安心・安全・スマートな長寿社会実現のための
高度な量子アプリケーション技術の創出
Quantum Innovation for Safe and Smart Society

OPERA

Quantum Innovation for Safe and Smart Society (QiSS)

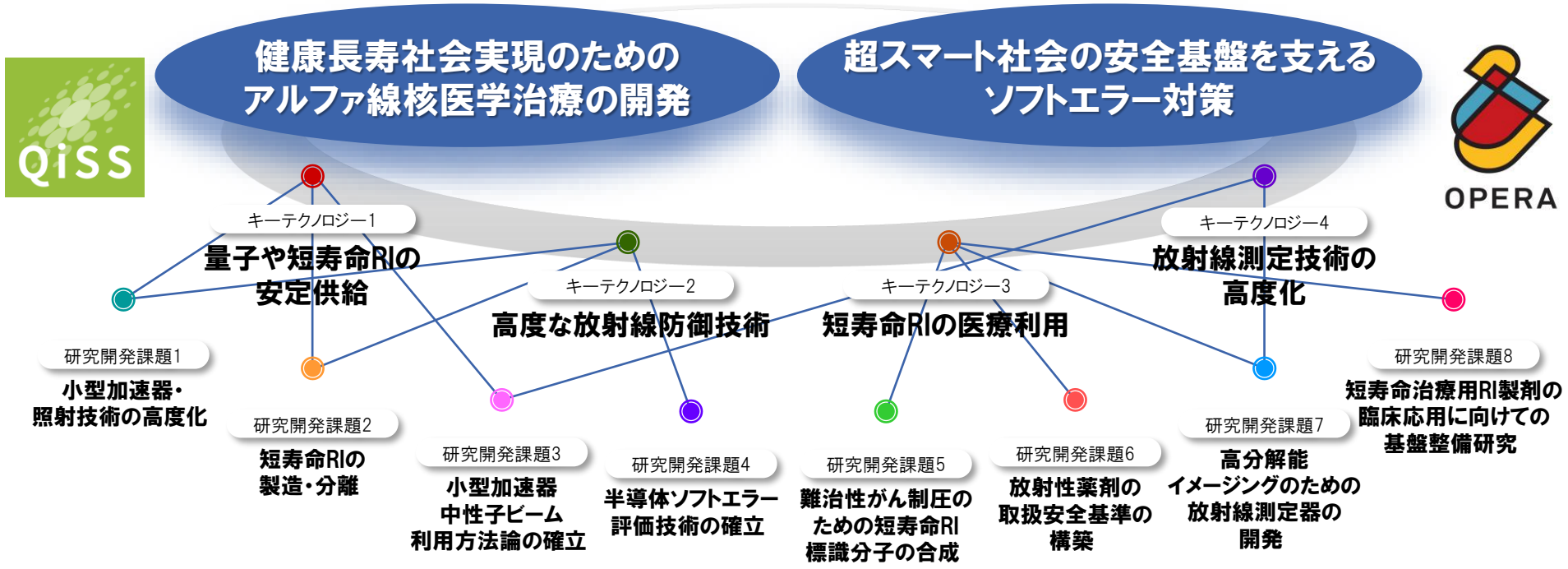
コンソーシアム、非競争領域の共同研究であること
を活かした活動と成果創出

中野貴志
大阪大学核物理研究センター

2022年3月25日

JST OPERA　シンポジウム

QiSSの概要と目的



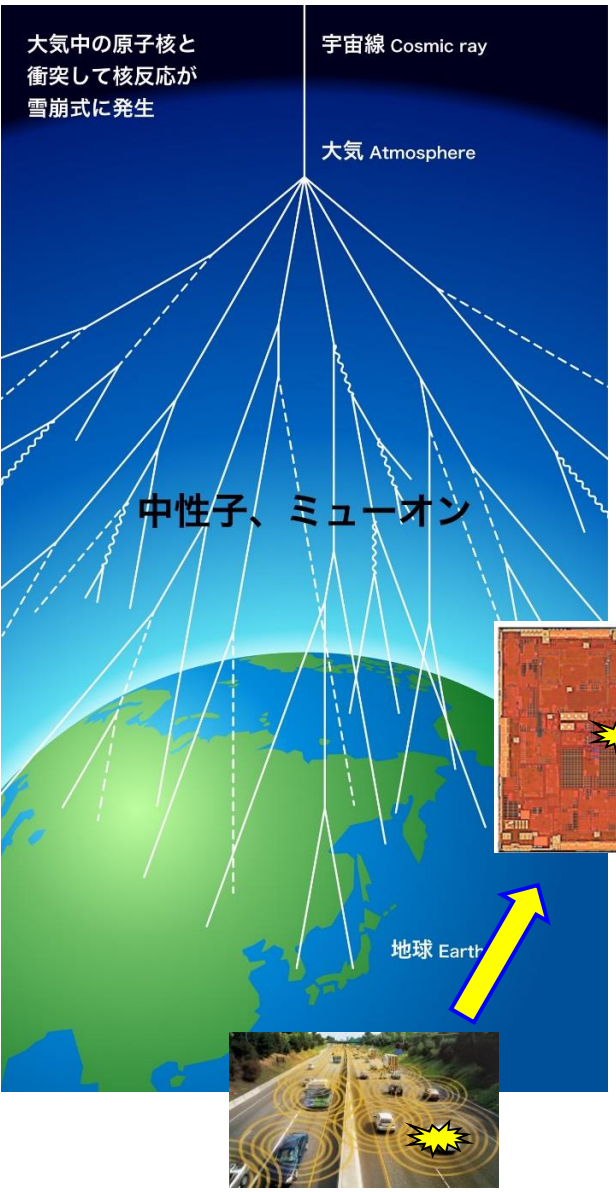
- 集積デバイスの二次宇宙線起因ソフトエラー評価技術を確立し、2023年までに国際標準化する。
- 難治性がん制圧のための第一選択治療法としてアルファ線核医学治療を普及させるために、2021年度末までに医師主導治験を開始する。

超スマート社会の到来

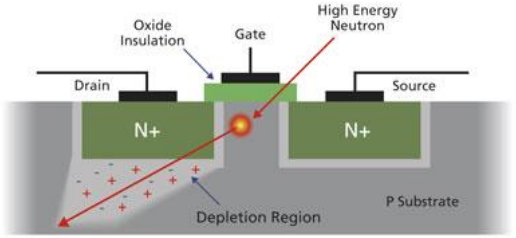
- AI・ロボット・IoTなどの普及で、次々と新しい価値が創出され、豊かな暮らしがもたらされる.

- 我々の日々の生活は、爆発的に増加する半導体デバイスやそれを用いた装置の信頼性に強く依存するようになる.

宇宙線起源ソフトエラー



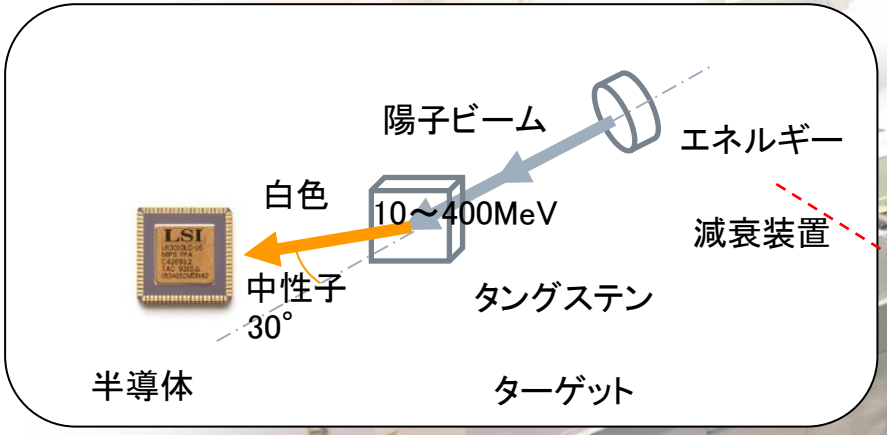
中性子やミューオンが半導体中で原子核反応を起こし、生成された荷電粒子がごく稀にビット反転を起こす：0 → 1 or 1 → 0

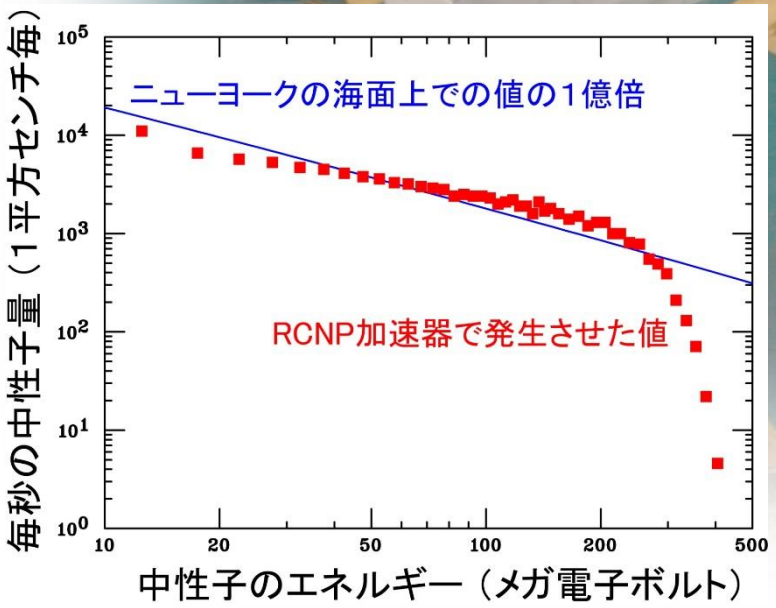


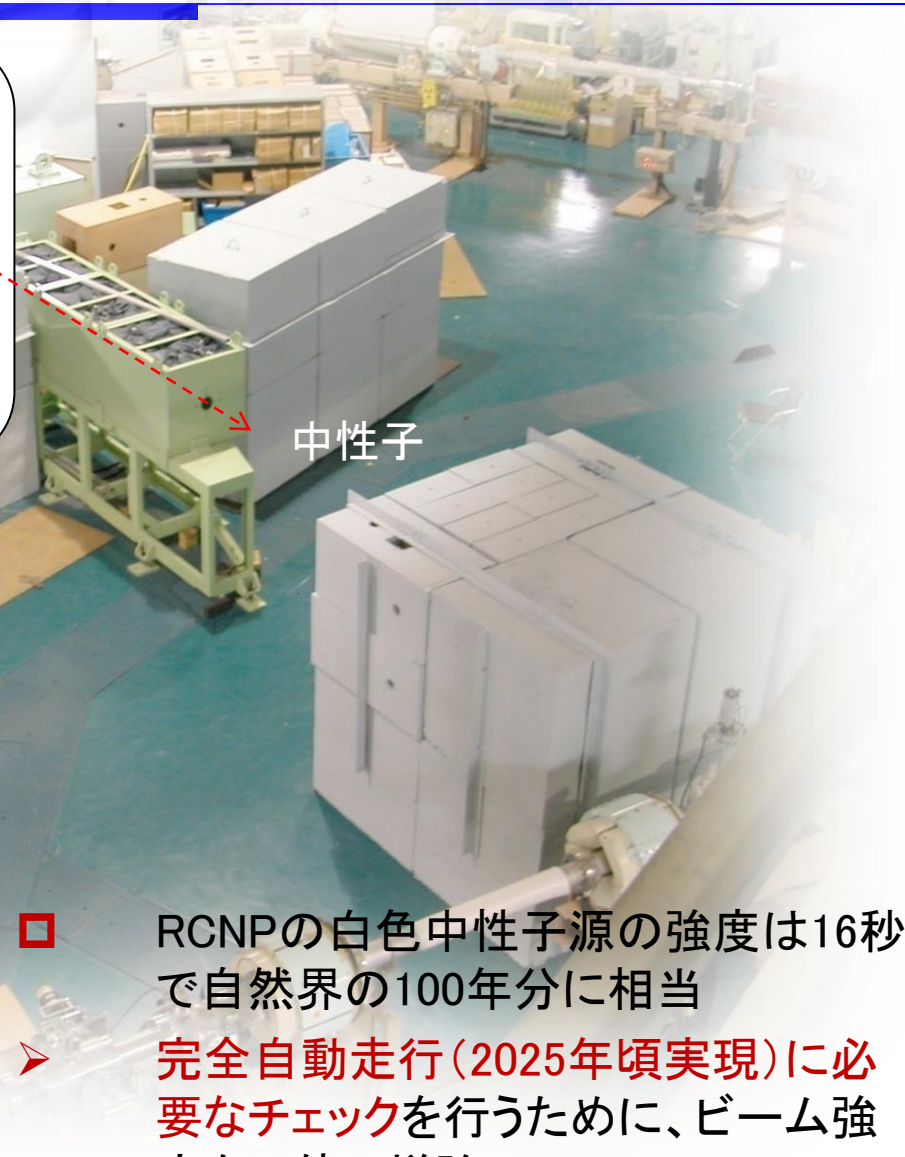
半導体デバイスの微細化によりソフトエラー頻度がハードエラー頻度を凌駕

- 異常動作や通信障害が発生し、システムダウン
- 制御プログラムが壊れて、制御不能に・・・
- 工場に持ち帰って調べても、障害が再現しない！
- 出回る機器の数が増えてから問題が顕在化！
- 完全自動走行（2025年頃に実現）では重大な事故を招きかねない。
- 宇宙線起源ソフトエラーの脅威に対する危機感が国内外で共有され始めている.

白色中性子照射による加速試験



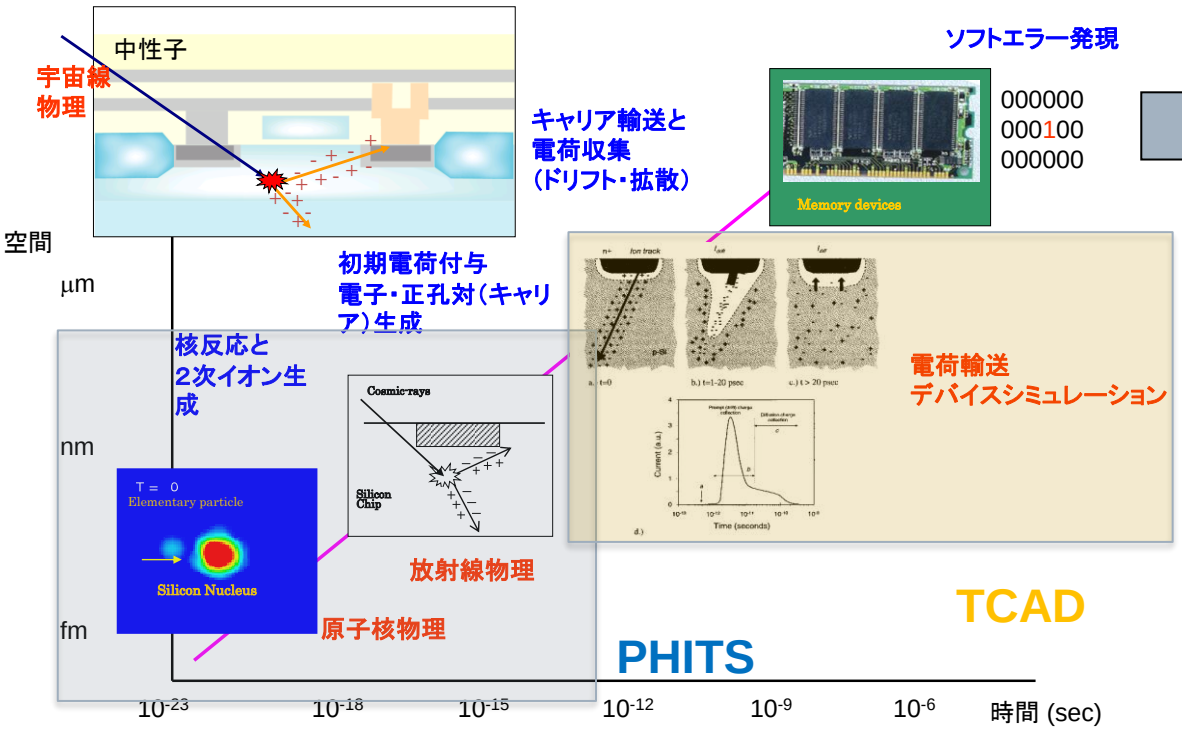


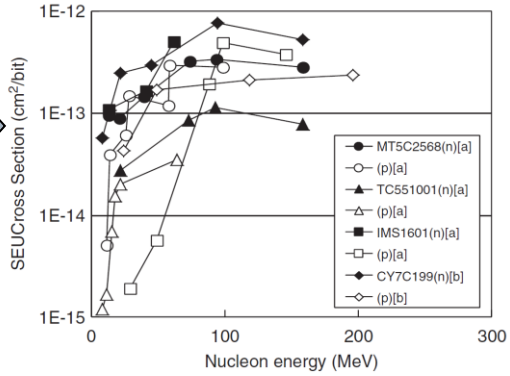


- RCNPの白色中性子源の強度は16秒で自然界の100年分に相当
- 完全自動走行（2025年頃実現）に必要なチェックを行うために、ビーム強度を10倍に増強

シミュレーションによるSEU断面積の算定

□ 現実的なシミュレーションフレームワークの整備





SEU断面積

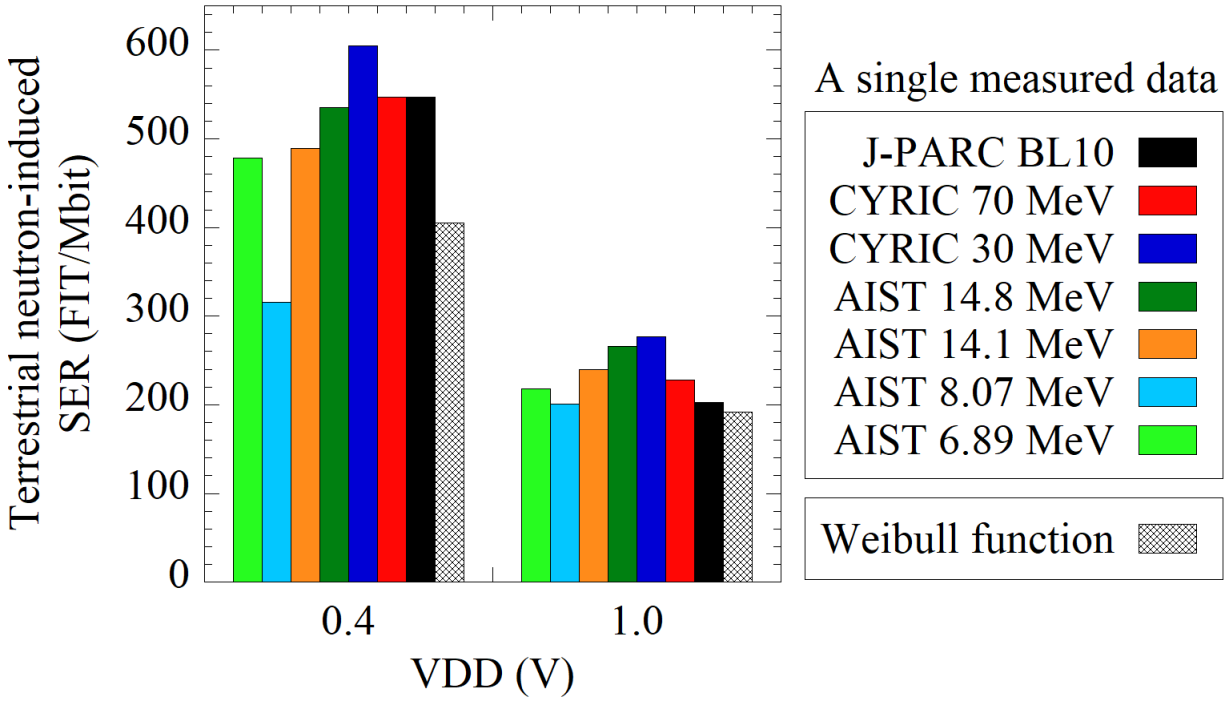
実測値との比較

SEU: Single Event Upset

半導体デバイスレベルのSER評価

提案：白色ではない中性子源で一回だけ照射して、地上SERを求める.

- シミュレーションでエネルギーごとの断面積を求める
  - デバイス構造があればそれを用いる
  - なければ典型的な構造で代用する
- 測定結果が再現できるQ_{crit}（特徴的なパラメータ）求める



スペクトルが異なる照射施設を用いた評価が可能

詳細については、ポスターセッションにて

世界の潮流

- TRIUMF（カナダ）では半導体デバイスのソフトエラー評価がいつでも実施できるポートとシステム全体に中性子を照射することができるポートを整備
- 前者は半導体メーカー（Samsung等）が後者はシステムインテグレーター（CISCO社、ボーイング社、自動車メーカー等）が利用
- 後者の需要が急速に高まっているため、近年中に更に後者を2ポート増設する予定.

ビームダンプに設置された半導体デバイス用中性子照射ポート

これからの動向と課題

- ソフトエラー評価・対策の社会実装
  - 国際標準化
  - 評価・対策ビジネス、規制、アウトリーチ等々
- システムレベルの評価法の確立
  - 自動車、ロボット、運輸、電力、金融等
- システムレベルのソフトエラー評価を実施するための大面積照射施設が必要
  - J-PARC等で計画の検討が始まった。
- 宇宙産業との連携
  - 地上の民製品を宇宙産業で活用するための、ソフトエラー評価・対策の必要性が認識され始めた。

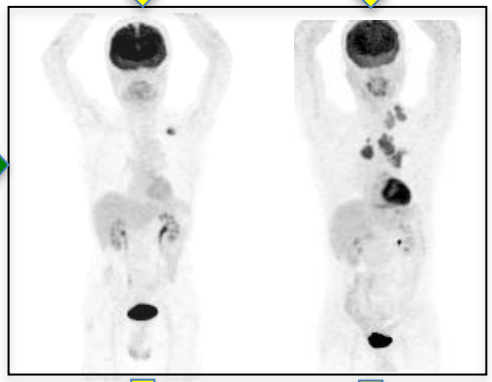
初診時進行がん（難治性がん）の制圧

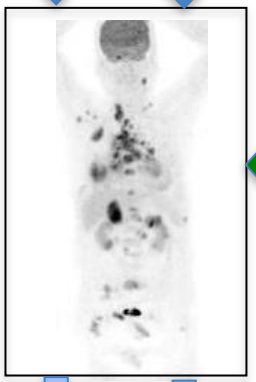
大阪府におけるがん登録年報　第67報
（大阪府健康福祉部、大阪府医師会、大阪府成人病センター）

1/3は初診時にすでに進行がん

臨床進行度	原発臓器限局	所属リンパ節転移	隣接臓器浸潤	遠隔転移
初診時割合	47%	22%	12%	19%

外科的切除
放射線照射
化学療法
免疫療法





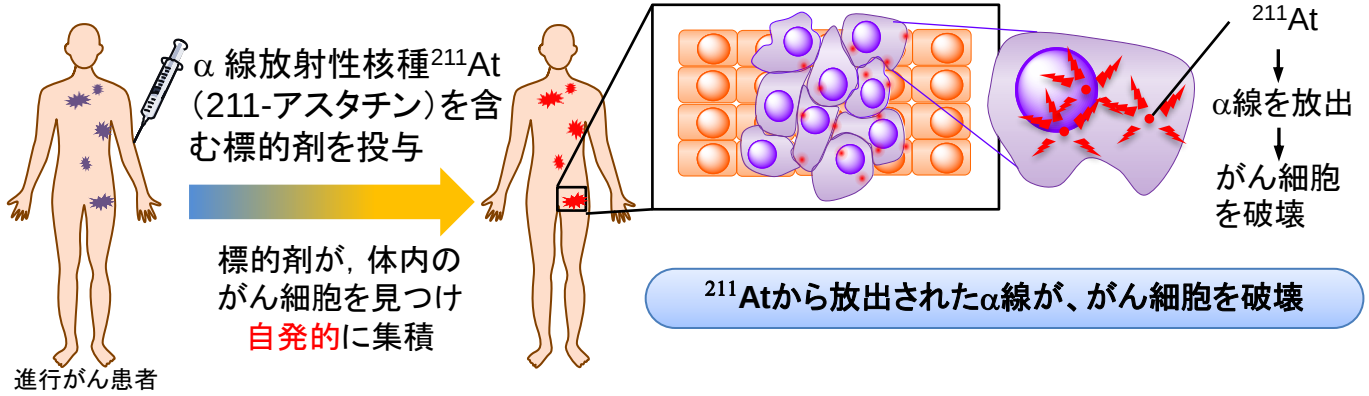
化学療法
免疫療法

5年相対生存率	74.5%	47.2%	17.9%	6.1%

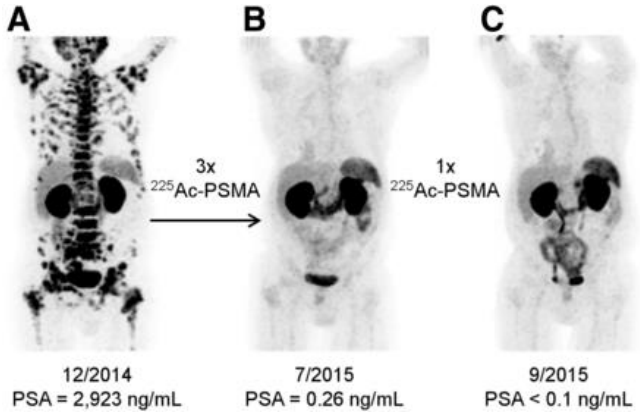
現在の治療では生存率が低い

アルファ線核医学治療の開発

アルファ線核医学治療



アスタチン-211(^{211}At)
- アルファ線放出核種
- 半減期は7.2時間
- ハロゲン族元素
- 安定同位体がない。
- 製造には加速器が必要



アルファ線核医学治療は注射薬による全身治療であり、多発転移のある進行がんに用いることができる。

- 非臨床試験により、複数の有望な薬剤候補の存在を示す.
- 第１候補薬剤の医師主導治験（First in Human）を実施する.
- 医師主導治験レベルの^{211}Atを安定に供給する実績を示す.
- 産業レベルの^{211}Atの安定供給が実現可能であることを示す.

^{211}Atアルファ線核医学治療の対象と規模

表1. ^{211}At薬剤の対象疾患・患者数および国内市場予測

薬剤名	対象疾患	総患者数/年*	対象患者数/年**	市場規模***
^{211}At-NaAt	甲状腺がん	8,849	2000-2500	40～ 50億円
^{211}At-MABG	褐色細胞腫	約3,000	30-50	希少疾患
^{211}At-Phe系	脳腫瘍(神経膠腫)	約2,000	1,300	13～ 26億円
^{211}At-AAMT等	すい臓がん	18,523	3,111	61～125億円
^{211}At-AAMT等	肝臓がん	18,350	2,202	44～ 88億円

* がん診療連携拠点病院等 院内がん登録 2015年全国集計報告書より
** 薬価100万円/回, 最大投与回数4回と仮定
*** 国際市場規模は国内市場規模の約10倍

- アルファ線核医学治療開発は黎明期
- 世界の主流は半減期10日のアクチニウム薬剤の開発
- アスタチン（半減期7時間）の供給体制が一番整っているのは日本
- タイムリーに有効性と優位性を示すことで開発競争のトップに躍り出る可能性が有る

アスタチン化ナトリウムの医師主導治験

- 内容：第Ⅰ相試験（First in Human）を2021年11月に開始
- 対象：標準的治療にて治療効果が得られない、 あるいは標準的治療の実施・継続が困難である分化型甲状腺がん（乳頭がん、濾胞がん）の患者
- 目的：アスタチン化ナトリウム注射液（[^{211}At]NaAt)を静脈内単回投与し、安全性を評価し、PhaseⅡ試験以降における推奨用量を決定
- RI供給：^{211}Atは理研・仁科加速器科学研究センターと阪大・核物理研究センターから供給（アップグレード後のAVFサイクロトロンが再稼働するまでは、理研・仁科からの単独供給）

日経メディカルOnline2021年12月3日掲載記事より引用

シリーズ◎放射線治療のパラダイムシフト

NEWS◎難治性甲状腺癌を対象に医師主導治験開始

注目高まるα線内用療法、アスタチンに期待

2021/12/03　　加藤勇治＝日経メディカル

大阪大学などのグループは、11月29日、アスタチン（At）によるα線内用療法による難治性甲状腺癌を対象とした医師主導第1相治験を開始すると発表した。同大医学系研究科核医学助教の渡部直史氏が治験責任医師を務め、アスタチンの製造は理化学研究所が担う。アスタチンを使った治療薬の開発は、大阪大学核物理研究センター・センター長の中野貴志氏が代表取締役を務めるベンチャー企業で、2021年5月に設立されたアルファフュージョン（大阪市北区）が担当する。

甲状腺癌は国内年間新規患者数が1万6000人弱で、比較的進行が遅く、5年生存率は90%だが、ステージ4になると71.5%まで下がるとされる。標準治療は手術可能であれば根治切除だが、転移・再発例に対してはヨウ素-131（^{131}I）による内用療法が行われ、それでも進行した場合、分子標的治療を行う。β線が放出される^{131}Iを使った内用療法は、甲状腺細胞がヨウ素を取り込みやすい性質を応用した治療法だが、^{131}I内用療法でも十分に効果が得られなかったり、抑えきれずに数年後に進行してしまうケースは少なくない。

詳細については、

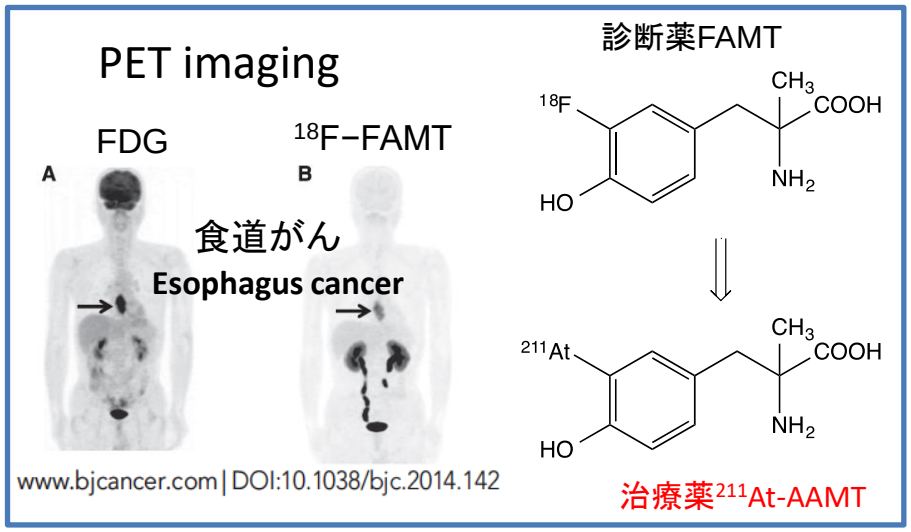
ポスターセッションにて

^{211}At-AAMTの開発

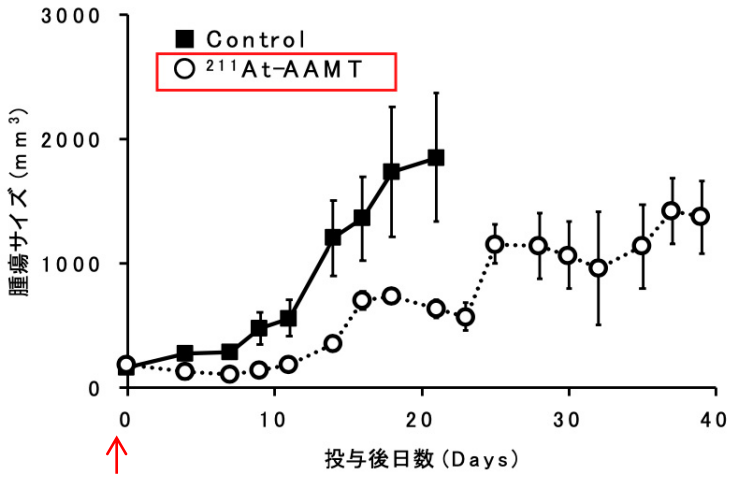
L型アミノ酸トランスポーター1（L-type amino acid transporter 1：LAT1）：様々ながんに高発現

セラノスティクス（診断と治療）が可能

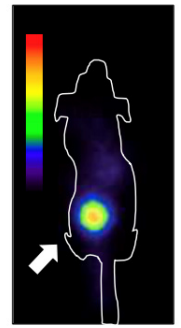
Ohkame H, Masuda H, Ishii Y, Kanai Y. *J. Surg. Oncol*. **2001**, 78(4): 265.



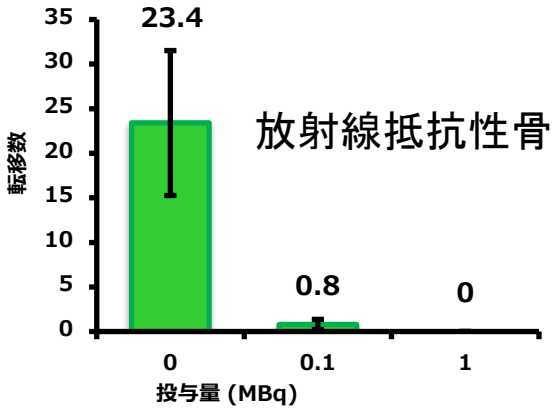
マウスすい臓がんモデルの増殖抑制



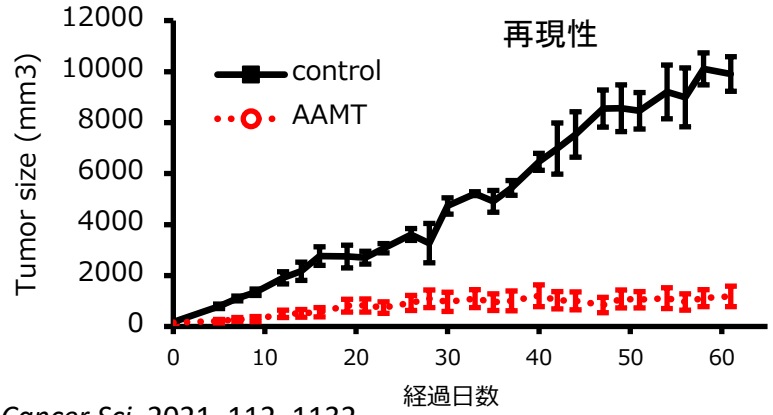
腫瘍マウス
体内分布



メラノーマの転移抑制（転移数）

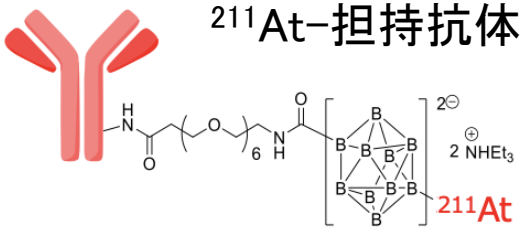


放射線抵抗性骨肉腫にも効果

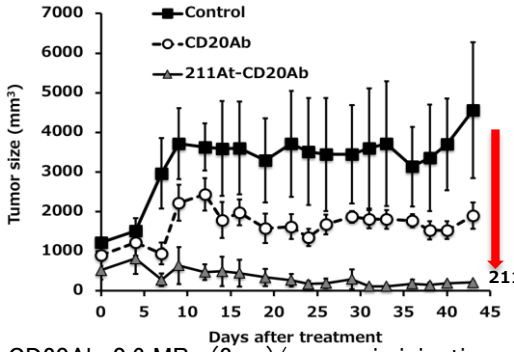


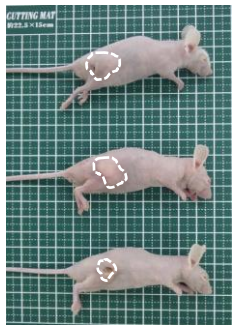
Cancer Sci. 2021, 112, 1132.

^{211}At–標識抗体、^{211}At金ナノ粒子の抗腫瘍作用

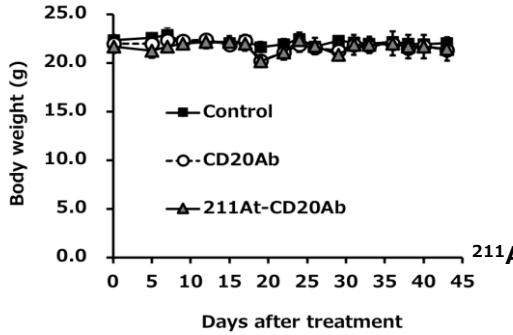


顕著な抗腫瘍作用、DNAの二重鎖切断





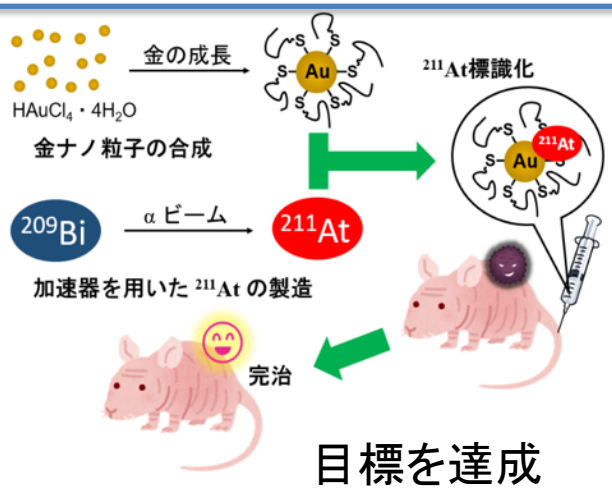
^{211}At–CD20Ab: 0.6 MBq (3 μg)/mouse, iv injection



^{211}At–CD20Ab

Raji:ヒトバーキットリンパ腫細胞株

^{211}At–抗体X：膵臓がん細胞(PANC–1)モデルで顕著な抗腫瘍作用確認
その他複数の抗体を開発中

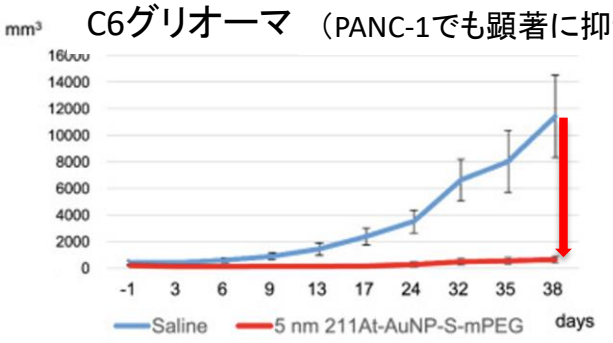


目標を達成

金ナノ粒子（3 nm~ 120 nm) のアスタチン標識化は95%以上

がんに局所投与

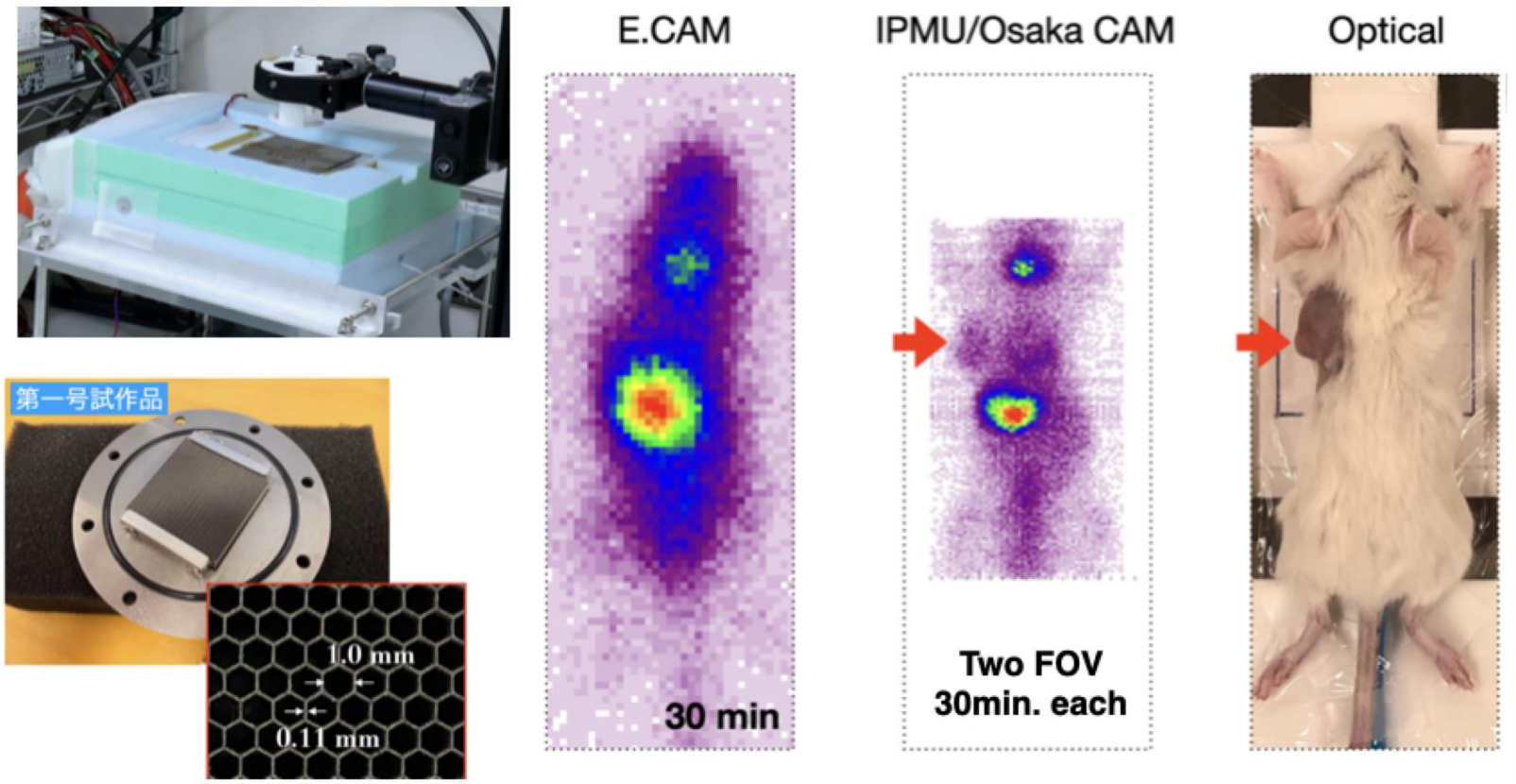
C6グリオーマ （PANC-1でも顕著に抑制）



抗体・ペプチドなど様々な分子に導入可能

J. Nanobiotechnology, 2021,19, 223.

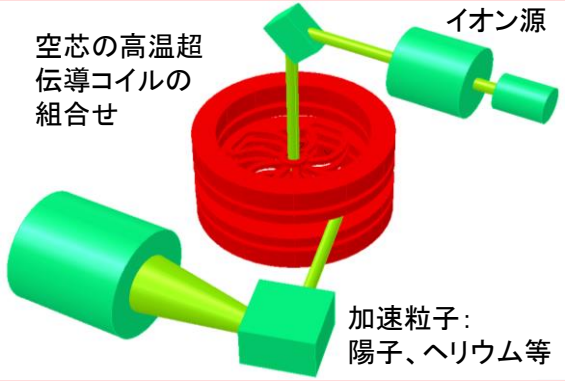
^{211}Atの可視化：担がんマウスのin vivoイメージ



(左)開発した広視野ガンマ線カメラとタングステン３Dプリンタを用いて開発した高効率コリメータ　（中）阪大医学部で用いられているシーメンスのSPECT装置による^{211}Atの分布とIPMUで開発した装置による画像　(右)矢印の部分がマウスに発生させた腫瘍。

小型加速器の開発

世界初の“スケルトン・サイクロトロン”



放射性核種の製造量はビーム強度に比例

スケルトン・サイクロトロンでα線核医学治療に必要な放射性核種を**多量**に、**安定**に、**安全**に製造

サイクロトロン加速器技術のイノベーション

【特徴】

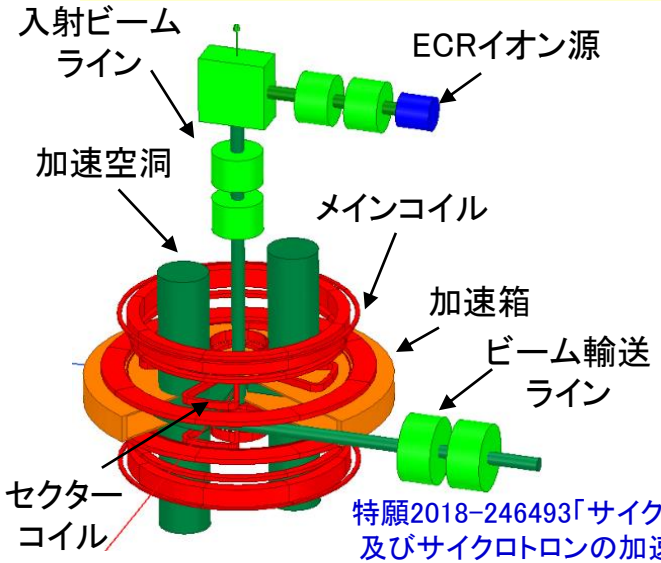
★高温超伝導コイルを採用
- → ①省電力（約10分の1）で、かつ、高磁場を発生
- → ②磁場強度は室温に依らず極めて安定

★空芯型サイクロトロン（世界初）
- → ③磁場強度の再現性に優れ、運転が簡単
- → ④コンパクトで省スペース、内部機器の配置が自由、大強度化（ビーム強度：～500μA）が可能

- ^{211}Atの半減期が7.2時間なので、全国をカバーするには少なくとも5カ所の生産拠点が必要.
- 現有のPET施設の設備（放射線遮蔽、GMP施設）を活用するためには、PET加速器並みにコンパクトな自己遮蔽型加速器が必要.
- 末端価格（5～8億円）の専用加速器を開発することにより、医薬品メーカーのPET工場や、がん診療連携拠点病院（全国に400）に順次導入.
- PET加速器との置換を促すため、PET用RIの製造機能を併せ持たせることも検討.

スケルトンサイクロトロンの設計

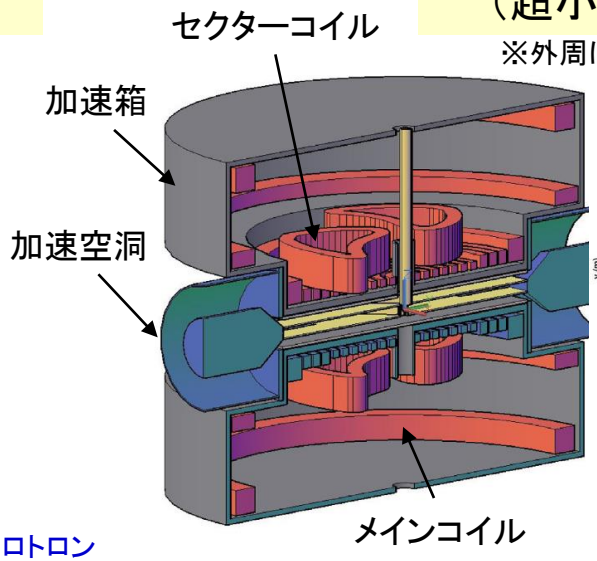
Model HTSC-K80-R50-AC（完全空芯型）



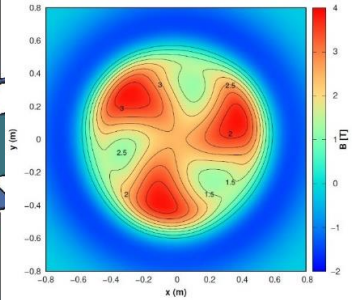
特願2018-246493「サイクロトロン及びサイクロトロンの加速方法」

Model HTSC-K80-R40-AC（超小型空芯自己遮蔽型）

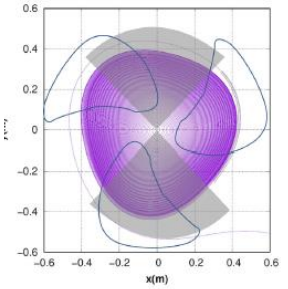
※外周に配置したactive coilにより漏洩磁束を抑制



2次元磁場分布

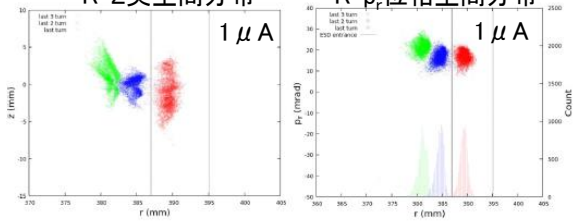


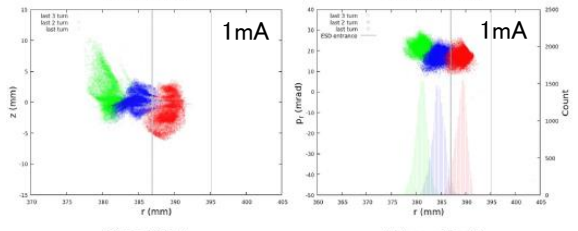
ビーム軌道の一例



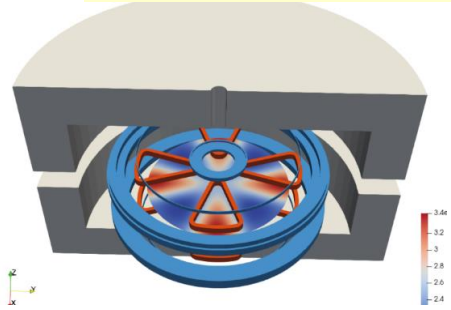
ビーム引出直前のターンセパレーション

R-Z実空間分布　R-p_r位相空間分布



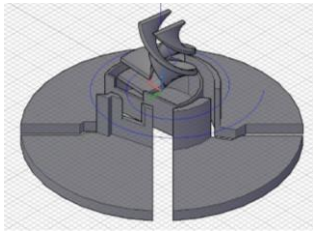


Model HTSC-K80-R50-SS（自己遮蔽型）



- コイル部分は完全空芯
- 外周を磁気シールドと放射線遮蔽を兼ねたリターンヨーク（鉄材）でカバー

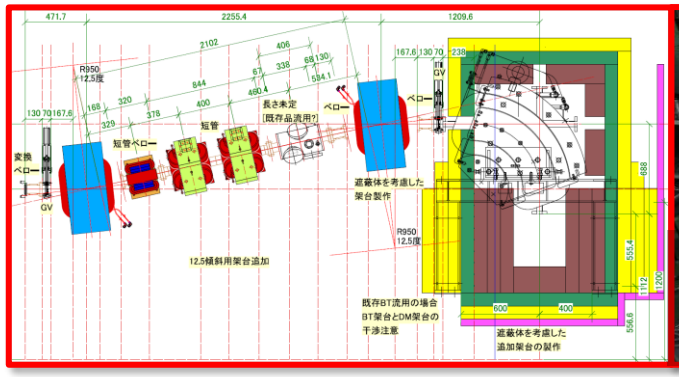
ビーム入射用インフレクター電極

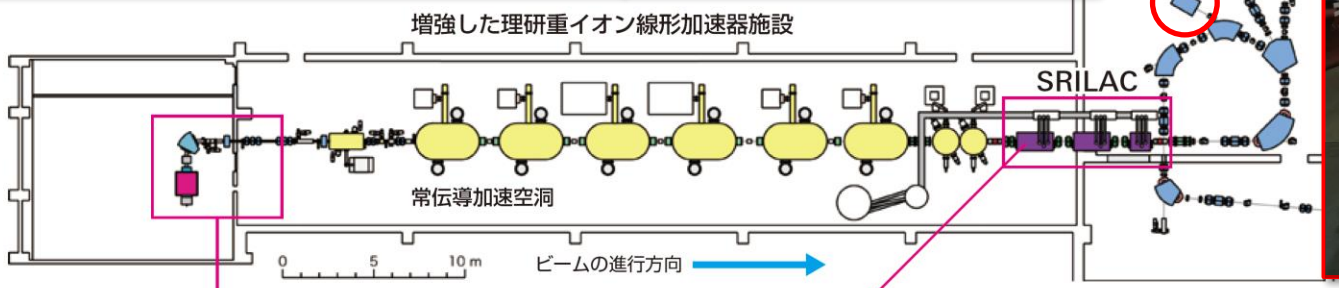


H.W.Koay, M. Fukuda, et al., Results in Physics 33 (2022)105090

^{211}At大量製造装置の開発状況

- 理研超伝導線形加速器が完成（2020年1月，1stビーム加速）
- RI製造ビームラインを建設
- 大規模アスタチン-211（^{211}At）製造装置を開発





超伝導ECRイオン源（右奥の赤色）

超伝導加速空洞

- 2022年度：200 μAで^{211}At製造予定
- 最終目標：500 μA（世界最大強度）

理研ニュース 8月号, 6 (2020).

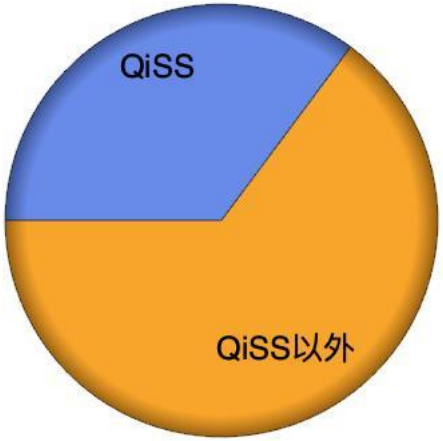
Multidisciplinary PhD Program for Pioneering Quantum Beam Application

先導的量子ビーム応用卓越大学院プログラム

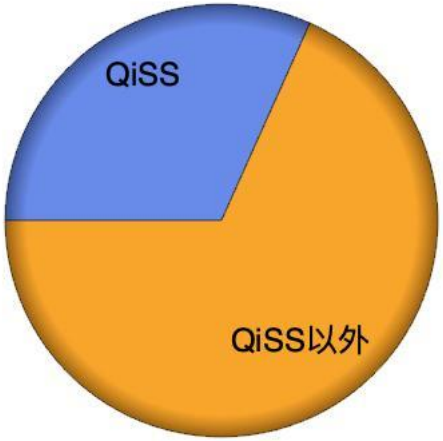
- 量子ビームに関する中心学理と多彩な応用技術を習得した次世代の量子ビーム応用技術の創出を先導する人材を育成
- 学生の多様なキャリア選択やキャリア転換を可能にする柔軟なプログラム構成
- バックキャスト思考により、未来社会の問題解決のための新たな課題を見つけ、先頭に立って取り組むことができる人材を輩出

参画メンバー

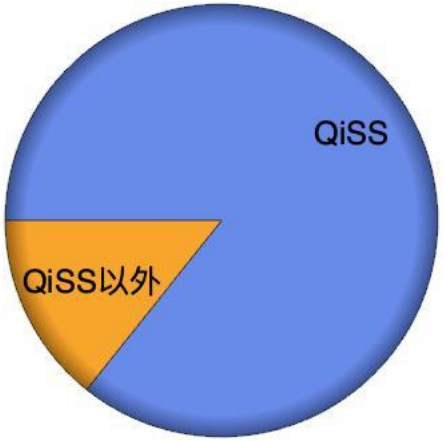
学内　54名



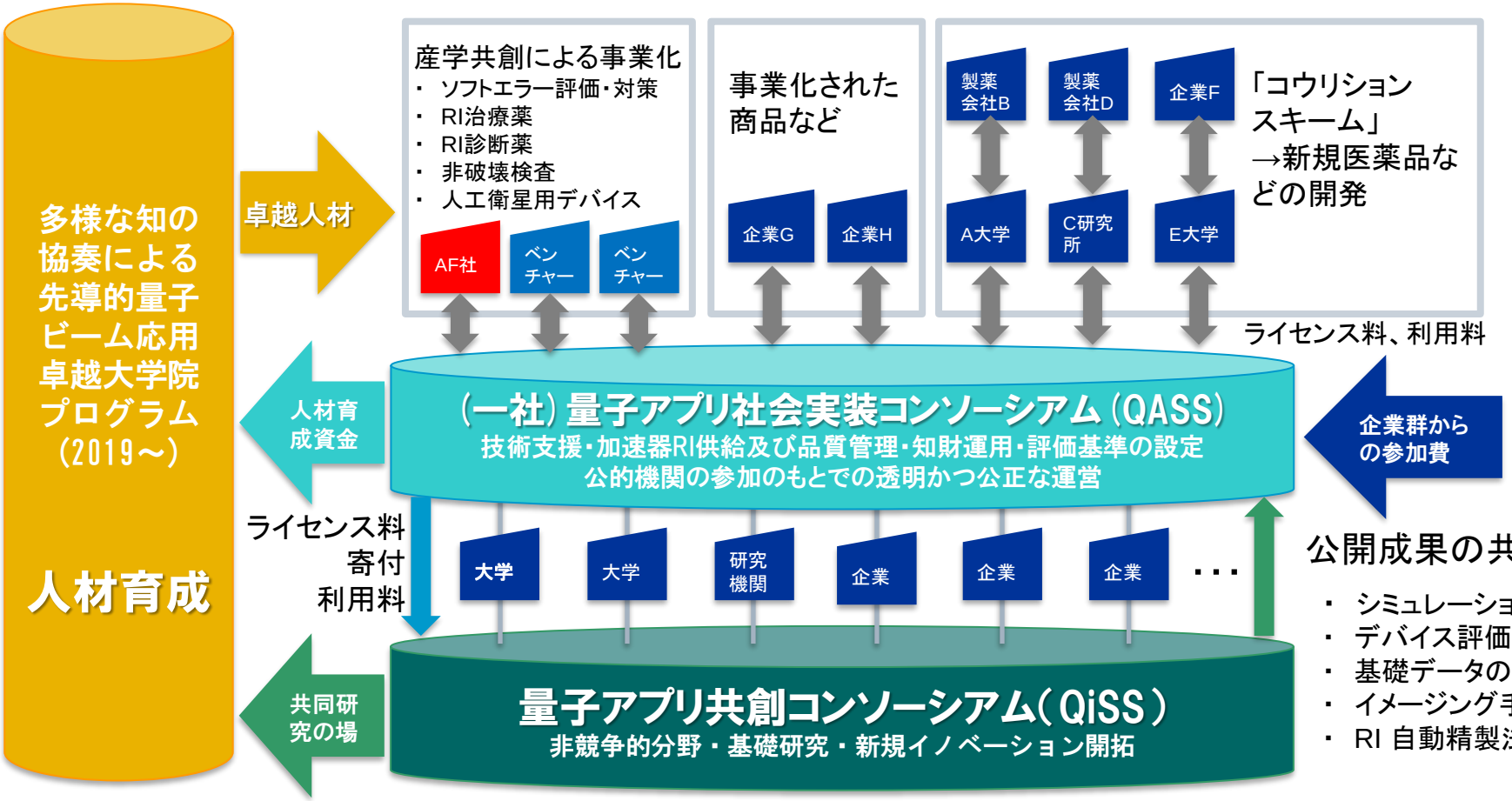
他大学・機関　41名



企業　14名



知・資金・人材の好循環に向けての取り組み



- 「アルファ線核医学治療社会実装拠点」が経産省・Jイノベ・プラットフォーム型に選抜→アスタチン製造専用加速器がR7年度に稼働開始

QiSS参画学術機関・企業一覧

	学術機関	民間企業
課1	大阪大学、東北大学、早稲田大学、量子科学研究機構	住友重機械工業（株）、（株）京都メディカルテクノロジー、中部電力（株）、シヤチハタ（株）、ニチコン、東芝エネルギーシステムズ(株)、(株)千代田テクノル
課2	理化学研究所、東北大学、大阪大学、東京大学	金属技研（株）、（株）アトックス、富士フイルム富山化学（株）、ヤマト科学（株）
課3	東海国立大学機構、理化学研究所、大阪大学	トヨタ自動車（株）、（株）日本中性子光学
課4	大阪大学、京都大学、九州大学、京都工芸繊維大学、東北大学、東海国立大学機構、高エネルギー加速器研究機構J-PARCセンター、日本原子力研究開発機構、高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所、宇宙航空研究開発機構・宇宙探査イノベーションハブ	（株）ソシオネクスト、（株）日立製作所、富士電機（株）、HIREC（株）、三菱電機（株）、日本システムウエア(株)、東芝デバイス＆ストレージ(株)、パナソニックデバイスシステムテクノ(株)、ローム株式会社、Dolphin Design
課5	大阪大学、理化学研究所	日本メジフィジックス（株）、（株）京都メディカルテクノロジー、イーピーエス(株)、アルファフュージョン(株)
課6	大阪大学、国立医薬品食品衛生研究所	イーピーエス（株）、住友重機械工業（株）
課7	東京大学カブリ数物連携宇宙研究機構、東北大学、大阪大学	（株）京都メディカルテクノロジー、シマフジ電機、アンリツフィビス（株）、㈱iMAGINE-X
課8	大阪大学、量研機構・放射線医学総合研究所、量研機構・高崎量子応用研究所、国立医薬品食品衛生研	日本メジフィジックス社、マイクロン（株）、テリックスファーマ・ジャパン(株)、山中湖クリニック、湘南鎌倉病院、リゾートトラスト㈱、フユージョネア・ダイアグノスティックス㈱、アルファフュージョン(株)