マルチターン飛行時間型質量分析計の開発とその応用*

豊 田 岐 聡*1

Development of Multi-turn Time-of-Flight Mass Spectrometers

Michisato TOYODA

Department of Physics, Graduate School of Science, Osaka University 1-1 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-0043

(Received June 26, 2006, Accepted October 14, 2006)

1. はじめに

飛行時間型質量分析法 (TOFMS) は, 1946 年に Stephens により紹介され¹⁾, 1970 年代以降のパルス計測技術の進歩により, さまざまな分野で有用な質量分析法として利用されるようになってきている. 特に近年, マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization: MALDI) が開発され²⁾, 難揮発性の高分子量化合物のソフトなパルスイオン化が可能となり, 飛行時間型質量分析計と組み合わせて, タンパク質やペプチドといった生体高分子の測定などに幅広く用いられるようになってきている.

飛行時間型質量分析法は, 一般に次のような長所を持つといわれている. (1) 原理上測定できる質量数に制限がない. (2) スキャンを行う必要がないため, 全質量範囲のイオンを同時に検出することが可能であり, 高感度である. 一方, 質量分解能は低くて使い物にならないという時代が長く続いてきた. しかし, 15~20 年前ぐらいから高速のパルス回路技術が格段に進歩し, さらに分解能を向上させるための様々な改良をすることで³⁻⁶⁾, 1~2 万程度の分解能が得られるようになり, 現在では多くの高分解能が得られる装置が市販されるようになっている.

飛行時間型質量分析計は, イオン源におけるパルス化されたイオンの時間幅が飛行中一定であれば, 質量分解能は飛行距離に比例する. したがって, 分解能を向上させるためには, 飛行距離を長く取る必要がある. しかし直線型・反射型では, 「飛行距離を伸ばす」=「装置が大きくなる」であり, スペースの問題から数メートル程度の飛行距離 (質量分解能は数千~数万程度) というのが, 実際に使用可能な装置の限界となる. そこで我々は, 小型で高分解能が得られる飛行時間型の装置として, 同一飛行空間を複数回周回させることで長い飛行距離を得ることが可能なマルチターン (多重周回型) 飛行時間型質量分析計^{5,7,8)}に着目した.

我々は, 4 個の円筒電場と 28 個の四重極レンズからなるマルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM Linear plus」を設計・製作し, 性能評価を行ってきた⁹⁾. この装置は, 彗星探査ロゼッタミッションに搭載する質量分析計のラボラトリモデルとして製作されたもので, 真空容器の大きさは

60×70×20 cm である. イオンを 501.5 周回 (飛行距離 644 m) させることに成功し, 飛行時間型の世界最高となる分解能 35 万 (m/z 28, FWHM) を得ることができている¹⁰⁾.

さらに, 我々は小型・軽量化を目指し, 4 個のトロイダル電場のみからなるイオン光学系を採用した 2 号機「MULTUM II」を開発した^{10,11)}. 時間的な制約で, ロゼッタミッションへのマルチターン飛行時間型質量分析計の搭載が見送られたため, MULTUM II では生体高分子の測定や, イオン分子反応の観測などが出来るよう改良を加えた. マトリックス支援レーザーイオン化法 (MALDI 法) と組み合わせて性能評価を行い, アンギオテンシン I (m/z 1296) で分解能 7 万以上 (70 周回) が得られている¹²⁾.

現在, MULTUM II の光学系を応用した, マルチターン・タンデム飛行時間型質量分析計「MULTUM-TOF/TOF」や, イメージング質量分析計「MULTUM-IMG」などを開発している.

2. マルチターン飛行時間型質量分析計のイオン光学系

上述のように, 飛行時間型質量分析計において分解能を向上させるためには, 飛行距離を長く取る必要がある. 直線型あるいは反射型の飛行時間型質量分析計では, 得られる質量分解能に限界があり, 高分解能を得るには同一飛行空間を複数回周回させて飛行距離を長くすることが必須となる. ただしこの場合, 周回部の収差が大きければ, 周回させるごとにイオンが広がっていき, かえって分解能・感度が低下してしまうことが考えられる. したがって, 周回部は空間および飛行時間に関して完全収束 (周回後のイオンの状態が周回前と全く同じ)¹³⁾している必要がある.

イオン光学系の構成要素 (電場・Q レンズなど) を対称に配置することで, 空間・飛行時間に関する複数の収束が満たされることが報告されている¹⁴⁾. 我々は, 対称性を導入した場合について, 完全収束を満たすための条件を系統的に調べた. この結果を適用し, 図 1 に示すような円筒電場 4 個と Q レンズ 8 個からなる完全収束条件を満たす光学系「MULTUM」を見つけだした. 図 1 は, 「TRIO-DRAW」¹⁵⁾によるイオン軌道シミュレーションの結果であり, さまざまな初期位置・角度・エネルギーを持ったイオンは, 周回後には出発した状態と全く同じ状態で戻ってきていることがわかる. 飛行時間に関しても, さまざまな初期条件を持ち同時に出発したイオンは, 周回後, 同時刻に到着する.

* 平成 18 年 3 月 22 日 第 53 回応用物理学関係連合講演会で発表

*1 大阪大学大学院理学研究科物理学専攻 (〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1-1)

図1 TRIO-DRAW でシミュレーションしたマルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM」のイオン軌道. (a) 上から見た図, (b) x 方向, (c) y 方向.

図2 マルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM Linear plus」の装置写真.

3. 「MULTUM Linear plus」の装置概要

前述の光学系 MULTUM に基づき、装置を設計・製作した。装置の写真を図2に示す。円筒電場は、半径5 cm、角度156.87°で、周回部の飛行距離は1.284 mである。また、イオンの入出射を容易にするために、円筒電場に穴をあけ、前述のイオン光学系 MULTUM に直線型を組み合わせたイオン光学系「MULTUM Linear plus」を採用した。直線部

においてもイオン軌道の広がりを抑えるため、Q レンズトリプレットを4組用いている。直線部の飛行距離は0.429 mである。電場・Q レンズ等は、40 cm 四方のベースプレート上に固定されている。

測定は、以下のように行う。まずは、イオン源に近い入射側の電場の電圧だけをオフにしておき、イオンを入射する。イオンが周回して戻ってくるまでにその電場電圧をオンにする。希望する周回だけ回せば、検出器に近い電場の

図3 MULTUM Linear plus で周回数を変えて測定した $^{14}\text{N}_2$ - $^{12}\text{C}^{16}\text{O}$ ダブルットの飛行時間スペクトル。

電圧をオフにして、イオンを出射し検出する。イオン源から検出器までの飛行に要した時間をデジタルオシロスコープで測定し、飛行時間スペクトルを得る。

4. MULTUM Linear plus の実験結果

図3は質量分解能が5000以上ないと分離できない $^{14}\text{N}_2$ と $^{12}\text{C}^{16}\text{O}$ について、周回数を変えて測定した飛行時間スペクトルである。周回数が1.5周の場合(a)は十分な分解能が得られていないため、1本にみえているが、25.5周(b)になると分解能が2万を超えているので、 N_2 と CO のピークが2本に分かれている。さらに周回させると、ピークの幅は変わらずにピーク間隔のみがどんどん開いている、つまり分解能が向上している。図4に分解能の周回数依存性を示す。周回数に応じて分解能はほぼ直線的に向上し、最終的に501.5周（飛行距離644 m）では、分解能35万という飛行時間型としては世界最高の分解能を得ることができている。小型でありながら、これまでの分解能を一桁上回る性能を達成できたことになる。

また、図5にイオン強度(透過率)の周回数依存性を示す。最初の10周で約1/5に減少する。これは、入射時に大きな空間・角度・エネルギーの広がりを持ったイオンが電場電極などと衝突して失われるためである。その後は、一周あたり99%以上のイオンが周回している。10周以降は、真空容器内の真空度が 5×10^{-5} Pa 程度であるため、中性分子との衝突によりイオンが散乱され、失われる効果が主になる。

5. 二号機「MULTUM II」

MULTUM Linear plus では4個の円筒電場とともに28個

図4 質量分解能の周回数依存性。

図5 イオン強度の周回数依存性。

のQレンズを使用しており、装置の簡略化が残された課題となっていた。この問題を解決するために、我々は4個のトロイダル電場のみを用いた多重周回型イオン光学系を考案し、このイオン光学系をもとに新しいマルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM II」を製作した。

図6に「MULTUM II」の装置概略図、図7に分析部の写真を示す。分析部を収納する真空容器のサイズは40 cm × 45 cm × 20 cm である。イオン源は差動排気された真空容器に取り付けるようになっており、電子イオン化 (EI)、高速原子衝撃 (FAB)、MALDI、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) などの種々のイオン源が使用できるようになっている。図6は、生体分子の測定用に MALDI イオン源を装着した図となっている。周回軌道への入射および周回軌道からの出射は、MULTUM Linear plus と同様に直線部と組み合わせることで行う。電極は円筒であるが、マッドプレート¹⁶⁾を用いてトロイダル電場としている。図8に MALDI イオン源を用いて測定したアンギオテンシン I の飛行時間スペクトルを示す。40周回（飛行距離52 m）で分解能7万程

図6 マルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM II」の装置概略図.

図7 マルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM II」の装置写真.

度を得ることができており、ペプチドのような「大きな」分子の測定においても、マルチターン飛行時間型質量分析計は高い分解能を達成できることを示せている。

6. マルチターン飛行時間型質量分析計の今後

我々は、これまでに以下の5台のマルチターン飛行時間型質量分析計を開発してきている。上述のMULTUM Linear plus, MULTUM II, MULTUM IIの半分サイズの「MULTUM-S」, MULTUM IIと二次曲線場イオンミラーを組み合わせたタンデム飛行時間型質量分析計¹⁷⁾ (筆者がイギリスのウォーリック大学滞在中に開発した), 同じ組合せのものを新たに日本で開発した「MULTUM-TOF/TOF」である。これらは、いずれも稼働中である。さらに, MULTUM IIとフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計を組み合わせ「MULTUM-FTICR」や、イメージング質量分析装置2台を大型プロジェクトの予算を得て開発中で

ある。MULTUM-TOF/TOF, MULTUM-FTICRは, MULTUMの高い質量選択能力を活かした高精度でボトムアップあるいはトップダウン・プロテオーム解析ができる装置として期待されている。図9にMULTUM-TOF/TOFの装置概略図を示す。この装置では, マルチターン飛行時間型質量分析計でプリカーサーイオンを高分解能で選択し, 衝突エネルギー20 keV (実験室系) で高エネルギー衝突励起解離 (CID) を起こさせ, その生成イオン (プロダクトイオン) を二次曲線場イオンミラーで質量分析するタンデム質量分析 (MS/MS) が可能である。図10にこの装置で得られたアンギオテンシン I の高エネルギー CID スペクトルを示す。アンギオテンシン I の一番軽い同位体のみをプリカーサーとして選択した結果である。高エネルギー CID の特長である a シリーズのフラグメントが主に観測され, 側鎖の解裂である d シリーズも観測されている。

また, MULTUM-Sは, 20 cm 四方の小型でありながら

高分解能を得られる装置として、惑星探査器への搭載はもちろんのこと、地上での車載型の覚せい剤などの分析装置、携帯型の毒ガス、爆発物検査装置としての応用が期待されている。

図8 MULTUM IIでMALDIイオン源を用いて周回数を変えて測定した、アンギオテンシンIの飛行時間スペクトル。

謝辞

本研究は、大阪大学の故松尾武清博士、交久瀬五雄名誉教授、石原盛男博士、市原敏雄氏、山口真一氏、奥村大輔博士と共同で行ったものである。また MULTUM Linear plus をロゼッタミッションのラボラトリーモデルとして製作するにあたり、H. Rosenbauer, R. Roll 両博士 (Max Planck Institute for Aeronomy), A. Ghielmetti 博士 (Lockheed Martin Advanced Research Center) には、多大なご協力をいただきました。本研究は、平成9年度宇宙科学研究所科学衛星及びロケット観測経費 (基礎開発実験)、文部 (科学) 省科学研究費補助金平成9-10年度基盤研究(B) (09559012)、同平成10-11年度基盤研究(B) (国10044085)、同平成11-12年度基盤研究(B) (11559012)、同平成13-14年基盤研究(B) (13559005)、同平成16-18年若手研究(A) (16685008)、平成15年度文部科学省在外研究員 (長期在外研究員 (甲種研究員) 若手教官別枠)、平成9-10年度山田科学振興財団によりました。

図10 MULTUM-TOF/TOFで測定したアンギオテンシンIの高エネルギーCIDスペクトル。

図9 マルチターン・タンデム飛行時間型質量分析計「MULTUM-TOF/TOF」の装置概略図。

〔文 献〕

- 1) W. E. Stephens: Phys. Rev., **69** (1946) 691.
- 2) F. Hillenkamp, M. Karas, R. C. Beavis and B. T. Chait: Anal. Chem., **63** (1991) 1193A.
- 3) W. C. Wiley and I. H. McLaren: Rev. Sci. Instr., **26** (1955) 1150.
- 4) B. A. Mamyrin: Russian Patent, No. 198034 (1966)
- 5) W. P. Poschenrieder: Int. J. Mass Spectrom. and Ion Phys., **9** (1972) 357.
- 6) J. H. J. Dawson and M. Guilhaus: Rapid Commun. Mass Spectrom., **3** (1989) 155.
- 7) T. Matsuo, M. Toyoda, T. Sakurai and M. Ishihara: J. Mass Spectrom., **32** (1997) 1179.
- 8) T. Sakurai, H. Nakabushi, T. Hiasa and K. Okanishi: Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Res. A, **427** (1999) 182.
- 9) M. Toyoda, M. Ishihara, S. Yamaguchi, H. Ito, T. Matsuo, R. Roll and H. Rosenbauer: J. Mass Spectrom., **35** (2000) 163.
- 10) M. Toyoda, D. Okumura, M. Ishihara and I. Katakuse: J. Mass Spectrom., **38** (2003) 1125.
- 11) D. Okumura, M. Toyoda, M. Ishihara and I. Katakuse: J. Mass Spectrom. Soc. Jpn., **51** (2003) 349.
- 12) D. Okumura, M. Toyoda, M. Ishihara and I. Katakuse: J. Mass Spectrom., **39** (2004) 86.
- 13) M. Ishihara, M. Toyoda and T. Matsuo: Int. J. Mass Spectrom., **197** (2000) 179.
- 14) T. Sakurai, T. Matsuo and H. Matsuda: Int. J. Mass Spectrom. and Ion Proc., **63** (1985) 273.
- 15) M. Toyoda and T. Matsuo: Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Res. A, **427** (1999) 375.
- 16) H. Matsuda and Y. Fujita: Int. J. Mass Spectrom. and Ion Phys., **16** (1975) 395.
- 17) M. Toyoda, A. E. Giannakopoulos, A. W. Colburn and P. J. Derrick: Eur. J. Mass. Spectrom., **11** (2005) 181.