REVIEW

フーリエ変換法を利用した質量分析

Mass Spectrometry Using Fourier Transform

内藤康秀*・井上雅夫*

Yasuhide Naito and Masao Inoue

(Received October 21, 1994)

Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry (FT-ICR/MS) is one of the most successful examples of application of fast Fourier transform (FFT) technique to analytical methods. In this paper principle and features of FFT used in FT-ICR/MS are presented and various new techniques and recent development in signal processing and excitation of cyclotron motion of ions are introduced. The problem of non-linear effects in FT-ICR/MS is also discussed. They are caused by inhomogeneous electric and magnetic fields and ion-ion interaction.

1. はじめに

有限長の時系列データを用いて周波数解析（頻度解析）を行う試みは、理工学の広い分野で古くから取り組まれており、ヒストグラムやさまざまな相関法が考案されてきた。フーリエ変換法 (Fourier transform) も離散化が容易であり、計算機を用いた処理によく適合することから盛んに利用されていたが、1965年に Cooley と Tukey が大幅に計算時間を短縮する画期的な高速フーリエ変換 (fast Fourier transform, FFT) アルゴリズムを開発し¹⁾、以降 FFT が信号処理現場での周波数解析の主流となった。

FFT の分析化学への応用は核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance, NMR) スペクトル解析に始まり、パルス法と結合して大きな成功を収めた。そして 1974 年 Comisarow と Marshall によって最初のフーリエ変換イオンサイクロトン共鳴質量分析 (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry, FT-ICR/MS) の実験が行われた²⁾。FT-ICR/MS は従来の質量分析法にはない多くの特徴を持ち、発展しながら今日に至っている。フーリエ変換法は他の質量分析法（飛行時間型や RF トラップ）にも応用されたが、FT-ICR/MS は質量分析の分野でフーリエ変換法の利用が成功した最も顕著な例であり、またフーリエ変換法を利用した質量分析の特徴を基本的かつ効果的に示しているので、ここでは FT-ICR/MS の解説を通してフーリエ変換法が質量分析の中で果たす役割や課題について論じていく。

2. FT-ICR/MS の原理

2.1 基本原理

FT-ICR/MS の原理は磁場中のイオンの運動に基づいている。一様定常磁場と 1 個のイオンだけが真

* 電気通信大学電子物性工学科 (〒182 東京都調布市調布ヶ丘 1-5-1)

Department of Applied Physics and Chemistry, The University of Electro-Communications (1-5-1 Chofugaoka, Chofu-shi, Tokyo 182, Japan)

Fig. 1. Schematic diagrams of (a) FT-ICR excitation and (b) detection. (a) An oscillating bipolar excitation electric field is produced by applying an alternating differential voltage across parallel-plate transmitter (excitation) electrodes. An excited ion initially at rest traces an outgoing Archimedes spiral trajectory during the excitation period. (b) Coherent ICR orbital motion produced by an excitation event induces the *image current* in a differential detection network which consists of parallel-plate receiver (detection) electrodes connected in input terminals of a differential pre-amplifier. The current is measured as a time-domain voltage signal and Fourier transformed to yield a frequency-domain *mass spectrum*.

空中に存在している場合を考える。磁場よりローレンツ力を受けたイオンは磁力線のまわりを回転し螺旋軌道を描く。そして磁場に垂直な面内でのイオンの運動は等速円運動となる。この円運動の角周波数はサイクロtron共鳴角周波数 ω_c と呼ばれ、磁場の強さ B_0 とイオンの質量電荷比 m/q により

$$\omega_c = 2\pi f_c = \frac{qB_0}{m} \quad (1)$$

で表される。また f_c はサイクロtron共鳴周波数と呼ばれる。 f_c を測定して B_0 がすでに分かっているならば (1) 式の関係より質量電荷比が求められる。これがイオンサイクロtron共鳴質量分析 (ICR/MS) の基本原理であり、周波数解析にフーリエ変換法を用いたものが FT-ICR/MS である。

磁場中で熱運動しているイオンの回転半径は一般に微小で、個々のイオンはランダムな位相で (インコヒーレントに) 円運動している。この状態では信号を検出できないので、検出したいイオンのサイクロtron共鳴周波数を含むように設定された交流電場を外部から与える。この操作を励起 (excitation) と呼ぶ (Fig. 1)。イオンはこの交流電場からエネルギーを受けて加速し、回転半径が増大するとともに回転の位相が揃うようになる (イオンサイクロtron共鳴)。外部からの交流電場の印加を停止した後、イオンは大きな軌道上をまとまった位相で (コヒーレントに) 運動し続ける。そして中性分子との衝突などによりイオンの集団が運動のコヒーレンスを失うか、運動エネルギーを失って回転半径が縮小するか、またはイオンの数量自体が散逸などにより減少するまで、回転するイオンが発生している信号を検出できる。

FT-ICR/MS で最も中枢的な役割を果たすのがセル (cell) と呼ばれる部分である。これは電極によっ

Fig. 2. The most popular types of FT-ICR trapped-ion cells, (a) a cubic cell and (b) a cylindrical cell.

て構成した“箱状”の構造物で、立方体型 (cubic cell, Fig. 2(a))³⁾ や円筒型 (cylindrical cell, Fig. 2(b))⁴⁾ を代表としてさまざまな構成と形状のものが開発、利用されている。磁場に垂直に配置された一対の電極はトラップ電極と呼ばれ、磁場方向へのイオンの散逸を阻止するためイオンと同極性の直流電圧（トラップ電圧）が印加される。また磁場に平行な4枚の電極のうち向かい合う一対は励起電極と呼ばれ、励起用の交流電場の発生に用いる。残りの一対の電極は検出電極と呼ばれイオンの信号を誘導電流として検出する。通常のセルにはさらに電子衝撃イオン化を行うためのフィラメントとグリッド、電子加速電極から成る電子線源と電子コレクタ電極が備わっている。

セルは強磁場中の超高真空中に保たれた空間に配置され、この内部でイオンの生成、選別、反応、励起、検出、除去などの一連の操作が行われるが、同一領域内で反応と検出が行えることはFT-ICR/MSの重要な特徴の一つである。

2.2 周波数解析の側面からみたFT-ICR/MSの基本的性質

FT-ICR/MSの質量分解能は周波数分解能に一致することが(1)式より分かる。

$$\frac{m}{\Delta m} = - \frac{\omega}{\Delta \omega} = - \frac{qB_0}{m\Delta \omega} \quad (2)$$

単一種類のイオンを検出する場合について考えると、FT-ICR/MSの観測信号は振幅が指数関数的に減衰する正弦波になる。また観測は有限の時間 T の間に行われる。 T が信号の減衰時定数 τ に対し十分長い($\tau \ll T$)ときは、減衰して消滅していく信号の全体像が得られる。これを時刻 t の関数で表すと

$$f(t) = \begin{cases} 0 & (t < 0) \\ \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \cos(\omega_0 t + \phi) & (0 \leq t \leq T) \end{cases} \quad (3)$$

となる。\$t\$ は観測開始時を 0 とする。\$\phi\$ は \$t=0\$ での位相を表し、信号の最大振幅は 1 に規格化している。この連続フーリエ変換は畳み込み (convolution) 定理を用いて次式で与えられる。

$$F(\omega) = A(\omega) + iD(\omega) = \{A_{\text{exp}}(\omega) + iD_{\text{exp}}(\omega)\} * \{A_{\text{cos}}(\omega) + iD_{\text{cos}}(\omega)\} \quad (4)$$

$$A_{\text{exp}}(\omega) = \int_0^\infty \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \cos \omega t dt = \frac{\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (5)$$

$$D_{\text{exp}}(\omega) = \int_0^\infty \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \sin \omega t dt = \frac{\omega \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (6)$$

$$A_{\text{cos}}(\omega) = \int_0^\infty \cos(\omega_0 t + \phi) \cos \omega t dt = \begin{cases} 0 & (\omega \neq \pm \omega_0) \\ \frac{1}{2} \cos \phi & (\omega = \pm \omega_0) \end{cases} \quad (7)$$

$$D_{\text{cos}}(\omega) = \int_0^\infty \cos(\omega_0 t + \phi) \sin \omega t dt = \begin{cases} 0 & (\omega \neq \pm \omega_0) \\ \frac{1}{2} \sin \phi & (\omega = \pm \omega_0) \end{cases} \quad (8)$$

ここで \$A(\omega)\$ は余弦フーリエ変換で吸収スペクトルに対応し、\$D(\omega)\$ は正弦フーリエ変換で分散スペクトルに対応する。\$A_{\text{exp}}(\omega)\$、\$D_{\text{exp}}(\omega)\$ は指数関数のフーリエ変換でローレンツ曲線 (Lorentzian) として知られている。また \$A_{\text{cos}}(\omega)\$、\$D_{\text{cos}}(\omega)\$ は余弦関数のフーリエ変換でデルタ関数となり、線スペクトルで表される。“*” は畳み込み積分を示す。畳み込み積分を実行した結果は次のようになる。

$$\begin{aligned} F(\omega) &= \int_{-\infty}^\infty \{A_{\text{exp}}(\omega') + iD_{\text{exp}}(\omega')\} \{A_{\text{cos}}(\omega - \omega') + iD_{\text{cos}}(\omega - \omega')\} d\omega' \\ &= \frac{1}{2} [A_{\text{exp}}(\omega - \omega_0) + A_{\text{exp}}(\omega + \omega_0) + i\{D_{\text{exp}}(\omega - \omega_0) + D_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)\}] \cos \phi \\ &= \frac{1}{2} [i\{A_{\text{exp}}(\omega - \omega_0) + A_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)\} - D_{\text{exp}}(\omega - \omega_0) - D_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)] \sin \phi \end{aligned} \quad (9)$$

通常 FT-ICR/MS では絶対値スペクトルを使用する。この場合

$$|F(\omega)| = \frac{\sqrt{\{A_{\text{exp}}(\omega - \omega_0) + A_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)\}^2 + \{D_{\text{exp}}(\omega - \omega_0) + D_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)\}^2}}{2} \quad (10)$$

となる。ここで \$A_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)\$、\$D_{\text{exp}}(\omega + \omega_0)\$ は負の周波数 (\$\omega' < 0\$) を考慮したために現れた項であり、観測信号において \$\omega_0 \gg \tau^{-1}\$ が成り立つ場合、物理的意味のある正の周波数スペクトルについてはこれらの影響を無視できる。すなわち

$$\begin{aligned} |F(\omega)| &= \frac{1}{2} \sqrt{\{A_{\text{exp}}(\omega - \omega_0)\}^2 + \{D_{\text{exp}}(\omega - \omega_0)\}^2} \\ &= \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\tau^2 + (\omega - \omega_0)^2 \tau^4}{\{1 + (\omega - \omega_0)^2 \tau^2\}^2}} = \frac{\tau}{2} \sqrt{\frac{1}{1 + (\omega - \omega_0)^2 \tau^2}} \end{aligned} \quad (11)$$

がこのときの FT-ICR スペクトルの線形状を表す式である。

観測が \$\tau\$ に比べて十分短い期間に行われた (\$\tau \gg T\$) ときでは、減衰のない正弦波の観測と見かけ上は同じになる。

$$f(t) = \begin{cases} 0 & (t < 0) \\ \cos(\omega_0 t + \phi) & (0 \leq t \leq T) \end{cases} \quad (12)$$

このときのスペクトルも前述と同様に求めることができるが、その際 \$A_{\text{exp}}(\omega)\$、\$D_{\text{exp}}(\omega)\$ の代わりに矩形波のフーリエ変換であるディリクレ核 \$A_{\text{rec}}(\omega)\$、\$D_{\text{rec}}(\omega)\$ を用いる。

$$A_{\text{rec}}(\omega) = \int_0^T \cos \omega t dt = \frac{\sin \omega T}{\omega} \quad (13)$$

$$D_{\text{rec}}(\omega) = \int_0^T \sin \omega t dt = \frac{1 - \cos \omega T}{\omega} \quad (14)$$

したがって

$$\begin{aligned} |F(\omega)| &= \frac{1}{2} \sqrt{\{A_{\text{rec}}(\omega - \omega_0)\}^2 + \{D_{\text{rec}}(\omega - \omega_0)\}^2} \\ &= \frac{1}{|\omega - \omega_0|} \sqrt{\frac{1 - \cos(\omega - \omega_0)T}{2}} \end{aligned} \quad (15)$$

となる。

説明を簡略化するために単一種類のイオンを検出する場合について述べたが、複数種類のイオンを検出する場合もこれまでの議論は同等に成り立つ。個々のイオンに対応する信号成分は(3)式または(12)式で表され、観測信号はそれらの信合成分の線形結合になる。フーリエ変換法の線形性により、スペクトルは各信号成分のフーリエ変換の線形結合になる。したがって個々のスペクトル線形状は単一種類のイオンを検出した場合と変わらない。

FT-ICR/MSにおける絶対値スペクトルの線幅（全半値幅で定義） $\Delta\omega$ は次式を解いて直ちに求められる。

$$\frac{|F(\omega_0)|}{2} = \left| F\left(\frac{\Delta\omega}{2}\right) \right| \quad (16)$$

この結果をまとめると

$$\Delta\omega = \begin{cases} \frac{2\sqrt{3}}{\tau} & (T \gg \tau) \\ \frac{7.58}{T} & (T \ll \tau) \end{cases} \quad (17)$$

となる⁵⁾。一般に時定数 τ はセル内の圧力の低下に従い長くなるので、(17)式の上段は高圧極限、下段は低圧極限において成り立つ。(2)式と(17)式よりFT-ICR/MSの原理上の分解能が導かれる。

$$\frac{m}{\Delta m} = \begin{cases} \frac{qB_0\tau}{2\sqrt{3}m} & (\text{高圧極限}) \\ \frac{0.132qB_0T}{m} & (\text{低圧極限}) \end{cases} \quad (18)$$

高圧極限では観測時間を減衰時定数の3倍程度にしたとき最も良い分解能が得られる。

しかし実際にはFT-ICR/MSのフーリエ変換は離散化された時系列データに対するFFTであり、分解能は時系列データのサンプリング条件によってさらに制限される。ここでサンプリングとは観測信号の波高値を一定時間ごとに逐次取得していくことで、時間と共に変化する連続波形は時間的に離散化した時系列データになる(Fig. 3)。離散化の時間間隔 ΔT をサンプリング間隔と呼び、その逆数 f_s をサンプリング周波数と呼ぶ。サンプリングしたデータ数を N とすると観測時間は $T = \Delta T \cdot N$ となる。FFTによって得られる周波数スペクトルは $0 \sim f_s/2$ の範囲を持ち、周波数が $1/T$ ごとに離散化している。観測信号の周波数 f が $f_s/2$ を越える場合、FFT後のスペクトル線は $f_s/2$ に関して対称な位置すなわち $f_s - f$ に現れる。これを折り返し(foldoverまたはaliasing)と呼ぶ。また $f_s - f < 0$ の場合はさらに0に関して折り返され $f - f_s$ にスペクトル線が現れ、さらに $f - f_s > f_s/2$ の場合は再び $f_s/2$ に関して折り返され $2f_s - f$ にスペクトル線が現れる。こうして $f_s/2$ を越える帯域のスペクトル線は多重に折り返され

Fig. 3. (a) Discrete time-domain data set (•) obtained by sampling a continuous time-domain waveform (solid line) for a finite acquisition period. (b) Frequency-domain data set (•) results from discrete FT of the time-domain data set (a). A frequency-domain spectrum simply obtained by connecting point-by-point (broken line) is far different from the corresponding continuous spectrum (solid line) representing as a Lorentz line shape. It should be noted that the continuous spectrum exhibits a number of auxiliary peaks, so-called sidelobes, on either side of the main peak due to the abrupt truncation of (a).

Fig. 4. Foldover (aliasing) effect. When ion signals at frequencies of 220, 140 and 80 Hz undergo discrete FT with a sampling frequency of 200 Hz, false peaks appear at 20 and 60 Hz, because the 220 and 140 Hz peaks are folded back into the frequency range from 0 to 100 Hz (=a half of the sampling frequency).

て (multiple foldover) $|f - nf_s|$ (ただし n は自然数) の位置に出現する (Fig. 4). FFT を用いて正しいスペクトルを得るためには、サンプリング周波数を観測信号に含まれる最高周波数の 2 倍以上にしなければならない (Nyquist criterion).

$$f_s \geq 2f_{\max} \quad (19)$$

サンプリング周波数は観測信号の周波数帯域によって決まり、また時系列データを蓄えるデータ収集器のメモリ容量 N_{mem} に制限があるので、実際の信号観測時間は

$$T \leq \frac{N_{\text{mem}}}{f_s} \quad (20)$$

であり、これも分解能を制限する条件となる。

3. イオンの間接的検出と Multichannel Advantage

3.1 Multichannel advantage

イオントラップ法を用いた間接的イオン検出は、FT-ICR/MS の最も特色ある要素であり、他の質量分析法との決定的相違点でもある。ここで検出される信号はイオンが直接運んでくる電荷による電流ではなく、サイクロトロン共鳴しているイオンの存在とそのコヒーレントな運動により、セルの検出電極に繋がれた回路に発生する誘導電流である⁶⁾。複数種のイオンが存在している場合には、それら個々の誘導電流を合成した信号が検出される。したがって観測信号にはサイクロトロン共鳴しているすべてのイオンの情報が一括して含まれているので、イオントラップ法を用いた間接的イオン検出は多重化した検出 (multichannel detection) といえる。

多重化検出により多重化の利点 (multichannel advantage または Fellgett advantage) と呼ばれる恩恵が受けられる。これは一定時間内の観測であれば非多重化検出より分解能が向上することであり、一定の分解能を要求する観測であれば非多重化検出より短い時間で観測が終了するか、または高い S/N 比を実現できることである。

例として DC~100 kHz の範囲を 1 kHz の分解能で周波数解析する場合を考える。非多重化検出では最初に共振器などの検出器を観測帯域のいずれか、例えば DC~1 kHz に同調し、その区間の信号強度を調べる。そして次の区間、2~3 kHz に同調を変えて信号強度を調べる。このような操作を 100 回繰り返して全観測帯域の調査が終了する。分解能の向上を希望すると操作回数 (観測時間) の増加は免れない。これに対し多重化検出では、各々別々の帯域を担う検出器が 100 台並列に作動していると考えれば良い。同じ分解能の周波数解析は非多重化検出に比べて 1/100 の観測時間で実現できる。また観測時間を同じにとれば、積算平均化 (averaging) 処理により S/N 比を $\sqrt{100}=10$ 倍改善できる。あるいは各検出器の同調を変えて分解能を 100 倍向上できる。しかしこのような検出器の個数に依存した多重化検出は規模に限界があり、大幅な改善は期待できない。

そこで高度な多重化検出を容易に実現する方法として、フーリエ変換法による周波数解析が利用される。その場合は時間領域波形を正しく反映する検出器 (single channel broadband detector) が 1 台あればよく、観測信号に含まれる周波数成分のスペクトルはその時間領域波形のフーリエ変換により与えられる。またフーリエ変換は線形変換なので、信号中の各周波数成分の強度はスペクトルのピーク強度に正しく反映される (応答の線形性)。

3.2 間接的イオン検出の功罪

直接的なイオン検出では、イオンは検出器 (ファラデーカップなど) の電極に衝突して電荷を失い中性化する。この時開放された電荷がイオンの電流信号として検出される。これに対し間接的イオン検出では、イオンは検出自体により中性化、消滅しない。また FT-ICR/MS に用いられるセルはイオンを極めて長い時間保持できる⁷⁾。したがって加速または減速による運動エネルギーの制御、イオン-分子反応、光照射などさまざまな操作を試料イオンに対して行った後に検出できる。CID (collision induced dissociation) や化学イオン化と組み合わせた MS/MS も簡単に行える。これは試料の構造や素反応過程につ

Fig. 5. An example of FT-ICR MS/MS experiment⁸¹. (a) Pulse sequence diagram. (b) EI mass spectrum of primary ions generated from C_3H_6 . (c) Mass spectrum after isolation of m/z 41 (parent ion). (d) Mass spectrum with reaction delay after the isolation, which has peaks of daughter ions produced by ion-molecule reactions between m/z 41 and C_3H_6 .

いての強力な研究手段となる。Fig. 5 に MS/MS の実験例を示す。またこのような操作と検出のサイクルは多段階に行える ((MS)ⁿ)。間接的イオン検出によりハードウェアの追加なしに MS/MS を実現できることは、FT-ICR/MS の大きな特色である。

間接的イオン検出ではイオンの運動が観測信号に直接影響を及ぼす。これは信号の解析からイオンの運動エネルギーなどの情報が得られる利点もあるが、むしろ測定の実量性を不安定にする弊害が強い。観測信号の強度はイオンの数量だけでなく、サイクロトロン運動の軌道の大きさにも依存する。質量スペクトルの相対強度からイオンの相対量を求める場合、サイクロトロン共鳴周波数の異なる何種類かのイオンが同じ大きさの軌道に達するように、励起のエネルギー分布を周波数領域で均一にしなければならない。したがって FT-ICR/MS を用いて定量的な情報を得るためには励起条件が重要になる。また後述する非線形効果により、イオンの運動にはサイクロトロン運動以外の複雑な運動成分が含まれる。これら非サイクロトロン運動成分は間接的イオン検出で得られる信号に影響し、スペクトルの歪みやずれ、虚偽のスペクトル線などの弊害を与える。

間接的イオン検出を行う限り、イオンの数量と軌道の大きさの混同は免れられない。FT-ICR/MS の

定量性改善はイオンの運動の緻密な解析と制御、非線形要因の抑制にかかっている。この見地に立って励起方法や装置の改良、軌道シミュレーションなどが盛んに行われている。

4. 周辺技術の進歩とその効果

FT-ICR/MS は装置の基本構造を簡素化する代わりに、コンピュータとエレクトロニクスを用いた信号処理を積極的に取り入れている。したがって FT-ICR/MS の性能向上と機能拡充は、これら周辺技術の進歩によるところが大きい。

4.1 有限観測時間の影響—さまざまな窓関数の開発

スペクトル解析へのコンピュータの応用によりさまざまな信号処理が可能になった。得られた信号の本質を損なうことなくスペクトルをより明瞭で判別しやすいものにする窓関数処理 (windowing, または apodization) はその一例である⁹⁾。

FT-ICR/MS の観測信号は振幅が時間 t とともに指数関数的に減衰する交流波形である。したがって観測信号の波高値は観測開始時刻 $t=0$ において急激な立ち上がりを持つ。また観測時間の上限は装置のデータ収集系により制限されるので、信号の減衰が極めて緩やかな場合は観測終了時刻 $t=T$ において信号が急激に断絶する。このような有限の観測時間で得られた信号をフーリエ変換して得たスペクトルには、ピークの周辺にサイドローブ (sidelobe) と呼ばれる振動現象が現れる (Fig. 3(b))。これはスペクトルを識別しにくくするだけでなく、強いスペクトル線の近傍にある微小スペクトル線がサイドローブに埋もれて同定できなくなる弊害もあり、スペクトルのダイナミックレンジを低下させる要因にもなっている。

サイドローブを抑えるためには、観測信号の両端の急激な変化を修正するように、収集した時系列データと緩やかな立ち上がりを持つ重み関数 (窓関数) を掛け合わせた後フーリエ変換すれば良い。Table 1 に FT-ICR/MS でよく用いられる窓関数をまとめた。窓関数処理にはスペクトルの線幅が広がるという欠点もあり、その傾向はサイドローブを抑える効果の高い窓関数ほど強い。また窓関数処理は補間法 (interpolation) を用いてピークの位置を精密に決定する際にも利用される^{10), 11)}。目的に合わせて最適な窓関数を選ぶ必要がある。窓関数処理は観測信号に人工的な強度変調 (歪み) を与えているので、その利用に当たっては観測信号の本質を損なわないように十分な配慮が必要である。新しい窓関数の提案が今日に至ってもなされており、今後も発展が期待される開発分野である。

4.2 高分解能と広帯域化へのアプローチ—超伝導電磁石の利用

FT-ICR/MS の質量スペクトルは観測信号の周波数スペクトルに一致し、質量分解能は周波数分解能に一致する。周波数スペクトルの線幅が一定であればサイクロtron共鳴周波数に比例して質量分解能は向上する。サイクロtron共鳴周波数は磁場強度に比例して高くなるので、強磁場の利用は質量分解能にとって有利である。またイオンが磁場中で行う円運動の半径 (サイクロtron回転半径) r_c は磁場強度 B_0 とイオンの質量電荷比 m/q 、磁場に垂直な面内での並進速度 v_c を用いて

$$r_c = \frac{mv_c}{qB_0} \quad (21)$$

で表される。サイクロtron回転半径はイオンの質量に比例する。熱運動しているイオンのサイクロtron回転半径がセルのサイズを越える場合、イオンの閉じ込めはできなくなる。セルのサイズファクターを S 、イオンの温度を T_i とすると、イオントラップの質量上限は

$$m_{\text{limit}} = \frac{(qB_0S)^2}{2k_B T_i} \quad (22)$$

となる。したがって強磁場は閉じ込め可能な質量範囲の拡大に有効である。このような理由から

Table 1. Various Window Functions for FT-ICRMS Spectral Analysis^{a)}

Window	Analytical form ($0 \leq t \leq T$)	Sidelobe ^{b)} Level [dB]	FWHM [T^{-1}]
Rectangle (Dirichlet)	1.0	-13	0.6
Hamming	$0.54 - 0.46 \cos\left(\frac{2\pi t}{T}\right)$	-43	0.9
Hanning	$\cos^2\left(\frac{\pi t}{T}\right)$ ($a=1.0$)	-23	0.8
	$\cos^4\left(\frac{\pi t}{T}\right)$ ($a=4.0$)	-47	1.3
Kaiser-Bessel [4 term]	$0.40243 - 0.49804 \cos\left(\frac{2\pi t}{T}\right) + 0.09831 \cos\left(\frac{4\pi t}{T}\right) - 0.00122 \cos\left(\frac{6\pi t}{T}\right)$	-69	1.2
Blackman-Harris [3 term]	$0.42323 - 0.49755 \cos\left(\frac{2\pi t}{T}\right) + 0.07922 \cos\left(\frac{4\pi t}{T}\right)$	-67	1.1
Blackman-Harris [4 term]	$0.35875 - 0.48829 \cos\left(\frac{2\pi t}{T}\right) + 0.14128 \cos\left(\frac{4\pi t}{T}\right) - 0.01168 \cos\left(\frac{6\pi t}{T}\right)$	-92	1.3

^{a)} Reference 9.^{b)} Amplitude of the largest sidelobe relative to the maximum peak height.

FT-ICR/MS では開発の初期段階から強磁場を発生する超伝導電磁石が利用されてきた。現在では 7T の超伝導電磁石を備えた装置が市販されている。

4.3 検出アンプの高周波広帯域化

強磁場の利用に伴って観測信号の周波数帯域が高周波側に延びるので、検出アンプも周波数特性の改善が必要とされる。FT-ICR/MS では観測信号が極めて微弱なため、検出アンプには 10 万倍程度のゲインが要求される。また入力段で信号の電流電圧変換を行うので高インピーダンス入力が必要である。また差動検出により感度を高めるとともに同相雑音を除去する。さらに励起電圧の誘導成分がアンプの高ゲイン部に漏洩しないように、パルス動作するアナログスイッチを前段に配置する。このような仕様のアンプは汎用品では入手できないのでカスタム設計に頼らざるを得ないが、自作による高周波広帯域化は容易ではない。しかし近年の高周波アナログデバイスの進歩により、100 MHz 付近まで帯域が延びた FT-ICR/MS 用差動検出アンプも実現できるようになった¹²⁾。

4.4 ヘテロダイン法による周波数帯域の通減

増幅された観測信号は A/D 変換器を通して離散化され、時間領域波形の時系列データとして高速メモリ上に蓄えられる。データの取得は水晶発振子などが発生する正確な基準クロックに同期して行われるが、その際ナイキスト規準によりサンプリング周波数は観測信号に含まれる最高周波数の 2 倍以上を必要とする。また高分解能のスペクトルを得るためには十分長い観測時間が必要になり、観測信号の周波数の高域化に伴って時系列データは膨大なものとなる。観測信号の高域化は A/D 変換器の変換速度とデータ収集器のメモリ容量の両方から技術的制約を受ける。しかし観測の対象を狭い帯域に絞れば、ヘテロダイン法の利用によりこの制約を免れられる¹³⁾。

ヘテロダイン法では人工的に発生した正弦波（参照信号）と観測信号をミキシングアンプで混合した後、ローパスフィルタを通して包絡線成分だけを取り出す。この操作によって得られた信号の周波数は元の観測信号の周波数と参照信号の周波数（参照周波数）の差になるので、参照周波数の適切な設定により周波数帯域を通減できる。この信号を周波数解析して得られるスペクトルの帯域は参照周波数に始まり、ローパスフィルタの透過帯域幅に対応した広がりを持つ。ローパスフィルタには高次のバター

Table 2. Digital Oscilloscopes Available for FT-ICRMS

Maker	Product name	Sampling rate [S/s]	Analog bandwidth [Hz]	A/D C resolution [bit]	Record ^{a)} length [points]	FFT length [points]	Other features
Hewlett	HP54510B	1G	250M	8	8k	8k	
Packard	HP54520A	500M	125M	8	32k	32k	
	HP54522A	2G	500M	8	32k	32k	
LeCroy	HP54720D & HP54722A	8G	2.06G	8	256k	256k	Plug-in Color
	9310L	100M	300M	8	1M	50k ^{b)}	
	9430	100M	150M	10	50k	50k ^{b)}	
	9450A	400M	300M	8	50k	50k ^{b)}	
	9354L	2G	500M	8	8M	50k ^{b)}	
	9360	5G	600M	8	25k	25k ^{b)}	
	7200A & 7242B	1G	500M	8	1M	50k ^{b)}	Plug-in Color
	7200A & 7262	40M	4G	10	20k	20k ^{b)}	Plug-in Color
Nicolet	PRO34	200M	100M	8	256k	200k ^{b)}	
	PRO32	20M	10M	12	1M	200k ^{b)}	
	PRO34	5M	2.5M	14	1M	200k ^{b)}	
Sony	TDS460	100M	350M	8	60k	10k ^{b)}	
Tektronix	TDS524A	500M	500M	8	50k	10k	Color
	TDS544A	1G	500M	8	50k	10k	Color
	TDS684A	5G	1G	8	15k	10k	Color
	DSA601A & 11A72	1G	1G	8	32k	16k	Plug-in Color
	DSA602A & 11A72	2G	1G	8	32k	16k	Plug-in Color
	11403A & 11A81	20M	3G	10	10k	8k	Plug-in Color
Yokogawa	DL2120B	200M	300M	8	128k	2k	
	DL2240	400M	80M	8	1M	2k	
	DL3120B	25M	10M	12	1M	2k	

^{a)} Maximum length with the additional memory.

^{b)} Option.

ス型がよく用いられ、その透過帯域幅はミキシングアンプの線形動作範囲により制限を受けるが、一般に数百 Hz～数十 kHz である。

周波数の通減により高垂直分解能の低速 A/D 変換器を利用できるので、定量測定ダイナミックレンジが向上する。また限られた容量のデータ収集メモリを使って長時間観測できるので、観測を狭い質量範囲に限定すれば高分解能を実現できる。今までにヘテロダイン法を用いた FT-ICR/MS により分解能 10^8 以上の結果が得られている。ヘテロダイン法はあらゆる周波数解析を含む観測での高周波高分解能測定の一般的な方法である。

4.5 時系列データ収集の高速化と大容量化

近年のめざましいエレクトロニクスの進歩は時系列データ収集の高速化および大容量化をもたらした。A/D 変換器は垂直分解能が 8 ビットであれば変換速度が数百 MHz のものでも民生用 IC として簡単に入手できる。高速メモリも大容量化、低価格化が進み、高速で大容量のデータ収集ボードが実現できるようになった。また自作に頼らなくてもこのようなデータ収集ユニットは市販で入手できる。また高速かつ大容量のデジタルオシロスコープも各社から発売されている (Table 2)。これらのデジタルオ

シロスコープは大抵標準で GP-IB インターフェイスを備えているので、時間領域波形の時系列データをパーソナルコンピュータなどへ容易に転送できる。

時系列データ収集の高速化と大容量化により広帯域高分解能のスペクトル解析が実現できるようになった。例えば磁場 5T 中で H^+ , H_2^+ , D^+ , D_2^+ を同時に検出する場合、サイクロトロン共鳴周波数はそれぞれ 76.184, 38.122, 38.092, 19.061 MHz になり、周波数帯域幅は 57 MHz 以上にわたるためヘテロダイン法は使えない。また H^+ を検出するためにサンプリング周波数 f_s は 160 MHz 以上にしなければならない。また H_2^+ と D^+ のサイクロトロン共鳴周波数の差は約 30 kHz なので、これらのスペクトル線を分離できる最短観測時間 T は (17) 式を考慮して

$$\frac{\omega_c}{\Delta\omega_c} \leq \omega_c \cdot \left(\frac{2\sqrt{3}}{\tau} \right)^{-1} \quad (23)$$

より

$$T \geq 3\tau = \frac{6\sqrt{3}}{2\pi \cdot 30[\text{kHz}]} = 0.05[\text{ms}] \quad (24)$$

となる。したがってデータ収集系のメモリ容量は最小でも $T \times f_s \sim 8k$ ワード必要である。このような測定にも市販のデジタルオシロスコープを利用できるようになった。

4.6 FFT の高速化

大量の時系列データは通常パーソナルコンピュータに転送され FFT 処理される。その処理速度は数値データプロセッサ (numerical data processor, NDP) の導入や CPU 自体の能力向上により改善されてきた。また FFT プログラムが書き込まれた ROM を内蔵したマイクロプロセッサも利用でき、RAM を外付けすれば簡単に FFT ボードが作成できる。ハードウェアロジックによって FFT を行うボードも市販され、大量のデータを極めて高速に FFT 処理できる。

また最近では FFT 機能を内蔵したデジタルオシロスコープも登場している。数千ワード程度の規模の時系列データであれば、リアルタイムでスペクトルを表示するので非常に便利である。これらのデジタルオシロスコープは FFT だけでなく、窓関数処理やアベレージングなどのさまざまな演算処理機能を内蔵している。また数百 k ワードのデータを FFT 処理できる製品もあり、データ転送時間を考えるとパーソナルコンピュータ上で FFT を行うよりも有利である。今後デジタルオシロスコープ上で大量のデータを FFT 処理する傾向はますます強まると思われ、FT-ICR/MS のスペクトル解析もより便利でコストパフォーマンスの良いものになると期待される。

4.7 補間法による周波数の精密測定

FT-ICR/MS の特徴の一つとして質量の精密測定が挙げられる。FT-ICR/MS の観測信号は振幅が時間と共に指数関数的に減衰する正弦波の線形結合であり、その連続フーリエ変換はローレンツ曲線型のスペクトル線形状を与え、ピークの位置は観測時間にかかわらず正確に決まる。しかし実際の時系列データに対する離散フーリエ変換ではスペクトルも離散化した周波数系列データになり、これらのデータ点を単純に直線で繋いで描かれたスペクトルのピークは、単に真のピークの近傍の一点にすぎない (Fig. 3(b))。周波数系列データの精度 Δf はサンプリング周波数 f_s と時系列データ数 N を用いて

$$\Delta f = \frac{f_s}{N} \quad (25)$$

で表される。 Δf は (2) 式から直ちに質量測定精度 Δm に結びつく。

$$\Delta m = \frac{2\pi f_s m^2}{NqB_0} \quad (26)$$

周波数測定精度の改善に向けては、ヘテロダイン法を用いた観測信号の狭帯域化 (f_s の通減) や、大量

Fig. 6. Zero-filling effect. (a) N -point original time-domain data set composed of three exponentially damped sinusoids is extended by adding N_0 zeroes to the last original data point. (b) Discrete FT of the extended time-domain data set yields a frequency-domain spectrum with improved *digital* frequency resolution. The peak height decreases as the digital resolution increases with an increase in N_0 .

の時系列データ処理 (N の増加) のようなハードウェアに依存した方法とは別に、よりスマートな方法として補間法の利用が挙げられる。

最も単純な補間法は時系列データの後ろにゼロの値のデータを付け足してデータの数を増やす方法である (zero-filling, Fig. 6)¹⁴⁾。ゼロフィリングにより時系列データ数を元のデータ数の 2 倍にして FFT した場合、スペクトル上のデータ点を滑らかに結ぶように元の点と点の間に新たな点が挿入される。通常ゼロフィリングでは時系列データ数が 2^n 倍になるようにデータが付け足され、スペクトルの点と点の間に n 個の新しい点が挿入される。ゼロフィリングはスペクトルの補間を行うだけでなく、スペクトルの線幅を狭くする効果がある。ただし過大なゼロフィリングはスペクトルのピーク強度の減少をもたらす、S/N 比とダイナミックレンジを悪化させる。

またスペクトル線の形状がローレンツ曲線であることを利用して、ピークを形成する 3 点以上の周波数系列データにローレンツ曲線をフィッティングし、ピークの真の位置を決定する方法もある (Lorentzian interpolation, Fig. 3(b))¹⁵⁾。スペクトルの点と点の間を連続関数で補間するので、ゼロフィリングより更に精度良くピークの位置、高さ、幅が求められる。ただしスペクトルが無視できない多くのサイドローブを含む場合、ローレンツ補間の精度は急激に悪化し利用は困難になる。このためサイドローブを抑える適切な窓関数の選択と、それに合わせた補間公式の導出が研究課題になっている。最近ハニング窓 (Hanning) に基づく新しい補間公式が開発され、周波数誤差 10^{-10} 以下の高精度周波数決定を実現した¹¹⁾。質量の精密測定は FT-ICR/MS の担う役割を広げながら更に発展すると期待される。

5. 励起波形合成への逆フーリエ変換の利用

5.1 FT-ICR/MS における励起の多様性

これまでにさまざまな励起電場の印加方法が開発されてきた。検出対象となるイオンが1種類でサイクロトロン共鳴周波数がすでに分かっている場合は、最も単純なバースト励起 (burst excitation) を利用できる。これは周波数を固定したパルス状の正弦波電圧信号 (burst) を励起波形として用いる方法で、市販の発振器を用いて簡単に実現できる。バースト波形のパルス幅が狭いほど周波数スペクトルの線幅は広くなり、粗い周波数設定でイオンを励起できる。しかし質量の接近した2種類のイオンの片方だけを励起する場合など、励起に高分解能を求めるときはパルス幅を広く (励起時間を長く) 設定する必要がある。その際バースト波形の周波数がイオンのサイクロトロン共鳴周波数から微妙にずれている場合は、サイクロトロン回転半径が時間とともに周期的に増減する現象 (off-resonance) が発生し¹⁶⁾、イオンを十分大きな軌道まで励起できなくなる。また励起電圧が大きすぎる場合は、励起されたイオンがトラップセルの電極に到達して衝突中和し消滅する (ejection)。

同時に励起しようとするイオンが数種類ありサイクロトロン共鳴周波数が広い範囲に及ぶ場合は、掃引励起 (chirp excitation) を利用する。掃引波形 (chirp) もパルス状の正弦波であるが、その周波数は時間とともに掃引される。掃引励起は信号発生器 (sweep generator または function generator) を用いて行われる。周波数掃引範囲は試料のサイクロトロン共鳴周波数 (質量) の範囲によって決まる。測定の定量性を確保するためにはすべてのイオンを同時に励起しなければならないので、高速の周波数掃引 (短時間掃引) を行う必要がある反面、高分解能の励起には低速の周波数掃引 (長時間掃引) を必要とするジレンマがある。周波数掃引の方向もイオンの挙動に関与し、低周波側から高周波側へ掃引する場合 (up-sweep) では、 z -ejection と呼ばれる磁場方向へのイオンの強制振動現象が発生しやすくなる¹⁷⁾。 z -ejection はどのような励起方法を用いても励起電圧が過大な場合に発生する。

質量不明の試料を検出する場合やサイクロトロン共鳴周波数が極めて広い範囲に及ぶ場合は、インパルス励起 (impulse excitation)¹⁸⁾ やノイズ励起 (random-noise excitation または stochastic excitation)¹⁹⁾ を利用できる。これらは理想的なインパルス波形や白色ノイズ波形があらゆる周波数成分を均一に含むことに基づいている。しかし理想に近いインパルスや白色ノイズの回路工学的な作成は困難であり、また定量測定には不向きなため利用の範囲は制限される。この機能を標準またはオプションで装備した FT-ICR/MS の装置も市販されている。またインパルス励起用のコンポーネントは個別に販売されている。

最近各社により多機能高性能の任意波形発生器 (arbitrary waveform generator) が開発され普及しつつある。これらはプログラムなどにより任意の波形データを作成し、D/A 変換器を通してアナログ電圧信号に変換して出力する。波形を関数式で設定できるものや、パーソナルコンピュータ上で作成した波形データを GP-IB インターフェイスから入力できるものもある。任意波形発生器は複数の掃引波形を重ね合わせた複雑な励起波形も簡単に出力できるので、FT-ICR/MS で MS/MS を行う際の励起信号源として適している。任意波形出力のダイナミックレンジと帯域幅は、それぞれ D/A 変換器の垂直分解能と基準クロックレートに依存する。垂直分解能 10 ビットで動作速度数百 MHz の仕様を実現しており、高周波広帯域出力にも十分対応できる。

5.2 最も進歩した励起方法—SWIFT

SWIFT (stored waveform inverse Fourier transform) は励起波形のデータを周波数スペクトル上で設定し、この周波数系列データを離散逆フーリエ変換によって時系列データに直した後、D/A 変換して出力する方法である²⁰⁾。SWIFT を用いて励起波形を作成する手順を Fig. 7 に示す。最初に励起したい

Mass Spectrometry Using Fourier Transform

Fig. 7. SWIFT waveform generation. First, a specified rectangular excitation magnitude spectrum encoded by a quadratic phase pattern (middle left) gives the real and imaginary spectra (upper left). Next, inverse FT yields the time-domain excitation waveform (middle center). Since the waveform has a large amplitude at the beginning and ending, it is convenient to reflect it about the time midpoint (upper right). Moreover, apodization is made to damp the waveform smoothly to zero by using a time-domain weight function which consists of a quarter-wave sinusoid at the first and the last quarter of the period and a constant weighting between them (middle right). Finally, the apodized waveform (lower right) is transmitted as an electric signal. To verify the uniformity of SWIFT excitation, a magnitude spectrum (lower center) is obtained from the zero-filled (ZFL) time-domain waveform and shows an excellent smoothness without a Gibbs oscillation.

イオンのサイクロトロン共鳴周波数を含むように、周波数系列データからなる絶対値スペクトル上に矩形領域を設定する。逆フーリエ変換は線形変換なので、矩形領域の高さはイオンに与えられるエネルギーと比例関係にある。ここで励起したくないイオンのサイクロトロン共鳴周波数をノッチ状に取り除く設定や (Fig. 8(a)), セルから除去したいイオンに ejection を起こすのに必要なエネルギーを与える設定 (Fig. 8(b)) もできる。離散逆フーリエ変換によって得られる実時間領域波形の形状は、スペクトル上での絶対値の設定だけでなく位相の設定にも大きく依存する (Fig. 9)。全周波数領域にわたり位相が一定または一次関数的に変化する場合、時系列データの値に激しい変動が生じ、時間領域波形の再生には大きなダイナミックレンジが必要になる。位相を周波数についての二次関数に設定した場合は時系列データの変動を低く抑えられるので、通常の D/A 変換器の垂直分解能で波形を再生できる。このようにして設計した絶対値スペクトルと位相スペクトルのデータから複素周波数系列データを作成する。これを逆フーリエ変換 (アルゴリズムは FFT と同等) して複素時系列データを得るが、実際に送出する時間領域波形にはその実部だけを用いる。

SWIFT を用いた際の励起周波数帯域 (質量範囲) は D/A 変換器の変換速度で決まり、周波数 (質量) 分解能は波形記憶メモリの容量に依存するが、その関係は離散フーリエ変換の場合と全く同等である。励起する質量範囲が狭帯域の場合は、ヘテロダイン法により高垂直分解能の低速 D/A 変換器を利用できるので、波形メモリ容量が小さくても高質量分解能、高運動量分解能の励起を実現できる。この場合 SWIFT の出力信号と適当な参照信号を混合し、ハイパスフィルタにより和の周波数成分を取り出して用いる。

Fig. 8. Magnitude-mode spectral representations (left) and their corresponding time-domain signals (right) of several possible SWIFT excitations. (a) Broad-band excitation; (b) Notched multiple-ion simultaneous excitation; (c) Selective-ion excitation and ejection (used for MS/MS).

Fig. 9. Effect of various phase encoding schemes (left) on the time-domain waveforms (middle) and/or on the excitation amplitude spectra (right). Constant phase (top row) and linearly varied phase (third row) give relatively flat excitation spectra but bring large dynamic ranges in their time-domain waveforms. Pseudorandomly varied phase (second row) yields significantly reduced dynamic range in the time-domain at the cost of excitation uniformity. Quadratic varied phase (bottom row) produces both low dynamic range in the time-domain and optimal flatness in the frequency-domain.

Mass Spectrometry Using Fourier Transform

Fig. 10. MS/CID/MS experiment using SWIFT. Motion of ions in a plane perpendicular to the applied magnetic field in a cell is illustrated with magnitude spectral representations of SWIFT used at the different stages of the experiment. First, ions A^+ , B^+ and C^+ are generated from a sample in the cell (upper left). Selective ejection removes ions other than B^+ from the cell (upper middle). Following introduction of a collision gas N (upper right) selected parent ion B^+ is accelerated to a moderate energy and dissociated into B_1^+ , B_2^+ and B_3^+ (lower right) by collision. Parent and all daughter ions are simultaneously accelerated by broad-band excitation and detected (lower middle). Finally, all ions are removed from the cell (lower left). This procedure will be repeated.

SWIFT の利点は複雑な波形を簡単に合成できること、イオンの運動エネルギーを明瞭かつ緻密に制御できること、すべてのイオンを同時に励起するので定量性に優れていることが挙げられる。励起波形の周波数の複雑な設定は任意波形発生器を用いて複数の掃引波形を接続しても実現できるが、SWIFT は定量性と操作性の面でより優れた方法といえる。

SWIFT を用いた MS/MS 実験の例を模式的に示す (Fig. 10)。複雑な試料分子に電子衝撃イオン化や化学イオン化を用いると、多数のフラグメントイオンや反応生成物イオンが生成される。また一次イオンも複雑で同定が困難な場合がある。そこで人為的に ejection を発生する励起を行い、興味ある一次イオンを残してすべてのイオンをセルから取り除く (mass separation)。あらかじめ一次イオンのスペクトルパターンを確認しておけば、このような励起波形は SWIFT を用いて簡単に合成できる。次に希ガスなどの衝突ガスをセル内に導入し、適度な衝突エネルギーが与えられるように一次イオンを励起して CID を行う。最後に広帯域励起を行いすべての二次イオンを検出する。二次イオンも複雑な分子イオンの場合は、さらに mass separation/CID/検出のプロセスを続けて高次のフラグメントパターンを得ればよい ((MS)ⁿ)。衝突ガスの代わりに反応ガスを導入すればイオン-分子反応の実験が行える。

6. 非線形システムとしての FT-ICR/MS

6.1 電場と磁場の不均一性

原理と基本的性質を解説するうえでは FT-ICR/MS を線形システムとみなしているが、実際の FT-ICR/MS には無視し難い非線形性が存在する。これはイオンの運動に直接悪影響を与え、また SWIFT のような線形システムに基づいた手法の障害となる。

最も深刻な非線形性はセル内の電場と磁場の不均一性によりもたらされる。有限長の電極による境界条件は必然的に不均一電場を与える。円筒型セルを例にすると、境界条件はセルの中心を原点にとった円筒座標を用いて次の式で表される。

$$V(A, z)=0 \quad \left(-\frac{L}{2} < z < \frac{L}{2}\right) \quad (27)$$

$$V\left(r, \pm \frac{L}{2}\right)=V_t \quad (0 \leq r \leq A) \quad (28)$$

ここで A, L はそれぞれ円筒型セルの半径と長さ、 V_t はトラップ電圧である。ラプラス方程式を解いてセル内の電位の式を得る。

$$V(r, z)=\sum_{l=0}^{\infty} \frac{2V_t J_0(k_l r) \cosh(k_l z)}{A k_l J_1(k_l A) \cosh(k_l L/2)} \quad (29)$$

ここで J_0, J_1 は第一種ベッセル関数であり、 k_l は $J_0(k_l A)=0$ をみたす級数である。理想的なイオントラップの直流電場は磁場方向 (z 軸方向) 成分 E_z のみを有し、 z 軸方向へのイオンの散逸阻止だけに寄与すべきだが、現実の直流電場は明らかにセルの半径方向 (r 軸方向) への成分 E_r を持つ。 E_r, E_z は位置座標 r, z についての無限級数和であり、イオンの運動に複雑な様相を与える。電位の式 (29) を多項式に展開し二次の項で近似したものを四重極電位と呼び、デカルト座標を用いて次式で表される²¹⁾。

$$V(x, y, z)=V_t \left[\gamma - \frac{\alpha}{A^2} (x^2 + y^2 - 2z^2) \right] \quad (30)$$

α, γ はセルの形状によって決まる幾何学的因子で、 L と A の比が 2:1 の円筒型セルの場合ではそれぞれ 0.355, 0.279 になる。 $V(x, y, z)$ を微分して E_r, E_y, E_z を求め運動方程式

$$m \frac{dv}{dt} = q[E + v \times B] \quad (31)$$

に代入して解くと、三つの運動モードすなわちトラップ振動、サイクロトロン運動、マグネトロン運動が明らかになる。トラップ振動は z 軸方向の調和振動で、(31) 式から直ちに分離できる z についての二次微分方程式によって表される。その角周波数は

$$\omega_t = 2\sqrt{\frac{q\alpha V_t}{mL^2}} \quad (32)$$

で与えられる。また (31) 式から分離した x と y についての連立二次微分方程式の解が二つの角周波数

$$\omega_+ = \frac{1}{2} \left[\omega_c + \omega_c \sqrt{1 - \frac{m}{m_{\text{crit}}}} \right] \quad (33)$$

$$\omega_- = \frac{1}{2} \left[\omega_c - \omega_c \sqrt{1 - \frac{m}{m_{\text{crit}}}} \right] \quad (34)$$

を持つことから、実際のサイクロトロン共鳴周波数は ω_+ であり、さらにその回転中心は $x-y$ 平面上でマグネトロン周波数 ω_- で回転することが分かる²²⁾。ここで m_{crit} は ω_+ と ω_- が一致するときの質量で、不均一電場を考慮した場合に検出できる質量の上限値となり

Fig. 11. SF_6^- mass spectrum containing sideband peaks. The ions are generated from SF_6 of 2×10^{-7} Torr by electron impact and trapped by a 0.6 T magnetic field and trapping voltage of -2.81 V. The first order higher sideband frequency $f_+ + f_-$ will be equal to the unperturbed cyclotron frequency f_c on condition that the trapping electrostatic potential in the cell is well approximated by a quadrupolar potential.

$$m_{\text{crit}} = \frac{qA^2B_0^2}{8\alpha V_1} \quad (35)$$

で与えられる。ここでは円筒型セルの例について説明したが、立方体型セルの場合も同様に扱うことができる²³⁾。マグネトロン運動の存在は FT-ICR/MS にさまざまな弊害をもたらす。上記の検出質量上限 m_{crit} は (22) 式で表されるイオントラップの質量上限 m_{limit} よりはるかに小さくなる。またサイクロトロンモードからマグネトロンモードへイオンの運動エネルギーが流失する現象は^{16), 24)}、励起による軌道制御を著しく困難にする。マグネトロン周波数の干渉を受けた質量スペクトルには、真のスペクトル線の周りにサイドバンドと呼ばれる虚偽のスペクトル線が現れる (Fig. 11)²⁵⁾。そしてサイクロトロン共鳴周波数は理論値からシフトし、そのシフト量はイオンの質量に依存する。この影響を取り込んだ質量軸の較正式が考案されている²⁶⁾。セルの中心から約 70% の領域を外れると四重極電位による近似も成り立たなくなり、励起により回転半径を増した後のイオンの運動は、不均一電場の高次の項によりいっそう複雑になる恐れがある。

イオントラップの直流電場だけでなく励起の交流電場も著しく不均一である。 z 軸に垂直な直線偏向電場または円偏向電場を理想とするが、現実には有限の境界条件により z 軸方向の交流電場成分も発生する。これがイオンに z 軸方向への強制力として作用し、特に励起電場の角周波数 ω が

$$\omega = 2\omega_l \quad (36)$$

$$\omega = \omega_c + 2\omega_l \quad (37)$$

のときにイオントラップの直流電場と励起の交流電場の z 成分が結合して、 z 軸方向の強制振動を発生する。強制振動により振幅を増してトラップ電極に達したイオンは電極との衝突中とで消滅する (z -ejection)^{17), 27)}。 z -ejection はイオンの質量が低いほど強く発生し、FT-ICR/MS の感度と定量性に影響を与える。

FT-ICR/MS に用いられるソレノイド状の超伝導電磁石が発生する磁場も不均一である。利用される領域はソレノイド中心付近の比較的均一な磁場に限られるが、ソレノイドがセルに対して十分な大きさでない場合、イオンの運動は不均一な周辺磁場の影響を受ける²⁸⁾。周辺磁場は z 軸方向成分 B_z だけでな

Fig. 12. Origin of odd-order harmonics. When the ICR orbital radius is much smaller than the distance between the receiver electrodes (left, broken line), the time-domain signal is small but approximately sinusoidal (upper right, broken line). As the ICR orbital radius becomes larger and approaches the receiver electrodes (left, solid line), the time-domain signal grows to be distorted (upper right, solid line) and odd harmonic peaks appear in the frequency-domain spectrum (lower right).

く r 軸方向成分 B_r を有し、各成分の大きさは位置に依存する。不均一磁場がイオンの運動に与える影響は $\partial B_z / \partial r$ による z 軸に垂直な面内でのドリフト円運動、 B_r と励起電場の結合による z 軸方向へのドリフト運動、 $\partial B_z / \partial z$ による z 軸方向への拡散が主なものだが、極めて複雑で解析的な定式化は多大の困難を伴う。

6.2 多体効果、その他の非線形性

セル内に大量のイオンが存在するときはイオン間の相互作用も無視できなくなる。イオンの総数を N 個とすると運動方程式は (31) 式の右辺にクーロン力の項が加わり

$$m_i \frac{dv_i}{dt} = q[E + v_i \times B] + \sum_{j \neq i}^N \frac{4\pi e q^2 r_{ij}}{r_{ij}^3} \quad (i: 1 \sim N) \quad (38)$$

となる。ここで r_{ij} は i 番目と j 番目のイオン間の距離ベクトルである。大量のイオンを生成、トラップした実験で、クーロン力の影響により質量スペクトルの線幅が広がる現象²⁹⁾や、サイクロトロン共鳴周波数が僅かに異なる 2 種類のイオンのスペクトル線が互いに接近して重なり合う現象^{30), 31)}が観測された。(38) 式を解析的に解いて運動を定式化することは無理なので、イオンの集団全体を定常的な電荷密度分布とみなしてポワソン方程式の境界値問題を扱う空間電荷モデル²¹⁾や、同一種類イオンの集団を一質点とみなす多体近似モデル^{29), 31)~33)}が考案され、これらに基づいた理論により現象の説明を試みている。また同様に検出電極上の誘導電荷とイオンの間に働くクーロン力の影響も問題視されている^{33), 34)}。最近ではコンピュータの処理能力向上に伴って多体シミュレーションが始められ³⁵⁾、数百~数千個のイオンに対して (38) 式から直接軌道を求められるようになってきた。シミュレーションによる多体効果のより詳細な解明が期待されている。

その他の非線形効果には、イオンを検出電極の近傍にまで励起したときに検出される強い高調波成分 (harmonics) がある³⁶⁾。この高調波は奇数次なので、サイクロトロン共鳴周波数の奇数倍の位置に虚偽のスペクトル線が現れる (Fig. 12)。また観測信号の周波数に比例して周波数 (質量) 分解能は向上するので、積極的に高調波を検出して分解能を改善する試みもあり、高調波を容易に検出するための特殊な多電極セルも開発されている³⁷⁾。この方法による分解能の改善は、イオンの運動が観測終了時までコ

Mass Spectrometry Using Fourier Transform

Fig. 13. Improved cells with various trapping geometries. (a) Elongated rectangular cell³⁸⁾; (b) Screened rectangular cell³⁹⁾; (c) Open rectangular cell⁴⁰⁾; (d) Compensated cylindrical cell⁴¹⁾; (e) Rf-shimmed cubic cell⁴²⁾; (f) Infinity cylindrical cell⁴³⁾. (a)-(d) are designed to reduce the undesirable inhomogeneity of the trapping electrostatic field. (e) and (f) especially aim for a homogeneous excitation rf-electric field.

ヒーレンスを保ち続ける場合に限り有効である。

6.3 改善への対策

FT-ICR/MS にみられる非線形効果の具体的な対策としては、装置や実験方法の改良による非線形性の抑制と、非線形性を考慮した質量スペクトルの較正が考えられる。

磁場の不均一性の影響を補正する汎用性のある質量較正方法の開発はむずかしく、現在市販されている装置はセルに比べて十分大きな口径と長さを持つ超伝導電磁石を備え、さらに巻き線の密度調整や永久磁石による磁場の補正 (cryo-simm/room temperature-simm) を行い、不均一性を極力抑えている。

電場の不均一性に対してはセル内の電場解析結果に基づいたさまざまな改良型セルの開発が行われている (Fig. 13)^{38)~43)}。これらはイオントラップの直流電場の r 軸方向成分や励起電場の z 軸方向成分の抑制を目的としている。また双曲面状の電極を持つペニングトラップセルも用いられる⁴⁴⁾。これは (30) 式で表される四重極電位をセル内の全領域に実現するので、直流電場の影響を補正する質量較正が容易かつ厳密に行える。セルの改良は FT-ICR/MS における技術開発の中心的課題として今後も取り組まれ

るであろう。

また大規模な数値計算が可能になり、より現実に近いモデルを用いてイオンの軌道シミュレーションを行う試みが始まっている^{17), 35), 45)}。これによりさまざまな非線形現象の解明が進み、実験方法の改良や最適な実験条件の導出に役立てられることが期待される。

7. まとめ—今後の動向と課題

FT-ICR/MS の進歩はエレクトロニクスや情報処理技術の高度化とともにあった。今後もこの傾向は続き、コストパフォーマンスのいっそうの改善が期待される。従来 FT-ICR/MS の普及の障害になっていたコスト面での問題は解決しつつある。また永久磁石などを用いて FT-ICR/MS をより簡易化し、低質量領域の高分解能イオンセンサとして利用する動きもある⁴⁶⁾。適切な大気圧インターフェイスを開発すれば、プロセス用の GC などはこのような簡易 FT-ICR/MS に置き換えられ、リアルタイムで高分解能の成分モニタリングが実現できる。

また ICR スペクトル解析にフーリエ変換法以外の方法すなわち最大エントロピー法 (maximum entropy method, MEM)⁴⁷⁾ やベイズ法⁴⁸⁾を用いる試みも行われている。これらは少量のデータを用いた場合にフーリエ変換法より優れた分解能と精度を与えるので、その利用により ICR/MS の新たな応用が考えられる。

FT-ICR/MS は間接的なイオン検出に基づいているが、これは FT-ICR/MS にさまざまな利点をもたらす一方で、先に述べた非線形効果と絡んで定量測定信頼性を失わせている。定量性の向上は FT-ICR/MS に残された最大の課題であり、シミュレーションなどによるイオンの軌道解析と非線形効果の除去技術の開発が、この問題への取り組みとして進められている。

文 献

- 1) J. W. Cooley and J. W. Tukey, *Math. Comput.*, **19**, 297 (1965).
- 2) M. B. Comisarow and A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.*, **25**, 282 (1974).
- 3) M. B. Comisarow, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **37**, 251 (1981).
- 4) S. H. Lee, K.-P. Wanczek, and H. Hartmann, *Adv. Mass Spectrom.*, **8B**, 1645 (1980).
- 5) A. G. Marshall, M. B. Comisarow, and G. Parisod, *J. Chem. Phys.*, **71**, 4434 (1979).
- 6) M. B. Comisarow, *J. Chem. Phys.*, **69**, 4097 (1978).
- 7) M. Allemann, Hp. Kellerhals, and K.-P. Wanczek, *Chem. Phys. Lett.*, **75**, 328 (1980).
- 8) 片倉久雄, 博士論文, 電気通信大学, 東京 (1993), Chap. 3, p. 58.
- 9) S. Bertran, *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, **18**, 495 (1970); F. J. Harris, *Proc. IEEE*, **66**, 51 (1978); J. P. Lee and M. B. Comisarow, *Appl. Spectrosc.*, **41**, 93 (1987).
- 10) C. D. Keefe and M. B. Comisarow, *Appl. Spectrosc.*, **43**, 605 (1989).
- 11) Y. Goto, T. Hosokawa, M. Mitani, and M. Inoue, *Appl. Spectrosc.*, **44**, 1386 (1990).
- 12) 村松靖啓, 修士論文, 電気通信大学, 東京 (1992), Chap. 5, p. 16; L. Schweikhard, G. M. Alber, and A. G. Marshall, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **4**, 177 (1993).
- 13) A. G. Marshall and M. B. Comisarow, *Anal. Chem.*, **47**, 491A (1975); E. B. Ledford, Jr., S. Ghaderi, R. L. White, R. B. Spencer, P. S. Kulkarni, C. L. Wilkins, and M. L. Gross, *Anal. Chem.*, **52**, 463 (1980).
- 14) E. Bartholdi and R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **11**, 9 (1973); M. B. Comisarow and J. D. Melka, *Anal. Chem.*, **51**, 2198 (1979).
- 15) C. Giancaspro and M. B. Comisarow, *Appl. Spectrosc.*, **37**, 153 (1983).
- 16) M. Wang and A. G. Marshall, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **100**, 323 (1990).
- 17) M. Fujiwara, T. Yamauchi, K. Miura, and M. Inoue, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **3**, 847 (1992).
- 18) R. T. McIver, Jr., G. Baykut, and R. L. Hunter, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **89**, 343 (1989).
- 19) C. F. Ijames and C. L. Wilkins, *Chem. Phys. Lett.*, **108**, 58 (1984).
- 20) A. G. Marshall, T.-C. L. Wang, and T. L. Ricca, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7893 (1985); L. Chen, T.-C. L. Wang, T. L. Ricca, and A. G. Marshall, *Anal. Chem.*, **59**, 449 (1987).

- 21) J. B. Jeffries, S. E. Barlow, and G. H. Dunn, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **54**, 169 (1983).
- 22) T. E. Sharp, J. R. Eyler, and E. Li, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **9**, 421 (1972).
- 23) R. C. Dunbar, J. H. Chen, and J. D. Hays, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **57**, 39 (1984).
- 24) S. C. Beu and D. A. Laude, Jr., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **108**, 255 (1991); L. Schweikhard and A. G. Marshall, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **4**, 432 (1993).
- 25) M. Allemann, Hp. Kellerhals, and K.-P. Wanczek, *Chem. Phys. Lett.*, **84**, 547 (1981).
- 26) E. B. Ledford, Jr., D. L. Rempel, and M. L. Gross, *Anal. Chem.*, **56**, 2744 (1984).
- 27) S. K. Huang, D. L. Rempel, and M. L. Gross, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **72**, 15 (1986); P. Kofel, M. Allemann, Hp. Kellerhals, and K.-P. Wanczek, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **74**, 1 (1986); W. J. van der Hart and W. J. van de Guchte, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **82**, 17 (1988).
- 28) F. H. Laukien, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **73**, 81 (1986).
- 29) T.-C. L. Wang and A. G. Marshall, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **68**, 287 (1986).
- 30) V. L. Talrose and E. N. Nikolaev, *Adv. Mass Spectrom.*, **10A**, 343 (1985); 片倉久雄, 博士論文, 電気通信大学, 東京 (1993), Chap. 5, p. 99.
- 31) Y. Naito and M. Inoue, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **42**, 1 (1994).
- 32) S. Chen and M. B. Comisarow, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **6**, 1 (1992); C. L. Hendrickson, S. C. Beu, and D. A. Laude, Jr., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **4**, 909 (1993).
- 33) M. V. Gorshkov, A. G. Marshall, and E. N. Nikolaev, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **4**, 855 (1993).
- 34) X. Xiang, P. B. Grosshans, and A. G. Marshall, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **125**, 33 (1993).
- 35) N. V. Miluchihin, K. Miura, and M. Inoue, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **7**, 966 (1993).
- 36) E. N. Nikolaev and M. V. Gorshkov, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **64**, 115 (1985); P. B. Grosshans, P. J. Shields, and A. G. Marshall, *J. Chem. Phys.*, **94**, 5341 (1991).
- 37) Y. Pan, D. P. Ridge, and A. L. Rockwood, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **84**, 293 (1988); E. N. Nikolaev, M. V. Gorshkov, A. V. Mordehai, and V. L. Talrose, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **4**, 144 (1990); P. B. Grosshans and A. G. Marshall, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **107**, 49 (1991).
- 38) R. L. Hunter, M. G. Sherman, and R. T. McIver, Jr., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **50**, 259 (1983).
- 39) M. Wang and A. G. Marshall, *Anal. Chem.*, **61**, 1288 (1989).
- 40) S. C. Beu and D. A. Laude, Jr., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **112**, 215 (1992).
- 41) Y. Naito, M. Fujiwara, and M. Inoue, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **120**, 179 (1992).
- 42) M. Wang and A. G. Marshall, *Anal. Chem.*, **62**, 515 (1990); C. D. Hanson, M. E. Castro, E. L. Kerley, and D. H. Russell, *Anal. Chem.*, **62**, 520 (1990).
- 43) P. Caravatti and M. Allemann, *Org. Mass Spectrom.*, **26**, 514 (1991).
- 44) L. Schweikhard, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **107**, 281 (1991).
- 45) G. T. Uechi and R. C. Dunbar, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **3**, 734 (1992).
- 46) L. C. Zeller, J. M. Kennady, H. Kenttämää, and J. E. Campana, *Anal. Chem.*, **65**, 2116 (1993); 山崎博実, 常田 誠, 高 保志, 本多善久, 糠信敦司, 桜井秀也, 中川和雄, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **42**, 67 (1994).
- 47) A. Rahbee, *Chem. Phys. Lett.*, **117**, 352 (1985).
- 48) J. E. Meier and A. G. Marshall, *Anal. Chem.*, **63**, 551 (1991).

Keywords

FT-ICR

Discrete Fourier transform

Spectral analysis

SWIFT

Nonlinear effect