

質量分析における繰り返し構造の視覚的な解析手法

Visual Analytics of Repeating Structures Using Mass Spectrometry

向坂真一^{1,2*}・寺本華奈江³・小池英樹¹

Shinichi MUKOSAKA^{1,2*}, Kanae TERAMOTO³, and Hideki KOIKE¹

¹ 電気通信大学大学院情報システム学研究科情報メディアシステム学専攻 *Department of Human Media Systems, Graduate School of Information Systems, University of Electro-Communications, Chofu, TOKYO, JAPAN*

² 日本電子株式会社MS事業ユニット *MS Business Unit, JEOL Ltd., Akishima, TOKYO, JAPAN*

³ 日本電子株式会社開発部 *Advanced Technology Division, JEOL Ltd., Akishima, TOKYO, JAPAN*

Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS) is widely used for the analysis of not only biological materials but also synthetic polymers. A mass spectrum obtained by MALDI-MS was found to have peaks at equal intervals on the m/z axis. The chemical structure of many types of biological compounds contain repeating units that have exactly the same elemental composition. If these repeated peaks could be identified based on the m/z interval value, such analyses could be optimized even further from the point of view of chemical structure. In this study, we describe a system for visualizing such data that has the capability of analyzing the repeated peaks on the m/z axis. The system, mzRepeat, was developed and evaluated by applying the mass spectrum of polyethylene glycol and mycolic acid, which was obtained using a JMS-S3000 Spiral-TOFMS system. Because mzRepeat can systematically show a mass spectrum that includes different numbers of repeating units, it has the potential for use in analyzing these types of molecules.

DOI: 10.5702/massspec.11-34

(Received December 29, 2011; Accepted February 6, 2012)

1. はじめに

質量分析におけるマトリックス支援レーザー脱離イオン化 (matrix-assisted laser desorption/ionization: MALDI) 法は、生体関連物質のみならず、合成ポリマーなどの分析にも使用されている^{1),2)}。これらの試料を測定したマスペクトルには、複数の分子イオンにより m/z 軸に対して等間隔に並んだピークが観測されることがある。

合成ポリマーは、複数のモノマーを重合した化合物である。特定の重合度の分子量のみが生成されるのではなく、必ず重合度に幅、すなわち分子量分布がある。分子量分布の違いは物性を左右するため、その測定は合成品の確認だけでなく、物質の応用研究としても重要となる。合成ポリマーのマスペクトルは、重合度の異なる分子のピークがモノマーの質量間隔にさまざまな強度分布で観測される。また、生体関連物質の一つである単純脂質は、脂肪酸とアルコールのエステルで長鎖アルキル基をもち、炭素数の違いによるイオンが CH_2 の質量の間隔で多数観測される。

このような構造は天然のポリマーであり、そのマスペクトルは合成ポリマーと同様に扱うことができる。しかし、生体内で生成された脂質類は二重結合の違いや異なる修飾を受けた側鎖により多数の分子種として存在し、合成ポリマーよりはるかに複雑である。例えば、結核菌などの細胞壁脂質成分であるミコール酸は、長鎖の2-アルキル3-ヒドロキシ脂肪酸で、総炭素数は約20~90まで幅広く、構造も多様性に富んでいる。そのため、ミコール酸の有無や総炭素数は、菌種の分類指標にも使用されており、その分析は重要である^{3)~6)}。近年では迅速簡便な化学分類を目的として、ミコール酸を前分離なしに高い質量分解能を有する質量分析計を利用して解析する方法が提案されている⁷⁾。

これらの物質の質量分析ではマスペクトルに等間隔のピークが観測される。このようなマスペクトルの解析は、繰り返し単位となる構造および質量が既知であるため、一般的な m/z と強度の軸を用いたマスペクトル表示だけでなく、等間隔に観測されるイオンをまとめた表示が分析作業の効率化に必要となる。

近年、計算機科学の分野では、視覚化を利用した解析手法である視覚的分析 (Visual Analytics) が研究されている^{8),9)}。視覚的分析は、人間がもつ高度な視覚情報処理を活用することを主眼として、計算機をその得意とする部分に限定して使用する。すなわち、計算機を用いて大量の情

* Correspondence to: Shinichi MUKOSAKA, MS Business Unit, JEOL Ltd., 3-1-2 Musashino, Akishima, Tokyo 196-8558, JAPAN, e-mail: smukousa@jeol.co.jp

向坂真一, 日本電子株式会社MS事業ユニットMSシステムグループ, 〒196-8558 東京都昭島市武蔵野3-1-2

Published online February 27, 2012

報を効果的に計算機画面に表示し、分析者が情報への対話的な操作をすることによって、情報を理解することを支援する。適切な視覚化を行うことができれば、分析者は期待する結果を容易に把握できるだけでなく、想定外の内容も発見しやすくなる。逆に、不適切な視覚化の場合、分析者は情報を理解する際に読み取った情報を再構成する負荷がかかり、解析を困難にする¹⁰⁾。そのため、視覚化システムの実現には、視覚化の対象分野における特徴把握だけでなく、人間の視覚情報処理、すなわち認知科学を考慮した設計が重要となる。

視覚化は、質量分析法のデータ処理でもすでに利用されている。Kincaidらは、液体クロマトグラフ質量分析計 (liquid chromatograph mass spectrometer: LC-MS) で測定したデータを二次元電気泳動のように表示する MassVis を開発した¹¹⁾。Corralらは、LC-MSのデータをGPU (graphics processing unit) を用いて高速に表示する方法を開発した¹²⁾。Linsenらは、タンパク質の解析のためLC-MSのデータの比較をするためシステムを開発し、複数データの差分を効果的に示した¹³⁾。Namらは、マスペクトルのデータマイニングを行い、クラスタリングした結果を視覚化する ClusterSculptor¹⁴⁾ を開発した。Hugheyらは、原油を分解能 350,000 のフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計 (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometer: FTICR-MS) で測定し、マスペクトルに出現した 3,900本のピークを Minimal Kendrick 質量と Kendrick 質量欠損でプロットし、解析を行った¹⁵⁾。

本研究では、視覚化を用いて合成ポリマーや脂質などを含む試料のマスペクトルで観測される等間隔のピークを解析するために有効な視覚化システム mzRepeat を開発した。実装した mzRepeat を用いて既知の試料であるポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) とヒト結核菌由来のミコール酸を解析し、その有効性を確認した。mzRepeat は、繰り返し構造の数のみが異なる分子種をまとめて表示する特長をもち、複数の分子種が混在する試料を高い質量分解能の質量分析装置で測定したマスペクトルの解析において特に有効である。

2. 視覚化システム

mzRepeat のデータ処理フローを Fig. 1 に示す。mzRepeat は指定された m/z 範囲のプロファイルマスペクトルを読み込み、繰り返し単位の質量でマスペクトルを分割する。表示を開始する m/z を M_0 、繰り返し単位の質量を M_R とすると、最初の分割スペクトルの m/z 範囲は M_0 から $M_0 + M_R$ となり、2 番目の分割スペクトルの m/z 範囲は $M_0 + M_R$ から $M_0 + 2M_R$ となる。分割スペクトルを縦方向に等間隔に並べ、分割スペクトルのデータポイントをつなぎ、三角形分割¹⁶⁾を用いたデータポイント間のリンクを作成し、計算機画面に 3 次元 (3 dimension: 3D) 表示する。同様に、強度情報を色のみで表現する 2 次元 (2 dimension: 2D) 表示も実装した。

縦方向に等間隔で表示する分割スペクトルの番号を K と

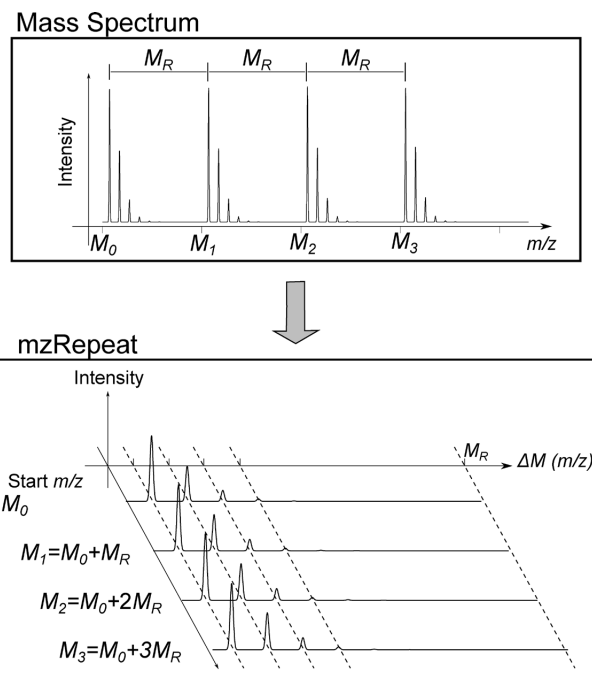


Fig. 1. Comparison of mass spectrum and mzRepeat.

すると、左端の表示開始 m/z は $M_0 + KM_R$ で表される。ただし、 K は 0 から始まる。横軸は表示開始位置を 0 とした m/z 差 ΔM である。したがって、 K と ΔM で表される mzRepeat 表示位置に対応するマスペクトルの m/z 位置 M は Eq. (1) で表される。

$$M = M_0 + KM_R + \Delta M \quad (1)$$

また、繰り返し構造以外の質量 M_B と N 個の繰り返し構造をもつ分子の質量 M_N は、Eq. (2) で表される。

$$M_N = M_B + NM_R \quad (2)$$

Eq. (2) で表される分子のイオンが Eq. (1) で表される位置に出現したとすると、 $M = M_N$ より Eq. (3) が成り立つ。

$$\Delta M = M_B + (N - K)M_R - M_0 \quad (3)$$

最初の分割スペクトルは $K = 0$ であること、 M_0 , M_R は分析者が指定した値であること、および $0 \leq \Delta M < M_R$ であることから、 M_B が既知であれば ΔM が Eq. (3) から計算できる。Eq. (3) における M_B の算出を PEG の Na 付加イオンを例に示す。PEG の Na 付加イオンにおいて、繰り返し単位の質量 M_R は C_2H_4O の精密質量 44.0262、繰り返し構造以外の質量 M_B は Table 1 に示すように末端の $HO-$, $-H$ および付加イオンの Na^+ の質量を合計した 41.0003 となる。マスペクトルの解析したい範囲の開始を m/z 2000.0000 とすると $M_0 = 2000.0000$ となり、 ΔM は Eq. (3) より、 $\Delta M = 41.0003 + (N - K) \times 44.0262 - 2000.0000$ となる。ここで ΔM の条件 $0 \leq \Delta M < M_R$ および $K = 0$ とすると、 $N = 45$ となり $\Delta M = 22.1800$ と求められる。したがって、 M_B から ΔM を算出できる。また、 K の増加と N の増加は同じであるので、すべての分割スペクトルにおいて ΔM は同じになる。すなわち、 M_B が同じで繰り返し構造の個数が異なる分子のイオンは縦に並んで表示される。

マスペクトルのピークは、平坦なバックグラウンドの

Table 1. Molecular Species in PEG

Name	Formula	M_B	$\Delta M^\dagger$
PEG + Na ⁺	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH + Na ⁺	41.0003	22.1800
PEG + K ⁺	H(OCH ₂ CH ₂) _n OH + K ⁺	56.9743	38.1539
PEG - H ₂ O + Na ⁺	H(OCH ₂ CH ₂) _{n-1} CHCH ₂ + Na ⁺	22.9898	4.1694

[†] ΔM was calculated from $M_0 = 2000.0000$, $M_B = 44.0262$.

中にスパイクの形状で現れる。そのため、強度と色の関係を線形に対応させると、強度の小さいピークとバックグラウンドノイズの区別を色変化で見分けることが難しい。そこで、強度の平方根と色を対応させて強度が弱いほど色変化が大きくなるようにした。色表示は、直感的で色分解能の低いグレー表示、および色分解能が高いカラー表示の二つの表示形式を切り替えできるようにした。強度の弱から強への変化を、グレー表示では白から黒、カラー表示では黒、紫、青、緑、黄、赤、白の変化に対応させた。

2D表示は、計算機画面を効率よく活用でき、より多くの情報を表示できるが、色情報から正確な強度を確認することが難しい。正確な強度情報を確認したいときには3D表示を使用する。2D表示と3D表示とはアニメーション機能を用いて切り替えできるようにし、着目している部分の対応が容易に取れるようにした。2D表示、3D表示ともにさまざまな視点から表示できるようにするため、対話的に拡大縮小と視点移動をできるようにした。特に横軸方向のデータポイント数が多いことから、横軸方向のみの拡大機能を付けた。

3D表示では、ピークのもとまりをより明確に表示できるように、縦方向と横方向の両方に色変化の線形補間を行った。2D表示は、横方向の色変化に対して線形補間を行ったが、縦方向は各分割スペクトルが区別できるように色変化の補間を行わなかった。

3. 実験

試料は、PEG (P6667 — average mol wt 10,000, Sigma-Aldrich) と、結核菌由来のミコール酸 (Mycolic acid from *Mycobacterium tuberculosis* (human strain), Sigma-Aldrich) を用いた。PEGの測定は、試料PEGを10 mg/mLの濃度で、カチオン化剤としてヨウ化ナトリウム (sodium iodide: NaI) を1 mg/mLの濃度でそれぞれ超純水に溶解した。マトリックス剤には α -シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸 (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid: CHCA) を用いて、10 mg/mLの濃度で50%アセトニトリル (acetonitrile)/0.05%トリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic acid: TFA) に溶解した。試料、カチオン化剤、マトリックス剤の各溶液を1:1:2 (volume) の割合で混合し、ターゲットプレートに0.5 μ L滴下した。

ミコール酸の測定は、試料ミコール酸を10 mg/mL、カチオン化剤としてNaIを1 mg/mL、マトリックス剤として2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (2,5-dihydroxybenzoic acid: DHB) 10 mg/mLの濃度で、それぞれテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran: THF) に溶解し、1 μ Lずつターゲットプ

レートに滴下した。

ミコール酸の分類は、酸素原子の数に基づく三つのサブタイプに分ける方法が提案されている⁷⁾。酸素原子を三つ含むA (飽和, α,α' -ミコール酸のいずれか)、四つ含むB (methoxy-, keto-, epoxy-ミコール酸のいずれか)、および五つ含むC (wax-, carboxy-ミコール酸のいずれか) である。さらに、その不飽和結合数 (シクロプロパン環もしくは二重結合) によってサブタイプグループに分類されている。本論文では、サブタイプグループAの飽和ミコール酸はA(0)、サブタイプグループAの不飽和結合が一つのミコール酸はA(1) のように表記する。

MALDI測定は、質量分解能60,000以上を有するJMS-S3000 (MALDI SpiralTOF)¹⁷⁾ のポジティブイオン Spiral モード (高分解能モード) で測定した。

計算に用いた質量は文献18の値を用い、小数点以下4桁で示した。

4. 結果と考察

4.1 ポリエチレングリコール

PEGを m/z 2,000~13,000の範囲で測定したマスペクトルをFig. 2に示す。 m/z 11,200付近に分子量分布のピークがあるPEGのNa付加イオンが観測されている。それ以外にも、マスペクトル表示に濃淡があり、PEGのNa付加イオン以外の多くのイオンが観測されている。Fig. 2(ii) は m/z 2,000~3,000を拡大し、Fig. 2(iii) はさらに m/z 2,000~2,050を拡大したものである。Fig. 2(v) は m/z 11,000~12,000を拡大し、Fig. 2(vi) はさらに m/z 11,200~11,250を拡大したものである。Fig. 2(iv) はPEGの重合

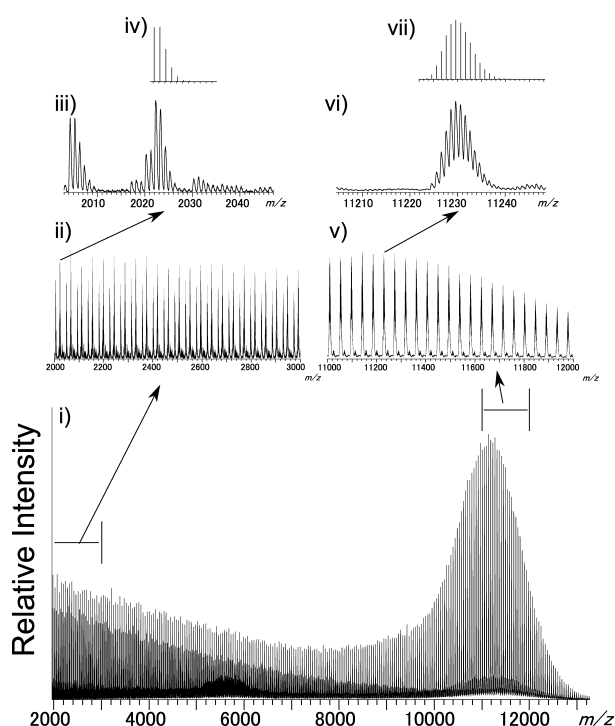


Fig. 2. (i) Mass spectrum of PEG: (ii), (iii), (v), and (vi) are expanded views. (iv) and (vii) are simulated mass spectra calculated based on isotopic distribution.

度 $n = 45$ の同位体分布から計算したシミュレーションスペクトルである。Fig. 2(iii)と比較すると、PEGのNa付加イオン以外が重なっていることがわかる。2.017 u小さいピークはPEGのNa付加イオンの不飽和と考えられる。Fig. 2(vii)もPEGの重合度 $n = 254$ の同位体分布から計算したシミュレーションスペクトルである。Fig. 2(vi)との比較から、高質量では同位体イオンの分布が広がり、ピーク数が増加し、モノアイソトピックイオン強度が弱くなっている。

mzRepeat プログラムの3D表示をFig. 3, 2D表示をFig. 4に示す。 m/z 範囲は2,000～13,263, 繰り返し単位にはエチレングリコールモノマーのモノアイソトピック C_2H_4O の精密質量 44.0262 uを用いた。 $M_0 = 2000.0000$, $M_R = 44.0262$ として計算した値をTable 1に示す。図中にPEGのNa付加モノアイソトピックイオンの出現位置を $\Delta M([M + Na]^+)$ で示した。 $\Delta M([M + Na]^+)$ 上に並んだPEGのNa付加イオンは、 m/z が大きくなるにつれモノアイソトピックイオンの強度が徐々に弱くなり、同位体の強度が低質量から高質量に向かって減少し、 m/z 8,000付近から増加して11,230付近にピークをもつことが一見して読み取れる。さらに、2D表示より低質量側から高質量側に向かって同位体分布が広がっていることが読み取れる。Na付加の分子種より ΔM が小さい位置に別の分子種が出現している。 $\Delta M([M + Na]^+)$ との質量差が18.01 uであることから、脱水した分子種 $[H(OCH_2CH_2)_{n-1}CHCH_2 + Na]^+$ といえる。また、 ΔM が大きい位置にも別の分子種が出現している。 $\Delta M([M + Na]^+)$ との質量差が16 uである。これはKとNaの質量差と考えられ、PEGのK付加イオン $[M + K]^+$ と推測される。PEGのK付加イオンは、横軸の右端に位置するため、同位体イオンの一部は左端に回りこんで $\Delta M = 10$ 付近まで表示されている。そのほかに、 m/z 5,000付近の $\Delta M = 18, 40$ の2カ所に弱い円形の分布が見られる。同位体ピークの間隔が0.5 uであることからPEGの2価のNa付加イオン $[M + 2Na]^{2+}$ と推測される。2価イオンの繰り返し質量は見かけ上半分の22.0131 uになることから、 ΔM 軸上の2カ所に表示される。

3D表示は、 z 軸に強度を表示するため、各分子種の強度分布がより明確にわかる。一方、2D表示は、繰り返し構造の個数のみが異なる同じ分子種が他のピークに重なることなく縦に並んで表示されるため、複数の分子種が観測されていることが一見してわかる。Fig. 2 のマススペクトルをピーク検出した結果、約10,000本のピークを検出した。それらがmzRepeat表示では1 u間隔の縦縞模様として表示されている。しかし、着目する化合物のピークは特定の ΔM に出現することから、分析者は分析対象となるピークをまとめて認識できる。また、同位体イオンはピークの本数を増加させ、ピークの重なりなどマススペクトルの解析を複雑にさせるが、mzRepeatでは縦方向のまとまった表示となるため容易に識別でき、複雑性を軽減する。

4.2 ミコール酸

Fig. 5に結核菌由来のミコール酸のマススペクトルを示

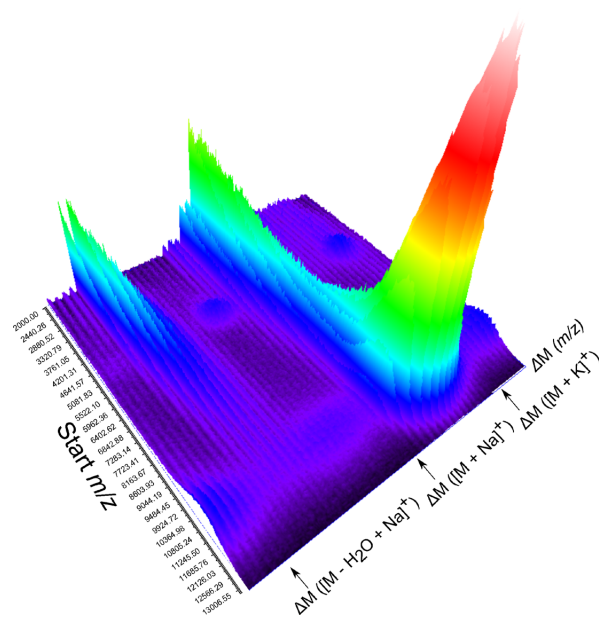


Fig. 3. 3D visualization of PEG using mzRepeat showing m/z 2,000～13,263 for which the repeating unit is 44.0262 u (mass of C_2H_4O).

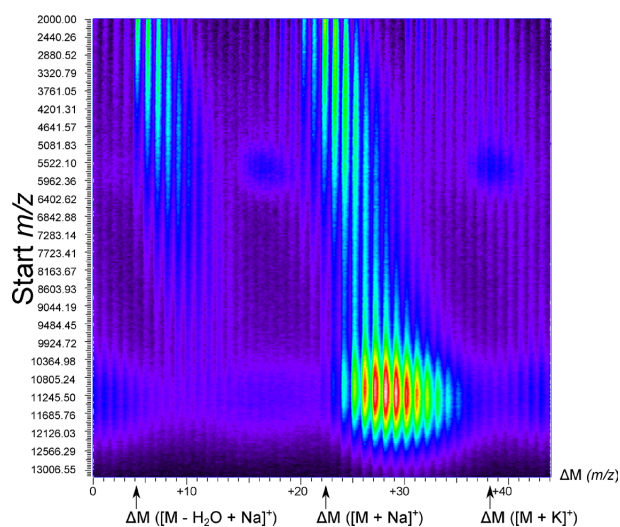


Fig. 4. 2D visualization of PEG using mzRepeat.

す。このマススペクトルには約500本のピークが検出されており、一見すると規則性のないマススペクトルに見える。しかし、このマススペクトルは繰り返し構造に由来する規則的なピークを内包している。

mzRepeatの2D表示をFig. 6に示す。 m/z 範囲は1,068～1,503, 繰り返し単位はアルキル鎖の基本単位 CH_2 の質量 14.0157 uを用いた。 $M_0 = 1067.6037$, $M_R = 14.0157$ として計算した ΔM をTable 2に示す。観測されたミコール酸がサブタイプごとにまとまって表示され、 ΔM の値からA(2), A(5), B(1), B(2), B(4), B(5)が観測されていることがわかる。さらに縦軸方向に見ることで、サブタイプごとの総炭素数と強度との関係が読み取れる。

Fig. 6の一部の拡大図をFig. 7に示す。各イオンが同じ

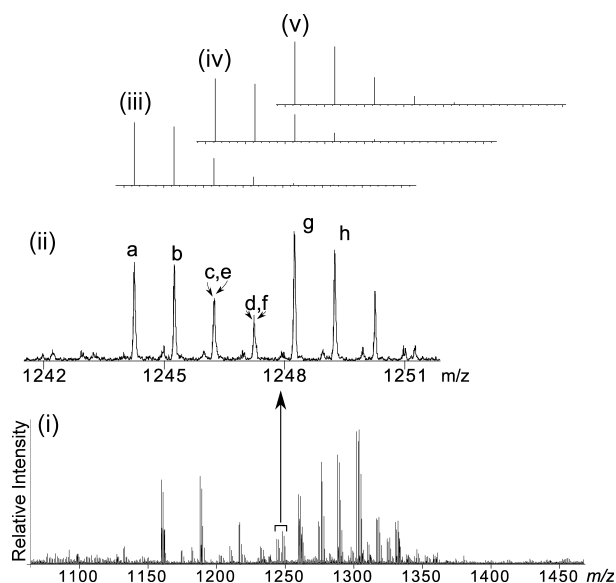


Fig. 5. (i) Mass spectrum of mycolic acid: (ii) is expanded view. (iii), (iv), and (v) are simulated mass spectra calculated based on isotopic distribution of A(2), B(2), B(1).

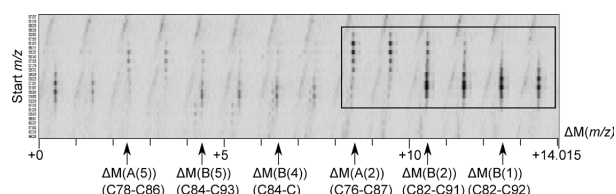


Fig. 6. 2D visualization of mycolic acid using mzRepeat showing m/z 1,068–1,503 for which the repeating unit is 14.0157 u (mass of CH_2).

Table 2. Molecular Species in Mycolic Acids

Name	Formula	M_B	$\Delta M^\dagger$
A(2)	$\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_3(\text{CH}_2)_n + \text{Na}^+$	108.9902	8.4663
A(5)	$\text{C}_5\text{O}_3(\text{CH}_2)_n + \text{Na}^+$	130.9745	2.4194
B(1)	$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4(\text{CH}_2)_n + \text{Na}^+$	127.0007	12.4612
B(2)	$\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_4(\text{CH}_2)_n + \text{Na}^+$	124.9851	10.4456
B(4)	$\text{C}_4\text{O}_4(\text{CH}_2)_n + \text{Na}^+$	134.9694	6.4143
B(5)	$\text{C}_5\text{O}_4(\text{CH}_2)_n + \text{Na}^+$	146.9694	4.3986

$^\dagger \Delta M$ was calculated from $M_0 = 1067.6037$, $M_R = 14.0157$.

強度分布を示していることから a, b, c, d は A(2) の同位体であり, a がモノアイソトピックイオンである. Fig. 5(ii) の e, f, g, h は Fig. 5(iii) に示す A(2) の同位体強度からずれており, Fig. 5(iv), (v) に示す二つの分子種 B(2) と B(1) が重なっている. Fig. 7 の e と f, g と h を縦方向に見ると同じ強度分布を示している. 一方, e-f と g-h は異なる強度分布を示しており, 異なる分子種であることがわかる. c-e, d-f は直線からわずかにずれている. これは c が A(2) の同位体イオン, e が B(2) のモノアイソトピックイオンであり, 質量がわずかに異なることによる. 同様に, d は A(2) の同位体イオン, f は B(2) の同位体イオンであり, 質量がわずかに異なることによる. このような総炭素数の異なるピーク間での分子種の比較は, 従来のマススペクトル表示では難しいが mzRepeat では視覚的に把握できる.

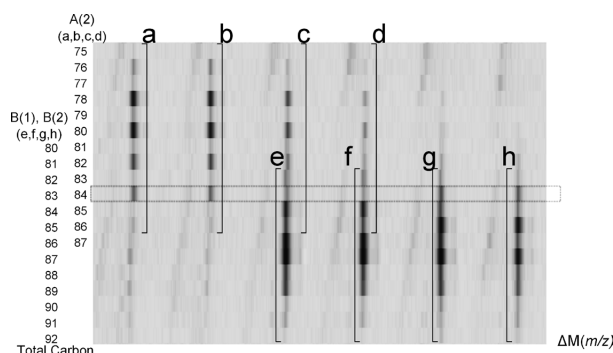


Fig. 7. Enlarged view of enclosed region at Fig. 6. Region enclosed by the dashed line is the same m/z range as Fig. 5 (ii).

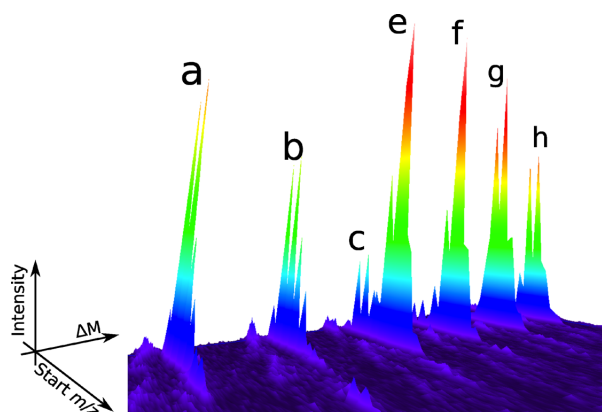


Fig. 8. 3D visualization of mycolic acid.

mzRepeat の 3D 表示を Fig. 8 に示す. 3D 表示では 2D 表示よりも強度分布が顕著に確認でき, Laval らの報告⁴⁾と同様な結果, すなわち総炭素数は A(2) が 75~86, B(2) が 80~92, B(1) が 81~92 に分布し, A(2) では総炭素数が偶数個のものが多く, B(1) では奇数個のものが多く, B(2) では総炭素数が 84, 86 および 87 のものが多いことがわかる. 従来は強度分布を把握するためにそれぞれのピーク強度から別にグラフを作成する必要があった. mzRepeat では画面を見るだけで強度分布を把握できる.

5. まとめ

mzRepeat はマススペクトルを繰り返し単位の質量で分割して表示するというルールに基づいた視覚化であり, その有効性を PEG とミコール酸の解析例で評価した.

mzRepeat は多数のピークが観測されているマススペクトルに対して特に効果的である. 同じ繰り返し質量をもつ物質でも, 繰り返し質量以外の質量が末端基, 修飾などで異なる場合, mzRepeat で容易に識別でき, 見落としのリスクを軽減する. また, 統計解析などのような情報抽出を用いていないので, 情報量の削減はなく, マススペクトルのすべてのデータを表示する. その結果, PEG の解析例では強度の弱い 2 価のイオンまで識別できた.

質量分析における繰り返し構造をもつ物質の解析は, 末端基などの修飾の確認, 繰り返し数の確認, 強度分布の確認など, 複数の情報からの総合的な判断を必要とする. こ

のような総合的な判断は機械的に処理できないため、本研究の視覚化手法が有効である。その結果、PEGの解析例では分子種をグループ単位で比較し、脱水した分子種を推定できた。またミコール酸の解析例ではサブクラスごとの分布を確認できた。

本論文では、MALDI-MSによるPEGとミコール酸の解析例を示したが、それ以外の質量分析の測定で取得したマスペクトルにおいても等間隔に観測されるイオンの解析に本システムは適用できる。mzRepeatは、合成ポリマーの品質管理や性能評価、バクテリアに含有する脂質の比較など、さまざまな分野への適用が期待できる。

謝 辞 本システムに対する有益な助言とデータの提供に協力いただいた日本電子株式会社の加藤裕志博士、佐藤崇文博士、久保歩氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 石田康行, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **51**, 108 (2003).
- 2) P. M. Peacock and C. N. McEwen, *Anal. Chem.*, **76**, 3417 (2004).
- 3) C. E. Barry, R. E. Lee, K. Mdluli, A. E. Sampson, B. G. Schroeder, R. A. Slayden, and Y. Yuan, *Prog. Lipid Res.*, **37**, 143 (1998).
- 4) F. Laval, M.-A. Lan  elle, C. D  on, B. Monsarrat, and M. Daff  , *Anal. Chem.*, **73**, 4537 (2001).
- 5) S. Sauer and M. Kliem, *Nat. Rev. Microbiol.*, **8**, 74 (2010).
- 6) 寺本華奈江, 佐藤浩昭, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **56**, 83 (2008).
- 7) K. Teramoto and T. Tamura, *Microbiol. Cult. Collect., Special Edition* (in press), (2012).
- 8) J. J. Thomas and K. A. Cook, *Comput. Graph. Appl. IEEE*, **26**, 10 (2006).
- 9) D. Keim, F. Mansmann, J. Schneidewind, J. Thomas, and H. Ziegler, S. Simoff, M. B  hlen, and A. Mazeika, ed., "Visual Data Mining," Springer, Berlin/Heidelberg (2008), p. 76.
- 10) H. Koike, *ACM Trans. Inf. Syst.*, **11**, 266 (1993).
- 11) R. Kincaid and K. Dejgaard, Visual Analytics Science and Technology, 2009. VAST 2009. IEEE Symposium on, p. 163 (2009).
- 12) J. De Corral and H. Pfister, Visualization Conference, *IEEE*, **0**, 56 (2005).
- 13) L. Linsen, J. Locherbach, M. Berth, D. Becher, and J. Bernhardt, *Visual. Comput. Graph., IEEE Trans.*, **12**, 497 (2006).
- 14) E. J. Nam, Y. Han, K. Mueller, A. Zelenyuk, and D. Imre, Symposium on Visual Analytics Science and Technology, **0**, 75 (2007).
- 15) C. A. Hughey, C. L. Hendrickson, R. P. Rodgers, A. G. Marshall, and K. Qian, *Anal. Chem.*, **73**, 4676 (2001).
- 16) 山本裕之, 内山晋二, 田村秀行, 電子情報通信学会論文誌, D-II, 情報・システム, II-情報処理, **78**, 745 (1995).
- 17) T. Satoh, T. Sato, A. Kubo, and J. Tamura, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **22**, 797 (2011).
- 18) G. Audi, A. H. Wapstra, and C. Thibault, *Nucl. Phys. A*, **729**, 337 (2003).

Keywords: Visualization, MALDI-MS, Polymer analysis, Lipid analysis