

北醫大設置3千多萬「飛行式二次離子質譜儀」(TOF-SIMS)，作為生醫質譜影像中心之核心技術

本校共同儀器中心於今年3月設置完成價值3千多萬之「飛行式二次離子質譜儀」，日後在生物醫學研究上將如虎添翼。而北醫大之生醫質譜影像中心推廣具有高感度、便捷、快速又標準化的質譜影像分析技術，將以TOF-SIMS為核心技術，成為亞洲第一的質譜影像研究中心。



■亞洲第一座結合生物醫學之質譜影像的研究中心

臺北醫學大學為配合校內各科系所及三院之教學研究需要，同時支援全校頂尖學術研究中心，有效運用校內之基礎科學及臨床醫學之資源，2010年12月特成立「生醫質譜影像研究中心」，結合質譜分析及活體影像分析形成頂尖策略聯盟，包括基礎醫學、癌症研究中心、神經再生中心、生殖醫學研究中心、幹細胞研究中心、臨床試驗與研究中心、生物醫學器材研究中心等，形成一個強大資源整合團隊，使其與世界接軌，並成為質譜醫學領域之佼佼者以提升研究層次與教學水準。



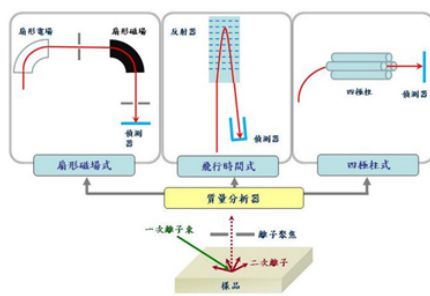
質譜影像分析技術對於生物醫學領域，為一種嶄新的方法，近年來學術研究進程日新月異，單方面的分析研究已無法滿足於現實與研究所需，必須從跨領域結合研究來獲取更多的新訊息。由於在硬體設備方面的進步可以提供更多新的分析方式，質譜分析是強力又快速之分析儀器，其對於多種物質，從常見的有機物質如生物體的蛋白質、胜肽到無機物的元素離子等皆可分析。除此之

外，也可以提供影像數據，針對物質提供定位分析。由分析數據及資訊的結合，對於研究目前未知物質可同時提供多種不同的資訊，藉以發現促進各種研究發展與進步，達到醫學研究與臨床應用之願景，進而進行產學合作，以造福人群與發展科學技術。【圖：質譜影像分析技術為生物醫學領域一種嶄新的方法】

現代醫學對疾病的診斷與治療方式漸趨多元，基因體學、蛋白質體學與代謝體學先後為相關研究學者所重視，其中代謝體學是全功能體學的新興領域，可解釋疾病最終表現型，為繼基因體學、蛋白質體學後的一門重要研究領域。生醫影像也已從單一的形態上成像擴大發展為結構成像、功能成像和分子代謝成像並用的綜合影像，近年來已成爲國際尖端研究上最受矚目的焦點之一，世界各國近年來皆投注相當大的研究資源於此領域，如：哈佛大學、劍橋大學、麻省理工學院等皆已建構代謝體核心實驗室。

■飛行式二次離子質譜儀

飛行式二次離子質譜儀 (Time of Flight-Secondary Ion Mass Spectrometer; TOF-SIMS) 其質譜影像能夠模擬光學顯微鏡提供樣品的光學影像，以離子顯微鏡 (ion microscope) 呈現樣品的化學影像 (每一像點pixel, 表示原子或分子)，標示特定位置的化學組成。為了推廣具有高感度、便捷、快速又標準化的質譜影像分析技術，以TOF-SIMS為核心技術的生醫質譜影像中心，除了發揮臨床與生物醫學背景知識外，更能結合嶄新的質譜影像分析技術，達到成為亞洲第一的質譜影像研究中心。期望能為從事生物醫學相關研究學者提供量測分析服務，讓基礎醫學研究與臨床應用能緊密結合之願景，突破當前研究的瓶頸，進而造福人群、使代謝體學的研究取得世界級的領先地位。【圖：飛行式二次離子質譜儀】



SIMS為應用於分子組成、元素及同位素分析之質譜術，自1910年湯姆生 (J. J. Thomson) 從金屬板撞擊試驗，觀察到離子引發產生中子與帶正電荷離子的現象，發展至今已廣泛地被應用於材料表面科學與相關研究。SIMS儀器的組成主要可分為離子源、樣品室、質量分析器、偵測器、電腦控制與數值影像處理系統等五部分。其基本原理如圖一所示，利用一次離子束，以一定的入射角度撞擊固態樣品表面，受到一次離子束撞擊的表面原子層當中，少於1%的粒子會以帶電荷離子 (稱爲二次離子，secondary ions) 的型態被濺離樣品表面，經由離子聚焦系統汲取進入質量分析器中，依據其質荷比(m/z) 進行偵測，由其離子片段判斷元素或分子的組成。【圖：二次離子質譜儀之原理示意圖】

SIMS依操作模式可分為：一維 (1D)、二維 (2D) 與三維 (3D)

	1D-SIMS	2D-SIMS

SIMS, 1D-SIMS 主要以質譜

(mass spectrum, 離子強度對質荷比如圖(a)) 與縱深剖析 (depth profile, 離子強度對深度如圖(b)) 分析為主; 2D-SIMS (如圖(c)) 為二度空間X-Y 座標與離子強度的關聯, 稱為離子影像 (ion image) 分析; 3D-SIMS (如圖(d)) 為三度空間X-Y-Z座標與離子強度的關聯, 稱為離子斷層 (ion

tomogram) 分析。SIMS因此可提供豐

富的樣品組成資訊, 輔以化學計量 (chemometrics), 可以解讀埋藏其中數據的意義, 提供更完整的資訊, 有助於生醫成像研究之推廣應用。IMS 應用於元素成像質譜的研究, 最早源自於1962年 Castaing 與 Slodzian 的研究, 顯示 SIMS 可以如同光學顯微鏡採用離子透鏡以直接成像, 利用離子光學收集系統 (ion-optical collection system), 記錄自樣品表面進入偵測器中離子的空間關係 (spatial relationship)。使用聚焦離子束掃描樣品表面的成像質譜概念, 則是直到1984年鎔液態金屬離子槍 (liquid metal ion gun, 簡稱LMIG) 的問世, 將離子束聚焦到20 nm 以下, 能提供具有高空間或側向解析 (spatial or lateral resolution) 的元素成像質譜分析。若調整一次離子劑量 (primary ion dose) 至低於特定劑量時, 可減少分子碎裂, 得到訊號較強的碎裂離子, 搭配可以同時快速進行多重離子測定的ToFMS (如: ToF-SIMS), 即可進行分子成像質譜分析。【圖: SIMS操作模式示意圖: (a)質譜分析; (b)縱深剖析; (c)2D離子影像分析; (d)3D離子斷層分析】

飛行時間二次離子質譜儀 (TOF-SIMS) 可同時分析微量有機分子與無機元素, 可分析氫原子到分子量上萬的合成與天然物高分子, 可區別質量解析能力相差高達 10000 的待測物, 具百萬分之一到十億分之一原子濃度的靈敏度, 由調整一次離子強度, 可分析固態樣品表面單一層原子或分子, 以鎔離子槍進行化學離子影像分析, 側面解析度達100奈米以下, 具奈米縱深分析解析度, 研究範圍涵蓋微電子技術、奈米科技、合成高分子、生命科技材料、環境分析、醫藥技術與臨床分析等, 可同時偵測二次元素離子與分子離子等優點, 提供樣品多項化學資訊的多功能分析儀器, 因此成為SIMS近年來在質譜生醫成像領域的主流之一。(文 麥富德, 生醫質譜影像中心主任)

