

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月28日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21685010

研究課題名（和文） 可搬型超高分解能飛行時間型質量分析計を用いた「現場」における分析手法の開発

研究課題名（英文） Development of on-site analytical methods by using the portable high resolution mass spectrometer

研究代表者

豊田 岐聡 (TOYODA MICHISATO)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：80283828

研究成果の概要（和文）：申請者が中心になって開発した独創的な技術である小型でありながら超高分解能を達成できる可搬型マルチターン飛行時間型質量分析計と組み合わせるサンプリング、前処理法の開発やイオン源の開発を行うことで、環境連続モニタリングやベッドサイドでの医療診断などの、「現場」での分析に用いることができる装置のプロトタイプを開発した。

研究成果の概要（英文）：A barrier-discharge ion source, a photo-ionization ion source and sampling and analytical methods have been developed for on-site analysis such as environmental monitoring, mass spectrometric diagnosis, etc. by using the portable multi-turn time-of-flight mass spectrometer developed at Osaka University.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 6,600,000  | 1,980,000 | 8,580,000  |
| 2010年度 | 7,100,000  | 2,130,000 | 9,230,000  |
| 2011年度 | 5,300,000  | 1,590,000 | 6,890,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 19,000,000 | 5,700,000 | 24,700,000 |

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・分析化学

キーワード：機器分析，安全・安心

## 1. 研究開始当初の背景

質量分析装置は、様々な分野で必要不可欠な分析機器となっている。質量分析は、微量の試料でも測定できるという特長があり、この高感度という特長を活かして、安全・安心分野では、爆発物や毒ガス、違法薬物の検知などに用いられ、食品や環境関係では、残留農薬や内分泌かく乱物質、温暖化ガスの定量などにも用いられるようになってきている。

このような、「現場」での分析においては、「現場」に持ち出すことから、携帯性や小型であることが要望される。しかしながら、「現場」での測定では、対象が「汚い」ことが想定さ

れ、実際に検知したい化学物質を夾雑物と区別して正確に同定するためには、装置の分解能は十分に高くなければならない。しかも、数分以内で迅速に正確な結果を出さなければならない。また、操作も分析の専門家ではない者が行なうことになる。

近年、「現場」に持ち出すことを考慮した分析機器は色々と開発され、質量分析装置についても「小型」「ポータブル」を謳った装置が市販化されたりもしている。しかし、どのような分析機器でもそうであるように、装置の大きさと性能は相関があるといわれ、小型で十分な性能を達成している装置はこれま

でない。空港に設置されている装置も、現状は大型で当然据え付けである。爆発物検査に用いられている装置では卓上型やハンディタイプもあるが、十分な分離能力があるとはいえない状況であった。

1990年代後半から研究代表者らが中心となり開発した、「マルチターン飛行時間型質量分析計」(MULTUM)は、小型でありながら非常に高い質量分解能が得られる装置である。飛行時間型質量分析計の質量分解能は、飛行距離に比例するため、扇形電場で∞形状の閉軌道を作りイオンを多重周回させることで、飛行距離をかせいでいる。小型軽量でありながら、飛行時間型質量分析計としては世界最高の分解能 35 万を達成している。市販されている実験室に設置する通常の飛行時間型質量分析計の分解能は、せいぜい2万程度であり、この装置は 40 cm × 40 cm と小型でありながら一桁以上高い分解能を得ることができている。さらに半分サイズの小型装置「MULTUM-S」(20 cm × 20 cm)も開発し、この技術を移転した大阪大学発ベンチャーを、JST 大学発ベンチャー創出プロジェクトの成果として設立し、電子イオン化イオン源を有する小型高性能質量分析装置としての市販化も行なっていた。

## 2. 研究の目的

上述のように、大阪大学には既に携帯可能なサイズの小型でありながら、超高分解能を達成可能な質量分析計の技術がある。しかしながら現在のところ「現場」でサンプリングし、イオン化を行なえるような手法は持ち合わせていない。本プロジェクトは、複雑な処理など無しにサンプルを導入しイオン化できるようなサンプリングシステムとイオン源ならびに分析手法を開発すること目的である。

## 3. 研究の方法

大阪大学で開発したマルチターン飛行時間型質量分析計は、小型で高分解能が得られるため、「現場」での分析に最適である。しかし、専門家ではない者が容易に試料導入できる方法がなければ意味をなさない。本研究では (1) 装置から出た吸引口から雰囲気ガスを吸引し分析する方法と、(2) 試料が付着した布や紙幣などをイオン源部に持ってきて測定する方法、について開発した。

(1) の場合、揮発性成分の分析であり、イオン化は既存の電子イオン化 (EI) を用いることができる。ただし、吸引した場合に、圧倒的な量を占めるのは大気成分 (窒素、酸素、水) である。大気成分を排除すれば、それだけで2桁程度の濃縮ができることになる。常套手段はガスクロマトグラフ (GC) を前段に取り付けることであるが、GC をつけると一回

の分析に 20~30 分要してしまい、リアルタイムでの迅速な測定はできなくなる。マルチターン飛行時間型質量分析計は、高分解能であるため、少々の夾雑物があっても十分に質量分離同定が可能である。よって、本格的な GC でなく、数分以内の短時間で簡易分離できる簡易分離システムと分析手法を開発すれば実用になると考え、本プロジェクトでは、マルチターン飛行時間型質量分析計に適した簡易分離システムを開発した。

(2) の場合、表面からの脱離とイオン化を行なう必要がある。近年、DART (direct analysis in real time) や DESI (desorption electrospray ionization) といった、試料表面に励起原子や液滴を噴霧することで脱離とイオン化を同時に行なうイオン化法が開発されている。このようなイオン化法を用いれば、特別な前処理など無しで、試料表面に付着した化学物質の測定が可能である。そこで本プロジェクトで DART より小型で扱いやすいバリア放電イオン源を製作し、マルチターン飛行時間型質量分析計と接続することを試みた。ただし、大気圧化でのイオン化であるため、マルチターン飛行時間型質量分析計との接続には、差動排気系やイオントランスファー系の開発が必要である。研究代表者らが考案した直交排出型のリニアトラップシステムを、本プロジェクトで試作し、イオン化法とトランスファー系のシステムの実証を行なった。

## 4. 研究成果

(1) 吸引口から雰囲気ガスを吸引し分析する手法の開発

### ① 土壌から発生するガスの分析

土壌から発生する窒素、二酸化炭素、亜酸化窒素、メタン、アンモニアなどのガスは、現在は現場においてサンプリングバッグに収拾し、実験室に持ち帰って GC などで分析を行っている。二酸化炭素に関しては赤外吸収で現場での連続測定も可能になっているが、他のガスについては困難である。そこで研究代表者は、北海道大学農学研究院の波多野教授らが着目している亜酸化窒素濃度の現場での連続モニタリングのためのサンプリング、分析手法の開発を行った。

亜酸化窒素は二酸化炭素と質量数が同じであるため、低分解能の質量分析計では測定は困難である。そこで通常はパックドカラムやキャピラリーカラム (PLOT カラム) などを用いた GC で測定する。また、亜酸化窒素の場合は検出器として ECD 検出器を用いる。ECD は放射線源を用いるため、現場への持ち出しは制限される。このような状況の中、MULTUM であれば質量で二酸化炭素と亜酸化窒素の分離が可能であるため、現場での測定の可能性があると考えた。しかしながら、大気を直

接 MULTUM に導入すると、大気の大部分をしめる窒素や酸素で EI イオン源内が飽和し、亜酸化窒素に対しては十分な感度が得られないことが分かった。そこで、まずは PLOT カラムを用いた GC と MULTUM を組み合わせて分析を行うことからはじめ、大気レベルの亜酸化窒素 (300ppb) が検出できることを確認した。しかし、このシステムでは一回の測定に 10~20 分程度要してしまうため、リアルタイム測定は不可能である。そこで、イオン源の真空度が保つギリギリまで PLOT カラムの長さを短くし、GC での保持時間を短くして測定時間を短縮することを試みた。これにより二酸化炭素と亜酸化窒素が保持時間では分離できなくなるが、MULTUM で質量分離する方法を採用した。

5m の PLOT カラムと MULTUM の質量分解能 1 万以上の設定で評価を行ったところ、30 秒程度の測定時間で大気レベルの亜酸化窒素を測定できた。引き続き、マスフロー、六方弁、ダイアフラムポンプと電磁弁を組み合わせた大気からのガスの自動サンプリングシステムを構築し、1 分間隔で大気を自動サンプリングし、測定が可能となった。

②真空紫外光を用いた光イオン化電子イオン化 (EI) で測定する場合に問題になるのは、イオン化時のフラグメンテーションである。そこで浜松ホトニクス製の小型の真空紫外 (VUV) 光源を MULTUM の EI イオン源部にフィラメントの替わりに取り付け、内径 0.1mm のキャピラリーチューブを介して導入したガスの分析を行った。サンプルにガソリンの揮発成分を用いたところ、EI ではフラグメンテーションがおこり炭化水素の混合物の測定は GC などと組み合わせない限り不可能であったが、VUV 光イオン化ではフラグメンテーションがほとんど起こらず混合物の測定も可能であった。

(2) 表面に付着した化学物質を脱離イオン化させる手法の開発

①バリア放電イオン源の開発

特別な前処理など無しで、簡便に試料表面に付着した化学物質の大気圧化でのイオン化が可能なる手法の開発を行った。当初大阪大学で開発したスパッターイオン源を改造した励起原子源の採用を考えていたが、さらに小型かつ低電力で励起原子を効率よく生成できる方法としてバリア放電が報告されたため、MULTUM にバリア放電イオン源を組込むための開発を行った。バリア放電イオン源を試作し、研究代表者が所有している FT-ICRMS に取り付けてイオン源の評価と改良、高い質量分解能、高い質量精度による同定能力の評価を行った。有機溶媒やガソリン、爆発物の成分、風邪薬や抗てんかん薬などの成分をイ

オン化・測定・同定できることを確認した。また、MULTUM と接続するための直交加速 (OA) 型イオン源を開発し、質量分解能 1 万以上で測定が可能なることを示した。

②直交排出型リニアイオントラップの開発  
MULTUM の場合、扇形電場によりビーム径が制限されるため直交加速型イオン源を採用した場合にイオンの利用効率が落ちてしまい (0.1%以下)、装置全体の感度が低下してしまうという問題がある。そこで以前に研究代表者らが考案した直交排出型リニアイオントラップの、イオン軌道シミュレーションにより検討と、実際に試作しての評価を行った。直交排出型リニアイオントラップは、四重極場を形成するための 4 本のポール電極の間にイオンを蓄積する際には影響を及ぼさない平板電極を挿入し、イオン排出時にこの挿入した電極にパルス電圧を印加するものである。これにより、これまで困難とされていたリニアイオントラップからの直交方向への高効率での排出ならびに空間・時間収束 (10ns 程度のピーク幅) が可能となった。実際に MULTUM と接続しての評価を行なった。また、大気圧からのイオン導入のための差動排気系の小型化にも取り組み、小型 MULTUM に適した大きさ (30cm×20cm×15cm) の大気圧イオン源を完成させた。

(3) その他の成果

①PCB の迅速測定

ポリ塩化ビフェニル (PCB) は有害物質として規制されており、モニタリングがなされている。近年、アメリカなどでは PCB のオンサイトでのモニタリングの必要性が報告され、様々なポータブル分析装置の開発も進んでいる。その中で我々は MULTUM の小型・高分解能という特徴を活かした迅速かつ簡便な分析手法の確立を行なった。

一般的に、GC と低分解能質量分析計の組み合わせでは測定前に夾雑物を排除するための十分な前処理が必要とされている。しかしながら高分解能質量分析計を用いる場合には、試料を溶媒で希釈するだけで測定が可能である。従来これが可能な装置は大型の磁場型質量分析計だけで、現場での分析は不可能であった。我々はこの問題を MULTUM により解決することを考えた。実際に質量分解能 1 万で、66 成分の PCB をオイルにスパイクして測定したところ、溶媒で希釈するだけの前処理で、測定時間 5 分以内で分析ができることを示すことができた。今後、本装置での現場での PCB 分析の可能性が期待される。

②血中の代謝物の迅速測定

近年、血中の代謝物の質量分析による網羅的解析 (メタボロミクス) によるガンの診断な

どがなされている。現状は実験室での研究段階であるが、医療現場での診断を目指して行なわれている。その際必要になるのは、できるだけ簡便かつ迅速に分析できる装置と手法である。PCBの分析と同様MULTUMを用いることで、迅速かつ前処理をできるだけ簡便にした現場での分析が可能となる可能性が高い。そこで、神戸大学の吉田らが行なっている手法を真似てGC/MULTUMを用いて血中の代謝物の測定を行なってみたところ、短い測定時間で、代謝物の測定が可能であることが分かった。

2012年度からこの手法を応用して、歯周病由来の代謝物の網羅的解析による歯周病病態解析を基盤研究(C)で立ち上げている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Polychlorinated biphenyls (PCBs) analysis using a miniaturized high-resolution time-of-flight mass spectrometer "MULTUM-S II": Shuichi Shimma, Shinichi Miki and Michisato Toyoda, *J. Environ. Monit.*, **14** (2012), 1664-1670, 査読有り.
- ② ロッド電極間に挿入した板状電極を用いたリニアイオントラップからのイオン排出方法の開発: 長尾博文, 加納英朗, 岩本賢一, 豊田岐聡, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **59** (2011), 13-17, 査読有り.
- ③ Miniaturized high-resolution time-of-flight mass spectrometer "MULTUM-S II" with an infinite flight path: Shuichi Shimma, Hirofumi Nagao, Jun Aoki, Keiji Takahashi, Shinichi Miki and Michisato Toyoda, *Anal. Chem.*, **82** (2010), 8456-8463, 査読有り.
- ④ Development of Multi-turn Time-of-Flight Mass Spectrometers and Their Applications: Michisato Toyoda, *Eur. J. Mass Spectrom.*, **16** (2010), 397-406, 査読有り.
- ⑤ 亜酸化窒素濃度の野外計測を可能にする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: 豊田岐聡, 新聞秀一, 三木伸一, 北海道土壌肥料研究通信, 第55巻1号 (2009), 1-12, 査読無し.

[学会発表] (計17件)

- ① Shuichi Shimma, Michisato Toyoda: Miniaturized Ultra High-mass Resolution Time-of-flight Mass Spectrometer "infiTOF" and Its Application for Environmental Analysis, The 60th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 2012

年5月21日, Vancouver, Canada.

- ② Shuichi Shimma, Shinichi Miki, Michisato Toyoda: Miniaturized Ultra High-Mass Resolution Time-of-Flight Mass Spectrometer "infiTOF" and its Application for Environmental Analysis, PITTCON 2012, 2012年3月13日, Orange Country Convention Center, Orland, FL, USA.
- ③ 豊田岐聡: 質量分析装置開発の「これまで」と「将来展望」, 第59回質量分析総合討論会 (2011) (基調講演), 2011年9月13日, ホテル阪急エキスポパーク, 大阪.
- ④ Michisato Toyoda: Ultra-high resolution, high-energy collision induced dissociation, 4th International Workshop on Electrostatic Storage Devices (招待講演), 2010年6月11日, Park Vista Hotel, Gatlinburg, Tennessee, USA.
- ⑤ Shuichi Shimma, Shinichi Miki, Michisato Toyoda, Polychlorinated biphenyls (PCB's) analysis using miniaturized high-resolution time-of-flight mass spectrometer "MULTUM-S II", 59th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 2011年6月6日, Colorado Convention Center, Denver, USA.
- ⑥ Michisato Toyoda: Development of Multi-turn Time-of-Flight Mass Spectrometers, International Congress on Analytical Sciences (ICAS) 2011 (招待講演), 2011年5月24日, 京都国際会館, 京都
- ⑦ S. Shimma, K. Takahashi, S. Miki, M. Toyoda: Development and application of miniaturized high-resolution time-of-flight mass spectrometer "MULTUM-S II" with an infinite flight path, The 58th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 2010年5月25日, Salt Palace Convention Center, Salt Lake, USA.
- ⑧ 豊田岐聡: 亜酸化窒素濃度の野外計測を可能にする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, 農業気象学会, 2010年3月17日, 名城大学, 愛知.
- ⑨ Michisato Toyoda: Development of multi-turn time-of-flight mass spectrometers and their applications, 18th International Mass Spectrometry Conference, 2009年9月2日, Bremen Conference Centre, Bremen, Germany.

[その他]

ホームページ等

<http://multum.jp/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊田 岐聡 (TOYODA MICHISATO)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 80283828