

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-523549
(P2015-523549A)

(43) 公表日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62 D	2 GO 4 1
HO 1 J 49/00 (2006.01)	HO 1 J 49/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁)

(21) 出願番号	特願2015-512069 (P2015-512069)	(71) 出願人	508306565
(86) (22) 出願日	平成25年5月16日 (2013.5.16)		サーモ フィッシャー サイエントイフィック (プレーメン) ゲーエムペーハー
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月18日 (2014.11.18)		ドイツ プレーメン ハンナークナスースシュトラーセ 11
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/060166	(74) 代理人	100092093
(87) 国際公開番号	W02013/171313		弁理士 辻居 幸一
(87) 国際公開日	平成25年11月21日 (2013.11.21)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	12168516.8		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成24年5月18日 (2012.5.18)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100103609
			弁理士 井野 砂里
		(74) 代理人	100095898
			弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良された質量分析データを取得するための方法および装置

(57) 【要約】

測定データ、特に周期的に複数回方向転換するイオン種から取得したデータであって、スペクトル分析計を用いて、ある時間にわたり測定された信号とノイズを含むデータを、K個の高調波成分信号の合計とノイズ成分に分解するステップを含み、高調波成分信号とその数Kが、測定データと測定データ中のノイズを表す判定された量(10)から導き出される質量分析方法。好ましくは、高調波成分信号とその数Kは、Kの初期値を使って(20)、測定データと、K-高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータとの最小化された負ではない差異数量を計算する(30)ステップと、ノイズを表す量に基づくノイズ範囲内でない場合(40)は、ノイズ範囲内に入る(100)まで、必要な回数だけKの数値を変えて(50)R(K)を再計算する(30)ステップに基づいて繰り返し計測される。モデルデータセットから、異なるイオン種の数の数量、各イオン種の質量電荷比の数量、各イオン種の信号強度の数量等の質量スペクトル情報を導き出すことができる。

【選択図】 図1

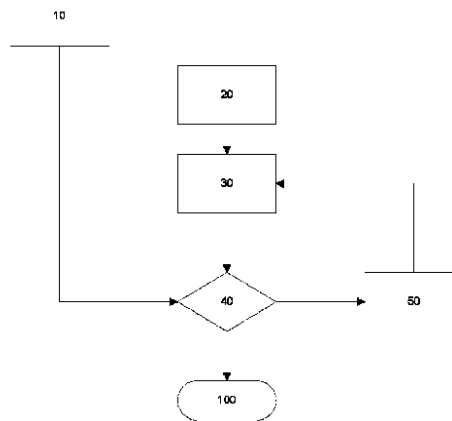


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

質量分析方法において、

ある時間にわたって測定され、質量分析器内で周期的に複数回方向転換するイオン種から取得された、信号とノイズを含む測定データを提供するステップであって、前記種がある質量電荷比範囲内にあるステップと、

前記測定データ中の前記ノイズを表す量を判定するステップと、

前記ノイズを表す量に基づいてノイズ範囲を判定するステップと、

前記測定データから K - 高調波成分信号のモデルデータセットを判定するステップと、
を含み、

前記高調波成分信号とその数 K が、

K の初期値を使って、前記測定データと、K - 高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータとの間の最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、前記モデルデータ

【数 1】

$$c_n^*$$

が複素数値の集合 $a_0 \dots a_K$ を用いて測定データポイントにおいて方程式

【数 2】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

を満たすという条件に基づいて計算されることと、

$R^{(K)}$ が、前記ノイズ範囲内でない場合は、 $R^{(K)}$ が前記ノイズ範囲内に入るまで必要な回数だけ K の前記数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することと、
に基づいて、繰り返し判定され、

さらに、前記モデルデータセットから前記イオン種に関する質量スペクトル情報を導き出すステップであって、前記質量スペクトル情報が、前記異なるイオン種の数の数量、前記イオン種の前記質量電荷比の数量、各イオン種の信号強度の数量のうちの 1 つまたは複数を
含むステップを含む、方法。

【請求項 2】

前記複素数値 $a_0 \dots a_K$ が、条件

【数 3】

$$a_{K-k} / \overline{a_K} = 1$$

($k = 0 \dots K$ である) を満たす請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記差異数量 $R^{(K)}$ が、複数のデータポイントにおける前記測定データと前記モデルデータとの残差の最小化され、正規化された合計を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

$R^{(K)}$ が、初期値 0 から開始して増加する K の数値について再計算される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

$R^{(K)}$ が、初期値から開始して減少する K の数値について再計算される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

K の初期値が、前記測定データの周波数領域スペクトル内のピークの数から判定される

10

20

30

40

50

、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記 K の数値が変えられ、 $R^{(K)}$ は、前記 K の数値が、 $R^{(K)}$ が前記ノイズを表す量より小さいか等しくなる K についての最小値となるまで再計算される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 K の数値が変えられ、 $R^{(K)}$ は、 $R^{(K)}$ が前記ノイズを表す量に最も近い数値となるまで再計算される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記イオンが前記質量分析器内においてある周波数範囲内で周期的に運動し、前記測定データはイメージ電流検出によって取得される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記ノイズを表す前記量はノイズパワーを含み、

前記ノイズパワーは、前記測定データから前記ノイズパワーを評価するステップと、前記質量分析計から導き出された過去の、または別の測定データセットから前記ノイズパワーを評価するステップと、前記質量分析器のデータ測定装置において使用される前置増幅器の特徴を測定するステップと、前記質量分析計の事前の知識に基づいてノイズパワーを設定するステップのうちの一つまたは複数を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記モデルデータセットが、各々が複素振幅によって乗算される K 個の複素指数項の合計により記載できる高調波信号を含み、K 個の高調波信号は、前記高調波信号が自己相関特性を有することを前提として導き出される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記差異数量 $R^{(K)}$ が、

【数 4】

$$\min \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} |c_n - c_n^*|^2$$

30

に関する一つまたは複数の項で記載され、 c_n は N 個のデータポイントの各々での測定データであり、

【数 5】

$$c_n^*$$

は前記モデルデータセット中の N 個のデータポイントの各々における前記 K - 高調波信号である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法を使って見出された前記 K 個のイオン種の前記質量電荷比を判定する方法において、

40

項

【数 6】

$$c_n^*$$

に関して、自己相関係数 a の集合を

【数 7】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

に従って導き出すステップであって、

【数 8】

$$c_n^*$$

は前記モデルデータセット内の測定データポイントにおける前記 K - 高調波信号であるステップと、 10

前記自己相関係数 a を、 $a_0 + a_1 + a_2 + \dots + a_K = 0$ の形態の多項式に結合するステップと、

前記多項式の根から前記 K 個の高調波信号の前記周波数を導き出すステップと、

前記 K 個の高調波信号の前記周波数を周波数領域から質量電荷領域に変換するステップであって、それによって、前記周波数の各々が前記 K 個のイオン種の各々の前記質量電荷比を表すステップと、

をさらに含む方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法を使って前記質量分析器内の各々の種のイオンの数の推定値を判定する方法において、 20

前記各々の種のイオンの数は、前記 K - 高調波信号の振幅により表され、前記振幅は残差 R の最小化によって見出され、R は

【数 9】

$$R = (1/N) \sum_n |c_n - \sum_k A_k (\lambda_k)^n|^2$$

の形態であり、 c_n は N 個のデータポイントの各々における測定データである方法。

【請求項 15】

前記測定データが、より大きな測定データセットから選択された質量電荷比範囲のイオンを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 16】

前記質量電荷比範囲が、

前記より大きな測定データセットの周波数スペクトルを取得して、変換データセットを形成するステップと、

前記変換データセットの周波数領域スペクトルの中の周波数範囲を選択して、変換データサブセットを形成するステップと、

前記変換データサブセットを時間領域に変換し、前記測定データを形成するステップと、

を含む方法によって、より大きな測定データセットから選択される、請求項 15 に記載の方法。 40

【請求項 17】

前記選択された周波数範囲に周波数の平滑窓（アポダイゼーション）関数 $W(f)$ を掛け、その後、時間領域に変換する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記高調波成分の前記複素振幅が、得られた周波数 f_k で得られる前記窓関数 $W(f_k)$ の数値で割ることによって補正され、 f_k が k 番目の高調波の得られた周波数である、請求項 11 に従属する請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

時間領域の変換した信号が、任意の時間 t_0 から始まり、任意の時間 $t_{N-1} (> t_0)$

50

で終わる多数の等距離時点において再サンプリングされる、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記高調波成分の前記複素振幅が、 $\exp(-2if_k t_0)$ を乗じることによって補正される、請求項 18 または 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記差異数量 $R^{(K)}$ が、

【数 10】

$$\min \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} w_n |c_n - c_n^*|^2$$

10

に関する 1 つまたは複数の項で記載され、 c_n は N 個のデータポイントの各々における測定データであり、

【数 11】

$$c_n^*$$

は前記モデルデータセット中の N 個のデータポイントの各々における前記 K - 高調波信号であり、 W_n は前記窓関数 $W(f)$ から導き出された時間領域重み付け係数の集合である、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法を含む質量スペクトルを導き出す方法において、K 個の高調波成分信号の集合を含む前記モデルデータセットから質量スペクトルを導き出すステップを含む方法。

【請求項 23】

質量分析機器内に存在すると共に、ある質量電荷比範囲内にあるイオン種に関する質量スペクトル情報を判定するシステムにおいて、各々の種が異なる質量電荷比を有し、前記システムは、コンピュータを備え、

前記コンピュータは、質量分析器内に存在すると共に、ある質量電荷比範囲内にあり、前記質量分析器内である周波数範囲内で周期的に複数回方向転換を行う異なるイオン種から前記質量分析器を使って取得されていた、ある時間にわたって測定された信号とノイズを含む測定データを受け取るための入力と、前記コンピュータによって前記測定データから導き出された前記質量スペクトル情報を出力するための出力と、を有し、

30

前記コンピュータはあるプログラムによってプログラムされており、

前記プログラムは、

前記測定データから K 個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットを導き出すための 1 つまたは複数のモジュールからなるプログラムコードと、

前記高調波成分信号とその数 K を、K の初期値を使って、前記測定データと、K 個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットとの最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、前記モデルデータ

40

【数 12】

$$c_n^*$$

が複素数値の集合 $a_0 \dots a_K$ を用いて測定データポイントにおいて方程式

【数 13】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

を満たすという条件に基づいて計算されることと、 $R^{(K)}$ がノイズを表す判定された量が

50

ら導き出されたノイズ範囲内に入るまで必要な回数だけ前記Kの数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することと、に基づいて繰り返し見つけるための1つまたは複数のモジュールからなるプログラムコードと、を含む、システム。

【請求項24】

コンピュータプログラムを記憶するコンピュータ読取可能媒体において、前記プログラムが、請求項1～22のいずれか1項に記載の前記方法を実行するためのプログラムコードのモジュールを有するコンピュータ読取可能媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は一般に質量分析、詳しくは、改良された質量分析データを取得するための方法および装置に関する。本発明のある態様は、質量分析器内で、ある質量電荷比範囲内に何種類のイオン種が存在するかの数量を評価する方法に関する。他の態様は、そのようなイオンの質量電荷比と存在量を評価することに関する。

【背景技術】

【0002】

質量分析(MS)は、質量分析器の電界および/または磁界におけるイオン化検体の質量、またはより詳しくは質量電荷比を計測することによって、原子および/または分子組成を特徴付けるための、広く普及した分析技術である。

【0003】

20

様々な種類の質量分析計の中で、フーリエ変換質量分析計(FTMS)は、最も高い精度、分解能、解像力を提供する機器として知られている。FTMS分析の方法は例えば、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析装置(FT-ICRMS)の場合は静電場と磁場の組み合わせにおける、またはOrbitrap(商標)分析器の場合は静電場のみに基づく。どちらの場合も、トラップされたイオンが振動し、検出器の電極上に、それぞれの質量電荷比(m/z)に応じた固有の周波数の交互のイメージ電荷が誘起される。その結果として得られるイメージ電流が増幅され、サンプリングされ、記録される。

【0004】

30

歴史的に、一般的なFTMSスペクトルを得るには、時間的に等距離にあるN個の地点で時間Tにわたり記録された信号(いわゆるランジェント)にフーリエ変換(FT)を適用して、周波数領域でのスペクトルを得る。今度は、周波数を m/z に関連付ける。この処理には通常、高速フーリエ変換(FFT)アルゴリズムが用いられる。この方法は、ランジェントを減衰しない高調波信号の合計として扱い、ナイキスト周波数バンド $N/2T < f < N/2T$ 内で $f_{FT} = 1/T$ だけ分離された等距離周波数グリッド上にスペクトルを生成する。ロバストで高速であるもの、FTには周波数分解能の不確実性 f_{FT} があり、これは質量測定の精度と分解能の両方を制限し、それゆえ質量スペクトルの全体的品質が限定される。さらに、FTはスペクトルの高調波成分のいずれについても減衰率の明瞭な情報を提供せず、これが質量スペクトルのイオン存在量の精度を低下させる。FTは干渉する高調波波形を利用するため、それが生成するスペクトルは、飛行時間(TOF)MSのようなイオンビームの直接検出を利用するMS方式と比較して、間隔の狭いピークについての強度が異なる場合がある。

40

【0005】

FTの上記の欠点は、その利点と二律背反の関係にある。欠点に対処するために、記録されたFTMS信号の特定の特性を利用した改良がなされている。

【0006】

Lang et al.とSenkoは欧州特許第2372747号の中で、FTMS信号内の位相補正を十分に利用して、いわゆる吸収モードでのより正確なFT振幅スペクトルを取得する方法を開示している。その結果として得られるスペクトルピークは幾分狭く、サイドローブが抑えられているが、この方法は依然として、上述のFT不確実性を克服する分解能

50

を提供していない。さらに、利用される位相補正FTアルゴリズムには、予想される信号位相を正確に知る必要があり、これはFTMS信号について常に事前に分かるとは限らず、必ずしも質量範囲全体について保持されるとも限らない。

【0007】

モデルに基づく方式がR. A. Grotheにより米国特許出願公開第2009/0278037A号の中で提案されており、これは周波数領域の信号を処理するステップを含み、測定された信号の各FTスペクトルピークを、周波数、初期振幅、位相、減衰が不明のモデル信号に最小二乗近似させることに関する。これはまた、信号の周波数スパース性も利用し、これによって狭い周波数窓内で関心対象のピークを分離できる。この方法によれば、すべてのスペクトルパラメータ、すなわち位相、振幅、減衰、周波数の取得における精度が格段に高くなる。周波数精度は、少なくとも数FTデータピンで他から分離されたどのピークについても $1/T$ に制限されない。この方法を、FT領域内で重複するK個のピークの場合へと一般化することは容易であるが、これによって必然的に、個々のスペクトルパラメータのK個の集合を求めるという非線形問題が発生する。さらに、この問題を解くためには、どのような数値アルゴリズムにも数値Kが事前に分かっていることと、周波数の密接な初期近似が必要となる。そのため現実には、この方法では $1/T$ を超えるピーク分解能は提供されない。

10

【0008】

最近紹介された別のアプローチはフィルタ対角比法(FDM)[3, 4]であり、これは、Aizikov, K. and P. B. O'Connor, Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 17(6), 836-843(2006)の中にFTMS分野に関連して掲載されたMandelshtam V. A., Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 38, 159-196(2001)に記載されている。FDMは、FT等距離周波数グリッドによる制限を回避して、それにより生じる不確実性を克服しようとするものである。この技術は、非自己共役ハミルトニアン演算子を使った特殊な補助的準量子力学システムを紹介しており、これを対角行列化して完全な周波数集合を求める。FDMはまた、FTMSトランジェントの自己相関の性質を利用するように構成し直すことができ、これは、トランジェント内の連続する強度値の各々が、それ以前の時点の数値の線形結合として正式に表せることを意味する。FDMは、一般に狭い周波数バンドのFT窓から再構成された不連続の「擬似トランジェント」信号について逆FTにより演算を行い、N個の時間的に等距離にある複素数データポイントにより表される時間領域の離散信号を、 $N/2$ 個の減衰する高調波成分の合計(正弦曲線)に分解し、その各々が複素周波数と複素振幅により特徴付けられる。

20

30

【0009】

FDMは、FFTのそれより優れた質量ピーク分解能を提供することにおいては有効である。しかしながら、FDMは、測定された、すなわちノイズの入ったFTMS信号と、質量分析器の中の固有のイオン種の数大きく超える多数の($N/2$ 個)高調波との正確な並置を実現するため、ノイズに対する手当ては全くなされない。測定された信号は通常、多くのノイズを含み、FTMS信号のスパース性を考えると、過剰な数の高調波成分により導入される縮退が方法を不安定化し、これが偽ピーク、ピーク分裂、およびその他の不要なアーチファクトとして現れ、これを実際のピークから分離することは難しい。

40

【0010】

FTの不確実性を回避するために、FTMSトランジェントの自己相関特性に依存する、いわゆる線形予測(LP)法と呼ばれる別の方法が、例えばT. C. Farrar, J. W. Elling and M. D. Krahlting Anal. Chem. 64 2770-2774(1992)、S. Guan, A. G. Marshall Analytical Chemistry 69(6), 1156-1162(1997)や、最大エントロピー法(MEM)(例えば、A. Rahbee Internationa

50

Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes 72 (1-2), 3-13 (1986) および Z. Zhang, S. Guan and A. G. Marshall Journal of the American Society for Mass Spectrometry 8 (6), 659-670 (1997) 参照) に記載されている。これらの方法は、FDMの縮退を低減させるために、測定された時間領域信号を、FDMのように正確に並置するのではなく、一般的には $N/2$ より少ない数の、指数関数的に減衰する高調波(正弦曲線)の一次結合として近似させる。高調波の概数が事前に分かっているか、推測されなければならない。したがって、問題は一次方程式の過剰決定系として公式化され、これは最小二乗法を使って解決される。イオンからの信号に関係する高調波はノイズに関係する高調波から、その振幅によって区別できる(T. C. Farrar et al および Guan and Marshall 参照)。しかし、想定される高調波が多すぎると、FDMと同様に、ピーク分裂や擬似解を招く可能性があり、またその一方で、この数値のこの数値を低く見積もると分解能が劣化する。

【0011】

このようなLP方式はFDMのそれと同等の分解能を、より安定に提供できるが、これらは依然として多数の高調波を使用し、また低ノイズ条件下でのみ有効であることが知られており、それは、FTMS信号に一般的に付随する高いノイズレベルではこれらがますます不安定になるためである。さらに、これらの方法は、一般的なFTMSトランジェントに直接応用すると、高調波の数を見つけるために繰り返されるため、計算不能なほどコストがかかり、FDMより高くなる。

【0012】

このような種類の方法を実用において効率的かつ有効に機能させるには、高調波成分の正確な数を事前に知っていることが不可欠であり、これは、少なすぎると分解能が標準以下となり得、その一方で多すぎると偽ピーク等の前述のアーチファクトを生じさせる可能性があるからである。LP方式では、高調波成分の数を推定しにくい。

【0013】

Manolakis, Ingle and Kogon ("Statistical and Adaptive Signal Processing", 2005, Artech House Inc., Norwood, US, ISBN: 1-58053-610-7, pp. 478-494) は、ノイズ中の複素指数を含む高調波信号モデルを開示している。ノイズ成分が小さいとの前提で自己相関法を使用して、存在する複素指数の数を判定しようとしている。測定データの集合を使用して相関行列が作成され、固有値と固有ベクトルが判定される。予想されるノイズレベルを超える固有値は、真の信号成分を表すと考えられ、それ以外はノイズに関係すると考えられる。しかしながら、このアプローチでは、モデル信号の自己相関特性ではなく、測定信号の自己相関特性が評価される。これは、判定された残差が測定信号中のノイズに直接関係するのではなく、その近似値にすぎないことを意味しており、これは、信号ノイズ比が低い場合、および/または周波数における測定ピーク間の分離間隔が $1/T$ (T は信号継続時間) より小さい場合、(本発明はまさにこの問題に対処しようとしている) 満足できるものではない。分離間隔が $1/T$ より小さいピークが少なくとも2つある場合は常に、分解能の問題が不明瞭となり、ノイズの役割が大幅に増大し、上述の方法は利用不能となる。重要な前提は、ノイズ成分が小さいことと、データ記録が長い(T が大きい) ことであるが、そのいずれもFTMSの場合には当てはまらない。引用した文献の著者らは、開示された自己相関方式が、その性能はあまり正確ではないため、特に短時間のデータ記録の場合には大まかな予想として使用するのが最もよいと指摘している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、上記の欠点を鑑みてなされた。

【 0 0 1 5 】

本発明の態様は、ある質量分析方法を提供し、これは、ある時間にわたり測定された、質量分析器内で周期的に複数回方向転換するイオン種から取得した、信号とノイズを含む測定データを提供するステップであって、この種がある質量電荷比範囲内にあるステップと、測定データ中のノイズを表す量を判定するステップと、測定データから K - 高調波成分信号のモデルデータセットを判定するステップであって、高調波成分信号とそれらの数 K が、K の初期値を使って、測定データと、K - 高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータとの最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、モデルデータ

$$c_n^*$$

10

が複素数値の集合 $a_0 \dots a_K$ を用いて測定データポイントにおいて方程式

【 数 2 】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

を満たすという条件に基づいて計算されることと、 $R^{(K)}$ が、ノイズを表す量に基づくノイズ範囲内に入らない場合は、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内に入るまで必要な回数だけ K の数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することとに基づいて、繰り返し判定されるステップと、モデルデータセットからイオン種に関する質量スペクトル情報を導き出すステップであって、質量スペクトル情報が、異なるイオン種の数の数量、イオン種の質量電荷比の数量、各イオン種の信号強度の数量のうちの 1 つまたは複数を含むステップと、を含む。

20

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、質量スペクトルデータを導き出す方法も提供し、これは、質量分析器を使って、質量分析計内である質量電荷比範囲内に存在する異なるイオン種から、ある時間にわたり測定された、信号とノイズを含む測定データから、K 個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットを導き出すステップであって、イオンが質量分析器内である周波数範囲内に周期的に複数回方向転換するステップと、測定データ中のノイズを表す量を決定するステップと、高調波成分信号とそれらの数 K を、K の初期値を使って、測定データと、K 個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットとの最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、モデルデータ

30

【 数 3 】

$$c_n^*$$

が複素数値の集合 $a_0 \dots a_K$ を用いて測定データポイントにおいて方程式

【 数 4 】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

40

を満たすという条件に基づいて計算されることと、 $R^{(K)}$ が、ノイズを表す量から導き出されたノイズ範囲内に入らない場合は、 $R^{(K)}$ がノイズを表す量から導き出されたノイズ範囲内に入るまで必要な回数だけ K の数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することとに基づいて見つけるステップと、モデルデータセットから質量スペクトルデータを導き出すステップと、を含む。

【 0 0 1 7 】

K 個の高調波信号は正弦曲線であり、その振幅と周波数は減衰と位相情報を含む可能性があり、これについては以下に詳しく説明する。各振幅と周波数はそれぞれ、異なるイオン種の存在量と質量電荷比を表す。

50

【 0 0 1 8 】

有利な点として、本発明により導き出される質量スペクトルデータは、分解能の解像力が高く、擬似解と分裂ピークの発生率が低い。導き出される質量スペクトルデータは、イオンの質量電荷比を表すデータおよび/または前記質量電荷比を有するイオンの数（イオン存在量または強度）を表すデータを含んでいる可能性がある。イオンの質量電荷比を表すデータは、周波数データ（例えばイオンの周期的運動の周波数に関する）および/または質量電荷比そのものを含んでいてもよい。好ましくは、質量電荷比は、例えばK - 高調波成分信号の周波数から導き出される。周波数から質量電荷比への変換は、よく知られたどのような方法で行ってもよく、例えば、FTMSにおいて行われるものと同様の方法がある。好ましくは、イオン存在量は、例えばK - 高調波成分信号の振幅から導き出される。当然のことながら、それゆえ、導き出された質量スペクトルデータは好ましくは、質量スペクトルを含む。導き出された質量スペクトルデータは、限定された、または狭い範囲の質量電荷比範囲のものであってもよい。しかしながら、この方法は好ましくは、複数回繰り返すことによって、より幅広い質量電荷比範囲の質量スペクトルデータが導き出される。言い換えれば、導き出された質量スペクトルデータは、好ましくは限定された、または狭い質量電荷比窓に関するものであってもよく、また、この方法を複数回繰り返して、そのような質量電荷比窓複数分についてのデータを導き出してもよく、各窓は異なる質量電荷比範囲をカバーするが、窓は重複していてもよい。それゆえ、限定された範囲の質量スペクトルをこのような各窓に基づいて導き出し、より広い、または全範囲の質量スペクトルを複数のこのような窓に基づいて導き出してもよい。

10

20

【 0 0 1 9 】

他の態様に見られるように、本発明はある質量分析方法を提供することがわかり、これは、質量分析器を用いて、ある時間にわたり測定された、信号とノイズを含む測定データを、K個の高調波成分信号の合計とノイズ成分に分解するステップを含み、高調波成分信号とその数Kは、測定データと、測定データ中のノイズを表す判定された量から導き出される。

【 0 0 2 0 】

本発明はまた、後述のような様々な質量分析方法も提供し、これらは、何種類のイオン種が質量分析器内に存在するかの数量を判定する方法または、質量スペクトルデータを導き出す方法のステップを含む。これらの方法は好ましくは、フーリエ変換（FT）質量分析の方法であり、すなわち、これらはFT質量分析計で取得した測定データを使って行ってもよい。

30

【 0 0 2 1 】

本発明の他の態様は、質量分析機器内で、ある質量電荷比範囲内に存在するイオン種に関する質量スペクトル情報を判定するシステムを提供し、各々の種が異なる質量電荷比を有し、これは、コンピュータであって、質量分析器を使って、質量分析器内で、ある質量電荷比範囲内に存在する異なるイオン種であって、質量分析器内である周波数範囲内に周期的に複数回方向転換を行うイオン種から取得されていた、ある時間にわたって測定された信号とノイズを含む測定データを受けるための入力と、コンピュータによって測定データから導き出された質量スペクトル情報を出力するための出力と、を有するコンピュータを含み、コンピュータはあるプログラムでプログラムされ、これは、測定データからK個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットを導き出すためのプログラムコードの1つまたは複数のモジュールと、高調波成分信号とその数Kを、Kの初期値を使って、測定データと、K個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットとの最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、モデルデータ

40

【 数 5 】

$$c_n^*$$

が複素数値の集合 a_0, \dots, a_K を用いて測定データポイントにおいて方程式

50

【数 6】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

を満たすという条件に基づいて計算されることと、 $R^{(K)}$ がノイズを表す判定された量から導き出されたノイズ範囲内に入るまで必要な回数だけ K の数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することに基づいて繰り返し見つけるためのプログラムコードの 1 つまたは複数のモジュールと、を含む。

【0022】

本発明の他の態様は、質量スペクトルデータを導き出すシステムを提供し、これは、コンピュータであって、質量分析器を使って、ある時間にわたって測定された、質量分析器内で、ある質量電荷比範囲内に存在する異なるイオン種であって、質量分析器内である周波数範囲内に周期的に複数回方向転換を行うイオンからの信号とノイズを含む測定データを受け入れるための入力と、コンピュータによって測定データから導き出された質量スペクトルデータを出力するための出力とを有するコンピュータを含み、コンピュータはあるプログラムでプログラムされ、これは、測定データから K 個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットを導き出すためのプログラムコードの 1 つまたは複数のモジュールと、高調波成分信号とその数 K を、 K の初期値を使って、測定データと、 K 個の高調波成分信号の集合を含むモデルデータセットとの最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、モデルデータ

10

20

【数 7】

$$c_n^*$$

が複素数値の集合 $a_0 \dots a_K$ を用いて測定データポイントにおいて方程式

【数 8】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n-K}^* = 0$$

を満たすという条件に基づいて計算されることと、 $R^{(K)}$ がノイズを表す判定された量から導き出されたノイズ範囲内に入るまで必要な回数だけ K の数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することに基づいて見つけるためのプログラムコードの 1 つまたは複数のモジュールと、モデルデータセットから質量スペクトルデータを導き出すためのプログラムコードの 1 つまたは複数のモジュールと、を含む。

30

【0023】

システムはさらに、事前決定されたノイズパワーのための入力を含み、またはコンピュータプログラムはさらに、例えば測定信号のノイズを評価することによって、ノイズを表す量を事前決定するモジュールを含んでいてもよい。このシステムは、例えばさらに質量分析器を含む質量分析システムの一部を形成してもよい。

【0024】

本発明の他の態様は、本発明の方法を実行するため（すなわち、プログラムがコンピュータ上で実行される場合）、より詳しくは、データ処理ステップを実行するためのプログラムコードのモジュールを有するコンピュータプログラムを提供する。

40

【0025】

本発明のまた別の態様は、コンピュータプログラムを記憶するコンピュータ読取可能媒体を提供する。この媒体はコンピュータによって、そのプログラムがコンピュータ上で実行されるように読み取られる。

【0026】

本発明は、質量分析計内で、ある質量電荷比範囲内に存在する異なるイオン種の数の数量 K を判定するために使用してもよく、このイオンは少なくとも測定データがそこから収

50

集される時に分析器の中に存在し、このイオンは分析器内で周期的な方法で複数回方向転換する。好ましくは、このイオンは、分析器内で振動または回転を含む飛行経路をたどる。これによってイオンは、質量分析器内で、ある周波数で周期的に複数回方向転換し、周期的運動の周波数はイオンの質量電荷比に関係付けられる。それゆえ、質量分析計の中に存在する、ある質量電荷比範囲内の異なる質量電荷比を有する異なるイオン種は、ある周波数範囲内で周期的運動を行う。検出器を使って、分析器内のイオンの通過を検出する。好ましくは、検出方法は、飛行経路の少なくとも一部の付近に位置付けられた検出電極の中に誘起されるイメージ電流を利用する。このように誘起されるイメージ電流は、イオンの周期的運動の周波数の高調波を含んでおり、または、検出電極の形状に応じて、イオンの運動周波数に関する周波数のパルスを含んでいる。イオンは、例えばこの方法がオンザフライで実行されている場合、方法の実行中に分析器内に残っていてもよいが、より可能性が高いのは、イオンが分析器内に存在しなくなることであり、これは、それらが一般に、測定データが収集されると取り除かれるため、および方法が高調波成分信号とその数Kを測定し、データから質量スペクトルを判定する等、他のデータ処理作業を実行している間に分析計の中に残っている必要がないためである。それゆえ、本発明の実行にとって、方法の実行中にイオンが分析器の中に存在するか否かは重要ではない。

10

【0027】

測定データは一般に、例えばFTMS質量分析器から得られるようなトランジェント信号（本明細書では単に「トランジェント」と呼ぶこともある）である。測定データは、イメージ電流検出を利用する方法、または質量分析器内の帯電粒子の周期的運動を検出する他のどのような方法から取得してもよい。本発明は、後述のその好ましい実施形態の多くについて、一般的なトランジェント信号の1つまたは複数の特性を利用してよい。第一のそのような特性は、信号が周波数領域内ではスパースであることであり、これは、取得された信号値の数Nが通常、高調波成分の数（これは、分析器内に同時に存在する、固有の質量電荷比を有するイオン種の数と等しい）よりはるかに多いことを意味する。他のこのような特性は、信号のノイズパワーを、狭い周波数窓では実質的に一定として扱えることである。また別の特性は信号の自己相関特性、すなわち、ある時点での信号の数値が過去の、またはその後の時点におけるその信号の数値の結合として表現できることである。また別のこのような特性は、イオン振動の位相が通常、例えばOrbitrap分析器内のイオン入射モーメントまたはFT-ICR分析器内のイオン励起と相関することである。さらにまた別のこのような特性は、高調波信号の減衰定数がほとんどの場合に予測可能であることである。しかながら、本発明のすべての実施形態がこれらの特性に依存するとはかぎらない。いくつかの態様は、ノイズパワーが、質量電荷比範囲に対応する周波数範囲内で実質的に一定であるという1つの制約のみに依存するものである、これについては後述する。

20

30

【0028】

一般的なトランジェント信号は初期振幅から指数関数的に減衰し、これは通常、少なくともひとつに、イオン背景ガス衝突とそれによる質量分析器内の振動イオン数の減少による。本発明のいくつかの態様はトランジェントの減衰特性を利用し、またその一方で、その他は減衰ゼロの安定したトランジェントに使用されてもよい。

40

【0029】

測定データは、これが実データであることから、信号とノイズの両方を含む。ノイズを表す量は、判定されたノイズを表す数値であって、Kの最適な数値を見つけるための基準として使用される数値である。これは好ましくは、スペクトルノイズパワーから導き出されるノイズパワーである。ノイズを表す量は、評価または測定された量であってもよく、あるいはこれは単に設定された数値であってもよい。この量は好ましくは、測定または評価された量である。それゆえ、本発明は好ましくは、測定データのノイズを表す量を測定または評価するステップを含む。ノイズは、モデルデータを導き出すために使用される測定データ（すなわち、分析対象の測定データ）から評価されてもよく、またはこれは過去の、または将来の（例えば、校正手順中）測定データの1つまたは複数の集合から評価さ

50

れてもよい。それゆえ、ノイズパワーは一般にわかっているか、または測定データ（例えば測定トランジェント）とは別に取得された校正データ（例えば、校正トランジェント）から測定できる。ノイズパワーは、実際の測定データから、例えば測定データの統計分析によって判定されてもよい。しかしながら、好ましくは、ノイズを表す量、例えばノイズパワーは、例えば校正データ（例えば、分析器の検出空間中に故意にイオンが存在していない状態を取得される校正トランジェント）から測定される。ノイズを表す判定された量はこのようにして測定でき、ノイズは分析対象の周波数窓（すなわち測定データ内の周波数窓）について決定できる。このように測定されたノイズは一般に、周波数に応じて変化するが、測定データの周波数窓については一般に一定であり、好ましくは一定であると仮定される。ノイズは前置増幅器の特徴として、例えば既知の滑らかな周波数の関数として決定されてもよい。

10

【0030】

したがって、特定の好ましい実施形態において、ノイズを表す量はある方法によって判定され、これは、測定データからノイズパワーを評価するステップと、質量分析計から得られた過去の測定データセットからノイズパワーを評価するステップと、質量分析器の信号測定装置において使用される前置増幅器の特徴を測定するステップと、質量分析計の事前の知識に基づいてノイズパワーを設定するステップのうちの1つまたは複数を含む。

【0031】

一般に、測定データのノイズは、実質的に一定のスペクトル密度を有しており、各測定データポイントにおいてノイズ成分を含み、これらは統計的に独立し、スペクトルノイズパワーに関するゼロ平均とばらつきを有する正規分布を持ち、スペクトルノイズパワーは、少なくとも狭い周波数窓内の測定データセットについて実質的に一定である。本発明の方法の堅牢性は、それがFT不確定性を克服するようにノイズの大きいトランジェントからモデル信号を獲得できることを証明している。

20

【0032】

全体として、本発明はモデルデータセットを測定データにフィッティングすることのみなすことができ、これは本明細書においては、測定データのノイズを考慮した数学的フィッティングを意味する。ノイズパワーを決定し、決定されたノイズパワーをモデルセット内の高調波信号の最確数Kを見つけるステップは、ノイズを考慮せずに大きなK、すなわち $K = N / 2$ に基づいて問題を解くFDM等の先行技術の方法とは異なるアプローチである。他の線形予測法は、測定データをモデルデータに近似させるため、それらの間に残差があるが、この残差は、Kを見つけるための測定データの判定ノイズパワーと相関されない。これに対して、Kを最小にする（できるだけゼロに近付ける）という先行技術のアプローチでは最確値Kが見つからず、それは、測定データ中の実際のノイズが無視できないからである。他の先行技術の方法は、K個の高調波信号を、ノイズを含む測定データにフィッティングしようとするもので、このようなK - 高調波信号を多数見つけると、モデル高調波信号の中のどれが質量分析計内のイオンの運動から発せられるモデル高調波信号であり、そのうちのどれがノイズ成分に有効にフィッティングされる高調波信号であるかを区別するという問題に直面する。これに対して、本発明は、現実的なノイズの量を考慮し、それを意図的に使用して最確数Kを見つけることによって、好ましくは、最小のK - 高調波信号を測定データにフィッティングし、それによって大きな影響なく高調波信号を測定データにフィッティングする。この方法は堅牢な方法であり、偽ピークとアーチファクトがより少なく、その一方で、必要以上に多くの項を用いた計算が関わっていないため、計算の面で非常に効率的であり、KはNよりはるかに小さい。この方法は、有利な点として、それ自体は任意選択によって測定データから判定してもよい、判定されたノイズ測定値以外に追加の計算パラメータの入力を必要としない。

30

40

【0033】

本発明の方法を、限定された質量電荷比範囲に関する情報を含む測定データを使って実行することが好都合であるかもしれず、この場合、任意選択によって、質量電比率範囲をより大きなデータセットから限定し、選択してもよい。

50

【0034】

好ましい実施形態において、本発明は測定トランジェント信号、すなわち測定データのフーリエ変換（特にFFT）を使用し、その後、変換された信号を多数の（1つまたは複数の）比較的狭い周波数間隔にウィンドウ処理し、その後、データの各窓を時間領域に変換して戻し、別々に、任意選択によっては並列に処理する。各窓は一般に、少なくとも部分的にそれに隣接する1つまたは複数の窓と重複する。あるいは、測定トランジェントから周波数スペクトルを導き出すためのその他の既知の方法も使用できる。

【0035】

さらに詳しく説明するために、質量分析器によって検出された全測定データは、質量分析器内に存在するすべてのイオンからの信号を含む。これは、広範囲に広がる、すなわち質量スペクトル内に多くのピークがある、多数の異なる質量電荷比を含んでいるかもしれない。計算を簡単にし、狭い周波数窓ではノイズが一定であるという特性を利用するために、測定データは好ましくはウィンドウ処理されるか、フィルタ処理されるため、それは質量分析器内に存在する、より広い質量電荷比範囲のイオンから選択された、狭い、または選択された質量電荷比範囲のイオンからのデータだけを含むことになる。言い換えれば、本発明の方法を実行することが好ましい測定データは好ましくは、狭い、または選択された範囲のイオンからの信号とノイズからなり、測定データはそれゆえ、限定された質量電荷範囲に対応する周波数範囲を持つ、より大きなデータセットからの選択部分である。

【0036】

フーリエ変換スペクトル内のFTMS信号のスパース性と高い限局性を考えると、スペクトル全体を個々に分析するべき比較的狭い窓に細分しても（好ましくは重複する）、認識できるアーチファクトは発生せず、その一方で、計算時間とハードウェアリソースはどちらも大幅に少なくなる。測定データはそれゆえ、好ましくはウィンドウ処理又はフィルタ処理され、すなわち、限定された、または狭い質量電荷比範囲内のイオンの情報だけを含む。これは、周波数のフィルタ処理またはウィンドウ処理であり、周波数窓に対応する狭い範囲内の周波数の信号と、選択された質量電荷比の対応するイオンだけを含む。この目的のためには、矩形、三角形、またはその他の単純なBスプライン窓関数 $W(f)$ を使用できる。しかながら、他の選択肢の中で、よりスペクトル漏れの小さい窓が最も有利である。一般に、これらは多項、一般化ハミング、コサイン、調整可能、およびハイブリッド型の窓等の平滑な窓である。したがって、この方法はまた、選択された周波数範囲内のスペクトルに、周波数の平滑窓（アポダイゼーション）関数 $W(f)$ を掛け、その後、時間領域に変換する。しかしながら、このようなウィンドウ処理がすべての用途で必要とはかぎらない。例えば、このようなウィンドウ処理は、スペクトル全体にピークがわずしかない場合は不要であるかもしれない。

【0037】

ノユニット窓関数の場合、得られた複素振幅 A はさらに、窓関数に関して、好ましくは $W(f)^{-1}$ を掛けることによって調整してもよく、 f は k 番目の高調波の取得された周波数である。

【0038】

それゆえ、この方法は好ましくは、測定データとして「擬似トランジェント」信号（または「窓関数適用」信号）について使用され、これは狭い周波数バンドのFT窓から逆FTによって再構成されている。窓は重なっていてもいなくてもよい。報告される計算結果は、当初のスペクトル領域の重複しない部分からのものであっても、そうでなくてもよい。高密度のスペクトルの場合、窓の端は好ましくは、スペクトルピーク間の谷または極小に対応していてもよい。その後、この方法を複数のこのような狭い、または選択された範囲（「窓」）について繰り返して、関心対象のすべてのイオンに関する所望のデータ（例えば、周波数、質量電荷比および/または存在量）を取得することができる。すなわち、このような場合、この方法は、複数のこうした擬似トランジェントまたは窓関数適用信号について実行され、これは任意選択によって平行して実行されてもよい。

【0039】

フィルタ処理された、より狭い質量電荷比範囲からの測定データは好ましくは、より大きなデータセットから、ある方法によって選択され、この方法は、より大きな測定データセット（全トランジェント）のフーリエ変換を行って変換データセット（すなわち、周波数領域のスペクトル）を形成するステップと、変換データセットの周波数領域スペクトルの中のある周波数範囲（すなわち、ある周波数窓）の中のデータを選択して、変換データサブセットを形成するステップと、変換データセットを時間領域に（例えば逆FTによって）戻して、フィルタ処理された測定データを形成するステップと、を含む。より詳しくは、このような方法は、N個の連続的なフーリエ係数を含むフーリエ変換スペクトルの中の周波数範囲を選択するステップと、選択された範囲のフーリエ係数の逆フーリエ変換を行って、N個またはそれ未満の複素数値データポイント c_0, \dots, c_{N-1} を含む時間領域窓関数適用信号（再構成トランジェント）を形成するステップと、を含む。再構成トランジェントの任意の部分を擬似トランジェントとして使用してもよく、好ましくは内側部分である。再構成トランジェントは、任意の時間 t_0 から始まり、任意の時間

【数9】

$$t_{N-1} > t_0$$

で終わる複数の等距離時点において再サンプリングすることができ、

【数10】

$$\tilde{N} \leq N$$

である。ゼロ以外の t_0 の場合、見つかった振幅 A_k は $\exp(-2\pi i f_k t_0)$ を掛けることによって補正してもよく、 f_k は k 番目の高調波の取得された周波数である。

【0040】

本発明の方法を使って、窓関数適用データセットの第一の集合から質量スペクトル情報を提供してもよく、その一方で、他の方法を使って、窓関数適用データセットの第二の集合についての質量スペクトルデータを提供してもよい。第一と第二の窓関数適用データセットは重複していてもよい。第一の集合からの質量スペクトル情報と第二の集合からの質量スペクトル情報を合成し、または継ぎ合せて、増補的な質量スペクトル情報の集合を形成してもよい。他の方法とは、例えばフーリエ変換とすることができる。

【0041】

既知の高調波インバージョンによる方式と異なり、本発明は測定データを「真の」信号とノイズの合計として扱い、これらはどちらも当初は不明である。しかしながら、本発明の方法において、ノイズは、本明細書に記載されているようにノイズパワーを判定することによって対処される。そして、この「真の」信号は、判定されたノイズを考慮して、測定データから導き出されたモデルデータセットから取得される。

【0042】

イオンは一般に、複数の質量電荷比を有するイオンを含む。各質量電荷比によって、質量電荷比に関する特徴的な周波数での周期的なイオンの運動が生じる。それゆえ、ある質量電荷比のイオンの種類は各々、特徴的な周波数を持つ時間領域内で検出された信号を提供する。測定データは、特徴的な周波数のこれらの個々の信号とノイズの合計である。

【0043】

測定データは、質量分析器を使い、一般的には分析器の検出空間内のイメージ電流検出によって、質量分析計内のイオンの周期的運動から測定される。測定データはそれゆえ、一般的にトランジェントであり、より好ましくは、測定データは実質的に一定の時間周期で記録される。質量分析器は既知の種類の質量分析器、一般的にはFTMS質量分析器であってもよいことから、分析器の具体的な詳細は当業者にとって明白であるため、ここでは割愛する。その代わりに、分析器の一般的な詳細点だけを述べる。当然のことながら、本発明は1段階の質量分析、または2段階のMS（すなわち、MS/MS分析）、または

それ以上の段階数のMS（すなわち、MSⁿ分析）を利用する質量分析に関していてもよい。すなわち、測定データはいずれの1つまたは複数の質量分析段階からのものであってもよい。

【0044】

質量分析器での分析の前に、イオンは一般に最初に生成され、その後、検出のために質量分析器内に導入される。本発明は好ましくは、質量分析計のイオン源の中でイオンを生成するステップを含む。イオン源は例えば、適当などのような既知のイオン源であってもよく、例えばMALDI源、エレクトロスプレイイオン化（ESI）源等がある。イオン源の中でイオンが生成される1つまたは複数の試料は、適当などのような供給源から得たものであってもよく、例えば液体クロマトグラフ（LC）がある。質量分析器の中で分析されるべきイオンは、例えばタンパク質、ペプチド、脂質、医薬品および/または代謝物質等の生物検体のほか、非生物検体からのイオンを含んでいてもよい。本発明は、イオンが通常、タンパク質混合物の消化物からのペプチドあり、質量スペクトルの高い解像度と安定性が特に求められるプロテオミクスにおいて特に有益である。

10

【0045】

分析対象となる生成されたイオンは、好ましくはイオンインジェクタを使って質量分析器へと案内される。イオンインジェクタは、イオントラップ、イオン加速器およびその他のうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。曲線イオントラップ（Cトラップ）は、Orbitrap（商標）質量分析器に適したイオンインジェクタである。質量分析器は好ましくは、イオンが振動または回転し、特にその質量電荷比（ m/z ）に依存する周波数で振動または回転する。

20

【0046】

質量分析器は好ましくは、フーリエ変換質量分析（FTMS）のための質量分析器である。このような分析器の例としては、静電トラップ質量分析器、例えば静電場軌道トラップ式質量分析器（好ましくはOrbitrap（商標）質量分析器）とFT-ICR質量分析器がある。

【0047】

測定データは、質量分析器内のイオンの運動から時間領域で測定される。質量分析器は好ましくは、イメージ電流検出器、例えば1つまたは複数の電極（特に、電極対）を含み、分析器内のイオンを検出し、この方法はしたがって、好ましくは、質量分析器内のイオンの運動によって誘起されるイメージ電流を検出して、測定データとしてのトランジェント信号を提供するステップを含む。測定データまたはイメージ電流は、時間Tにわたり、特に期間Tにわたる複数の時点 t_n （ $n = 1 \dots N$ であり、Nは信号内のデジタル化されたデータポイントの総数）において検出される。検出器はそれゆえ、時間内の信号 $S(t_n)$ として（すなわち、トランジェントとして）イメージ電流を検出し、これが測定される。測定データはそれゆえ、好ましくはイメージ電流信号である。

30

【0048】

測定信号は好ましくは、例えば当該技術分野で知られている前置増幅器を使って増幅される。前述のように、測定信号 $S(t_n)$ は好ましくは、瞬間 t_n （ $n = 1 \dots N$ ）にデジタル化される。測定データはそれゆえ、好ましくは実質的に一定の期間で、すなわち時間的に等距離のデータポイントで記録される。この目的のためには一般にデジタルライザ（A/D）が使用される。瞬間 t_n は好ましくは、等差数列を構成し、すなわち等距離である。観察された信号の総記録またはサンプリング総時間をTとすると、サンプリング速度はそれゆえ、 N/T で表される。

40

【0049】

このように、適当な質量分析器を説明したが、測定データが、ある質量電荷比を有する各イオンが質量分析器の中で、測定データ取得時に質量電荷比に関係する特徴的な周波数で周期的なイオン運動を有していたデータに変換され、または変換できる限り、本発明の方法は、未知の質量分析器から発せられる時間領域の測定データにも適用可能であることが理解される。

50

【0050】

本発明の他の態様によれば、ある質量分析器が提供され、これは、試料物質から、異なる質量電荷比のイオンを形成するためのイオン源と、イオン源によって形成されたイオンを、イオンインジェクタから受け取ったイオンがイオンの質量電荷比に関する周波数で周期的に運動させるように構成された質量分析器の中に入射させるイオンインジェクタと、イオンから、イオンが周期的に運動している時にイメージ電流信号を検出するように構成された検出システムと、検出システムからの信号とノイズを含む測定データを受けるためのプロセッサであって、本発明による方法のステップを使って、試料物質から形成されたイオンに関する質量スペクトル情報を判定するように構成されたプロセッサと、を含む。

【0051】

好ましくは、差異数量 $R^{(K)}$ は、複数のデータポイントにおける測定データとモデルデータの間の残差（すなわち、差異）の正規化合計、より詳しくは残差ノルムの合計（本明細書では単に残差ノルムとも呼ぶ）に基づく。より好ましくは、差異数量 $R^{(K)}$ は、特に自己相関係数の集合に関するこのような残差の最小化された合計であり、これについては詳しく後述する。したがって、差異数量 $R^{(K)}$ は好ましくは、最小差異である。他の言い方をすれば、好ましくは、差異数量 $R^{(K)}$ は、測定データと K 個の高調波信号のいずれかの合計との差異の最小残差ノルムである。

【0052】

好ましくは、ノイズ範囲は、ノイズを表す判定された量に基づいて判定され、ノイズ範囲は好ましくは、ノイズを表す量を含む。ノイズ範囲は例えば、ノイズを表す量の $0.1 \sim 10$ 倍、ノイズを表す量の $0.2 \sim 5$ 倍、ノイズを表す量の $0.5 \sim 2$ 倍、またはこれまでに挙げた最小および最大範囲値のいずれかの組み合わせのうちの一つであってもよい。

【0053】

上記の説明を鑑み、好ましくは、ノイズ範囲は判定され、このノイズ範囲は判定されたノイズ量に基づき、高調波成分信号とその数 K は、測定データと K 個の高調波信号の合計との差異 $R^{(K)}$ の最小ノルムがノイズ範囲内にあるという条件から、最も好ましくは、差異数量 $R^{(K)}$ の最小ノルムが判定ノイズ量より低いか、これと等しく（ノイズ範囲は判定ノイズ量であるか、これより小さい）、測定データと $K - 1$ 個の高調波信号の合計との差異数量 $R^{(K-1)}$ の最小ノルムが判定ノイズ量より高いという条件から導き出される。他の好ましい基準によれば、 K は、測定データと K 個の高調波信号の合計との差異数量 $R^{(K)}$ の最小ノルムが絶対値において判定ノイズ量に最も近いという条件から導き出される。

【0054】

この方法は、適当などのような K の初期値を使って高調波成分信号とその数 K の発見を始めてもよい。好ましくは、 K を初期値 0 から増やし、増やされた K の各数値について $R^{(K)}$ を評価する。言い換えれば、 $K = 0$ を使って、測定データと K - 高調波信号の集合を含むモデルデータセットとの間の最小差異数値 $R^{(K)}$ を見つける。次に、 $K = 1$ を使って、測定データとモデルデータセットとの間の他の最小差異数量 $R^{(K)}$ を見つけ、これを K の他の数値（例えば、 $K = 2$ 等々）について、ある K について、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内になるまで繰り返す。好ましくは、 K は差異数量 $R^{(K)}$ がノイズ量と等しいか、好ましくはそれより低く、一般的にはノイズ量よりわずかに低くなる最小値である。それゆえ、このような好ましい実施形態において、 K の数値を変えて、 $R^{(K)}$ がノイズ量と等しいか、それより低くなるまで $R^{(K)}$ を再計算する。このような場合、 $R^{(K)}$ はノイズ範囲内にあり、実質的にノイズ量と等しいとみなされる。

【0055】

他の同様のアプローチでは、本発明の方法は、 K の数値を変えるステップと、 $R^{(K)}$ がノイズ量に最も近い数値となるまで $R^{(K)}$ を再計算するステップと、を含む。

【0056】

しかしながら、これより効率は低下するが、 K を初期値から減らして、減らされた K の数値の各々について（すなわち、 K を見つける基準が満たされるまで） $R^{(K)}$ を評価する

10

20

30

40

50

という方法を実行することが可能である。このような実施形態では、この方法は、 K が $N/2$ より低く、より好ましくは $N/4$ より小さい初期値から減らされる状況を含んでいてもよく、 N は測定データポイントの数である。方法が高調波信号の自由減衰を前提とする実施形態では、 K の当然の上限（それを超えると $R^{(K)}$ がゼロになる）は $N/2$ であり、そのため K は初期値の $N/2$ またはそれ未満、好ましくは $N/2$ 未満から減らしてもよい。方法が高調波信号の一定の（特にゼロの）減衰を前提とする実施形態では、 K の当然の上限は $2N/3$ であり、そのため K は $2N/3$ またはそれ未満、好ましくは $2N/3$ 未満の初期値から減らしてもよい。一般に、質量分析器内の異なるイオン種の数 N よりはるかに少ないため、この場合、必要な繰り返し回数が増大することから、 $K=0$ から始めることが好ましい。さらに、この方法は好ましくは、様々な行列計算を含み、これらは成分信号の数が少ない場合に、より迅速かつ効率的に実行されるため、 $K=0$ から開始することが最も計算効率を高くするのに好ましい。

10

【0057】

この方法では、判定ノイズを超える K 個の高調波信号を見つける、すなわち、この方法は求められる K 個の高調波信号を、判定されたノイズを表す量を超えるものに限定する。それゆえ、この方法で見つけるモデルデータセットのための K 個の高調波信号は、一般的な先行技術の方法、例えばFDMや線形予測法よりずっと少ない。モデルデータセット中の高調波信号の数 K は、FDMで使用される数値 $N/2$ より確実に小さく、好ましくは $N/4$ より小さい。他方で、FDMと線形予測法で用いられる K の大きな数は、これらの場合の K 個の高調波成分信号の多くがノイズを有効に特徴付け、偽ピークにつながることを意味する。それゆえ、FDMと線形予測は低ノイズトランジェントの場合に有効であるが、現実には、実際のFTMSトランジェント中のノイズレベルは、FDMと線形予測がアーチファクトの生成によって著しく限定されることを意味する。しかしながら、本発明は、アーチファクトの出現を低減させながら、FT限界を超える、同様の高い分解能レベルを実現する。

20

【0058】

この方法は、 K の初期値を決定するために、測定データの周波数スペクトルを（例えばフーリエ変換によって）取得し、変換データの周波数領域スペクトルの中のピークの数から K の初期値を決定するように実施できる。

【0059】

好ましくは、 $R^{(K)}$ は、残差の正規化合計（本明細書では、残差ノルム合計ともいう）であり、1つまたは複数の項で表され、これは

30

【数11】

$$\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} w_n |c_n - c_n^*|^2$$

を含み、 c_n は N 個のデータポイントの各々での測定データであり、 w_n は時間領域重み係数であり、

【数12】

$$c_n^*$$

40

はモデルデータセット中の N 個のデータポイントの各々における K -高調波信号のモデルデータセットである。言い換えれば、測定データは複数のデータポイントにおける数 N の複素数 c_n で表され、 K 個の高調波信号の合計であるモデルデータは、同じ数 N の複素数値

【数13】

$$c_n^*$$

50

で表され（それゆえ、 c_n と同じ時間グリッド上にある）、 $R^{(K)}$ は、その残差または差異のノルム（「残差ノルム」）

【数 1 4】

$$\|c_n - c_n^*\| = (1/N) \sum w_n |c_n - c_n^*|^2$$

（すなわち、その差異をNで正規化した二乗の絶対値の合計）の最小値であり、これはK個の高調波信号の合計として表すことのできる、ありうるすべての複素数値

【数 1 5】

$$c_n^*$$

10

の空間で得られる。

【0 0 6 0】

時間領域重み係数 w_n は、一定でもそうでなくてもよい。簡単にするために、ただし一般性を限定することなく、これらの係数はこの例では、同一の単数（ $w_n = 1$ ）と仮定する。

【0 0 6 1】

所与のKについての前記残差のノルムを最小化するために、この方法は、好ましくは高調波インバージョンの方法によって、項

【数 1 6】

$$c_n^*$$

20

に関する自己相関係数 a の集合またはベクトルを

【数 1 7】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

に従って導き出すステップを含み、

【数 1 8】

$$c_n^*$$

30

はモデルデータセット内のデータポイントにおけるK - 高調波信号であり、 $a_0 \dots a_K$ は自己相関係数である。これによって、最小 $R^{(K)}$ は、

【数 1 9】

$$R^{(K)} = \min(1/N) \sum_{n=0}^{N-1} |c_n - c_n^*|^2$$

が測定信号 c_n とモデル信号

【数 2 0】

$$c_n^*$$

40

との間の差異ノルム

【数 2 1】

$$\|c_n - c_n^*\|$$

となり、これは所与のベクトル a での上記の自己相関条件に従う。自己相関係数のベクトル

50

ル a_k は好ましくは、

【数 2 2】

$$R^{(K)} = \|c_n - c_n^*\| = \min(N^{-1} \bar{a}^T H(a) a)$$

を最小化するように求められ、 $H(a)$ はエルミート $(K+1) \times (K+1)$ 行列であり、 a は自己相関係数のベクトルである。

【0062】

それゆえ、上記のようなトランジェント信号のスペクトルスパース性と自己相関特性を利用して、解決すべき問題を、自己相関係数に関する非線形ノルム残差縮小化の問題の形にすることができ、これによって実現可能でロバストな数値的解が得られる。

10

【0063】

K 個の高調波信号は振幅と周波数を有する正弦曲線である。周波数の各々は、異なるイオン種の質量電荷比を表し、振幅の各々は異なるイオン種の存在量を表す（振幅は一般に存在量に比例する）。

【0064】

本発明の方法はそれゆえ、好ましくはモデルデータセットから質量スペクトルデータを導き出すステップを含む。この方法は好ましくは、モデルデータセットからイオンの（すなわち、データ測定時の質量分析器の中のイオンの）質量電荷比を判定するステップを含む。この方法はさらに、イオンの信号強度、すなわち各質量電荷比のイオンの数（イオン存在量）を判定するステップをさら含む。それゆえ、本発明の方法は好ましくは、質量スペクトルを導き出すステップを含む。質量スペクトルは、全体または部分的（すなわち、限定的な質量電荷比範囲の）スペクトルのいずれとすることもできる。

20

【0065】

この方法は好ましくは、 K 個の高調波成分信号から、特に K 個の高調波成分信号の周波数から、イオンの質量電荷比を判定するステップを含む。この方法は、より好ましくは、 K 個の高調波成分信号から、特に K 個の高調波成分信号の周波数から、この方法を使って見つけられる K 個のイオン種の質量電荷比を判定するステップを含む。 K 個の高調波成分信号の周波数は、 K が見つかれば、自己相関係数から容易に見つけられる。

【0066】

より好ましくは、この方法はさらに、自己相関係数 a を $a_0 + a_1 + a_2 + \dots + a_K$ の形態の多項式に結合するステップと、多項式の根から K 個の高調波信号の周波数を導き出すステップと、 K 個の高調波信号の周波数を周波数領域から質量電荷領域に変換するステップと、を含み、周波数の各々はそれによって、 K 個のイオン種の各々の質量電荷比を表す。判定された質量電荷比から、質量スペクトルを得ることができる。それゆえ、質量スペクトルが K 個の高調波成分信号から、特に K 個の高調波成分信号の周波数から判定されることは更なる特徴である。

30

【0067】

この方法は好ましくは、質量分析計の中の各イオン種（各質量電荷比）のイオン数（すなわち、存在量）の推定を、より好ましくは K - 高調波信号の振幅から判定するステップを含む。周波数を見つけるために使用された多孔質の根を、振幅を見つけるためにも使用できる。振幅は、例えば合計 R の最小化によって見つけてもよく、 R は

40

【数 2 3】

$$R = (1/N) \sum_n |c_n - \sum_k A_k (\lambda_k)^n|^2$$

の形態であり、 c_n は N 個のデータポイントの各々における測定データであり、これについてはさらに後述する。各々の種のイオン数は実質的に、複素振幅 A_k の絶対値に比例する。判定された質量スペクトルはそれゆえ、好ましくは存在量データと、判定された質量電荷比を含む。

【0068】

50

確率測度が好ましくは、数値 K について報告される。より好ましくは、信頼区間が、 K 個の報告された複素数値周波数の各々の実部および虚部の成分の両方について報告される。より好ましくは、信頼区間は、 K 個の報告された複素数値振幅の各々の実部および虚部の成分の両方について報告される。

【0069】

用途によっては、周波数 f_k に関する信号を構成する高調波の位相 $\arg(A_k)$ を周波数の（既知の、または未知の）平滑関数と考える物理的根拠がある。したがって、小さい周波数窓内の高調波の位相は、実際上一定であるように見える。この基準を使って、得られた結果の忠実度を推定してもよく、これを以下に示す。

【0070】

測定信号とモデル信号の相違は、あるいは周波数領域内で評価してもよく、ウィンドウ処理されたスペクトルの時間領域への逆フーリエ変換が省略される。合計 $\sum_k A_k c_n(f_k)$ で表され、 $c_n(f_k)$ がフーリエ領域内の n 番目のデータポイントで得られた複素周波数 f_k のモデル高調波の複素数値スペクトルである K - 高調波モデル信号のスペクトルを得ると、スペクトルの相違の $L - 2$ ノルムは $R_F(f_1, \dots, f_K, A_1, \dots, A_K) = \sum_n |c_n - \sum_k A_k c_n(f_k)|^2$ であり、総和は検討中の周波数窓にわたる。ウィンドウ処理係数 g_n は好ましくは、 n 番目のフーリエデータポイントで得られた窓関数 $W(f)$ の数値と等しい。周波数 f_k を本発明により得られたように固定したら、複素数値振幅 A_k に関する R_F の 2 つの最小値

【数24】

$$R_{F1} = \min_{A_1, \dots, A_K} R_F(f_1, \dots, f_K, A_1, \dots, A_K), \quad A_k \in \mathbb{C}$$

と

【数25】

$$R_{F2} = \min_{a_1, \dots, a_K, \varphi} R_F(f_1, \dots, f_K, a_1 e^{i\varphi}, \dots, a_K e^{i\varphi}), \quad a_k, \varphi \in \mathbb{R}$$

が計算され、 R_{F1} は無条件の最小値であり、 R_{F2} は、全高調波の位相が数値 $[0, 2\pi)$ と等しいという制約の下で計算される。差異 $R_{F2} - R_{F1}$ が事前に推定されたノイズ数量を超えないという事実は、見つけられた高調波が物理的予想と一致して、有効に等しい位相を有するという数値的基準である。

【0071】

本発明は好ましくは、コンピュータを使ってデータを処理するステップを含む（すなわち、本発明は好ましくはコンピュータ実装である）。本発明の他の態様はそれゆえ、本発明の方法を実行するための（すなわち、プログラムがコンピュータ上で実行される場合）、より詳しくはデータ処理ステップを実行するためのプログラムコードのモジュールを有するコンピュータプログラムを提供する。コンピュータプログラムのプログラムコードのモジュールはそれゆえ、この方法のデータ処理ステップを実行するアルゴリズムを実行するように考案される。本発明のまた別の態様は、コンピュータプログラムを記憶するコンピュータ読取可能媒体を提供する。この媒体は、プログラムをコンピュータ上で実行できるように、コンピュータによって読取可能である。

【0072】

コンピュータプログラムとコンピュータ読取可能媒体は好ましくは、コンピュータシステムの一部を形成し、それにもコンピュータが含まれ、これはプログラムによって本発明の方法を実行するように動作でき、プログラムコードを実行し、方法、すなわちそのデータ処理を実行する少なくとも1つのコンピュータプロセッサを含む。処理されたデータは、記憶システム（例えば、コンピュータメモリ）の中に書き込まれてもよい。コンピュータシステムは、好ましくは入力インタフェースを含み、これは例えば、測定データおよび/またはノイズを表す判定された量を受ける。コンピュータシステムは好ましくは、出力

10

20

30

40

50

インタフェースを含み、これは例えば、ピーク周波数、質量電荷比、イオン存在量、質量スペクトル等の結果を出力する。コンピュータシステムは一般に、ユーザがこの方法により使用される特定のパラメータを変更または設定できる人用のユーザインタフェースを有する。

【0073】

この方法は好ましくは、例えば質量分析データ、質量スペクトル等の結果を出力するステップを含む。この方法のいずれかの段階またはステップで取得され、処理され、または生成されたデータはどれでも、希望に応じて出力できる。出力する、とは、リソース、すなわち有形の媒体に対することを意味する。リソースは好ましくは、少なくとも1つの人により読取可能なリソースを含む。出力は、紙等のハードコピーの形態またはビデオディスプレイ上等のソフトコピーの形態等のリソースに対して行われてもよい。出力は、コンピュータ読取可能データ記憶媒体等のリソースに対して行われてもよい。

10

【0074】

本発明のまた別の態様によれば、コントローラにより制御される質量分析器が提供され、コントローラは、コンピュータシステムを含み、質量分析器が測定データを取得し、測定データを本発明による方法のステップを実行するコンピュータシステムに入力するように動作可能である。コントローラのコンピュータシステムは、本発明によるコンピュータプログラムでプログラムされる。

【0075】

本発明の方法は、好ましくは基本モデルのピークの数か所与の窓内の複素スペクトル点の半分よりはるかに少ない、スパーススペクトルで使用するよう構成される。

20

【0076】

本発明は、測定MSデータ、すなわちトランジェント信号、例えばFTMS信号に対して行われる正確でロバストな信号処理によって、質量スペクトルを改善することができる。

【0077】

本発明の利点は、解像度と分解能の高い質量スペクトルを提供することにある。

【0078】

本発明の他の利点は、測定されたノイズのあるトランジェントデータから得られた質量スペクトルの安定性が向上すること、すなわち擬似ピーク、ピーク分裂および/またはその他のアーチファクトがFDM方式やその他のLP方式と比較して、低減化されることにある。

30

【0079】

本発明の他の利点は、短いデータ記録に適用できることにある。

【0080】

それゆえ、本発明により、高い忠実度の質量スペクトルをノイズのある測定トランジェントデータから得ることができ、これはまた、比較的短い持続時間であってもよい。これは、すべての、または実質的にすべての統計的に重要な個別の成分信号(質量スペクトルの質量電荷比に対応)の計測を含んでもよく、その各々が、周波数、振幅、減衰、位相等の多数のパラメータで特徴付けられ、任意選択により、これらのパラメータの1つまたは複数についての信頼区間が推測されてもよい。

40

【0081】

本発明のまた別の利点は、これを高速で行える点である。したがって、本発明は1つまたは複数の高速信号処理アルゴリズムを使って実行してもよい。このようなアルゴリズムにより、質量分析計から高速取得速度で得られるデータをリアルタイムで処理ことができ、これは例えば、現代のFTMS機器で一般的な 10^6 ビット/秒を上回る。

【0082】

ある周波数窓内の点の数は好ましくは、上述のスパース性の条件によって限定され、また計算の複雑さを考慮してもよく、この方法は、5つまたはそれ以上の点を含むスペクトル窓について、および1000またはそれ以下の点を含むスペクトル窓にとって特に有利

50

である。

【0083】

有利な点として、本発明により提供される改善は、例えば試料調製、質量分析ハードウェアまたはワークフローを変化させずに得ることができ、過去の質量分析器を使って各特され、保存された測定データについても得ることができる。本発明は好ましくは、一部が、特に信号処理ステップがコンピュータ上で実行される。

【0084】

本発明が上記の、またはその他の利点を提供するための手段をさらに詳しく以下に説明する。

【0085】

本発明をよりよく理解するために、ここで添付の図面を参照しながら実施形態をより詳しく説明する。説明されている実施形態は例と説明のためにすぎず、本発明の範囲を限定する意図はなく、限定しない。

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図1】本発明の方法の一例を描いた概略ブロック図を示す。

【図2a】本発明の方法の一例をより詳しく描いた概略ブロック図を示す。

【図2b】本発明の方法におけるステップを詳細に示し、このステップは最小残差の計算である。

【図3】測定データのフーリエ変換から関心対象の周波数窓を選択し、これを擬似トランジェントに変換する工程の一部の概略図を示す。

【図4a】本発明を実行するためのアルゴリズムのワークフローの2つの例を描いた概略ブロック図を示す。

【図4b】本発明を実行するためのアルゴリズムのワークフローの2つの例を描いた概略ブロック図を示す。

【図5a】振幅対周波数ピンスケールで示された3つの正弦波の合成試験データを含むノイズなしの試験信号を示す。

【図5b】図5aの3つの正弦波について生成される従来のFTパワースペクトルを示す。

【図6a】各々のノイズが $\sigma = 0.001$ である 1000 種類のランダムノイズのケースについて、図5aの試験信号に本発明の方法を用いて行った計算結果の数値の振幅対周波数のグラフである。

【図6b】ノイズのない信号のFTパワースペクトルを、ノイズにより生じるであろう不確実性を示すエラーバーとともに示す。

【図7a】図6aと同様のグラフであるが、図7aでは $\sigma = 0.01$ であるようなRMSノイズ偏差を含む。

【図7b】図6bと同様のグラフであるが、図7bでは $\sigma = 0.01$ であるようなRMSノイズ偏差を含む。

【図8a】図6aと同様のグラフであるが、図8aでは $\sigma = 0.1$ であるようなRMSノイズ偏差を含む。

【図8b】図6bと同様のグラフであるが、図8bでは $\sigma = 0.1$ であるようなRMSノイズ偏差を含む。

【図9a】本発明の方法を使用して見つめられたK - 高調波信号の数の確率分布のグラフである。

【図9b】本発明の方法を使用して見つめられたK - 高調波信号の数の確率分布のグラフである。

【図9c】本発明の方法を使用して見つめられたK - 高調波信号の数の確率分布のグラフである。

【図9d】本発明の方法を使用して見つめられたK - 高調波信号の数の確率分布のグラフである。

10

20

30

40

50

- 【図10a】縮小した残差 $R^{(K)}/\sqrt{K}$ 対高調波の数 K のグラフである。
 【図10b】縮小した残差 $R^{(K)}/\sqrt{K}$ 対高調波の数 K のグラフである。
 【図10c】縮小した残差 $R^{(K)}/\sqrt{K}$ 対高調波の数 K のグラフである。
 【図10d】縮小した残差 $R^{(K)}/\sqrt{K}$ 対高調波の数 K のグラフである。
 【図11】本発明の方法が、 K の各数値についての K - 高調波信号の空間
 【数26】

S^K

内で残差 $R^{(K)}$ を最小化するための最適な位置をどのようにして有効に求めるかを概略的に示す。 10

【図12】本発明の方法（グラフ b、d、f、h）と FDM 方式（グラフ a、c、e、g）の比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0087】

図1は、本発明の方法の一例を描いた概略ブロック図を示す。図1において、方法は、質量分析器内で、ある質量電荷比範囲内に存在する、または存在した異なるイオン種を表す高調波成分信号とその数 K を判定することに関して示されており、各々の種が異なる質量電荷比を有する。ノイズを表す量を判定し（10）、これはある時間にわたって測定された信号とノイズを含む測定データ内のノイズを表す。 K の初期値を選択する（20）。測定データと、 K - 高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータとの間の差異数量 $R^{(K)}$ を計算する（30）。差異数量 $R^{(K)}$ を、ノイズを表す量に基づくノイズ範囲と比較し（40）、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内にはない場合は、 K の新たな数を選択し（50）、測定データと K - 高調波成分信号を含むモデルデータセットの間の差異数量 $R^{(K)}$ を再度計算する（30）。 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内であれば、 K と高調波成分信号が判定されたことになり、この方法は K を見つけることに関して終了する（100）。すると、その後のステップ、例えば K 個の高調波信号の周波数と振幅を見つけるステップや質量スペクトルを判定するステップを、本明細書に記載されているように実行できる。この方法が計算機を使って実行される場合、 K と高調波成分信号に関する情報は終了直前に出力される。 20

【0088】

測定データは、この方法を適用する直前に測定されてもよく、またそれ以前のいずれの時点で測定されたものであってもよい。測定データは、この方法が実行される場所で測定されたものであっても、または離れた場所で測定されたものであってもよい。その結果、この方法は、本発明がなされた時点以前に測定されたデータに適用しても、離れた場所にある質量分析器を使って得られたデータに適用してもよい。したがって、本発明の方法は、必ずしも測定データを測定するステップを含んでいるとは限らず、これは、測定データがそれ以前に、および/またはそれ以外の場所で取得されていてもよいからである。 30

【0089】

当然のことながら、ノイズを表す量を判定するステップ10は、ステップ20（ K の初期値を選択する）の前後のいずれにも、またステップ30（ $R^{(K)}$ の計算）の前後のいずれにも実行できる。 40

【0090】

図2aは、本発明の方法の一例をさらに詳しく描いた概略ブロック図である。図1に描かれたものと同様のステップは同じ識別番号を有する。

【0091】

測定データ c_n は N 個のデータポイントを含み、 c_n はさらにノイズ成分 n を含む。 n は、質量電荷比範囲に対応する周波数窓についてのスペクトルノイズパワー $v(f) = v_0$ の加法性ノイズを表し、その R M S 偏差は

【数 27】

$$\sqrt{\langle |\delta_n|^2 \rangle} = \sigma_n = \sqrt{v_0 N / T}$$

である。この例において、ノイズを表す量はノイズパワー²である。スペクトルノイズパワー $v(f) = v_0$ が判定され(10)、ノイズパワー²がそれから判定され、加法性ノイズ成分 n は不明である。好ましくは、本発明の方法において、スペクトルノイズパワーは実質的に一定であり、この実施形態では、質量電荷比範囲に対応する周波数窓について一定と仮定される。

【0092】

ノイズを表す量は、ノイズを表す量を測定データから測定するステップと、ノイズを表す量を質量分析器から導き出された測定データの過去の集合から測定するステップと、質量分析器のデータ測定装置で使用された前置増幅器の特徴を測定するステップと、質量分析器の事前の知識に基づいてノイズを表す量を設定するステップのうちの1つまたは複数によって判定してもよい。

【0093】

質量分析器から導き出された先の又は過去の測定データセットからノイズパワーを測定する1つの好ましい方法は、イオン検出器にイオンを注入せずに検出及びデジタル化された校正トランジェントのL2ノルムを計算するステップを含む。

【0094】

測定データそのものからノイズを表す量を測定する好ましい方法は、周波数スペクトルについて(すなわちFFTが実行された後に)行ってもよく、

- (a) すべての測定データの平均強度を計算するステップと、
 - (b) すべての測定データの強度の標準偏差を計算するステップと、
 - (c) 計算された平均(average)と標準偏差(sigma)に基づいて第一のノイズ閾値を、好ましくは $avg + 0.3 \sigma$ として計算するステップと、
 - (d) 測定データから、第一のノイズ閾値より低い強度を有することに基づいて、第一の点集合を選択するステップと、
 - (e) 第一の点集合の平均強度(avg_1)を計算するステップと、
 - (f) 第一の点集合の強度の標準偏差(σ_1)を計算するステップと、
 - (g) 計算された平均(avg_1)と標準偏差(σ_1)に基づいて第二のノイズ閾値を、好ましくは $avg_1 + 0.3 \sigma_1$ として計算するステップと、
 - (h) 測定データから、第二の閾値より低い強度を有することに基づいて、第二のピーク集合を選択するステップと、
- を含む。

【0095】

第二のピーク集合はノイズを含み、それゆえ、信号と考えられるピークから分離されているため、ノイズを表す量は第二のピーク集合から計算してもよい。

【0096】

この例において、ノイズ範囲がノイズを表す量に基づいて判定される(11)。

【0097】

ステップ10と11(ノイズを表す量を判定するステップと、ノイズ範囲を判定するステップ)は、差異数値 $R^{(k)}$ とノイズを表す量の差を比較するステップ40の前のいずれの段階で行ってもよい。

【0098】

ノイズのないK-高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータは、全モデルデータセット

10

20

30

40

【数 2 8】

 c_n^*

【数 2 9】

$$c_n^* = \sum_{k=1}^K A_k \exp(2\pi i f_k t_n) \quad (1)$$

10

を形成し、 $t_n = N^{-1} n T$ 、 $n = 0 \dots N - 1$ であり、したがって

【数 3 0】

$$c_n = c_n^* + \delta_n$$

である。

【0 0 9 9】

高調波の数 K 、複素数値振幅 A_k 、複素数値周波数 f_k を判定すべきであり、本発明の方法により得ることができ、これについてさらに後述する。求められる振幅と周波数は複素数値であり、したがって、それに対応して位相と減衰情報を含む。測定データは好ましくは、実質的に一定の期間 T / N で記録される。

20

【0 1 0 0】

図 2 b は、図 1 のステップ 3 0 の位置に示される最小残差 $R^{(K)}$ の計算を、より詳しく説明する。 K の数値が供給され、自己相関係数ベクトル a の初期値が、正規化された複素数値 $K + 1$ 次元ベクトルで初期化される (3 1)。方程式、

【数 3 1】

$$a^{(i+\frac{1}{2})} = H(a^{(i)})^{-1} a^{(i)}, \quad a^{(i+1)} = \left| a^{(i+\frac{1}{2})} \right|^{-1} a^{(i+\frac{1}{2})}$$

30

による繰り返し (3 2) が、連続する 2 回の繰り返しについての自己相関係数の差が特定の数値 ϵ_1 より小さくなるまで (3 3) 何回も実行される。次に、残差数値 R_i とその勾配

R_i が計算され (3 4)、連続する 2 回の繰り返しの残差数値が比較される (3 5)。

方程式、

【数 3 2】

$$a^{(i+\frac{1}{2})} = a^{(i)} - H(a^{(i)})^{-1} \nabla R_i, \quad a^{(i+1)} = \left| a^{(i+\frac{1}{2})} \right|^{-1} a^{(i+\frac{1}{2})}$$

にしたがって準ニュートン反復法 (3 6) が繰り返され、特定の精度 ϵ_2 で $R^{(K)}$ の最小値に近付けられる。 $R^{(K)}$ の数値は、最後の繰り返し 3 7 の残差ノルムと等しいと仮定される。

40

【0 1 0 1】

本発明の方法は、限定された質量電荷比範囲に関するデータを含む測定データを用いて実行することにより、計算を簡素化し、スペクトルノイズパワーがその質量電荷比範囲について実質的に一定となるようにすることが好都合である。したがって、任意選択により、質量電荷比範囲をより大きなデータセットから限定し、選択してもよい。好ましくは、質量電荷比範囲をより大きなデータから限定し、選択する方法は、例えばより大きな測定データのフーリエ変換を行うことによってより大きな測定データの周波数スペクトルを取得して変換データセットを形成するステップと、変換データセットの周波数領域スペクト

50

ルの中のある周波数範囲を選択して、変換データサブセットを形成するステップと、変換データサブセットを時間領域に再び変換して、測定データを形成するステップと、を含む。この工程の一部の一例の概略図が図3に示されている。ステップ(I)は、より大きな測定データスペクトル(a)のフーリエ変換から関心対象の周波数窓を選択することと、関心対象の周波数窓を負のオフセット量だけシフトさせて、ナイキスト周波数バンド内のゼロの周囲に中心が来るようにしてスペクトル(b)を生成することからなる。ステップ(II)は、スペクトル(b)に窓関数 $W(f)$ を適用してスペクトル(c)を取得することに関する。ステップ(III)は、スペクトル(c)の逆フーリエ変換画像を作成することと、再サンプリングして、窓関数を適用した測定データ(d)を取得できることに関する。この工程は、図2aのステップ12に示されている。本発明の方法が、限定された質量電荷比範囲を含む測定データ、好ましくは比較的狭いスペクトル窓を使って行われる場合、

【数33】

$$F_s \in \mathbb{C}, \quad (s = s_0 \dots s_0 + N - 1)$$

は、N個のフーリエ変換ピンを含むFTMS測定データ $F = F_s$ の高速フーリエ変換(FFT)から得られる。時間領域での逆フーリエのイメージは、

【数34】

$$c_n = \frac{1}{N} \sum_{s=s_0}^{s_0+N-1} F_s \exp \left[2\pi i \left(s - s_0 - \frac{N}{2} \right) \frac{t_n}{T} \right], \quad t_n = \frac{nT}{N} \quad (2)$$

$$n = 0 \dots N - 1$$

となる。

【0102】

その成分が測定周波数 $f = [s_0/T \dots (s_0 + N)/T]$ に限定され、ナイキスト周波数バンドにフィッティングするために一定の負のオフセット量 $f = -(s_0 + N/2)/T$ だけシフトされた周波数 $f' = f + f = [-N/2T \dots N/2T]$ となる。

【0103】

本発明の方法の以下の詳細な例では、この任意選択により利用可能な「窓関数適用」データセットが使用され、すなわち、測定データは、より大きなデータセットから限定され、選択された質量電荷比範囲を含む。当然のことながら、この選択肢は限定されたデータがより大きなデータセットから選択された例を説明するために選択されたものであるが、後述の原理は、データセット全体を利用する場合であっても、ノイズのスペクトルパワーが使用されるデータセットについて実質的に一定であれば、同様に適用できる。

【0104】

したがって、窓関数適用測定データ c_n はK-高調波データセット

【数35】

$$c_n^*$$

であると仮定され、これに複素振幅 A_k と周波数 k のホワイトガウスノイズ

【数36】

$$\delta_n: c_n = c_n^* + \delta_n$$

10

20

30

40

50

が加えられ、

【数 3 7】

$$c_n^* = \sum_{k=1}^K A_k \exp(i\Omega_k t_n) \quad \delta_n \in \mathbb{C} \quad A_k \in \mathbb{C} \quad \Omega_k = \Omega'_k + i\Omega''_k \in \mathbb{C} \quad (3)$$

である。周波数の実部は、バンド

【数 3 8】

$$-\pi N/T < \Omega'_k \leq \pi N/T$$

10

内に制限され、それゆえナイキスト不確実性が排除される。(K - 高調波信号の空間はさらに

【数 3 9】

$$\mathbb{S}^K$$

で示される。)

【0 1 0 5】

20

任意選択により、図 2 のステップ 1 4 は、窓関数適用測定データであってもよい測定データが信号ピークを 1 つでも含んでいるか否かを判定するために実行してもよい。それがピークを含まなければ、高調波成分信号とその数 K を判定する必要はない。ピークを含んでいれば、この方法を実行して高調波成分信号とその数 K を見つけることができる。ピークがスペクトルに含まれるか否かを判定することは既知の技術であり、そのような技術をここで使用してもよく、例えば、ピークが含まれるか否かは、強度閾値レベルを超えるピークを見つけることによって、またはその他の「ピークピッキング」ルーチンによって判定される。ピークが含まれているか否かは、好ましくはノルム

【数 4 0】

$$\|c_n\| = N^{-1} \sigma^{-2} \sum |c_n|^2$$

30

を計算することによって判定され、ノルムが 1 未満であれば、これは測定データ内にノイズを超えるピークがないことを示すと判断され、この場合、手順は終了する(1 0 0)。そして、この方法は測定データの次の窓に移り、再び手順を実行する。

【0 1 0 6】

測定データと、K - 高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータとの間の差異数量 $R^{(K)}$ は、

【数 4 1】

$$R^{(K)} = \min \|\delta_n\| = \min \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} |\delta_n|^2 = \min \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} |c_n - c_n^*|^2, \quad \{c_n^*\} \in \mathbb{S}^K \quad (4)$$

40

として表すことができ、K はモデルデータセット内の K - 高調波信号の数であり、K は測定データが得られた時に質量分析器内に、またある質量電荷比範囲内に存在している、または存在していた異なるイオン種の数の数量であり、各々の種が異なる質量電荷比を有する。他の形態の差異 $R^{(K)}$ を使用してもよいが、好ましくは方程式(4)の形態が用いられ、この例でも使用され、これは測定データと複数のデータポイントにおけるモデルデータとの残差の最小化された正規化合計である。差異数量 $R^{(K)}$ は好ましくは、ある数値 K の各々について最小化され、すなわち最小値であり、これについてはより詳しく後述する

50

。言い換えれば、各 K について、 $R^{(K)}$ は信号 c_n と、ありうるいずれかの K - 高調波信号
【数 4 2】

$$c_n^*$$

との差異の最小ノルムとして判定される。

【0107】

質量ピークの数の正確な推定は、FTMS データに一般的に見られるように、ノイズのある条件下で動作するこの、または他のすべての方法の効果において重大な役割を果たす。高調波の数は、ノイズのある測定データでは正確に判定できないため、この方法は K の統計的最確値を評価する。 K を大きくすると、 $R^{(K)}$ はゼロ近付き、これは、高調波信号がモデルデータセットに加わる数が増えると、モデルデータセットがより密接に測定データにマッチしうるからである。実際に、 $K = N$ の場合、モデルデータセットは、測定データ内のノイズ成分を含む測定データと等しくなりえ、すなわち、 $K = N$ の時、差異 $R^{(K)} = 0$ となる。 $K = N / 2$ の時は、先行技術の FDM のように、 K - 高調波信号を組み合わせる測定データと等しくしてもよい。しかしながら、先行技術の方法と異なり、本発明では、 K は、 K - 高調波モデルデータセットが測定データの信号成分より有意に多くのものをモデル化しないように制限され、このようにして信号をノイズから区別する。本発明の方法は、 K の初期値を使って、 $R^{(K)}$ の数値を計算し、この数値がノイズを表す判定された量に基づくノイズ範囲と比較される。 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内でない場合、 K の数値を変えて、 $R^{(K)}$ を再計算する。この工程を、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内となるのに必要な回数だけ繰り返し、それによって K の最確値と高調波成分信号を見つける。この工程により、こうして形成された K - 高調波データセットは実質的に測定データの信号成分のみをモデル化できることになる。

【0108】

したがって、図 2 a では K の初期値を選択し (20)、差異数量 $R^{(K)}$ を計算する (30)。数値 $R^{(K)}$ を、ノイズを表す判定された量、好ましくはノイズパワーに基づくノイズ範囲と比較する (40)。 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内になれば、 K の数値を変えて (50)、 $R^{(K)}$ を再計算する (30)。この工程を、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内に入るのに必要な回数だけ繰り返す。これによって、その条件が満たされた時に、 K と高調波成分信号が判定される。

【0109】

測定データセット内の情報がそれ以前に処理されていない場合、工程を K の初期値を 0 として開始し、 K をその値から増やすことが計算的に効率的であり、それは、高分解能で動作している質量分析器からのデータがスパースであるからである。あるいは、まず測定データが処理される場合、 K の初期値は、測定データの周波数領域スペクトル内のピークの数から判定してもよい。測定データがまず、例えば測定データのフーリエ変換を使って処理される場合、 K の初期値は、そのようにして見つけられた変換データの周波数領域スペクトル内のピークの数から判定してもよい。当然のことながら、 K は、あるいは、初期値から減らしてもよい (初期値はゼロより大きい)。 K は $N / 4$ より小さい初期値から減らしてもよく、これは、本発明の方法では K が通常、 N よりはるかに小さいからであり、その理由は、高分解能で動作する質量分析器からのデータがスパースな性質であることと、重要な点として、本発明が求めているのが、いくつかの先行技術の方法の特徴であるような、高調波をノイズにフィッティングして、その後、ノイズの結果を有効なイオン信号から区別する、というものではないことである。むしろ、この方法は、ノイズを回避するのに十分なだけの K - 高調波信号をデータにフィッティングしようとしており、このアプローチはそれによって、好ましくは、測定データのサンプル内の質量電荷比範囲内にイオン種が存在するのに十分な K - 高調波だけを見つける。

【0110】

したがって、異なる数値の K による $R^{(K)}$ の再計算は、好ましくは、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲

内に入るまで、および/または $R^{(K)}$ がノイズを表す量よりわずかに小さいか、これと等しくなるまで、および/または $R^{(K)}$ がノイズを表す量に最も近い数値となるまで行われる。実際には、これを実現するには、単純に K を差異数量 $R^{(K)}$ がノイズを表す量と等しいか、または好ましくはこれより小さくなる最小値として判定すればよく、これは一般に、ノイズを表す量よりわずかに少ないことを意味する。

【0111】

複素周波数と振幅 A_k 、 ϕ_k に関する方程式 (4) の直接的な数値的評価は、基本的に非線形問題であり、ノルムの非凸性と、フィッティング関数方程式 (3) の解振動性に起因する多数の極小値から、これにはロバスト解がない。しかしながら、本発明の方法は、測定データの信号成分 (すなわち、ノイズを含まない) が自己相関特性を有するという特性を利用しており、これは測定データセットの信号成分 (例えばトランジェント) の連続する強度数値の各々を、それ以前時点における測定データの信号成分の一次結合として正式に表せることを意味する。したがって、 K - 高調波信号は、

10

【数43】

$$c_n^* = \alpha_0 c_{n-K}^* + \alpha_1 c_{n-K+1}^* + \dots + \alpha_{K-1} c_{n-1}^* \quad (5)$$

と表すことができ、 a_0, \dots, a_{K-1} は自己相関係数である。

【0112】

当然のことながら、自己相関特性はまた、測定データセット内の以前の強度数値も、後続の時点における測定データの一次結合として正式に表せることを意味し、同様の方程式を用いて表現でき、これも本発明から逸脱しない。この例では、方程式 (5) が使用される。

20

【0113】

好ましくは、モデルデータセットは高調波信号を含み、これは方程式 (1) と (3) に示されているように、各々が複素振幅によって乗算される K 個の複素指数項の合計と説明することができ、 K 個の高調波信号は、高調波信号が方程式 (5) によって表される自己相関特性を有することを前提として導き出される。

【0114】

前述のように、本発明の方法は実用上、モデルデータセットの中の非ゼロ振幅の個々の高調波の K の異なる数に関する確率を推定する形態に関し、最確値を見つける。 c_n の実部と虚部はどちらも、独立した複素数値とされ、通常、平均平方偏差

30

【数44】

$$\sigma/\sqrt{2}$$

で分布する。したがって、

【数45】

$$R = \|c_n - c_n^*\| = \|\delta_n\|$$

40

は統計的に、 $2N$ 自由度の χ^2 で分布し、確率密度関数、

【数46】

$$p(R) = \frac{N^{N+1}}{N! \sigma^{2N}} R^{N-1} \exp\left(-\frac{NR}{\sigma^2}\right), \quad R \geq 0 \quad (6)$$

を有し、対応する累積確率は、不完全オイラーガンマ関数を通じて、

【数 4 7】

$$P(R) = \int_R^{\infty} p(R') dR' = \frac{\Gamma(N, NR/\sigma^2)}{(N-1)!} \quad (7)$$

として表すことができる。

【0 1 1 5】

数値 $P(R^{(K)})$ は、ノイズのないモデルデータ

【数 4 8】

 $\{c_n^*\}$

10

の中の高調波の数が K より小さいかこれと等しい数値をとる確率を示す。高調波の数が正確に K の数値をとる確率は、 $p_K = P(R^{(K)}) - P(R^{(K-1)})$ である。信号中の高調波の実数の最も忠実度の高い近似を提供する K の最確値は、 $R^{(K)}$ と $R^{(K-1)}$ の間にある分布 (6) の最大値 $R^* = (1 - 1/N)^2$ に対応する。前述のように、 K の最確値を推定する現実的な方法は、 K の数値を初期値 (好ましくはゼロ) から始めて、残差ノルム $R^{(K)}$ が R^* より低くなるまで繰り返し増やすことである。 K の試行値を繰り返し減らすことに関する代替的实施形態では、この方法は、 $R^{(K-1)}$ がノイズ σ^2 を表す量をちょうど超えた時に停止する ($K-1$ が見付き、したがって K が見つかる)。両方の場合 (K を増やすか、減らす) を考えて、停止条件を両側不等式、 $R^{(K)} < R^{(K-1)}$ として公式化することができる。

20

【0 1 1 6】

$R^{(K)}$ の計算は、求められたノイズのないモデルデータ

【数 4 9】

 $\{c_n^*\}$

(周波数 ω_k と振幅 A_k) の $2K$ 個の複素数値パラメータに関する残差ノルムの数値的最小化として実行される。 $K+1$ の後続要素の $K+1$ のサブセット

30

【数 5 0】

$$\Gamma_p = (c_p^*, \dots, c_{p+K}^*)$$

はいずれも線形独立せず、行 $0 \dots K$ の行列は縮退するため、非ゼロ複素数値ベクトル $a = (a_0 \dots a_K)$ が存在し、これは、信号

【数 5 1】

 c_n^*

40

の自己相関係数の集合と呼ばれ、

【数 5 2】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0 \quad \forall n \in 0 \dots N-K-1 \quad (8)$$

となり、すなわち、 $N-K$ 線形条件を用いて、 K - 高調波信号はいずれも $K+1$ の複素自己相関係数 $a_0 \dots a_K$ の集合に関連付けることができる。係数 a_k は、計算を可能にするために、 $|a_k|^2 = 1$ として正規化される。好ましくは、方程式 (8) は、当初は未知のノイズのないモデルデータセット

【数 5 3】

 c_n^*

に適用される厳しい条件であり、これは Osborne, M. R. and Smyth, G. K. (A modified Prony algorithm for fitting functions defined by difference equations, SIAM Journal of Scientific and Statistical Computing, 12, 362 - 382, (1991)) の中で提案されている。方程式 (8) はすると、方程式 (4) の残差ノルムのための最小化手順の中で満たすべき別の条件として扱われる。本発明の方法は好ましくは、自己相関係数の集合 $a_0 \dots a_K$ を見つけ、これらは、

10

【数 5 4】

 c_n^*

に $N - K$ 条件を適用した、方程式 (4) の残差ノルムの意味で c_n に最も近い $K -$ 高調波信号を定義する。行例の形にすると、これらの条件は

【数 5 5】

$$\aleph \begin{pmatrix} c_0^* \\ c_1^* \\ \dots \\ c_{N-1}^* \end{pmatrix} = 0, \quad \aleph = \begin{bmatrix} a_0 & a_1 & \dots & a_K & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_0 & a_1 & \dots & a_K & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & a_0 & a_1 & \dots & a_K \end{bmatrix} \quad (9)$$

20

のようになり、

【数 5 6】

 \aleph

30

は $(K + 1)$ 対角矩形 $(N - K) \times N$ のテプリッツ行列である。好ましくは、ラグランジュ法を使って窓関数適用測定データ c_n と、ある自己相関係数で条件 (8) を満たすいずれかの $K -$ 高調波信号との差異に関する最小残差ノルムが表現される。したがって、行列表記法におけるノルムは、

【数 5 7】

$$R(a) = N^{-1} \bar{\delta}^T \Sigma^{-1} \delta = N^{-1} \bar{a}^T H(a) a, \quad (10)$$

となり、

【数 5 8】

$$H(a) = \bar{C}^T B(a)^{-1} C,$$

40

【数 5 9】

$$B(a) = \aleph(a) \Sigma \overline{\aleph(a)}^T$$

および C は測定データのシフト行列

【数 6 0】

$$C = \begin{bmatrix} c_0 & c_1 & \dots & c_K \\ c_1 & c_2 & \dots & c_{K+1} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ c_{N-K-1} & c_{N-K} & \dots & c_{N-1} \end{bmatrix} \quad (12)$$

である。

【0 1 1 7】

a に関する $R(a)$ の最小化は非線形問題であるが、これは a の任意の初期値についてロバストで現実的に実現可能である。

10

【0 1 1 8】

ありうるいずれかの K - 高調波信号に関する最小残差ノルムを見つける問題はそれゆえ、ありうるすべての正規化された a_k の集合に関して、(10) の最小化として単純化され、すなわち $R^{(K)} = \min R(a)$ となる。行列 $H(a)$ は a_k にパラメータ的に依存し、それによって前記の最小化問題は非線形となるが、それでも関数 $R(a)$ は滑らかであり、一般に極小値は 1 つしかなく、これが大域的最低点 (グローバルミニマム) を表す (a_k の通常の位相に関するその縮退は重要ではない)。 $R^{(K)}$ と a_k の最小化集合を見つけるための既知の反復的方法、例えば勾配降下法または共益勾配法はいずれも、実用上、初期値の選択に左右されないロバストアルゴリズムを提供する。

20

【0 1 1 9】

したがって、好ましくは、高調波インバージョン方式を使って自己相関係数集合を発見する。この工程によって K の最確値が見つかり、最確値は、 $R^{(K)}$ がノイズを表す量と実質的に等しくなった時に得られる。

【0 1 2 0】

高調波成分信号とその数 K が判定され、またその中で自己相関係数 (複素数値ベクトル $a = (a_0 \dots a_K)$) が判定されたら、K - 高調波信号の周波数が、K 次多項方程式 $a_0 + a_1 z + a_2 z^2 \dots + a_K z^K = 0$ (13) の根を求めることによって判定される。

【0 1 2 1】

自己相関係数の集合は、窓関数適用測定データの中の周波数 f_k の集合、及び、より大きなデータセットの中の対応する実数値の周波数 f_k を、方程式

30

【数 6 1】

$$\Omega_k = -i \frac{N}{T} \ln \lambda_k, \quad f_k = \frac{s_0 + N/2}{T} + \frac{\text{Im} \Omega_k}{2\pi}. \quad (14)$$

により明確に定義する。

【0 1 2 2】

信号が K - 高調波であり、(K - 1) の高調波に低減できず、自己相関係数 a_0 と a_K が非ゼロで、すべての周波数 f_k がナイキストバンド内で固有であるという事実から、すべての根 λ_k は非ゼロで固有となる。

40

【0 1 2 3】

高調波信号が減衰しない場合は、特別なケースが発生する。付加的拘束条件

【数 6 2】

$$a_{K-k} / \overline{a_k} = 1$$

を設定することによって、次のパラメータ表現

【数 6 3】

$$a_t = \frac{b_t + ib_{K-t}}{\sqrt{2}}, \quad a_{K-t} = \frac{b_t - ib_{K-t}}{\sqrt{2}}, \quad a_{K/2} = b_{K/2} \quad (15)$$

(添え字 t は 0 ≤ t < K / 2 の範囲内であり、(b₀ , . . . , b_K) は正規化条件

【数 6 4】

$$|b|^2 = \sum_{k=0}^K b_k^2 = 1$$

10

に従う実数値ベクトルである)により、(1 0)を

【数 6 5】

$$R^{(K)}(b) = N^{-1} b^T H(b) b, \quad H(b) = \text{Re} \left\{ \bar{C}^T \left[\Re(a(b)) \Sigma \overline{\Re(a(b))^T} \right]^{-1} C' \right\} \quad (16)$$

として再計算でき、(N - K) × (K + 1) 行列の要素 C' は、

【数 6 6】

$$C'_{p,t} = \frac{c_{p+t} + c_{p+K-t}}{\sqrt{2}}, \quad C'_{p,K-t} = i \frac{c_{p+t} - c_{p+K-t}}{\sqrt{2}}, \quad C'_{p,K/2} = c_{p+K/2} \quad (17)$$

20

で、0 ≤ t < K / 2 (最後の式は偶数の K のみについて)である。

【 0 1 2 4】

振幅は、

【数 6 7】

$$R = (1/N) \sum_n |c_n - \sum_k A_k (\lambda_k)^n|^2$$

として表される残差の当初のノルムを最小化することによって見つけられる。K と λ_k が判定されると、ノイズのない信号は、

30

【数 6 8】

$$c^* = \begin{pmatrix} c_0^* \\ \dots \\ c_{N-1}^* \end{pmatrix} = \Lambda A^*, \quad \Lambda = \begin{bmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ \lambda_0 & \lambda_1 & \dots & \lambda_{K-1} \\ \lambda_0^2 & \lambda_1^2 & \dots & \lambda_{K-1}^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \lambda_0^{N-1} & \lambda_1^{N-1} & \dots & \lambda_{K-1}^{N-1} \end{bmatrix}, \quad (18)$$

のように再構成でき、A* は振幅のベクトルである。A* は、方程式 (4) のノルム

40

【数 6 9】

$$R = \|c_n - c_n^*\|^2 = \bar{A}^T M A - \bar{A}^T G - \bar{G}^T A + \|c_n\|^2 \quad (19)$$

を最小化することによって判定され、

【数 7 0】

$$M = \frac{1}{N} \bar{\Lambda}^T \Lambda, \quad G = \frac{1}{N} \bar{\Lambda}^T \begin{pmatrix} \bar{c}_0 \\ \dots \\ \bar{c}_{N-1} \end{pmatrix} \quad (20)$$

である。

【0 1 2 5】

(19) を最小にするこの振幅の集合が、線形方程式系、

【数 7 1】

$$\partial R / \partial \bar{A} = MA - G = 0:$$

10

の解となるように見える。

【数 7 2】

$$A^* = M^{-1} G, \quad R(A^*) = R^{(K)} = \|c_n\| - \bar{G}^T M^{-1} G \quad (21)$$

【0 1 2 6】

位相の固定は、振幅に付加的拘束条件、 $A = B * c^i$, (B Re、 は通常有位相) を加えることによって行われる。

20

【0 1 2 7】

この方法はまた、振幅と周波数の判定された数値を統計的に評価でき、これによって、質量スペクトルをさらに分析するための、定性的によりよいデータが提供される。検出された質量電荷比ピークに関する忠実度基準（例えば、質量電荷比と存在量の信頼区間）を報告することで、入力として質量スペクトルに依存する情報科学的アプローチの特異性と選択性がどちらも大幅に向上する。

【0 1 2 8】

窓関数適用測定データの中の高調波の数の評価と同様の方法で、ノルムの残差はパラメータ的に偏差に依存する確率変数として扱われる。その最確値

30

【数 7 3】

$$A_k^*$$

からの振幅偏差 A_k により、残差ノルムは必然的に数値 $R \sim |A_k|^2 > 0$ だけ増大し、その最確値

【数 7 4】

$$f_k^*$$

40

からの周波数偏差 f_k により、残差ノルムは必然的に数値 $R \sim |f_k|^2 > 0$ だけ増大する。

【0 1 2 9】

条件付累積確率関数（高調波次数が正確に K であるという条件に基づく）は、

【数 7 5】

$$P^{(K)}(\Delta R) = \frac{\Gamma(N, N(R^{(K)} + \Delta R)/\sigma^2)}{\Gamma(N, NR^{(K)}/\sigma^2)} \approx 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{N \Delta R}{2 \sigma^2}}\right), N \gg 1 \quad (22)$$

であり、 R が $R^{(K)}$ を R より大きい数値だけ超過する確率が得られる。これに対応して

【数 7 6】

$$\Delta R > 1.96 \sigma^2 / \sqrt{N}$$

となる確率は、0.05 より低いように見える。高調波の振幅または周波数が 95% の忠実度で発見される信頼区間は、これに対応して、

【数 7 7】

$$|\Delta A_k| \leq \frac{\sigma}{N^{1/4}} \sqrt{\frac{1.96}{r_k}} \quad \text{および} \quad |\Delta f_k| \leq \frac{\sigma}{N^{1/4}} \sqrt{\frac{1.96}{q_k}} \quad (23)$$

として推定できる。係数 r_k と q_k は分析的または数値的に見つけれれる。

【0 1 3 0】

上記の説明を鑑み、本発明の実施形態は、図 4 に描かれた概略的ブロック図に従って実行されてもよく、そこには本発明を実行するためのアルゴリズムのワークフローの 2 つの例が示されている。どちらの例においても (図 4 a と図 4 b)、トランジェント測定データに FFT を行う (2)。第一の窓を選択し (4 a)、 $s_0 := 0$ であり、窓はフーリエ変換データの最初の N 個の点から選択する。

【0 1 3 1】

次に、窓関数適用トランジェント測定データ

【数 7 8】

$$c_n = \frac{1}{N} \sum_{s=s_0}^{s_0+N-1} F_s \exp\left[2\pi i \left(s - s_0 - \frac{N}{2}\right) \frac{t_n}{T}\right]$$

を、まず、より大きな測定データセットから蓄積する。ノルム

【数 7 9】

$$\|c_n\| = N^{-1} \sigma^{-2} \sum |c_n|^2$$

を計算し (1 4 a)、決定を下す (1 4 b)。すなわち、ノルムが 1 より大きいかが、これと等しければ、その窓関数適用測定データにはピークが存在すると判断されて、手順は 20 へと進み、そうでなければ、手順は後述のステップ 8 5 へと進み、これらについては後述する。

【0 1 3 2】

ステップ 2 0 で K の第一の数値を選択し、1 回目の繰り返し計算において、この例では $K = 1$ である。次に自己相関係数 a_k のベクトルを計算し (3 0)、測定データと特定の数値 K に関するモデルデータセットとの差異を最小化する a_k の数値を見つけ、差異数量

【数 8 0】

$$R^{(K)} = \|c_n - c_n^*\| = \min(N^{-1} \bar{a}^T H(a) a)$$

10

20

30

40

50

を得る。次に、差異数量 $R^{(K)}$ を、判定されたノイズ範囲と比較し (40)、差異数量 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内であれば、高調波成分信号とその数 K 、すなわち、窓関数適用測定データ内にいくつのピークがあるかの数量が見つかったことになり、 K の数を将来出力するように保存し、この手順はステップ 60 へと進む。 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内になければ、 K の新しい数値を選択し (50)、この場合は $K = K + 1$ であり、(30) で K の次の新しい数値を使って、 $R^{(K)}$ の新しい数値を計算し、これを、差異数量 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内に入り、 K が見つかるまで続ける。

【0133】

(60)において、ピーク周波数を、 K 次多項式 $a_0 + a_1 + a_2^2 \dots + a_K^K = 0$ を解くことによって求め、より大きな測定データセットの周波数

10

【数81】

$$f_k = T^{-1} \left(s_0 + \frac{N}{2} - iN \ln \lambda_k \right)$$

を得る。周波数を将来出力するように保存し、手順は (70) へと進み、ここでは残差ノルム

【数82】

$$R^{(K)} = \|c_n - c_n^*\| = \min(c - k = 1KAk \exp i2\pi f_k t_n)$$

20

を最小化するピーク振幅 A_k を見つける。

【0134】

このようにして見つけられた振幅も将来出力するように保存し、手順は図4aの(80)へと進む。ここで、別の計算が図4bに描かれており、手順はその代わりに(72)に進み、そこで位相が相関するか否かの決定を下し、相関していなければ、位相を一定に保って残差を再計算し(ステップ74)、複素数値振幅 A_k に関して、 R_F の2つの最小値、

【数83】

$$R_{F1} = \min_{A_1 \dots A_K} R_F(f_1 \dots f_K, A_1 \dots A_K), \quad A_k \in \mathbb{C}$$

30

と

【数84】

$$R_{F2} = \min_{a_1 \dots a_K, \varphi} R_F(f_1 \dots f_K, a_1 e^{i\varphi} \dots a_K e^{i\varphi}), \quad a_k, \varphi \in \mathbb{R}$$

を計算するが、 R_{F1} は無条件最小値であり、 R_{F2} はすべての高調波の位相が [0, 2) に等しいという制約の下で計算される。(76)では、残差の変化がノイズレベルより上か否かが決定され、すなわち、差 $R_{F2} - R_{F1}$ を事前に推定されたノイズ数量と比較する。残差の変化がノイズ数量を超えたら、手順はステップ50へと進み、 K を1増やす。残差の変化がノイズ数量を超えなければ、見つかった高調波は事実上、物理的予測の通りに等しい位相を有することになり、手順は80へと進み、今度は図4aと共通に、(60)と(70)で得られたばかりの周波数と振幅に関する信頼区間を見つめる。この信頼区間を将来出力するために保存し、手順は(85)へと進み、ここで、分析されたばかりの、またはステップ14bから来た場合は部分的に分析された窓関数適用測定データが、より大きな測定データセットからの、最後に窓関数が適用された測定データセットであったか否かを判断する。そうでなければ、手順は(4b)に進み、ここで次の窓関数適用測定データを選択し、 $s_0 := s_k$ となり、手順は次に再び(6)に進む。

40

【0135】

すべての窓関数適用測定データセットを上記の方法で処理したら、手順は(90)へと進み、そこで以前に保存された、 K 、一連の周波数、振幅、その信頼区間を含むデータを

50

出力し、手順が終了する(100)。当然のことながら、出力は様々なフォーマットとすることができる。例えば、周波数は一般に質量電荷比に変換され、また振幅は存在量に変換されて、出力される。好ましい出力は、例えば質量スペクトルとして、異なるイオン種の数の数量、イオンの質量電荷比と存在量、これらの数値の信頼度を示す項を含む。

【0136】

本発明の方法をさらに説明するために、ノイズを追加した3つの正弦波の合成試験データを分析し、その結果を図5、図6、図7、図8に、ノイズパワー σ^2 を連続的に増大させて信号対ノイズの変化について方法を比較できるように示している。各ノイズパワーについて、あるノイズパワーの1000個の異なるランダムノイズ信号を使用して、1000のケースの各々において、この方法を適用することによってKの判定された数値と、見つかったKの各々の周波数と振幅を得ている。このアプローチは、この方法が各信号対ノイズ比で異なるランダムノイズの影響に対してどのような効果を有するかを示している。

10

【0137】

図5aは、振幅対周波数ピンスケールでグラフにしたノイズのない試験信号を示しており、これらは3つの減衰しない高調波からなり、それぞれ振幅1で、0.5FTピンだけ離れている。図5bは従来のFTパワースペクトルを示しており、これはその周波数の差がナイキスト限度より低い3つの正弦波にいて生成されたものである。成分は明らかに、FTスペクトルでは分解されていない。

【0138】

図6aは、各々が $\sigma = 0.001$ (最低ノイズのケース)の1000個の異なるランダムノイズケースについて、本発明の方法を用いた計算結果の数値を振幅対周波数で示すグラフである。図からわかるように、この方法は3つのピークを区別しており、各々の振幅が0.5、1.0、1.5の周波数付近で1.0に近く、図では示すことができないが、1000個のケースの各々について3つのピークが区別された。プロットした点の広がり、ノイズの存在による計算された振幅と周波数のばらつき範囲を示し、振幅と周波数の数値が若干異なっているのはこの方法によって異なるランダムノイズについて測定されたものであるが、すべてのノイズ分布が $\sigma = 0.001$ となるように同じRMSノイズ偏差を有する。図6bも同様に、ノイズのない信号のFTパワースペクトルを、ノイズによって生成されるであろう不確実性を示すエラーバー(識別しにくい)と共に示す。

20

【0139】

図7aと図8aは、図6aのそれと同様のグラフであり、図7bと図8bは図6bのそれと同様のグラフであるが、RMSノイズ偏差が図7では $\sigma = 0.01$ 、図8では $\sigma = 0.1$ である。ノイズが信号に関して増大すると、この方法では解として振幅と周波数の範囲がより広くなる。 $\sigma = 0.01$ の時、この方法では一般に3つのピークが依然として見つかる、 $\sigma = 0.1$ では1000回のうちの一部から2つのピークしか見つかっていない。振幅範囲は、ノイズの増大とともに増大し、 $\sigma = 0.1$ では1.0を越えつつある。しかしながら、図8bのエラーバーは、FTパワースペクトルがこれらの条件下で極めて大きいノイズとなることを示しており、もちろん、やはり1つのピークしか検出されない。

30

【0140】

図9a~図9dは、本発明による方法を使って得られたK-高調波信号の数の確率分布のグラフを提供する。各種のノイズレベル(上述のように0.001~1の範囲)について、ただし図5~8に関して使用した1000個の中の1つの特定のノイズ分布だけについて、高調波の数の確率を高調波の数Kに対してグラフにしている。前述のように、 $p(K) = P(R^{(K)}) - P(R^{(K-1)})$ である。これらのグラフは、すべてのノイズレベルについて、Kの不正確な数値が発見される確率が非ゼロであることを示しており、その一方で、本発明の方法は、Kの最確値を見つけることにより、 $\sigma = 0.001$ と $\sigma = 0.01$ についてKを正確に見つけている。ノイズが増大すると、Kのより低い数値が見つかる確率が高くなる。

40

【0141】

図10a~図10dは、減少させた残差対高調波の数のグラフを提供する。ここで、減

50

少させた残差は $R^{(K)} / \sigma^2$ であり、したがって減少させた残差が 1 と等しいと、残差 $R^{(K)} = \sigma^2$ となる。図 10 は、各種の数値の σ^2 に関する $R^{(K)} / \sigma^2$ 対 K を示しており、図からわかるように、ノイズが増大すると、残差とノイズ σ^2 の間の差異は K の範囲にわたって減少し、これは、 $R^{(K)}$ と判定されたノイズの間の差異を見分けにくくなることを示している。図 10 はまた、 K を見つけるための基準がどのように使用されるかをグラフで示している。前述の好ましい方法において、 K を 0 から増やし、 $R^{(K)}$ を異なる K について繰り返し計算することによって、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内に入るようにする。好ましい方法では、これは、 $R^{(K)}$ が初めて所定のノイズレベルを下回った時である。 $\sigma^2 = 0.001$ と $\sigma^2 = 0.01$ の場合、 K は、 $K = 3$ で $R^{(K)}$ が最初に所定のノイズレベルより低くなった時に正しく見つけられる。

10

【0142】

図 11 は、本発明の方法が、方程式 (4) のノルムを最小化することによって、 K の各数値についての K - 高調波信号の空間

【数 85】

\mathbb{S}^K

の中の最適な位置を実用上見つけて、残差 $R^{(K)}$ を最小化する方法を示している。残差 $R^{(K)}$ が、 $K = 3$ の時の K - 高調波信号空間

【数 86】

\mathbb{S}^K

20

に関するノイズレベル (破線の円) に最も近い様子が見える。

【0143】

本発明の方法を FDM と比較した結果が図 12 に示され、これにはモデル信号が減衰なしであるという付加的拘束条件を加えている。ここでも周波数ピンの半分だけ異なる周波数を有する 3 つの正弦波からなる試験信号を使用し、4 種類の信号対ノイズ比 (SNR) を加えている。試験信号は、周波数ピンスケール (x) 上で 0.5、1.0、1.5 の周波数を有し、各々が強度スケール (y) 上で振幅 1.0 を有する。再び、信号対ノイズ比の各々について、1000 個の異なるランダムノイズデータセットを試験信号に追加し、本発明の方法と FDM を使って、各ケースについて K 、 f 、 A を判定した。図 12 a、12 c、12 e、12 g は、FDM に関する結果を示し、図 12 b、12 d、12 f、12 h は本発明の方法の結果を示す。

30

【0144】

図 12 a と図 12 b は、 $SNR = 100000$ について異なる方法を比較している。図 12 b からわかるように、本発明の方法では 3 つのピークが見つかり (すなわち、これは $K = 3$ と判定する)、これらのピークは、極めて精密かつ正確に、1.0 の振幅を有し、周波数ピン 0.5、1.0、1.5 にある。外生のピークは検出されていないように見える。これに対して、このように極めて高い SNR であっても、図 12 a の結果は、FDM が低振幅でもグラフにした全周波数範囲 ($-5.0 \sim +5.0$) を通じて多数の外生ピークを出現させていることを示している。この SNR では、信号によるピークを低振幅の擬似的な結果と区別するために、FDM の結果をさらに処理する必要がある。FDM はまた、振幅 1.0 で周波数ピンが 0.5、1.0、1.5 にある 3 つのピークを見つけるが、振幅と周波数の数値の広がり、本発明の方法により得られたものより少し広く、すなわち精度が低い。

40

【0145】

$SNR = 1000$ になると、これらの方法の差は顕著となる。FDM の結果は、図 12 c においても、全周波数範囲にわたり低振幅の多数の外生ピークを示している。しかしながら、今度は、3 つの信号ピークの属性の不確実性が極めて有意に増している。1000 のノイズケース (すべて $SNR = 1000$) の一部について、FDM では 3 つのピークが見つけられたが、振幅はゼロ付近から約 2.5 の範囲である。いくつかのケースにおいて

50

、FDMは信号に起因する可能性のあるピークを2つしか見つけず、またいくつかのケースでは1つのみである。精度は、図12dに示されている本発明の方法の結果と比較して非常に低い。本発明の方法は、常に $K = 3$ を発見し、各信号ピークは振幅が1であり、ピン0.5、1.0、1.5で出現し、FDMで見つけられたものよりはるかに精度が高い。

【0146】

SNRがさらに $SNR = 100$ に低下すると、図12eが示しているように、FDMでは周波数スペクトル全体に関して、ますます大きな振幅範囲の外生ピークの広がりを予想し、目視では、信号由来と思われるピークは2つのみあり、これらのピークの振幅は約1~約2の範囲、周波数は0.5と1.5であり、すなわち中央の信号ピークは1000回のほとんどすべてで予測されなかったことを示している。本発明の方法の結果は、図12fにおいて、3つのピークがここでも見つけられたことを示しており、その振幅は~約0.5から~約1.5の範囲で、正確な周波数ピンの位置に近い。精度は低下している。稀であるが、非常に低い振幅の外生ピークが周波数ピン約2の付近で出現している。視覚的に、SNRが10倍改善されても、図12fの結果はFDMによる結果より質量分析専門家にとってより有益であるように思われる。

10

【0147】

SNRが10と、非常に劣る場合、FDMは図12gにおいて、周波数範囲全体にわたり、広い振幅範囲を有する擬似ピークの広がりを予測しており、中には1を大きく超えるものもある。いくつかのケースでは2つの信号ピークが認められるかもしれないが、振幅はゼロ付近~約8の範囲、周波数の位置は0~約2の範囲である。本発明の方法による結果は図12hに示され、周波数ピン~約0.5と約1.5で振幅が~約1.2から~約2.2の2つのピークのみ示されている。

20

【0148】

図からわかるように、FDMでは、すべてのSNRについて多くの外生ピークが生成される。実際にFDMを使用するには、これらを信号ピークから区別しなければならないが、図12からわかるように、擬似ピークの振幅はSNRによって大きく異なり、振幅範囲も変化するため、区別のための工程はより困難となる。図12に示される結果は、本発明の方法がどれだけ、判定されたノイズを考慮して最確値 K を見つけることによって、後に信号ピークから区別する必要のある擬似ピークの問題を発生させないかを示している。

30

【0149】

本発明の方法はまた、例えば、核磁気共鳴(NMR)、赤外線分光法等の他の種類の分光分析から得たデータにも適用できる。NMRでは、電子パルスによる励起後に、原子核スピンの緩和が記録されるが、緩和信号とその周波数は、分子構造を含む、核の周囲構造に依存している。観察された分光分析上の周波数(「線」または「ピーク」とも呼ばれる)は、例えば隣接する核間の結合により影響を受け、その結果、周波数シフトおよび/または線分裂が起こる。観察される核のスピンは一般に、水素(1H)、 ^{13}C 、およびこれより一般的ではないが ^{15}N 、 ^{31}P 、 ^{19}F のものである。この方法の詳細とデータ評価の一般的な方法は、D. H. Williams and I. Fleming: "Spectroscopic methods in organic chemistry", 4th ed., London 1989(これにはUV、可視光、赤外線分光分析に関する章も含まれる)をはじめ、様々な文献に記載されている。

40

【0150】

前述のように、FT-MS等の質量分析においては、検出される周波数は通常、質量分析器内で周期的運動を起こすイオンの質量電荷比を表し、周波数の差は質量電荷比の差に対応するのに対し、NMRでは、周波数はスピン緩和周波数(すなわち、各種の、おそらく分裂した、励起状態と基底状態の核のスピンエネルギーの差)を表し、この差は各のスピン結合エネルギーと、エネルギーレベルに影響を与える核の周辺構造の、他の様々な効果を示す。

【0151】

50

NMR信号の周波数範囲は、ヘテロダイン後、質量分析で見られる範囲と比較して小さく、本発明の方法はそのようなデータからスペクトル高調波信号を分離し、直接、化学シフトや線広がり情報を提供するのに非常に適している。

【0152】

フーリエ変換とFDMと同様に、本発明の方法も、より高次、例えば二次元NMRへと拡張できる。最も単純な方法では、化学シフトと線広がり（すなわち、周波数と線幅）はスペクトルベースで判断してもよく、データは追加された次元に単純に「積み重ねられ」、好ましくは、データは複数の次元に直接渡され、これは例えば、合成開口レーダ（SAR）応用（Carrara et al. Spotlight Synthetic Aperture Radar, Boston 1995）や、従来の2-D FT-NMR応用（例えば、Peter Guentert, Volker Doetsch, Gerhard Wider and Kurt Wuethrich: "Processing of multi dimensional NMR data with the new software PROSA", Journal of Biomolecular NMR, 2 (1992) 619 - 629 参照）の場合と同様である。FDMを使ったより高次への拡張の例は、Vladimir A. Mandelshtam, Howard S. Taylor, and A. J. Shaka: "Application of the Filter Diagonalization Method to One- and Two-Dimensional NMR Spectra"; Journal of Magnetic Resonance 133, 304 - 312 (1998)、記事番号MN981476に記載されている。このような直接的多次元処理は、とりわけ、多次元での周波数のよりよい位置特定と別々のスペクトルからの抽出やそれらの間の補間の正確さという利点を有する。別の利点としては、信号対ノイズ比が改善される。

10

20

【0153】

従来の高速フーリエ変換法を用いた前処理を使って、本発明の方法による最適な処理のために二次元データのセクショニングを進めることができ、これは例えば一緒に処理すべき周波数と時間の三角形の選択に役立つ。これはまた、同一実験内でのその後のデータの取得、例えばデータに応じたイオン選択および/または質量分析のフラグメンテーション、または例えば2D-NMRスペクトル分析内での設定調整（パルスシーケンス）による再取得等の制御に使用してもよい。

30

【0154】

本発明の基本的方法とその他次元への拡張はいずれも、周波数（すなわち、質量、IRスペクトル線、化学シフト、レーダオブジェクト等）と強度の計測の改善に加えて、K特定周波数/強度データセットだけを、好ましくはKの決定中に使用される「シグマ」のようなノイズ/背景に関する集合的な情報と共に、保持することによって、記録されたデータ内の最適なデータ圧縮手段として使用できる。

【0155】

本発明の他の態様によれば、あるスペクトル分析方法が提供され、これは、スペクトル分析計を用いて、ある時間にわたり測定された周期的な信号とノイズの組み合わせを含む測定データを提供するステップと、測定データ内のノイズを表す数量を計測するステップと、測定データからK - 高調波成分信号のモデルデータセットを判定するステップであって、高調波成分信号とその数Kが、

40

Kの初期値を使って、測定データと、K - 高調波成分信号のデータセットを含むモデルデータとの最小化された負ではない差異数量 $R^{(K)}$ を計算し、 $R^{(K)}$ は、モデルデータ

【数 87】

c_n^*

が複素数集合 $a_0 \dots a_K$ を用いて測定データポイントにおいて方程式

【数 88】

$$a_0 c_n^* + a_1 c_{n+1}^* + \dots + a_K c_{n+K}^* = 0$$

を満たすという条件に基づいて計算されることと、

$R^{(K)}$ が、ノイズを表す量に基づくノイズ範囲内に入らない場合は、 $R^{(K)}$ がノイズ範囲内に入るまで、必要な回数だけ K の数値を変えて $R^{(K)}$ を再計算することに基づいて繰り返し判定されるステップと、

モデルデータセットからスペクトル分析情報を得るステップであって、スペクトル分析情報は、高調波成分信号の数の数量と、高調波成分信号の周波数の数量と、高調波成分信号の信号強度の数量のうちの1つまたは複数を含むステップと、を含む。

【0156】

スペクトル分析法は、質量分析法、NMR分光法、または赤外線分光法を含んでいてもよい。NMR分光法におけるモデルデータからのスペクトル情報はさらに、核に関する共鳴周波数、化学シフト、強度（存在量）の情報も含んでいてよい。赤外線分光法のモデルデータセットからのスペクトル情報はさらに、化学グループに関する吸収周波数と強度（存在量）の情報も含んでいてよい。

【0157】

本発明はさらに、分光計を用いてある時間にわたり測定された信号とノイズを含む測定データを、 K 個の高調波成分信号の合計とノイズ成分に分解するステップを含み、高調波成分信号とその数 K は、測定データと、測定データ中のノイズを表す判定された量から得られる。

【0158】

特許請求の範囲を含め、本明細書においては、文脈上他の解釈が必要な場合を除き、本明細書中の用語の単数形は複数形を含み、またその逆でもあると解釈する。

【0159】

本明細書の説明文と特許請求の範囲の全体を通じて、「～を含む (comprise, including)」、「～を有する (having)」、「～を包含する (contain)」という単語およびこれらの単語の変化形、例えば、comprising、comprises 等は、「～を含むがこれに限定されない」の意味であり、他の要素を排除することは意図されない（また、排除されない）。

【0160】

当然のことながら、本発明の上記の実施形態には、本発明の範囲内において、変更を加えることができる。本明細書において開示された各特徴は、特にことわりがない限り、同じ、同等の、または同様の目的を果たすために寄与する代替的特徴に置き換えてもよい。それゆえ、特にことわりがない限り、開示された各特徴は同等の、または同様の特徴の包括的集合の中の一例にすぎない。

【0161】

本明細書の中の個々のすべての例または例示を意味する文言（「例えば (for instance, such as, for example)」および同様の文言）は、単に本発明をよりよく説明しようとしたものであり、特にことわりがない限り、本発明の範囲に対する限定を示すものではない。明細書中のいかなる文言も、特許請求されていない要素が本発明の実施に不可欠であることを示すと解釈すべきではない。

【0162】

10

20

30

40

50

本明細書中に記載されたステップはすべて、特にことわりがない限り、または文脈上他の解釈が必要でない限り、どの順番でも、また同時に実行できる。

【 0 1 6 3 】

本明細書に記載の特徴はすべて、そのような特徴および / またはステップの少なくともいくつかは相互に排他的であるような組み合わせを除き、どのような組み合わせとしてもよい。特に、本発明の好ましい特徴は、本発明のすべての態様に適用可能であり、いずれの組み合わせで使用してもよい。同様に、本質的ではない組み合わせで説明された特徴は、別々に（組み合わせずに）使用してもよい。

【 図 1 】

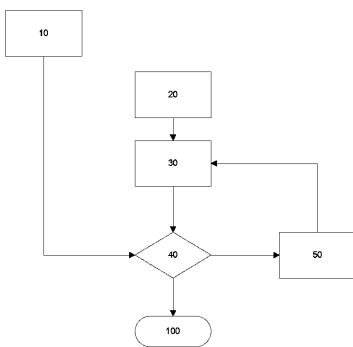


Fig. 1

【 図 2 a 】

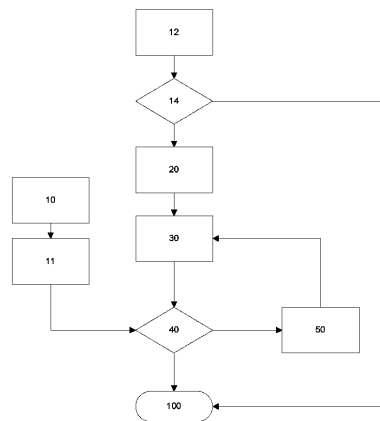


Fig. 2a

【 図 2 b 】

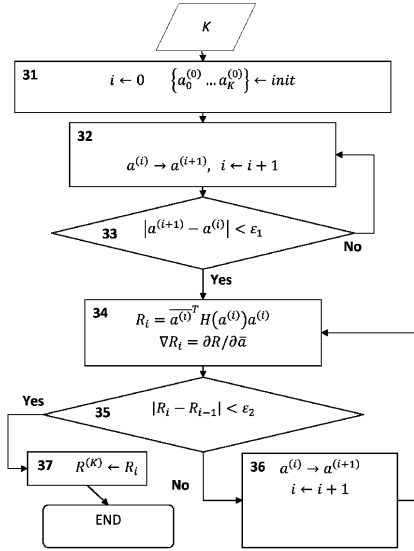


Fig. 2b

【 図 3 】

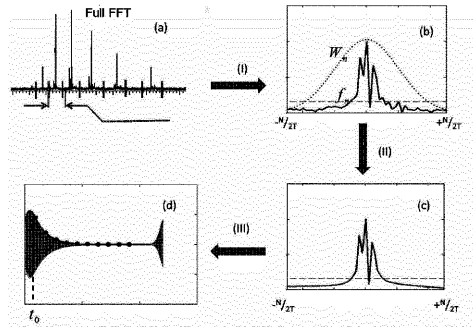


Fig. 3

【 図 4 a 】

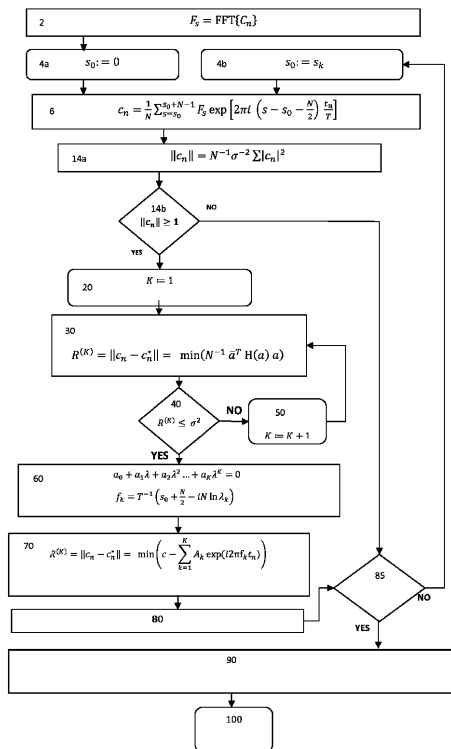


Fig. 4a

【 図 4 b 】

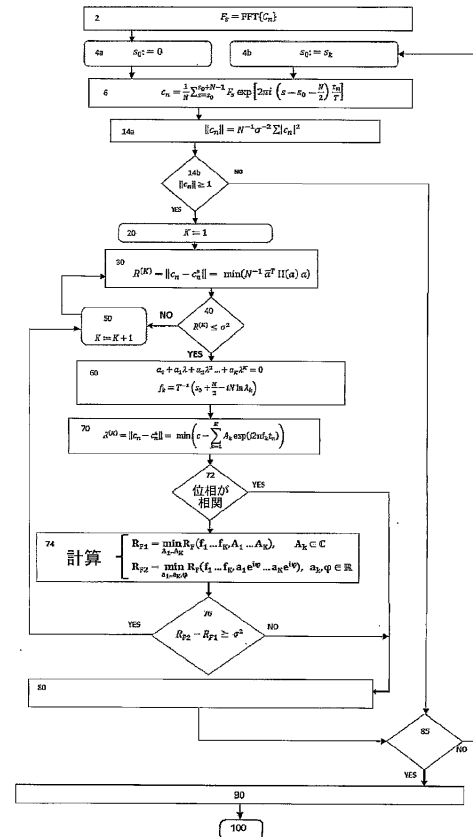
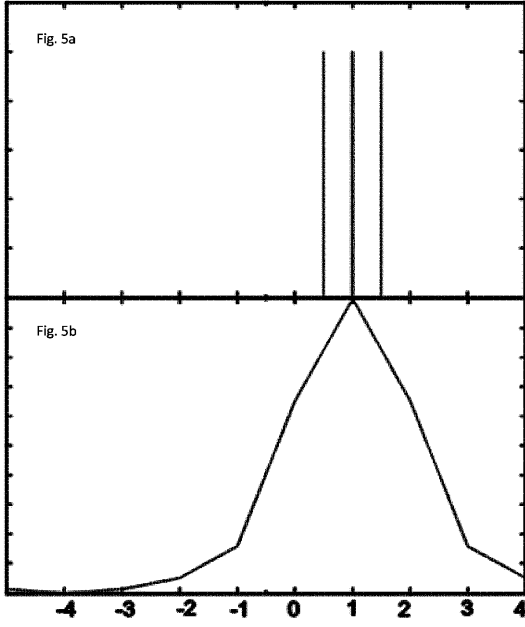
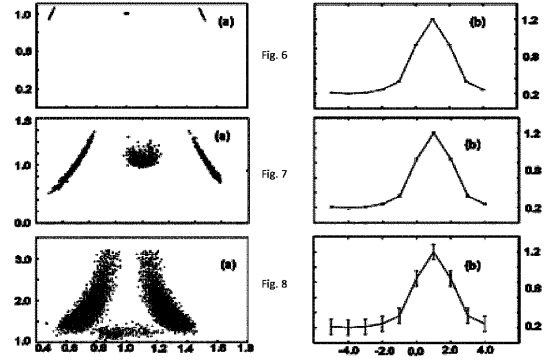


Fig. 4b

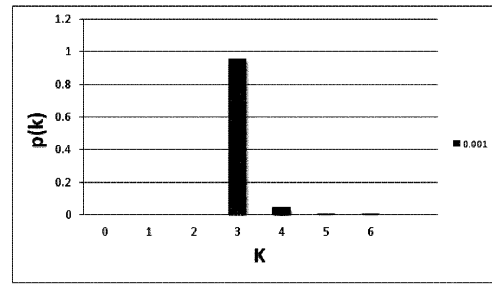
【 図 5 a - 5 b 】



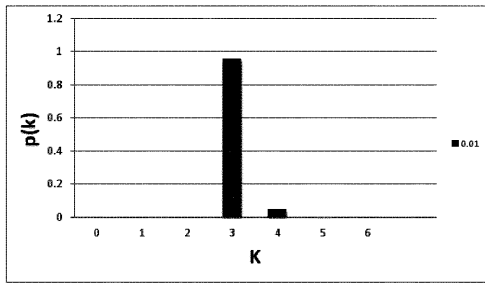
【 図 6 - 8 】



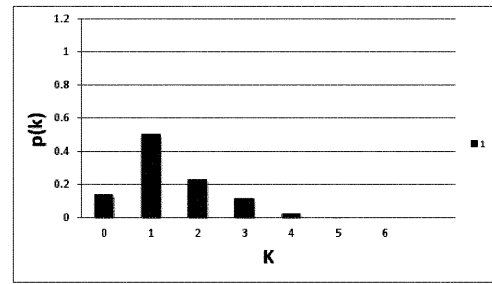
【 図 9 a 】



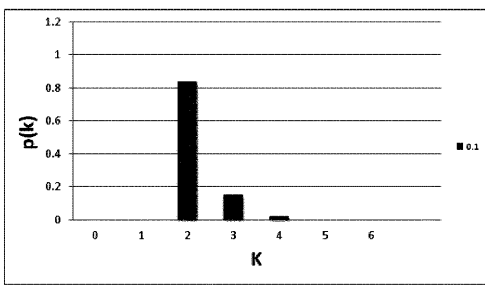
【 図 9 b 】



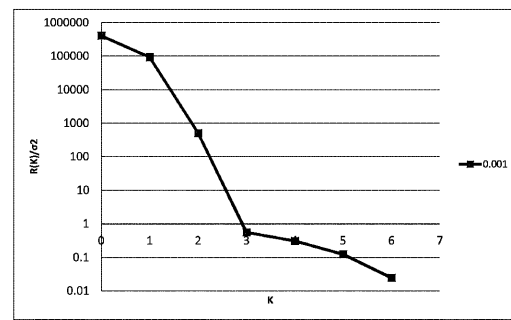
【 図 9 d 】



【 図 9 c 】



【 図 10 a 】



【 図 1 0 b 】

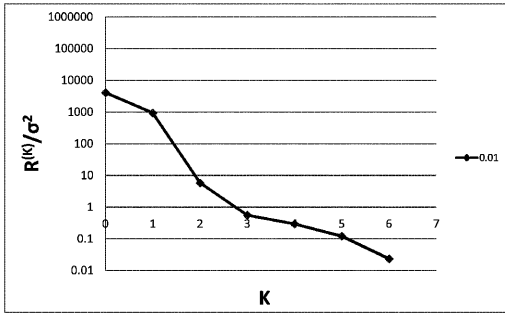


Fig. 10b

【 図 1 0 d 】

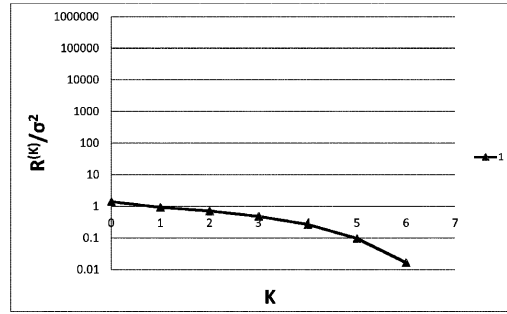


Fig. 10d

【 図 1 0 c 】

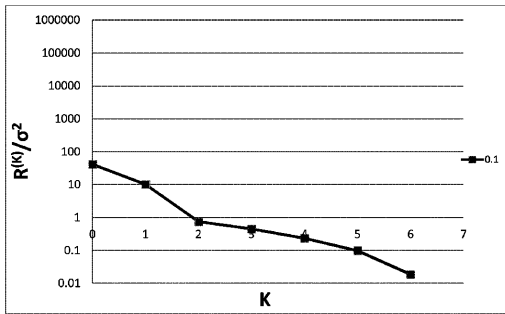


Fig. 10c

【 図 1 1 】

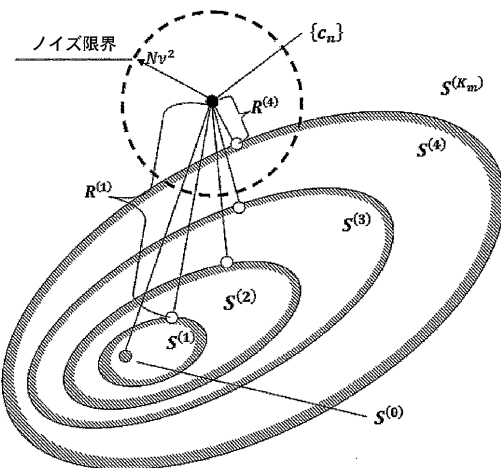
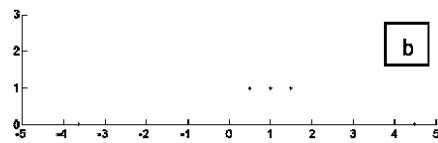
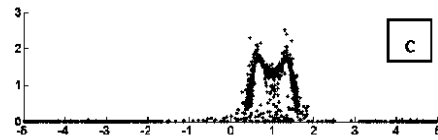


Fig. 11

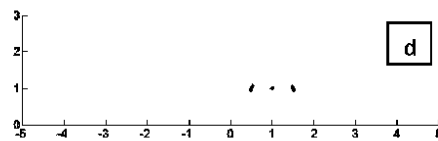
【 図 1 2 b 】



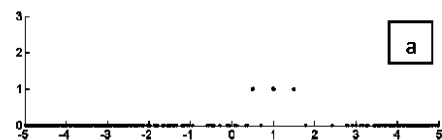
【 図 1 2 c 】



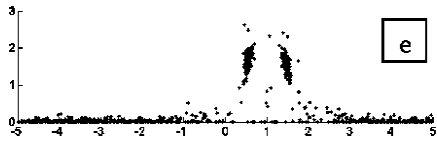
【 図 1 2 d 】



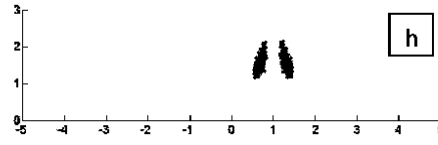
【 図 1 2 a 】



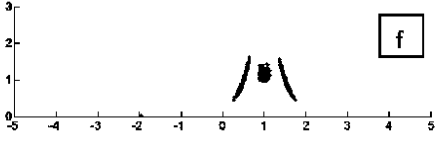
【 図 1 2 e 】



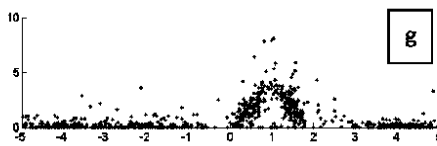
【 図 1 2 h 】



【 図 1 2 f 】



【 図 1 2 g 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/060166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. H01J49/00	G01N24/08	G01R33/46
ADD.		G06K9/00
		H01J49/38
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
H01J G01N G01R G06K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Dimitris G. Manolakis, Vinay K. Ingle, Stephen M. Kogon: "Statistical and Adaptive Signal Processing", 2005, Artech House Inc., Norwood, US, XP002685385, ISBN: 1-58053-610-7, pages 478-493, page 478 - page 481	1-24
X	Dimitris G. Manolakis, Vinay K. Ingle, Stephen M. Kogon: "Statistical and Adaptive Signal Processing", 2005, Artech House Inc., Norwood, US, XP002685386, ISBN: 1-58053-610-7, pages 449-462, paragraph [09.1] - paragraph [09.2] figures 9.1,9.4,9.5	1-24
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
		"&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 June 2013	26/06/2013	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cornelussen, Ronald	

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/060166

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Martin Burger ET AL: "A Survey on Level Set Methods for Inverse Problems and Optimal Design", UCLA Mathematics Department</p> <p>³21 June 2004 (2004-06-21), pages 1-68, XP055041321, Retrieved from the Internet: URL:ftp://ftp.math.ucla.edu/pub/camreport/ cam04-02.pdf [retrieved on 2012-10-17] page 37, line 9 - line 14 figure 9.20 -& ANONYMOUS: "Page Info -ftp://ftp.math.ucla.edu/pub/camreport/cam 04-02.pdf", Firefox</p> <p>³21 June 2004 (2004-06-21), XP002685388, Retrieved from the Internet: URL:ftp://ftp.math.ucla.edu/pub/camreport/ cam04-02.pdf [retrieved on 2012-10-17] [proof publication date of XP055041321]; the whole document</p>	1-24
A	<p>Anonymous: "sclean", STSDAS Help Pages</p> <p>²24 February 2011 (2011-02-24), XP002685387, Retrieved from the Internet: URL:http://stdas.stsci.edu/cgi-bin/gethel p.cgi?sclean [retrieved on 2012-10-16] the whole document</p>	1-24
A	<p>US 2008/270083 A1 (LANGE OLIVER [DE] ET AL) 30 October 2008 (2008-10-30) paragraph [0009] - paragraph [0010]</p>	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/060166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008270083	A1	30-10-2008	
		CA 2583734 A1	01-06-2006
		CN 101088096 A	12-12-2007
		EP 1817718 A2	15-08-2007
		EP 1950690 A1	30-07-2008
		GB 2422049 A	12-07-2006
		GB 2472951 A	23-02-2011
		JP 5153338 B2	27-02-2013
		JP 2008522161 A	26-06-2008
		JP 2012088332 A	10-05-2012
		US 2008270083 A1	30-10-2008
		WO 2006058198 A2	01-06-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(72)発明者 アイジコフ コンスタンチン

ドイツ 28199 ブレーメン ハンナ - クナス - シュトラーセ 11 サーモ フィッシャー
サイエンティフィック (ブレーメン) ゲーエムベーハー内

(72)発明者 グリンフェルト ディミトリー

ドイツ 28199 ブレーメン ハンナ - クナス - シュトラーセ 11 サーモ フィッシャー
サイエンティフィック (ブレーメン) ゲーエムベーハー内

Fターム(参考) 2G041 CA01 GA05 LA01