

令和元年5月13日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26220806

研究課題名(和文)真空紫外フェムト秒レーザーイオン化質量分析の研究

研究課題名(英文)Laser Ionization Mass Spectrometry Using an Ultrashort Optical Pulse in the Vacuum Ultraviolet Region

研究代表者

今坂 藤太郎 (IMASAKA, Totaro)

九州大学・未来化学創造センター・特命教授

研究者番号：30127980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 154,190,000円

研究成果の概要(和文)：2波長の近赤外フェムト秒レーザー(800, 1200 nm)により水素分子を誘起し、そこに紫外フェムト秒レーザー(200又は267 nm)をプローブ光として導入することにより、紫外～真空紫外光(154～400 nm)を発生させた。これをイオン化光源とする質量分析計を開発し、分子イオンを明瞭に観測できることを示した。また、大気中のPM2.5に含まれるニトロ化合物、血液に付着した爆発物、ヒト尿中の神経ガス代謝物などの分析に適用し、その有用性を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大気中のPM2.5には発がん性をもつ物質が多く含まれている。このような環境汚染を把握するには、どのような化学物質が含まれるかを明らかにする必要がある。一方、世界各国でテロ活動が行なわれており、使用された爆発物や神経ガスが使用されたことを確認して犯罪者を特定することが重要である。そこで、本研究ではレーザーをイオン光源とする質量分析計を開発し、社会の安全・安心に繋がる新しい分析法について研究した。

研究成果の概要(英文)：A two-color near-infrared femtosecond pump beam (800 and 1200 nm) and a one-color ultraviolet femtosecond probe beam (200 or 267 nm) were focused into a hydrogen gas to generate an ultrashort optical pulse in the 154 - 400 nm region. The laser pulse was used as an ionization source in mass spectrometry, and a molecular ion was found to be significantly increased. The mass spectrometer was applied to several samples, e.g., nitro compounds in PM2.5 extracted from the ambient air, an explosive attached to a human blood, and nerve agent metabolites in a human urine to demonstrate the advantage of the analytical method developed in this study.

研究分野：分析化学

キーワード：分析化学 レーザー 計測化学 質量分析

# 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

環境分析で利用される二重集束型質量分析計は検出限界が数フェムトグラムであり、最も高感度な分析法として知られている。たとえば、焼却炉排ガス中のダイオキシンは、日本工業規格で、この装置を用いることが定められている。しかし、装置の価格が高く、維持管理が難しい。申請者が開発したレーザーイオン化質量分析計は、ガスクロマトグラフ (GC) の保持時間と質量分析 (MS) の質量電荷比 ( $m/z$ ) の二次元データ表示法に基づき、数 1000 種の化合物を一斉に分析することができる。しかし、ダイオキシンのように塩素原子を多数含む化合物は励起寿命が短く、イオン化光源にナノ秒レーザーを用いると分子イオンの検出が困難で、イオン化効率も低い。そこで紫外フェムト秒レーザーを用いると分子イオンが検出可能になり、サブフェムトグラムの検出限界が得られる。爆発物である過酸化アセトン (TATP) やトリニトロトルエン (TNT) などは、通常の電子イオン化法はもちろん、真空紫外光や紫外フェムト秒レーザー (100 fs) を用いた場合でも、分子イオンを優先的に得ることは難しく、イオン化効率が低い問題点がある。

TATP のような爆発物は紫外域に吸収バンドがなく、(1) 共鳴イオン化のためのレーザーを入手することが困難である、(2) 共鳴イオン化させると余剰エネルギーが大きくなり分子が解離し易くなる、(3) 爆発物であるため分光パラメータの入手が困難である、など分析が困難な物質である。サリンなどの高い毒性を持つ神経ガス及びその代謝物の場合は、さらに問題が顕著になる。このような問題を解決して分子のイオン化過程を明らかにすると共に、フラグメント化を抑制して高感度、高選択的に分析できれば、質量分析の分野において飛躍的な進歩が期待できる。また、爆発物や神経ガスやその代謝物の分析が可能になれば、社会への波及効果も大きい。

## 2. 研究の目的

質量分析法は環境汚染物質、農薬、爆発物、神経ガスなどの有力な分析法である。応募者はレーザーイオン化質量分析法を開発し、数 1000 種類の成分を一斉に、かつサブフェムトグラムまで分析できることを報告している。しかし、これらの化合物の幾つかは、このような光イオン化法を用いても分子イオンが観測できず、高感度分析が困難な場合がある。そこで本研究では、光イオン化に関する基礎研究を行うと共に、TATP などの爆発物、サリン等の神経ガスの代謝物などについて分子イオンを検出し、かつ高感度に計測できるフェムト秒レーザーイオン化質量分析法を開発することを目的とする。このような研究を通して質量分析におけるイオン化過程の本質を究明し、テロ活動や大量殺戮に対抗するための新規計測技術を開発する。

以下に、本研究の具体的な目標を示す。

### (1) 真空紫外～深紫外フェムト秒レーザーイオン化質量分析計の開発

真空紫外～深紫外フェムト秒レーザーイオン化質量分析計を開発し、分子イオンが検出され難い化合物を共鳴/非共鳴イオン化質量分析する。

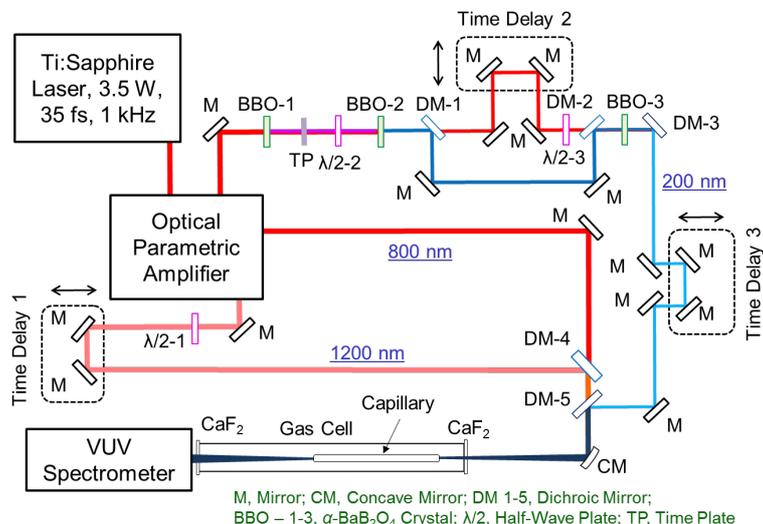
### (2) 開発した質量分析計の有用性の実証

環境汚染物質、爆発物、神経ガス代謝物などを分析し、開発した計測装置の有用性を実証する。また、このようなイオン化が困難と言われる化合物がどのような過程により効率よくイオン化できるかを研究し、超高速光イオン化過程の本質を理解する。

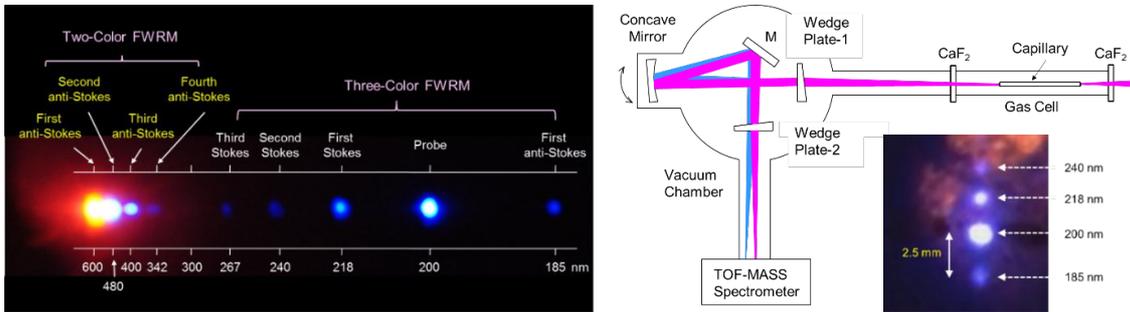
## 3. 研究の方法

### (1) 紫外超短パルスレーザー

右図のように、非線形光学結晶 (BBO) を用いてフェムト秒チタンサファイアレーザー (800 nm) の第三高調波 (267 nm) 及び第四高調波 (200 nm) を発生させた。これを質量分析計に導入し、質量分析におけるイオン化光源として用いた。また、チタンサファイアレーザー及びこれを励起光源とする光パラメトリック発振光 (1200 nm) を水素に集光し、そこに紫外超短パルス光 (200 nm) を導入することにより、分子位相変調により複



数の真空紫外～深紫外超短パルス光を発生させた。その結果、左下図のように水素のラマン周波数間隔で多数の発振線が得られた。



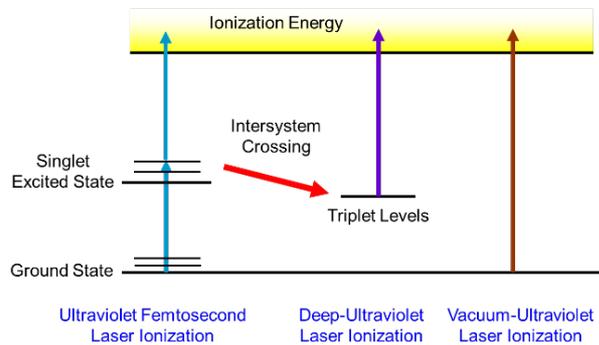
次いで、右上図のように真空チャンバー中で目的とする発振線を取り出し、質量分析計に導入した。質量分析計の出射窓の所に蛍光体を設置すると、右下図のように紫外光がウェッジ(プリズム)で分離している様子が確認できた。本研究では、この質量分析計を用いて測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 基礎研究

##### 紫外共鳴イオン化法

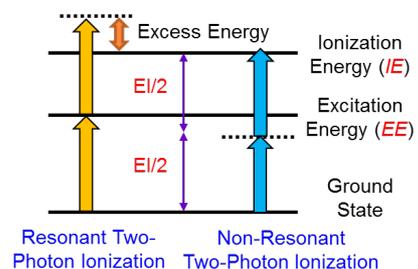
多塩素化ダイオキシンやピフェニル(PCDD/PCDF/PCB)などは、塩素原子を多数含むため一重項から三重項への系間交差が速やかに起こる。三重項から深紫外ナノ秒レーザーを用いてイオン化する方式も検討されているが、効率が悪い。申請者は、一重項の励起寿命より短い光パルスを用い、一重項から直接イオン化する方法を研究している。これまで最も感度が高いと言われる二重集束型質量分析計と同程度の検出限界を



得ており、ベトナムのトランス油中に含まれる PCB を測定し、国際共同論文を発表した。本研究では、より励起寿命が短いニトロ芳香族化合物に適用し、分子イオンを高感度かつ明瞭に観測できることを示した。また、モル吸光係数が大きな 200 nm において、共鳴イオン化に基づいてより高感度な分析できることを示した。しかし、大気から採取した PM2.5 中のニトロ芳香族化合物を 200, 267, 345 nm で測定した結果、共鳴 3 光子イオン化 (345 nm) で測定する方が妨害物質の影響を小さくできるので好ましいことがわかった。一方、GC の試料注入口及び GC 溶出後にニトロ化合物をアミノ芳香族化合物に還元して測定する方法についても報告した。さらに、四波ラマン混合により真空紫外光を発生させ、アミノ芳香族化合物を 1 光子イオン化する方式を検討し、その成果を報告した(学会発表)。

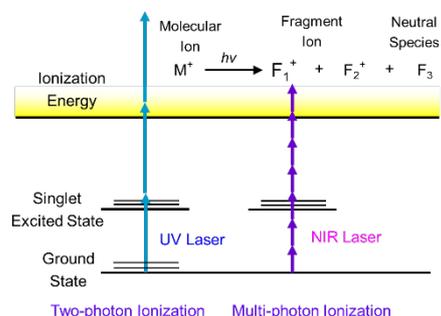
##### 共鳴/非共鳴 2 光子イオン化法

農薬のヘキサクロロシクロヘキサン(HCH 又は BHC)を 200 と 267 nm でイオン化し、共鳴 2 光子イオン化できる 200 nm において分子イオンが明瞭に観測できることを示した。広範な分析対象物を用いて共鳴 2 光子イオン化法の有用性を示すため、芳香族、環状脂肪族、屈曲性分子など千差万別の物質が含まれる香料中のアレルギー物質 26 種混合物を測定した。すなわち 200 と 267 nm の波長を用いて、どのような条件下で分子イオンが明瞭に観測されるかを研究した。その結果、必ずしも期待した 200 nm の共鳴 2 光子イオン化が有利なだけでなく、非共鳴イオン化が有利な場合もかなり存在することがわかった。そこで量子化学計算によりイオン化エネルギーを計算したところ、共鳴 2 光子イオン化の場合でも右上図に示す余剰エネルギーが 3 eV を越えると、分子イオンが解離し易くなることが判明した。そこでレーザーの波長、パルスエネルギー、パルス幅、分析対象物などを系統的に変化させ、共鳴/非共鳴 2 光子イオン化において、どのような条件下で分子イオンが観測されるかを研究した。その結果、パルスエネルギーを小さくすること、及び余剰エネルギーを小さくすることが好ましいことがわかった。また、レーザーのパルス幅を 35 fs 程度に狭くすると非共鳴 2 光子イオン化の効率が共鳴イオン化と同程度になることもわかった。この方法は余剰エネルギーを小さくできるので、今後、広範な化合物に利用できると考えられる。



## 紫外 / 近赤外イオン化

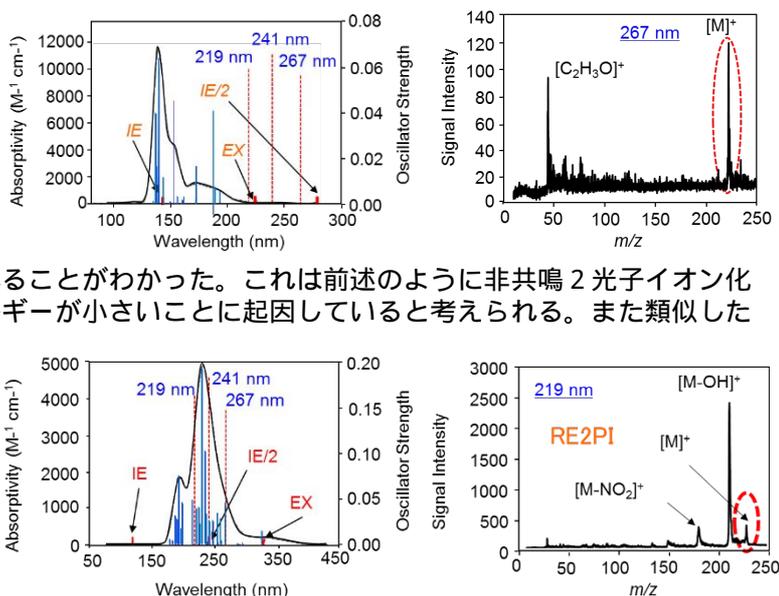
右図に示すように、紫外レーザーを用いる共鳴 / 非共鳴 2 光子イオン化法と近赤外レーザーを用いる多光子イオン化法の 2 つがある。そこで特定の分析対象物を選択しないように、農薬 50 種混合試料を 267, 400, 800 nm で測定した。その結果、一般に小さな非極性分子は近赤外、大きな極性分子は紫外レーザーが好ましい結果を与えることがわかった。量子化学計算を用いて共鳴 / 非共鳴イオン化の影響を検討した結果、分子イオンが近赤外光子を吸収しない場合には、近赤外レーザーを用いて分子イオンを観測できることがわかった。また、ニトロ芳香族化合物を 400, 800, 1200 nm で測定した結果、1200 nm の場合にはイオン化効率が高くはないが、分子イオンが明瞭に観測されるので実用分析に適していることがわかった。



## (2) 応用研究

### 爆発物の分析

四波ラマン混合で発生させた 267, 241, 219 nm の紫外超短パルス光を用いて爆発物の TATP を分析した (文献)。その結果、右図のように 267 nm において非共鳴 2 光子イオン化した場合に、分子イオンが増強されることがわかった。これは前述のように非共鳴 2 光子イオン化の効率が高く、かつ余剰エネルギーが小さいことに起因していると考えられる。また類似した屈曲性をもつヘキサメチレンペルオキシドジアミン (HMTD) も同様の結果であった。一方、トリニトロトルエン (TNT) の場合は、右図のように 219 nm において共鳴 2 光子イオン化で余剰エネルギーも小さいので、信号強度が大きく分子イオンが明瞭に観測できた。

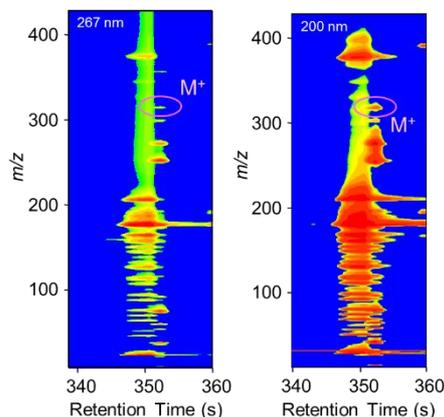


血液に付着した TATP を分析した。その結果、アセトンで試料をサンプリングした場合は構造が類似した有機物のホロンが生じ、通常の電子イオン化質量分析において  $C_2H_3O^+$  イオンを用いる selected ion monitoring (SIM) クロマトグラムでは、ほぼ同一保持時間に TATP と間違える可能性があるピークを与えることが判明した。これに対して紫外フェムト秒レーザーイオン化法では、分子イオンが明瞭に観測されるので、そのような可能性がない信頼性の高い分析が行える。

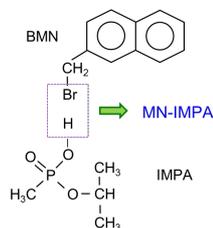
### 神経ガス関連物質の分析

神経ガスについて量子化学計算を行った。その結果、マレーシア空港で使用された VX ガスは紫外レーザー、英国で使用された Novichok は近赤外レーザーを用いて分子イオンを高感度に計測できることを明らかにした。しかし、これらの神経ガスを用いて有用性を検討することは、法律また安全上許されていない。

そこで、テロ実施の確定と犯罪者の特定に繋がる神経ガス代謝物の分析について検討した。しかし、代謝物は極性基を有するので、誘導体化して GC に導入する必要がある。右図はペンタフルオロベンジルプロミド (PFB) により IMPA を標識して分析した結果である (文献)。200 nm でイオン化すると大きな信号が得られるが、これはベンゼン環のモル吸光係数が短波長で大きくなり、共鳴 2 光子イオン化効果が大きいと考えられる。しかし、目的成分の近傍に大きな妨害信号がある。これはベンゼン環による共鳴イオン化の効果が小さく、また分析対象物と類似した副生成物が生じるためと考えられる。

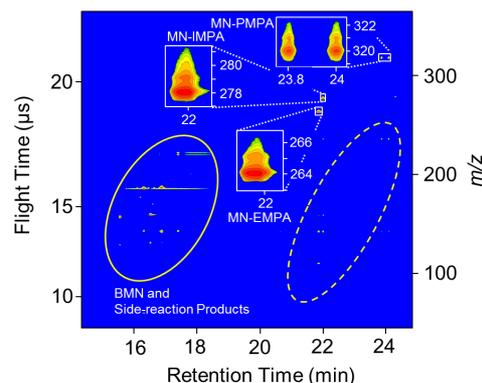
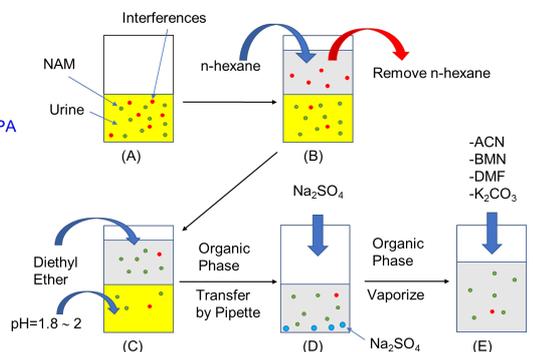


ナフタレンは紫外レーザーを用いる共鳴2光子イオン化に適した化合物である。そこで右図のように、これを置換基とする



2-bromomethylnaphthalene (BMN) を標識試薬として用いた。ヒト尿中に存在する神経ガス代謝物 (PMPA, IMPA, EMPA の3

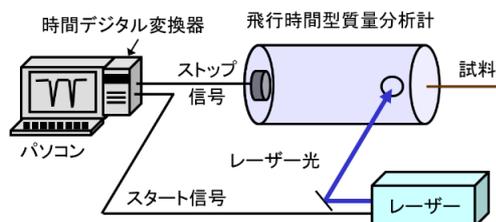
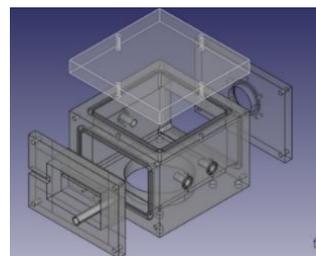
種混合試料：各 100 ng/mL) を右図の手順により精製・抽出した。反応温度、時間、標識剤とのモル比などを最適化した後、267 nm でイオン化した(文献)。次頁右図の二次元表示データからわかるように、BMN で標識した各成分は BMN の副生成物と GC により明瞭に分離されている。低濃度の試料 (20 ng/mL) でも妨害成分の影響はほとんどなく、本分析法が高い信頼性をもつことがわかった。検出限界は 0.14~0.25 ng/mL であり、電子イオン化 total ion monitoring (TIM) の 50 ng/mL, selected ion monitoring (SIM) の 2.5~10 ng/mL、トリプルステージ MS (MS-MS) の 4 ng/mL より優れていた。また、負イオン化学イオン化の SIM の結果と同程度であった。本研究の方法は TIM 測定が可能であり、全成分を一斉に測定できる利点がある。このため任意の保持時間や質量電荷比 ( $m/z$ ) で、質量スペクトルやクロマトグラムを表示できる。なお、本研究では全データ表示、一部拡大、各種データ処理を 4K ディスプレイ上で行えるシステムを開発して用いた。このように開発機器は従来機器より格段に優れている。なお、ナフタレン誘導体の励起寿命は数 10 ns と考えられるので、安価なナノ秒レーザーをイオン化光源に用いることもできる。



### (3) 実用化に向けて

レーザーイオン化質量分析法は 1 fg 以下の検出限界が得られており極めて高感度な分析が行なえるが、チタンサファイアレーザーが高価・大型で維持管理が難しく、これまで汎用的ではなかった。最近では信頼性が高い高平均出力ファイバーレーザーが市販されている。しかし、光パルスの繰返し速度が 1 MHz 前後と高く、これまでの飛行時間型質量分析計を用いた場合には、複数の質量スペクトルが重なって観測される問題がある。

本研究では、右上図のような小型質量分析計を設計・製作し、右下に示す時間相関イオン計数装置と組み合わせる質量分析計について特許を出願した(特願 2017-225112: 飛行時間型質量分析装置及び質量分析方法)。本法ではレーザーパルスからイオン信号パルスまでの時間を測定し、その値を蓄積したヒストグラムから質量スペクトルを求める。この方式では計測機器からの雑音を除去できるので、高感度な測定が行える。通常、測定信号の幅は検出器と計測器の応答時間により決まり、時間分解能が制限される。しかし、本法ではレーザーから信号までの時間を測定するので検出器や計測器の応答時間による制限を受けない。予備テストを行なったところ、450 前後の質量分解能が得られ、通常の質量分析計として遜色がないことがわかった。この方式は質量分析計の小型化、低価格化、信頼性の向上が同時に実現できるので、今後、科学計測分野に大きなインパクトを与えると期待される。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 44 件)

Determination of Nerve Agent Metabolites in Human Urine by Femtosecond Laser Ionization Mass Spectrometry Using 2-(bromomethyl)naphthalene as a Derivatizing Reagent, V. V. Son, H. Nakamura, T. Imasaka, T. Imasaka, Anal. Chim. Acta, in press. DOI: org/10.1016/j.aca.2019.04.012 ( 査読あり )

Determination of Nerve Agent Metabolites by Ultraviolet Femtosecond Laser Ionization Mass Spectrometry, A. Hamachi, T. Imasaka, H. Nakamura, Adan Li, T. Imasaka, Anal. Chem., 89, 5030-5035 (2017).

DOI: 10.1021/acs.analchem.7b00386 ( 査読あり )

Resonant and Nonresonant Multiphoton Ionization Processes in the Mass Spectrometry of Explosives, A. Hamachi, T. Okuno, T. Imasaka, Y. Kida, T. Imasaka, Anal. Chem., 87, 3027-3031 (2015).

DOI: 10.1021/ac504667t ( 査読あり )

#### 〔学会発表〕(計 111 件)

Generation of a Vacuum-Ultraviolet Femtosecond Pulse via Four-Wave Raman Mixing and its Application to Mass Spectrometry (Invited), Thang Phan Dinh, Duong Vu, Hiroshi Nakamura, Adan Li, Tomoko Imasaka, Totaro Imasaka, Physics of Quantum Electronics 2019 (PQE 2019), Jan. 10, 2019, Snowbird, Utah, USA.

Femtosecond Ionization Mass Spectrometry (Invited), Totaro Imasaka, 2017 The 3rd International Conference on Inventions, Sept. 29 - Oct. 2, 2017, Sun Moon Lake, Taiwan.

Femtosecond Ionization Mass Spectrometry: An Advanced Tool for the Analysis of Pollutants, Explosives, and Nerve Agents (Plenary), Akifumi Hamachi, Tomoko Imasaka, Totaro Imasaka, The 13th Asian Conference on Analytical Sciences, Asianalysis XIII, Dec. 8 - 11, 2016, Chiang Mai, Thailand.

An Ultraviolet Femtosecond Laser for Multiphoton Ionization in Mass Spectrometry (Keynote), Takuya Fujii, Tomoko Imasaka, Totaro Imasaka, The Asia Pacific Physics Conference and 22nd Australian Institute of Physics Congress (APPC-AIP Congress 2016), Dec. 4 - 8, 2016, Brisbane Convention and Exhibition Centre, Queensland, Australia.

Femtosecond Ionization in Mass Spectrometry for Observing a Molecular Ion (Invited, Organizer), Totaro Imasaka, Pacificchem 2015, Dec. 17, 2015, Marriott Waikiki Beach, Hawaii, USA.

#### 〔図書〕(計 2 件)

Multi-Color Laser Emission for the Generation of Ultrashort Optical Pulse, ed. T. Imasaka, Special Issue Book, MDPI (2016).

環境問題解決のための先進的技法、第 8 章レーザーイオン化質量分析計を用いる環境汚染物質の分析、今坂藤太郎、九州大学 東アジア環境研究機構 RIEAE 叢書 III、環境化学グループ編著、花書院、pp.108-143 (2015).

#### 〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：飛行時間型質量分析装置及び質量分析方法

発明者：今坂智子、今坂藤太郎

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2017-225112

出願年：平成 29 年

国内外の別：国内

#### 〔その他〕

○アウトリーチ活動

平成 27 年度・福岡県高等学校化学部会から感謝状の贈呈：「福岡県の高等学校化学クラブの育成と発展に対する貢献」今坂 藤太郎、今坂 智子

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者 (平成 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 11 月 30 日)

研究分担者氏名：貴田 祐一郎

ローマ字氏名：Kida Yuichiro

所属研究機関名：九州大学

部局名：工学研究院

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：70553486

### (2)研究協力者 (学術研究員 3 名、テクニカルスタッフ 5 名、博士大学院生 3 名を除く計 8 名)

研究協力者氏名：李 阿丹、靳 凤丹 (燕山大学)

ローマ字氏名：Li Adan, Jin Fengdan (Yanshan University)

研究協力者氏名：Duong Vu (Vietnam Academy of Science and Technology)

研究協力者氏名：今坂 智子 (九州大学)

ローマ字氏名：Imasaka Tomoko (Kyushu University)

研究協力者氏名：Nguyen Van Hao (Thai Nguyen University of Science)