新型 LC/MS の開発と難揮発性試料への応用

Development of a New Type LC/MS Interface and
the Applicability for Nonvolatile Compounds

水野 恵夫*・東 光士*・貫 名 義 裕*

Tokuo Mizuno, Koushi Azuma, and Yoshihiro Kammei

(昭和59年6月14日受理)

The design of a direct coupling LC/MS interface is described.

A device newly developed is a precisely handcrafted orifice with a pinhole of about $10\ \mu\text{m}$ in diameter. It makes the nebulization of LC effluent successful, introducing mists into the ionization chamber as a stable jet. The solvent vapour of the effluent is utilized as the reagent gas for chemical ionization.

The excellent stability and reproducibility of the nebulized effluent jet were attained and the ionization used here was found to be a soft one. The performance of the device was evaluated in the applicability to thermally labile and non-volatile compounds such as prostaglandins and oligopeptides without any derivatization.

1. 緒 言

1970年代に入って、物質の化学構造に関して重要な情報が得られ、かつ高感度検出が可能な質量分析計(MS)を、高性能液体クロマトグラフ(HPLC)の検出器として利用する、いわゆるLC/MS装置の実用化が検討されてきた。¹⁻³⁾このために、HPLCとMSを直接結合できる各種インターフェース(ITF)の製作が試みられ、⁴⁻¹³⁾既に、これらのうち数種は、LC/MS装置として市販されている。しかし、汎用的なLC/MSとしては、これらのITFは、いずれにも感度、操作性、測定可能な物質範囲などの性能に一長一短があり、GC/MS並みにルーチンワークでの実用化段階には至っていない。

LC/MSの難しさは、1) 移動相溶媒の除去 2) 熱

不安定、あるいは難揮発性試料の、イオン源への導入という二点に集約される。移動相溶媒の除去という点を考えてみると、仮に水を移動相溶媒として用い、MSのイオン源部の排気能を、 $300\ \text{l/s}$ とした場合、MS装置におけるイオンビームの飛行に必要な真空度($\sim 1 \times 10^{-4}\ \text{Torr}$)を得るためには、導入できる水の量は、 $2\ \mu\text{l/min (liq.)}$ と極めて小さい。HPLCの流速を $1\ \text{ml/min}$ としたとき、スプリッターなどを用いて、予じめ99.8%以上の溶媒を除去するか、これに相当する濃縮が必要となる。スプリッターを用いた場合、感度は必然的にスプリット比に比例して低下する。

最近、HPLCの分野では、マイクロ化、高速化および高感度化が要求され、これらの目的に合ったセミマイクロ型HPLCが薬学、生化学等の分野で使用されてい

*日本電子(株) 分析機器技術本部(昭島市中神町1418)

Analytical Instruments Technical and Engineering Division, JEOL LTD. (1418 Nakagami, Aki-shima 196, Japan.)

る。LC と MS の結合を考えたとき、MS 装置の排気能から見て移動相の流量は小さい程よく、セミマイクロ型 HPLC は、LC/MS に、より適したものである。我々は、セミマイクロ型 HPLC (通常流量 $100 \mu\text{L}/\text{min}$) を接続することによって、イオン源への導入量の割合を増し、同時に、イオン化室内を 2 台のロータリーポンプによって粗引きする構造にすることにより、導入される溶媒を除去することを試みた。

一方、LC の対象となる試料には、糖、アミノ酸の様に熱に不安定、あるいは難揮発性の化合物が多い。このため、よりソフトなイオン化が必要であると同時に、LC/MS ITF を通じてイオン源に試料を導入する際にも、試料の熱分解等避けなければならない。直結型 ITF では、LC からの流出液を気化させるのではなく、霧状にし、かつ後述する様な ITF 室での加熱等からも保護されるように、試料が溶媒に包まれた形でイオン源まで運ばれることが望ましい。また、流出液が、ITF 内壁などに接して損われることのないように、イオン源に導かれる霧状の流出液は、直進性の

あるジェット状態であることが望ましく、このため、霧状流出液は、できるだけ粒子径がそろっている方がよい。直接導入型 LC/MS ITF では、LC 流出液の噴霧部の先端を境にして、LC 側 (大気圧側) では、試料保持のため昇温を防ぎ、一方、MS 側 (真空側) では、噴霧による溶媒の断熱膨張による急激な冷却が生ずるため、適度に加熱する必要がある。噴霧されるジェット流が不安定であると、この冷却・加熱という過程により水結や分解が生ずることがある。

今回、我々が新たに製作した、直径が $8 \sim 10 \mu\text{m}$ という微少リーク量を実現できる、真円度 5% 以下のオリフィスを用いることによって、直進性のあるジェットが長時間、安定に得られるようになった。これにより、従来、噴霧部分でしばしば起った、冷却による溶媒の水結や過剰な加熱による試料の析出現象を回避することができ、安定に試料をイオン源に導入できるようになった。LC 専用イオン源を試作し、LC の移動相溶媒を用いる化学イオン化を試みた。また、この試作装置を用いて、いくつかの熱不安定、難揮発性物質

Fig. 1. Block diagram of SPC LC/MS interface.

の LC/MS 測定を行った。

2. 実験

2.1. 液体クロマトグラフ

HPLC 装置としては、日本分光(株)製セミマイクロ型液体クロマトグラフ: FAMILIC-300 (通常流量 100 μl /min, カラム: 1.5 mm ϕ × 25 cm) を用い, Fig. 1 に示す様に LC/MS ITF と接続した。

2.2. インターフェース部

ITF 及びその周辺部* の概略を, Fig. 1 に示す。HPLC からの流出液は, フィルターを通った後, ITF プロブ (ITF Probe) を通り, ノズル部 (Nozzel) に導かれる。ノズル先端部には, 微少リーク量を有するオリフィス板を使用している。流出液は, HPLC の背圧により噴霧される。ITF プロブには, 流出液を分割するスプリット機構があり, 過剰溶液はスプリッター (Splitter) を通して系外に捨てられる。スプリット比は任意に可変でき, HPLC の流量によらず背圧は一定に保たれるため, 常に一定の溶液がイオン源へ導入される。ノズル先端から噴出した流出液のジェットは, ロータリーポンプ (RP-1; 150 ℓ /min) で排気されたエンリッチャー (Enricher) の真空領域内で濃縮されながら飛行し, 脱溶媒室 (DES. Chamber) 内に導かれる。液滴は, 加熱により気化が促進され, 更に微細粒子となってイオン源内に導かれる。

この ITF には, LC からの試料を効率よく導き, かつ, LC の分離能を保つため, 次に述べる様な 3 つの機構を追加した。

第 1 は, ジェットの方向調節機構である。ノズル先端より噴出したジェットを, 可能な限り脱溶媒室の中心部分に導くため, ノズル部分は, X・Y の 2 方向に移動できる。ジェットが偏向した場合, この機構はジェットの方向修正に特に有効である。

第 2 はプロブの水冷機構である。流出液の気化を促進するエンリッチャーや脱溶媒室の周辺は, 断熱膨張により急速に冷却されるため, 独立した 3 組のヒーター (ノズル部: 20 W, エンリッチャー: 40 W, 脱溶媒室: 40 W) を使用し, 適切な温度制御を行っている。一方, ノズル先端までは溶媒による試料の保持が

必須であり, 温度上昇を抑えるためプロブの流路全体を水冷している。

第 3 は死容量の小さい接続機構である。HPLC の分離能は, カラムとノズル先端部との間の死容量により低下する。このため, カラムからノズルに至る配管の内径は 140~150 μm とし, ディスクフィルターを介在させて実質的な死容量を最小に抑えた。

2.3. イオン源部

イオン源に導入された試料は, 溶媒を反応ガスとする化学イオン化, すなわち Solvent Induced Chemical Ionization (SICI) によりイオンを生成する。SICI ソースのチャンパー内の圧力は, 脈流と溶媒流入量の大小にかかわらず, 常時, 1 Torr 前後に保つように, ロータリーポンプ (RP-2; 150 ℓ /min) による独立した排気システムを付加した。このため, 試料と流入する溶媒量及び溶媒の種類に応じて, バルブ (V-2) を調節することによって, 安定な SICI 条件が設定できる。

2.4. 質量分析計

日本電子 JMS-D300 二重収束質量分析計の光学系を利用し, イオン源部の排気系 (1200 ℓ /s 油拡散ポンプ, liq. N_2 トラップ付) を改造して, ITF と SICI イオン源を取り付けて使用した。測定条件は, イオン加速電圧: 3 kV, 電子衝撃エネルギー: 200 eV, 衝撃電子電流: 300 μA , 二次電子増倍管電圧: 1.5 kV である。

また, データの測定と処理は, JMA-3100 型データ処理システムを用いた。

3. 結果及び考察

3.1. 溶液の噴霧

この ITF の性能を左右する最大の要因は, ノズル先端における噴霧状態の良否にある。LC からの流出液は, 直進性のある高速のジェット状態で噴出させる必要がある。直進性は, 試料の付着と熱分解を抑えるため, 試料を脱溶媒室の内壁に接触させることなくイオン化室に導入する上で必要であり, ノズルと脱溶媒室の距離を 2 cm とした場合, ITF プロブの中心軸に対して約 5° 以内の偏向角が許容範囲となっている。一方, ジェットのスピードは, 真空中内において, 長時間,

*我々は, このインターフェース部とイオンソース部を組み合わせた独自の LC/MS インターフェースを, SPC (Superfine Pressure Control) 型と名付けた。

安定にノズルから噴出させるために必要であり、実験から10~20 m/s以上である必要があることが分った。

セミマイクロ型 HPLC を用い、噴霧すべき流出液量

Fig. 2. Photograph of the orifice (top view) scale; 10 μm .

Fig. 3. Block diagram of the nozzle.

Fig. 4. Photograph of tip of the nozzle, showing the liquid jet spraying from the 8 $\mu\text{m}\phi$ orifice.

を 50~100 $\mu\text{l}/\text{min}$ とした場合、ジェットの流れから考えて 8~10 $\mu\text{m}\phi$ 以下のオリフィスが必要になる。我々は、ビーム加工技術を用いて、Fig. 2 の如く、約 2% の真円度をもち、且つ表面が極めてなめらかなオリフィスを製作した。Fig. 3 に、このオリフィスを内蔵したノズルの概略図を示す。

LC からの流出液は、キャピラリー (Capillary Tube; SUS 製、内径 0.14 mm、外径 0.64 mm) により、オリフィス先端まで導かれ、ジェット状で噴霧される。8 $\mu\text{m}\phi$ のオリフィスを用い、50 $\mu\text{l}/\text{min}$ の溶媒を大気圧下で噴霧した様子を、Fig. 4 に示す。層流状態で噴出し、その後、小さな液滴に分散してゆく状況がわかる。溶媒 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70/30) について、8 $\mu\text{m}\phi$ オリフィスを用いて測定したジェットの直線部分の長さ (流量 (流速) との関係) を、Fig. 5 に示す。30 $\mu\text{l}/\text{min}$ の低流量までジェットが生成できることが確認された。

3.2. 試料通過の再現性

LC からの試料が、再現性良くイオン化されるには、Fig. 4 で示す様なジェットが、長時間、安定して得られなければならない。

Fig. 6 は、HPLC にくり返し試料を注入することによって得られたアデノシン (1 μg) のマスキロマトグラム ($\text{M}+\text{H}^+$ [m/z 268]) である。1 時間の休憩をはさみ、前後 2 回の測定 (①, ②) で試料の通過状況の再現性をみた。イオン強度のバラツキは、相対標準偏差値で、各々 10%, 16%, 平均値では 13% で、また、ピークのテーリングも少ないことから、試料のイオン化室への導入と、SICI イオン化が長時間、安定して行われていることがわかる。

3.3. SICI によるイオン化

SICI は、移動相溶媒を反応イオンとする化学イオン化により試料をイオン化している。逆相系の溶媒として使用される $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70/30) を用いた時の反応イオンのスペクトルを Fig. 7 に示した。

アセトニトリルにプロトンが付加したイオン ($\text{nS}+\text{H}^+$ [$n=1, 2$] (アセトニトリルを S と表わす)) と、更にこれらに

Fig. 5. Relation between self-spouting height of effluent with $8\text{ }\mu\text{m}\phi$ orifice and its flow rate (linear velocity).

水が付加したイオン $(\text{mS} + \text{H}_2\text{O} + \text{H})^+$ [$m=1, 2, 3$] が特徴的なイオンとして検出されている。反応イオンのスペクトルのパターンは、イオン化室内の圧力と温度により変化する。イオン化室内の圧力を一定に保ち、特徴的な反応イオンのスペクトル強度の温度変化を Fig. 8 に示した。温度の上昇に伴って、多量体によるイオンは減少し、二量体、単量体によるイオンが増加していることが分る。従って、反応イオンのスペクトルのパターンから、SICI イオン化室の条件設定の良否が推定できる。実際の試料の測定では、イオン化室の温度は 150°C 以上が多いので、反応に関与するイオンは、 $(\text{S} + \text{H})^+$ 、 $(2\text{S} + \text{H})^+$ が大多数である。試料分子あるいはフラグメントにこれらのイオンが付加した形のクラスターイオンも常に検出された。

代表的なヌクレオシドの一つであるアデノシンのクロマトグラムと質量スペクトルを、各々 Fig. 9 a), b) に示す。溶媒は $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70/30) を使用し、流量は $100\text{ }\mu\text{L}/\text{min}$ で測定した。試料はカラムを通さず、直接、HPLC のインジェクション部から導入した。S/N の良いクロマトグラムが得られている。

質量スペクトルでは、 $(\text{M} + \text{H})^+$ イオンが強く検出され、フラグメントとしては、糖のとれたアデニン塩基部分 $(\text{B} + \text{H}_2)^+$ [m/z 136] が観測されている。ま

Fig. 6. Reproducibility of sample injections. Aliquots containing $1\text{ }\mu\text{g}$ of adenosine were injected at 2 to 7 min. intervals. Chromatogram ② was measured about 1 hour after measuring chromatogram ①.

た、ピーク強度比 $I_{\text{M}+\text{H}}/I_{\text{B}+\text{H}_2}$ の値が 1 より大きく、この溶媒を反応イオンとした SICI イオン化はかなりソフトなイオン化と言える。

この測定結果と、文献等のアデノシンの質量スペクトル¹⁵⁻²⁰⁾ との比較を Table I に示した。また、比較のために、LC/MS ITF をつけず、通常の MS 装置で、CI (CH_4)、FAB イオン化によるスペクトルを測定し、ピーク強度比 I_{268}/I_{136} を求めた。この結果を、EPA/NIH の EI によるピーク強度比 I_{267}/I_{136} と共に Table II に示す。

Table II において、EI モードではアデノシンの質量スペクトルの分子イオンは、ほとんど検出されていない。また、我々の実験結果では、CI (CH_4) で、0.5、FAB では 1.2 であった。

Fig. 7. Mass spectrum of solvent, $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ (70/30). I.S. Temp. 150°C .

各種 LC/MS ITF を使用した 測定例のうち、直結

Fig. 8. Temperature dependence of the reactant ion abundances in $\text{CH}_3\text{CH} : \text{H}_2\text{O}$ (70/30).

型 ITF では 0.6, 0.9, と比較的擬分子イオンが大きいものに対して、ベルト型の場合、イオン化法として FAB を用いたにもかかわらず、約 0.3 である。このことは、ソフトイオン化法として知られている FAB モードを、LC/MS のイオン化法として応用しても、ペ

Table I. Spectral Patterns of Adenosine Using Different Kinds of Interfaces

LC/MS Interface	Conditions	I_{268}/I_{136}
DIRECT COUPLING		
Enricher-1 ¹⁵⁾	H_2O , He	0.9
Enricher-2 ¹⁶⁾	$\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ (70/30)	0.6
SPC (This work)	$\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ (70/30)	1.1
BELT		
Belt-1 ¹⁷⁾	CH_3OH , $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$	0.2
Belt-2 ¹⁸⁾	FAB	0.3
Belt-3 ¹⁹⁾	NH_3	0.2

Table II. Spectral Patterns of Adenosine Using Different Kinds of Ionizing Methods

Ionizing methods	I_{268}/I_{136}
EI (267) ²⁰⁾	0.02
CI (CH_4)	0.5
FAB	1.2

Fig. 9. a) Chromatograms of adenosine.
Mobile phase; CH₃CN: H₂O (70/30)
Flow rate; 100 μ m/min.
b) Mass spectrum of adenosine.

ルト型インターフェースでは構造上、熱分解が起り易いことを示している。

3.4. 各種試料への応用例

測定した6種類の試料のクロマトグラムと質量スペクトルを示す。これらはいずれも難揮発性で、熱的にも不安定なため、GC/MSでは直接測定できないものであり、通常、誘導体化したのちGC/MS分析しているものである。試料は1 μ g注入し、イオン源温度240 $^{\circ}$ C、真空度 $\sim 2 \times 10^{-4}$ Torrで測定した。

3.4.1. ステロイドホルモン

ステロイドホルモンの、Estrone, Estradiol, Estriolの混合試料を、カラム μ s-Finepak SIL C₁₈ (1.5 mm ϕ

$\times 25$ cm) 溶媒 CH₃CN: H₂O (50/50), 流量100 μ l/min, イオン源温度 240 $^{\circ}$ Cで測定したクロマトグラムと質量スペクトルを Fig. 10 a) b) に示す。

第1ピークのEstriolでは、脱水ピーク(M+H-H₂O)⁺ [m/z 271] がベースピークになっているが、擬分子イオン(M+H)⁺ [m/z 289], (M-H)⁺ [m/z 287] も強く検出された。また、高質量側に、これらに溶媒分子の付加したクラスターイオン(M+H+CH₃CN-H₂O)⁺ [m/z 312], および(M+H+CH₃CN)⁺ [m/z 330] もかなりの強度で検出されている。

第2ピークのEstradiolでは(M+H)⁺ [m/z 273] がベースピークとして検出された他、脱水ピーク(M+H-H₂O)⁺ [m/z 255]及びこれらに溶媒分子の付加したクラスターイオン(M+H+CH₃CN-H₂O)⁺ [m/z 296], (M+H+CH₃CN)⁺ [m/z 314] が特徴的なピークとなっている。

第3ピークのEstroneでは、熱に比較的安定なため、(M+H)⁺ [m/z 271] 及び若干の溶媒の付加したクラスターイオン(M+H+CH₃CN)⁺ [m/z 312] 以外、ほとんどピークは検出されなかった。

3.4.2. ドーパミン

カテコールアミンのひとつ、ドーパミンを、溶媒 CH₃CN: H₂O (70/30), 100 μ l/minで、カラムを通さず測定した。クロマトグラムと質量スペクトルを Fig. 11 a) b) に示す。(M+H)⁺ [m/z 154] をベースピークとし、溶媒の付加したクラスターイオン(M+H+CH₃CN)⁺ [m/z 195] が僅かに検出される、単純なスペクトルパターンが得られた。

3.4.3. サッカロース

糖類はとくに熱分解をおこし易いため、EIではもちろん、CIでも分子イオンを得にくい化合物である。

Fenselau²¹⁾ らは、サッカロースを直接導入法により、CIイオン化法(反応ガス: イソブタン)で測定している。これによると、脱水イオン(M+H-H₂O)⁺ [m/z 325] に対する(M+H)⁺ イオンの割合は、約

5%である。

HPLC からの導入は、溶媒 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70/30) を用い、流量 $100\ \mu\text{L}/\text{min}$ でカラムを通さず直接導入した。質量スペクトルを Fig. 12 に示す。熱による分解が激しく、擬分子イオンは得にくい。脱水イオンに対する割合は約20%であり、SICI が CI よりソフトなイオン化であることを示している。

3.4.4. エリスロマイシン

抗生物質エリスロマイシンのクロマトグラム及び質量スペクトルを Fig. 13 a), b) に示す。溶媒は、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70/30) を使用し、流量 $100\ \mu\text{L}/\text{min}$ でカラムを通さずに測定した。

S/N の良いクロマトグラムが得られている。質量スペクトルは、FAB によるイオン化 ($I_{M+H}/I_{M+H-H_2O} \approx 7$) に比べて、脱水ピークは大きい。擬分子イオン ($M+H$)⁺ [m/z 734] も強く検出されている。

3.4.5. プロスタグランジン

多彩な生理作用をもつプロスタグランジンのうち、 $F_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ のクロマトグラムと質量スペクトルを、Fig. 14 a), b) に示す。

これらは、難揮発性であるうえ、非常に熱に不安定であるため、GC で測定する場合は、必ず誘導体化して分析される。HPLC では、カラムに C_{18} 、溶媒に 5 mM $\text{HCOOH}:\text{CH}_3\text{CN}$ (64/36) を用い、流量 $100\ \mu\text{L}/$

min で各極性基を無修飾のまま注入した。カラムと ITF 間のデッドボリュームのため、わずかに分離能は低下しているが、 $F_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ は上記分析条件で分離された。質量スペクトルは、脱水ピーク ($M+H-n\text{H}_2\text{O}$)⁺ [$n=1, 2, 3$] が各々のスペクトルの特徴ピークとなっている。

Fig. 10. a) Mass chromatograms of steroid hormones.
Sample; $1\ \mu\text{g}$ of each component
Column; C_{18}
Mobile phase; $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (50/50)

b) Mass spectra of steroid hormones.

3.4.6. ペプチド

直鎖状のペプチド、leu-enkephalin 及び質量数が1000を超える環状ペプチド gramicidin Sを有機バッファーを用いて測定した、クロマトグラムと質量スペクトルを Fig. 15 a), b), Fig. 16 a), b) に示す。

カラムは、ガラスビーズを充填したダミーカラムを用い、溶媒は、0.05 M HCOOH, 0.05 M HCOONH₄: CH₃CN (50/50) 100 μ l/min で測定した。共に S/N の良いクロマトグラムが得られた。

leu-enkephalin の質量スペクトルでは、脱水ピーク

Fig. 11. a) Mass chromatograms of dopamine. Mobile phase; CH₃CN: H₂O (70/30)
b) Mass spectrum of dopamine.

Fig. 12. Mass spectrum of saccharose
Mobile phase; CH₃CN: H₂O (70/30)
Flow rate; 100 μ l/min.

Fig. 13. a) Mass chromatograms of erythromycin. Mobile phase; CH₃CN: H₂O (70/30)
Flow rate; 100 μ l/min.
b) Mass spectrum of erythromycin.

Fig. 14. a) Mass chromatograms of prostaglandins. Sample; 1 μ g of each component
Column; C₁₈ Mobile phase; 5 mM HCOOH sol: CH₃CN (61/36)
b) Mass spectra of prostaglandins.

$(M+H-H_2O)^+$ [m/z 538] は極めて小さく $(M+H)^+$ イオンは、かなりの強度で検出された。また、アミノ酸配列を示すフラグメント $(Tyr-Gly)^+$ [m/z 221], $(M-Tyr-CH_2 \cdot C_6H_5)^+$ [m/z 301], $[M-(Tyr-$

$Gly)]^+$ [m/z 336] が特徴的なピークとなっている。

一方, Gramicidin S では, $(M+H)^+$ [m/z 1141] がベースピークとして検出され, 脱水もほとんど起っていない。

Fig. 15. a) Mass chromatograms of leu-enkephalin. Mobile phase; 0.05M $HCOOH$, 0.05M $HCOONH_4$: CH_3CN (50/50).

b) Mass spectrum of leu-enkephalin

Fig. 16. a) Mass chromatograms of gramicidin S. Mobile phase; 0.05 M $HCOOH$, 0.05 M $HCOONH_4$: CH_3CN (50/50).

b) Mass spectrum of gramicidin S.

4. 結 論

今回試作した精度の良い、微少リーク量を有するオリフィスを用いることにより、直進性のあるジェットが、長時間、安定に得られた。このため、噴霧部での冷却による溶液の氷結、及び加熱による試料の析出が回避でき、試料のイオン源への安定な導入が可能になった。

また、同時に開発した SICI イオン源との結合により、試料のイオン化が、従来のベルト/FAB モードの LC/MS に比較して、分子イオン ($M+H$)⁺ の検出され易いソフトなものであることが分った。

文 献

- 1) P. J. Arpino and G. Guiochon, *Anal. Chem.*, **51**, 682 A (1979).
- 2) D. E. Games, *Biomed. Mass Spectrom.*, **8**, 454 (1981).
- 3) 拓植 新, 化学の領域増刊, **132**, 155 (1981).
- 4) P. J. Arpino, M. A. Bauldwin, and F. W. McLafferty, *Biomed. Mass Spectrom.*, **1**, 80 (1974).
- 5) A. Melera, Technical Paper HP Labs, Palo Alto.
- 6) M. L. Vestal, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **46**, 193 (1983).
- 7) C. R. Blackley, M. J. McAdams, and M. L. Vestal, *J. Chromatogr.*, **158**, 261 (1978).
- 8) H. R. Udseth, R. G. Orth, and J. H. Futrell, The 26th ASMS, St. Louis, U.S.A., Abstracts, p. 659 (1978).
- 9) P. R. Jones and S. K. Yang, *Anal. Chem.*, **47**, 1000 (1975).
- 10) Y. Yoshida, H. Yoshida, S. Tsuge, T. Takeuchi, and K. Mochizuki, *Journal of HRC & CC*, **3**, 16 (1980).
- 11) 坂入 実・神原秀記, 第9回 BMS 談話会 p. 67 (1982).
- 12) D. E. Games, *Biomed. Mass Spectrom.*, **8**, 454 (1981).
- 13) R. G. Christensen, H. S. Hertz, S. Meiselman, and V. E. White, *Anal. Chem.*, **53**, 171 (1981).
- 14) 山内悦雄・水野恵夫・東 光士, 質量分析, **28**, 227 (1980).
- 15) S. Tsuge, Lecture Paper for Japan Joint Symposium on Analytical Chemistry, Nov. 8-10 (1982).
- 16) J. R. Chapman, E. H. Harden, S. Evans, and L. E. Moore, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **46**, 201 (1983).
- 17) VG Technical Paper VG ALC 1/81.
- 18) I. A. S. Lewis and P. W. Brooks, The 31th ASMS, Boston, Mass., U.S.A., Abstracts, p. 850 (1983).
- 19) D. E. Games and E. Lewis, *Biomed. Mass Spectrom.*, **7**, 433 (1980).
- 20) EPA/NIH Mass Spectral Data Base, Vol. 2, p. 1920.
- 21) R. J. Cotter and C. Fenselau, *Biomed. Mass Spectrom.*, **6**, 287 (1979).

Keywords

Direct coupling LC/MS interface
SICI ion source
Desolvation chamber