

表面から始まるイオン化の新展開 —SALDI/MSの進化と可能性—



大坂 一生

1 はじめに

マトリックス支援レーザー脱離イオン化 (matrix-assisted laser desorption/ionization, MALDI)/質量分析法 (mass spectrometry, MS) は、生体高分子やポリマーをソフトにイオン化できるため広く利用されている。MALDIでは、マトリックスと呼ばれるUV吸収性有機化合物がUVパルスレーザー光を吸収し、試料を脱離・イオン化する。しかし、マトリックス由来のイオンが低分子領域に干渉することや、マトリックスと試料分子の結晶形成の不均一性により再現性が低下することが課題である。これに対し、金属、酸化物、炭素材料などの材料表面を用いる表面支援レーザー脱離イオン化 (surface-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry, SALDI)/MSは、イオン化支援材料由来のシグナルを低減し、良好な質量スペクトルを得ることができる¹⁾。さらに、材料基板のナノ構造や電子特性を精密に制御することで、レーザー照射に伴う光吸収・電子放出・熱伝達を最適化し、脱離・イオン化効率を高めることが可能となってきた。近年では、光学設計・ナノ構造制御・表面電子工学の融合によって性能を向上させたSALDIの研究が進み、高い再現性と検出感度を両立できる可能性があるイオン化法として注目されている。本稿では、SALDIの最新研究動向と今後の技術的展望について紹介する。

2 ナノ構造制御によるイオン化効率の向上

近年、SALDIの高感度化を目的として、基板表面のナノ構造設計によるエネルギー伝達制御が注目を集めている。レーザー照射に伴う光吸収・熱拡散・電子放出を最適化することで、SALDIの脱離・イオン化効率が飛躍的に向上することが報告されている²⁾³⁾。とくに、金属酸化物ナノチューブによる局所エネルギー制御や金属ナノ粒子のプラズモン励起効果は、次世代のSALDIの

ための基板の設計指針として興味深い。

2・1 金属ナノチューブによる局所エネルギー制御

TiO₂ナノチューブを基板としたSALDIでは、低分子量の生体分子の検出感度と再現性を改善したことが報告されている²⁾。直径の異なるTiO₂ナノチューブを系統的に作製し、塩添加および表面親水性の制御と合わせてSALDI/飛行時間型質量分析法 (time-of-flight, TOF-MS) で評価して報告された。ナノチューブ径の最適化により検出感度が向上した。従来のTiO₂を用いたSALDIでは光活性が強いためにイオン化時に目的分子の分解が起こったが、それが低減され、さらにMALDIで問題であった再現性が向上し、従来法よりも高性能な分析を実現できる可能性が示された。

2・2 金属ナノ粒子薄膜とプラズモン励起の利用

SALDIはマトリックスを用いないため、MALDIでは困難な m/z 500以下の低分子領域の分析に適している。化学気相成長法によって合成された銀ナノ粒子(AgNPs)は、SALDI/MSにおける低分子量生体分子の検出性能を向上させる材料として報告されている³⁾。Sibińskaらは、SALDIのために平均粒径 33.5 ± 1.5 nm、表面粗さ $R_a = 11.8$ nmの均一に分散したAgNPで構成された薄膜を作製した。このAgNP基板を用いたSALDI/MSで、糖類、アミノ酸、カルボン酸、トリグリセリドなどの低分子化合物の分析において、従来法よりも高い検出感度と特異性が得られた。MALDIでは検出感度が特に低いトリグリセリドのLODは約10 ng/mLであり、シキミ酸はLODは約6.030 $\mu\text{g/mL}$ であった。さらに、トリグリセリドの検量線においては $R^2 > 0.99$ という高い直線性が示され、高い再現性と定量分析への応用の可能性が明らかとなった。これらの結果から、SALDIにおける均一な金属薄膜の利用は、低分子量生体分子の分析における感度向上および再現性改善の両方に有効であることが示された。

3 イオン化機構の理解と再現性の確立

SALDIの再現性を向上させるには、脱離・イオン化過程に関する材料特性の理解が重要である。近年の研究から、脱離・イオン化効率はナノ構造を持つ材料の物理化学的特性(化学組成、熱伝導率、光吸収効率、比熱、相転移点など)と形態に強く依存することが明らかとなった⁴⁾。また、材料の表面粗さ、欠陥、目的物質との親和性、水分子の存在もイオン収量と再現性に影響する要因である。これらの要素から設計したナノ構造基板を用いたSALDI/MSでは、従来のRSDは約20%に対して、ナノ構造基板では5~10%に改善された。

MALDIでは主に $[M+H]^+$ が生成されるが、SALDIでは $[M+Na]^+$ や $[M+K]^+$ が優先的に生成され、プロトン付加しにくいステロイドホルモンや合成ポリマーなどを簡便に検出できる。また、銀系材料を用いた

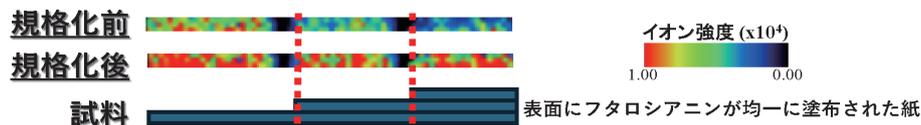


図1 インクの色素のフタロシアニンが均一に塗布された紙を重ねた試料の表面の白金薄膜 SALDI/MS イメージング

SALDIでは添加なしで $[M+Ag]^+$ が得られることもあるため、SALDIでは金属イオン付加を活用した選択的イオン化が可能である。

4 応用展開と技術的将来性

SALDIの応用はさらに広がってきている。表面が平坦ではない起伏のある試料表面上に均一に分散された成分をMALDIやSALDI/TOF-MSで分析すると、試料表面の低位部と高位部において照射されるUVパルスレーザーのエネルギー密度が異なるため、試料表面上に均一に分散された成分の正しい局在画像が得られない。導電性の金属薄膜を用いたSALDI/TOF-MSで分析し、試料表面の高低位部から生じるイオン強度の低下や m/z 値のシフトの相関の式を利用してデータを規格化することで、起伏のある試料表面上の成分の正確な局在情報を得ることも可能である(図1)。

SALDIは、MALDIと同様に固体表面上の試料成分を直接分析できるが、MALDIでは誘導体化処理が必要な化合物の分析において、SALDIではその処理なしに分析が可能な場合もある。生命科学や材料科学など多くの分野で応用が広がっている。生命科学では脂質や薬物代謝物の局在解析、材料科学ではポリマーや有機薄膜の劣化評価などへの応用が進展している⁵⁾⁶⁾。

4.1 材料・高分子分析

貫通孔構造を有するアルミナ薄膜を機能性基板として用いるSALDIでは、ポリマー中の添加剤や分解生成物を、抽出などの前処理をすることなく直接測定できることが報告されている⁵⁾。このような簡便な前処理法は、樹脂の品質管理やリサイクルプロセスにおける添加剤・分解生成物のモニタリングへの応用が期待される。さらに今後は、SALDIによる表面分析データと機械学習を組み合わせることで、材料劣化の原因物質を自動推定するシステムの構築も考えられる。

4.2 生体・代謝物分析

ナノ構造基板を利用したSALDIは、血清、脳、肝臓、腎臓などの生体試料や組織切片に含まれる脂質の分析に応用されている⁶⁾。従来のMALDIでは検出が困難であった低分子脂質を明瞭に観測できる。SALDI/MSおよびSALDI/MSイメージングでは、主にホスファチジルコリンやスフィンゴミエリン、グリセロリン脂質などの細胞膜構成の脂質が対象であり、その局在分布を可視化することで、脳や腫瘍組織における脂質代謝変動の解析が

進められている。基板設計の進展により、SALDIは脂質メタボロミクスおよび生体組織のイメージング解析において、迅速かつ選択的な分析法として発展している。

5 おわりに

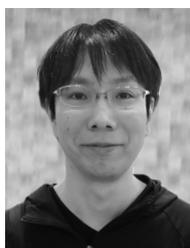
SALDI/MSは、ナノ構造基板を活用して光・熱・電子の相互作用を制御することで、MALDIやESIとは異なる新しいイオン化領域を切り拓きつつある^{1)~3)}。基板の構造設計と電子特性の最適化により、感度・再現性・選択性のすべてにおいて顕著な向上が報告されており、定量性を備えた分析法としての実用化も現実味を帯びてきた。

今後は、局在表面プラズモン共鳴を利用した光エネルギー制御の高度化、電子・熱物性に基づく基板設計の体系化、さらに材料分析分野では、SALDIデータと機械学習を組み合わせた劣化機構の自動解析など、新たな展開が期待される。これらの進歩により、SALDIは生命科学および材料科学の両分野で、微量分子の高感度検出から分布可視化、動的過程の理解へと応用範囲を拡大していくと考えられる。

SALDI/MSは、複雑な試料を迅速かつ簡便に解析できる次世代の表面イオン化技術として、今後ますます重要性を増し、科学研究から産業応用に至る幅広い領域で中核的な役割を果たすことが期待される。

文 献

- 1) W. H. Müller, A. Verdin, E. De Pauw, C. Malherbe, G. Eppe : *Mass Spectrom. Rev.*, **41**, 373 (2022).
- 2) M. Dodangeh, H. Farrokhpour, H. S. Ghaziaskar, M. Tabrizchi, M. M. Momeni, M. Motalebian : *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **34**, 374 (2023).
- 3) E. Sibińska, J. Walczak-Skierska, A. Arendowski, A. Ludwiczak, A. Radtke, P. Piszczek, D. Gabryś, K. Robotnik, P. Pomastowski : *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **35**, 2041 (2024).
- 4) R. A. Picca, C. D. Calvano, N. Gioffi, F. Palmisano : *Nanomaterials*, **7**, 75 (2017).
- 5) H. Sato, S. Nakamura, T. N. J. Fouquet, T. Ohmura, M. Kotani, Y. Naito : *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **31**, 298 (2020).
- 6) W. H. Müller, E. De Pauw, J. Far, C. Malherbe, G. Eppe : *Prog. Lipid Res.*, **83**, 101114 (2021).



大坂 一生 (OSAKA Issey)

富山県立大学工学部医薬品工学科 (〒939-0398 富山県射水市黒河 5180)。関西大学大学院工学研究科博士後期課程修了。博士(工学)。《現在の研究テーマ》新規レーザー脱離イオン化質量分析法の開発と応用。《趣味》飼い猫の環境整備。
E-mail : o-issey@pu-toyama.ac.jp