



小特集 質量分析の中に見るプラズマ

3. 大気圧化学イオン化の原理

3. Principle of Atmospheric Pressure Chemical Ionization

関本奏子

SEKIMOTO Kanako

横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科

(原稿受付：2019年3月22日)

大気圧化学イオン化 (APCI) 法は、大気中でのコロナ放電内で起こるイオン分子反応を利用して試料をイオン化する技術である。1970年代に開発されて以来、液体クロマトグラフィーと共に利用され、現代の“その場”分析用のイオン化法の基本原理ともなっている。しかし放電の特性から、負イオン化の効率に問題があった。本章では、イオン分子反応の観点から APCI 法の原理と問題点を解説すると共に、問題点を克服するために著者が開発した大気圧コロナ放電技術を紹介する。

Keywords:

atmospheric pressure chemical ionization, mass spectrometry, corona discharge, ion-molecule reaction, inhomogeneous electric field, electron kinetic energy, conformal mapping, nitrogen oxide NO_x , superoxide O_2^- , hydroxyl ion HO^-

3.1 はじめに

19世紀後半に発見された陰極線を基に発展した質量分析の歴史上では、時代の流れに応じて様々なイオン化法が開発されてきた。大気圧化学イオン化 (atmospheric pressure chemical ionization; APCI) 法は1970年代、すなわち質量分析を生命科学に応用し始める転換期に発表された手法である[1, 2]。それまでは、真空下で試料をイオン化する電子イオン化 (electron ionization; EI) 法あるいは化学イオン化 (chemical ionization; CI) 法しかなく、低質量で揮発性の高い分子 (そもそもガス状の分子) が質量分析のターゲットであった。1970年代に入ると、難揮発性かつ質量の大きな生体分子を分析したいという要望が出始め、液体クロマトグラフィー (liquid chromatography; LC) と質量分析計を繋げる必要が出てきた。それを可能にするインターフェイスとして、LC から流れ出る溶液試料を大気圧下で気化・イオン化する手法の開発が為され、最初に生み出されたのが APCI 法だった。その後、エレクトロスプレー (electrospray ionization; ESI) 法[3]や大気圧光イオン化法[4]が開発され、タンパク質の測定に成功した ESI 法は2002年のノーベル化学賞の受賞対象となった[5]。

APCI 法は2000年以降に開発されてきた現代のイオン化法、すなわち試料の前処理を行うことなくリアルタイムに“その場 (*in situ*)”分析を可能にするアンビエントイオン化法の基本原理の一つにもなっている。2005年に開発されたリアルタイム直接分析 (direct analysis in real time; DART) 法は、APCI 法を基にした最初のアンビエントイオン化法である[6]。

試料を質量分析するためにはまず、その分子を気体かつイオンの状態にしなければならない。すなわち、質量分析におけるイオン化の主目的は、固体・液体・気体・中性など多種多様な試料を“気体状のイオン”にすることである。“気体状のイオン”を作り出す過程はイオン化法毎に異なるが、APCI 法の場合に重要となるのは、“大気圧コロナ放電内で起こる気相のイオン分子反応”である。本稿では、このイオン分子反応の観点から APCI 法の原理と問題点を解説すると共に、問題点を克服するために著者が開発した技術[7-9]について紹介する。

3.2 大気圧化学イオン化 (APCI) の原理

3.2.1 APCI の特徴

APCI 法の原理は化学イオン化 (CI) 法[10, 11]に基づく。CI 法とは、真空下で“反応イオン” (試料をイオン化させるためのイオンの総称。試薬イオンとも云う) と気体状の試料分子を反応させることによって、分子を“ソフト”に (フラグメンテーションを起こすことなく) イオン化させる方法である。このイオン分子反応場を大気圧下としたのが APCI 法である。

図1には APCI イオン源の概要図を示した。本イオン化法では一般的に、試料は溶液として調製される。ここから気相の試料イオンを生成させる際の特徴として、以下の4点が挙げられる。

- (1) 試料の“気化”と“イオン化”は異なるプロセスで行われる。
- (2) 試料の気化には主に加熱源が用いられる。

Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University, Yokohama, KANAGAWA 236-0027, Japan

author's e-mail: sekimoto@yokohama-cu.ac.jp

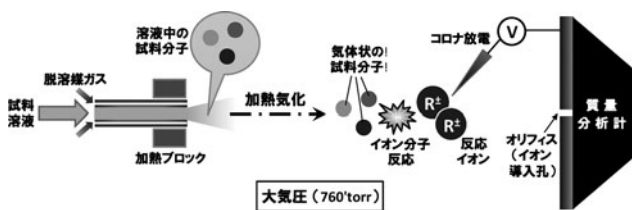


図1 APCI イオン源の概要図。

(3) 気化した試料は、大気成分等に由来する反応イオン (図1中の R^+) とのイオン分子反応によってイオン化される。

(4) 反応イオンの生成およびイオン分子反応は、大気圧コロナ放電内で起こる。

質量分析計で検出される試料イオンの強度は、試料の気化効率 (J_v) とイオン化効率 (I) の積に相関すると考えられる [12]。試料分子が完全に気化したとしても ($J_v = 100\%$)、イオンにならなければ ($I = 0\%$) イオン強度はゼロ。その逆もまた然りである。APCI法の場合、加熱による気化効率は試料の蒸気圧や沸点によって比較的単純に理解される。一方、イオン分子反応によるイオン化効率は、コロナ放電内で生成する反応イオンの種類や量、試料の物理化学的性質などの様々な要因に影響を受ける。そのため、イオン化効率を理解するにはまず、反応場の状態を正確に把握する必要がある。以下では、大気圧コロナ放電の基礎過程と、そこで起こる反応イオンおよび試料イオンの生成機構を概説する (詳細は文献[13]を参照されたい)。

3.2.2 大気圧コロナ放電の基礎過程

APCI法で使われるコロナ放電では、ニードルのような曲率の大きい部位を含む電極を用いる。ニードルに数 kV の高電圧を印加すると、数 μA 程度の電流を伴った大気空間の電氣的な局部破壊が生じる。この時、放電空間は2つの領域に分けられる。コロナ光の発生する局所的な高電界の“グロー領域 ($>10^7 \text{ V/m}$)”と、発光の見られない低電界の“ドリフト領域 ($\leq 10^7 \text{ V/m}$)”である。グロー領域では気体の電離が激しく起こり、その結果、多くの電子や正負イオンが生成するため電荷密度は非常に高い。また同時に、励起分子や原子も多く生成する。発光は、生成した電子や正負イオンの再結合、あるいは励起した分子・原子が基底状態に戻る際に放出されるエネルギーに因る。一方、ドリフト領域では電離はほとんど起こらず、グロー領域で生成した荷電粒子が移動する空間となる。

APCI法におけるイオン生成は、コロナニードル先端表面 (グロー領域とその周辺) で加速される電子に由来する (図2)。加速された電子は平均自由行程 λ_e (大気中では 375 nm) を進むと、大気成分 (N_2 や O_2 など) に衝突して、以下の反応を起こす。反応は電子の持つ運動エネルギー (kinetic energy; KE) に依存して進行し、様々な正負イオンまたは中性のラジカル種を生成させる。

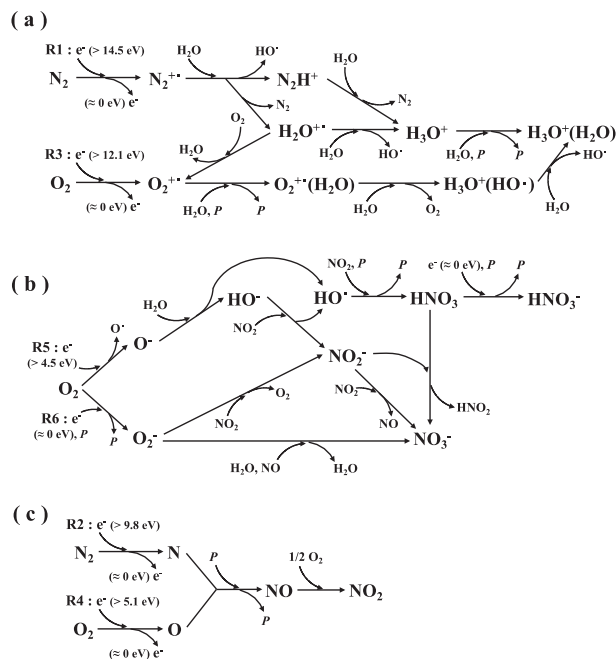
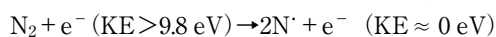
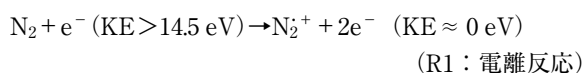
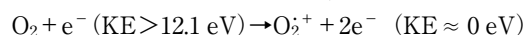
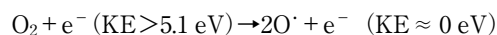


図2 大気圧コロナ放電内で起こる (a) 正イオン H_3O^+ 、(b) 負イオン HO^- 、 O_2^- 、 NO_x^- 、および (c) 中性種 NO_x の生成過程。反応素過程は、例えば文献 [14, 15] を参考にしている。詳細は文献 [13] を参照されたい。

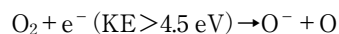
(R2: ラジカル生成反応)



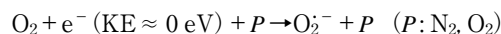
(R3: 電離反応)



(R4: ラジカル生成反応)



(R5: 解離性電子捕獲反応)



(R6: 非解離性電子捕獲反応)

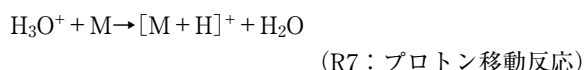
R6の P は、電子捕獲によって生じる内部エネルギーを奪うための原子または分子で、第三体ともいう。電子の運動エネルギー KE は、電子の加速されるニードル表面の電界強度 E と電子の平均自由行程 λ_e の積によって決まる。すなわち、 $\text{KE}[\text{eV}] = E[\text{V/m}] \times \lambda_e[\text{m}]$ 。例えば、 N_2 や O_2 の電離 (R1, R3) あるいは N 原子の生成 (R2) に必要な 10 eV 以上の運動エネルギーを得るためには、 $2.7 \times 10^7 \text{ V/m}$ 以上の高電界が必要となる。このような電子の衝突が関与する初期反応 (R1, R3, R5, R6) によって生成した正負イオン (N_2^+ 、 O_2^+ 、 O^- 、 O_2^-) が、反応イオン生成のための一次イオンとなる。

一次イオン (N_2^+ 、 O_2^+ 、 O^- 、 O_2^-) は自らの極性に従い、電気力線に沿って電界中を移動する。対向電極に向かう一次イオンは、平均自由行程 λ_{ion} (大気圧下では 66.3 nm) を進むと、放電空間内に存在する気体や中性ラジカル種 (R2, R4 の反応で生成する N^\bullet や O^\bullet) に由来するオゾン O_3 や窒素酸化物 NO_x 等の放電副生成物と衝突して様々なイオン分子反応 (プロトン移動反応や電荷移動反応) を起こし、より長寿命なイオン種に変化する。この過程は電気力線の

移動しながらドリフト領域内で継続して起こり、逐次的なイオン分子反応を経て生成した長寿命イオンが試料をイオン化させるための“反応イオン”となる。

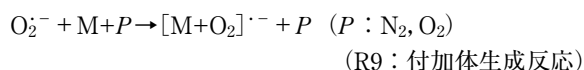
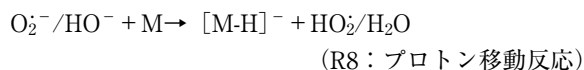
3.2.3 反応イオンと試料イオンの生成

正極性コロナ放電では、オキシニウムイオン H_3O^+ とその水クラスター $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ が主な反応イオンとなる (図 3 a-i)。本イオンは、正の一次イオン (N_2^+ と O_2^+) と H_2O が関与する逐次的なイオン分子反応を経て生成する (図 2 a)。 H_2O のプロトン親和力 (proton affinity; PA, $\text{PA}(\text{H}_2\text{O}) = \Delta H^\circ(\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+) = 691 \text{ kJ/mol}$ [16]) は、一般的な有機化合物のそれよりも低い。そのため、 H_3O^+ は試料 M をプロトン付加分子 $[\text{M} + \text{H}]^+$ としてイオン化することが可能である (R7; 図 3 b-ii)。



一方、負極性コロナ放電における反応イオンは多種多様で、各種イオンの生成量は放電場に発生する放電副生成物 (O_3 や NO_x) の量に依存する。例えば NO_x の量が少ない場合には、負の一次イオン O^- と H_2O の反応を経て、 HO^- もしくは他方の一次イオン O_2^- が主な反応イオンとなる。 NO_x が多い場合は、 HO^- や O_2^- は全て NO_2^- や NO_3^- といった窒素酸化物系イオンへと変化する (図 2 b)。

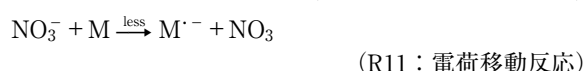
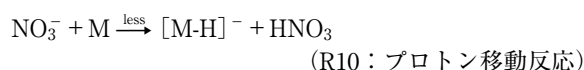
高いプロトン親和力を有する O_2^- ($1476.9 \pm 3.0 \text{ kJ/mol}$ [16]) や HO^- (1622.1 kJ/mol [16]) は、種々の有機化合物からプロトンを引き抜き易く、試料の脱プロトン化を促す (R8)。また、 O_2^- は試料に付加することで試料をイオン化する場合もある (R9)。



しかし窒素酸化物系のイオン (特に硝酸イオン NO_3^-) は、次章に示すように試料のイオン化には適さない。

3.3 大気圧化学イオン化の問題点— NO_x^- の生成による負イオン化の阻害—

放電場に中性の NO_x が発生すると、種々の負イオンから NO_x に電荷が移り NO_2^- や NO_3^- が生成する (図 2 b)。 NO_3^- のプロトン親和力は非常に低く ($1357.7 \pm 3.0 \text{ kJ/mol}$ [16])、電子親和力は極めて高いため (3.94 eV [17])、本イオンは負極性コロナ放電内で非常に安定に存在する。これは言い換えれば、有機化合物からプロトンを引き抜いて脱プロトン化させたり (R10)、電子が移動することによる分子イオン化 (R11) を起こしにくいいため、試料をイオン化させる“反応イオン”としては不適であることを意味する (図 3 b) 注)。



このような NO_x^- の生成による試料の負イオン化の阻害が APCI 法の問題となっていた。試料の負イオン化効率を上げるには、できるだけ NO_x^- を生成させず、 O_2^- 等のイオンが関与する R8 や R9 の反応を優勢的に起こさせる放電場を作り出さねばならない。このためには、そもそも放電副生成物である中性 NO_x を発生させないことが重要であるが、窒素を多く含む大気中で放電を行う限り、 NO_x の生成はやむを得ないとされてきた。

3.4 NO_x^- の生成を抑えたコロナ放電場の形成と負イオン化への応用

著者は長年に亘りコロナ放電の基礎研究を行ってきた。その結果、通常の大気中にもかかわらず NO_x^- の生成を抑え、R8 や R9 によって試料を効率良く負イオン化させて質量分析することが可能なコロナ放電イオン源の開発に成功した [7-9]。本章ではこの技術を紹介したい。

本技術の最大の特徴は、特殊な先端形状を有するニードル、すなわち先端表面には光沢加工が施され、その形状は

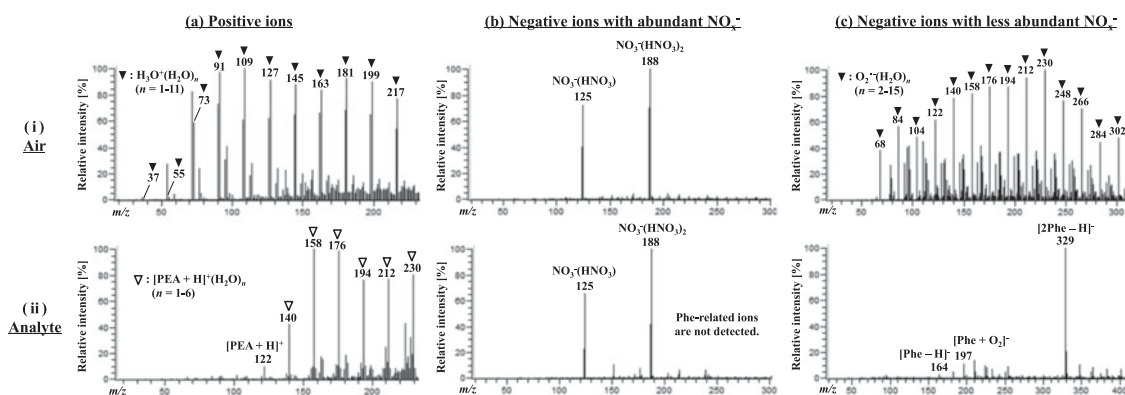


図 3 大気圧コロナ放電で得られる (i) 大気バックグラウンドおよび (ii) 試料のマススペクトル。(a) 正イオン, (b) 負イオン (NO_x^- が大量発生する放電場でイオン化した場合), (c) 負イオン (NO_x^- の発生が抑制された放電場でイオン化した場合)。(a-ii) の試料はフェニルエチルアミン (PEA; M_r 124), (b-ii) と (c-ii) の試料は L-フェニルアラニン (Phe; M_r 165)。

注) 例外もある。 NO_3^- は極めて気相酸性度の低い試料からプロトンを引き抜いたり、試料に付加してイオン化させることができる。この性質を利用し、トリニトロトルエン等の爆発物の原料や大気中の硫酸 H_2SO_4 の質量分析に積極的に利用されている [18, 19]。

回転放物面と近似でき、最先端の曲率半径が約 $1\ \mu\text{m}$ のニードルを電極として用いることである (図4)。このニードルに直流電圧を印加し、平板電極に対してコロナ放電を起こすと、電極間には安定した定常電界が発生し、 NO_x^- が大量に発生する場と発生が抑制される場が明確に分かれる。図5aとbには、平板電極に対してニードルを垂直に配置し、ニードルへの印加電圧が-3.5 kVの際に平板に到達する HO^- と NO_x^- のイオン強度の分布を示した。大量の NO_x^- が到達するのはニードル軸上の平板位置のみで、それ以外には主に HO^- が到達する。これは、ニードル先端表面に発生する不平等電界と、そこから発生する電気力線の軌跡 (すなわちイオンの輸送挙動) の関係から理解される。

ニードルの先端形状が回転放物面で近似される場合、Eyring らの用いた等角写像法によって電極間に発生する電界分布および電界強度を理論的に求めることができる [20]。等角写像法、すなわち電極の形状を考慮した境界条件を数式に変換して行う電界の解析では、電極間のあらゆる点の電界を正確に求めることが可能である。平板に対してニードルを垂直に配置した時に発生する二次元 ($x(u, v) - y(u, v)$ 平面) の電界分布は、以下の式で示される直交曲線座標によって表される (図6)。

$$x(u, v) = \frac{d}{2 \sin\left(\frac{v_0}{2}\right)} \cos\frac{v}{2} \left(e^{\left(\frac{u}{2}\right)} - e^{\left(-\frac{u}{2}\right)} \right) \quad (1a)$$

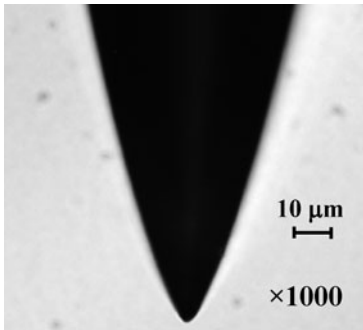


図4 ニードル先端の顕微鏡写真。

$$y(u, v) = \frac{d}{2 \sin\left(\frac{v_0}{2}\right)} \sin\frac{v}{2} \left(e^{\left(\frac{u}{2}\right)} + e^{\left(-\frac{u}{2}\right)} \right) \quad (1b)$$

$v = v_1$ ($0 \leq v_1 \leq \pi$) で表される放物線とそれに直交する $u = u_1$ ($-\infty \leq u_1 \leq +\infty$) の双曲線は、それぞれ等電位線と電気力線を示す。 v_0 と d は、それぞれニードル先端表面輪郭の放物線に相当する v 値と電極間距離である。 v_0 の値は、図4に示すニードル先端の顕微鏡写真を使い、先端輪郭の $x - y$ 座標を求めることで、正確に導出することができる ($d = 3\ \text{mm}$ の時、 $v_0 = 0.98115\pi$ [7])。さらに、図6の y 軸を回転させて得られる三次元座標 ($x(u, v), y(u, v), z(u, v) (=x(u, v))$) の電界分布から、この電界中で発生する電界強度 $E(u, v)$ を以下のように求めることができる。

$$E(u, v) = -\frac{2}{d(e^u + e^{-u} + 2 \cos v)^{\frac{1}{2}}} \frac{\Phi_0}{\ln \left[\frac{\cos\left(\frac{v_0}{4}\right) + \sin\left(\frac{v_0}{4}\right)}{\cos\left(\frac{v_0}{4}\right) - \sin\left(\frac{v_0}{4}\right)} \right] \cos\left(\frac{v}{2}\right)} \quad (2)$$

ここで Φ_0 は、ニードルへの印加電圧 (電極間の電位差) を指す。

図5aとbの放電条件および式(1)と式(2)を使い、等電位面の1つであるニードル先端表面 $x(u, v_0)$ に発生する電界強度 $E(u, v_0)$ と電子の運動エネルギー $\text{KE}(u, v_0)$ 、また、先端表面から発生する電気力線の平板到達位置 $x(0, v_0)$ を図5cに示した。ニードル最先端 ($x(u, v_0) = 0$) の電界強度は $3.2 \times 10^8\ \text{V/m}$ 、電子の運動エネルギーは $118\ \text{eV}$ であり、ここから射出される電気力線 (図6中の $u = 0$ の線) はニードル軸上を移動し、 $x(0, v_0) = 0$ の平板位置に到達する。一方、ニードル最先端からわずかに $x(u, v_0) = \pm 0.01\ \text{mm}$ 外れるだけで、電界強度は1桁弱まる。こういった先端位置から発生する電気力線 (図6中の $u < 0$ または $u > 0$ の線) は、ニードル軸上の外側を移動し、 $x(0, v_0) < 0$ または $x(0, v_0) > 0$ に到達する。

ここで、 NO_x^- の源となる N 原子の生成 (R2) には $10\ \text{eV}$

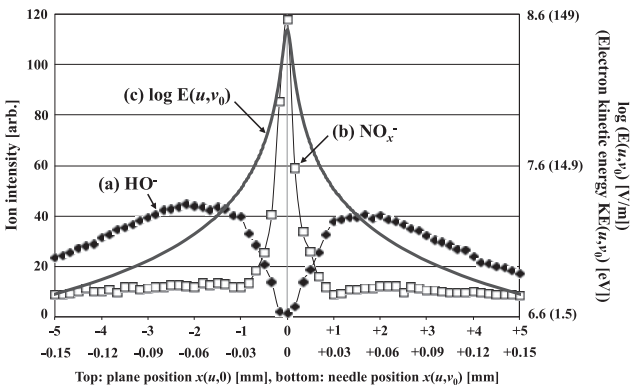


図5 (a), (b) 平板電極 $x(u, 0)$ に到達する HO^- および $\text{NO}_x^- (= \text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- + \text{HNO}_3^-)$ のイオン強度分布。(c) ニードル先端表面 $x(u, v_0)$ に発生する電界強度 $E(u, v_0)$ と電子の運動エネルギー $\text{KE}(u, v_0)$ 。(a)-(c) の放電条件は、 $d = 3\ \text{mm}$ 、 $\Phi_0 = 3500\ \text{V}$ 、 $v_0 = 0.98115\pi$ 。

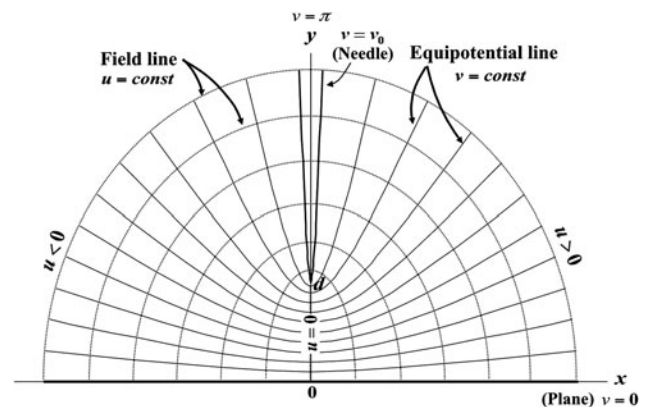


図6 平板電極に対してニードルを垂直に配置した時に発生する二次元 ($x(u, v) - y(u, v)$ 平面) の電界分布。

以上の電子エネルギー ($=2.7 \times 10^7$ V/m 以上の高電界) が必要なことを考慮すると, NO_x^- はニードル最先端付近でのみ生成, そこから発生する電気力線に従って輸送されるとすれば, 平板に到達する範囲は $x(u, 0) = 0 \sim \pm 1.1$ mm と見積もられる。これは図 5 a と b のイオン分布と一致する。以上より, 図 4 のニードルによって安定した定常電界を発生させた場合, NO_x^- の大量生成は 2.7×10^7 V/m 以上の高電界を有するニードル先端から射出される電気力線上に限定され, それ以外の電気力線上では HO^- や O_2^- が主に生成することが明らかとなった。

HO^- や O_2^- が存在する放電場では, R8 や R9 によって試料がイオン化される。この試料イオンを質量分析計に効率良く導入するには, 質量分析計のオリフィス (イオン導入孔) を対向電極とし, オリフィスに対して HO^- や O_2^- が輸送される電気力線が到達するようにニードルを配置すれば良い。例えば, オリフィスの中心軸に対してニードルを垂直に, かつ横方向にずらして配置する, あるいはオリフィス軸に対して角度をつけて配置すると, 試料の脱プロトン分子や O_2^- の付加体を観測できる (図 3 c)。

以上より, ニードル電極の配置を制御するだけで, 放電場周囲のガス雰囲気を調整することなく, 試料の効率的な負イオン化が可能となった。本技術により, APCI 法の応用範囲のさらなる発展が期待される。

参考文献

[1] E.C. Horning *et al.*, Anal. Chem. 45, 936 (1973).

[2] D.I. Carroll *et al.*, Anal. Chem. 47, 2369 (1975).
 [3] M. Yamashita and J.B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, 4671 (1984).
 [4] T.J. Kauppila *et al.*, Anal. Chem. 74, 5480 (2002).
 [5] J.B. Fenn, Angew. Chem. Int. Ed. 42, 3871 (2003).
 [6] R.B. Cody *et al.*, Anal. Chem. 77, 2297 (2005).
 [7] K. Sekimoto and M. Takayama, Eur. Phys. J. D 60, 589 (2010).
 [8] K. Sekimoto *et al.*, J. Am. Soc. Mass Spectrom. 23, 1109 (2012).
 [9] K. Sekimoto *et al.*, Mass Spectrometry 2, A0020 (2013).
 [10] M.S.B. Munson and F.H. Field, J. Am. Chem. Soc. 87, 3294 (1965).
 [11] M.S.B. Munson and F.H. Field, J. Am. Chem. Soc. 88, 2621 (1966).
 [12] 高山光男: ぶんせき 1, 2 (2009).
 [13] 関本奏子, 高山光男: エアロゾル研究 26, 203 (2011).
 [14] M. Pavlic and J.D. Skalny, Rapid. Commun. Mass Spectrom. 11, 1757 (1997).
 [15] F.C. Fehsenfeld and E.E. Ferguson, J. Chem. Phys. 61, 3181 (1974).
 [16] NIST Chemistry WebBook: NIST Standard Reference Database Number 69, <http://webbook.nist.gov/chemistry/>
 [17] D.R. Lide, Handbook of Chemistry and Physics, 99th (CRC Press, 2007).
 [18] D.T. Usmanov *et al.*, J. Mass Spectrom. 50, 651 (2015).
 [19] T. Kurten *et al.*, Atmos. Chem. Phys. 11, 3007 (2011).
 [20] C.F. Eyring *et al.*, Phys. Rev. 31, 900 (1928).