REVIEW

マルチターン飛行時間型質量分析計

Multi-Turn Time-of-Flight Mass Spectrometers

豊田岐聡^{1*}・新間秀一²・青木 順¹・石原盛男³Michisato TOYODA,^{1*} Shuichi SHIMMA,² Jun AOKI,¹ and Morio ISHIHARA³¹ 大阪大学大学院理学研究科附属基礎理学プロジェクト研究センター *Project Research Center for Fundamental Sciences, Graduate School of Science, Osaka University, Toyonaka, OSAKA, JAPAN*² 国立がん研究センター研究所多層オミックスバイオインフォマティクス分野 *Division of Integrative Omics and Bioinformatics, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo, JAPAN*³ 大阪大学大学院理学研究科物理学専攻 *Department of Physics, Graduate School of Science, Osaka University, Toyonaka, OSAKA, JAPAN*

The mass resolution of a time-of-flight (TOF) mass spectrometer is directly proportional to its total flight path length. We have developed multi-turn TOF mass spectrometers, where ions are stored in a fixed orbit within an electrostatic sector and allowed to propagate the said orbit numerous times. With each successive orbit the flight path is correspondingly increasing. The first multi-turn TOF mass spectrometer, the MULTUM Linear plus, was developed for cometary exploration. The spectrometer consists of four cylindrical electric sectors and 28 electric quadrupole lenses. The size of the analyzer is 40 cm square. Mass resolution is demonstrated to increase according to the number of ion cycles. A mass resolution of greater than 350,000 was achieved after 501.5 cycles. Another multi-turn TOF mass spectrometer, the MULTUM II, was also developed in an effort to reduce the number of quadrupole lenses, which consists of only four toroidal electric sectors. We are developing various types of mass spectrometers based on the MULTUM II technology, a TOF/TOF mass spectrometer 'MULTUM-TOF/TOF', a stigmatic imaging mass spectrometer 'MULTUM-IMG' and miniature mass spectrometers of high mass resolving power 'MULTUM-S' series.

(Received September 20, 2012; Accepted October 10, 2012)

1. はじめに

飛行時間型質量分析法は、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)²⁾やエレクトロスプレーイオン化法 (electrospray ionization: ESI)³⁾が開発され、難揮発性の高分子化合物のソフトな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、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計は、一般に次のような長所をもつといわれている。

(1) 原理上測定できる質量範囲に制限がない。

(2) イオン透過率が高い。

(3) 掃引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る。

一方、20年ほど前までは、飛行時間型質量分析計は、質量分解能が悪いとされていた。飛行時間型質量分析計の質量分解能 $m/\Delta m$ は、飛行時間スペクトルにおける飛行時間 T とイオンのパルス (パケット) 幅 ΔT で表すと $m/\Delta m = T/(2\Delta T)$ となり、 T が長く、 ΔT が狭いほど分解能は高くなる。パルス幅 ΔT に大きく関与しているのは、加速場でのイオンの初期位置の分布とイオンのもつ初速度分布から生じる運動エネルギーの広がりや飛行距離の違いである。これらにより、同じ質量のイオンでも飛行時間に広がりが生じてしまう。その結果、質量分解能が悪くなってしまう。これらを改善するために、イオンの初期位置の分布が飛行時間に与える影響を収束 (空間収束) させる2段加速法⁴⁾、ターンアラウンドタイムの影響を小さくするためのタイムラグ収束法⁴⁾、初期運動エネルギーの広がりを小さくする直交加速法^{5), 6)}、静電界イオンミラー (リフレクトロン)⁷⁾や扇形電場を用いたエネルギー収束⁸⁾などの方法が開発されてきた。現在の飛行時間型質量分析計では、これ

* Correspondence to: Michisato TOYODA, Project Research Center for Fundamental Sciences, Graduate School of Science, Osaka University, 1-1 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-0043, JAPAN, e-mail: toyodam@phys.sci.osaka-u.ac.jp
豊田岐聡, 〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1-1

らの技術を組み合わせることで、パルス幅 ΔT は1 ns前後になっている。これにより、最近では、飛行時間型質量分析計は、分解能1万以上を得られる高分解能の装置という位置づけになっている。なお、1 nsという時間幅は、検出器、アナログーデジタル変換(ADC)を含む検出回路系の限界でもあり、これ以上パルス幅を狭くすることは現在の技術では困難な状況である。

そこで、さらに分解能を向上させるには、飛行時間を長くする必要がある。飛行時間を長くするには、飛行距離を長くするか、加速電圧を下げるかである。加速電圧を下げると、初期運動エネルギーのばらつきが大きくなり分解能が低下したり、イオンの引き出し効率や検出器の検出感度が悪くなってしまったりするため、加速電圧は高くするのが一般的である。一方、飛行距離は、装置の大きさの問題から数メートル程度までに制限されるのが一般的である。このサイズによる制限を解決するために開発されたのが、本論文で述べる扇形電場を用いて閉じた軌道を形成し、同一飛行空間を複数回周回させることで飛行距離を稼ぐ「マルチターン飛行時間型質量分析計」である。同じように、複数のイオンミラーを用いた多重反射型飛行時間型質量分析計^{9)~11)}や、松田が考案した螺旋軌道を用いた飛行時間型質量分析計^{12)~14)}も開発されている。

マルチターン飛行時間型質量分析計の光学系の可能性については、1972年にPoschenriederが報告している⁸⁾。しかし、Poschenrieder自身が論文中でも述べているように、イオンの入出射が困難なことから、実際に製作されるには至っていない。その後、扇形電場を用いたマルチターン飛行時間型質量分析計のイオン光学系については、松尾・桜井らにより検討され^{15), 16)}、桜井らは大型の多重周回飛行時間型質量分析計「OVAL」を製作している¹⁶⁾。われわれは、小型でありながら高分解能が得られる飛行時間型質量分析計の開発を目指し、扇形電場を用いたマルチターン飛行時間型質量分析計のイオン光学系について検討を行ってきた。マルチターン飛行時間型質量分析計は、後述するように、多重周回によりイオンが空間的・時間的に発散しないような「完全収束条件」を満足したイオン光学系である必要がある¹⁷⁾。検討の結果、われわれはマルチターン飛行時間型質量分析計に適した、4個の円筒電場と8個の静電四重極レンズ(Qレンズ)からなる完全収束条件を満たすイオン光学系「MULTUM」を見つけたことができ¹⁸⁾、この光学系について実際に装置「MULTUM Linear plus」を試作し、性能評価を行った^{18)~21)}。この装置は、ヨーロッパ宇宙機関が打ち上げを計画していた彗星探査ロゼッタミッションで、彗星着陸船に搭載する質量分析計のラボラトリモデルとして製作したものである。MULTUM Linear plusでは、多重周回により質量分解能が向上することを示し^{20), 21)}、 $^{12}\text{C}^{16}\text{O}$ - $^{14}\text{N}_2$ のダブレットで質量分解能35万を達成した¹⁸⁾。つづいて、Qレンズをなくしトロイダル電場のみで構成される「MULTUM II」を開発し^{18), 22)}、生体高分子の測定においても高分解能が得られることを示している²³⁾。その後、われわれは、MULTUM IIのイオン光

学系を採用し、タンデム飛行時間型質量分析計「MULTUM-TOF/TOF」^{24), 25)}、イメージング質量分析計「MULTUM-IMG」^{26)~28)}、「MULTUM-SIMS」²⁹⁾、小型質量分析計「MULTUM-S」シリーズ^{30), 31)}などを開発してきた。

本論文では、大阪大学で開発してきたマルチターン飛行時間型質量分析計のイオン光学系、各種装置の概要や得られている結果、今後の展望について述べる。

2. マルチターン飛行時間型質量分析計のイオン光学系

2.1 マルチターン飛行時間型質量分析計に要求されるイオン光学系

マルチターン飛行時間型質量分析計で要求されるイオン光学系については、参考文献^{17), 18)}に詳しく記述されている。ここでは簡単に述べることにする。マルチターン飛行時間型質量分析計では、次に述べる二つの条件を満たしていなければならない。第一に、イオンを複数回周回させるためには、イオン軌道が閉じていなければならない。このような閉じた軌道をもった光学系については、Poschenrieder, 松尾, 桜井らにより報告されている^{8), 15), 16)}。しかし、これらの光学系は、第二の条件である「完全収束条件」¹⁷⁾を満たしていない。マルチターン飛行時間型質量分析計の場合、周回を重ねるごとにイオンビームが発散してイオン透過率が低下してしまうことが考えられる。また、周回させるごとに収差が増大し、イオンが拡がっていくことにより、かえって分解能が低下してしまうことも考えられる。したがって、イオンが周回後に周回前と全く同じ状態で戻ってくる、すなわち空間および飛行時間に関して「完全収束」している必要がある。

2.2 トランスフォーマトリックス法

われわれは、このようなイオン光学系の探索を、松田らにより確立されたトランスフォーマトリックス法³²⁾を用いて行う。トランスフォーマトリックス法とは、任意のイオン軌道をイオン光学系の光軸からのずれで表し、扇形場などの場への入射前と出射後の軌道を一次変換で表記する手法である。ここでトランスフォーマトリックス法について簡単に解説する。

Fig. 1のような任意の自由空間と扇形場が組み合わさったようなイオン光学系を考える。質量 m_0 、エネルギー U_0 、電荷 q_0 のイオンが通る中心軌道を光軸といい、任意のイオンの軌道を光軸からのズレ (x, y) で表すような座標系をとる。イオンの進行方向が z 軸である。図のように x 方向の光軸からの角度を α 、 y 方向の角度を β とする。質量分散 γ とエネルギー分散 δ は、

$$\frac{m}{q} = \frac{m_0}{q_0}(1+\gamma), \quad \frac{U}{q} = \frac{U_0}{q_0}(1+\delta) \quad (1)$$

と定義する。 m, U, q はそれぞれ任意のイオンの質量、エネルギー、電荷である。

任意のイオンの軌道は、運動方程式を解くことで求めることができ、その位置を $\mathbf{P}(x, \alpha, y, \beta, \gamma, \delta)$ という6成分の

Definition of the coordinate system

Fig. 1. Definitions of the coordinate system and of the elements of ion optical position vectors.

位置ベクトルで表すことにする．任意の位置ベクトル $\mathbf{P}(x, \alpha, y, \beta, \gamma, \delta)$ は，イオン光学系への入射位置 (Fig. 1 の Plane 0) の位置ベクトル $\mathbf{P}_0(x_0, \alpha_0, y_0, \beta_0, \gamma, \delta)$ の関数として表すことができる．通常，電磁場中のイオン軌道を表す運動方程式の解析解を求めることはできないため， $\mathbf{P}$ を $x_0, \alpha_0, y_0, \beta_0, \gamma, \delta$ の級数展開の形で表すことにすると，3次近似 (3次の項) まで考えると，

$$\begin{aligned} x &= A(x|x)x_0 + A(x|\alpha)\alpha_0 + A(x|\gamma)\gamma + A(x|\delta)\delta \\ &\quad (1 \text{ 次項}) \\ &\quad + A(x|xx)x_0^2 + A(x|x\alpha)x_0\alpha_0 + A(x|xy)x_0\gamma \\ &\quad + A(x|x\delta)x_0\delta + \dots \\ &\quad (2 \text{ 次項}) \\ &\quad + A(x|xxx)x_0^3 + A(x|xx\alpha)x_0^2\alpha_0 + A(x|xx\gamma)x_0^2\gamma \\ &\quad + A(x|xx\delta)x_0^2\delta + \dots \\ &\quad (3 \text{ 次項}) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \alpha &= A(\alpha|x)x_0 + A(\alpha|\alpha)\alpha_0 + A(\alpha|\gamma)\gamma + A(\alpha|\delta)\delta \\ &\quad + A(\alpha|xx)x_0^2 + A(\alpha|x\alpha)x_0\alpha_0 + A(\alpha|x\gamma)x_0\gamma \\ &\quad + A(\alpha|x\delta)x_0\delta + \dots \\ &\quad + A(\alpha|xxx)x_0^3 + A(\alpha|xx\alpha)x_0^2\alpha_0 + A(\alpha|xx\gamma)x_0^2\gamma \\ &\quad + A(\alpha|xc\delta)x_0^2\delta + \dots \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} y &= A(y|y)y_0 + A(y|\beta)\beta_0 + \\ &\quad + A(y|xy)x_0y_0 + A(y|x\beta)x_0\beta_0 + A(y|\alpha y)\alpha_0y_0 \\ &\quad + A(y|\alpha\beta)\alpha_0\beta_0 + \dots \\ &\quad + A(y|xy)x_0^2y_0 + A(y|xx\beta)x_0^2\beta_0 \\ &\quad + A(y|x\alpha y)x_0\alpha_0y_0 + \dots \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \beta &= A(\beta|y)y_0 + A(\beta|\beta)\beta_0 + \\ &\quad + A(\beta|xy)x_0y_0 + A(\beta|x\beta)x_0\beta_0 + A(\beta|\alpha y)\alpha_0y_0 \\ &\quad + A(\beta|\alpha\beta)\alpha_0\beta_0 + \dots \\ &\quad + A(\beta|xy)x_0^2y_0 + A(\beta|xx\beta)x_0^2\beta_0 \\ &\quad + A(\beta|x\alpha y)x_0\alpha_0y_0 + \dots \end{aligned} \quad (5)$$

と表すことができる．ここで， $A(x|x), A(x|\alpha)$ などは，級数展開したときの係数である．ただし，電場および磁場は軌道平面に対し上下対称であると仮定している．1次項についてのみ考えると，式(2)～(5)は，

$$\begin{pmatrix} x \\ \alpha \\ y \\ \beta \\ \gamma \\ \delta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A(x|x) & A(x|\alpha) & 0 \\ A(\alpha|x) & A(\alpha|\alpha) & 0 \\ 0 & 0 & A(y|y) \\ 0 & 0 & A(\beta|y) \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_0 \\ \alpha_0 \\ y_0 \\ \beta_0 \\ \gamma \\ \delta \end{pmatrix} \quad (6)$$

のように6×6の行列 A を用いて表すことができる．この行列 A をトランスフォーマトリックスと呼んでおり，電場や磁場のような「場」を特徴づけるものである．行列 A の各要素である $A(x|x), A(x|\alpha)$ などは，電場や磁場などの形状 (中心半径や角度) で決まる．一番簡単な長さ L の自由空間の場合のトランスフォーマトリックスは，

$$\begin{pmatrix} 1 & L & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & L & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (7)$$

となる．

トランスフォーマトリックス法は，複数の場からなる複雑なイオン光学系を扱う場合に非常に便利である．例えば， $A_1, A_2, \dots, A_n$ のようなトランスフォーマトリックスで表現される場が順番に並んでいる場合，全イオン光学系を表すトランスフォーマトリックス T は，

$$T = A_n \times A_{n-1} \times \dots \times A_2 \times A_1 \quad (8)$$

の行列の積で求めることができる．

飛行時間についてトランスフォーマトリックスで表現する場合には，path length deviation という概念を導入する³³⁾．任意のイオンの速度は

$$v = v_0 \sqrt{(1+\delta)/(1+\gamma)} \quad (9)$$

となる．ただし， v_0 は中心軌道 (光軸) を通るイオンの速度で $v_0 = \sqrt{2U_0/m_0}$ である．任意のイオンの飛行時間 T は，任意のイオンの飛行距離を s ，光軸を通るイオンの飛行距離を z とすると，

$$T = \int_{z_0}^s \frac{ds}{v} = \int_{z_0}^z \frac{1}{v} \frac{ds}{dz} dz \quad (10)$$

となる。光軸上では $ds/dz=1$ であるので、光軸を通るイオンの飛行時間 T_0 は、

$$T_0 = \int_{z_0}^z \frac{1}{v_0} dz \quad (11)$$

である。したがって、任意のイオンと光軸を通るイオンの飛行時間の差 t は

$$t = T - T_0 = \int_{z_0}^z \left(\frac{1}{v} \frac{ds}{dz} - \frac{1}{v_0} \right) dz \quad (12)$$

となる。一般的には、 t を解析的に求めることは困難であるため、 $x_0, \alpha_0, y_0, \beta_0, \gamma, \delta$ の級数展開の形で

$$t = t_0 + A(t|x)x_0 + A(t|\alpha)\alpha_0 + A(t|\gamma)\gamma + A(t|\delta)\delta + \dots \quad (13)$$

と表せる。ここで、path length deviation $l = v_0 t$ を導入すると、

$$l = l_0 + A(l|x)x_0 + A(l|\alpha)\alpha_0 + A(l|\gamma)\gamma + A(l|\delta)\delta + \dots \quad (14)$$

となる。係数 $A(l|x)$ などは、場のパラメーター（半径や角度など）にのみ依存し、中心軌道を通るイオンの速度や質量、エネルギーに依存しない。Path length deviation をトランスフォーマトリックス式(6)に持ち込むと、一次近似では、

$$\begin{pmatrix} x \\ \alpha \\ y \\ \beta \\ \gamma \\ \delta \\ l \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A(x|x) & A(x|\alpha) & 0 & 0 \\ A(\alpha|x) & A(\alpha|\alpha) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A(y|y) & A(y|\beta) \\ 0 & 0 & A(\beta|y) & A(\beta|\beta) \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ A(l|x) & A(l|\alpha) & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_0 \\ \alpha_0 \\ y_0 \\ \beta_0 \\ \gamma \\ \delta \\ l_0 \end{pmatrix} \quad (15)$$

のように書くことができる。

ここで、トランスフォーマトリックスの各要素のもつ意味について考える。例えば $A(x|x)$ は x 方向の像倍率、 $A(x|\gamma)$ は質量分散、 $A(x|\delta)$ はエネルギー分散である。また、 $A(x|\alpha)$ がゼロの場合は方向収束、 $A(x|\delta)$ がゼロの場合はエネルギー収束を満たすことになる。

2.3 完全空間・時間収束

電場ならびにQレンズのみを用いた系について、「完全収束の条件（イオンが周回後に周回前と全く同じ状態で

戻ってくる）」¹⁷⁾ をトランスフォーマトリックスで表すと次のようになる。

$$\begin{pmatrix} x_f \\ \alpha_f \\ y_f \\ \beta_f \\ \gamma \\ \delta \\ l_f \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \pm 1 & \underline{0} & 0 & 0 & 0 & \underline{0} & 0 \\ \underline{0} & \pm 1 & 0 & 0 & 0 & \underline{0} & 0 \\ 0 & 0 & \pm 1 & \underline{0} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \underline{0} & \pm 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ \underline{0} & \underline{0} & 0 & 0 & A(l|\gamma) & \underline{0} & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_i \\ \alpha_i \\ y_i \\ \beta_i \\ \gamma \\ \delta \\ l_i \end{pmatrix} \quad (16)$$

ここで、ベクトル $(x_b, \alpha_b, y_b, \beta_b, \gamma, \delta, l_b)$ と $(x_f, \alpha_f, y_f, \beta_f, \gamma, \delta, l_f)$ は、それぞれ周回前と周回後の位置ベクトルである。

式(16)のトランスフォーマトリックスで、下線を引いたゼロ「 $\underline{0}$ 」が完全収束を満たすためにゼロにしなければならない要素であり、下線を引いていないゼロは、定義より常にゼロになるものである。したがって、完全収束条件を満たすためには九つの要素をゼロにしなければならないことになる。さらに周回後に拡がっていないためには、対角要素が ± 1 であることも同時に要求される。ただし、式(16)中で「1」と書いてある対角要素は、定義により常に1である。

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³⁴⁾。われわれは、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¹⁷⁾。一回対称のイオン光学系では完全収束を満足する系を見つけることができず、二回対称の光学系について検討を行った結果、これまでにFig. 2に示すような、(A) 円筒電場4個とQレンズ8個からなる光学系「MULTUM」、(B) トロイダル電場4個からなる光学系「MULTUM II」、(C) 円筒電場二つとQレンズ8個からなる「Figure-eight type (2周単位)」の三つのイオン光学系を見つけ出している¹⁸⁾。Fig. 2は、イオン軌道シミュレーションプログラム「TRIO-DRAW」³⁵⁾を用いてシミュレーションした結果であり、さまざまな初期位置（緑）・角度（青）・エネルギー（赤）をもったイオンは、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。飛行時間についても、さまざまな初期条件をもち同時に出発したイオンは、周回後、同時刻に到着する。

3. 一号機「MULTUM Linear plus」

3.1 装置概要

前述のイオン光学系「MULTUM」に基づき、装置を設計・製作した^{18)~20)}。この装置は、ヨーロッパ宇宙機関が打ち上げを計画していた彗星探査ロゼッタミッションで、彗星着陸船に搭載する質量分析計のラボラトリーモデルとして製作したものである。ロゼッタミッションでは、彗星着陸機への搭載が計画されていて、熱分解ガスクロマトグラフィーと組み合わせて、表面物質の組成分析、有機物の分析、同位体比の測定が目的となっていた。質量分析計に

(A) Ion Trajectories of 'MULTUM'

(B) Ion Trajectories of 'MULTUM II'

(C) Ion Trajectories of Figure-eight type'

Fig. 2. Ion trajectories of the multi-turn TOF mass spectrometers simulated by 'TRIO-DRAW'. (A) MULTUM, (B) MULTUM II and (C) Figure-eight type.

割り当てられていた大きさと重量は、30 cm × 30 cm × 8 cm、電源込みで2.1 kgであった。一方で、彗星表面では十分な前処理が行えないため、質量分析計には十分に高い分解能が要求される。少なくとも ^{13}C と ^{12}CH を完全に分離できるだけの分解能5,000程度は必要とされた。割り当てられた大きさで、これだけの分解能を達成するには、直線型やリフレクトロン型では難しいため、マルチターン飛行時間型質量分析計の開発を行うこととなった。

Fig. 3. A schematic drawing of the first multi-turn TOF mass spectrometer 'MULTUM Linear plus.'

Fig. 4. A photograph of the first multi-turn TOF mass spectrometer 'MULTUM Linear plus.'

装置の全体図を Fig. 3 に示す。円筒電場（図中の Sector I～IV）は、半径5 cm、角度156.87°、電極間の間隔は7.5 mmであり、 ± 225 V（イオンの加速が1.5 kVの場合）を印加する。内側の四つのQレンズ（Q4, Q5, Q12, Q13）は、長さ10 mm、内接円の直径が10 mmで、 ± 16.57 Vを印加する。外側のQレンズ（Q2, Q7, Q10, Q15）は、長さ10 mm、内接円の直径が10 mmで、 ± 49.04 Vを印加する。1周の飛行距離は1.284 mである。

また、イオンの入出射を容易にするために、Fig. 3の円筒電場の外側電極の切れた形として示すように円筒電場に $\phi 6$ mmの孔（メッシュをはってある）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拡がりを抑える（完全空間収束を満たす）ため、Qレンズトリプレットを4組（“SQ1, SQ2, SQ3”, “Q14, Q15, Q16”, “Q1, Q2, Q3”, “CQ1, CQ2, CQ3”. なお、Q2, Q15は周回部と共有）を用いている。直線部の飛行距離は0.429 mである。

Fig. 4に真空容器に納めた装置の写真を示す。電場・

Qレンズなどは、40 cm×40 cmのベースプレート上に固定され、60 cm×70 cm×20 cmの真空容器に納められている。また、Fig. 3に示した10カ所(SS, α S, β S, CS)にスリットが取り付けられている。

イオン源は、Wiley-McLarenタイプの二段加速型EIイオン源⁴⁾を用いることにより、イオン源内での位置の拡がりによって生じるエネルギーの差が飛行時間に及ぼす影響を収束させている。また、検出器はマイクロチャンネルプレート(F4655-10, 浜松ホトニクス(株))を用い、Fig. 3のDetector 1およびDetector 2の位置に取り付けた。イオン光学系「MULTUM」は、半周でも時間収束しているため、半周の位置での測定も可能である。出力はデジタルオシロスコープ(LC564A, レクロイ・ジャパン(株))で取り込み、デジタルオシロスコープ上で加算平均を行い、コンピュータに取り込んだ。

3.2 制御システム

測定時は、Fig. 5に示すようなタイムチャートで電場・Qレンズ電圧をスイッチした。デジタルパターンジェネレーター(CompuGen T30, Gage Applied Sciences Inc., Montreal, Canada)にて、イオン源・電場などのスイッチのタイミングを制御した。

Ion Sourceでパルス化されたイオン群は、アース電位になっているSector IVの穴を通り抜けて周回部に入る。イオンが周回し戻ってくるまでにSector IVに所定の電圧を印加する。希望の周回数イオンが周回した後、Sector I(半周単位の場合はSector III)をアース電位にし、イオンを検出器のほうへ出射し、飛行時間スペクトルを得た。

周回を重ねると、軽いイオンが周回遅れの重いイオンを追い越し、測定結果が煩雑になることがある。これを防ぐため、周回部の前においたイオンゲート(ディフレク

Fig. 5. Timing chart of the pulse control circuits.

ター)で、追い越しが起こらない質量範囲のイオンのみを通すようにした。同じ周回で測定できる質量範囲は、周回数を増やすと狭くなっていく。同一周回で測定可能な最大の質量を $m_{\max}$ 、最小の質量を $m_{\min}$ とすると、周回数 N が大きい場合には、 $(m_{\max} - m_{\min})/m_{\max} \approx 2/N$ となる。

3.3 実験

一酸化炭素と大気混合ガスをリークバルブを通してイオン源に導入し、Detector 2にて0.5周から501.5周までの飛行時間スペクトルを測定した¹⁸⁾。イオン源の条件は以下のとおりである。(i) 電子の加速電圧: 70 V, (ii) 電子の貫通電流: 200 μ A, (iii) イオンの加速電圧: 1.5 kV (420 Vのパルスをプッシュプレートに印加してイオンを押し出し、全体で1.5 kVになるように2段目の加速電圧を調整)。真空容器内の真空度は 6.2×10^{-5} Paで、サンプルガス導入により 6.7×10^{-5} Paになった。スリットの条件は、SS1が横0.5 mm、縦1 mm、 α S1が横0.45 mm、縦制限なし、 β S1が横2 mm、縦2 mm、他のスリットは開放である。飛行時間スペクトルは、デジタルオシロスコープにて、サンプリングレート2 GS/sで測定し、5,000回の加算平均をとった。測定の繰り返しは100 Hzである。

Fig. 6に25.5周、101.5周、301.5周、501.5周の m/z 28付近の CO^+ と N_2^+ のダブルットの飛行時間スペクトルを示す。周回数が増える(飛行距離が伸びる)にしたがって、ピーク幅は7~9 nsのままで、ピーク間隔が広がっていき、分解能が向上していることがわかる。501.5周(飛行距離: 644.2 m)で分解能35万を得ることができた。Fig. 7

Fig. 6. TOF spectra of CO^+ – N_2^+ doublet for 25.5, 101.5, 301.5 and 501.5 cycles by the 'MULTUM Linear plus.'

Fig. 7. The relationship between the number of cycles and the mass resolution by the 'MULTUM Linear plus.'

Fig. 8. Variation in ion transmission with the number of cycles and resolution by 'MULTUM Linear plus.' The ordinate is the intensity, i.e. the area of both the CO^+ and the N_2^+ peak, and is normalized such that the intensity at half a cycle is 1 unit.

に分解能の周回数依存性を示す。これより300周程度までは、周回数（飛行距離）に比例して分解能が向上していることがわかる。300周を超えたあたりから高次収差の影響が出てきており、少し傾きが緩やかになっている。

イオン強度の周回数依存性をFig. 8に示す。縦軸は、 CO^+ と N_2^+ のイオン強度（ピーク面積）の和で、半周の値が1になるように規格化してある。イオン強度は、最初の10周で約1/3に減少する。これは、入射時に大きな空間・角度・エネルギーの拡がりをも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、1周当たり99%以上のイオンが周回している。10周以降は、真空容器内の中性分子との衝突により散乱されて失われる効果が主になることが、真空度依存性などから確かめられている。

4. 二号機「MULTUM II」

一号機MULTUM Linear plusで、多重周回により分解能が向上することを示したが、Qレンズが28個もある複雑な光学系であり、部品点数も多く、探査機への搭載には、イオン光学系の簡素化が望まれた。Qレンズを用いない完全収束条件を満足するイオン光学系を探したところ、Fig. 2(B)のトロイダル電場四つのみで構成される光学系「MULTUM II」を見いだすことができた¹⁸⁾。そこで二号機として、このイオン光学系を用いた装置を製作することとした。設計を開始した頃に、諸般の事情によりロゼッタミッションへの搭載が見送られたため、二号機では生体高

Fig. 9. A schematic drawing of the first multi-turn TOF mass spectrometer 'MULTUM II.'

Fig. 10. Cross-sectional view of the cylindrical electric sector electrodes and MATSUDA plates.

分子などの測定も行えるように、EIイオン源以外にMALDIイオン源や高速原子衝撃（FAB）イオン源を取り付けられる構造とし、さらにイオン分子反応の研究に用いることができるようにイオン源とマルチターン飛行時間型質量分析計の間にイオントラップが取り付けられるようなFig. 9に示す構造とした^{18), 22)}。イオントラップ部分は取り外すことも可能である。トロイダル電場の c 値（ $=r/R$, r は中心軌道半径, R は中心軌道を通る等電位線の曲率半径）が0.033と非常に小さいため、縦方向の曲率半径が非常に大きく加工が困難であるため、松田により考案されたマツダプレート³⁶⁾を採用することにした。Fig. 10に扇形電場電極の断面図を示す。Outer Electrodeに印加している電圧と、同じ極性で電圧値が0.6倍の電圧を両方のマツダプレートに印加することでトロイダル場を生成している。扇形電場の中心軌道半径は50 mmで、1周の飛行距離は1.308 mである。イオンの多重周回部への入出射は、MULTUM Linear plusと同様に扇形電場に孔をあけて直線部を組み合わせるによって行っている。多重周回部の後ろには、直線部分のエネルギー収束を満たすために、イオンミラーを導入している。

最初に、EIイオン源を用いて性能評価を行った。まず、大気の測定を行い、 N_2^+ を9ミリ秒（約1,200周、飛行距離：約1,500 m）多重周回させた後に質量分解能25万を達成した。つづいてFig. 11に示すように、質量差の小さいダブレット $^{12}\text{C}_5\text{H}_5^{14}\text{N}$ と $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_5\text{H}_6$ ($m/\Delta m = 9,746$) や、 CDCl_2

Fig. 11. (A) TOF spectra of $^{12}\text{C}_5\text{H}_5^{14}\text{N}$ and $^{13}\text{C}^{12}\text{C}_5\text{H}_6$ mass doublet showing achievement of a mass resolution of 91,000 after 4.0 ms. (B) TOF spectrum of CH_2Cl_2 and CDCl_2 mass doublet obtained after 8.5 ms. The peaks were separated and a mass resolution of 115,000 was achieved.

Fig. 12. TOF spectra of angiotensin I obtained after 73 cycles (96.13 m). The mass resolution greater than 70,000 was achieved.

と CH_2Cl_2 ($m/\Delta m = 54,162$) を測定して、質量分離できることを示した³⁷⁾. 次に MALDI イオン源を取り付けて、生体高分子の測定を試みた. Fig. 12 に示すように、アンギオテンシン I を測定し、73 周回後 (飛行距離: 96.13 m) に質量分解能 7 万以上を達成し、生体高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が有効であることを示した²³⁾. さらに、FAB イオン源で生成したクラスター $[(\text{CsI})_n\text{Cs}]^+$ や $[(\text{AgBr})_n\text{Ag}]^+$ を、減速レンズ系で減速してイオントラップに打ち込み、イオン分子反応や光解離反応により生成したイオンをマルチターン飛行時間型質量分析計で高分解能測定を行う実験も行った³⁸⁾.

5. マルチターン・タンデム飛行時間型質量分析計「MULTUM-TOF/TOF」

生体高分子などの高エネルギー衝突誘起解離 (collision-induced dissociation: CID) による構造解析を行える装置として、マルチターン飛行時間型質量分析計を 1 段目、Derrick らが開発した二次曲線場イオンミラー^{39)~41)} を 2 段目に用いたタンデム飛行時間型質量分析計の開発を行った^{24), 25), 42)}.

Fig. 13 に装置の全体図を示す. MALDI イオン源で生成されたイオンは、多重周回部 (MULTUM 部) に入射され十分に質量分離した後に排出される. イオンの加速エネルギーは 20 keV で、MULTUM 部は MULTUM II のイオン光学系を採用している. MULTUM 部から排出されたイオンは、イオンゲート (デフレクター) で質量選択され、コリジョンセルにおいてガスとの衝突で解離する. このとき、実験室系での衝突エネルギーが 20 keV であるので高エネルギー CID が起こる. この際、プリカーサーイオンの運動エネルギーと質量をそれぞれ U_p と m_p 、プロダクトイオンの質量を m_f とすると、プロダクトイオンの運動エネルギー U_f は、

Fig. 13. A schematic drawing of the multi-turn tandem TOF mass spectrometer 'MULTUM-TOF/TOF'.

Fig. 14. (A) MALDI-TOF spectra of angiotensin I. (a) Whole isotope distribution of angiotensin I after 26 cycles. (b) Monoisotopic ion (m/z 1296.69) has been isolated and transmitted. (B) Product ion spectrum of angiotensin I (DRVYIHPFHL) from monoisotopic peak (after 40 cycles). Ions characteristic of high energy collisions were observed.

$$U_f = \frac{m_f}{m_p} U_p \quad (17)$$

で表され、幅広い分布をもつことになる。一般的なイオンミラーでは、このような幅広いエネルギー分布のイオンをエネルギー収束させることはできないため、イオンミラーに印加する電圧を段階的に変化させて測定したり^{43), 44)}、コリジョンセルの前で減速や、解離後に再加速させたりして測定を行っている。一方、二次曲線場イオンミラーは、ミラー内の光軸 (z 軸) 上のポテンシャル分布 $U(z)$ が

$$U(z) = \frac{k}{2} (z-a)^2 + C \quad (18)$$

(ここで、 k, a, C は定数。 a はポテンシャルが最小になる座標)

で表されるような場になっており、イオンがもつ運動エネルギーに関係なく、時間収束を満足する。したがって、全質量範囲のプロダクトイオンを高分解能で一度に測定することが可能である。

本装置は、マルチターン飛行時間型質量分析計を1段目に採用していることで、 m/z 5,000で1 u以下のプリカーサーイオンを選択できる高い質量選択能を有する。また、二次曲線場イオンミラーによりプロダクトイオンの質量分解能は、全質量範囲に対して1,000以上を達成している。Fig. 14にアンギオテンシンIを試料に用いて行った性能評価の結果を示す²⁵⁾。Fig. 14(A)は、プリカーサーイオンの選択能力を調べたもので、上段はイオンゲートを用いない

場合、下段はイオンゲートでモノアイソトピック質量のイオンのみを選択した場合の飛行時間スペクトルである。同位体ピーク1本のみをイオン強度の減衰なしに選択できている。Fig. 14(B)は、アンギオテンシンIのモノアイソトピック質量のプリカーサーイオンからのプロダクトイオンスペクトルである。衝突ガスはヘリウム、衝突エネルギーは実験系で20 keVである。a-イオンが主に観測され、d-イオンも観測されている。これらは高エネルギーCIDに特徴的なイオン群である^{45), 46)}。アンギオテンシンIはN末端近くにアルギニンがあり、N末端あるいはアルギニンにプロトンが固定されることになる。このような場合の高エネルギーCIDでは、一種のチャージリモートフラグメンテーションが起こり、a-イオンとd-イオンが顕著に現れる。d-イオンはアミノ酸の側鎖が切れたフラグメントであり、通常、低エネルギーCIDでは識別が不可能とされているロイシンとイソロイシンのような異性体の区別が可能となる。ロイシンの場合はa-イオンから42 u小さいd-イオンが生成される。一方、イソロイシンの場合は、a+1イオンから29 u (CH_2CH_3) 小さい d_a イオンと15 u (CH_3) 小さい d_b イオンが生成される。

この装置では、ほかにリン酸化ペプチドやリン脂質の測定も行った^{47), 48)}。リン酸化ペプチドでは、高エネルギーCIDでリン酸化された状態のフラグメントが観測されることを示した。また、MULTUM部で多重周回させることで、イオンのエネルギーが変化したポストソース分解(PSD)由来のイオンが排除されることにより、スペクトルがシンプルになるとともに信号雑音比(S/N)も向上し、構造決定が容易かつ高精度に行えることも示している。リン脂質の場合は、多重周回によるPSDの排除の効果と、高エネルギーCID特有のチャージリモートフラグメンテーションにより、二重結合位置の特定が可能であることを示している。

マルチターン・タンデム飛行時間型質量分析計は、現在後述の小型マルチターン飛行時間質量分析計「MULTUM-S II」に、プリント基板で作成した2次曲線場イオンミラー^{49), 50)}を組み合わせたMALDIイオン源タイプと、エレクトロスプレーイオン化(ESI)イオン源タイプの装置が開発されており、大阪大学内供用装置になっている。ESIタイプでは、衝突ガスとしてアルカリ金属ガスを用いることが可能になっており、電子移動解離による高効率な解離を起こさせることもできる⁵¹⁾。

6. 投影型イメージング質量分析計 「MULTUM-IMG」

イメージング質量分析は、質量と位置分布を同時に計測することで、試料表面の物質の分布をとらえる技術であり、近年非常に注目されている。特にMALDIによる生体分子のイメージング質量分析により、従来の手法のみでは難しかったさまざまな生体プロセスの全体の理解が促進され、例えば低分子代謝産物の代謝プロセスの理解や薬物動態などの分野に対して大きな成果が見られている。

Fig. 15. A schematic drawing and photographs of the stigmatic-type multi-turn imaging TOF mass spectrometer 'MULTUM-IMG2.'

現行の一般的なイメージング質量分析で主流となっているのは、走査型の装置である。走査型は、イオン化用のレーザー光を集束し、各点から得られる質量スペクトルを処理することでイメージング像を得ている。この場合、空間分解能はレーザー光の集光径で制限され、 $10\ \mu\text{m}$ 程度が限界である。また、広範囲の測定には時間を要する。そこでわれわれは、試料表面の広範囲のイオン分布を、イオンが当たった座標と飛行時間を同時に計測できる検出器にそのまま投影する、投影型イメージング質量分析計の開発を行うことにした。投影型イメージング質量分析では、イオンの分布情報が、イオン化・質量分離・検出の各過程で保存していなければならない、この像の保存と質量分解能を両立させることが技術的な課題である。詳細は、投影型イメージング質量分析計に関する記事に記載されている⁵²⁾ので、ここでは簡単に概要を述べるにとどめる。マルチターン飛行時間型質量分析計は、前述のように完全収束性をもっており、周回後のイオン分布は周回前と同じになる（厳密には1周ごとに像が反転する）ため、イオン像を保持したまま高分解能での質量分離が可能である。

これまでに「MULTUM-IMG」^{26), 27)}と改良型の「MULTUM-IMG2」²⁸⁾を設計・製作し、性能評価を行ってきた。Fig. 15は、MULTUM-IMG2の装置写真と概略図である。MALDIイオン源では、レーザー光は直径 $0.5\sim 1\ \text{mm}$ に拡げて照射し、直径 $5\ \text{mm}$ の孔があいた引き出しレンズでイオン像を保持したまま引き出して加速し、アインツェルレンズで検出面に像を投影するとともに、拡大している。検出器は、イオンが当たった位置と時刻を記録できるディレイライン検出器 (DLD40, RoentDek Handels GmbH, Germany)⁵³⁾を用いている。

Fig. 16は、色素（クリスタルバイオレット）のドットの

上にアルミ箔をかぶせ、集束イオンビームを用いてアルミ箔に幅が $1\ \mu\text{m}$ 、間隔が $1\ \mu\text{m}$ のラインを2本削り、そこから出てくるイオンの像を観測したものである。得られる結果は、イオンが検出器に当たった x, y 座標と、飛行時間である。図中の青い長方形で囲った部分が色素に相当する m/z のイオンであり、2本のラインが観測されている。このことから、空間分解能 $1\ \mu\text{m}$ かつ質量分解能10,000以上を達成できていることが示せている。

7. 小型マルチターン飛行時間型質量分析計「MULTUM-S」

7.1 イントロダクション

近年、可搬型・小型質量分析計の開発が活発に行われている。ここまで、ラゴ設置型のマルチターン飛行時間型質量分析計について概説したが、われわれは、MULTUM-IIのイオン光学系を1/2のサイズに縮小した可搬型高分解能マルチターン飛行時間型質量分析計の開発も行ってきた。学内の汎用工作機器を用いて開発した「MULTUM-S」では、キセノンガスをEIでイオン化し11周回後に質量分解能4,800を達成することができた。その一方で、工作精度および組立精度の不足により、イオンの透過率が非常に悪いという問題点が顕在化した³⁰⁾。その後、イオン光学系の改良ならびに加工、組立精度を向上させた「MULTUM-S II」を開発した³¹⁾。ここでは、MULTUM-S IIについて、装置概要ならびにその応用について解説し、最後に将来展望についても触れる。

7.2 装置概要

Fig. 17(A)に、MULTUM-S IIシステム外観の写真を示す。本装置のサイズは、幅 $234\ \text{mm}$ 、高さ $456\ \text{mm}$ 、奥行き $640\ \text{mm}$ であり、重量は $36\ \text{kg}$ である。この筐体には、イ

Fig. 16. Ion distribution image of the pigment covered by two fine slits on thin aluminum foil.

オン源、小型マルチターン飛行時間型質量分析計、ダイアフラムポンプ2台、ターボ分子ポンプ2台 (TG70F, 大阪真空機器製作所)、検出器 (14880, ETP, オーストラリア)、高圧電源を含む電源ユニットおよび検出器からの信号を読み出すデジタイザーが収められている。本装置は AC 90~240 V (max 500 W) で動作可能であり、USB を介して接続された PC により操作を行う。

本装置では、Wiley-McLaren タイプの2段加速型 EI イオン源⁴⁾を採用しており、測定対象はガスもしくは揮発性物質である。本装置で検出可能な質量範囲は、イオン化法に依存し、EI の場合は m/z 1~1,000 程度である。Fig. 17 (B) に質量分離部内部の写真を示す。MULTUM-S II に搭載されている質量分離部は約 20 cm 四方の真空容器に格納されており、8 の字軌道を形成する四つの扇形電場に加え、イオン入射専用の扇形電場を設けている。これにより、すでに説明した MULTUM II のように周回部の電圧を高速にスイッチングする必要がなくなり、容易に高い電源安定度を維持でき、イオンの透過率の向上につながる。周回部は、MULTUM II を 1/2 に縮小した (電場中心半径 25 mm) イオン光学系を採用している。

Fig. 18 に、タイミングチャートを示す。イオン源でパルス化されたイオンパケットは、入射扇形電場を通り周回部に入る。イオンが周回し戻ってくるまでに入射扇形電場に印加する電圧をアース電位に落とすことで、イオンは入射扇形電場にあけた穴を通り抜け周回を続ける。希望の周回数イオンを周回させた後、出射扇形電場に電圧を印加し、イオンを検出器のほうに出射し飛行時間スペクトルを得る。この間、多重周回用扇形電場には、常に一定の電圧を印加する。イオンの飛行距離 (周回数) は、出射扇形電場のスイッチのタイミングにより調整する。

マルチターン飛行時間型質量分析計では、広い質量範囲を測定する際に「イオンの追い越し」が問題となるが、MULTUM-S II は、広い質量範囲もしくはターゲットとなる

Fig. 17. Photographs of the small TOF mass spectrometer 'MULTUMS-II' system.

複数の質量範囲を取得するための機能を有している。本装置の周回軌道上には、Fig. 17 に示すとおり、イオンゲートが設置されており、周回させるイオンの質量範囲を選択することが可能となっている。この機能を利用したタイミング制御を Fig. 18 において「Multi-segment mode」として示した。本制御では、測定する質量範囲に合わせ、イオンゲートのタイミングがソフトウェアで自動的に計算され、セグメント状のスペクトルが取得される。これら複数のスペクトルは、一つのスペクトルとしてソフトウェア上でつなぎ合わされて表示される。本機能により、一度に広い質量範囲をほぼリアルタイムに測定することが可能となった。

多重周回による質量分解能の向上と周回ごとのイオン透過率は重要な問題であるが、これらは大気をイオン源に導入し、得られた窒素のピークを用いて評価を行った。Fig. 19 (A) に、飛行時間に対するピーク半値幅と質量分解能の関係を示す。イオンが安定して軌道内を周回し始めてから半値幅は 6 ns 程度で一定となり、質量分解能は周回するごとに向上し、100 周回後には質量分解能 30,000 を達成した。一方、安定周回後のイオン透過率は、イオンと質量分離部の残留ガスとの衝突により徐々に減衰していく。Fig. 19 (B) に示したイオン強度の周回数依存性より、1 周回当たりのイオン透過率を求めたところ、98% 以上であること

Fig. 18. Timing chart of the pulse control circuits.

Fig. 19. (A) Resolution and peak width dependence on time-of-flight. (B) Variation of peak area vs. change in number of cycles. The mass resolution was linearly increased. The peak intensity was normalized at 10 cycles. Around 500 μ s (corresponding to 142 cycles), the peak intensity was 0.042. Therefore, 98% ions survived in each cycle.

がわかった。

工作精度や組立精度を見直した結果、過去に試作した MULTUM-S の性能をはるかに上回る装置となった。以下では、MULTUM-S II を用いた、「現場での直接質量分析 (オンサイトマススペクトロメトリー)」の可能性と環境分析分野における高分解能測定例について紹介する。

7.3 ポリ塩化ビフェニル (polychlorinated biphenyl: PCB) の測定⁵⁴⁾

ポリ塩化ビフェニル (PCB) は、ビフェニルの水素が塩素に置換された構造をもち塩素の置換数と置換位置により、モノクロロビフェニルからデカクロロビフェニルまでの合計 209 種類の異性体が知られている。これらの物質の絶縁性、熱安定性、耐薬品性などの優れた性質により、過去に幅広い分野で、冷媒や絶縁油などに利用されてきた。しかしながら、1968 年に起きた「カネミ油症事件」に端を発し、1974 年に化学物質の審査および製造等の規制に

関する法律において、わが国では新たな製造および使用が原則禁止され⁵⁵⁾、それまでに製造された PCB 含有廃棄物は廃棄されず各事業所で保管されている状況にある。環境省大臣官房廃棄物・リサイクル対策部産業廃棄物課発行の「絶縁油中の微量 PCB に関する簡易測定法マニュアル (第 3 版)」によれば、PCB 廃棄物としての基準値は 0.5 mg/kg であり、検出下限 0.15 mg/kg を検出するためのさまざまな分析方法が紹介されている⁵⁶⁾。多くの手法は非常に煩雑な試料前処理を必要とするが、その中で、ガスクロマトグラフィー高質量分解能質量分析法 (GC-HRMS) は、試料を溶媒で希釈する工程のみの簡便な方法で測定が可能である。このとき、質量分析装置に求められる質量分解能は 10,000 以上であり、二重収束型質量分析計が例として挙げられている。一方、同等の分解能は MULTUM-S II システムでも達成可能である。したがって、われわれは GC と MULTUM-S II システムを接続し、モノクロロビフェニル

Fig. 20. (A) Mass spectra of dichlorinated biphenyls (di-CB) and matrix in the low mass resolution ($m/\Delta m$ 300) measurement; (B) Mass spectra of di-CB and matrix in the high mass resolution ($m/\Delta m$ 10,000) measurement; (C) Mass chromatogram of m/z 222.01.

からデカクロロビフェニルまで検出可能であることを確認し、ヘプタクロロビフェニル標準物質を用いて分解能 10,000 における検出感度を 1 ppb と評価した。また、絶縁油に PCB 標準試料をスパイクし 1,000 倍に希釈した試料を用いて、絶縁油に含まれるマトリックス由来の夾雑物と PCB ピークの間で干渉があるかを検討した。Fig. 20 は、ジクロロビフェニルでの検討結果である。Fig. 20(A) は、低分解能測定時（周回数が少ない）の結果である。PCB をスパイクした試料（上段）とスパイクしていない試料（下段）の質量スペクトルの間には強度の差が見られるものの、ピークのパターンに変化はなかった。すなわち、PCB のピークが夾雑物由来ピークに埋もれていることが示唆された。一方、Fig. 20(B) に示した高分解能分解能 10,000 の測定（20 周回）では、ジクロロビフェニル由来ピークとマトリックス由来ピークが十分に分離されている。Fig. 20(C) は、222.01 のピークについて、 ± 0.02 u の範囲で作成したマスキンググラムである。夾雑物ピークとの十分な分離により、高い選択能をもつマスキンググラムを取得することが可能である。これまで実験室設置型の巨大な質量分析計である二重収束型質量分析計で行われていた計測が、可搬型の小型質量分析装置で実施可能であることが示された。

7.4 土壌からのガスの分析^{57), 58)}

他の応用として、土壌由来温室効果ガスの測定例について紹介する。一般的に温室効果ガスは、メタン、アンモニア、二酸化炭素 (CO_2) および亜酸化窒素 (N_2O) がよく知られている。これら温室効果ガスの発生濃度のモニタリングは、土壌学の分野において、例えば、圃場における土壌改善を評価する際に必要となる。しかしながら、既存手法では、これらを測定するために、オンサイトで試料をサンプリングし、それらを実験室に持ち帰り計測を行うか、特定のガス用の分析機器を複数台設置しての測定が行われている。前者の場合、サンプリングから計測までの時間差が生じること、ならびにサンプリング間隔の粗さから、結果に大きな不定性が含まれる。また後者においては多額の費用と、異なる機器間の相関などの議論などの不定性が生じ

る可能性がある。また N_2O に関しては GC での計測が一般的であるが、高感度計測のためには検出器として電子捕型検出器 (ECD; Electron Capture Detector) を用いる必要がある。しかし、ECD においては放射線源である ^{63}Ni を用いる必要があり、使用に際し法令による規制を受ける。このような背景から、すべてのガス種に対し、放射線源を使用することなく、一つの計測器で検出する要求があったが、それには質量分析法が最適である。しかしながら質量分析を用いる場合、 CO_2 と N_2O （共に質量数 44）の測定で問題が生じる。すなわち、低質量分解能の装置では、 CO_2 と N_2O は一つのピークとして検出されるため、それぞれの強度を計測することが不可能となる。そこで、小型可搬型高分解能質量分析計である MULTUM-S II システムは、土壌学の分野で非常に大きな注目を集めている。 CO_2 と N_2O の精密質量を考えた場合、その質量差は 0.0113 u となる。したがって、これらを完全に分離するには分解能 8,000 程度が得られれば十分である。Fig. 21(A) に、 CO_2 と N_2O の混合ガスを用いて高分解能測定を行った結果を示す。目的イオンを多重周回させることにより、質量分解能 42,500 を達成し、ピークの完全分離が可能であることを示した。

この結果より、MULTUM-S II システムは、高性能オンサイトガスモニターとしての応用の可能性を示すことができたが、同時にオンサイトでの試料サンプリングならびに測定に関する問題が顕在化した。具体的には、大気の主成分である窒素、酸素による微量成分である N_2O に対してのイオン化抑制が見られた。これを回避するためには、窒素、酸素を分離し、それ以外の温暖化ガス成分、ここでは CO_2 , N_2O をイオン源に導入すればよい。このような分離を実現するためには、キャピラリーカラムの内壁に炭素層を固定した Carbon-PLOT (porous layer open tubular) カラムを用いることが一般的である。30 m の長さをもつ Carbon-PLOT カラムを用いて、長い分離時間（5 分程度）を確保すれば CO_2 と N_2O は分離可能である。一方、MULTUM-S II システムは高分解能を有することから、キャピラリーカラムでの十分な分離は必要ではなく、大気の主成分と微量成分を粗分離すればよい。そこで、われわれはイ

Fig. 21. (A) High mass resolution mass spectrum of CO_2 and N_2O ; (B) Combination of rough chromatographic separation and high-resolution mass spectrometry; (C) Signal linearity from 300 ppb to 30 ppm.

オン源の真空度を維持できるギリギリとなる短いキャピラリーカラムを利用した自動サンプリングシステムを開発し、30秒以内の分析時間を達成した。これにより土壌学研究者が要望する1分以内の分析を達成した。Fig. 21(B)は、トータルイオンクロマトグラム(TIC)(上段)と、亜酸化窒素のピークに相当する m/z 44.001 $\pm$ 0.003のみを選んだマスプロトグラム(下段)である。TICで最初に出ているピークが窒素と酸素で、後のピークが CO_2 と N_2O である。 CO_2 と N_2O は、TIC上では分離できていないが、高質量分解能の質量分析で分離できているため、 N_2O のみの定量が可能となる。Fig. 21(C)は、カラムによる粗分離と質量分析計による高分解能測定を組み合わせた系において、 N_2O の濃度を変えて定量測定をした結果である。大気レベルの300 ppbから30 ppmの間で線形性が保たれることが確認できている。

7.5 将来展望

これまで環境分析におけるMULTUM-S IIシステムの応用例を紹介してきたが、環境分野以外にも、さまざまな分野でのオンサイトマススペクトロメトリーの実現が期待される。その中の一つの分野として、医療機器としての応用を検討している。

海外での先行例として、小型質量分析計を用いた薬剤の血中濃度のモニタリング(TDM; therapeutic drug monitoring)は、すでにPurdue大学のOuyangらにより可搬型イオントラップMini11⁵⁹⁾とペーパーサブレイイオン化法⁶⁰⁾を組み合わせた装置が開発されている⁶¹⁾。前処理なしの全血から低分解能装置を用いて薬物濃度を計測することは、夾雑物の影響もあり非常に野心的な試みと予想されるが、イオントラップ内において選択反応モニタリングを行い、

イオンの選択性を上げることで、変動係数10%の精度で濃度を決定することが可能である。このTDMにおける応用に見られるように、医療現場における小型質量分析計の利用は始まったばかりであり、今後有用性が現場で認められれば、その期待は高まるものと考えられる。

TDMについては海外の研究チームにより小型質量分析計の利用が先行されたが、われわれのMULTUM-S IIシステムはどこを目指すべきであろうか。その回答の一つとしては、手術室(内視鏡術も含む)における応用であると考えている。低侵襲なイオン源と組み合わせ、術野における分子情報をリアルタイムに表示し、手術を支援するシステムの開発である。これを実現するためには、まずは大気圧イオン源と接続するための差動排気系を完成させる必要がある。それと同時に最適なイオン源の選択もしくは新規低侵襲大気圧イオン源の開発が必要となるであろう。ハードウェアおよびソフトウェアのコンセプトについては、可能な限り早い段階から現場の臨床医との綿密なコミュニケーションが必須である。さらに質量分析装置を医療機器として利用するにあたり、技術的なハードル以外に承認申請時のさまざまなハードルを見越して開発を進める必要があると考えている。

これらを実現するには、装置開発者、臨床医、規制当局それぞれをつなぐ人材が必要となることが容易に理解できる。わが国においては、このような人材育成まで見越した開発プロジェクトが国家⁶²⁾および筆者らの属する大阪大学大学院理学研究科附属基礎理学プロジェクト研究センター学際理学部門などの大学主体で実施されているため、今後その成果に期待したい。

Fig. 22. Development history of the multi-turn TOF mass spectrometers at Osaka University.

8. ま と め

本論文では、大阪大学で開発してきたマルチターン飛行時間型質量分析計のうち主要なものについて、装置概要とこれまでに得られた結果について述べた。Fig. 22にマルチターン飛行時間型質量分析計の開発の歴史を示す。彗星探査機への搭載を目指して開発を始めて15年強になる。前述したさまざまな装置以外にも、小惑星探査機「はやぶさ」が持ち帰った小惑星の微量な試料の測定を目的とした二次イオン質量分析 (SIMS) タイプの装置「MULTUM-SIMS」²⁹⁾や、螺旋軌道を採用した「SpiralTOF」^{13), 14)}など、MULTUM IIのイオン光学系や技術を採用した装置も開発されている。

マルチターン飛行時間型質量分析計がもつ、小型でありながら高分解能が得られるという特長は、今後、惑星探査、医療現場、環境計測の現場などの「現場 (オンサイト)」での質量分析で威力を発揮すると考えている。オンサイトでの分析においては、装置が小型であることが要求されるとともに、十分な前処理が行えず夾雑物も多い環境であるために高分解能も要求される。現在、筆者らはマルチターン飛行時間型質量分析計による「オンサイトマスペクトロメトリー」の開拓を目指しており、さらなる小型化や高性能化を目指した技術開発を行っている。

謝 辞 本研究・開発は、科学研究費補助金基盤研究 (B) (09559012, 10044085, 11559012, 13559005), 科学研究費補助金若手研究 (A) (16685008, 21685010), 科学研究費補助金基盤研究 (C) (24619002), 平成17~22年度戦略的創造研究推進事業CREST, 平成19~20年度JST大学発ベン

チャー創出推進, 平成21~23年度消防防災科学技術研究推進制度, 平成9年度宇宙科学研究所科学衛星およびロケット観測経費 (基礎開発実験), 平成9~10年度山田科学振興財団によりました。

マルチターン飛行時間型質量分析計の開発において、以下の関係者の方々に、多大なるご協力、ご指導をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

- 大阪大学大学院理学研究科物理学専攻関係者：萩松田久名誉教授，萩松尾武清教授，木村正廣教授，交久瀬五雄教授，市原敏雄氏，萩櫻井達博士，伊藤啓行氏，山口真一氏，公文代康祐博士，奥村大輔博士，西口克博士，長尾博文博士をはじめとした研究室関係者
- ロゼッタミッション関係者：Helmut Rosenbauer博士，Reinhard Roll博士 (Max Planck Institute for Aeronomy)，Arthur Ghielmetti博士 (Lockheed Martin Advanced Research Center)
- Warwick大学関係者：Peter J. Derrick教授，Anastassios E. Giannakopoulos博士，Alex W. Colburn博士
- CRESTプロジェクト関係者：内藤康秀博士 (光産業創成大学院大学)，栗津邦男教授，間久直博士 (大阪大学)，益田勝吉氏 (サントリー生物有機科学研究所)，藤井研一教授 (大阪工業大学)
- MSI.TOKYO(株) 関係者：三木伸一氏，高橋圭二氏，畠山典久氏
- 大阪府立大学関係者：早川滋雄教授，岩本賢一博士
- 北海道大学関係者：波多野隆介教授，橋床泰之教授，当真要博士
- 日本電子株式会社質量分析グループの関係者の皆様

(なお、所属は共同研究等を行っていた当時のもの)

文 献

- 1) W. E. Stephens, *Phys. Rev.*, **69**, 691 (1946).
- 2) F. Hillenkamp, M. Karas, R. C. Beavis, and B. T. Chait, *Anal. Chem.*, **63**, 1193A (1991).
- 3) C. M. Whitehouse, R. N. Dreyer, M. Yamashita, and J. B. Fenn, *Anal. Chem.*, **57**, 675 (1985).
- 4) W. C. Wiley and I. H. McLaren, *Rev. Sci. Instr.*, **26**, 1150 (1955).
- 5) J. H. J. Dawson and M. Guilhaus, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **3**, 155 (1989).
- 6) A. F. Dodonov, V. I. Kozlovski, I. V. Soulimenkov, V. V. Raznikov, A. V. Loboda, Zhou Zhen, T. Horwath, and H. Wollnik, *Eur. J. Mass. Spectrom.*, **6**, 481 (2000).
- 7) B. A. Mamyurin, V. I. Karataev, D. V. Shmikk, and V. A. Zagulin, *Zhurnal Eksperimental'noi i Teoreticheskoi Fiziki*, **64**, 82 (1973).
- 8) W. P. Poschenrieder, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **9**, 357 (1972).
- 9) H. Wollnik and M. Przewloka, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **96**, 267 (1990).
- 10) A. Casares, A. Kholomeev, and H. Wollnik, *Int. J. Mass Spectrom.*, **206**, 267 (2001).
- 11) M. Yavor, A. Verentchikov, J. Hasin, B. Kozlov, M. Gavrik, and A. Trufanov, *Physics Procedia*, **1**, 391 (2008).
- 12) H. Matsuda, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **48**, 303 (2000).
- 13) T. Satoh, H. Tsuno, M. Iwanaga, and Y. Kammei, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **16**, 1969 (2005).
- 14) T. Satoh, T. Sato, and J. Tamura, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **18**, 1318 (2007).
- 15) T. Matsuo, M. Toyoda, T. Sakurai, and M. Ishihara, *J. Mass Spectrom.*, **32**, 1179 (1997).
- 16) T. Sakurai, H. Nakabushi, T. Hiasa, and K. Okanishi, *Nucl. Instr. Meth. A*, **427**, 182 (1999).
- 17) M. Ishihara, M. Toyoda, and T. Matsuo, *Int. J. Mass Spectrom.*, **197**, 179 (2000).
- 18) M. Toyoda, D. Okumura, M. Ishihara, and I. Katakuse, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 1125 (2003).
- 19) T. Matsuo, M. Ishihara, M. Toyoda, H. Ito, S. Yamaguchi, R. Roll, and H. Rosenbauer, *Adv. Space Res.*, **23**, 341 (1999).
- 20) M. Toyoda, D. Okumura, S.-i Yamaguchi, M. Ishihara, I. Katakuse, and T. Matsuo, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **48**, 312 (2000).
- 21) M. Toyoda, M. Ishihara, S. Yamaguchi, H. Ito, T. Matsuo, R. Roll, and H. Rosenbauer, *J. Mass Spectrom.*, **35**, 163 (2000).
- 22) D. Okumura, M. Toyoda, M. Ishihara, and I. Katakuse, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **51**, 349 (2003).
- 23) D. Okumura, M. Toyoda, M. Ishihara, and I. Katakuse, *J. Mass Spectrom.*, **39**, 86 (2004).
- 24) M. Toyoda, A. E. Giannakopoulos, A. W. Colburn, and P. J. Derrick, *Eur. J. Mass Spectrom.*, **11**, 181 (2005).
- 25) M. Toyoda, A. E. Giannakopoulos, A. W. Colburn, and P. J. Derrick, *Rev. Sci. Instrum.*, **78**, 074101 (2007).
- 26) H. Hazama, J. Aoki, H. Nagao, R. Suzuki, T. Tashima, K. Fujii, K. Masuda, K. Awazu, M. Toyoda, and Y. Naito, *Appl. Surf. Sci.*, **255**, 1257 (2008).
- 27) H. Hazama, H. Yoshimura, J. Aoki, H. Nagao, M. Toyoda, K. Masuda, K. Fujii, T. Tashima, Y. Naito, and K. Awazu, *J. Biomed. Opt.*, **16**, 046007 (2011).
- 28) J. Aoki, preparing to submit to *Phys. Rev. X*.
- 29) M. Ishihara, S. Ebata, K. Kumondai, R. Mibuka, K. Uchino, and H. Yurimoto, *Surf. Interface Anal.*, **42**, 1598 (2010).
- 30) T. Ichihara, S. Uchida, M. Ishihara, I. Katakuse, and M. Toyoda, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **55**, 363 (2007).
- 31) S. Shimma, H. Nagao, J. Aoki, K. Takahashi, S. Miki, and M. Toyoda, *Anal. Chem.*, **82**, 8456 (2010).
- 32) M. Yavor, *Advances in Imaging and Electron Physics*, **157**, Optics of Charged Particle Analyzers, Academic Press, Elsevier (2009).
- 33) H. Nakabushi and T. Sakurai, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, **50**, 275 (1983).
- 34) T. Sakurai, T. Matsuo, and H. Matsuda, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **63**, 273 (1985).
- 35) M. Toyoda and T. Matsuo, *Nucl. Instrum. Methods A*, **427**, 375 (1999).
- 36) H. Matsuda, *Rev. Sci. Instrum.*, **32**, 850 (1961).
- 37) D. Okumura, M. Toyoda, M. Ishihara, and I. Katakuse, *Eur. J. Mass. Spectrom.*, **11**, 261 (2005).
- 38) K. Iwamoto, H. Nagao, and M. Toyoda, *Eur. J. Mass. Spectrom.*, **15**, 249 (2009).
- 39) Y. Yoshida, U.S. Patent No. 4, 625, 112 (November 25, 1986).
- 40) A. L. Rockwood, *Proc. 34th ASMS Conf. on Mass Spectrometry and Allied Topics*, 173 (1986).
- 41) A. W. Colburn, A. E. Giannakopoulos, P. J. Derrick and M. Von Raumer, *Eur. J. Mass Spectrom.*, **6**, 523 (2000).
- 42) M. Toyoda, A. E. Giannakopoulos, A. W. Colburn, and P. J. Derrick, *Physics Procedia*, **1**, 401 (2008).
- 43) K. F. Medzihradsky, J. M. Campbell, M. A. Baldwin, A. M. Falick, P. Juhasz, M. L. Vestal, and A. L. Burlingame, *Anal. Chem.*, **72**, 552 (2000).
- 44) R. Kaufmann, D. Kirsch, and B. Spengler, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **131**, 355 (1994).
- 45) R. S. Johnson, S. A. Martin, and K. Biemann, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **86**, 137 (1988).
- 46) M. J. Nold, C. Wesdemiotis, T. Yalcin, and A. G. Harrison, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **164**, 137 (1997/6/1).
- 47) S. Shimma, H. Nagao, and M. Toyoda, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **55**, 343 (2007).
- 48) S. Shimma, H. Nagao, A. E. Giannakopoulos, S. Hayakawa, K. Awazu, and M. Toyoda, *J. Mass Spectrom.*, **43**, 535 (2008).
- 49) U. N. Andersen, A. W. Colburn, A. A. Makarov, E. N. Raptakis, D. J. Reynolds, P. J. Derrick, S. C. Davis, A. D. Hoffman, and S. Thomson, *Rev. Sci. Instrum.*, **69**, 1650 (1998).
- 50) H. Nagao, S. Shimma, S. Hayakawa, K. Awazu, and M. Toyoda, *J. Mass Spectrom.*, **45**, 937 (2010).
- 51) H. Nagao, S. Shimma, S. Hayakawa, K. Awazu, and M. Toyoda, *Eur. J. Mass Spectrom.*, **16**, 551 (2010).
- 52) J. Aoki and M. Toyoda, submitting to *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*
- 53) O. Jagutzki, V. Mergel, K. Ullmann-Pfleger, L. Spielberger, U. Meyer, R. Doerner, and H. W. Schmidt-Boecking, *Proc. SPIE*, **3438**, 322 (1998).
- 54) S. Shimma, S. Miki, and M. Toyoda, *J. Environ. Monit.*, **14**, 1664 (2012).
- 55) 化学物質の審査および製造等の規制に関する法律, <http://law.e-gov.go.jp/httmldata/S48/S48HO117.html>
- 56) 絶縁油中の微量PCBに関する簡易測定法マニュアル (第3版), http://www.env.go.jp/recycle/poly/manual/sim_method-io.pdf.
- 57) 豊田岐聡, 新聞秀一, 三木伸一, 北海道土壌肥料研究通信, **55**, 1 (2009).
- 58) S. Shimma and M. Toyoda, *Greenhouse Gases—Emission, Measurement and Management*, ed. by Dr. Guoxiang Liu, In-Tech (2012), p. 235.
- 59) Z. Ouyang, R. J. Noll, and R. G. Cooks, *Anal. Chem.*, **81**, 2421 (2009).
- 60) N. E. Manicke, P. Abu-Rabie, N. Spooner, Z. Ouyang, and R. G. Cooks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **22**, 1501 (2011).
- 61) QuantIon, <http://web.ics.purdue.edu/~sdconnel/>
- 62) 厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業, (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kakushin/).

Keywords: Multi-turn time-of-flight mass spectrometer, High resolution, Portable