(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월27일
(11) 등록번호 10-1790534
(24) 등록일자 2017년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
H01J 49/00 (2006.01) *H01J 49/04* (2006.01)
H01J 49/06 (2006.01) *H01J 49/14* (2006.01)
H01J 49/40 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0045281
(22) 출원일자 2011년05월13일
심사청구일자 2016년03월18일
(65) 공개번호 10-2012-0127054
(43) 공개일자 2012년11월21일
(56) 선행기술조사문헌
JP10090226 A*
JP2007257851 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국표준과학연구원
대전 유성구 가정로 267(가정동, 한국표준과학연구원)
(72) 발명자
문정희
경기도 고양시 덕양구 백양로 8, 1705동 1503호 (화정동, 옥빛마을)
문대원
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 307동 1308호 (전민동, 엑스포아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 이양근

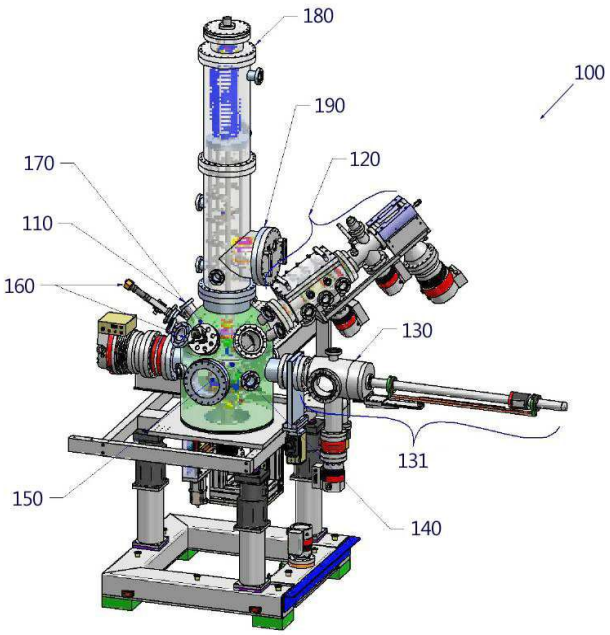
(54) 발명의 명칭 **초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템**

(57) 요 약

본 발명의 목적은 분석하고자 하는 대상의 분자량에 제한받지 않고 약물/대사체/지질/펩타이드와 같은 저분자량 분석이나 유전자/단백질과 같은 고분자량 분석이 모두 가능하도록 레이저빔 또는 이온빔을 동시에 사용하고, 또한 주사형 방법이 아닌 현미경 방법을 사용함으로써 측정 속도를 비약적으로 증대시키는, 초고속 멀티 모드 질량

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도13



분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템을 제공함에 있다.

본 발명의 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템은, 시료의 질량화학 분석을 수행하는 질량 현미경 시스템(100)에 있어서, 저분자량 시료 내지 고분자량 시료 모두에 대하여 분석이 가능하도록, 상기 시료 상에 레이저빔, 이온빔, 레이저빔 또는 이온빔 중 선택되는 어느 한 가지를 디포커스(defocus)된 상태로 주사하고, 상기 시료의 이미지를 촬영함과 동시에 레이저빔 또는 이온빔이 주사되었을 때 상기 시료에서 발생되는 이차이온을 비행시간 기반(TOF, time-of-flight)으로 위치를 측정하여 검출함으로써, 현미경 모드(microscope mode)로 상기 시료의 질량 이미징 분석을 수행하는 것을 특징으로 한다.

(72) 발명자

이태걸

대전광역시 유성구 대덕대로541번길 68, 103동 505호 (도룡동, 현대아파트)

윤소희

경기도 구리시 검배로72번길 63 (수택동)

김주황

대전광역시 유성구 대덕대로 549, 2동 205호 (도룡동, 공동관리아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2010K001119
부처명	교육과학기술부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	국가연구개발사업
연구과제명	멀티모드 질량화학현미경 분자진단시스템 개발
기 여 율	1/1
주관기관	한국표준과학연구원
연구기간	2010.07.01 ~ 2011.06.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

시료의 질량화학 분석을 수행하는 질량 현미경 시스템(100)에 있어서,

저분자량 시료 내지 고분자량 시료 모두에 대하여 분석이 가능하도록,

상기 시료 상에 레이저빔, 이온빔, 레이저빔 또는 이온빔 중 선택되는 어느 한 가지를 디포커스(defocus)된 상태로 주사하고, 상기 시료의 이미지를 촬영함과 동시에 레이저빔 또는 이온빔이 주사되었을 때 상기 시료에서 발생되는 이차이온을 비행시간 기반(TOF, time-of-flight)으로 위치를 측정하여 검출함으로써, 현미경 모드(microscope mode)로 상기 시료의 질량 이미징 분석을 수행하되,

상기 질량 현미경 시스템(100)은, 상기 시료에 주사된 레이저빔 또는 이온빔에 의해 발생되는 이차이온이 원활하게 검출되도록 수집하는 이온 광학부 조립체(ion optics assembly, 50)를 포함하여 이루어지며,

상기 이온 광학부 조립체(50)는

적어도 하나 이상의 추출기(extractor) 및 적어도 하나의 정전 렌즈(einzel lens)를 포함하여 이루어지는 이온 광학부(51),

관형으로 형성되어 상기 이온 광학부(51)와 동축 상에 배치되도록 상기 이온 광학부(51)의 후단에 구비되는 소스 조립체 지지대(source assembly support, 52),

판형으로 형성되어 상기 소스 조립체 지지대(52)와 동축 상에 배치되는 마운팅 플레이트(mounting plate, 53),

관형으로 형성되어 상기 마운팅 플레이트(53)의 중심부를 관통하여 상기 이온 광학부(51)와 동축 상에 배치되도록 구비되는 접지 전기장 차폐관(54),

상기 접지 전기장 차폐관(54)의 후단에 구비되어 상기 이온 광학부(51)에 의하여 수집되고 상기 접지 전기장 차폐관(54)을 통과해 비행해 온 이차이온을 안내하여 통과시키는 이온 게이트(ion gate, 55)

를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 고분자량 시료는

유전자, 단백질, 폴리머 중 선택되는 적어도 어느 한 가지 이상인 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 저분자량 시료는

약물, 대사체, 지질, 펩타이드 중 선택되는 적어도 어느 한 가지 이상인 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 질량 현미경 시스템(100)은

레이저빔을 주사할 경우 MALDI-TOF 방식을 사용하여 이차이온의 위치를 검출하는 것을 특징으로 하는 초고속 멀

티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 질량 현미경 시스템(100)은

이온빔을 주사할 경우 TOF-SIMS 방식을 사용하여 이차이온의 위치를 검출하는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 질량 현미경 시스템(100)은

상기 시료에서 발생되는 이차이온의 위치 측정을 위하여 지연선 검출기(delay-line detector)를 포함하는 시간 위치 동시 검출기를 사용하는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 질량 현미경 시스템(100)은

상기 시료에서 발생되는 이차이온의 위치 측정 시 선형(linear) 방식 및 리플렉트론(reflectron) 방식을 모두 사용하는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 질량 현미경 시스템(100)은

상기 시료로 레이저빔을 주사하는 레이저 입력부(LASER input, 110);

상기 시료로 이온빔을 주사하는 이온건 조립체(ion gun assembly, 120);

시료 도입부(131)를 통해 상기 시료가 도입되는 시료 도입 챔버(sample inlet chamber, 130);

상기 시료가 배치되는 샘플 플레이트(sample plate, 140);

상기 샘플 플레이트(140)의 위치를 조절하는 샘플 플레이트 조작부(sample plate manipulator, 150);

상기 시료의 이미지를 촬영하는 CCD 카메라(160);

상기 시료로 주사되는 레이저빔 또는 이온빔의 초점을 조절하는 소스 렌즈 조립체(source lens assembly, 170);

상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 측정하는 위치 측정 TOF 검출기;

를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 위치 측정 TOF 검출기는

상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 선형 방식으로 측정하는 선형 모드 위치 측정 TOF 검출기(linear mode position sensitive TOF detector, 180);

상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 리플렉트론 방식으로 측정하는 리플렉트론 모드 위치 측정 TOF 검출기(reflectron mode position sensitive TOF detector, 190);

를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 8항에 있어서, 상기 질량 현미경 시스템(100)은

상기 위치 측정 TOF 검출기가 상기 이온 광학부 조립체(50)를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 이온 광학부 조립체(50)는

상기 마운팅 플레이트(53)에 구비된 리플렉트론 지지대(56)에 의하여 지지되며, 상기 이온 게이트(55) 후측에 적어도 하나 이상의 이온 미러(ion mirror)가 적층 배치된 형태로 형성되는 리플렉트론(reflectron, 57)

을 더 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 이온 광학부(51)는

내부가 빈 관형 몸체로 형성되되, 일측이 원뿔 형태로 형성되어 이차이온이 통과하도록 원뿔의 꼭지점 위치에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되며, 상기 원뿔의 꼭지점 부분이 상기 시료에 근접 배치되는 외측 추출기(outer extractor, 511),

내부가 빈 관형 몸체로 형성되되, 일측이 반구 형태로 형성되어 이차이온이 통과하도록 반구의 중심 부분에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되며, 상기 외측 추출기(511)의 내측으로 일부가 삽입되어 상기 외측 추출기(511)와 동축 상에 배치되도록 구비되는 제1내측 추출기(1st inner extractor, 512),

이차이온이 통과하도록 중심부에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되는 기둥 형태로 형성되며, 상기 제1내측 추출기(512)와 동축 상에 배치되도록 구비되되, 상기 제1내측 추출기(512)와는 연결되고 상기 외측 추출기(511)와는 절연 스페이서(513)에 의하여 이격되게 형성되는 제2내측 추출기(2nd inner extractor, 514),

이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되는 판형으로 형성되며, 상기 제2내측 추출기(514) 후측 동축 상에 절연 스페이서(515)에 의하여 이격되게 구비되는 제1접지 전극(516),

이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되어 상기 제1접지 전극(516)의 후측 동축 상에 이격 구비되는 정전 렌즈(einzel lens, 517),

이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되는 판형으로 형성되며, 상기 정전 렌즈(517) 후측 동축 상에 이격 구비되는 제2접지 전극(518)

을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템에 관한 것이다.

[0002] 현재 비행시간(TOF, time-of-flight)을 기반으로 하는 질량 분석 방법을 이용하는 대부분의 질량 분석기(MALDI-TOF, TOF-SIMS)는 샘플 표면 분석 시에 주사형 모드(microprobe mode)를 사용하도록 되어 있다. 그런데, 다양한 분야의 기술들이 빠르게 발전하면서 질량 분석기에서 분석해야 할 대상의 제한이나, 분석 속도의 제한 등이 연구에 있어 걸림돌이 되고 있다. 즉, 현재 약물과 같은 저분자량 질량 분석부터 단백질과 같은 고분자량 질량 분석이 모두 가능하며, 동시에 기존의 질량 분석 장치보다 100배 이상 빠르게 측정이 가능한 질량 분석기의 필요성이 대두되고 있는 것이다.

[0003] 보다 상세히 설명하자면 다음과 같다. 현재 형광 레이블의 세기를 이용한 마이크로어레이 타입의 바이오칩 진단이나, 염색(H&E)이나 전자빔(Bio-SEM/TEM)을 이용하여 바이옵시(biopsy) 조직의 형상을 관찰하여 진단하는 것에서 탈피하여, 샘플을 있는 그대로 측정하여 객관적이고 정량적인 질환 진단 및 맞춤 의학 실현을 위한 디지털 분자진단 질량 분석 시스템이 필요한 실정이다. 특히 R&D 연구가 아닌 병원이나 건강검진 센터에서 사용하기 위해서는, 기존의 질량 분석 시스템보다 측정 속도가 최소한 100배 이상은 개선된(high-throughput) 질량 현미경 타입의 분자 진단 시스템이 필요하다는 요구가 당업자 사이에 꾸준히 있어 왔다.

[0004] 종래의 질량 분석기에서의 측정 속도만 문제가 되는 것이 아니라, 만성질환 및 종양성질환의 조기 진단과 맞춤 의학 실현을 위해서는 실질적으로 약물, 대사체, 지질, 단백질 중에 일부분만 측정이 가능한 것보다 모두 측정이 가능한 멀티모드 질량분석 플랫폼 기술이 필요하다는 점 역시 중요하게 지적되고 있다. 또한, 샘플의 크기 및 종류에 제한을 받지 않고 대면적 플레이트, 마이크로어레이 칩, 바이옵시 조직 등의 다양한 샘플들을 초고속으로 측정이 가능한 질량 화학 현미경 플랫폼 기술이 필요하다.

[0005] 즉 만성질환 및 종양성질환의 조기 진단과 개인별 맞춤 진단 및 치료를 위해서 질환과 관련된 약물, 대사체, 지질, 단백질 등의 핵심진단마커를 발굴하기 위하여 멀티 모드 초고속(high-throughput) 질량분석의 필요성이 증대하고 있는 실정이다.

배 경 기 술

[0006] 한국표준과학연구원에서는 현미경 모드(microscope mode)가 아닌 주사형 모드(microprobe mode, 공간분해능: 마이크론급, low-throughput)의 레이저 기반 MALDI-TOF 이미징 장비를 자체 제작하고(기 특허출원 및 등록), 클러스터 이온빔이 결합된 TOF-SIMS 이미징 장비(microprobe mode, 공간분해능: 100 nm, low-throughput)와 같이 사용하여 서울대 병원, 국립암센터, 동아의대, 세브란스병원, 서울삼성병원 등과 생체조직의 질량 이미징을 통한 질병 조기 진단 및 개인 맞춤 진단 가능성 여부를 연구하고 있다. 또한, 프로테오믹스이용기술개발 사업(21C 프론티어 연구개발사업)을 포함하여 매우 많은 국가 R&D 사업에서 외국회사의 다양한 질량분석 상용장비를 이용하여 대사체 (GC-MS), 유전체 및 단백질체 (MALDI-TOF) 관련 질환 마커를 탐색하고 발굴하여 신약개발 및 진단에 사용하려는 연구를 수행하고 있다. 이와 같이 한국표준과학연구원에서는 마이크론 수준의 공간분해능을 가지는 주사형(microprobe) 모드의 MALDI 이미징 장비(이하 선행기술 1)를 자체 제작하여서 다양한 생체시료의 질량 이미징에 적용하고 있지만, 상술한 바와 같이 측정 속도에 한계가 있다는 단점(low-throughput)이 있어서 병원이나 건강검진센터에 사용할 정도는 아닌, R&D 연구 단계라고 할 수 있다.

[0007] 또한, 독일 암연구소와 Munster 대학의 Arlinghaus 교수 그룹은 이온빔기반 TOF-SIMS 이미징 기술을 PNA-DNA microarray 이미징과, BNCT 치료법에 의한 암세포 제거 연구 등에 사용하고 있다. 더불어, 클러스터 이온빔기반 TOF-SIMS 이미징 기술을 이용하여, 한국표준과학연구원에서는 서울대 병원 (안과, 피부과), 세브란스, 삼성서울병원, 국립암센터 등에서 제공되는 인체 피부, 망막, 심장, 심혈관, 대장 조직 및 인체 샘플(serum, stool 등) 등을 연구하여서, 대사체 및 지질 수준에서의 질병 연구 및 진단, 개인별 화학요법(chemotherapy), 화학방사선요법(chemoradiation)의 차이 등을 연구하고 있다(이하 선행기술 2). 그러나 이러한 기술들 역시 여전히 주사형 모드에서 이미징 측정을 수행하는 바 측정 속도에 한계가 있다는 단점(low-throughput)이 있다.

[0008] 미국 Sequenom 회사는 2001년에 미국 국립 암 연구소와 공동으로 대규모의 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 연구를 수행하여 PNAS에 "High throughput development and characterization of a genome-

wide collection of gene-based SNP markers by chip-based MALDI-TOF" 이라는 논문(이하 선행기술 3)을 게재하였다. 선행기술 3에서는, 시쿼놈의 자동화된 분석 방법과 MassARRAY 장치를 사용하였으며, 94명의 사람들을 대상으로 9,000번 이상의 분석을 행함으로써 지금까지 알려지지 않은 3,148개의 SNP를 찾아내는데 성공하였다. 이 연구로 SNP 분석의 자동화가 가능하며, DNA 시료를 함께 처리함으로써 한 반응에서 수천 명의 SNP를 한번에 분석할 수 있는 가능성이 열렸다고 볼 수 있다.

[0009] 또한, 네덜란드 FOM 연구소의 Heeren 교수 그룹은, 새로운 형태의 현미경 모드의 MALDI 이미징 장치를 개발하여 마이크론 수준의 공간분해능 이미징 기술(이하 선행기술 4)을 확보하였다. 이 뿐만 아니라, 생체조직의 질량 이미징을 통한 투입된 신약 탐색(drug discovery), 질병 진단(disease diagnosis), 생체지표 탐색(biomarker discovery) 연구의 세계적인 추세에 따라, 미국 Applied Biosystems, Waters 및 독일 Bruker-Daltonics 등의 세계 유수 질량 분석기 회사들도, 2000년대 들어 잇달아 이미징 MALDI 질량분석기를 개발 출시하고 있다.

[0010] 하지만, 상술한 선행기술들에 의한 장치들이나, 이외에도 현재 세계 유수의 연구 그룹들(미국 Caprioli 등) 및 국내 연구 그룹(건국대)이 수행하고 있는 MALDI 이미징 연구 수준 및 상용화된 장비가 가지는 실제 공간분해능은 30-50 μm 정도에 머무르고 있거나, 측정 속도에의 한계를 극복하지 못하고 있는 상황이다. 이러한 공간분해능으로 얻을 수 있는 정보는, 이미징급이라기 보다는 조직으로부터의 직접 프로파일링(direct profiling) 수준에 머물고 있어 최소한 의미있는 이미징을 위해서는 마이크론 수준의 공간분해능 확보가 절실히 요구된다.

[0011] 도 1은 주사형 모드와 현미경 모드의 차이점을 설명하는 도면이다. 국내외적으로 상용 장비로서 분석 시장에 나와 있는 레이저기반 MALDI-TOF나 이온빔 기반 TOF-SIMS 모두, 질량화학 이미징이나 질량 스펙트럼을 얻기 위해서는, 주사형 모드로 샘플 표면을 pixel-by-pixel(e.x., 256x256)로 스캔하면서 데이터를 얻는다(도 1 참조). 이에 따라, 병원이나 건강검진용 의료진단시스템으로 사용하기에는 측정 속도(1 sample/sec for MALDI-TOF, 0.01 sample/sec for TOF-SIMS)가 매우 느려서 R&D 연구에 사용되는 정도로 그 활용 범위가 제한되고 있다. 상술한 선행기술 4에서는 마이크론 수준의 공간분해능 이미징 기술을 확보하였으며 측정 속도를 높이기 위하여 여러 기술들을 도입하고 있으나, 도 1에 보이는 바와 같이 position sensitive detector (x, y) & mass gating (Δt)을 사용하여 질량 범위를 선택해야 하는 제한점이 있어서 미지 시료의 질량분석을 수행할 수 없다는 문제점을 여전히 극복하지 못하고 있다.

[0012] 더불어, 현재 상술한 선행기술들에 의하면 하나의 의료진단기기로 저분자량에서 고분자량까지의 넓은 질량범위의 분자들을 측정할 수가 없다는 문제가 있다. MALDI를 일으키는 매트릭스 간섭(interference) 때문에 약물이나 대사체 등의 저분자량 분자의 측정이 힘들어서, 레이저기반 MALDI-TOF는 주로 유전자나 단백질 등의 고분자량 분자의 측정에 사용되고 있고, 고분자량 분자의 감도가 낮은 이온빔기반 TOF-SIMS으로는 주로 약물, 대사체, 등의 저분자량 분자의 측정에 사용되고 있다. 따라서 분자량에 따라 측정 장비를 바꾸어야만 하여, 측정 작업을 불편하게 할 뿐만 아니라 장비 구입 비용 또한 상승하게 되는 등의 문제가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 따라서, 본 발명은 상기한 바와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 본 발명의 목적은 분석하고자 하는 대상의 분자량에 제한받지 않고 유전자/단백질과 같은 고분자량 분석이나 약물/대사체/지질/펩타이드와 같은 저분자량 분석이 모두 가능하도록 레이저빔 또는 이온빔을 동시에 사용하고, 또한 주사형 방법이 아닌 현미경 방법을 사용함으로써 측정 속도를 비약적으로 증대시키는, 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템을 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기한 바와 같은 목적을 달성하기 위한 본 발명의 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템은, 시료의 질량화학 분석을 수행하는 질량 현미경 시스템(100)에 있어서, 저분자량 시료 내지 고분자량 시료 모두에 대하여 분석이 가능하도록, 상기 시료 상에 레이저빔, 이온빔, 레이저빔 또는 이온빔 중 선택되는 어느 한 가지를 디포커스(defocus)된 상태로 주사하고, 상기 시료의 이미지를 촬영함과 동시에 레이저빔 또는 이온빔이 주사되었을 때 상기 시료에서 발생되는 이차이온을 비행시간 기반(TOF, time-of-flight)으로 위

치를 측정하여 검출함으로써, 현미경 모드(microscope mode)로 상기 시료의 질량 이미징 분석을 수행하는 것을 특징으로 한다.

[0015] 이 때, 상기 고분자량 시료는 유전자, 단백질, 폴리머 중 선택되는 적어도 어느 한 가지 이상인 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 저분자량 시료는 약물, 대사체, 지질, 펩타이드 중 선택되는 적어도 어느 한 가지 이상인 것을 특징으로 한다.

[0016] 또한, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 레이저빔을 주사할 경우 MALDI-TOF 방식을 사용하여 이차이온의 위치를 검출하는 것을 특징으로 한다. 또는, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 이온빔을 주사할 경우 TOF-SIMS 방식을 사용하여 이차이온의 위치를 검출하는 것을 특징으로 한다.

[0017] 또한, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료에서 발생되는 이차이온의 위치 측정을 위하여 지연선 검출기(delay-line detector)를 포함하는 시간 위치 동시 검출기를 사용하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 또한, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료에서 발생되는 이차이온의 위치 측정 시 선형(linear) 방식 및 리플렉트론(reflectron) 방식을 모두 사용하는 것을 특징으로 한다.

[0019] 또한, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료로 레이저빔을 주사하는 레이저 입력부(LASER input, 110); 상기 시료로 이온빔을 주사하는 이온건 조립체(ion gun assembly, 120); 시료 도입부(131)를 통해 상기 시료가 도입되는 시료 도입 챔버(sample inlet chamber, 130); 상기 시료가 배치되는 샘플 플레이트(sample plate, 140); 상기 샘플 플레이트(140)의 위치를 조절하는 샘플 플레이트 조작부(sample plate manipulator, 150); 상기 시료의 이미지를 촬영하는 CCD 카메라(160); 상기 시료로 주사되는 레이저빔 또는 이온빔의 초점을 조절하는 소스 렌즈 조립체(source lens assembly, 170); 상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 측정하는 위치 측정 TOF 검출기; 를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다. 이 때, 상기 위치 측정 TOF 검출기는 상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 선형 방식으로 측정하는 선형 모드 위치 측정 TOF 검출기(linear mode position sensitive TOF detector, 180); 상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 리플렉트론 방식으로 측정하는 리플렉트론 모드 위치 측정 TOF 검출기(reflectron mode position sensitive TOF detector, 190); 를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다.

[0020] 또한, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료에 주사된 레이저빔 또는 이온빔에 의해 발생되는 이차이온이 원활하게 검출되도록 수집하는 이온 광학부 조립체(ion optics assembly, 50), 를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다. 이 때, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 위치 측정 TOF 검출기가 상기 이온 광학부 조립체(50)를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다.

[0021] 또한 이 때, 상기 이온 광학부 조립체(50)는 적어도 하나 이상의 추출기(extractor) 및 적어도 하나의 정전 렌즈(einzel lens)를 포함하여 이루어지는 이온 광학부(51), 관형으로 형성되어 상기 이온 광학부(51)와 동축 상에 배치되도록 상기 이온 광학부(51)의 후단에 구비되는 소스 조립체 지지대(source assembly support, 52), 판형으로 형성되어 상기 소스 조립체 지지대(52)와 동축 상에 배치되는 마운팅 플레이트(mounting plate, 53), 관형으로 형성되어 상기 마운팅 플레이트(53)의 중심부를 관통하여 상기 이온 광학부(51)와 동축 상에 배치되도록 구비되는 접지 전기장 차폐관(54), 상기 접지 전기장 차폐관(54)의 후단에 구비되어 상기 이온 광학부(51)에 의하여 수집되고 상기 접지 전기장 차폐관(54)을 통과해 비행해 온 이차이온을 안내하여 통과시키는 이온 게이트(ion gate, 55)를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다. 이 때, 상기 이온 광학부 조립체(50)는 상기 마운팅 플레이트(53)에 구비된 리플렉트론 지지대(56)에 의하여 지지되며, 상기 이온 게이트(55) 후측에 적어도 하나 이상의 이온 미러(ion mirror)가 적층 배치된 형태로 형성되는 리플렉트론(reflectron, 57)을 더 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다.

[0022] 또한, 상기 이온 광학부(51)는 내부가 빈 관형 몸체로 형성되되, 일측이 원뿔 형태로 형성되어 이차이온이 통과하도록 원뿔의 꼭지점 위치에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되며, 상기 원뿔의 꼭지점 부분이 상기 시료에 근접 배치되는 외측 추출기(outer extractor, 511),내부가 빈 관형 몸체로 형성되되, 일측이 반구 형태로 형성되어 이차이온이 통과하도록 반구의 중심 부분에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되며, 상기 외측 추출기(511)의 내측으로 일부가 삽입되어 상기 외측 추출기(511)와 동축 상에 배치되도록 구비되는 제1내측 추출기(1st inner extractor, 512), 이차이온이 통과하도록 중심부에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되는 기둥 형태로 형성되며, 상기 제1내측 추출기(512)와 동축 상에 배치되도록 구비되되, 상기 제1내측 추출기(512)와는 연결되고 상기 외측 추출기(511)와는 절연 스페이서(513)에 의하여 이격되게 형성되는 제2내측 추출기(2nd inner extractor, 514), 이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되는 판형으로 형성되며, 상기 제2내측 추출기

(514) 후측 동축 상에 절연 스페이서(515)에 의하여 이격되게 구비되는 제1접지 전극(516), 이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되어 상기 제1접지 전극(516)의 후측 동축 상에 이격 구비되는 정전 렌즈(einzel lens, 517), 이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되는 판형으로 형성되며, 상기 정전 렌즈(517) 후측 동축 상에 이격 구비되는 제2접지 전극(518)을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0023] 샘플 표면 분석 시에 주사형(microprobe) 모드를 사용하던 종래의 장치와 비교하였을 때, 본 발명에서는 TOF 기반에서 현미경(microscope) 모드 측정이 가능하도록 함으로써, 종래의 질량 분석 장치에 비하여 측정 속도가 비약적으로(100배 이상) 증가되는 큰 효과가 있다. 뿐만 아니라 본 발명에 의하면, 생체조직/바이오칩/마이크로어레이 등의 샘플에서 렌즈의 조건만을 변화시킴으로써 표면에 존재하는 약물/대사체/지질 등과 같은 저분자량부터 유전자/단백질 등과 같은 고분자량의 질량분석이 가능하다는 큰 효과가 있다.

[0024] 더불어 다음과 같은 효과 또한 예상할 수 있다. 앞으로 개인별, 질병 종류별, 다양한 종류의 진단 키트별로 멀티모드의 통합진단시스템 개발을 통한 질병 진단의 객관성, 정량성, 정확성을 높일 수 있는 의료진단기기의 요구가 증대할 것이며, 또한 BT-NT-IT 기술의 융복합으로 전에는 불가능했던 측정기술이 개발되고 이를 바탕으로 초고속 멀티모드 분자진단이 가능할 것이다. 따라서 형광 염색이나 Bio-SEM/TEM을 이용한 biopsy 조직의 구조나 형상 연구에서, 다양한 원자 및 분자들의 기능과 연관된 통합 질량 이미징 측정으로의 변화가 가능함으로써, 구조 변화와 기능 변화를 동시에 연결시킬 수 있는 진단툴이 생기게 될 것이다. 특히 이러한 질량 분석 장치 관련 기술에 있어서 국내외 기술 간 격차가 그리 크지 않은 실정이다.

[0025] 이 때 본 발명의 장치를 활용함으로써, 질환의 조기 진단 및 맞춤의학 실현뿐만 아니라, 신약 스크린 비용 절감, 대사체, 지질, 단백질 등의 질환과 밀접한 연관이 있는 바이오마커 발굴 가능성을 획기적으로 높일 수 있는 효과가 있으며, 또한 이에 따라 새로운 신약 발굴도 훨씬 원활하게 이루어질 수 있게 해 주는 큰 효과가 있는 것이다. 즉 본 발명의 장치는, 새로운 임상진단 환경 및 정보의 제공, 그리고 의료진단 산업의 창출 증대, 삶의 질 상승, 더불어 국가경쟁력 증대 등까지, 매우 다양한 면에 있어 큰 효과를 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 주사형 모드(microprobe mode)와 현미경 모드(microscope mode)의 차이점.

도 2는 기존의 진단 방법과 질량화학분석 기반 진단 방법의 차이점.

도 3은 MALDI-TOF와 TOF-SIMS를 이용한 분자 진단 측정 설명.

도 4는 본 발명의 질량 분석 장치(현미경 모드)와 기존의 질량 분석 장치(주사형 모드)의 차이점.

도 5는 본 발명의 멀티모드(MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 기본 원리 및 특성 설명.

도 6은 본 발명의 멀티모드(MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 이온 광학부(ion optics)의 단면도.

도 7은 본 발명의 멀티모드(MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 이온 광학부(ion optics)의 사시도 및 각부 설명.

도 8은 이차이온들의 linear mode-MALDI에서의 전압 조건 및 SIMION 계산 결과.

도 9는 이차이온들의 reflectron mode-MALDI에서의 전압 조건 및 SIMION 계산 결과.

도 10은 이차이온들의 reflectron mode-SIMS에서의 전압 조건 및 SIMION 계산 결과.

도 11은 본 발명의 멀티모드 (MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의, 이온 광학부(ion optics)와 리플렉트론(reflectron)이 결합된, 이온 광학부(ion optics) 조립체의 사시도 및 각부 설명.

도 12는 본 발명의 멀티모드 (MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 이온 광학부(ion optics) 조립체의 실제 제작된 실시예 사진.

도 13은 본 발명의 멀티모드 (MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하, 상기한 바와 같은 구성을 가지는 본 발명에 의한 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템을 첨부된 도면을 참고하여 상세하게 설명한다.

[0028] 도 2는 기존의 진단 방법과 질량화학분석 기반 진단 방법의 차이점을 간략히 설명하고 있다. 도 2에 도시된 바와 같이, 기존의 의료 영상으로 활용되고 있는 염색 현미경의 경우 단순한 형상 정보를 알아내는데 그치고 있어, 객관적이고 정량적인 정보의 습득이 어렵고, 따라서 진단이 관찰자의 주관적인 판단에 크게 좌우되는 경향이 있었다. 본 발명에서 다루는 질량 현미경은, 생체시료(혈액, 생검 암조직 등)에 포함되어 있는 여러 분자의 질량, 농도, 분포를 측정하여 우리 몸의 질병 정보를 객관적/정량적으로 알아내고, 이를 바탕으로 임상의가 질병을 진단할 수 있도록 하기 위한 것이다. 이는 기존의 형상 정보에만 의존하지 않고 분자의 질량을 통한 화학정보를 바탕으로 하기 때문에 고감도/조기진단/고신뢰도/약물치료모니터링/약물치료예측 등에 유용하게 사용될 수 있다. 특히, 암 진단/조직검사의 3대 숙제인 조기진단/스크린, 정확한 고신뢰도 암조직검사, 약물치료효과 예측에 큰 기여를 할 것이라고 예상된다.

[0029] 도 3은 MALDI-TOF와 TOF-SIMS를 이용한 분자 진단 측정 방법을 간략히 설명하는 도면이다. 도 3에서 보이고 있는 바와 같이, 어떤 하나의 샘플에 대하여 레이저 빔을 사용하면 지질, 유전자, 단백질을 이용한 고분자량 분자 진단 측정이 가능하고 (MALDI-TOF), 동일 샘플에 대하여 가속 이온빔을 사용하면 약물, 대사체, 펩타이드를 이용한 저분자량 분자 진단 측정이 가능하기 때문에 (TOF-SIMS), SIMS와 MALDI 융합함으로써 멀티모드 의료 진단 기기를 개발할 수 있음을 알 수 있다.

[0030] 도 4는 본 발명의 질량 분석 장치(현미경 모드)와 기존의 질량 분석 장치(주사형 모드)의 차이점을 설명하는 도면이다. 상술한 바와 같이 이러한 MALDI/SIMS 융합 멀티모드 의료 진단 기기를 개발하기 위하여 가장 극복해야 하는 문제는 다음과 같은 것이다. 현재 MALDI 방식과 SIMS 방식을 단순 융합할 경우, 분석 시간이 매우 길어서 (low throughput) 임상 의료 기기로 사용하기 힘든 문제가 있는데, 이러한 문제의 근본적인 이유는 종래의 MALDI나 SIMS에서는 집중된(focused) 레이저빔이나 가속이온빔을 가지고 바이오시료의 표면을 스캔하는, 즉 주사형 모드(microprobe mode)를 사용하기 때문이다. 본 발명에서는 이러한 근본적인 문제를 해결하기 위하여 스캔하는 방식이 아닌 카메라로 찍는 방식, 즉 현미경 모드(microscope mode)를 도입함으로써 분석 시간을 종래보다 감소시키는(high throughput) 효과를 얻고자 한다.

[0031] 도 5는 본 발명의 멀티모드(MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 기본 원리 및 특성을 설명한 것이다. 본 발명의 질량 현미경 시스템은, 이온 신호의 위치(x, y)와 비행 시간(t)을 동시에 측정이 가능한 (x, y, t) 검출을 위한 위치 측정 TOF 검출기(position sensitive TOF detector)로서 지연선 검출기(delay-line detector)를 사용하고, A/D 컨버터(converter) 기반 데이터 처리 기술을 이용하여 리플렉트론(reflectron)을 사용하는 비행 시간(time-of-flight, TOF) 기반의 질량화학 현미경이다.

[0032] 여기에서 TOF 질량 분석법에 대하여 간략히 설명하면 다음과 같다. MALDI-TOF(Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time Of Flight) mass spectrometry는 시료에 UV를 흡수하는 매트릭스를 첨가하여 결정화시킨 후 레이저를 조사하여 이온화시켜 생성된 이온들의 m/z 에 따른 비행 시간의 차이로 질량을 분석하는 분석법으로서, GPC/SEC 와는 다르게 고분자의 절대 질량을 측정할 수 있어 단백질 등의 생체 고분자 및 합성 고분자, 첨가제 등의 분석에 아주 유용하게 사용될 수 있는 분석법이다. TOF 질량 분석법은 크게 선형(linear) 방식과 리플렉트론(reflectron) 방식으로 나눌 수 있는데, 선형 방식은 생성된 모든 이온들이 직선의 비행관을 통과하게 하는 것이고, 리플렉트론 방식은 비행관 끝에 이온 거울을 부착하여 한정된 범위 내의 분해능을 증가시키는 방식이다.

[0033] 이 때, 본 발명의 질량 현미경 시스템에서는, 종래의 MALDI 등에서 사용되는 주사형 모드(microprobe mode)가 아닌 현미경 모드(microscope mode)를 도입한 비행 시간 측정 타입의 질량 측정 방식을 채택함으로써, 레이저를 사용하여 샘플에서 나오는 이온들이나(MALDI-TOF) 이온빔을 사용하여 샘플에서 나오는 이온들(TOF-SIMS) 모두의 질량 및 분포 측정이 가능하게 한다. 특히 FOV(Field-of-View)를 최대 0.5 x 0.5 mm 정도까지 가능하도록 레이저빔/이온빔을 디포커스(defocus)하여서 샘플에 조사 및 측정할 수 있도록 하여, 생체 조직의 경우 샘플 스테이지를 움직이지 않고도 측정이 가능하고, 대면적 마이크로 어레이(microarray)나 미세 유체 공학적 샘플 플레이트(microfluidics-interfaced sample plate)는 샘플 스테이지의 정밀한 조절을 통해 기존의 상용 장비 측정 속

도(1 sample/sec for MALDI-TOF, 0.01 sample/sec for TOF-SIMS)보다 최소 100배 이상의 속도로 초고속(high-throughput) 측정이 가능하다. 본 발명에서는 또한, 선형(linear) 모드/리플렉트론(reflectron) 모드 둘 다에서 지연선 검출기(delay-line detector, DLD)와 같은 시간 위치 동시 검출기를 사용함으로써(이하의 실시예에서는 설명을 간략하게 하기 위하여 시간 위치 동시 검출기로서 지연선 검출기를 사용하는 것으로 정하고 이를 따라 서술하였으나, 물론 본 발명에서 이차이온의 시간 및 위치를 동시에 검출할 수 있는 장치라면 DLD가 아닌 다른 장치를 사용하여도 무방하다.) 초고속 질량 분석 및 질량 분포 이미지 측정이 가능하며, 특정한 질량(m/z)의 식별(identification)을 위해서 리플렉트론 모드와 PSD(post-source decay)를 이용한 MS/MS 측정이 가능하도록 한다.

[0034] 이하에서 본 발명의 질량 현미경 시스템의 구체적인 구조에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[0035] 도 6은 본 발명의 멀티모드(MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 이온 광학부(ion optics)의 단면도이며, 도 7은 본 발명의 멀티모드(MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 이온 광학부(ion optics)의 사시도이다. 상술한 바와 같이 디포커스(defocus)된 레이저빔 또는 이온빔에 의해서 샘플에서 발생하는 이차이온들이 지연선 검출기(delay-line detector)에 확대되어 잘 모일 수 있게 하기 위해서는, 이온 광학부(ion optics: 추출기(extractor), 정전 렌즈(einzel lens) 등으로 이루어짐)의 적절한 설계 및 제작이 이루어져야 한다.

[0036] 상기 이온 광학부(51)는 시료가 놓여지는 샘플 플레이트에 근접하게 배치되어, 시료에 레이저빔 또는 이온빔이 주사되어 발생되는 이차이온이 검출기로 잘 확대되어 모일 수 있도록 하는 역할을 한다. 상기 이온 광학부(51)는 상술한 바와 같이 적어도 하나 이상의 추출기(extractor) 및 적어도 하나의 정전 렌즈(einzel lens)를 포함하여 이루어질 수 있는데, 본 발명에서는 최적의 전압 조건을 찾기 위한 이온 궤적(trajectory) 계산법인 SIMION을 이용한 설계를 하였으며, 도 6은 이러한 SIMION 시뮬레이션에 사용한 샘플 플레이트(sample plate)/추출기(extractor)/정전 렌즈(einzel lens) 등의 구체적인 구조 및 치수(dimension)의 일실시예를 보여주고 있다. 좀더 구체적으로 설명하자면, 본 발명에서 설계 시, 이차이온의 다양한 초기조건(initial displacement 11 조건 (-0.25, -0.2,…, 0.25 mm), molecular weight m/z=1000, initial kinetic energy 5 조건 (1, 2, 3, 4, 5 eV), initial angle 7 조건 (-9, -6, -3,…, 9°), 총 385 ions)을 이용하여, linear mode-MALDI (도 8 참조), reflectron mode-MALDI (도 9 참조), reflectron mode-SIMS (도 10 참조)에서의 전압 조건에 따른 SIMION 계산 결과를 얻었는데, 샘플에서 나오는 이차이온들이 각 위치에 따라서 지연선 검출기에 적당한 배율(각 34.4배, 40배, 42배)로 잘 초점이 맞추어지는 조건을 찾을 수 있었으며, 이를 바탕으로 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같은 이온 광학부를 설계하였다.

[0037] 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, 상기 이온 광학부(51)는 외측 추출기(outer extractor, 511), 제1내측 추출기(1st inner extractor, 512), 절연 스페이서(513), 제2내측 추출기(2nd inner extractor, 514), 절연 스페이서(515), 제1접지 전극(516), 정전 렌즈(einzel lens, 517), 제2접지 전극(518)을 포함하여 이루어질 수 있다. 각부에 대하여 간략히 설명하면 다음과 같다.

[0038] 상기 외측 추출기(511)는 내부가 빈 관형 몸체로 형성되되, 일측이 원뿔 형태로 형성되어 이차이온이 통과하도록 원뿔의 꼭지점 위치에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되며, 상기 원뿔의 꼭지점 부분이 상기 시료에 근접 배치된다.

[0039] 상기 제1내측 추출기(512)는 내부가 빈 관형 몸체로 형성되되, 일측이 반구 형태로 형성되어 이차이온이 통과하도록 반구의 중심 부분에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되며, 상기 외측 추출기(511)의 내측으로 일부가 삽입되어 상기 외측 추출기(511)와 동축 상에 배치되도록 구비된다.

[0040] 상기 제2내측 추출기(514)는 이차이온이 통과하도록 중심부에 축 방향으로 관통되는 통공이 형성되는 기둥 형태로 형성되며, 상기 제1내측 추출기(512)와 동축 상에 배치되도록 구비되되, 상기 제1내측 추출기(512)와는 연결되고 상기 외측 추출기(511)와는 절연 스페이서(513)에 의하여 이격되게 형성된다.

[0041] 상기 제1접지 전극(516)은 이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되는 판형으로 형성되며, 상기 제2내측 추출기(514) 후측 동축 상에 절연 스페이서(515)에 의하여 이격되게 구비된다.

[0042] 상기 정전 렌즈(517)는 이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되어 상기 제1접지 전극(516)의 후측 동축 상에 이격 구비된다.

[0043] 상기 제2접지 전극(518)은 이차이온이 통과하도록 중심에 통공이 형성되는 판형으로 형성되며, 상기 정전 렌즈

(517) 후측 동축 상에 이격 구비된다.

[0044] 즉 상기 이온 광학부(51)는 시료 측으로부터 보았을 때 상기 외측 추출기(511) - 상기 제1내측 추출기(512) - 상기 절연 스페이서(513) - 상기 제2내측 추출기(514) - 상기 절연 스페이서(515) - 상기 제1접지 전극(516) - 상기 정전 렌즈(517) - 상기 제2접지 전극(518) 순으로 순차적으로 배열된 형태로 이루어지게 된다.

[0045] 이러한 구조를 가지는 본 발명의 상기 이온 광학부(51)에서는 다음과 같은 특징들을 가진다. 첫째, 상기 외측 추출기(511) 및 상기 내측 추출기들(512)(514)의 전압을 조절함으로써 상의 배율을 조절할 수 있도록 한다. 둘째, 상기 접지 전극들(516)(518)은 상기 정전 렌즈(517)로 상의 초점을 맞추는데 사용된다. 셋째, 상기 내측 추출기들(512)(514)의 통공이 긴 관 형태로 형성됨으로써, 상기 통공 내로 이온이 통과할 때 전압을 올려주어 운동에너지를 높일 수 있게 된다. 넷째, 이온은 샘플 플레이트와 상기 외측 추출기(511) 사이 / 상기 외측 추출기(511)와 상기 제1내측 추출기(512) 사이, 상기 제2내측 추출기(514)와 상기 제1접지 전극(516) 사이에서 가속되게 된다.

[0046] 상술한 바와 같이 MALDI/SIMS 이차이온들의 전압에 따른 SIMION 이온 궤적(ion trajectory) 계산 결과를 바탕으로 하여 만들어진 이온 광학부(51)를 사용하여, 본 발명에서는 도 11에 도시된 바와 같이 본 발명의 질량 현미경 시스템, 즉 본 발명의 멀티모드 (MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경에서의 이온 검출을 수행하는 이온 광학부 조립체(50)를 구성하였다. 도 12는 본 발명의 멀티모드 (MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경의 이온 광학부(ion optics) 조립체의 실제 제작된 실시예 사진이다. 도 11을 참조하여 각부에 대하여 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

[0047] 본 발명의 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료에 주사된 레이저빔 또는 이온빔에 의해 발생되는 이차이온이 원활하게 검출되도록 수집하는 이온 광학부 조립체(ion optics assembly, 50); 를 포함하여 이루어진다. 이 때 상기 이온 광학부 조립체(50)는 적어도 하나 이상의 추출기(extractor) 및 적어도 하나의 정전 렌즈(einzel lens)를 포함하여 이루어지는 이온 광학부(51)를 포함하여 이루어지는데, 상기 이온 광학부(51)는 물론 도 6, 도 7 및 이와 관련된 설명 부분에서 설명된 기술내용에 따라 만들어지는 것이 가장 바람직하나, 물론 사용자의 목적이나 설계 의도 등에 따라 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 일부 변형 실시되어도 무방하다.

[0048] 상기 이온 광학부 조립체(50)는 상기 이온 광학부(51) 외에도, 관형으로 형성되어 상기 이온 광학부(51)와 동축 상에 배치되도록 상기 이온 광학부(51)의 후단에 구비되는 소스 조립체 지지대(source assembly support, 52), 판형으로 형성되어 상기 소스 조립체 지지대(52)와 동축 상에 배치되는 마운팅 플레이트(mounting plate, 53), 관형으로 형성되어 상기 마운팅 플레이트(53)의 중심부를 관통하여 상기 이온 광학부(51)와 동축 상에 배치되도록 구비되는 접지 전기장 차폐관(54), 상기 접지 전기장 차폐관(54)의 후단에 구비되어 상기 이온 광학부(51)에 의하여 수집되고 상기 접지 전기장 차폐관(54)을 통과해 비행해 온 이차이온을 안내하여 통과시키는 이온 게이트(ion gate, 55)를 포함하여 이루어질 수 있다.

[0049] 이 때, 단지 이렇게만 구성될 경우 상기 이온 광학부 조립체(50)는 선형 방식의 위치 측정만 가능하게 된다. 여기에, 상기 이온 광학부 조립체(50)가, 상기 마운팅 플레이트(53)에 구비된 리플렉트론 지지대(56)에 의하여 지지되며, 상기 이온 게이트(55) 후측에 적어도 하나 이상의 이온 미러(ion mirror)가 적층 배치된 형태로 형성되는 리플렉트론(reflectron, 57)을 더 포함하여 이루어지도록 함으로써, 상기 이온 광학부 조립체(50)는 선형 방식 뿐만 아니라 리플렉트론 방식으로도 이온의 위치 측정이 가능하게 된다.

[0050] 상기 이온 광학부 조립체(50)가 이와 같이 구성됨으로써 다음과 같은 특징들을 갖게 된다. 첫째, 상기 이온 광학부 조립체(50)는 모든 렌즈들의 평형도, 동심도 등을 잘 맞추기 위해 하나의 조립체(assembly)로 결합 구성되도록 설계되었다. 둘째, 상기 이온 광학부 조립체(50)는 상기 마운팅 플레이트(53)를 중심으로 소스 부분과 리플렉트론을 지지하는 부분으로 나뉨으로써 안정적인 구조를 이루게 된다. 셋째, 상기 리플렉트론 지지대(56)는 도시된 바와 같이 중간에 다수의 플레이트가 체결되도록 하는 것이 바람직한데, 이와 같이 구성됨으로써 최대한 뒤틀리지 않도록 안정적인 구조를 형성함과 동시에 측면으로 검출기를 설치할 수 있도록 할 수 있다. 넷째, 상기 접지 전기장 차폐관(54)에 의하여, 측면에 검출기가 설치되더라도 이 검출기로부터의 전기장을 차단하여 노이즈를 예방할 수 있다.

[0051] 도 13은 본 발명의 멀티모드 (MALDI/SIMS 융합) 질량화학 현미경, 즉 본 발명의 질량 현미경 시스템(100)을 도

시한 것이다.

[0052] 본 발명의 초고속 멀티 모드 질량 분석을 위한 비행시간 기반 질량 현미경 시스템의 주요 특징을 개념적으로 설명하자면, 본 발명의 질량 현미경 시스템은, 시료의 질량화학 분석을 수행하는 질량 현미경 시스템(100)에 있어서, 저분자량 시료 내지 고분자량 시료 모두에 대하여 분석이 가능하도록, 상기 시료 상에 레이저빔, 이온빔, 레이저빔 또는 이온빔 중 선택되는 어느 한 가지를 디포커스(defocus)된 상태로 주사하고, 상기 시료의 이미지를 촬영함과 동시에 레이저빔 또는 이온빔이 주사되었을 때 상기 시료에서 발생되는 이차이온을 비행시간 기반(TOF, time-of-flight)으로 위치를 측정하여 검출함으로써, 현미경 모드(microscope mode)로 상기 시료의 질량 이미징 분석을 수행하는 것을 특징으로 한다. 종래에는 주사형 모드(microprobe mode)를 사용하였기 때문에 측정 시간이 오래 걸리는 문제가 있었으나, 본 발명은 빔을 디포커스하여 주사하고 (주사형 모드에서 사용되는, 픽셀 바이 픽셀로 시료를 스캔하는 방식이 아닌) 촬영 방식을 사용하여 측정함으로써, 측정 시간을 종래에 비해 100배 이상 단축할 수 있는 비약적인 효과를 거둘 수 있다. 또한 본 발명에서는, 시료로 레이저빔만 주사되거나, 이온빔만 주사되거나, 또는 레이저빔 및 이온빔 모두가 주사되도록 하는데, 상술한 바와 같이 현미경 모드로서 이차이온을 비행시간 기반으로 위치 측정하는 방법을 적용함으로써, 유전자/단백질/폴리머 등과 같은 고분자량 시료로부터 약물/대사체/지질/펩타이드 등과 같은 저분자량 시료까지, 시료 대상의 분자량에 구애받지 않고 어떤 시료든 모든 질량 범위에서 측정이 가능하게 되어, 활용성이 훨씬 뛰어나게 되는 큰 효과 또한 얻을 수 있는 것이다. 더불어 본 발명의 질량 현미경 시스템(100)에서, 레이저빔을 주사할 경우 MALDI-TOF 방식을 사용하여 이차이온의 위치를 검출하도록 할 수 있으며, 또는 이온빔을 주사할 경우 TOF-SIMS 방식을 사용하여 이차이온의 위치를 검출하도록 할 수도 있는데, 이와 같이 두 방식을 융합함으로써 활용 범위가 확대되는 효과를 더욱 극대화할 수 있게 된다.

[0053] 상기 질량 현미경 시스템(100)의 구체적인 구조에 대하여 설명하자면 다음과 같다. 상기 질량 현미경 시스템(100)은, 상기 시료로 레이저빔을 주사하는 레이저 입력부(LASER input, 110); 상기 시료로 이온빔을 주사하는 이온건 조립체(ion gun assembly, 120); 시료 도입부(131)를 통해 상기 시료가 도입되는 시료 도입 챔버(sample inlet chamber, 130); 상기 시료가 배치되는 샘플 플레이트(sample plate, 140); 상기 샘플 플레이트(140)의 위치를 조절하는 샘플 플레이트 조작부(sample plate manipulator, 150); 상기 시료의 이미지를 촬영하는 CCD 카메라(160); 상기 시료로 주사되는 레이저빔 또는 이온빔의 초점을 조절하는 소스 렌즈 조립체(source lens assembly, 170); 상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 측정하는 위치 측정 TOF 검출기; 를 포함하여 이루어질 수 있다. 이 때, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료에서 발생되는 이차이온의 위치 측정을 위하여 지연선 검출기(delay-line detector)를 사용할 수 있다. 또한, 상기 샘플 플레이트 조작부(150)는 최대한 자유도를 높일 수 있도록 X, Y, Z, X-tilt, Y-tilt의 5축 조작이 가능하게 형성되는 것이 가장 바람직하다.

[0054] 더불어, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 위치 측정 TOF 검출기가 도 11, 도 12 및 그 관련 설명에서 설명된 상기 이온 광학부 조립체(50)를 포함하여 이루어지도록 하는 것이 바람직하다. 상기 이온 광학부 조립체(50)는 레이저빔 또는 이온빔이 조사된 시료로부터 발생된 이차이온을 효과적으로 모아서 검출기로 보낼 수 있도록 설계된 것인 바, 도 11 등에서 설명된 바와 같은 상기 이온 광학부 조립체(50)를 사용할 경우 보다 효과적인 측정이 가능하게 된다.

[0055] 또한, 상기 질량 현미경 시스템(100)은 상기 시료에서 발생되는 이차이온의 위치 측정 시 선형(linear) 방식 및 리플렉트론(reflectron) 방식을 모두 사용함으로써 보다 정확한 측정이 가능하도록 할 수 있다. 이와 같이 하기 위해 보다 구체적으로는, 상기 위치 측정 TOF 검출기는, 상기 이온 광학부 조립체(50)가 리플렉트론이 구비되도록 하고 또한 측면으로 검출기가 구비될 수 있도록 형성되는 바, 도시된 바와 같이 상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 선형 방식으로 측정하는 선형 모드 위치 측정 TOF 검출기(linear mode position sensitive TOF detector, 180); 상기 시료로부터 발생되는 이차 이온의 위치를 리플렉트론 방식으로 측정하는 리플렉트론 모드 위치 측정 TOF 검출기(reflectron mode position sensitive TOF detector, 190); 를 포함하여 이루어질 수 있다.

[0056] 본 발명은 상기한 실시예에 한정되지 아니하며, 적용범위가 다양함은 물론이고, 청구범위에서 청구하는 본 발명의 요지를 벗어남이 없이 당해 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 누구든지 다양한 변형 실시가 가능한 것은 물론이다.

부호의 설명

[0057] 100: (본 발명의) 질량 현미경 시스템

110: 레이저 입력부(LASER input)

120: 이온건 조립체(ion gun assembly)

130: 시료 도입 챔버(sample inlet chamber)

131: 시료 도입부

140: 샘플 플레이트(sample plate)

150: 샘플 플레이트 조작부(sample plate manipulator)

160: CCD 카메라

170: 소스 렌즈 조립체(source lens assembly)

180: 선형 모드 위치 측정 TOF 검출기(linear mode position sensitive TOF detector)

190: 리플렉트론 모드 위치 측정 TOF 검출기(reflectron mode position sensitive TOF detector)

50: 이온 광학부 조립체(ion optics assembly)

51: 이온 광학부

52: 소스 조립체 지지대(source assembly support)

53: 마운팅 플레이트(mounting plate)

54: 접지 전기장 차폐관

55: 이온 게이트(ion gate)

56: 리플렉트론 지지대

57: 리플렉트론(reflectron)

511: 외측 추출기(outer extractor)

512: 제1내측 추출기(1st inner extractor)

513: 절연 스페이서

514: 제2내측 추출기(2nd inner extractor)

515: 절연 스페이서

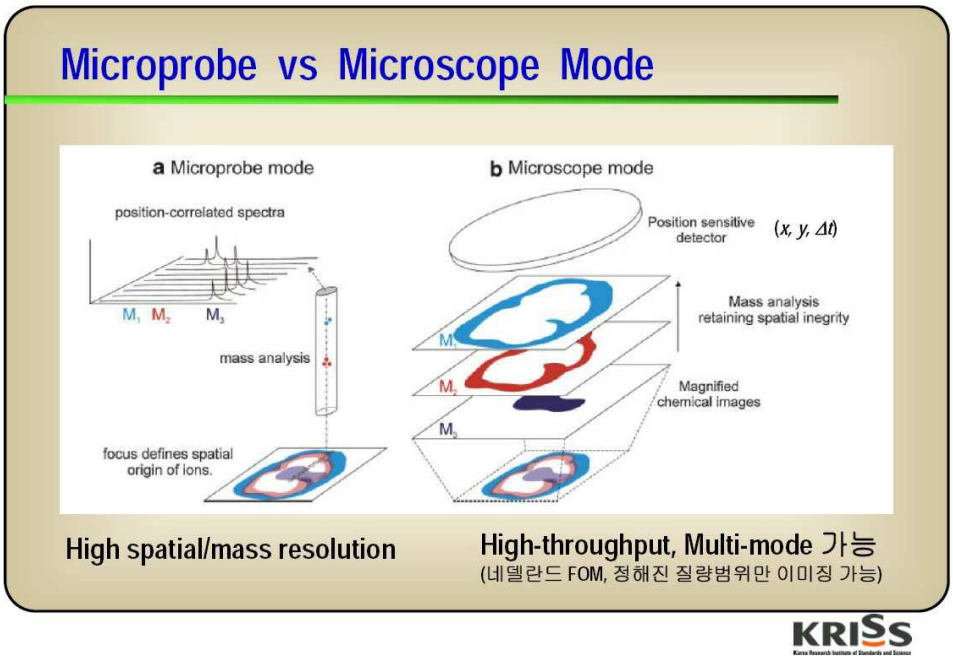
516: 제1접지 전극

517: 정전 렌즈(einzel lens)

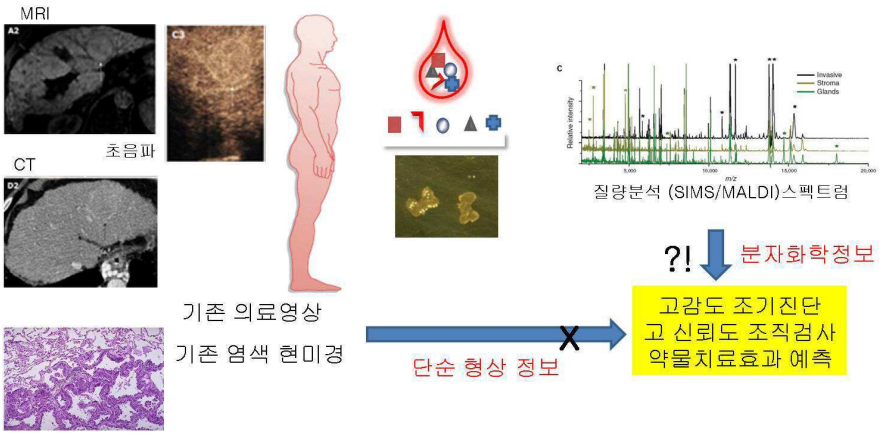
518: 제2접지 전극

도면

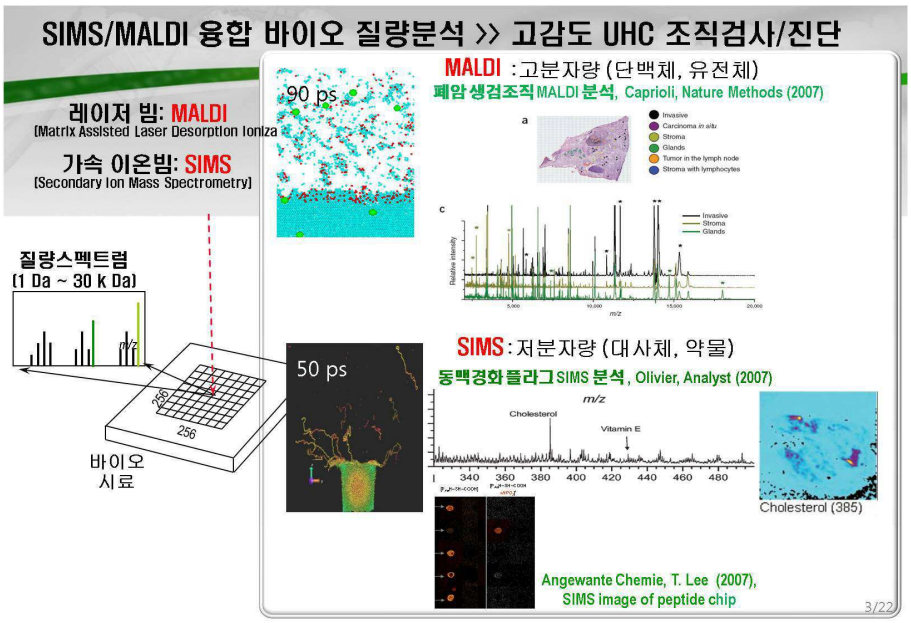
도면1


Microprobe vs Microscope Mode
a Microprobe mode
position-correlated spectra
M1 M2 M3
mass analysis
focus defines spatial origin of ions.
b Microscope mode
Position sensitive detector
(x, y, Δt)
Mass analysis retaining spatial inegrity
Magnified chemical images
High spatial/mass resolution
High-throughput, Multi-mode 가능
(네델란드 FOM, 정해진 질량범위만 이미징 가능)
KRISS

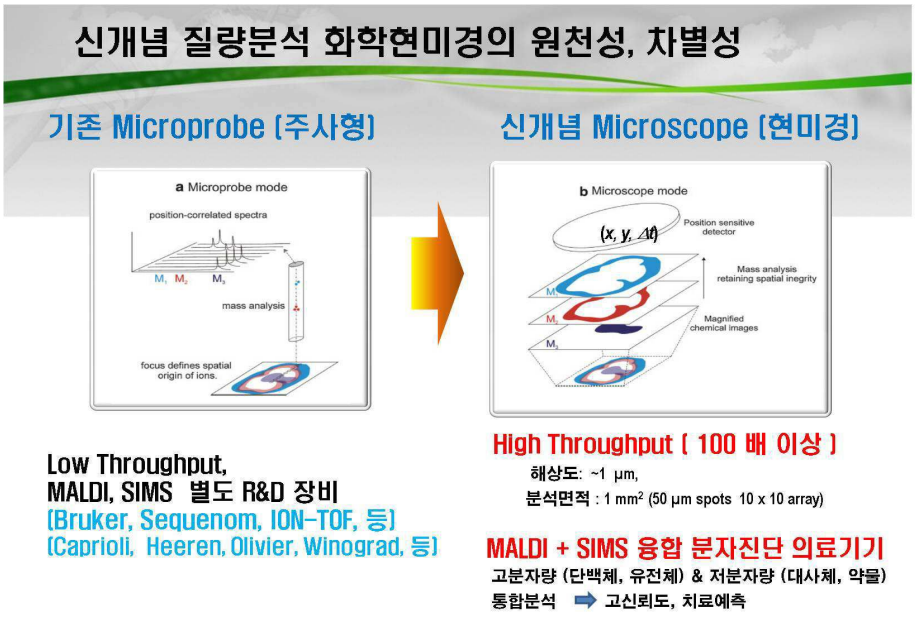
도면2


MRI
초음파
CT
기존 의료영상
기존 염색 현미경
단순 형상 정보
질량분석 (SIMS/MALDI)스펙트럼
?!
분자화학정보
고감도 조기진단
고 신뢰도 조직검사
약물치료효과 예측

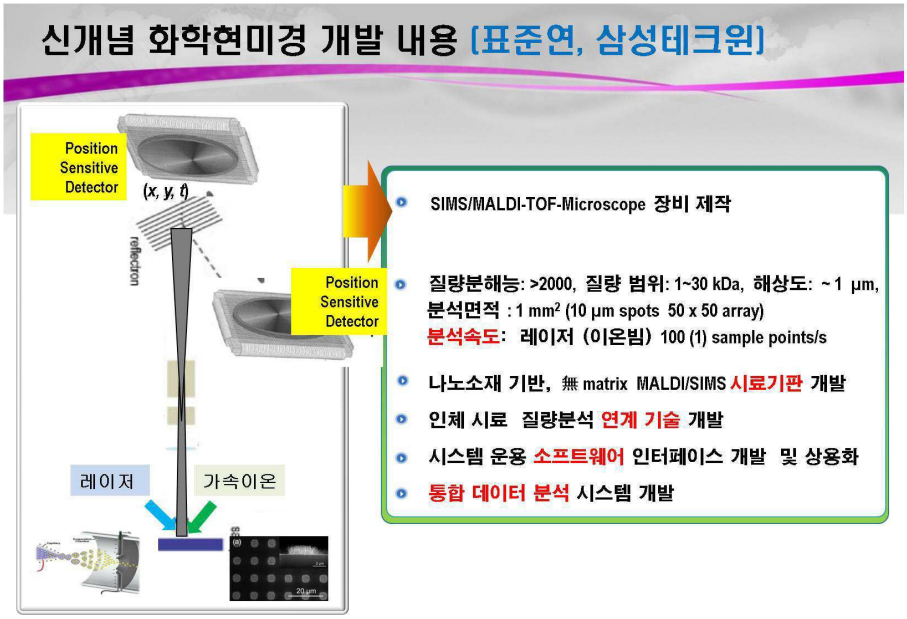
도면3


SIMS/MALDI 융합 바이오 질량분석 >> 고감도 UHC 조직검사/진단
레이저 빔: MALDI
(Matrix Assisted Laser Desorption Ioniza
가속 이온빔: SIMS
(Secondary Ion Mass Spectrometry)
90 ps
MALDI :고분자량 (단백체, 유전체)
폐암 생검조직 MALDI 분석, Caprioli, Nature Methods (2007)
질량스펙트럼
(1 Da ~ 30 k Da)
m/z
256
256
바이오
시료
50 ps
SIMS : 저분자량 (대사체, 약물)
동맥경화 플라그 SIMS 분석, Olivier, Analyst (2007)
m/z
Cholesterol
Vitamin E
Cholesterol (385)
Angewante Chemie, T. Lee (2007),
SIMS image of peptide chip
3/22

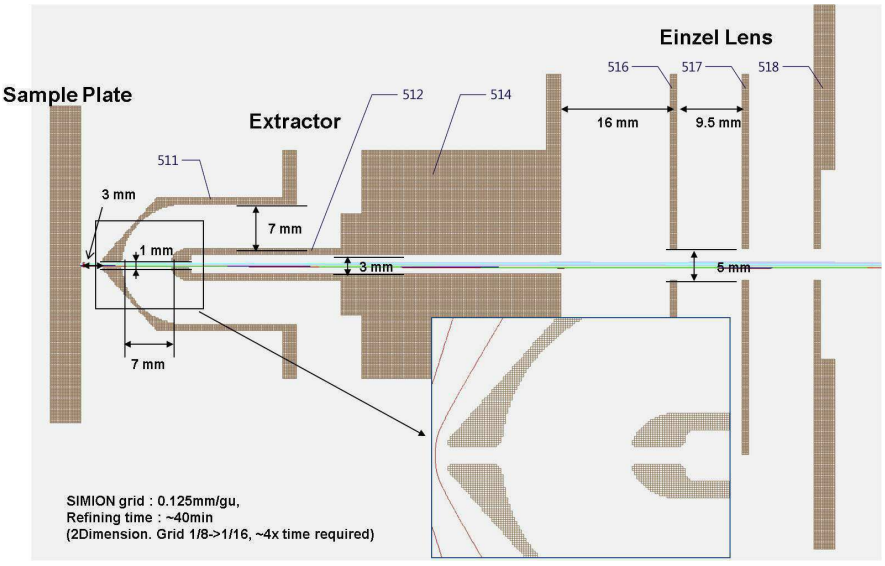
도면4


신개념 질량분석 화학현미경의 원천성, 차별성
기존 Microprobe (주사형)
신개념 Microscope (현미경)
a Microprobe mode
position-correlated spectra
mass analysis
focus defines spatial origin of ions.
b Microscope mode
(x, y, t)
Position sensitive detector
Mass analysis retaining spatial inegrity
Magnified chemical images
Low Throughput,
MALDI, SIMS 별도 R&D 장비
(Bruker, Sequenom, ION-TOF, 등)
(Caprioli, Heeren, Olivier, Winograd, 등)
High Throughput (100 배 이상)
해상도: ~1 μm,
분석면적 : 1 mm² (50 μm spots 10 x 10 array)
MALDI + SIMS 융합 분자진단 의료기기
고분자량 (단백체, 유전체) & 저분자량 (대사체, 약물)
통합분석 ➡ 고신뢰도, 치료예측

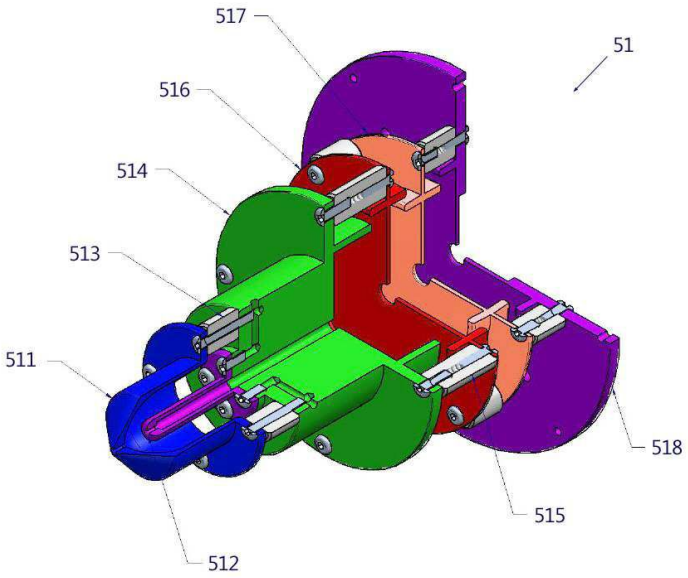
도면5


신개념 화학현미경 개발 내용 (표준연, 삼성테크윈)
Position Sensitive Detector
(x, y, t)
reflectron
Position Sensitive Detector
레이저
가속이온
SIMS/MALDI-TOF-Microscope 장비 제작
질량분해능: >2000, 질량 범위: 1~30 kDa, 해상도: ~1 μm,
분석면적 : 1 mm² (10 μm spots 50 x 50 array)
분석속도: 레이저 (이온빔) 100 (1) sample points/s
나노소재 기반, 無 matrix MALDI/SIMS 시료기판 개발
인체 시료 질량분석 연계 기술 개발
시스템 운용 소프트웨어 인터페이스 개발 및 상용화
통합 데이터 분석 시스템 개발

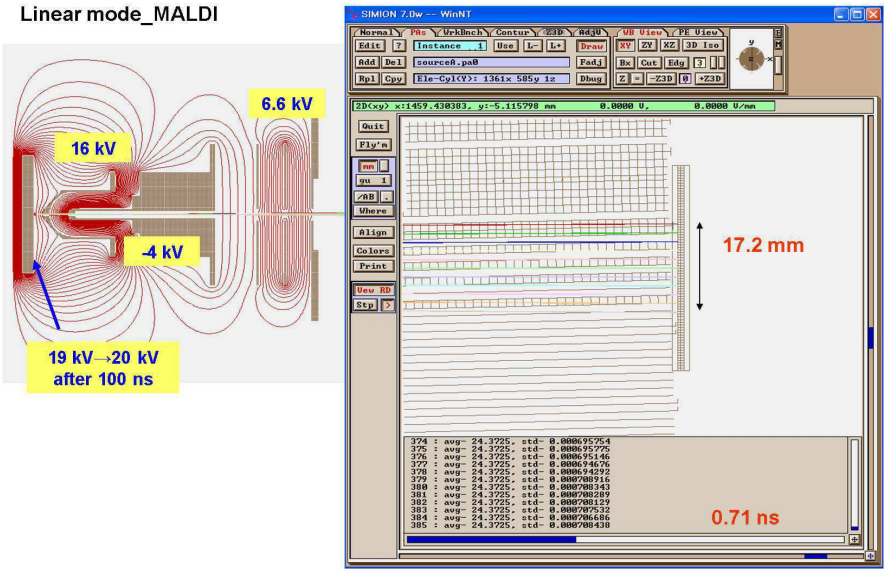
도면6


Einzel Lens
Sample Plate
Extractor
511
512
514
516
517
518
16 mm
9.5 mm
3 mm
7 mm
1 mm
3 mm
5 mm
7 mm
SIMION grid : 0.125mm/gu,
Refining time : ~40min
(2Dimension. Grid 1/8->1/16, ~4x time required)

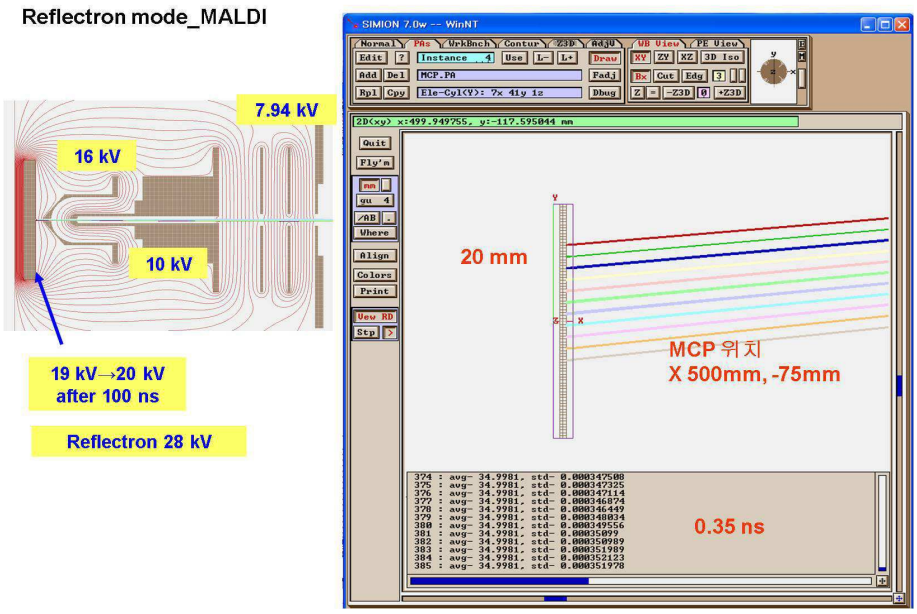
도면7


517
51
516
514
513
511
518
515
512

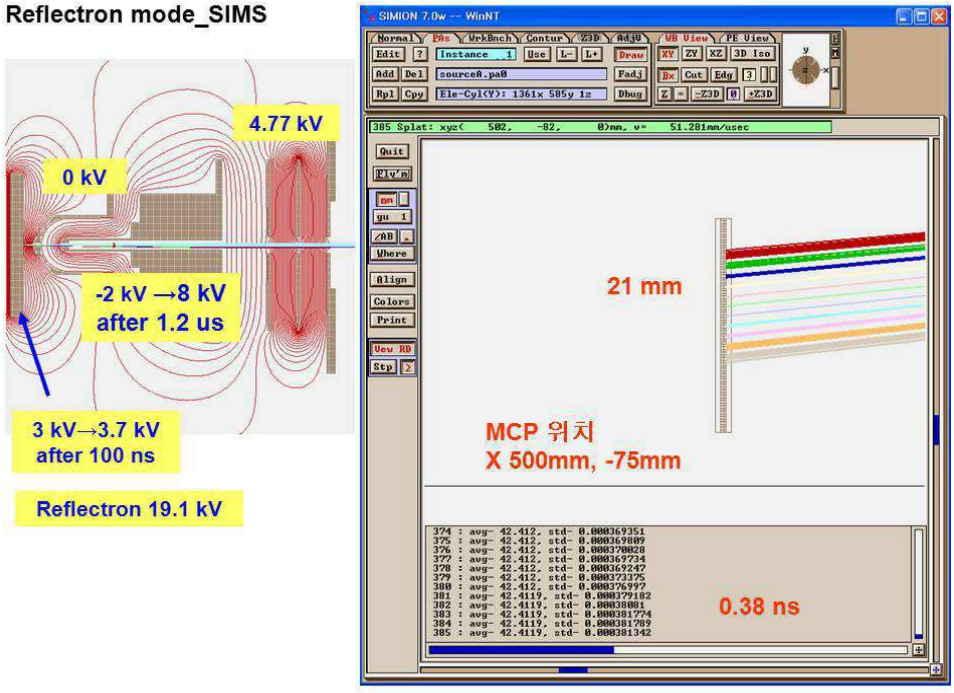
도면8


Linear mode_MALDI
6.6 kV
16 kV
-4 kV
19 kV→20 kV
after 100 ns
SIMION 7.0w -- WinNT
17.2 mm
0.71 ns

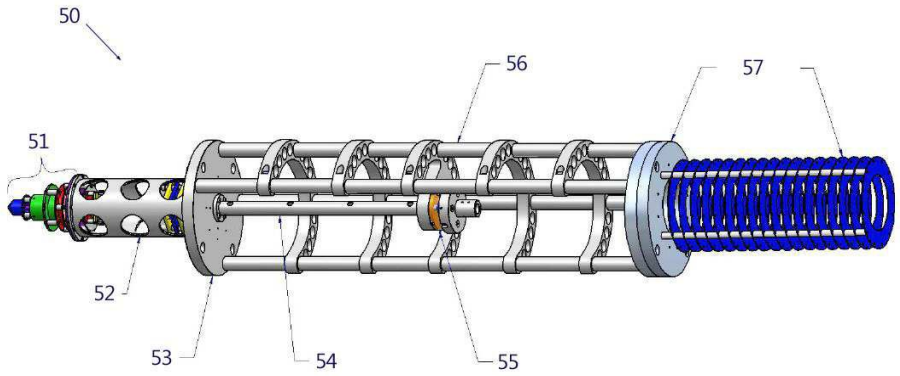
도면9


Reflectron mode_MALDI
7.94 kV
16 kV
10 kV
19 kV→20 kV
after 100 ns
Reflectron 28 kV
20 mm
MCP 위치
X 500mm, -75mm
0.35 ns

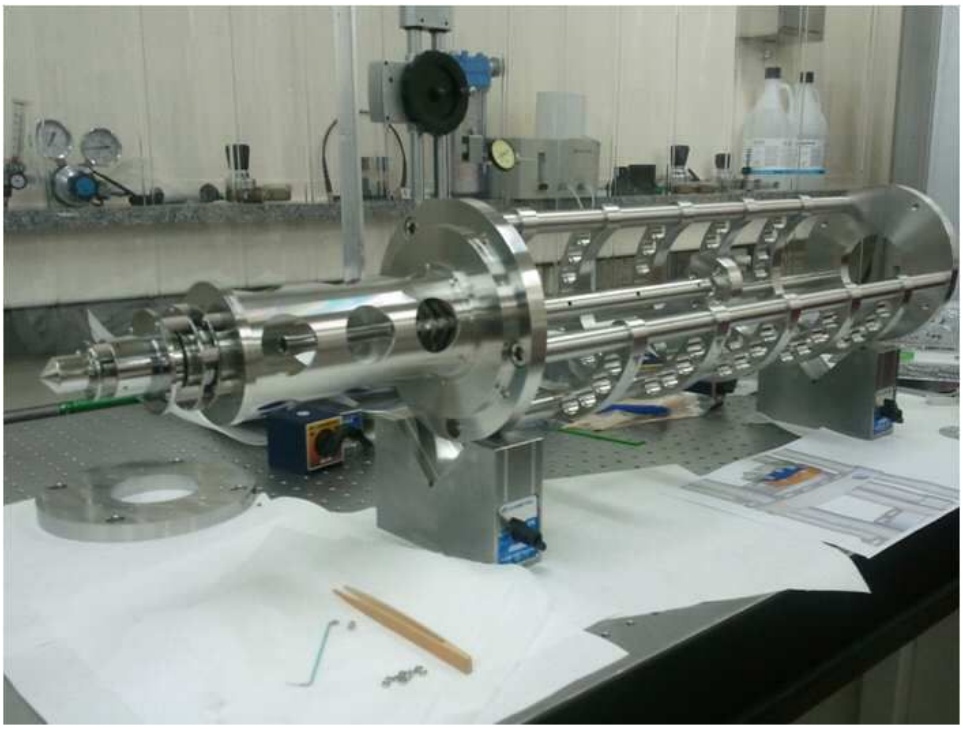
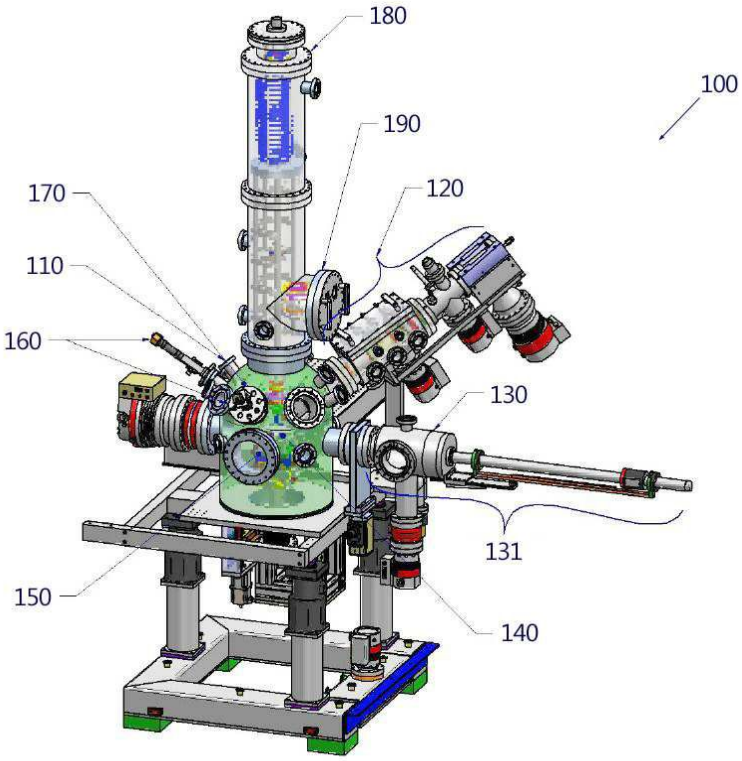
도면10


Reflectron mode_SIMS
4.77 kV
0 kV
-2 kV →8 kV
after 1.2 us
3 kV→3.7 kV
after 100 ns
Reflectron 19.1 kV
21 mm
MCP 위치
X 500mm, -75mm
0.38 ns

도면11



도면12



도면13