

オンライン濃縮前処理装置付き マイクロ液体クロマトグラフ質量 分析システム

- 農医薬関連化合物の 微量不純物構造解析への挑戦 -

住友化学工業(株) 生物環境科学研究所
山下 和子
岡本 昌彦
中井 清

Development of an On-line Sample Enrichment System Coupled to ESI-TOFMS -Challenge to highly sensitive structural elucidation of impurities of agrochemicals and pharmaceuticals-

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Environmental Health Science Laboratory
Kazuko YAMASHITA
Masahiko OKAMOTO
Kiyoshi NAKAI

We developed an on-line sample enrichment system for mass spectrometry to analyze the impurities of pharmaceutical drugs or agrochemicals less than 0.1%. The system consists of conventional LC, micro LC, a parking loop, and a precolumn, which are connected through one eight-port switching valve. An analyte peak of interest detected on the conventional LC is stored with adding appropriate amount of water in the parking loop. It is directly transferred to the precolumn in order to concentrate, and then eluted from there with linear gradient and concentrated by the microcolumn. The microcolumn being combined with ESI-TOFMS, some structural information including accurate molecular weight could be obtained with pmol amount of the analyte.

はじめに

近年、プロテオーム解析、環境科学の分野では極微量成分の構造解析のニーズが益々高まりつつある。農医薬の開発においても品質設計の観点に加えて、生理活性物質の安全性ならびに品質の恒常性確保の点から、規制上0.1%以上含有される不純物について構造を明らかにすることが求められており、微量不純物の構造解析は、農医薬開発においても重要な課題のひとつとなっている。

微量成分の構造解析には、種々の手法が知られているが、農医薬を始めとするライフサイエンスの分野では、専ら液体クロマトグラフ-質量分析計(LC-MS)が用いられている。この理由としては、1)MS分析は、構造解析手法の中で最も高感度な分析法であること、2)LCは難揮発性化合物を始めとする広範な化合物の分離に適用できること、3)エレクトロスプレーイオン化(ESI)法などの大気圧イオン化法の開発により低分子から高分子に至る広範な化合物の質量分析が可能になったこと、4)オンライン分析が可能であり、迅速に情報が得られること、5)MS/MS(MSⁿ)

測定や精密質量測定などがESI法でも可能となり、分子量以外の構造情報が得られるようになったこと等が挙げられる。しかしながら、0.1%前後しか含有されていない微量成分の構造情報を得るためには、現在の機器の性能では感度不足であり、何らかの前処理によって微量成分を10~100倍濃縮することが必要である。従って、実際は非常に労力のかかる単離精製を余儀なくされてきた。また化合物によっては不安定なため、単離精製の過程で分解するなどの問題を抱えていた。

一方、LCなどのクロマトグラフィーの分野では、カラムをマイクロ化し、目的成分のカラム内での拡散を抑制することにより高感度化しようという試みが古くから行われてきた。プロテオーム解析の分野では、生体から得られる極微量の試料をごく少量の移動相溶媒に溶解してマイクロあるいはナノサイズのLCカラムで分離した後、MS分析が行われている¹⁾。

これと同様に、マイクロLCを用いれば、0.1%前後の微量不純物でも直接、MS分析できるのではと考えられるかもしれないが、大量の夾雑物を含んだ試料をそのままマイクロLC-MSに導入してもそれら成分は、

高感度には検出できない。マイクロ、ナノLCでは最大試料負荷量(同一濃度の試料の場合導入できる試料体積)が通常のLCの1/100程度に減少するため、感度向上と相殺してしまうからである。目的となる微量成分だけをLCで分画してマイクロLCに導入すればよいが、問題となるのがマイクロLCへの注入量である。マイクロLCでの注入量は分離を損なわない観点から通常0.5 μ L程度である²⁾。微量インジェクターなどが開発されているが、実用化されているとは言い難い²⁾。また、水など溶出力の劣る溶媒を試料溶液に添加するなどして、試料をカラム前端に濃縮する方法なども知られているが、それでも注入できる試料体積は数 μ Lである。これより大きい容量の試料を導入するためには、何らかの濃縮法が必要である。もし、目的成分を分画した後、濃縮を行いマイクロLC-MSに導入する一連の操作がオンラインでできれば、短時間で、しかも微量成分の取り扱い時に問題となるコンタミネーションの懸念も払拭される。つまり、前処理用のLCとマイクロLC-MSがオンラインで結合されたシステム(LC-マイクロLC-MS)のシステムが構築できれば上記の問題が解決できると考えた。LC-LC-MSシステムなど同等スケールのLCを連結したシステムについての報告はあるが³⁻⁴⁾、LCとマイクロLC-MSのオンラインシステムはまだその報告例がない。LCとマイクロLC-MSのオンラインシステムの構築には様々な技術的な課題があり、中でも先にも述べた通り、LCで分画された成分(通常0.3~1mL)をどのようにして濃縮してマイクロLCに注入するかという点が最も大きな問題であった。

本稿においては、筆者らが上記の問題点を解決して開発したオンライン濃縮前処理装置付きマイクロ液体クロマトグラフ質量分析システム(LC-マイクロLC-MS)について紹介するとともに、本システムを構築する際に実施した検討結果について述べる。また、本システムを用いた極微量成分の構造解析のうち代表的な事例について紹介する。

なお、紙面の都合から、LC-MSの原理等については本誌柏木らの報告⁵⁾を参照されたい。

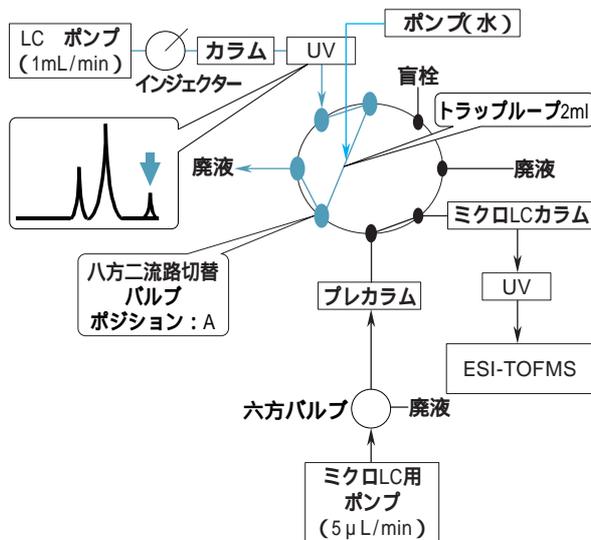
LC-マイクロLC-MSシステムについて

最初に筆者らが開発したシステムの一例について紹介する。本システムは農医薬の原体や製剤などに含まれる微量不純物を高感度に分析することができるシステムである。その構成及び操作の概略を第1図に示す。

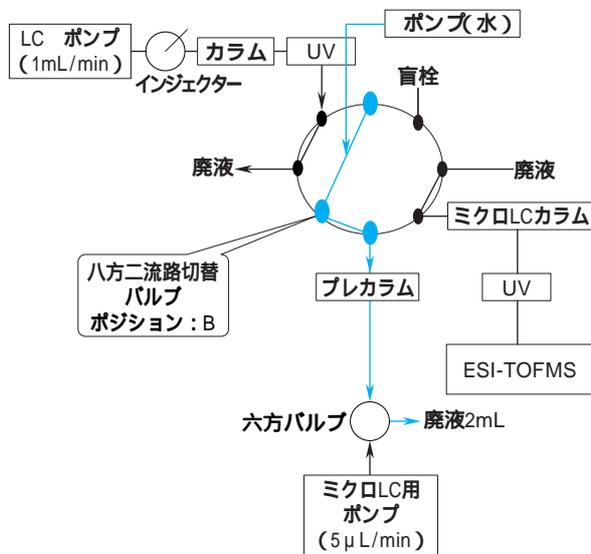
本システムでは、LCシステム、分画した溶出液を保留するトラップループ、水希釈のためのポンプ、濃縮用のポンプ(水希釈のためのポンプ、濃縮用のポンプは兼用)、プレカラム、マイクロLC-MSシステムを八

第1図 LC-マイクロLC-MSシステムの構成と操作手順の概略図

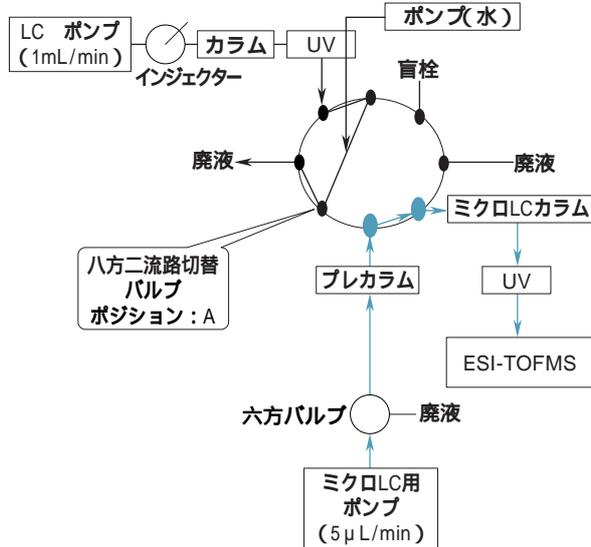
a) 分画



b) 濃縮



c) マイクロLC-MS分析



方二流路切替えバルブ(以下バルブと称す)の周りに配し、流路を制御している。LCからの分画液は、LCの溶出液1mL/minに対し、水が3mL/min添加されトラップループに分画される。目的成分のLCピークとしての溶出時間はおよそ30秒であり、分画に必要な容量は約2mLになる。トラップループは内径0.75mm×5m(容量2.2mL)のPEEKチューブとした。またプレカラムには内径0.3mm×35mmのマイクロカラムに、通常よりも粒子径の大きい20μmの充填剤を充填したものをを用いている。

次に、本システムを用いてLCから溶出されてくる目的成分を分画(第1図(a))、濃縮(第1図(b))、溶出・マイクロLC-MS分析(第1図(c))する手順について述べる。

全操作はバルブを2回切替えるのみで行うことができる。バルブがポジションAの時、LCの溶出液はトラップループを素通りして排出される。また溶出液はトラップ導入直後に水が添加され希釈される。目的成分はUV検出器でピークとして確認された後トラップループを通過する。この時にバルブのポジションをBに替えると目的成分はトラップループ内に分画される。次にポンプ(このポンプは先の水添加のポンプ)を使い、一定の圧力をかけてトラップループ内の液をプレカラムに通液して目的成分を濃縮する。この時プレカラムの出口は廃液とし、廃液量が2mL(トラップループ内の液量)を超えたら、バルブを再びポジションAにする。目的成分はマイクロLC用のポンプからの移動相によりプレカラムをへて分離用のマイクロカラムから溶出され、MSに導入される。プレカラムの後ろにマイクロカラムをおくことで目的成分を濃縮させ、十分な感度が得られる。

本システムでは、マイクロLCからの溶出成分を分析することから、MSとして最もマイクロLCとの相性が良いとされているESI-飛行時間型(TOFMS)質量分析計を用いている。

ESI-TOFMS型のLC-MSでは、精密質量測定が可能である。精密質量測定とは、一般にミリマス測定と呼ばれているように、目的とするイオンについて、小数点以下4桁目までの質量を正確に求める手法であり、この結果から目的とするイオンの組成式を求めることができる。

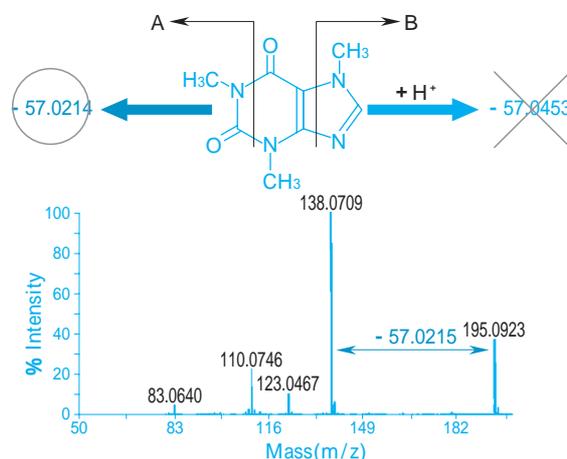
第2図にカフェインのフラグメントイオンm/z138を構造解析した例を示す。擬分子イオンピークm/z195とm/z138との質量差は57amuであり、通常のMS測定では整数でしか質量が求まらないため、このままでは57amuに相当するフラグメントイオンは、第2図のAまたはBの部分のどちらが開裂したかもか判断できない。しかし、精密質量測定を行うと、その差が57.0215であることが明らかになり、これが

CH₃NCO = 57.0214の組成に相当することからAの部分の開裂と決定できる。このように、精密質量測定は構造解析に極めて有用であるが、測定の際、質量校正物質溶液を試料とともに分析する必要がある。

そこで、第3図に示すように、MSの直前に質量校正物質溶液用のバルブを取り付け、バルブの切替えによってマイクロLCからの溶出液に質量校正物質溶液を導入できるようにした。

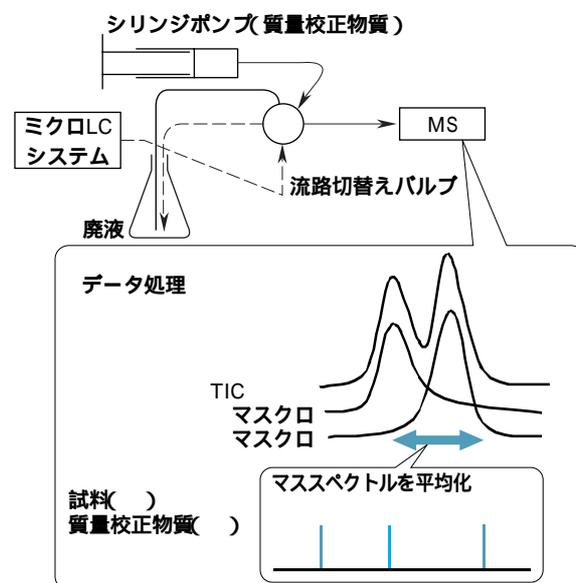
ESI-TOFMSを用いることで、マイクロLCでの試料濃縮の効果をいささかも損なうことなくMS分析が可能となっただけでなく、精密質量も測定も可能になり、より多くの構造情報が得られるようになった。

第2図 カフェインのフラグメントイオンm/z138の精密質量測定による構造解析⁶⁾



第3図 精密質量測定のための質量校正物質の導入およびデータ処理の概略図

マイクロLCシステムから溶出した試料のイオンが検出された後、流路を切替え、質量校正物質を導入する。データ処理は試料()と質量校正物質()のイオン強度が同じレベルになる範囲を選び平均化する。



マイクロLC-MS 導入時の試料濃縮法

LC から溶出された目的成分を含む溶出液(通常0.3 ~ 1mL)をどのようにして濃縮してマイクロLC に注入するかという点が最も大きな課題であると先に述べた。ここではこれら課題をどのように解決したかを紹介する。

1. 溶出液の濃縮方法

通常、農医薬の分析で用いられるLC 条件は、逆相系であり、目的成分をLC から分画したとき、溶出液は有機溶媒と水の混合液で0.5mL 程度となる。一方、マイクロLC-MS に注入できる量は第1表に示したように数百nL 程度であり、1000 倍程度の濃縮が必要となる。濃縮法についてはLC-MS の前処理として用いられている以下の2つの方法が知られており、これらについて検討した。

(1) SPME⁷ (Solid Phase Microextraction) 法

SPME 法は、ポリエチレングリコールなどの液層がコーティングされたキャピラリー管に試料となる水溶液を通液して目的成分を吸着・濃縮する方法であり、水溶液中の微量有機物質の濃縮法として知られている。吸着された成分は有機溶媒を通液して溶出する。この方法を用いて微量成分を濃縮した例として、河川水に含まれる農薬を分析した報告⁸⁻¹¹が知られている。

LC から溶出された目的成分を本法で濃縮する場合、まず、目的成分を効率的に吸着させるため、水を添加するなどして試料溶液自身の溶出力を低下させておく必要がある。その後、キャピラリー管に試料溶液を通液し、目的成分を吸着させた後、有機溶媒で溶出する。ここで問題となるのは目的成分の回収率である。

そこで次に記す方法で予備検討をおこなった。液層0.25 μmのポリエチレングリコールをコーティングした内径0.25mm 長さ12cm のキャピラリーに10pmolの試料をメタノール10 μL、水90 μL に溶解し5 μL/min の流速で通液した後、メタノール10 μL をキャピラリーに注入し、10 分間放置した後、溶出してマイクロLC で分析した。この場合の回収率は、20 %以下となった。これは、キャピラリー内の液層面と試料の水溶液の接触面が小さいために試料が十分に吸着しなかったためと考えられた。

(2) SPE (Solid-Phase extraction)

SPE は充填剤をカートリッジやカラムに充填し、そこに試料溶液を通液させて目的成分を吸着保持させることで試料の濃縮あるいはクリーンアップなどを行う手法であり、固相抽出用カラムなどが市販されている。SPE 用の充填剤としては対象となる試料に応じてイオン交換樹脂やC18、抗体などで修飾された担

体などが使用されている¹²⁻¹⁴。

SPE カラムをプレカラムとして用い、LC-MS 用に試料を濃縮処理、あるいはクリーンアップをおこなってカラムスイッチングを用いて分析するシステムも知られている¹⁵⁻¹⁷。農医薬開発における微量成分を濃縮することを考えた場合、プレカラムの充填剤としてはC18 が適している。カラムサイズとしては、濃縮後に目的成分をマイクロカラムに導入するため、マイクロサイズのもの(以下、マイクロプレカラムと称する。)を用いることが必要となる。LC ではC18 の充填剤カラムを使用しており、溶出された目的成分はそのままの移動相組成では、溶出力が強く、SPE のプレカラムに保持されないため、溶出液に水を添加して希釈する必要がある。このとき、目的成分がプレカラムに保持される強さは、化合物の極性によって異なるが、希釈率を高くするほどプレカラムへの保持は強くなり、回収率は高くなることが期待できる。しかし、希釈率を上げすぎると、目的成分が析出し、配管に詰りが生じる可能性や、溶出液量が増加して濃縮に時間がかかるという問題がでてくる。

そこで、筆者らは本システムでの適切な希釈率を求めため、次の検討を行った。まず、極性の異なる2つの化合物をモデル化合物として希釈倍率と回収率の関係を検討した。モデル化合物としてはLogP が4.2 のフルルビプロフェンと、LogP が2.7 のワルファリンを用い、各種プレカラムを用いて検討した。結果を第2表に示す。希釈倍率が大きいほど両化合物とも回収率は高くなった。また、希釈倍率4の場合を除いて疎水性の高いフルルビプロフェンの方が回収率は高かった。希釈倍率4のフルルビプロフェンの回収率がワルファリンに比較して低くなった理由としては、濃縮時間が長くなるため、トラップループ壁面等への吸着が起きた為ではないかと考えている。そこで、プレカラムCを用いて濃縮時間を短くすれば、回収率は向上するのではないかと考えられる。また、希釈倍率4では心配された化合物の析出は認められなかった。

両方の化合物で希釈倍率を4にすれば満足できる回収率が得られ、化合物の析出も認められなかった。参考までに本システムに20pmolのワルファリンを注入し、LC で検出した目的成分をマイクロLC で濃縮した結果を第4図に示す。第4図(a)はLC で検出されたワルファリン、第4図(b)は第4図(a)の目的成分をトラップ、濃縮し、マイクロLC で検出した時の液体クロマトグラムである。第4図(c)に20pmolのワルファリンを直接マイクロLC で検出した時の液体クロマトグラムを示す。第4図(c)のピーク面積値を100%とした時、第3図(b)のピーク面積値は67%となり、注入量の7割程度の試料が回収されていることを示している。

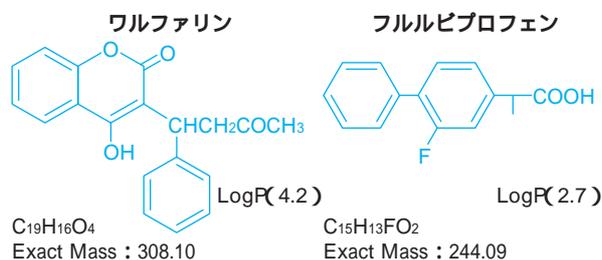
第1表 各種カラムサイズとその特徴¹⁸⁾

	カラム内径 (mm)	移動相流量 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	試料注入量 (μL)	相対濃度比
コンベンショナルLC	4.6	1000	100	1
セミマイクロLC	2.0	200	19	5.3
セミマイクロLC	1.0	47	4.7	21.2
マイクロLC	0.3	4.9	0.485	206
ナノLC	0.05	0.12	0.012	8459

第2表 2種の試料についての希釈倍率^{*1}と回収率^{*2}の検討結果

試料 ^{*3}	プレカラム ^{*4}	希釈倍率	
		1.2	4
ワルファリン	A	4.6	15.8
	B		37.9
フルルビプロフェン	B		10.3
	C		11.5

*1 希釈倍率 = LC流量 (1 mL/min) + 水添加量 (mL/min)



*2 回収率 (%) = (システムを通してマイクロLCで検出したピーク面積値 / 20pmolを直接マイクロLCに注入した時のピーク面積値) × 100

*3 試料注入量20pmol

*4 カラムの特徴を第3表にまとめた

第3表 検討した各種プレカラムの特徴

プレカラム	固定相	サイズ (mm)	粒子径 (μm)	表面積比 ^{*1}	濃縮時間 ^{*2} (min/mL)
A	C18	0.3 × 5	5	1	120
B	C18	0.5 × 5	5	2.8	60
C	C30 ^{*3}	0.3 × 35	20	0.6	3

*1 プレカラム内の粒子の全表面積を粒子径から概算

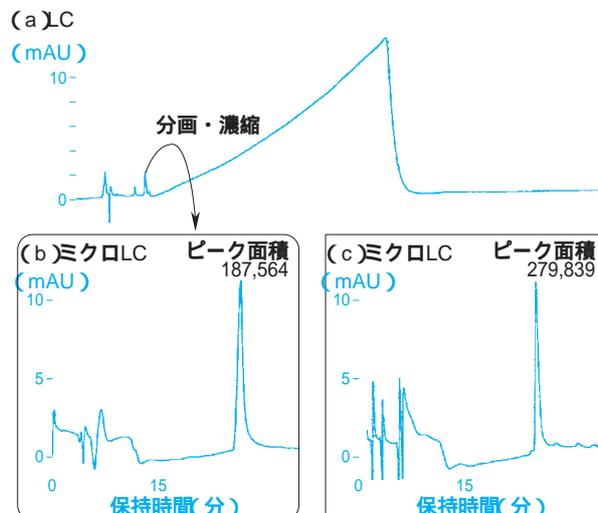
*2 濃縮時圧力は24.5MPa (= 250kg/cm²)

*3 保持能はC18と同等

2. 濃縮時間の短縮

最後にマイクロプレカラムによる濃縮に要する時間の問題について述べておきたい。カラムについては充填剤の粒子径が小さいほど理論段数は向上するが、それとともに送液圧力も増大するので、現在最適粒子径として5 μm 程度のものがよく用いられている。実際、現在市販されているLC用の充填剤の粒子径は5 μm のものがほとんどである。また、カラム径が小さ

第4図 ワルファリン20pmolの液体クロマトグラム



くなるにつれて、送液圧力が同じであれば送液流量が低下するのでマイクロプレカラムに通液できる流量は少なくなる。実際、充填剤粒子径5 μm のマイクロプレカラムの送液量は24.5MPaの圧力のとき15 ~ 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ であった。この場合、分画液2mL(LCからの溶出液0.5mL + 水添加量1.5mL)を濃縮するとすれば、2時間程度要することになる(第3表 プレカラムA, B参照)。濃縮時間を短縮するには充填剤の粒子径を大きくし、送液時の抵抗を小さくして送液量を増やせばよい。

充填剤粒子径20 μm のプレカラムでは、19.6MPaの圧力で400 $\mu\text{L}/\text{min}$ 程度の送液が可能で、2mLの溶液を濃縮するのに要する時間は約5分であった(第3表 プレカラムC参照)。この他にも送液時の抵抗の少ないタイプのプレカラムを用いることも有効であると考えられる。マイクロプレカラムへの濃縮時間の短縮は、今回のようにスケールの異なるLCをオンラインで結合させる場合、重要な要素である。

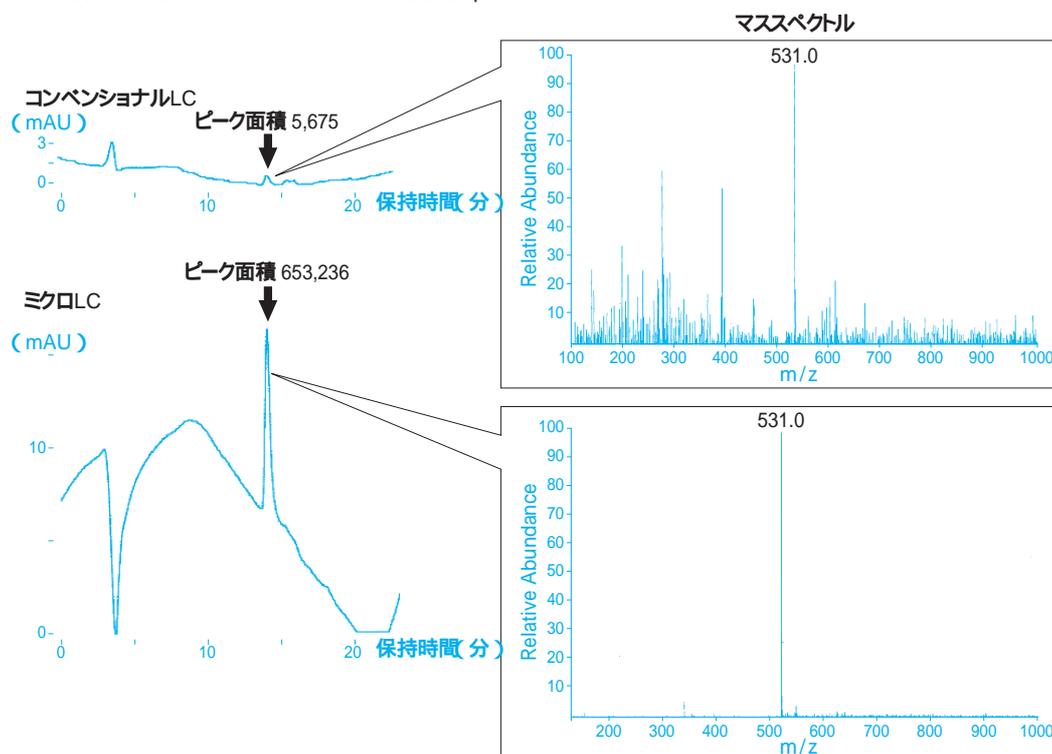
3. マイクロLC-MSでなぜ検出感度が向上するのか

本システムでは、最終のMSへの導入の際にマイクロLCを用いている。これによってなぜ検出感度が向上するのか最後に、紹介したい。

まず実際にコンベンショナルLC-MSとマイクロLC-MSで、どのくらいの感度向上が見られるのであろうか。筆者らが、試料にペプチドの一種であるブラジキニンを用いて検討したところ、コンベンショナルLC-MSの場合の検出限界は50pmol、マイクロLC-MSの場合は500fmolとなり、マイクロLC-MSの方が約100倍も感度が向上することがわかった(第5図)。これは通常コンベンショナルLCとマイクロLCでは、カラム効率に大差がないため、移動相流量の違いによって、同量の試料を注入した場合、後者では前者に比べて高濃度と

第5図 プラジキニン50pmolLのコンベンショナルLC-MSとマイクロLC-MSの比較

移動相 0.1%TFAH₂O/0.08%アセトニトリル <コンベンショナルLC> カラム C18 4.6mm × 15cm,
 流速1mL/min <マイクロLC> カラムC18 0.3mm × 15cm 流速約5μL/min



なることによる¹⁹(第1表)。またESI-MSの感度は試料濃度に比例して高くなることが報告されている²⁰。LC部分をマイクロ化することによってこのような効果があいまって、微量試料の場合に2オーダーもの高感度化が達成されたと考えられる。

本システムを用いた構造解析の実例

本システムを用いればLC-MSで分析が困難な0.1%前後の微量成分が高感度にMS分析できることを紹介してきた。また、目的成分について精密質量測定を行うことも可能である。本システムを用いた応用例を紹介する。

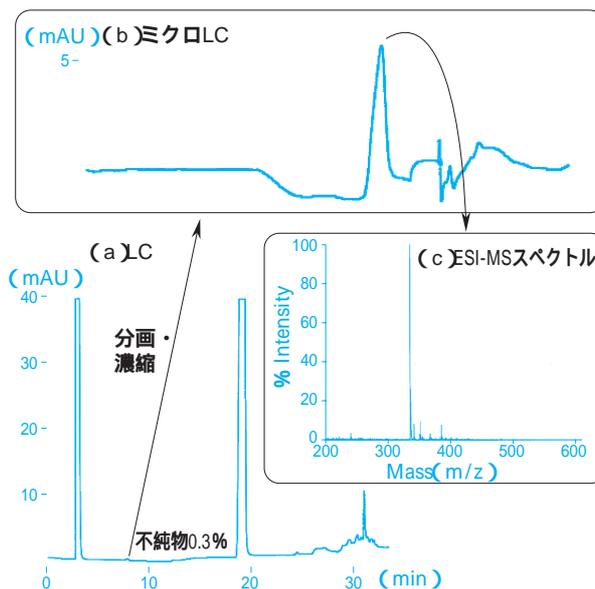
1. 超微量成分の構造解析

農医薬品等の原料の製法が変更になった場合、従来の製法で得られた原料との品質の同等性を保証することが必要となる。製法変更に伴い検出された微量新規不純物の構造解析例を示す。

第6図(a)は医薬品原料の液体クロマトグラムであり、0.3%程度の微量不純物が検出されている。この不純物は含有量も少なく、かつLCの移動相にリン酸バッファーを用いて分離している為、通常のLC-MS分析ではスペクトルが得られなかった。そこで、本システムを用いて、目的成分を濃縮してMSスペクトル

第6図 医薬品原料中の微量不純物の分析

<LC条件> 移動相 5mM Na₂HPO₄水/アセトニトリル, カラムSUMIPAX ODS A-21(5μm 6mm × 15cm)
 <マイクロLC条件> 移動相 水/アセトニトリル, カラムDevelosil SR(5μm 0.3mm × 15cm)



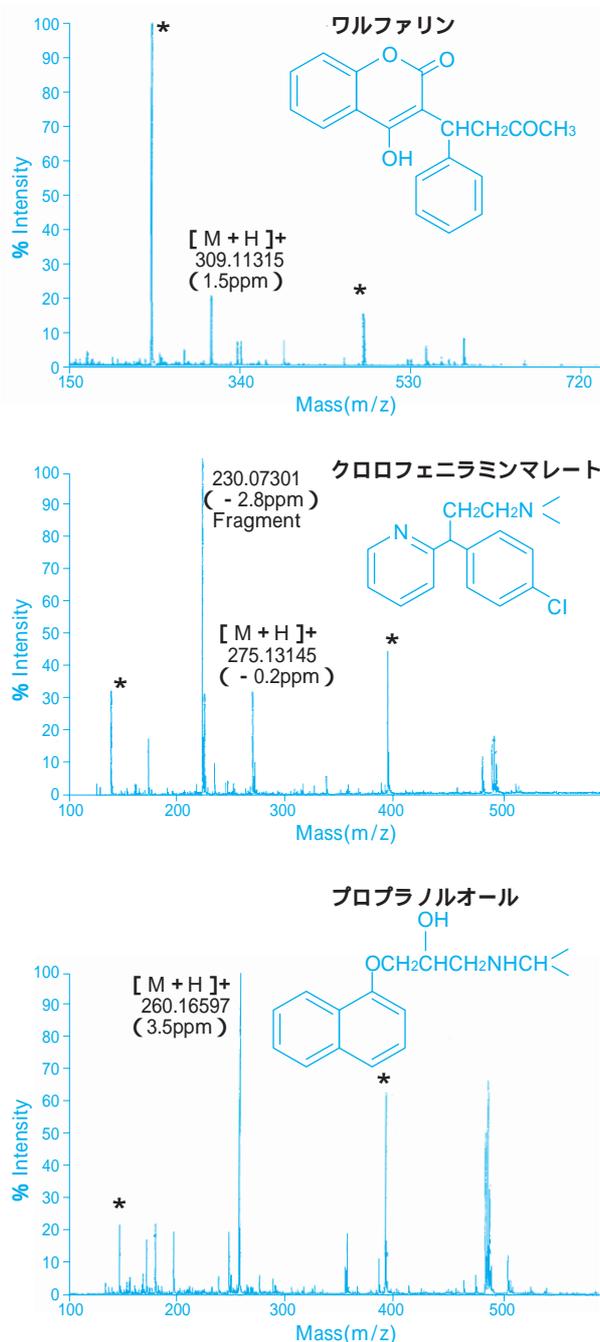
を測定した結果、良好なマススペクトルが得られた(第6図(c))。また、本成分については精密質量測定も実施し、その結果から目的成分の構造を明らかにすることができた。

2. 精密質量測定による構造解析

医薬品のワルファリン5nmol、クロロフェニラミンマレート10pmolL、プロプラノロール10pmolLについて精密質量測定したマススペクトルを第7図に示す。

いずれも誤差5ppm以内の良好な結果を得た。精密質量測定における測定誤差は目的成分のイオンのピーク強度が十分でない、誤差が大きくなるが、本システムでは濃縮が可能のため、いずれの場合も5ppm以内の誤差で精密質量の測定が可能であった。

第7図 医薬品の精密質量測定のESI-MSスペクトル
ワルファリン50nmolL クロロフェニラミンマレート10pmolL
プロプラノロール10pmolL *質量校正物質

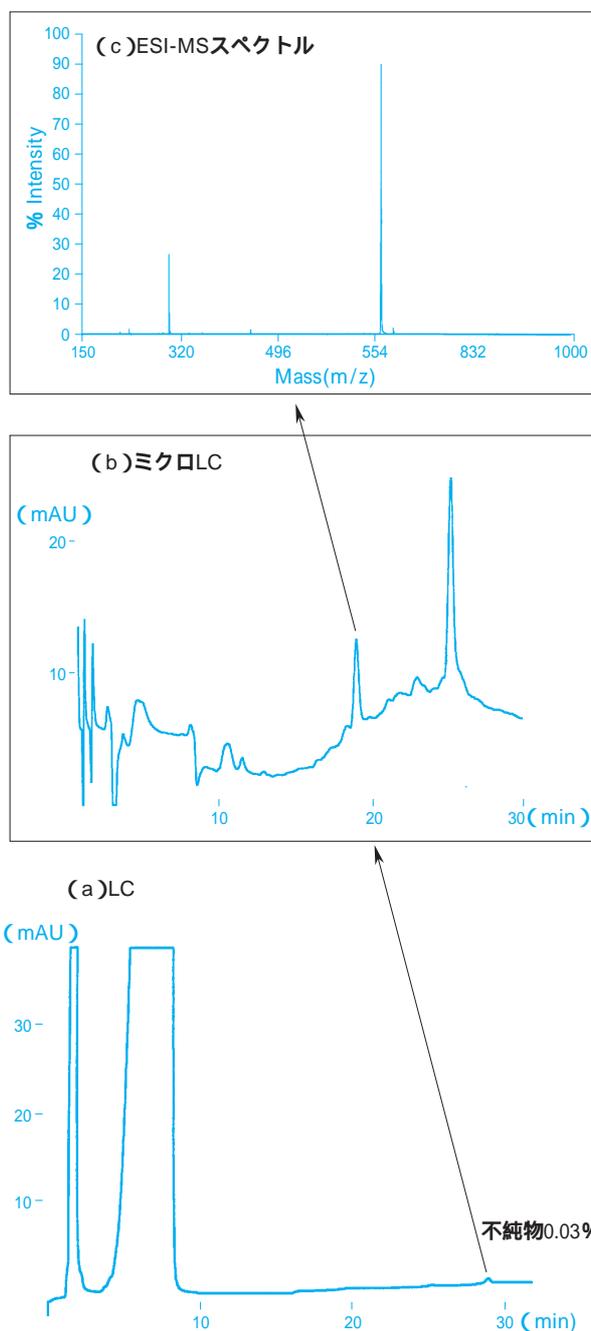


3. 不揮発性塩を含んだ移動相でのLC-MS測定への応用

不揮発性の緩衝液を含んだ移動相条件下でのLC-MSの測定は不揮発性塩がイオン化を妨害し、感度が著しく低下することが知られている。この対策として、移動相溶媒を直接MS内部に侵入しないように工夫したZ型スプレー²¹などが開発されているが、感度の低下はまぬかれない。そこで、不揮発性塩を揮発性の塩に代えて分析することが行われているが、LC

第8図 原薬中の微量不純物の分析

<LC条件> 移動相 5mMヘプタンスルホン酸水/アセトニトリル,
カラム SUMIPAX ODS C-21(5μm 4.6mm × 15cm)
<マイクロLC条件> 移動相 水/アセトニトリル,
カラム Develosil SR(5μm 0.3mm × 15cm)



での分離パターンが必ずしも再現されないという問題がある。本システムを用いれば、LCの移動相に不揮発性塩を用いても、最後の溶出の段階で、不揮発性塩を用いない移動相を用いて溶出できるため、脱塩が可能であり、感度を低下させずに測定が行える。不揮発性塩を用いた分離条件はLC条件としては常用されており、これら条件で分離される成分についてMS分析ができることの有用性は大きい。第8図に原薬中に0.03%含有されている微量不純物を測定した例を示す。本化合物の場合、LCの分離には5mMのヘプタンスルホン酸緩衝液・アセトニトリル系の移動相が用いられているが、最終段階の溶出に、水・アセトニトリル系の移動相を用いることで、良好なスペクトルを得ている。

まとめ

通常のLC-MSで分析できない0.1%以下の微量成分については労力のかかる単離精製を余儀なくされてきた。また化合物によっては不安定なため、単離精製の過程で分解したりするなどの問題を抱えていた。筆者らが構築したオンラインシステムはこれらの問題点を解決するもので、多量の主成分や夾雑成分中に混在する微量成分をLCで分画し、溶出液をプレカラムに濃縮して、マイクロLC-MS分析することで、MS分析が行われる。本システムを用いることで、通常のLC-MSに比べて2桁の感度向上が達成された。また微量成分を高感度に検出できるようになったために、構造解析に有用な精密質量測定も可能となった。一連の操作は全てオンラインでおこなわれるため、操作中にコンタミネーションや単離精製の過程での分解の問題もなく迅速に目的成分のMS分析が可能となった。全操作はバルブスイッチを2回切替えるのみであり、一連の分析は1時間半程度(目的成分の溶出時間+濃縮時間:5分+マイクロLCでの溶出時間)である。

更に、本システムを用いればLCからの溶出成分を分画・濃縮する際に脱塩できるため、LC-MS測定に不適切な不揮発性塩を用いた移動相条件でのLC-MS測定も可能となった点も大きな利点である。微妙な分離を達成するため、不揮発性塩を移動相に添加することはよく行われており、LCでの分析条件を損なわずにLC-MS分析が容易に行える意義は大きいと考えている。

今後の展望

効率的に構造解析を進める上で、0.1%以下の微量成分でも迅速に質量分析できる本システムの果す役割は大きいと考えている。今回、紙面の都合で紹介で

きなかったが、農医薬品の代謝物や生体試料などの複雑なマトリクス中の微量成分など、従来、種々の精製が必要であった試料について本システムの有用性が実証されつつある。

また、本システムの応用は農医薬の分野に限定されるわけではなく、精密・情報電子化学品や石油化学品などの製品開発にも広く適用可能である。

今回は、ESI-TOFMS型の質量分析計を用いた事例を紹介したが、本システムに適用できる質量分析計としては、イオントラップ型、磁場型、イオンサイクロロン共鳴型、トリプルステージの四重極型などの質量分析計を連結することも可能である。従って、質量分析計を変更することによってMS/MS(MS^n)法なども適用でき、分子量や精密質量以外の構造情報が得られることが期待できる。

本システムを駆使することで、安全な農医薬の開発に寄与していきたいと考えている。

引用文献

- 1) M. Mann et al., *Anal. Chem.*, 68, 1 - 8 (1996)
- 2) 竹内 豊英: “マイクロ高速液体クロマトグラフィーの開発と応用に関する研究”, 学位論文(1984)
- 3) F. Regnier et al., *J. Chromatogr. A*, 750, 3 - 10(1996)
- 4) N. Asakawa et al., *J. Chromatogr.*, 541, 231 - 241(1991)
- 5) 柏木 俊彦ら: 住友化学, 1993-II, p.71
- 6) 日本パーセプティブ株) Mariner カタログ1998. 2. BK
- 7) J. B. Pawliszyn, “Solid Phase Microextraction: Theory and Practice”, Wiley-VCH, New York (1997)
- 8) J. B. Pawliszyn et al., *Anal. Chem.*, 69, 3140 - 3147(1997)
- 9) J. B. Pawliszyn et al., *J. Microcolumn Separations*, 8(1)1 - 4(1996)
- 10) J. B. Pawliszyn et al., *Anal. Chem.*, 68, 1521 - 1529(1996)
- 11) J. B. Pawliszyn et al., *Anal. Chem.*, 67, 2530 - 2533(1995)
- 12) A. C. Hogenboom et al., *J. Chromatogr. A*, 741, 59 - 74(1996)
- 13) J. Slobodnik et al., *J. Chromatogr. A*, 768, 239 - 258(1997)
- 14) T. Stults et al., *J. Chromatogr. A*, 853, 225 - 235 (1999)
- 15) M. Jemal et al., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 14, 105-111(2000)

- 16) J. L. Herman, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*,
16, 421 - 426(2002)
17) P.S. Marshall, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*,
13, 778 - 781(1999)
18) K. B. Tomer et al., *Mass Spectrometry Rev.*, 13,
431(1994)

- 19) J. Abian et al., *J. Mass Spectrom.*, 34, 244 - 254
(1999)
20) F. Lemiere, LC*GC Europe, January 24 - 29
(2000)
21) ©2000 Waters Co. April 2000 720000133EN SH-
AP

PROFILE



山下 和子
Kazuko YAMASHITA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
研究員



中井 清
Kiyoshi NAKAI
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員, グループマネージャー



岡本 昌彦
Masahiko OKAMOTO
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員, 農学博士