

ベンチトップ型高性能 FAB-MS “*infiTOF-FAB*” の開発



企業レポート

長尾博文*

Development of a bench-top high performance mass spectrometer with a fast atom bombardment ion source “*infiTOF-FAB*”

Key Words : Mass Spectrometer, High Mass Resolution, Bench-top, FAB

1. はじめに

質量分析 (Mass spectrometry) とは、原子や分子を何らかの方法でイオン化し、真空中で電磁気力を用いて運動させ、質量電荷比 (m/z) に応じてイオンを分離・検出する方法である。現在、質量分析法は食品、医療、創薬等の様々な分野で広く用いられている。

質量分析計は一般的に試料導入部、イオン源、質量分析部、検出部、真空排気部、装置制御・データ処理部等からなる。イオン源には様々なイオン化法があり、代表的なイオン化として、電子イオン化法 (EI)、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI)、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI)、高速原子衝突法 (FAB) ¹⁻⁴⁾、等がある。これらのイオン化は物質の状態 (気体、液体、固体) や化学的性質 (揮発性、難揮発性、極性、非極性、イオン性、等) に応じて、使い分けがなされている。

FAB はマトリックスと呼ばれるイオン化補助剤に試料を溶解させ、そこに高速の原子 (主に希ガスが使用される) を衝突させることにより、試料をイオン化する方法である (図1 参照)。夾雑物の影響を受けにくく、最低限の前処理で幅広い試料 (極性・非極性・イオン性) に適用可能なことから、試料を比較的たくさん持っている有機合成化学者の間で重宝されている。

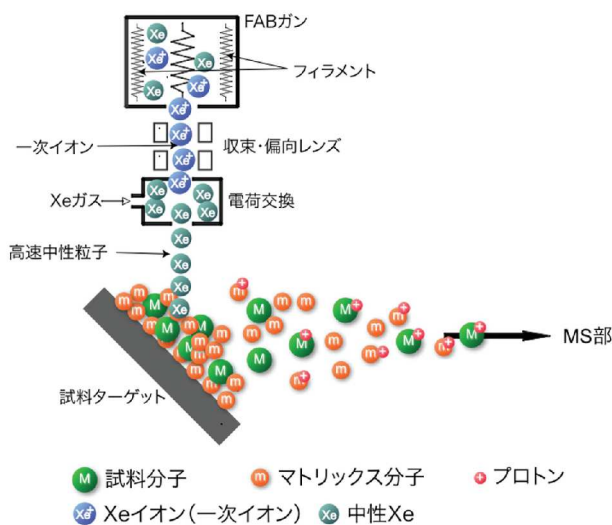


図1 FAB法

一般的に、FAB イオン源は高精度な分析を可能とする磁場型質量分析計 (MS) と接続されており、磁場型 FAB-MS は有機合成分野において、しばしば合成物の精密分析に使用されている。しかしながら、近年、磁場型 FAB-MS があまり使用されなくなってきた。その主な理由としては、磁場型 FAB-MS は①大きく、重く、メンテナンス (維持) が大変、②サンプル消費量が多い、等が挙げられる。このように衰退の一途をたどる磁場型 FAB-MS であるが、有機合成化学者の中には磁場型 FAB-MS が必要不可欠な者も多く、磁場型 FAB-MS の存続、さらには磁場型 FAB-MS の問題点を解決した小型・高性能 FAB-MS の開発が切望されている。

当社 (MSI.TOKYO 株式会社) は大阪大学大学院理学研究科の豊田岐聡教授の開発したマルチターン飛行時間型質量分析計 ⁵⁾ の技術を基に設立した大阪大学発のベンチャー企業であり、小型・高性能マルチターン飛行時間型質量分析計 “*infiTOF*” ⁶⁾ の開発を行っている。今回、当社では有機合成分野にお



* Hirofumi NAGAO

1982年8月生
大阪大学大学院 工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 博士後期課程修了
現在、MSI.TOKYO 株式会社 開発本部 MSスペシャリスト 博士(工学)
質量分析
TEL : 042-426-4581
FAX : 042-426-4585
E-mail : hirofumi.nagao@msi-tokyo.com

ける前述の期待に応えるべく、FAB イオン源を搭載したベンチトップ型高性能マルチターン飛行時間型質量分析計 (TOF-MS) “*infiTOF-FAB*”⁷⁾を開発したので、ここで紹介する。

2. 小型マルチターン飛行時間型質量分析計 “*infiTOF*”

大阪大学大学院理学研究科の豊田岐聡教授 (当社の技術顧問) によって開発されたマルチターン TOF-MS⁷⁾は、同一飛行空間を複数回周回させることで、長い飛行距離を得て、小型でありながら高い質量分解能を達成することができる TOF-MS である (図2 参照)。マルチターン TOF-MS の最大特長は、イオンが空間的にも時間的にも収束するイオン光学系⁷⁾であり、周回数を増やしても、理論的にはピーク幅が広がるということやイオン強度が低下するというわけではない。

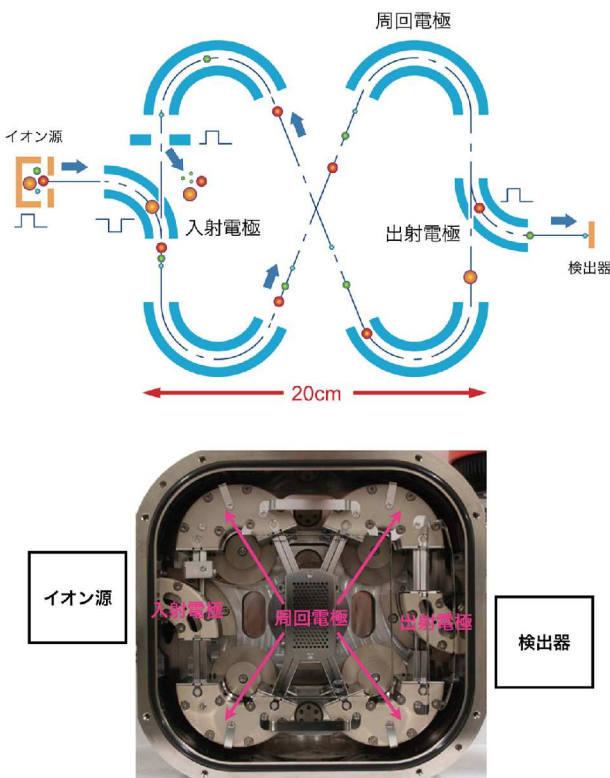


図2 マルチターン飛行時間型質量分析計

これまでに、『MULTUM Linear plus』、『MULTUM II』が製作され、どちらも TOF-MS としては極めて高い、質量分解能 10 万以上を達成している。MULTUM Linear plus、MULTUM II は、ともに電場セクター半径 5 cm で、イオン源と検出器を除い

た分析部のサイズは 40 cm × 40 cm 程度であった。これらの装置も十分に小型で、かつ非常に高い質量分解能を得ることが可能であったが、ベンチトップ型としては不十分なサイズであった。

そこで、さらなる小型化を目指し、MULTUM II のイオン光学系を半分にした装置『MULTUM-S』を試作し、その性能評価を行い、製品化したのが “*infiTOF*”⁶⁾である。*infiTOF* は、イオン源として EI 法を採用し、ガス分析に特化した装置であるが、質量分解能としては小型でありながら 3 万以上を達成している。

今回、開発した FAB イオン源を搭載したマルチターン TOF-MS “*infiTOF-FAB*” は EI イオン源を FAB イオン源に置き換えて製作されたものである。*infiTOF-FAB* の写真を図3に示す。本装置のサイズは、幅 230 mm、高さ 520 mm、奥行 580 mm であり、重量は 45 kg である。消費電力は 600 W 程度であり、家庭用コンセントなどでも十分に動作可能である。サイズもデスクトップ PC 程度の大きさであるので、専門の研究機関や分析室でなくても有機合成の実験台等にも設置可能なレベルである。



図3 *infiTOF-FAB* の写真

3. 性能評価

以下の性能評価では、マトリックスとしてニトロベンジルアルコールを使用した。

図4は、FABでイオン化したプロトン化レセルピン $[M+H]^+$ (m/z 609) を周回させて、周回ごとに質量分解能が向上していく様子を示したものである。それぞれのスペクトルは 1000 回積算して取得した。0 周のデータは半周モードで測定したもので、それ

以外のデータは周回モード (6, 10, 20 周) で測定したものである。周回数が増えるごとに、質量分解能が向上し、同位体のピークも6周目ではほぼ完全に分離できており、20周目では質量分解能25000以上を達成することができた。これは有機物の合成確認を行う上で十分に高い質量分解能である。

本装置の開発目的は有機合成物の合成確認であり、そのためには質量精度の評価が必要不可欠である。質量精度を評価するために、PEG600 (重合度 $n =$

11-15) を用いた。一般に磁場型 FAB-MS において、合成確認を行う時には、対象物質を既知の物質で挟み込み、対象物質の質量を算出するという方法をとる。そこで今回は PEG600 の $n=X-1$ と $n=X+1$ を既知物質、 $n=X$ を未知物質と見立てて、 $n=X$ の質量を算出し、理論値との比較を行った。結果を表1に示す。今回の評価方法ではおよそ 1 ppm 程度の質量精度が得られ、化学雑誌や特許等に提出する際に必要な質量精度 5 ppm を性能面で上回る結果を得ること

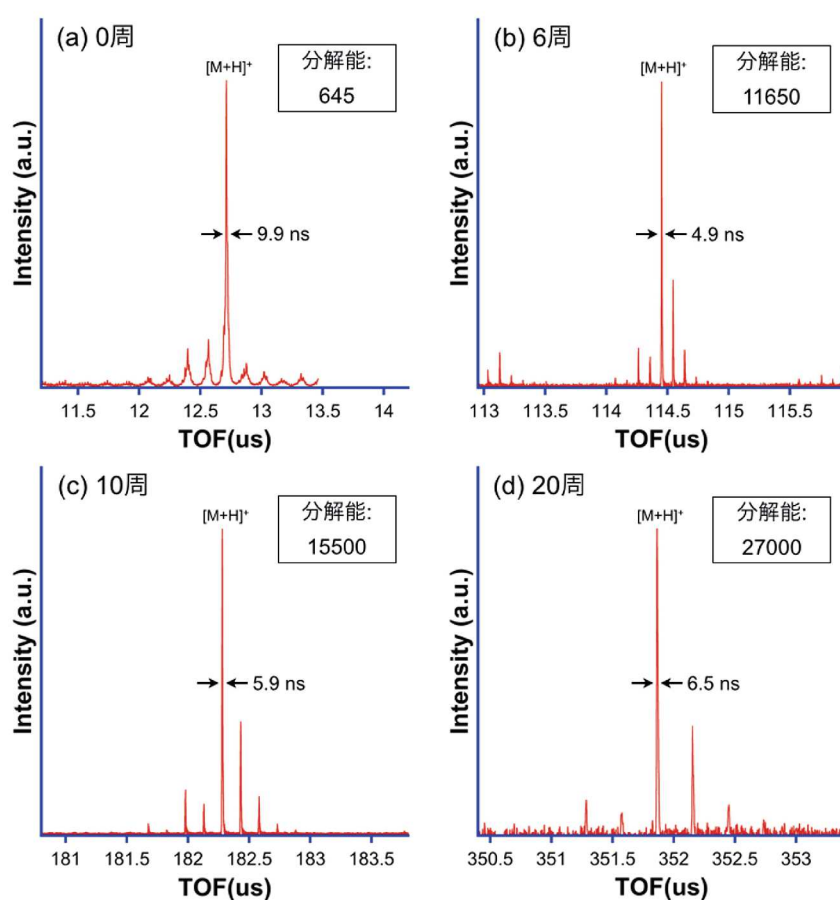


図4 プロトン化レセルピン $[M+H]^+$ の 0, 6, 10, 20 周時の TOF スペクトル

表1 理論値と計算値の比較

未知物質 (仮定)	PEG600 ($n=12$)	PEG600 ($n=13$)	PEG600 ($n=14$)
既知物質	PEG600 ($n=11, 13$)	PEG600 ($n=12, 14$)	PEG600 ($n=13, 15$)
理論値	547.3331	591.3582	635.3840
計算値	547.3325	591.3586	635.3848
差 (u)	0.0006	-0.0004	-0.0008
差 (ppm)	1.2	-0.8	-1.2

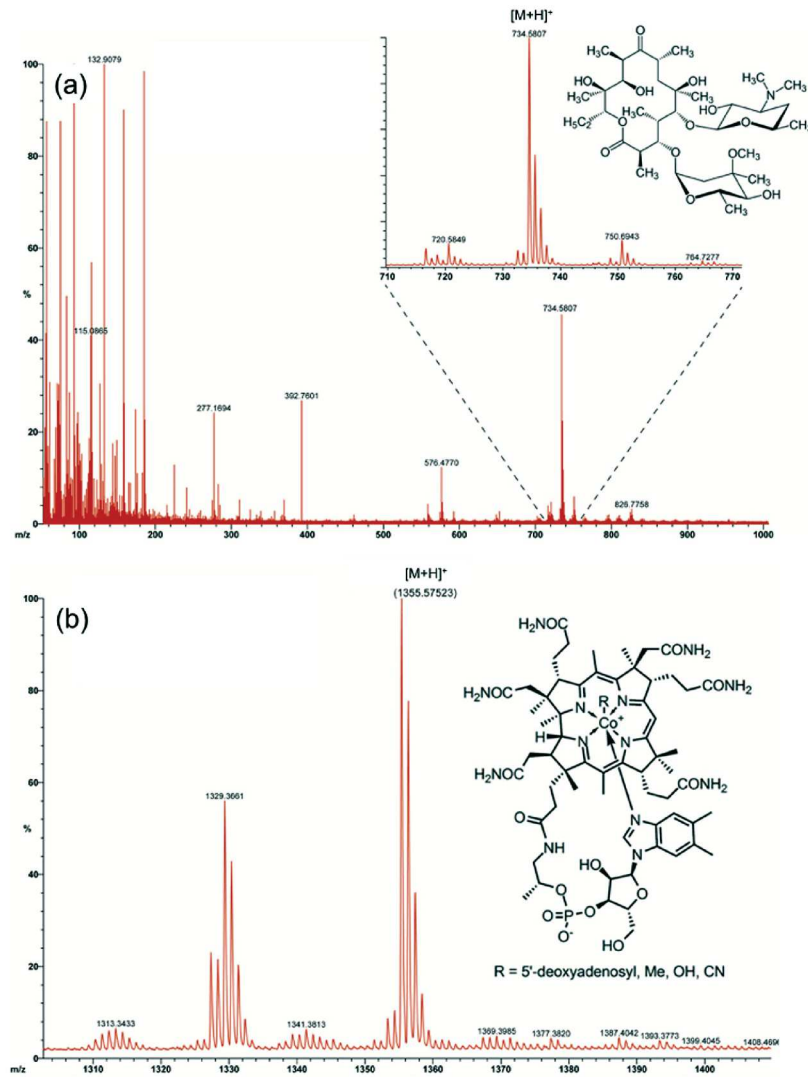


図5 エリスロマイシンとビタミン B12 の4 周時における質量スペクトル

ができた。

図5はアプリケーションデータとして、(a) エリスロマイシンと (b) ビタミン B12 を測定したものである。どちらのデータも *infiTOF-FAB* の質量分解能を 5000 に設定し、測定を行った。エリスロマイシンのデータについて、質量 50-1000 の領域を高質量分解能モードで取得している。どちらもきちんとプロトン化分子が検出され、本装置が質量 1000 を超えるような物質に対しても、十分に検出できる能力を持っていることが証明できた。

4. おわりに

磁場型 FAB-MS の問題点を解決し、有機化学分野における合成確認用 MS として、*infiTOF-FAB* の

開発を行った。本装置はベンチトップ型で重さも 45 kg 程度でありながら、磁場型 FAB-MS に匹敵する質量分解能 (25000 以上を達成) と質量精度 (1 ppm) を達成することができた。これまでは有機合成の確認には、サンプルを分析センターなどに持って行き、装置のマシナタイムが空くのを待ち、結果を得るのに 1 日~1 週間くらい必要であったが、*infiTOF-FAB* は十分に小型であり、有機合成の研究室等にも十分に設置できるサイズである。そのため、合成したその場で合成が予定通り進んでいるのか確認することができ、次の実験に進むことができる。現在、実際に装置を有機合成化学者にどんどん使ってもらい、問題点の洗い出しを行っており、製品の完成度を高める試みをしている。

文献

1. F.M. Devienne and J.-C. Roustan, " 'Fast atom bombardment' -A Rediscovered Method for Mass Spectrometry", *Org. Mass Spectrom.* **17**, 173 (1982).
2. M. Barber, R.S. Bordoli, R.D. Sedgwick, and A.N. Tyler, "Fast atom bombardment of solids as an ion source in mass spectrometry", *Nature* **293**, 270 (1981).
3. M. Barber, R.S. Bordoli, R.D. Sedgwick, and A.N. Tyler, "FAB-MS of Cobalamines", *Biomed. Mass Spectrom.* **8**, 492 (1981).
4. D.J. Surman and J.C. Vickerman, "FAB Quadrupole-MS", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 324 (1981).
5. M. Toyoda, D. Okumura, M. Ishihara and I. Katakuse, "Multi-turn Time-of-Flight Mass Spectrometers with Electrostatic Sectors", *J. Mass Spectrom.* **38**, 1125 (2003).
6. S. Shimma, H. Nagao, J. Aoki, K. Takahashi, S. Miki and M. Toyoda, "Miniaturized high-resolution time-of-flight mass spectrometer "MULTUM-S II" with an infinite flight path", *Anal. Chem.*, **82**, 8456 (2010).
7. H. Nagao, S. Miki and M. Toyoda, "Development of a miniaturized multi-turn time-of-flight mass spectrometer with a pulsed fast atom bombardment ion source", *Eur. J. Mass Spectrom.* **20**, 215 (2014).

