COMMENTARY

四重極型質量分析計

Quadrupole Mass Spectrometer

笠 間 健 嗣*

Takeshi KASAMA

(Received January 1, 1996)

The quadrupole mass spectrometers (QMS) are well known and used in many fields of the world. The most of these instruments are used for GC/MS, which are simple and easy for operation by full-computerization. I feel that the most of QMS user does not know how to separate ions with different mass to charge ratio (m/z) by QMS. The mechanism of ion separation on QMS was not understood easier than that of magnetic sector mass spectrometer. I explain the basis of quadrupole mass spectrometer in this commentary.

1. 四重極型質量分析計の概要

Fig. 1 のような長さ 20 cm 程度の 4 本のロッドを組み合わせて四重極アセンブリーとする。それぞれのロッドに高周波電圧と直流電圧を同時に印加しておいて、一端から被測定イオン集団を送り込むと他端から質量選別されたイオンを取り出すことができる。印加する高周波電圧と直流電圧を適当に制御しながら掃引すれば、質量スペクトルが得られる。このように四重極アセンブリーはイオン集団から一定の質量を持つイオンを選別する事ができるので、これを四重極マスフィルターと呼ぶこともある。本稿ではトータルシステムとしての四重極型質量分析計と区別するために、この四重極マスフィルターと言う言葉を使うことにする。四重極型質量分析計は 1953 年に Bonn 大学の Paul らによって初めて考案された^{1)~3)}。彼らとは別に、1950 年代の初期に California 大学 Lawrence Berkeley 研究所の Post も四重極型質量分析計の研究を行っているが、彼は論文発表や特許申請を行っておらず、University

Fig. 1. Illustration of quadrupole mass filter and electrical connection.

* 東京医科歯科大学・機器分析室 (〒113 東京都文京区湯島 1-5-45)

Laboratory for Biomedical Analysis, Tokyo Medical and Dental University (1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan)

of California Radiation Laboratory report (UCRL 2209) に記録が残っているだけである⁴⁾。四重極型質量分析計の実際的な応用を行ったのは Stanford Research Institute の Shoulders で、1962 年には質量範囲 500 で分圧 10^{-15} Torr のガスを検出できる良好な性能の四重極型質量分析計を作るに至り、いくつかの論文を発表している^{5)~7)}。1964 年には Finnigan が市販品として四重極型質量分析計 Quad 200 RGA (Electronic Associates, Inc., CA) を製造した⁴⁾。四重極型質量分析計は特に GC/MS 用の質量分析計としての適性は非常に良く、非常に多くの装置が使われるようになった。現在では多くの質量分析計メーカーからルーチン分析用から研究用までの様々な用途の四重極型質量分析計が販売されている。この質量分析計は小型で扱いが簡便なために今では理学、工学、薬学、生命科学、臨床医学、環境科学など様々な分野で幅広く用いられており、機器分析には必要不可欠の装置となっている。

2. 四重極型質量分析計の特徴

四重極型質量分析計は、電磁石や扇形電場などの大型の部品を必要としないので非常に小型で軽量の装置を作ることができる。イオン加速電圧は 10 から 100 V と低くイオン源部の設計や扱いが簡単である、原理的にスリットなどを必要としないので高いイオン透過率が得られる、比較的低真空度 (10^{-5} Torr 程度) でも測定ができるので大気圧イオン化法などのイオン源も簡単に装着できる、正負イオンの測定を一掃引ごとに高速に切り替えて測定することもできる、スリットなどの可動部品がないのでコンピューター制御が簡単である、などの利点を持っている。しかし、精密質量の測定ができない、 m/z 2,000 程度以上の高質量域で unit mass resolution を確保するのがむずかしい、現時点で m/z 4,000 を超えるイオンを測定できる装置は市販されていない、ほとんどの機能がコンピューター制御になっているので故障の原因を判断するのがむずかしい、などの欠点も持っている。

3. 四重極型質量分析計の動作原理^{8)~11)}

3.1 イオンの選別

100 eV 程度よりも低い運動エネルギーを持ったイオンは 20 から 30 cm の長さの四重極マスフィルターにより質量選別を行うことができる。四重極マスフィルターを構成する各ロッドは対向する面を正確な双曲面になるように研磨加工されている (Fig. 2)。このようなロッドを Fig. 1 のように 4 本組み合わせ、対向する 2 本のロッドには同相同振幅の高周波電圧と同極性の直流電圧を印加し、隣接する 2

Fig. 2. Quadrupole mass filter of TSQ 7000 (Finnigan MAT, San Jose, CA).

Quadrupole Mass Spectrometer

Fig. 3. Magnitude of the RF and DC voltages applied to the rods of the quadrupole mass filter (from Finnigan TSQ 70 operator's manual).

本のロッドには逆相同振幅の高周波電圧と逆極性の直流電圧を印加する (Fig. 3). すなわち、一方の電圧は $+(U+V \cos \omega t)$, 他方の電圧は $-(U+V \cos \omega t)$ と表される。ここで、 U は直流電圧、 V は高周波電圧の振幅、 ω は高周波電圧の角周波数、 t は時間である。四重極マスフィルターに導かれたイオンは四重極マスフィルターの中を振動しながら進行し、安定に振動したイオンだけがこの四重極マスフィルターを通過できる。その他のイオンは振幅が大きくなって発散し、四重極マスフィルターの間隙から飛び出したり、四重極ロッドに衝突して電荷を失う。今、開口面の中心を通り、四重極マスフィルターの長さの方向の軸を z 軸とし、これに直交する二つの軸を x, y として三次元直交座標を規定する。このとき、 z 軸に沿って進入してきたイオンの四重極マスフィルター中での挙動を表す運動方程式 (Mathieu の微分方程式) は次のように表される。

Fig. 4. Quadrupole mass filter stability diagram for stable and unstable oscillations.

$$d^2x/d(\omega t/2)^2 + (a + 2q \cos(\omega t))x = 0 \quad (1)$$

$$d^2y/d(\omega t/2)^2 - (a + 2q \cos(\omega t))y = 0 \quad (2)$$

ここで、 x, y は四重極マスフィルターの中心軸 z からの x, y 軸方向への距離、 ω は高周波電圧の角周波数、 t は時間である。そして、パラメーター a と q は次のように表される。

$$a = 8eU/mr^2\omega^2 \quad (3)$$

$$q = 4eV/mr^2\omega^2 \quad (4)$$

ここで、 U は直流電圧 (V)、 V は高周波電圧の振幅 (V)、 m はイオンの質量 (kg)、 r は四重極マスフィルターの空間半径 (m) である。この運動方程式の解は Fig. 4 のようになる。y 軸方向の安定境界線と x 軸方向の安定境界線に挟まれた領域がイオンの安定振動領域である。この 2 本の曲線の交点 (q_0, a_0) は $q_0 = 0.7060, a_0 = 0.2369$ となる。

一方、式 (3) と式 (4) を変形するとそれぞれ

$$m/e = 8U/ar^2\omega^2 \quad (5)$$

$$m/e = 4V/qr^2\omega^2 \quad (6)$$

a, q は同じ式のパラメーターであるから、式 (5), (6) の m, e は共に等しくなければならない。

$$m/e = 8U/ar^2\omega^2 = 4V/qr^2\omega^2 \quad (7)$$

r は定数であり、 ω は通常固定して使うので、

$$a/q = 2U/V \quad (8)$$

U と V をある値に設定すると、 $2U/V = c$ として

$$a = cq \quad (9)$$

すなわち、Fig. 4 のように原点を通る直線が引けるので、この直線が安定領域を通るように U/V を選ぶ。この直線と安定境界線との交点を $(q_1, a_1), (q_2, a_2)$ とする。このとき、 V, r, ω は定数であるから式 (6) は $V/r^2\omega^2 = k$ として

$$m/e = k/q \quad (10)$$

と表され、質量・電荷比 m/e と q は逆比例の関係にあることがわかる。すなわち、 k/q_1 と k/q_2 の間

に相当するイオンが四重極マスフィルターを通過できることになる。これが、高周波電圧 V 、直流電圧 U のときに四重極マスフィルターを通過できるイオンの範囲であり、四重極マスフィルターの分解能に相当する。 U/V 一定の条件で、 V と U を掃引すると q は w_1 や q_2 のように定数となるので、式 (6) より $4/qr^2\omega^2=k'$ とし

$$m/e=k'V \quad (11)$$

となって、 U/V 一定の条件で V と U を掃引するに従って k/q_1 と k/q_2 の間隔に相当するスペクトル幅の質量スペクトルが得られることになる。最高の分解能を得ようとするならば、理論的には $U/V=a_0/2q_0=0.167$ の条件で V と U を掃引すれば良いことになる。しかし、四重極電場の不均一さに起因する揺らぎから質量スペクトルはある程度以上の分解能までしか到達できない。この条件で測定される質量数・電荷数比は次のようになる。ここで、分子量を M 、アボガドロ数を A (6.022×10^{23})、素電荷を e_0 (1.602×10^{-19} C)、電荷数を Z 、高周波電圧の周波数を f (Hz) とすると

$$m=(M/A) \times 10^{-3} \quad (12)$$

$$e=e_0Z \quad (13)$$

$$\omega=2\pi f \quad (14)$$

式 (6) に式 (12) (13) (14) を代入すると、四重極マスフィルターの空間半径が r (cm)、高周波電圧の振幅が V (V) のとき、質量数と電荷数の比 M/Z は

$$M/Z=(m/e)e_0A \times 10^3=(4e_0AV/qr^2\omega^2) \times 10^7=1.38 \times 10^{11} \times V/r^2f^2 \quad (15)$$

となる。この式からわかるように、 U/V 一定で電圧掃引すれば、観測される質量数と電荷数の比 M/Z と掃引電圧 V は比例関係にあり、原理的には質量スペクトルの質量校正は極めて簡単である。

3.2 質量分解能

四重極マスフィルターの質量分解能 RP は

$$RP \propto (L/r)^2 \times (V/E_{ir}) \quad (16)$$

と表される¹²⁾。ここで、 L は四重極マスフィルターの長さ、 E_{ir} は四重極マスフィルターに注入されたイオンが持つ運動エネルギーである。理論的には四重極ロッドを長くすればそれだけ質量分解能は良くなるが、四重極電場の不均一性によって限界があるので通常は 20 から 30 cm の長さのものが用いられている。イオンは同一の運動エネルギーを持って四重極マスフィルターの中を進行するので、高質量のイオンほど飛行速度が遅くなり、四重極電場内の滞在時間が長くなる。したがって、高質量のイオンほど多数回振動することになるので質量分解能が高くなり、理論的には unit mass resolution が全質量範囲で得られる。

3.3 質量分解能を低下させる原因

四重極マスフィルター内の電場には様々な原因により不均一さが発生し、質量分解能の低下の原因となる。以下に電場の不均一性の原因となるものの例を以下に挙げる。

- (a) 四重極ロッドの双曲面や長さ方向の直線性などの加工精度
- (b) 四重極マスフィルターの組立精度
- (c) 高周波電圧や直流電圧の電圧安定度
- (d) 高周波電圧の周波数安定度
- (e) 高周波電圧と直流電圧の掃引直線性

3.4 イオン透過率

四重極質量分析計には分解能を高めるためのスリットがないので高いイオン透過率を持つ。四重極マスフィルターの理論的な解析では進入するイオンは z 軸方向だけの速度を持つと考える。実際には四重極マスフィルターの辺縁部の不均一な電場によって、イオンに x 軸や y 軸方向の速度が加わり、イオン

が失われる。イオンが辺縁部電場にさらされる時間は質量の平方根に比例するので、イオンの質量が増えるに従ってイオンの損失は多くなる。この現象の解決策としては、円筒型のアパーチャーを用いることや高周波電圧だけを印加した 2 cm から 3 cm の長さの四重極によるプレフィルターやポストフィルターを用いることが行われる¹³⁾。円筒形アパーチャーは入射イオンを細いビームにする効果があり、高周波四重極フィルターは辺縁部電場の中をイオンを損失することなく輸送する。また、イオンは装置内に残留するガス分子との衝突により拡散するが、四重極マスフィルターには収束作用があるので影響は少ない。

4. 三連四重極型質量分析計

タンデム質量分析あるいは MS/MS と呼ばれる分析方法は、イオン源で生成するイオン群の中からある一つのイオン種を選んで、そのイオンの構造を解析するためなどに使われる。四重極型質量分析計では、四重極マスフィルターを直列に 3 本配置することで容易に小型のタンデム質量分析計を構成することができる。さらに、2 節で述べたように四重極型質量分析計はコンピューター制御が簡単なので、三連四重極型質量分析計ではフルコンピューターコントロールの MS/MS としてその扱いやすさがいかに発揮されている。この節では三連四重極型質量分析計の簡単な紹介にとどめて、もう少し立ち入った解説は次の機会に書いてみたい。

4.1 衝突室としての四重極マスフィルター

三連四重極型質量分析計を用いたタンデム質量分析では、1 番目の四重極マスフィルターを通過してきたイオンを、2 番目の四重極マスフィルターを衝突室として使ってガス原子または分子との衝突により衝突活性化 (collisional activation) して衝突誘起解離 (collision-induced dissociation, CID) を起こさせ、この反応により分解して新たに生成したイオン (プロダクトイオン) を 3 番目の四重極マスフィルターで分析するようにして行われる。1 番目の四重極マスフィルターと 3 番目の四重極マスフィルターは 3 節で説明した条件で質量分析のために使うが、2 番目の四重極マスフィルターは直流電圧を印加せずに高周波電圧だけを印加して用いる。このときの四重極マスフィルターの動作は次のようになる¹⁴⁾。直流電圧は印加しないので $U=0$ であり、式 (3) から $a=0$ となる。このときの様子を Fig. 4 で見ると十分に広い質量範囲のイオンが四重極マスフィルターを通過できることがわかる。しかし、安定にイオンを透過させる条件は、Mathieu の微分方程式の q が 0.908 以下の時である。このことは、パラメーターを全く変化させずにすべてのイオンを透過させることはできないことを示している。単位を 3 節と同じにとって式 (4) より

$$q = 4eV/mr^2\omega^2 = 9.775 \times 10^{10} \times (VZ/Mr^2f^2) < 0.908 \quad (17)$$

となる。この式の中で r は装置固有の値であるし、 f は通常変化させないので、ある質量数・電荷数比が M/Z のイオンを透過させるために変化させることのできるパラメーターは V だけである。したがって、CID 反応で生成したプロダクトイオンを感度よく測定するためには 3 番目の四重極マスフィルターの掃引にリンクさせて 2 番目の四重極マスフィルターの高周波電圧 V を変化させる必要がある。このようにすることでプロダクトイオンを効率よく透過させることができるようになる。ここで示したように、2 番目の四重極マスフィルターは質量選別を行わずに衝突室として使うので通常の四重極マスフィルター (Q) と区別して q と表記し、三連四重極型質量分析計のコンポーネント配置を Q_1qQ_2 と表現する。

4.2 三連四重極型質量分析計を用いた、様々なモードの MS/MS

ここでは牛の脳から精製した糖脂質の一つである G_{M1} ganglioside の質量スペクトルを例として示す。 G_{M1} ganglioside は sphingoid と脂肪酸と糖で構成される化合物であるが、sphingoid と脂肪酸の

 Fig. 5. Chemical structure of G_{M1} ganglioside.

炭化水素鎖の長さが異なる分子種がいくつか混ざった混合物である。糖脂質は一般に糖鎖構造の違いで分類されている。 G_{M1} ganglioside の化学構造は Fig. 5 に示す。構成糖の種類は galactose (Gal), glucose (Glc), *N*-acetylgalactosamine (GalNAc), *N*-acetylneuraminic acid (NeuAc) である。脂肪酸と sphingoid が酸アミド結合したものは ceramide (Cer) と呼んでいる。 G_{M1} ganglioside の測定は三連四重極型質量分析計 TSQ70 (Finnigan MAT, USA) を使って負イオンモードで行った。LSIMS (liquid secondary ion mass spectrometry) スペクトルの測定には 20 kV に加速した Cs^+ 一次ビーム

Fig. 6. Schematic diagram of various MS/MS modes by the triple quadrupole mass spectrometer. Q_1 , first stage quadrupole mass filter; Q_2 , third stage quadrupole mass filter; q , second stage RF-only quadrupole mass filter. Panel A is normal mass spectrometry mode by Q_1 scanning. Panel B is normal mass spectrometry mode by Q_2 scanning. Panel C is product ion spectrometry mode. Panel D is precursor ion spectrometry mode. Panel E is neutral loss spectrometry mode. Panel F is selected reaction monitoring mode.

Quadrupole Mass Spectrometer

Fig. 7. Mass spectra of G_{M1} ganglioside. Panel A is negative LSIMS spectrum. The ions labeled "m" are matrix cluster ions. Panel B is negative product ion spectrum of the ion m/z 1544. Panel C is negative precursor ion spectrum of m/z 290. Panel D is negative neutral loss spectrum of M_w 291.

を使った。CID スペクトルの測定はイオンを Ar ガスと 10~15 eV で衝突させて行った。測定に使った G_{M1} ganglioside は約 1 μ g で、マトリックスには triethanolamine を使った。

4.2.1 ノーマルスペクトル 第 1 と第 2 四重極マスフィルターはイオンを透過させて第 3 四重極マスフィルターで分析するか、第 1 四重極マスフィルターで分析して第 2 と第 3 四重極マスフィルターはイオンを透過させれば、通常の質量スペクトルが得られる (Fig. 6A, B). G_{M1} ganglioside の LSIMS スペクトルを Fig. 7A に示す。このスペクトルでは m/z 1544 と m/z 1572 が $[M-H]^-$ である。 m/z 1544 は sphingenine と stearic acid を含み、 m/z 1572 は icosasphingenine と stearic acid を構成成分として含んだものである。糖脂質の LSIMS スペクトルには $[M-H]^-$ だけでなく、グリコシド結合に関連したフラグメントイオンが現れる。

4.2.2 プロダクトイオンスペクトル 特定のイオンを CID 分解したときに「どのようなイオンが生成するか」を分析する方法である。第 1 四重極マスフィルターで分析したいイオンを選ぶ。第 2 四重極マスフィルターで CID 分解によって生成したプロダクトイオンを第 3 四重極マスフィルターで分析して質量スペクトルを得る。質量スペクトルの質量軸は第 3 四重極マスフィルターの掃引質量になる。(Fig. 6C). G_{M1} ganglioside から LSIMS により生成した $[M-H]^-$ (m/z 1544) のプロダクトイオンスペクトルを Fig. 7B に示す。

4.2.3 プリカーサーイオンスペクトル CID 分解によって生成する特定のイオンの「もとになったイオン」を調べる方法である。第 3 四重極マスフィルターを CID 分解によって生成する分析したいプロダクトイオンが通過できるように合わせる。第 1 四重極マスフィルターは知りたいもとのイオンの質量範囲を掃引する。第 1 四重極マスフィルターで選ばれたイオンが、第 2 四重極マスフィルターでの CID 分解によって第 3 四重極マスフィルターを通過できるイオンを生成すれば、スペクトル上に信

号が現れる。質量スペクトルの質量軸は第1四重極の掃引質量になる (Fig. 6D)。G_{M1} ganglioside のCID分解により [NeuAc-H₂O-H]⁻ (*m/z* 290) を生成するプリカーサーイオンスペクトルを Fig. 7C に示す。

4.2.4 ニュートラルロススペクトル CID分解によって「特定の中性（非イオン）分子種を失う」もとのイオンを調べる方法である。第1四重極マスフィルターと第3四重極マスフィルターを同時に掃引するが、第3四重極マスフィルターは第1四重極マスフィルターよりも常に中性分子種の質量分だけ少ないプロダクトイオンを分析するように掃引する。これにより特定の中性フラグメントが解離するプリカーサーイオンだけのスペクトルが得られる。質量スペクトルの質量軸は第1四重極の掃引質量になる (Fig. 6E)。G_{M1} ganglioside のCID分解により中性分子種 [NeuAc-H₂O] (*M_w* 291) を失うニュートラルロススペクトルを Fig. 7D に示す。

4.2.5 特定反応選択検出法 特定反応選択検出法 (Selected Reaction Monitoring Method, SRM) は「特定のイオンが特定のCID分解反応を起こすかどうか（特定のプロダクトイオンを生成するか）」を調べる方法である。その方法論からして、各種クロマトグラフィーと質量分析計をオンライン結合させて、クロマトグラフィーで分離される物質の定性や定量を行うものである。第1四重極マスフィルターは、特定の物質を特定するイオンを透過できるように設定する。第3四重極マスフィルターは、第1四重極マスフィルターで選んだイオンが特定のCID分解により生成するプロダクトイオンを透過するように設定する。クロマトグラフィーの進行とともにSRMクロマトグラムが得られる (Fig. 6F)。

5. ま と め

これまでに述べてきたように、四重極型質量分析計は小型で扱いやすく、イオン透過率も十分に高いことからデスクトップ型のGC/MSから研究用MS/MSまで、あるいはハイブリッド型MS/MSの第二質量分析計としても幅広く使われている装置である。特に、MS/MSとしての三連四重極型質量分析計は非常に簡便にMS/MSスペクトルを得ることができ、化学構造解析や選択的検出法による定量にその力をいかに発揮している。現在ではこのほかの質量分析計の種類として、磁場型、飛行時間型、イオンサイクロトロン型、四重極型の一つであるイオントラップ型などがある。しかし、操作や保守などを含めて使い勝手の良さは定評があり、現状を見る限り、当分の間質量分析計の主流を保ち続けるものと思われる。

文 献

- 1) W. Paul and H. Steinwedel, *Z. Naturforsch.*, **8**, 448 (1953).
- 2) W. Paul and M. Raether, *Z. Physik*, **140**, 262 (1955).
- 3) W. Paul, H. P. Reinhard, and U. von Zahn, *Z. Physik*, **152**, 143 (1958).
- 4) E. R. Finnigan, *Anal. Chem.*, **66**, 969A (1994).
- 5) K. R. Shoulders, "Microminiaturization Using Electronic Machining Techniques," SRI Report, Division of Engineering Research, Stanford Research Institute (1958).
- 6) K. R. Shoulders, "Advances in Computers," Academic Press, New York (1961).
- 7) K. R. Shoulders, ed., "Microelectronics and Large Systems," Spartan Books, Inc., John Wiley & Sons, New York (1965).
- 8) R. Brymner and J. R. Penny, ed., "Mass Spectrometry," Butterworth, London (1967), p. 61.
- 9) P. H. Dawson, "Quadrupole Mass Spectrometry and Its Applications," Elsevier, New York (1976).
- 10) P. H. Dawson, *Mass Spectrom. Rev.*, **5**, 1 (1986).
- 11) K. R. Jennings and G. G. Dolnikowski, "Mass Analyzer," ed. by J. A. McCloskey, "Mass Spectrometry," Methods in Enzymology, Vol. 193, Academic Press, San Diego, CA (1990), p. 37.
- 12) C. Brune, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **76**, 1 (1987).
- 13) N. M. Brubaker, *Adv. Mass Spectrom.*, **4**, 293 (1968).

Quadrupole Mass Spectrometer

- 14) R. A. Yost and R. K. Boyd, "Tandem Mass Spectrometry: Quadrupole and Hybrid Instruments," ed. by J. A. McCloskey, "Mass Spectrometry," Methods in Enzymology, Vol. 193, Academic Press, San Diego, CA (1990), p. 154.

Keywords

Quadrupole mass spectrometer

Ion selection by quadrupole mass filter

Oscillation stability of quadrupole mass filter

Collision-induced dissociation

Quadrupole mass filter as collision cell