3.4 ビジネスモデルキャンパスによる分析

派遣元企業（B1）がイオンカメラを販売する場合、直接の顧客は装置メーカー（B2）である。図 4.5 では顧客セグメントを装置メーカーとした従来の BtoB ビジネスにおけるビジネスモデルキャンパスを作成した。さらに将来の BtoBtoC ビジネスモデルを可視化するために、従来の BtoB ビジネスにおけるビジネスモデルキャンパスの内容を組み替えて比較を行った。

- ・顧客セグメント：顧客の B2 は日本や海外に存在するため、接触の仕方は大きく分けて二通りあると考える。B2 が日本国内の場合、B2 のアプリケーション担当者とは国内の学会や展示会などのイベントなどで、装置開発担当者とは B1 における担当営業を介して接触するケースが多い。一方 B2 が海外の場合は、アプリケーション担当も装置開発担当も海外に在籍しているため、B1 の海外現地法人を通じて接触する。

- ・価値提案：提供する価値は前項までの分析により工業分野におけるルーチン化が可能な MSI の実現である。MSI のルーチン化に向けて市販装置よりも高い空間分解能、大幅な時間短縮、および感度向上を実現するイオンカメラを提供する。これにより B2 と C の要望である空間分解能について各種顕微鏡と足並みを揃えた MSI も提案可能となる。

- ・重要な活動：B1 における製品化までの課題として、イオンカメラのハード部分とソフト部分の開発、人材育成が考えられる。ハード部分とソフト部分の開発課題として 3 章 3.9 で挙げた項目などが挙げられる。

- ・主要リソース：主要リソースは B1 と光産業創成大学院大学の保有技術に加え、B2 とのこれまでの取引に関わった人材である。人材の具体例として B1 における担当営業や海外現地法人が挙げられる。

・キーパートナー：キーパートナーは B1 における製造に必要な原材料の供給メーカーと、製品を B2 に販売する際の代理店などが考えられる。

・コスト構造：イオンカメラの売上原価は材料費、人件費、試作経費、販管費などである。事業化は売上原価について十分整理した上で黒字になるように進める必要がある。

キーパートナー	重要な活動	価値提案	顧客との関係	顧客セグメント
販売代理店 原材料供給メーカー	検出器の各開発項目 ・ハード部分 ・ソフト部分 人材育成	ルーチン化が可能な MSIを実現 他の顕微鏡と同等な 空間分解能を揃える	国内イベント、国際会議 担当営業を通しての交流 海外現地法人とのやり取り 日本法人を通じてのPR	装置メーカー
	主要リソース		チャネル	
	派遣元企業の技術 GPI技術 メーカー取引経験のある人材		派遣元企業の各担当 ・各社担当の営業 ・海外現地法人の営業	
コスト構造		収益の流れ		
材料費、人件費、試作経費、販管費		検出器の販売		

図 4.5 顧客セグメントが B2 の場合のビジネスモデルキャンパス

次に B1toB2toC ビジネスにおいて派遣元企業（B1）と装置メーカー（B2）が収益を上げるには多くのユーザ（C）による装置購入が望まれる。将来のビジネスモデルキャンパスでは顧客セグメントを C に設定した（図 4.6）。

・顧客セグメント：市場拡大を目指し、顧客セグメントは新規 C である MSI 未経験者とした。MSI 未経験者は質量分析を使っていない各種顕微鏡手法のユーザを想定した。

・キーパートナー：キーパートナーは前項のクロス SWOT 分析や 4.3.2 項のその他の発言についての内容分析から B2 および既存 C である MSI コアユーザとした。

・顧客との関係：クロス SWOT 分析やその他の発言についての内容分析から、展示会や国際会議、キーパートナーで構成されたコミュニティの企画による交流が考えられる。

・価値提案：提供する価値は 4.3.2 項のインタビュー結果の内容分析から高画質な質量イメージおよび測定時間の大幅短縮とした。

・重要な活動：装置のハードおよびソフト部分は提案前に新規 C の使用に耐えられる仕様に仕上げておく必要がある。

・主要リソース：主要リソースは B1 と B2 の保有技術である。

・コスト構造：イオンカメラを搭載した装置を販売して収益を上げるには、B2側の売上原価について検討する必要がある。

ここで図4.5と図4.6の比較を行った。図4.6では図4.5に対し新たに設定した顧客セグメントを緑色、変化の無かった項目を下線、移動した項目を赤色、記述の異なる項目を青色で表記した。MSI未経験者がCになることで、B2(赤字)は顧客セグメントからチャンネルおよびキーパートナーに役割が移動した。それにともない、図4.6の青字で示された部分は記載内容が変化したが、下線部の項目はそのままであった。これらのことから検出器における従来のBtoBビジネスとイオンカメラによるB1toB2toCビジネスでは顧客に価値を提供する手段が大幅に異なることが示唆される。

4.3.2項のその他の発言についての内容分析より、イオンカメラが顧客セグメントの新規Cに理解されるには、価値提案の内容を新規Cの分野の事例で示す必要がある。B1は検出器メーカーであるため、新規Cに関する情報が少ない。このため、イオンカメラを搭載した投影方式TOF・MSI装置を普及させるほどの魅力を持った応用例(キラーアプリケーション)を示すことは難しい。キラーアプリケーションを示すには工業分野に精通したキーパートナー(B2や既存C)をコミュニティに加えて情報を入手する必要がある。コミュニティ形成のためにはキーパートナー候補に十分な競争優位性を明示する価値提案を行うことが考えられる。価値提案ではイオンカメラを搭載した装置の価格や性能(質量窓、空間分解能、測定時間など)を基に現状対応可能な事例について示すことが必要である。

収益の流れは、現在の検出器ビジネスや装置販売実績からイオンカメラを搭載した装置の価格を見積もることで推定できる。重要な活動に関する装置の各開発項目のうち、イオンカメラについてはキーパートナーを通じた情報収集より、具体的な要求仕様などをより詳細に検討していく。

以上のように、キーパートナー候補に競争優位性を明示する価値提案を行うことを起点とした戦略を導出した。

キーパートナー	重要な活動	価値提案	顧客との関係	顧客セグメント
装置メーカー MSIコアユーザ	装置の各開発項目 ・ハード部分 ・ソフト部分 人材育成	従来より高画質な 質量イメージ	国内イベント、国際会議 コミュニティを通じた交流	MSI未経験者
	主要リソース	大幅に短縮された 測定時間	チャンネル	
	派遣元企業の技術 装置メーカーの技術		装置メーカー	
コスト構造		収益の流れ		
材料費、人件費、試作経費、販管費		検出器を搭載した装置の販売		

図4.6 顧客セグメントがCの場合のビジネスモデルキャンパス

4.3.5 成長マトリックスによる分析

本項では、前項までの SWOT 分析およびビジネスモデルキャンパスによる分析から導出された戦略について、アンソフの成長マトリックスを用いて基本方針を整理した（図 4.7）。本研究の試作で使用した MCP、I.I.、残光の短い蛍光面は全て既存市場を持つ。本研究ではそれらを新製品『イオンカメラ』として統合し、これまで存在しなかったルーチン MSI を実現する機器として事業化することを検討する。4.3.2 項のその他の発言についての内容分析により MSI は「誰でもすぐに分析できる」用途が未開拓であると解釈した（4.3.2 項のその他を参照）。この用途にイオンカメラで実現するルーチン MSI は適合し、イオンカメラの最終ターゲットは新規 C の MSI 未経験者と想定される（図 4.5、図 4.6）。したがって、イオンカメラは MSI 未経験者の多い MSI の新市場を目指すことになり、これを成長マトリックスに当てはめると新製品を新市場に展開する多角化となる。

企業戦略論では、多角化の特徴についてシナジを用いて述べている。シナジは新しい製品分野や新市場への進出に対して利益を生み出す能力の高さである。多角化が成功した場合は金融への投資よりも高い利益率を得られる。しかし多角化では事業拡大よりも予測に関する情報が少なく、投入資金の浪費などによる低収益も考えられることから低いシナジと高いリスクが想定される。多角化を成功させる取り組みとして企業が所有する優れた技術の活用や、企業に不足している重要な要素の獲得によりシナジを高めていくことが挙げられる⁹⁾。本研究の場合は、クロス SWOT 分析により見出された B2 および C とのコミュニティ形成がシナジを高める取り組みに該当する。そこで、既存市場の顧客である B2 および C に新製品『イオンカメラ』を提供してコミュニティ形成を形成する戦術によりシナジを少しずつ高め、情報収集を行うことでリスクを少なくした上で最終的に多角化を狙う事業化のステップを検討した。これによりアンソフの成長マトリックスを用いて整理した基本方針はシナジやリスクの点で問題ないことが確認できた。

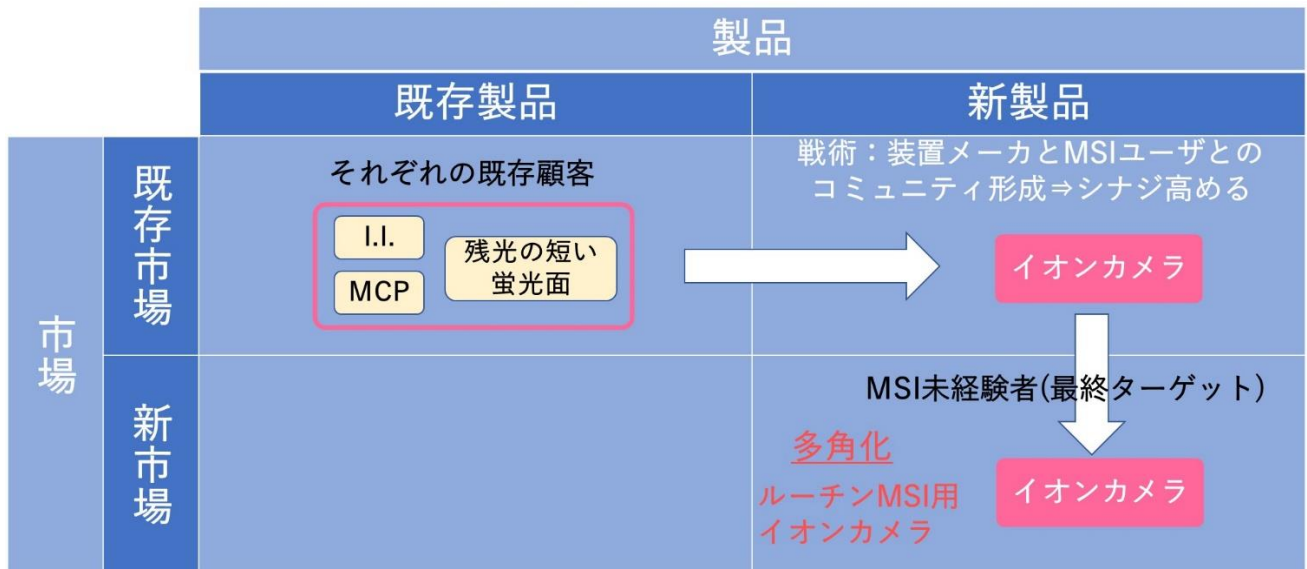


図 4.7 アンソフの成長マトリックス

4.4 事業計画の立案

前節までの内容分析および各種フレームワーク分析により、事業計画を立案した。博士論文に記載できる範囲で記述する。

4.4.1 事業コンセプト

イオンカメラの事業コンセプトについて、前節までの分析に基づいて次のように明確化する。投影方式 TOF-MSI 用新規検出器『イオンカメラ』は、今までの MSI で困難であった工業分野におけるルーチン解析・評価を可能にするツールとして提案する。派遣元企業が装置メーカーにイオンカメラを販売し、イオンカメラを搭載した装置を工業分野のユーザが購入してイオンカメラを利用することで、ルーチン解析・評価に MSI を利用することが可能となる（図 4.8）。

カメラのように一瞬で質量イメージを取得できる検出器＝イオンカメラ

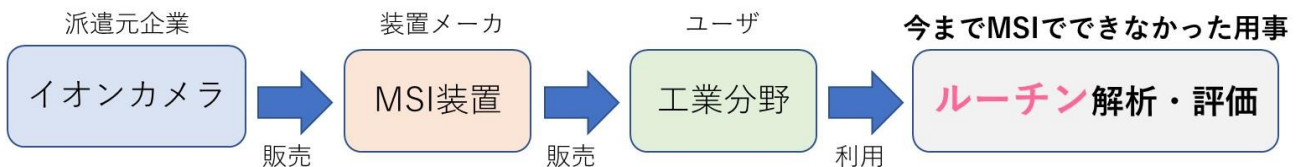


図 4.8 事業計画のコンセプト

4.4.2 事業コンセプトで想定される具体例

イオンカメラの工業分野でのルーチン用途として、プラスチックフィルムの品質評価における添加剤の分布の可視化が考えられる。

プラスチックフィルムは食品や飲料、医薬品などの包装材として幅広く用いられており、柔軟性や防湿性、ガスバリア性などが求められる。これらの要求を単一のポリマ材料で実現することは難しいため、特性の異なるポリマ材料の多層化により対応している。各種プラスチックフィルムには目的に応じた添加剤が配合され、熱や酸素による劣化を防ぐ酸化防止剤や静電気を防ぐ帯電防止剤などが使用される¹⁰⁾。

素材メーカーで合成されたポリマ材料は、加工メーカーで一次加工され、製品メーカーでプラスチックフィルム製品となる。加工メーカーが素材メーカーからポリマ材料を調達する際、業界の慣習で詳細な化学構造や組成の指定はあまりされていない。素材メーカーから開示される情報は少なく、一般的に必要な物性値が仕様として指定される。このため加工メーカーでは、ポリマの末端基や分岐などに関する化学構造や添加剤の配合に関する情報が不足し、ロット変更や他社同等品の使用によるポリマ材料における化学構造や組成のわずかな違いにより、加工プロセスへの影響や加工品の品質にぶれが生じるおそれがある¹¹⁾。プラスチックフィルムの製造では、添加剤が表面に析出するブリードアウトに起因して、接着性の不良が発生する事例などがある。また添加剤の分布状態がプラスチックフィルムの機械的性質に影響する場合もある¹²⁾。添加剤の分布の可視化には nm オーダで深さ方向分析可能な TOF-SIMS が用いられている

が、TOF-SIMS はフィルム表面の横方向について狭い範囲しか測定できない。MALDI-TOF 質量分析計は広範囲な測定面のマススペクトルを取得して評価できる利点があるため、経時変化にともなう添加剤の移動やブリードアウトの解析を念頭に MALDI-TOF 質量分析計を用いて研究している事例がある¹³⁾。

品質評価では、再現性が高く、多数の測定サンプルを処理できる分析手法が一般的に求められる¹⁴⁾。プラスチックフィルムの品質評価のように対象物質が決まっている場合、イオンカメラは MSI 測定時間を大幅に短縮することで、単位時間あたりの測定サンプル数を増やすことが可能となるため、品質評価への適用性が高い。イオンカメラを用いてプラスチックフィルムのポリマ基材と添加剤を超高速に MSI 測定することで、ロット変更などによって生じる不良の検知や予測を迅速に行うなどの品質管理への応用が期待できる。

4.4.3 ビジネスモデル

ビジネスモデルは前節までのフレームワーク分析を基に構築した。派遣元企業 (B1) および装置メーカー (B2) との間の BtoB ビジネスに、現在の MSI の主なユーザ (C) が大学や研究所に居ること (4.3.2 節のその他の発言についての内容分析を参照) を加味すると、現在のビジネスモデルは図 4.9 になる。現在のビジネスモデルにおいて B1 は B2 へ検出器を提供する傍ら新しい検出器の提案を行い、B2 から検出器に関する要望を受け取る。B2 は C へ装置を提供する傍ら新しい装置の提案を行い、C から装置に関する要望を受け取る。このモデルでは B1 と C との繋がりが B2 に比べると希薄であり、B1 と C の間に関連性は見られない。

しかしイオンカメラは市販 MSI 装置とコンセプトが全く異なるため、何ができて何の役に立つのか明示する必要がある。このような新しいコンセプトの装置について取り組みを行った事例として、光学顕微鏡と MSI を一体化した質量顕微鏡の製品開発が挙げられる。瀬藤らは民間研究所、装置メーカー、大学の 3 者による産学連携で開発および製品化を行い、論文などにより報告することで質量顕微鏡の普及を進めた¹⁵⁾。

この先行事例と前節までのフレームワーク分析から、イオンカメラの B1toB2toC ビジネスには最終ターゲットである MSI 未経験者が新規 C として装置を購入するための 3 つの過程を取り入れた (図 4.10)。

ここでは MSI 未経験者を潜在ターゲットとした。投影方式 TOF-MSI 装置の開発段階では B1 と B2、および初期ターゲットである MSI 研究者 (既存 C) によるコミュニティを形成する (図 4.10①)。コミュニティの形成には、従来の BtoB ビジネスにおけるビジネスモデルキャンパス (図 4.5) でチャネルとしていた、B2 や C との取引経験がある B1 の各社担当営業や海外現地法人を利用する。コミュニティ内では従来の B1toB2、B2toC だけでなく、B1 と C による交流も図るため、情報交換を表す緑の矢印の数は従来のビジネスモデル (図 4.9) よりも増える。情報交換する機会の増加は多角化でのリスクになる B1 の情報不足を補い、シナジを高めていくことに繋がる。投影方式 TOF-MSI 技術の認知は、コミュニティがビジネスモデルキャンパス (図 4.6) の価値提案の欄に記載に基づいた情報を潜在ターゲットに提供することによって広げる (図 4.10②)。情報提供する機会として、ビジネスモデルキャンパスの顧客との関係の欄に挙げた国内イベントや国際会議における展示、およびキーパートナで構成されたコミュニティの企画による交流が考えられる。それらの活動により潜在ターゲットが最終的に顕在して装置メーカーから装置を購入することで、イオンカメラの売上向上を狙う (図 4.10③)。

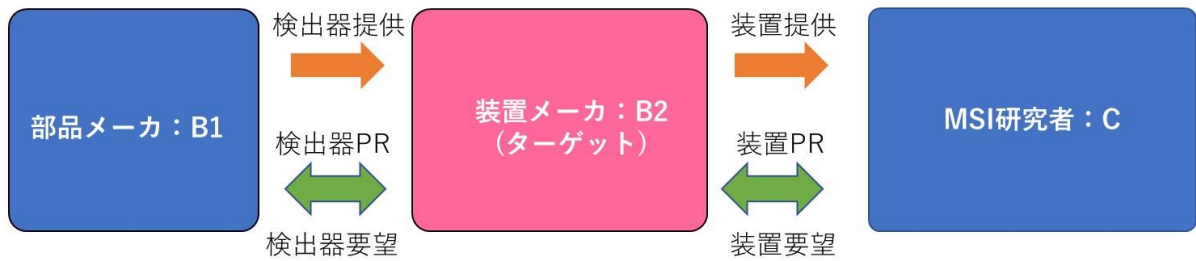


図 4.9 従来の検出器ビジネスモデル

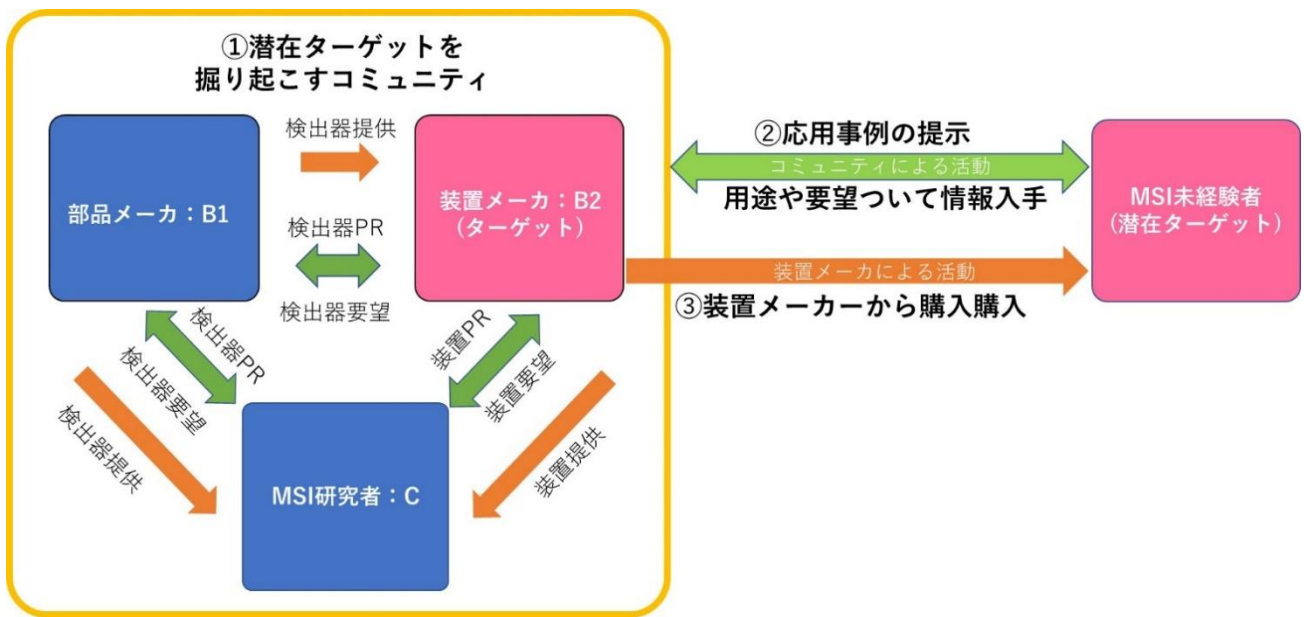


図 4.10 イオンカメラのビジネスモデル

4.4.4 競争優位性

市販装置は高空間分解能で MSI を行うと、測定時間や取得したデータが膨大になる（1 章 1.2.8 項参照）。よって、高空間分解能で MSI を実施した際の測定時間は、イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置の競争優位性を決定付ける。そこで、高空間分解モードを使用した最新の市販 MSI 装置と、イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置とで、理論上の測定時間を比較した。

仮想した比較ケースはイオンカメラの工業分野におけるターゲット分析への展開を考慮して、MSI によるプリント回路基板上的フォトレジスト残留物の可視化¹⁶⁾を想定した。比較する条件として回路基板サイズは 30×20 mm、ターゲット物質はフォトレジストの成分であるノボラック樹脂の 11 量体 (m/z 1373.6) を仮定した。よって、対象質量窓は 1 つとなる。また、1 サンプル点当たりのレーザーパルス照射回数を 40 ショット、空間分解能の達成目標値を 5 μm とした。この比較ケースではイオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置の測定条件を 3 章と同じレーザー照射スポットサイズ 700×700 μm 、レーザーパルス繰り返し周波数 10 Hz とした。図 4.11 に理論上の測定時間の比較を示す。

最新の市販装置はレーザーパルス繰り返し周波数が 20 kHz で 1 秒間に 50 サンプル点をラスタ走査

できる¹⁷⁾。その市販装置で空間分解能 5 μm を得るための条件に設定すると、30×20 mm の測定範囲に対して 2400 万点のサンプリングおよび 9.6 億ショットのレーザーパルス照射が必要となる。このときの理論上の測定時間は 133 時間である。この計算結果から現実的な測定時間にするには低空間分解能での測定が必須であることは明らかである。

一方、イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置では 1224 点のサンプリングおよび 4.9 万ショットのレーザーパルス照射が必要となる。このときの理論上の測定時間は 82 分であり、これならば実用上許容される時間内である。この比較ケースでは、イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置は最新の市販装置と比べて、理論上の測定時間が約 1/100 になることが示された。なお、イオンカメラに搭載している CMOS カメラは、I.I. の出力蛍光面の残光寿命より露光時間を長くできる範囲内であれば高フレームレートのカメラを用いることができるので、フレームレート 50 Hz の CMOS カメラを用いてレーザーパルス繰り返し周波数を 50 Hz に設定すれば、イオンカメラによる測定時間をさらに 16 分に短縮できる。

最新の市販 MSI 装置の高空間分解モードとイオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置についての上記の比較から、イオンカメラはターゲット分析において十分な競争優位性があることがわかった。

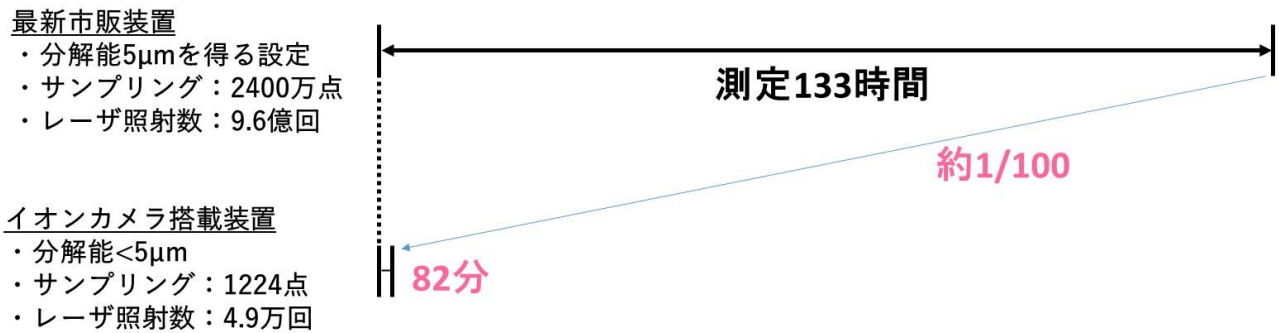


図 4.11 最新の市販 MSI 装置とイオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置の測定時間の比較

4.4.5 事業化のステップ

4.4.2 項におけるビジネスモデルを実現するために、今後 6 年間の事業計画を 5 段階に区切り、各段階に応じて B1 および B2、C の役割を検討した。図 4.12 にイオンカメラの事業化のステップを示す。

2022 年前半

B1 は B2 のアプリケーション担当へイオンカメラの PR を行う。B2 の返答次第で、事業化の判断をする。

2022 年後半～2023 年

B1 および B2 との協業が決まった場合、B1 は B2 へイオンカメラを提供する。B2 は試作した装置を C のコア MSI ユーザに提供する。これらの 3 者間で MSI の普及に向けてコミュニティを形成する。

2024年～2025年

B2において製品化が決まった場合は、B1はB2へイオンカメラを販売する。B2は一般MSIユーザーに装置を販売して投影方式TOF-MSIの利用機会を増やす。コミュニティを通して潜在ユーザーへ研究成果のPRを行う。

2026年以降

潜在ユーザーが顕在化し装置の販売台数が増加した場合、B1およびB2はそれぞれ増産を行う。

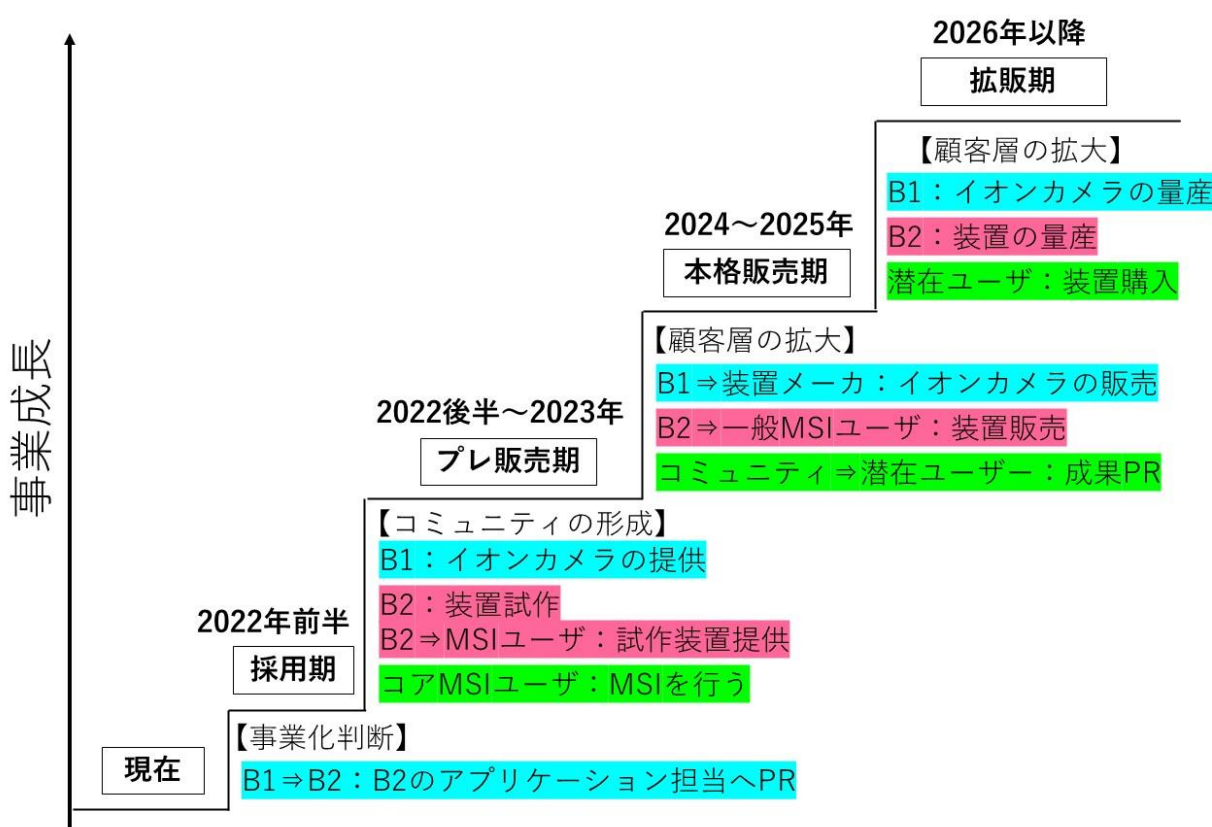


図 4.12 イオンカメラの事業化のステップ

4.5 4章のまとめ

開発したイオンカメラの事業戦略および事業計画を立案するために、MALDI-TOF 市場動向の分析とインタビューの内容分析を基にビジネス環境について考察を行った。その結果、イオンカメラの搭載が想定される投影方式 TOF-MSI 装置は、各種顕微鏡手法による観察結果との比較が可能になる空間分解能を有し、工業分野などのターゲット分析において一般的な手法になり得る装置であることが見出された。

SWOT 分析およびクロス SWOT 分析では B1toB2toC ビジネスにおける B1 と B2、C の 1 つであるコア MSI ユーザーによるコミュニティ形成による戦略を見出した。これらの事業戦略をより具体化するた

めに現在の検出器ビジネスにおけるビジネスモデルキャンパスを作成して現状分析を行った。クロス SWOT 分析で得られた B1 と B2、C によるコミュニティをキーパートナーとしてすることでビジネスモデルキャンパス内の他の項目が変更され、B1toB2toC ビジネスモデルにおいてキーパートナー候補に価値提案を行うことを起点とした戦略が明らかになった。クロス SWOT 分析とビジネスモデルキャンパスで得られた戦略はアンソフの成長マトリックスにより多角化とされ、シナジを高めてリスクを低減する事業化ステップの基本方針を確認できた。

事業化の検討では、マーケティング分析のフレームワークに基づいた事業コンセプトやビジネスモデル、事業化のステップを立案した。このビジネスモデルでは、情報交換の機会が増えるコミュニティの活用により多角化におけるリスク低減を企図している。市販 MSI 装置との比較により工業分野などのターゲット分析で一般的な手法になることを目指した事業化に対して、イオンカメラは十分な競争優位性を持つことが明らかとなった。

以上のように本章では B1toB2toC ビジネスに対して従来のビジネスモデルと異なる新しい戦略に基づいた事業計画案を作成した。

第4章の参考文献

- 1) 井口嘉則 監修, “世界基準の問題解決術”, 宝島社, 東京 (2015), 第1部, p.18.
- 2) A. Osterwalder, Y. Pingneur 原著, “ビジネスモデル・ジェネレーション”, 小山龍介 訳, 翔泳社, 東京 (2012).
- 3) H. I. Ansoff 原著, “企業戦略論”, 広田寿亮 訳, 産業能率大学出版部, 東京 (1969), 第6章, p.135.
- 4) 庭本佳和 編著, “経営学史叢書 第IX巻 アンソフ”, 経営学史学会 監修, 文眞堂, 東京 (2012), 第1章, p.30.
- 5) 加藤淳, “高分子分析における可視化・イメージング技術”, *日本ゴム協会誌*, **79**(7), 367-373 (2006).
- 6) B. A. Boughton, D. Thinakaran, D. Sarabia, A. Bacic, U. Roessner, “Mass spectrometry imaging for plant biology: a review”, *Phytochem. Rev.*, **15**, 445-488 (2016).
- 7) 佐藤貴弥, 藤井麻樹子, 松尾二郎, “レーザー脱離イオン化イメージング質量分析法による表面分析の可能性”, *J. Surf. Anal.*, **23**(1), 2-10 (2016).
- 8) URL: https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/DIUTHAME_TPMZ1028J.pdf
URL 最終参照日 2021/8/24
- 9) H. I. Ansoff 原著, “企業戦略論”, 広田寿亮 訳, 産業能率大学出版部, 東京 (1969), 第7章, p.160.
- 10) 馬場園和孝, “包装材料に用いられるプラスチックの添加剤分析技術”, *工業材料*, **64**(10), 59-63 (2016).
- 11) 佐藤浩昭, “ポリマー材料のサプライチェーンを支える分析技術”, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **65**(2), 60-63 (2017).
- 12) 伊藤博人, “初心者のための TOF-SIMS 分析の勘どころ”, *J. Surf. Anal.*, **26**(1), 49-55 (2019).
- 13) 佐藤幸司, 吉田和之, 森永浩子, 山口亮, 小河潔, “MALDI-TOFMS による合成有機成分のイメージング測定”, *Bunseki Kagaku*, **63**(6), 533-538 (2014).
- 14) 伊藤博人, “TOF-SIMS における冷却測定—有機材料表面の測定における繰り返し性の向上—”, *J. Surf. Anal.*, **16**(3), 187-195 (2010).
- 15) 瀬藤光利, “質量顕微鏡法”, *YAKUGAKU ZASSHI*, **132**(4), 499-506 (2012).
- 16) A. C. Crecelius, R. Steinacker, A. Meier, T. Alexandrov, J. Vitz, U. S. Schubert, “Application of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometric Imaging for Photolithographic Structuring”, *Anal Chem.*, **84**, 6921-6925 (2012).
- 17) URL: https://www.an.shimadzu.co.jp/sites/an.shimadzu.co.jp/files/ckeditor/bio/imscope/qt/c146-2233_imscope_qt.pdf URL 最終参照日 2021/8/24

第5章 結論

5.1 本研究の総括

本研究では、MSIの空間分解能が $5\ \mu\text{m}$ 以下、測定所要時間が $10\times 10\ \text{mm}$ の測定エリアで10時間以下になることを目標値としてMSI装置に搭載するイオン検出器を開発し、そのMSI用検出器の事業計画を立案することを研究目的とした。本章で述べる結論の論拠は、2章から5章にかけて論述された内容であり、以下のように総括される。

○2章：高空間分解能と超高速を同時に実現する投影方式TOF-MSIを実現する検出器開発コンセプト導出

レーザー照射スポット内のイオン分布を可視化する投影方式TOF-MSIは、市販MSI装置の限界を打破する手段であり、高空間分解能と超高速を同時に実現するMSIに向けた最も革新的なアプローチである。その実現に向けてトップハットレーザービーム光学系、イオン像の質量分解能向上、イオンの飛行時間と共に位置情報も取得する専用検出器などが研究されている。従来の投影方式TOF-MSI用検出器では空間分解能と測定時間と感度とのトレードオフを克服できないので、ターゲット物質に相当するピークの質量イメージのみ高感度で取得して測定時間の短縮を図り、かつユーザビリティを高めて普及しやすくした検出器『イオンカメラ』の開発コンセプトを導出した。このコンセプトを実現する技術として、MCP、残光の短い蛍光面、ゲート機能付きI.I.、民生用CMOSカメラの組み合わせを採用した。

○3章：超高速投影方式MSIを実現する『イオンカメラ』の開発

ターゲット分析を想定した投影方式TOF-MSIに用いる検出器としてイオンカメラのプロトタイプを開発し、それによる複数の質量窓の可視化について検証した。イオンカメラに採用したゲート機能付きI.I.は、光学像の光量を最高約5,000倍に増強でき、最小3 nsの時間窓でゲート動作する。プロトタイプ評価用プラットフォームとして構築した投影方式TOF-MSI装置は、強度分布が均一な照射スポットが得られるトップハットレーザーシステムと、質量が離れた2つの質量窓内の質量分解能をレーザー照射イベント毎に交互に向上できる高圧電源ユニットを備えている。2種類の色素の分布を電子顕微鏡用グリッドでパターン化したサンプル上の $700\times 700\ \mu\text{m}$ の範囲をレーザー照射し、イオンカメラを用いて2つの質量窓での質量イメージが20 sで取得できることを示した。

この成果を評価目標と比較した。イオンカメラはマルチヒットに対応し、46 ナノ秒の時間分解能を有することが確認できた。積算回数は200回であり、多くの積算を必要としなかった。空間分解能は約 $2\ \mu\text{m}$ であり、1章で設定した目標の $5\ \mu\text{m}$ より優れていることを確認した。測定時間は $700\times 700\ \mu\text{m}$ の範囲における2つの質量窓での質量イメージが20 sで取得できたことから、 $10\times 10\ \text{mm}$ の測定エリアをラスタ走査した場合は68分と推定される。これは1章で設定した目標の10時間以下より大幅に優れている。よって3章ではイオンカメラが2つの質量イメージを高空間分解能で超高速に取得可能なことを確認した。なお本研究では2つの質量窓についてイオンカメラを評価しているが、3章3.5で述べたように質量窓の追加は可能であり、質量窓の数は10程度までなら測定時間についてのイオンカメラの優位性が失われることはない。

連続した脱離イベントで持続的に質量既知のイオンが生成するサンプルに対し、イオンカメラは超高速の投影方式 TOF-MSI を実現するイオン検出器として有効である。この有効性が発揮される使用条件下では、高速カメラを用いたマルチマスイメージングイオン検出器よりもイオンカメラは短時間で MSI 測定を実施できる可能性がある。したがって、高感度や高スループットが要求されるターゲット分析においては、イオンカメラを用いた投影方式 TOF-MSI はきわめて有望である。これを実現するにはイオンカメラについて引き続き以下の開発課題に取り組む必要がある。

- ・さらなる高感度化

蛍光面の量子効率向上、I.I.ユニット光電面の量子効率向上、各ユニット間の光学損失低減、迷光の完全排除など。

- ・ダイナミックレンジの向上

MCP 蛍光面アセンブリのダイナミックレンジ改善、I.I.ユニットのダイナミックレンジ改善、自動ゲイン調整の実装など。

- ・時間分解能の向上

蛍光面の残光寿命のさらなる短縮、I.I.ユニットのゲート動作のさらなる高速化など。残光寿命が 1 ns 以下の蛍光面の実装を検討中である。

これらの開発課題には互いに相反する要素もあるため、開発と並行して投影方式 TOF-MSI 装置での検証を進めて実用的な性能のバランス点を見出すことも重要になる。

○4 章：超高速投影方式 MSI を実現する『イオンカメラ』の事業化

開発したイオンカメラの事業戦略および事業計画を立案するために、MALDI-TOF 市場動向の分析とインタビューの内容分析を基にビジネス環境について考察を行った。その結果、イオンカメラの搭載が想定される投影方式 TOF-MSI 装置は、各種顕微鏡手法による観察結果との比較が可能になる空間分解能を有し、工業分野などのターゲット分析において一般的な手法になり得る装置であることが見出された。

SWOT 分析およびクロス SWOT 分析では B1toB2toC ビジネスにおける B1 と B2、C の 1 つであるコア MSI ユーザによるコミュニティ形成による戦略を見出した。これらの事業戦略をより具体化するために現在の検出器ビジネスにおけるビジネスモデルキャンパスを作成して現状分析を行った。クロス SWOT 分析で得られた B1 と B2、C によるコミュニティをキーパートナーとしてすることでビジネスモデルキャンパス内の他の項目が変更され、B1toB2toC ビジネスモデルにおいてキーパートナー候補に価値提案を行うことを起点とした戦略が明らかになった。クロス SWOT 分析とビジネスモデルキャンパスで得られた戦略はアンソフの成長マトリックスにより多角化とされ、シナジを高めてリスクを低減する事業化ステップの基本方針を確認できた。

事業化の検討では、マーケティング分析のフレームワークに基づいた事業コンセプトやビジネスモデル、事業化のステップを立案した。このビジネスモデルでは、情報交換の機会が増えるコミュニティの活

用により多角化におけるリスク低減を企図している。市販 MSI 装置との比較により工業分野などのターゲット分析で一般的な手法になることを目指した事業化に対して、イオンカメラは十分な競争優位性を持つことが明らかとなった。

以上のように4章では B1toB2toC ビジネスに対して従来のビジネスモデルと異なる新しい戦略に基づいた事業計画案を作成した。

5.2 結論と展望

5.2.1 本研究の結論

本研究は、空間分解能と測定時間のトレードオフを克服する投影方式 TOF-MSI の用途としてターゲット分析を想定し、高空間分解能と超高速を同時かつ実用的な感度にて達成できる投影方式 TOF-MSI 用検出器を初めて実現した。イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置は、空間分解能が $2\ \mu\text{m}$ 、測定所要時間が $10\times 10\ \text{mm}$ の測定エリアに換算した場合の推定値で 68 分を同時に達成し、当初の目標値を上回る成果が得られた (図 5.1)。この成果は MSI の工業分野における高分子材料の品質評価などへの適用性を高めるものである。また、工業分野での品質評価などを用途とするイオンカメラ事業に向けて、派遣元企業のシナジを高め、多角化のリスクを低減する戦略に基づいた事業計画を立案できた。

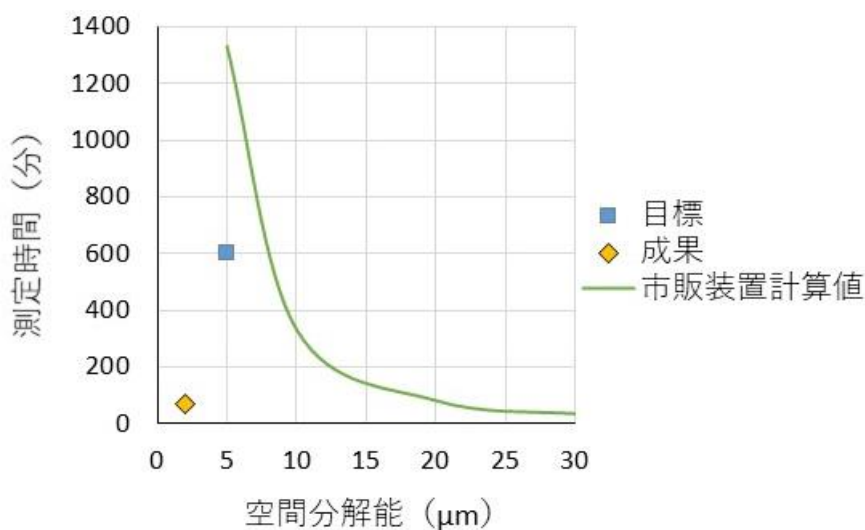


図 5.1 本研究の目標値と成果のポジショニング

横軸は空間分解能、縦軸は測定時間であり、このグラフの左下に向かって装置の性能が高くなることを意味する。緑線は最新の市販 MALDI-TOF 装置における空間分解能と測定時間を組み合わせた性能の限界値であり、本研究の目標を青点、成果を黄点で示した。本研究ではターゲット分析に用途を限定して空間分解能の向上と測定時間の大幅な短縮を達成した。この成果は当初の目標を大幅に上回るものである。

5.2.2 学術的意義

これまでに投影方式 TOF-MSI 用検出器として研究開発されているディレイライン検出器、ピクセル検出器、および蛍光面方式の検出器は、どれも空間分解能と測定時間と感度とのトレードオフを完全に克服していないため、実用性に大きな課題があった。筆者は MSI の用途をターゲット分析に限定した独自のコンセプトを考案し、このコンセプトに基づいて製作した新規検出器『イオンカメラ』により、投影方式 TOF-MSI がターゲット分析において実用的な性能を発揮できることを初めて明らかにした。

5.2.3 社会的意義

分析時間の短縮は、多くの MSI ユーザによって切望されており、また MSI によるターゲット分析を志向する潜在的ユーザにとっても重大な関心事である。こうした社会的要望に、本研究の成果物であるイオンカメラは MSI の測定時間を大幅に短縮することで応えている。分析時間には前処理やデータ解析に要する時間も含まれ、それらの短縮は光検出器メーカーである派遣元企業単独では為し得ず、多くの MSI 関係者による取り組みを必要とするが、本研究はそのためのツール（イオンカメラ）とプラットフォーム（ステイクホルダを糾合したコミュニティ）を提示している。

イオンカメラの事業コンセプトである、工業分野におけるルーチン解析・評価への利用によって MSI の用途が拡大すれば、ものづくり現場に対して大いに貢献できる。

5.2.4 実務的意義

筆者の派遣元企業が保有するシンチレータや電子増倍、撮像に関する技術は、本研究により質量分析の分野で新たな提供先を得る糸口をつかんだ。本研究の遂行の過程で構築した人的ネットワークは派遣元企業の今後の活動においても有効活用できる。本研究で立案されたイオンカメラの事業計画を実施することにより、企業内の開発の活性化やビジネス拡大による収益の増加が期待できる。

5.2.5 光産業創成との関連性

レーザを用いた投影方式 TOF-MSI や、残光の短い蛍光面などで構成したイオンカメラは、光技術と質量分析の境界領域で開花した技術であり、光技術の新しい応用である。イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 装置の普及は、光技術の応用製品であるイオンカメラを介して光産業の扇の角度が質量分析産業に向かって広がっていくことを意味し、またそれによって質量分析産業や質量分析を応用する産業分野も活性化・発展し、またそれに触発されて、さらなる光応用製品の質量分析に関連した活用が促進し、最終的に光産業創成がもたらされると期待できる。

5.2.6 今後の展望

ノーベル賞受賞者を含め多くの研究者を 100 年以上にわたって惹きつけ、絶えず発展を続けてきた質量分析が今後も発展を続けるためには、イオンカメラを搭載した投影方式 TOF-MSI 市販装置の実現と普及が不可欠である。その実現に向けてイオンカメラ自体にも課題があり、実用的な性能のバランス点を見出しつつ、さらなる高感度化やダイナミックレンジの向上、時間分解能の向上を追求しなければならない。これは派遣元企業のリソースを駆使した取り組みになるであろう。またその普及に向けては、立案した事業計画と社会実装化の間に幾つもある過程を的確に経ることが求められる。

こうした今後の取り組みにより、イオンカメラを用いた投影方式 TOF-MSI は、工業分野における MSI のデファクトスタンダードになり得る。

研究業績

査読論文（論文名、著者名、掲載学会誌名、巻、号、頁、掲載年月日）

『超高速投影方式質量分析イメージングを実現する「イオンカメラ」の開発と検証』
平尾健・内藤康秀, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **69**(3), 46-57 (2021).

特許

2020年 出願2件 (出願番号 2020-015391、2020-015394)
2021年 出願1件 (出願番号 2021-026072)

解説論文(査読なし)（論文名、著者名、掲載学会誌名、巻、号、頁、掲載年月日）

『産業応用に向けた投影型質量分析イメージング イオンカメラ』
平尾健・内藤康秀, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **68**(1), 8-12 (2020).

学会等での講演・口頭発表（発表題目、発表者名、学会等名称、開催年月日、場所）

国際学会

- ① ポスタ発表：題目『Combining DIUTHAME and Stigmatic-Type Mass Microscope toward Cellular Scale Imaging Mass Spectrometry』 発表者 Tsuyoshi Hirao, Naito Yasuhide、67th Conference on Mass Spectrometry、2019/6/5 アメリカ合衆国ジョージア州アトランタ市
- ② ポスタ発表：題目『Development of a Novel Ion Imaging Unit toward Microscope Mode Mass Spectrometry Imaging』 発表者 Tsuyoshi Hirao, Hajime Nishimura, Naito Yasuhide、68th Conference on Mass Spectrometry、2020/6/3 WEB

国内学会

- ① 口頭発表：題目『DIUTHAME と投影型イメージング質量分析装置を用いた細胞スケールの観察』
発表者 平尾健・内藤康秀、第67回質量分析総合討論会 2019/5/17 つくば市
- ② 口頭発表：題目『特許調査によるマーケティングの絞込みと B to B ビジネスの明確化』
発表者 平尾健・江田英雄、産学連携学会第17回大会 2019/6/21 奈良市
- ③ ポスタ発表：題目『投影型質量分析イメージング用検出ユニット「イオンカメラ」の開発』
発表者 平尾健・西村一・内藤康秀、第68回質量分析総合討論会 2020/5/12 大阪市

謝辞

本研究を進めるにあたり、指導教員として終始あたたかいご指導とご鞭撻をくださいました光産業創成大学院大学 内藤康秀先生に厚く御礼申し上げます。内藤先生には、博士研究だけではなく、物事に対し本質的に取り組む心構えについてもご教授いただきました。新型コロナウイルスの蔓延により、博士研究の進展が危ぶまれる機会があったにも関わらず、先生の熱心なご指導により入学して3年で無事に卒業することができました。入学直後で成果が乏しいため敬遠していた学外での発表について、内藤先生が消極的だった私の背中を後押してくださった瞬間は今でも忘れません。あの一押しのおかげで自分の研究に自信を持ちながら学外で発表や交流を行うことができました。この大学で学んだ技術と信念をもとに検出器関連の研究開発に貢献していきたいと思いをします。

光産業創成大学院大学 増田靖先生には、開発した検出器の事業化に関して、市場調査方法から戦略の立案まで熱心にご指導いただきました。深く感謝申し上げます。増田先生からご指導いただいた事業の立案方法や母国語を適切に扱う姿勢は、仕事に限らず日常生活においても重要でした。遅まきながらその事実気付くことができたのは私自身にとって大きな成果です。増田先生から学んだ物事に取り組む姿勢は派遣元企業に戻ってからも広めたいと思いをします。

学位審査の主査をお受けくださった光産業創成大学院大学 花山良平先生ならびに副査をお受けくださった森芳孝先生には丁寧なご指導と貴重なご助言をいただきました。深く感謝申し上げます。博士研究における本質的な問いについて先生方にご教示いただいたことにより、本論文をまとめることができました。

光産業創成大学院大学 江田英雄先生、宇佐美健一先生には、事業に取り組むにあたり企業人として何をすべきか、広い知識と経験をもとに丁寧にご指導いただきました。深く御礼を申し上げます。先生方から学んだビジネスにおける本質の捉え方は、今後企業人として活動していく私の礎になりました。

光産業創成大学院大学 沖原伸一郎先生、楠本利行先生には質量分析装置で重要となるレーザー光学系の構築についてご指導いただきました。深く感謝申し上げます。大学院大学入学までレーザーに触れたことのなかった私は、先生方のご指導がなければこの研究成果にたどり着けませんでした。

光産業創成大学院大学 姜理恵先生、横田浩章先生、平野美奈子先生、藤田和久先生、石井勝弘先生、長谷川和男先生、水野誠一郎先生をはじめとした先生方には、博士研究に関してご指導ご鞭撻いただきました。深く感謝申し上げます。

研究を進めるにあたり、光産業創成大学院大学の学生諸氏である岡田晃行氏、酒井浩一博士、長谷川正仁氏、星川雅春博士、後藤謙太郎博士、野原貴広氏、岡崎元樹氏、増田先生ゼミ参加学生の皆さまと有益な議論を交わすことができました。深く御礼を申し上げます。学生生活を一緒に過ごしたほかの学生の皆さまにも感謝申し上げます。

学生生活において多大なるご支援をいただいた光産業創成大学院大学事務局の大木清造様、村田浩二様、石山貴之様、葛山雅弘様、菅沼聖子様、鈴木朝子様、森秋子様、加藤奈穂様、伊藤千恵様、長崎香代子様、日比秋雄様、白井宏樹様に深く感謝いたします。

博士研究の機会を与えて下さいました、光産業創成大学院大学 晝馬明理事長、瀧口義浩学長、派遣元企業 鈴木賢次代表取締役副社長、加藤久喜取締役、近藤稔開発グループ長に深く感謝申し上げます。本

研究を遂行するにあたり、3年間の長期にわたり職場の皆さまから業務のご支援を賜りましたこと感謝申し上げます。光産業創成大学院大学で学んだことを生かし、今後の業務に邁進していきたいと思っております。

本研究にご協力いただいた、派遣元企業 小杉典正氏、鷺山雄哉氏、深見清貴氏、土射津卓也氏、斉藤久彰氏、佐々部順氏、小野田浩久氏、近藤淳一氏に心より感謝申し上げます。3年間で学術成果を収めることができたのは、検出器開発において皆様から多大なるご支援をいただいたおかげです。

最後に、研究で帰宅の遅い日が続いても、暖かく見守り励ましの言葉を沢山かけてくれた妻の沙恵、なかなか会えない私のために手紙を書いてくれた長女の文望、すこやかな成長で元気をくれた長男の真都に心から感謝申し上げます。

