

質量分析法を用いた¹⁸O 同位体純度の精密分析技術Precise Analysis Technologies of Isotopic Purity for ¹⁸O-Labeled Compounds by Mass Spectrometry

吉田 秀俊*

YOSHIDA Hidetoshi

1. はじめに

近年、¹⁸O 標識水 (H₂¹⁸O) は、PET (Positron Emission Tomography) 診断薬原料やエネルギー消費量測定用として利用されており、需要が高まってきている。この中で当社は、国内唯一のメーカーとして¹⁸O 濃縮プラントを保有し、高品質な¹⁸O 標識水を生産している¹⁻³⁾。

¹⁸O 標識水は、プロテオーム (網羅的タンパク質解析) 分野において質量分析法を用いたバイオマーカー探索などの比較分析用としても注目されている⁴⁾。

また、食品・環境分野では、安定同位体で標識した内部標準物質を用いた極微量定量分析が広く利用されている。これまでの内部標準物質は²H、¹³Cまたは¹⁵N 標識が主流であったため、一原子で得られる質量シフトは $m/z=1$ であった。¹⁸O 標識では質量シフトは $m/z=2$ となるため、多様な内部標準物質を得ることが期待できる。これにより安定同位体を利用した質量分析による比較・定量分析の利用分野は、さらに拡大することが見込まれる。

本報では、これまで当社が培ってきた¹⁸O 標識水の分析技術の知見を活用し、今後需要拡大が見込まれる¹⁸O 標識化合物の同位体純度を精密に分析する方法を開発したので紹介する。

2. 分析対象試料

分析対象とした¹⁸O 標識化合物を表1に示す。

表1 分析対象¹⁸O 標識化合物

物質名	化学式
ベンズアルデヒド	C ₆ H ₅ -CHO
ベンジルアルコール	C ₆ H ₅ -CH ₂ OH
ヘキサメチルジシロキサン	(CH ₃) ₃ Si-O-Si(CH ₃) ₃

3. 分析法の概要

前章の3物質の二重収束型質量分析計による¹⁸O 同

* 開発・エンジニアリング本部つくば研究所分析技術センター

位体純度の分析法を開発した。分析計の外観を図1に、また、分析法の概要を表2に示す。



図1 二重収束型質量分析計

表2 分析法の概要

試料導入方法	試料直接導入法
イオン化法	電子イオン化法
イオン化電圧	30 eV
イオン源温度	250 °C
測定モード	質量走査測定
測定質量範囲	$m/z=40 \sim 300$
同位体純度算出用イオン	
ベンズアルデヒド	[C ₆ H ₅ -CHO] ⁺
ベンジルアルコール	[C ₆ H ₅ -CH ₂ OH] ⁺
ヘキサメチルジシロキサン	[(CH ₃) ₃ Si-O-Si(CH ₃) ₂] ⁺

本分析法開発の技術的課題は、マスペクトルにおいて、(1) ¹⁸O 同位体純度の算出に用いるピークを高い再現性で出現させること、(2) 同ピークに高い確度で試料中の同位体比率を反映させることである。

²H、¹³C または ¹⁵N 標識の場合、安定同位体は2種類であるが、¹⁸O 標識の場合、3種類 (¹⁶O、¹⁷O および ¹⁸O) 存在する。このため、高度に¹⁸O 標識された化合物には、化学的に同じ化合物であっても、標識ターゲットとした酸素原子が、¹⁶O であるものと¹⁷O であるものの2つが、同位体純度分析における不純物として存在することとなる。このことから、他の標識と比べマスペクトルも複雑となり、上記課題の内、特に(2)のスペクトルの高確度化を実現することが

困難となる。

当社は、これらの課題を、(1) イオンビームの頻繁な調整による再現性の向上、(2) 質量分解能、分析感度、質量走査範囲等の質量分析計の諸パラメータ最適化による再現性・確度の向上、および(3) 確度に悪影響を与える試料汚染物質や分析計内部残留物質の徹底した排除によって解決した。

4. 非標識化合物による精度および正確さの検証

表1の3つの非標識化合物を試料とし、炭素同位体¹²Cを対象として分析精度および正確さの検証を行った。まず、前章の分析法により取得したマススペクトルを図2～図4に示す。

これらのマススペクトルから、炭素以外の安定同位体存在比を表3の値とし、¹²Cの濃度を算出した(表4参照)。ここで期待される¹²C濃度は、98.93% (atom)であるが、これとマススペクトルより算出した同濃度の平均値との偏差は-0.34～-0.06%となった。また、上記算出濃度の併行精度は0.015～0.026%となった。

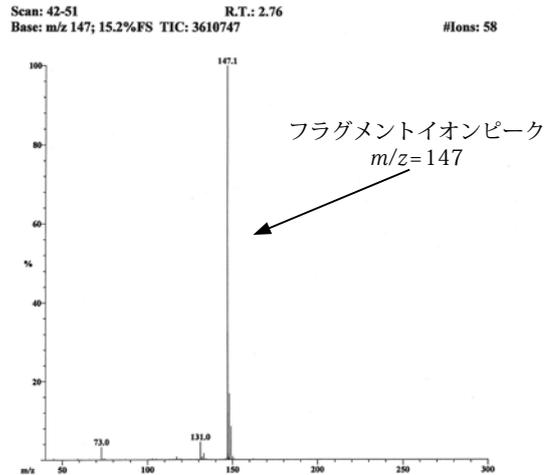


図4 非標識 (CH₃)₃SiOSi(CH₃)₃のマススペクトル

表3 各元素の安定同位体存在比⁵⁾

元素名	元素記号	存在比 (% (atom))
水素	¹ H	99.9885
	² H	0.0115
炭素	¹² C	98.93
	¹³ C	1.07
酸素	¹⁶ O	99.757
	¹⁷ O	0.038
	¹⁸ O	0.205
ケイ素	²⁸ Si	92.223
	²⁹ Si	4.685
	³⁰ Si	3.092

表4 非標識化合物のデータより算出した¹²C濃度

物質名	¹² C濃度 (% (atom)) の平均値 /5回	偏差 (%) ^{*1}	併行精度 (%) ^{*2}
ベンズアルデヒド	98.59	-0.34	0.015
ベンジルアルコール	98.87	-0.06	0.018
ヘキサメチルジシロキサン	98.70	-0.23	0.026

*1 ¹²C濃度の平均値の期待値：98.93% (atom) からの偏差
*2 5回の連続測定における相対標準偏差

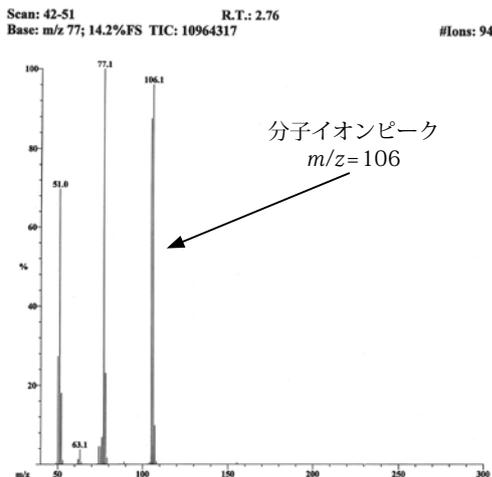


図2 非標識 C₆H₅CHOのマススペクトル

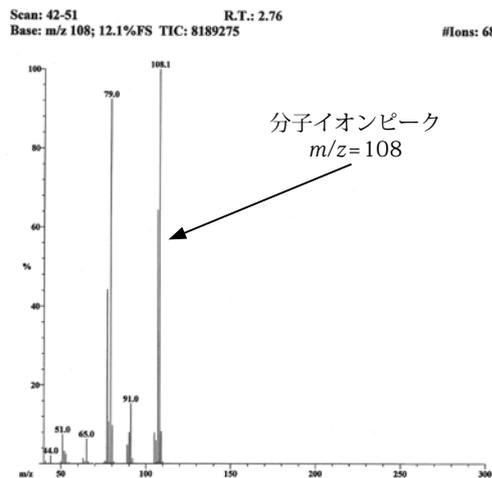


図3 非標識 C₆H₅CH₂OHのマススペクトル

5. ¹⁸O 標識化合物の分析例

表1の3つの¹⁸O標識化合物を試料とし、前章と同様に取得したマススペクトルを図5～図7に示す。

取得したマススペクトルを用いて算出した各試料の酸素同位体¹⁸Oの濃度を表5に示す。各試料の¹⁸O濃度の平均値は95.51～97.65% (atom)、また、その併行精度は0.0098～0.064%となった。

6. まとめ

二重収束型質量分析計により3つの¹⁸O標識化合物の¹⁸O同位体純度の精密分析法を開発した。炭素同位体¹²Cを対象として非標識化合物によって確認した同

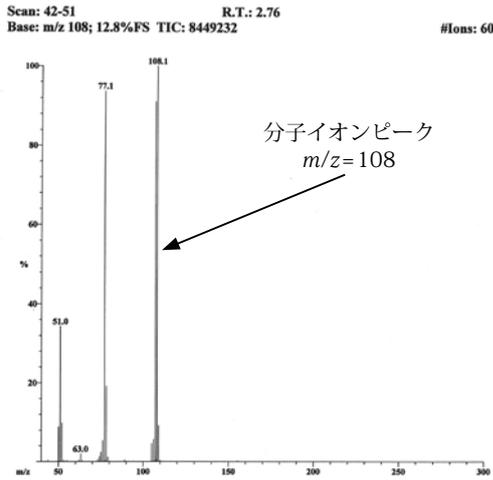


図5 ^{18}O 標識 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ のマススペクトル

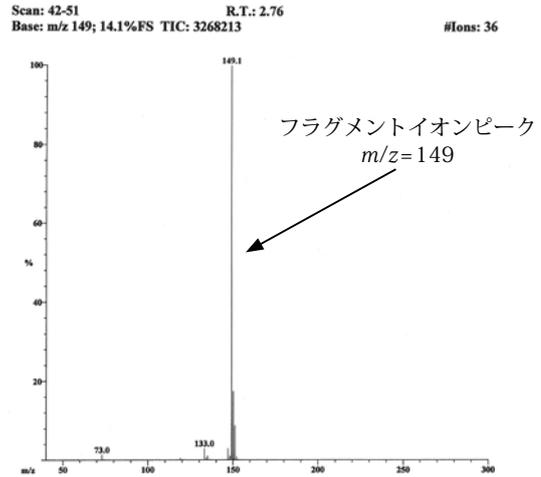


図7 ^{18}O 標識 $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3$ のマススペクトル

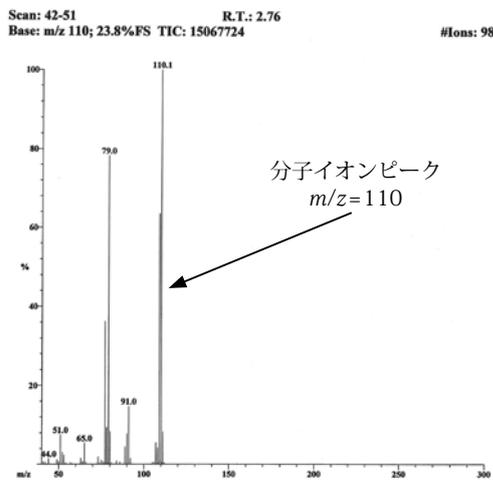


図6 ^{18}O 標識 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ のマススペクトル

分析法の分析精度は、0.015～0.026%であり、正確さの指標である ^{12}C 濃度の偏差は、-0.34～-0.06であった。また、 ^{18}O 標識化合物での分析精度は、0.0098～0.064%であった。これらから、本分析法は ^{18}O 標識化合物製品の品質保証のため十分な分析精度を有することが確認された。

今後、 ^{18}O 標識化合物の需要は様々な研究分野で拡大することが見込まれている。本分析法は今回対象と

表5 標識試料のスペクトルより算出した ^{18}O 濃度

物質名	^{18}O 濃度(%(atom)) の平均値 /5回	併行精度 (%) *1
ベンズアルデヒド*	95.51	0.064
ベンジルアルコール	97.65	0.018
ヘキサメチルジシロキサン	97.32	0.0098

*1 5回の連続測定における相対標準偏差

した以外の ^{18}O 標識化合物に応用可能であり、幅広い ^{18}O 標識化合物新製品の品質保証の基礎となる技術である。

参考文献

- 1) 前田彰彦. 癌診断薬原料「Water- ^{18}O 」. 大陽日酸技報. 2004, (23), p.97.
- 2) 下平晴記. エネルギー消費量測定向け試薬「Water- ^{18}O (10atom% ^{18}O)」. 大陽日酸技報. 2005, (24), p.74.
- 3) 吉田秀俊, 毛塚佳代, 中川克広, 菊地勉, 坂田晋, 佐藤哲也. 安定同位体製品の精密分析技術. 大陽日酸技報. 2006, (25), p.36-39.
- 4) 里美佳典, Jorge Fernandez-de-Cossio, 高尾敏文. "Webアプリケーション"Isotopica"による ^{18}O 標識定量プロテオミクス". 第53回質量分析総合討論会講演要旨集. さいたま, 2005-5-25/27. 日本質量分析学会, 2005, p.416.
- 5) 日本化学会原子力小委員会編. 「原子量表(2008)」について. 化学と工業. 2008, 61 (4), 巻末資料.