COMMENTARY

マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型
質量分析計用の検出器Detectors for Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization
Time-of-Flight Mass Spectrometer田中耕一^{1*}・吉野健一²・林 雅宏^{3,4}・内藤康秀³・大久保雅隆⁵
Koichi TANAKA,^{1*} Ken-ichi YOSHINO,² Masahiro HAYASHI,^{3,4}
Yasuhide NAITO,³ and Masataka OHKUBO⁵¹ 株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所 *Koichi Tanaka Mass Spectrometry Research Laboratory, Shimadzu Corporation, Kyoto, JAPAN*² 神戸大学自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター *Biosignal Research Center, Organization of Advanced Science and Technology, Kobe University, Kobe, JAPAN*³ 光産業創成大学院大学光産業創成研究科 *The Graduate School for the Creation of New Photonics Industries, Hamamatsu, JAPAN*⁴ 浜松ホトニクス株式会社電子管事業部 *Electron Tube Division, Hamamatsu Photonics K. K., Hamamatsu, JAPAN*⁵ 独立行政法人産業技術総合研究所計測フロンティア研究部門 *Research Institute of Instrumentation Frontier (RIIF), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Tsukuba, IBARAKI, JAPAN*

In general, microchannel plate (MCP) is used as the detector for time-of-flight mass spectrometer (TOF-MS). In addition to the MCP, TOF-MS equipped with modified secondary electron multiplier (SEM) is commercially available. A superconducting tunnel junction (STJ) detector, which enables measurement of kinetic energy in addition to time-of-flight, has been developed for TOF-MS. MCP and SEM detectors give only m/z values, which remains ambiguous over charge number (z). Since kinetic energy is proportional to z , TOF-MS equipped with STJ detector is possible to determine mass (m) unambiguously. In this commentary, the features of MCP and modified SEM will be described. Furthermore, we give an outline of the STJ detector.

(Received July 7, 2009; Accepted January 10, 2010)

1. はじめに

マイクロチャンネルプレート (microchannel plate: MCP) は、現在市販されている飛行時間型質量分析計 (time-of-flight mass spectrometer: TOF-MS) 用の検出器として最も一般的に使われています。最近では改良型の二次電子増倍管 (secondary electron multiplier: SEM) を検出器として使用する分析計も市販されてきました。一

方、飛行時間に加えて、運動エネルギーを同時に記録できる超伝導トンネル接合 (superconducting tunnel junction: STJ) 検出器が開発され、TOF-MS 用の検出器として利用する研究が進んでいます。本解説では、MCP と SEM を比較しながら、用途の違いを説明し、さらに STJ 検出器を導入した超伝導 TOF-MS (superconducting TOF-MS: Super-TOF-MS) について概説します。

* Corresponding to: Koichi TANAKA, *Koichi Tanaka Mass Spectrometry Research Laboratory, Shimadzu Corporation, 1 Nishinokyo-Kuwabaracho, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8511, JAPAN*, e-mail: tanaka-ms@shimadzu.co.jp
田中耕一, 株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所, 〒604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町 1

本解説は株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所から 2007 年 7 月 29 日に発行された MALDI-MS Technical Reports, No. 5, 「MALDI-TOFMS 用の検出器として何が適切か？」に記載された内容を元に加筆、再編集したものです。本誌解説の投稿規定に準じ、質量分析の初学者、専門分野外の読者を対象とした平易な記述を心がけたため、一部、科学的に詳細な記述を割愛しています。

Fig. 1. MCP の構造模式図. [文献 1 に掲載の図を改変. Copyright ©Hamamatsu Photonics, K. K.]

2. Microchannel Plate (MCP)

Fig. 1 は、MCP の模式図です。MCP は、内壁が抵抗体かつ二次電子放出体である内径 $\phi 10 \mu\text{m}$ 程度の極細中空ガラス管を数百万本束ね固着させ、薄い板状（数百 μm ）にスライスしたものです。これら厚さ方向に並べられた各々の細管（チャンネル）が独立した二次電子増倍管として働き、全体として二次電子増倍器を形成しています。

ある閾値以上の運動エネルギーをもって入射した電子やイオンなどの荷電粒子[#]が細管の壁面に衝突すると、1 個以上の二次電子を放出します。MCP の表面（入力側）と裏面（出力側）との間には電位差が設けられており、発生した電子が出力側方向に加速され、再度壁面に衝突し、複数個の電子を放出します。この「衝突」→「電子放出」を繰り返すことにより、電子の発生数はネズミ算的に増加します。各チャンネルから出射した電子はアノードに入射した後、信号として処理されますが（Fig. 2A）、最終的にアノードに入射する電子は、粒子 1 個の入射に対し電子 10^4 個程度に増倍されることになります。一般にこの増倍率では現在の質量分析では不十分であり、通常は MCP を 2 枚重ね（Chevron 型）、あるいは 3 枚重ね（Z スタック型）にして電子 $10^6 \sim 10^8$ 個程度に増倍させます。

TOF-MS では、イオンは m/z 値が等しくてもイオン飛行軸に垂直な方向にある程度の広がりをもって飛行しています。MCP はイオンを検出する平面が比較的広く取れ、かつ入射位置の違いによる飛行時間の差が極めて少ないので、特に高分解能 TOF-MS に適した検出器として多くの

[#] 荷電粒子以外にも中性粒子やフォトンを検出することも可能。

略語・記号

CCD: charge coupled device（電荷結合素子）；**MALDI-TOF-MS:** matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer（マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計）；**MCP:** microchannel plate（マイクロチャンネルプレート）；**Nb:** ニオブ（Niobium），原子番号 41 の元素；**SA:** sinapinic acid（シナピン酸）；**SEM:** secondary electron multiplier（二次電子増倍管）；**STJ:** superconducting tunnel junction（超伝導トンネル接合）；**Super-TOF-MS:** superconducting TOF-MS（超伝導飛行時間型質量分析計）；**TOF-MS:** time-of-flight mass spectrometer（飛行時間型質量分析計）

装置に採用されています。また、アノードをマトリックス状に多分割する方法（Fig. 2B）や、アノードの代わりに蛍光スクリーンを配置して CCD（charge coupled device, 電荷結合素子）カメラで蛍光像を撮像する方法など（Fig. 2C）により、位置情報と時間情報が同時に入手できるため、画像読み出し（imaging）への応用も考えられます。

しかし、MCP は比較的多量のイオンが入射した場合に飽和しやすいという欠点があります。これは MCP から大量の電子が放出される際、その出力端近傍のチャンネル内壁が帯電し後続の電子増倍が抑制される現象です。この帯電はチャンネル壁を流れる電流によって中和されます。MCP 自体のインピーダンス（抵抗値）は次に説明する二次電子増倍管 SEM と同程度（数十 $\text{M}\Omega$ ）ですが、数百万本のチャンネルの並列回路となっているため 1 本のチャンネル壁を流れる電流は小さくなり、中和する時間を要するために飽和しやすくなります。その結果、ダイナミックレンジも 3 桁程度しか取れません。

さらに、細管の内径が細いため、内部にガス分子が吸着されやすく、特に真空排気に配慮する必要があります。ガス吸着による活性表面の劣化も速く、SEM と異なり大気中での保存には適しません。

3. 改良型二次電子増倍管 Secondary Electron Multiplier (SEM)

Fig. 3 は、TOF-MS 用の改良型二次電子増倍管 SEM の模式図です。運動エネルギーをもったイオン・中性粒子は、質量分離部を通過後、改良型 SEM に入射し 1st Dynode の表面に衝突します。この特殊な金属表面は、ある閾値以上の運動エネルギーをもった粒子（荷電粒子である必要はない）が衝突すると、1 個以上の電子を放出します。1st Dynode と 2nd Dynode との間の電位差によって電子が 2nd Dynode に向かって加速され、衝突します。2nd Dynode 以降は、MCP と同様に電子の「入射」→「放出」を十数回繰り返すことにより、1 個の粒子の入射に対し電子 $10^6 \sim 10^8$ 個に増倍されることになります。MCP と大きく異なる点は「入射」・「放出」面が連続的ではないことです。

一般に SEM 検出器は、電子が通過できる断面が数 mm^2

Fig. 2. 異なる用途に応じた3種類のMCP出力読み出し系。(A)高速検出: シングリアノードを用いることによって有効領域内の電気出力信号を計測する。(B)位置検出: マルチアノードを用いることによって信号の入力位置に対応した電気出力信号を計測する。(C)画像読み出し: 蛍光面を用いることによって出力信号を光学画像化する。[文献2に掲載の図を改変。Copyright ©Hamamatsu Photonics, K. K.]

もあり、検出器のインピーダンスも数十MΩ程度であるため、極めて飽和しにくい構造といえます。さらにこの改良型SEMは、従来型のSEMと異なり、比較的広い検出平

面Planeをもつため、飛行軸に垂直な方向に広がったイオンも検出することができます。

4. 改良型SEMによる低質量領域の測定

Fig. 4は、改良型SEM検出器を備えたMALDI-TOF-MSを用いてアデノシンを測定したマスペクトルです。マトリックスとしてシナピン酸(sinapinic acid: SA)を用い、マトリックス由来の強い信号強度をもったイオン(m/z 207, m/z 225)が検出された直後でも、その影響を受けずにアデノシンのプロトン付加分子(m/z 268)が観測されています。このようにマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析においては、改良型SEM検出器を用いることで、大量に存在するマトリックス由来のイオンの影響を受けやすい低質量のイオンの測定が可能です。

MCPを使用する場合は、デフレクターによって低質量側の高い強度のイオンを検出器に入射させない工夫が必要です。

5. MCPとSEMとの比較

Table 1は、MCPと改良型SEMとの特徴を比較したものです。明らかな優劣があるわけではなく、用途・目的に応じて使い分ける必要があります。特に高い質量分解能を求められ、イオンが広がりやすいリフレクトロンモードではMCPが適切ですが、扱うイオン量が多く、耐久性、安価、汎用性が求められるリニアモード専用機には、改良型SEMのほうが適切だと思います。

6. 超伝導検出器

超伝導現象は、金属系の超伝導体の場合、液体ヘリウムの沸点(4 K=−269℃)といった極低温で起こります。極低温が必要な理由は、超伝導転移温度以上の温度では、本来存在すべき電子ペアが熱励起ですべて壊されて存在できないためです。この電子ペアは、提唱者の名前に由来して、クーパー対(Cooper pair)と呼ばれます。フェルミ粒子である電子がペアを作るとボーズ統計に従うボーズ粒子となるため、同一の量子状態をいくつもの粒子が占めることができます。このため、電子対は、励起されることなく金属中を流れることができますようになります。一度動き出すとゼロ抵抗であるため、エネルギーを与えなくても永久的に電流が流れます。超伝導状態が極低温でしか出現しないことの裏返しは、極めて小さな揺動があっても容易に超伝導状態が壊れることを意味しています。超伝導が壊れる目安は3 meV (5×10^{-22} J)程度と、室温の25 meVより1桁程度小さなエネルギーです。

この壊れやすさを利用すると、質量に依存しない100%の検出効率、 m/z 分析ではない真の質量分析(m 分析)、異なる中性粒子の分離といった従来の質量分析ではできない測定が可能になります。

7. 超伝導検出器とMCPの分子検出原理の違い

MCPやSEMといった室温動作の粒子検出器は、二次

Fig. 3. 改良型 SEM による荷電粒子検出と増倍. [文献 3 に掲載の図を転載. Copyright ©2007 Shimadzu Corporation]

Fig. 4. 改良型 SEM による低質量領域の測定例. m/z 207 のイオン強度はこのスペクトルの相対強度 100% を大幅に超過している. [文献 3 に掲載の図を改変. Copyright ©2007 Shimadzu Corporation]

Table 1. MCP/改良型 SEM 特徴比較表

	質量分解能	受光面での位置情報の取得	寿命・耐環境性	ダイナミックレンジ	価格
MCP	◎極めて高い	○容易 (アノード分割などにより)	×劣る	×狭い	×比較的高価
改良型 SEM	○高い	×困難	○良好	○広い (暗電流小)	○比較的安価

電子や二次イオンの放出を検出原理とします. 質量分析装置では数十 keV の運動エネルギーをイオンに付与することが一般的です. このため, 数 MeV の高エネルギー荷電粒子が検出対象である核物理分野で使われる半導体検出器を用いることができません. 数 MeV の高エネルギー粒子は検出器材料中に数 μm 程度侵入するのに対して, 数十 keV の分子は検出器表面に付着する程度のソフトな衝突イベントです. このようなソフトなイベントを検出するには, 1 個の分子の入射に対してある確率 (量子効率と呼ばれます) で放出される 1 個程度の電子やイオンを増倍することが有効で, MCP や SEM の粒子検出原理となっています. この量子効率は分子の速度 v に比例します. 一定の電圧 V で加速される 1 価イオンの速度 v は, $v = (2eV/m)^{1/2}$ と表されます. MCP の検出効率は, 特別な工夫をしない場合, 質量 4,000 Da 程度までは 100% ですが, これ以上では質量の増加に従って量子効率は低下します.

これに対して, 超伝導は, 分子が衝突したときに結晶中に励起される格子振動の量子であるフォノンを利用できます. 結晶中に存在するフォノンの最高エネルギーはデバイスエネルギーに相当しますが, 金属では数十 meV 程度です. この程度の小さなエネルギーでは, 半導体中では電荷キャリアが生成されません. 一方, この値は, 超伝導状態が壊れる目安である 3 meV より大きいため, 超伝導状態を壊すことができます. 二次粒子という検出器表面から出ていく現象を利用するのではなく, 検出器表面に付与されるエネルギーを利用するのが, 超伝導検出器です. Fig. 5 に従来の検出器と超伝導検出器の検出原理の違いを示します. 一定の電圧で加速されるイオンは, 質量によらず一定の運動エネルギーをもつため, 表面衝突時で起こる複雑な過程を無視すれば一定のエネルギー付与となるため, 質量に依存しない 100% の検出効率が実現できます.

Fig. 5. 従来型検出器と超伝導検出器の粒子検出方法の違い. MeVの高エネルギー粒子の検出には、検出器材料内部に生成される電荷キャリアを利用することができます. keVの低エネルギー粒子検出には、MCPの場合、表面から放出される二次電子、超伝導の場合、表面衝突で励起される格子振動の量子であるフォノンを使用します。

Fig. 6. 超伝導アレイ検出器の写真 (A) とアレイを構成するトンネル接合素子の断面構造図 (B). (A) $200\mu\text{m}$ 角の超伝導素子 100 個が、 1cm 角チップの中央、左右方向に配置されています。 1cm チップの周辺には配線がパターンニングされており、ワイヤーボンディングで外部に信号が取り出されます。 (B) 断面構造では、超伝導電極はニオブ (Nb) とアルミニウム (Al) の 2 層で構成されており、Al 層は約 1nm 厚の絶縁層である AlO_x 層で隔てられています。超伝導電極中の電子は、 1nm の絶縁層をトンネル効果によって相手側の電極に移ることができ、信号が生成されます。 SiO_2 層は配線 (lead) を上下の電極から引き出す際に、Nb/Al/ AlO_x /Al/Nb 積層膜のエッジをカバーし、上下電極間がショートされるのを防ぎます。

8. 超伝導検出器の構造

壊れた超伝導状態を測定するためには、ナノ構造を有するデバイスを使用します。2枚の超伝導薄膜の間に約 1nm 厚の絶縁層を挿入した超伝導トンネル接合 (superconducting tunnel junction: STJ) が一例です。 1nm 程度の厚みだと、電子は絶縁層の向かい側にすり抜けることができます (トンネル効果)。超伝導転移温度の $1/10$ 程度の極低温 (Nb ベースの STJ の場合、通常 0.3K に保たれます) にすると、ほとんどすべての電子がクーパー対に

なっており、2枚の超伝導薄膜間をトンネル効果によって流れる電子 (クーパー対が壊れて励起状態にある電子で準粒子と呼ばれます) がゼロの状態になります。ここで、分子が一方の電極表面に衝突すると、結晶格子中に振動 (フォノン) が励起され、準粒子が生成されます。このため、トンネル電流が増加し、その立ち上がりが飛行時間のストップ信号、出力パルスの高さが運動エネルギーに相当します。運動エネルギーは価数に比例するため、イオンの価数弁別が可能になります。質量分析は m/z に従ってイオンを分離するため、同じ m/z で異なる分子 (たとえば、

m/z 14 の $^{14}\text{N}^+$ と $^{14}\text{N}_2^{2+}$ の分離は原理的にできません。従来の質量分析は、質量分析ではなく m/z 分析と呼ばれるべきですが、超伝導検出器を使うと真の質量分析を実現できます。Fig. 6 に STJ 素子 1 個の断面構造と、 $200\text{ }\mu\text{m}$ 角の STJ 素子を多数並べたアレイ検出器の例を示します。MALDI-TOF-MS におけるイオン束密度のレベルでは、同じ素子に同時に衝突するマルチヒットイベントはほぼ無視できるため、分子を 1 個ずつ測定するカウンティングモードで使います。自由飛行中にポストソース分解によって解離したイオンや中性粒子は、検出器に同時に到着するため従来の検出器では前駆イオンと区別できません。一方、フラグメントの運動エネルギーは質量に応じて小さくなるため、超伝導検出器では、フラグメントと前駆イオンを分離することが可能です。また、中性粒子の質量が異なる場合には、これらを分離することもできます。

ごく最近開発されたもう一つの超伝導検出器は、数 nm から数十 nm の厚みと $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下の幅の超伝導ナノストリップ線からなるナノデバイスです。このデバイスは、STJ の時間分解能が最高 100 ns 程度であるのに対して、

TOF-MS に望ましい 1 ns 以下の出力パルス幅が可能で、質量に依存しない検出感度と、STJ とは異なる方法による価数弁別ができると期待されています。動作温度は 4 K 以上と、0.3 K とは格段に簡便な極低温冷凍機での動作が魅力的です。

以上述べたように、超伝導検出器を使用すると、従来は不可能であった分析性能を実現できます。

文 献

- 1) “MCP & MCP ASSEMBLY SELECTION GUIDE,” URL: http://jp.hamamatsu.com/resources/products/etd/pdf/MCPassy_TMCP0001J07.pdf.
- 2) URL: http://jp.hamamatsu.com/products/sensor-etd/pd007/index_ja.html.
- 3) “MALDI-TOFMS 用の検出器として何が適切か?,” MALDI-MS Technical Reports, No. 5, 株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所, 京都 (2007).

Keywords: Microchannel plate, Time-of-flight mass spectrometer, Matrix-assisted laser desorption/ionization, Superconducting tunnel junction detector, Secondary electron multiplier