

FY2019: April 1, 2019 - March 31, 2020



Annual Report 2020, Vol. 2 Tsubota Laboratory, Inc.

FY2019: April 1, 2019 - March 31, 2020

株式会社 坪田ラボ年次報告書 2020 第2号

CONTENTS

Greeting	CEO ご挨拶 坪田 一男 Kazuo Tsubota	01
Topic	Light and Health 「光と健康」	02

Research Reports	研究報告	
1	Preventing Myopia Progression: An R&D Status Report 近視進行予防研究：開発の現状	10
2	Violet Light Has a Novel Role in Brain Function バイオレットライトの脳機能制御への新展開	12
3	KeraVio: A Novel Treatment for Keratoconus Using Violet Light 円錐角膜に対するバイオレットライトによる新しい 治療法「ケラバイオ」	14
	Estimated number of patients living with targeted diseases around the world 対象疾患の世界主要国における推定患者数	16
Messages	坪田ラボへのメッセージ	18
	Tsubota Lab “Top 10” News Items in FY2019 坪田ラボ 2019 年度 10 大ニュース	20
	Mass Media / Patent Applications Submitted マスメディア / 特許出願件数	23
	Publication List for Fiscal Year 2019 2019 年度学術論文	24

	Tsubota Lab Business Model 坪田ラボのビジネスモデルについて	26
	Collaboration with the Venture Council from Keio University School of Medicine 慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会とともに	27
	Staff Introduction 社員・研究員紹介	28
	Products Born from Research 坪田ラボとパートナー企業の共同研究から生まれたプロダクト	30
	History 沿革	32
	Postscript 編集後記	33

株式会社坪田ラボは、慶應義塾大学医学部発ベンチャーです。医療と健康分野のサイエンスに基づく研究成果をパートナー企業とともに人々に役立つソリューションとしてお届けすることで、社会に貢献してまいります。

Tsubota Laboratory, Inc. is a startup company from Keio University School of Medicine. We strive to contribute to society by collaborating with our partner companies to achieve research results based on science in the medical and health fields, ultimately delivering useful solutions to people everywhere.





Greeting

ご挨拶

代表取締役 坪田 一男
CEO Kazuo Tsubota

株式会社坪田ラボは「イノベーションで、世界をごきげんに、健康にする」をミッションに掲げ、近視、ドライアイ、老眼に画期的なイノベーションを起こすことを目標に設立した慶應義塾大学医学部発ベンチャーです。

近年の疾患は生活様式の変化によってもたらされているものが多くあり、その急増が社会課題となっています。メタボや糖尿病はよく知られていますが、眼科分野では、子どもが屋外で遊ばなくなった結果として“近視”が世界的に激増しているというデータがあります。近視は失明のリスクにもなることから大きな社会課題であると WHO も警鐘を鳴らしています。

私が 30 年以上研究を続けている“ドライアイ”は、視覚情報化社会による目の酷使とともに増加しました。オフィスでの PC ワークに加え、多くの年齢層が触れるスマートフォンの登場により、ドライアイも社会課題となっています。

これらの課題に対して、研究・サイエンスに基づいたソリューションを提示し、解決していくことを目指す大学発ベンチャーが、私たち坪田ラボです。ハーバード大学ビジネススクールのマイケルポーター教授が提唱する CSV 経営“Creating Shared Value”では、社会貢献型や社会課題解決型の意志のある企業の経営を説いています。私たちも、社会課題を解決できる企業でありたいという強い意志を持っています。

課題解決のための大きな力が、サイエンスです。自分が主任教授をつとめる慶應義塾大学医学部眼科学教室は世界最先端の研究を行っており、ここから得られた知財をイノベーションにつなげるのが使命だと考えています。これを後押ししてくれているのが平成 19 年に改正された学校教育法です。新しく大学の責務として「イノベーションを推進する」という大きなミッションが加わりました。慶應義塾大学でも文部科学省からのオープンイノベーション整備事業費によるスタートアップ支援が稼働しています。大変ありがたく、この場を借りて感謝申し上げます。

今回のアニュアルレポート第 2 号では、近視予防のサイエンスの基になっている“光と健康”をトピックに、大学発ベンチャーらしい座談会を企画しました。光は単にものを見るためだけにあるのではなく、光の刺激が我々の健康に直結しています。本レポートによって、私たち株式会社坪田ラボが取り組んでいる最先端のサイエンスを少しでもご理解いただき、その未来を想像していただけたら幸いです。

Tsubota Lab is a startup company from Keio University School of Medicine established to generate groundbreaking solutions in myopia, dry eye, and presbyopia in order to fulfill our mission of making the world happier and healthier through innovation in health and medical fields.

Many of the diseases we face today emanate from lifestyle changes and have become social issues. Metabolic syndrome and diabetes are conspicuous examples, yet in the field of ophthalmology, data show a drastic global increase in myopia resulting from minimal outdoor play among children. As myopia presents the risk of eyesight loss, even the World Health Organization (WHO) is sounding the alarm on this major social issue.

Dry eye, which I have researched for over 30 years, is on the rise due to the overuse of our eyes in this “visual information society.” With ubiquitous office computer work and accelerated smartphone usage across generations, dry eye is also a social issue.

As a university startup, Tsubota Lab is dedicated to presenting and implementing solutions for myopia, dry eye and presbyopia based on solid research and science. “Creating Shared Value,” the CSV management style advocated by Professor Michael Porter of Harvard Business School, urges corporations to contribute to society and solve social issues as part of their core business. We at Tsubota Lab share that strong desire to be a company poised to solve social issues.

Science holds the power to resolve social issues. I see proof of this in the cutting-edge research by our Department of Ophthalmology at Keio University School of Medicine, and I believe it is our mission to transform intellectual property obtained from our research into innovations sustaining society. This is echoed by the 2007 revision to the School Education Law, which added “the promotion of innovation” to universities’ original mandates of education and research. Keio University’s start-up support is also in full operation based on funding from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) in its efforts to promote open innovation. May I take this opportunity to express my gratitude for the opportunity this has provided.

In the second issue of our annual report, we focus on “Light and Health,” the science underpinning myopia prevention, featuring a round-table discussion befitting university ventures. Light does more than enable our vision; its stimulation empowers our health and wellbeing. I hope this report “illuminates” the groundbreaking activities undertaken by all of us at Tsubota Lab as we collaborate to forge a healthier, happier future.

Light and Health

「光と健康」

Guest Speaker ゲスト



リチャード ラング 教授

シンシナティ・チルドレンズ・ホスピタル・メディカルセンター
ビジュアル・システムズ・グループ ディレクター
時間生物学センター ディレクター

Richard A. Lang, PhD

Director, Visual Systems Group
Director, Center for Chronobiology
Division of Pediatric Ophthalmology &
Division of Developmental Biology
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center

Guest Speaker ゲスト



リヘイ ツアイ 教授

マサチューセッツ工科大学 脳認知学部 教授
ピカワー学習・記憶研究所 ディレクター

Li-Huei Tsai, PhD

Professor and Director
Picower Institute for Learning
and Memory
Department of Brain and
Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of
Technology

Moderator 進行役



坪田 一男

坪田ラボ 代表取締役
慶應義塾大学医学部
眼科学教室 教授

Kazuo Tsubota, MD, PhD,
MBA

CEO, Tsubota Laboratory, Inc.
Professor in Department of
Ophthalmology
Keio University School of
Medicine

今、「光と健康」が注目されています。この地球上に生命が誕生してから、植物も動物も光を利用して命を育んできました。ブルーライトが体内時計に深く関わっていることは良く知られるようになってきましたが、私たちが着目し研究を進めている『バイオレットライト』も、さまざまな働きがあることがわかってきています。目には『非視覚的光受容体』という視覚情報とは異なる信号をつかさどる器官があり、見えない光の重要性が注目されています。

今号では、この領域のトップを走るリチャードラング教授とリヘイ ツアイ教授をお招きして、光と健康をテーマにディスカッションをしました。私たちが取り組むバイオレットライト研究の未来と可能性を感じていただければと思います。

The topic of “Light and Health” is currently garnering interest. Once life emerged on our planet, vegetation and animals both began to use light to develop and flourish. We have understood that blue light profoundly impacts our biological clock and are now learning that violet light—Tsubota Lab’s research focus—similarly has myriad functions. The eye has cells known as non-visual photoreceptors which govern signals other than visual information, highlighting the importance of non-visual light.

For the current issue, we invited Professors Richard Lang and Li-Huei Tsai, two leaders in this field, for a round-table discussion on “light and health.” We hope this will further your interest in the impact of various light functions on mental and physical health and the potential and future of violet light research.

坪田一男 (KT) : 本日は、今注目されている「光と健康」についてディスカッションしたいと思いますが、この分野で大変著名なお二方をお迎えでき非常に光栄です。

近年、健康における光の重要性が注目されています。これまででは、私たち眼科医は、光を視覚の情報源として扱ってきました。つまり、モノを見るためです。しかし昨今、光は視覚のみならず、刺激として健康に影響を与えていることがわかってきました。また、多くの研究報告から、屋外で過ごす時間が人間にとって、特に子供の健康に有益であることもわかってきました。

たとえば我々の研究テーマでもある「近視」では、外で過ごす時間の少ない子供は近視の発症リスクが高くなります。また、大人では、屋外で過ごす時間を持つことにより、認知障害、うつ病やその他の脳障害の発症が軽減されることが報告されています。ではまず初めに、お二人から自己紹介をしていただきましょう。リヘイツァイ教授からお願いします。

リヘイツァイ 教授 (LT) : 私の研究は、アルツハイマー病のメカニズムと原因に特化しています。この病気に対し、私たちは学際的アプローチをとっており、分子細胞学的アプローチに加え、システム神経科学的アプローチをも含みます。そして最近、感覚刺激が脳に大きな効果をもたらすことが、一連の研究結果で明らかになりました。

KT: ありがとうございます。リチャード ラング教授、お願いします。

リチャード ラング教授 (RL) : 私の研究分野は、発生遺伝学と発生生物学を広く専門としています。直近では、発達と生理機能への光反応経路の関わりを研究しています。

KT: ありがとうございます。ここで私が読者の皆さんに光受容体について少しお話をしたいと思います。

地球は 46 億年前に誕生しました。生命は 37 億年前に誕生し、生命体が光を利用するようになったのは 25 億年前です。その当時、生命体は光をエネルギー源として利用すると同時にシグナルとして利用していました。驚くことに、5 億年前まで生命体には目は存在していませんでした。ということは、20 億年もの間、生物は目を持つことなく光を利用していたのです。

人間は、9つの「光受容体」を持っていることがわかっています。光受容体とは、光をキャッチして信号に変換する

Kazuo Tsubota (KT): Thank you very much for attending this Tsubota Lab Round-Table Discussion regarding the purpose of light for brain health and health in general. It is my great honor to have two distinguished attendants today.

Let me start with an introduction about how light is important for health. As eye doctors, we have been working with light as an information source of vision. Recently we have learned that light is not only for vision, but very important for health. Also, accumulated data shows spending time outdoors is beneficial for the health of humans, especially kids.

As for myopia, when kids don't spend time outdoors, they develop myopia. Accumulating data also indicate that when adults spend time outdoors, they can reduce cognitive dysfunctions, depression, and other brain disorders. Being outdoors is good for physical and mental health. First, may I ask both of you to introduce yourselves. May I invite Prof. Li-Huei Tsai first?

Li-Huei Tsai (LT): My research focuses on the mechanisms and etiology of Alzheimer's disease. We use multidisciplinary approaches to understand the disease, including molecular cellular approaches as well as a systems neuroscience approach. And we recently made a series of findings demonstrating that sensory stimulation can greatly benefit the brain.

KT: Thank you! Now let me invite Prof. Richard Lang to introduce himself.

Richard A. Lang (RL): I am broadly trained in developmental genetics and developmental biology. Most recently we have become interested in how light response pathways regulates development and physiology.

KT: Thank you! Now let me go over the story regarding photoreceptors.

The earth was born 4.6 billion years ago. Life was born 3.7 billion years ago, and life started to use light 2.5 billion years ago. At that time, life used light as an energy source, and also as a signal. Amazingly, the eye itself was born only half a billion years ago. So for 2 billion years, creatures were using light without the eye.

光と生物の 関係

The Relationship
Between
Light and Life

地球誕生
46 億年前

Earth was born
4.6B years ago

生命誕生
37 億年前

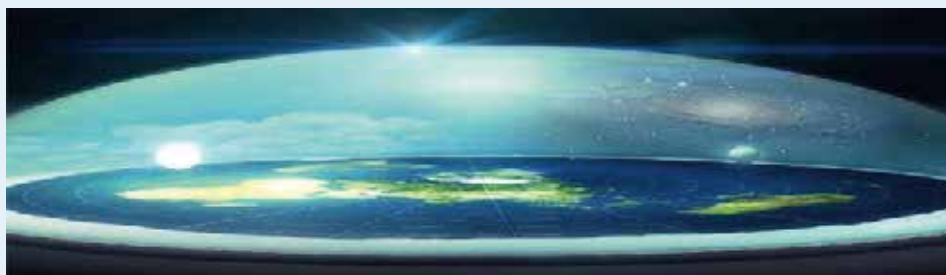
Life was born
3.7B years ago

光を使い栄養にする
光をセンサーにする
25 億年前

Light was used to nourish
Light was used as a sensor
2.5B years ago

目ができる
5 億年前

Eyes emerged
500M years ago



細胞や組織のことです。9つのうち、視覚系の光受容体が4つ、非視覚系光受容体が5つ(5ページ下図参照)です。最も重要と考えられているのが、ブルーライトに反応して概日リズムをコントロールする非視覚系のオプシン、OPN4と呼ばれる光受容体です。

私たちの研究では、非視覚系光受容体のOPN5が近視の進行に重要な働きをすることがわかってきました。バイオレットライトがOPN5を刺激し、何らかの形で近視を予防するのです。

では、ラング教授に、これら非視覚系光受容体の重要性について説明していただきましょう。

RL: 私たちはマウスを用いた研究で、オプシン(OPN)4と5の光反応経路がどのようにマウスの目の血管の発達に関わっているかをみていきました。そして、オプシン4が、血管新生において主要なメディエーター(シグナルを伝達する物質)となる血管内皮細胞増殖因子(VEGFA, Vascular Endothelial Growth Factor A)をコントロールすることや、オプシン5がドーパミンを介して機能することを確認しました。ドーパミンは、血管新生を阻害する神経伝達物質ですので、血管の発生の過程で機能することは理にかなっています。生後のマウスのオプシン5にバイオレットライトが刺激を与えているという研究結果が得られましたが、この時期のマウスの発育は、早産児の発育と同時期です。ですから、これらのオプシン経路を超低出生体重児の大きな問題である「未熟児網膜症(ROP)」と呼ばれる血管疾患の治療に利用することができるのではないかと考えています。

我々は、特定の光の波長を用いて血管の発達プロセスをコントロールできる可能性を示唆するデータがありますから、それをもとに、(オプシン4に対する)ブルーライト、そして(オプシン5に対する)バイオレットライトを選択的に用いた未熟児網膜症の治療の可能性を検討しています。さらに現在、坪田教授が率いるチームと、オプシン5の機能と近視の発症の抑制について共同研究を行っています。

また、別の側面からの研究結果もあります。哺乳類での、眼以外のオプシンの働きがいろいろとわかってきました。最近では、白色脂肪細胞が直接光に反応して、その結果、脂肪分解経路が強化されることを発見して報告しました。言うまでもなく、私たちの身体は、脂肪分解経路により遊離脂肪酸を生成しエネルギーを作り出しています。

まもなく発表される私たちの研究結果では、バイオレットライトが視床下部の視索前野にある神経細胞のオプシン5を刺激することも報告しています。この刺激は、熱の発生を調節します。簡単に言いますと、2つの異なるオプシンが、それぞれ異なる光の波長に反応し、エネルギーの調節において反対の働きをするということです。当然ながら、これはエネルギー恒常性におけるこれまでの私たちの考え方を変えることになります。

これらの研究データにより、私たちはこの光の刺激を用いて小児期の治療が可能になるのではないかと大きな期待を抱きました。早産児は、未熟児網膜症に加え、発育と代謝に大きな問題を抱えています。ですから、私の同僚の小児科医の間では、そうした子供の代謝疾患の治療とともに未熟児網膜症の治療への可能性に対して大きな関心が寄せられています。

Humans have 9 photoreceptors: 4 visual photoreceptors (OPN2 and OPN1 - blue, green and red) and 5 non-visual photoreceptors (OPN3, RLH, OPN5, OPN4 and RGR). The most important one is OPN4, which receives blue light and controls circadian rhythm.

Recently our research group has found that non-visual photoreceptor OPN5 is important in myopia development. Violet light stimulates OPN5 and somehow leads to myopia prevention.

Now I would like to ask Richard to explain the importance of these non-visual photoreceptors.

RL: The work we did initially looked at the question of how opsins 4 and 5 light response pathways regulate vascular development in the mouse eye. We showed that opsin 4 regulates VEGFA, a major mediator of angiogenesis, and that the opsin 5 pathway functions through dopamine. Dopamine is a neuromodulator with anti-vascular activity and so it made sense that it might function in a vascular development pathway. We have shown that there is violet light stimulation of opsin 5 after birth in the mouse. This period of mouse development is equivalent to the period of development for pre-term infants. Because of this, we are thinking that we might be able to use these opsin pathways as a way of treating a vascular disease, called “retinopathy of prematurity (ROP),” a big problem for severely premature children.

We have data that suggests you can use particular photon wavelengths to regulate vascular developmental processes. So we are thinking about the possibility of using differential delivery of blue (for opsin 4) and violet (for opsin 5) photons as a way to treat ROP. We are also currently working with Kazuo and his group on the link between the opsin 5 function and the refractive development pathway that is responsible for suppressing myopia.

We also have of a whole other set of findings on the atypical opsins. It is becoming clearer that even in mammals, there are a lot of opsin functions outside the eye. We recently published findings showing that white adipocytes are directly light responsive, in a way that results in enhancement of the lipolysis pathway. Of course, the lipolysis pathway is how we generate free fatty acids for energy generation.

In findings now accepted for publication, we have also shown that violet light can stimulate opsin 5 in a patch of neurons in the preoptic area of the hypothalamus. This stimulation regulates thermogenesis. In summary, there are two different opsins, that respond to different wavelengths of light and that have opposing activities in the regulation of energy homeostasis. Of course, this is going to change the way we think about energy homeostasis.

When my institution learned about all of this, they got quite excited about the possibility of treating childhood diseases using these pathways. Prematurely born children have major problems with their growth and metabolism pathways, in addition to ROP. So, my clinical colleagues

シンシナティ・チルドレンズ・ホスピタルでは現在、新しい救命救急棟を建設中ですが、新生児の集中治療室に新たな照明システムを導入しました。これは研究のツールとして設計された光のスペクトルを調整できる照明システムです。プロトタイプでいくつかのスペクトルを測定したところ、かなり高レベルのバイオレットライトとブルーライトが生成されていました。この最終的な目的は、多くの問題を抱えている早産児の治療に、光反応経路をうまく利用できるかどうかの検証です。そしてもう一つ、ダメージを及ぼす可能性のある深紫外線を排除したごく自然な太陽光と同様の光を作り出すことも求められます。

KT: 質問させてください。なぜ、非視覚系光受容体を通して目の発達に及ぼす光の影響に興味を持たれたのですか？

RL: 最初のひらめきはこの時でした。マウスは生まれた直後に硝子体血管が退縮し始めます。私たちは疑問に思ったのです。この極めて重要なシグナルは、単にこれが目であるからなのか。もしかすると、最初の光反応は、これから目が発達していかなければならないことを知らせるためにとてもよいシグナルといえるのではないかと。すべてはそこから雪だるま式に進んだのですよ！

KT: なるほど。ネイチャー・セル・バイオロジー誌に発表された OPN5 血管系についての論文の最終パラグラフにも、バイオレットライト OPN5 経路の近視コントロールに関連する可能性が書かれていますね。

RL: ええ、坪田教授の研究については知っていましたので、コメントしなくてはならないと思いました。

KT: ありがとうございます。次にツァイ教授の研究内容をご紹介いただけますか。

LT: はい。それでは脳内で起きる神経振動（脳波）、または「脳のリズム」ともいわれている非常に興味深い脳の活動についてお話ししたいと思います。これらは脳内で起きるさまざまな認知機能と情報処理に関係しています。私たちの非侵襲的な感覚刺激のアプローチは、特定の神経振動を誘発することに基づきます。

私たちは、マウスに一定の周波数で LED ライトを点滅させて刺激を与えることにより、神経振動の活性を誘発することに成功しました。LED ライトで囲んだケージにマウスを入れ、ガンマ周波数（20Hz～50Hz）で光を点滅させて、マウスの脳の神経活動の変化を調べました。その結果、40Hz の光の曝露により、マウスの視覚野で 40Hz の振動に

in pediatrics are interested in the possibility of treating children for ROP as well as metabolic deregulation.

Cincinnati Children's Hospital is now building a new Critical Care Building. We installed a new lighting system in the neo-natal intensive care unit rooms. This is a spectrally tunable research grade lighting system that was designed to be a research tool. We have measured some of the spectra in a prototype system; there are pretty high levels of violet photons and blue photons that the system produces. The goal here is to understand whether we can take advantage of these light response pathways to treat very premature infants that have all sorts of problems. One of the goals is to generate a very natural sunlight mimic, leaving out the deep UV, which might be damaging.

KT: Let me ask you, why did you originally show an interest in the light effect on eye development through non-visual photoreceptors?

RL: The original insight came from the timing; hyaloid vessels begin regression soon after birth in the mouse. We wondered if the crucial signal was simply because this was an eye. Maybe the first light responsiveness is a good way to signal that you have to complete development. Everything snowballed from there!

KT: I see. Also, in the last paragraph of your *Nature Cell Biology* paper of the OPN5 vasculature, you indicated that maybe the violet light OPN5 pathway is related to the control of myopia.

RL: Well, we knew about your work, so it seemed like we had to comment!

KT: Thank you. Next, Li-Huei, would you please introduce your work?

LT: Yes. I'll start with particularly interesting activity in the brain, known as neural oscillations, or "brain rhythms." They are very relevant to many kinds of cognitive functions and information processing in the brain. Our noninvasive sensory stimulation approach is really based on inducing a particular kind of neural oscillation.

We were able to induce brain oscillatory activity by exposing mice to LED light flicker at a given frequency. With a mouse in a cage surrounded by LED light, we

ヒトオプシンの分子系統樹 Molecular Phylogenetic Tree of Human Opsins



Modified from Peirson SN et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009.

著しい上昇を検出することができました。

さらに私たちは、アルツハイマー病モデルマウスを使用して同様の検証を行いました。このマウスは、アルツハイマー病の特徴である、アミロイド斑の構成要素であるアミロイド β ペプチドを大量に形成するように遺伝子改変されたマウスです。その結果、40Hzで点滅するLEDライトの光のわずか1時間の曝露により、特異的にアミロイド β ペプチド量が減少したのです。

同様に、タウタンパク質が凝縮した神経原線維変化（タウオパチー）においても検証し、タウオパチーのトランスジェニックマウスモデルへ毎日LEDライトの刺激を曝露することにより、有毒なタウ種の著しい減少につながることを確認できました。これは視覚野のみならず、体性感覚皮質や海馬、前頭葉前部皮質など脳の多くのさまざまな部分で起きるのです。さらに、光に誘発された振動活性は、脳の神経細胞を働かせるだけでなく、脳の先天的な免疫細胞として知られる小膠細胞など他種の細胞から強い反応を誘発することもわかりました。

そして最後に、脳内のガンマ振動が血管にも関与していることも確認しました。脳毛細血管の内腔が拡張し、 β アミロイドクリアランスを行うのです。私たちは、人間がこういった非侵襲的な刺激に大変よく対応し、40Hzガンマ周波数帯域において脳内で強い反応を示すことを証明できるのです。また、視覚野だけでなく、前頭前皮質を含む脳の他の部分にも係わっていることもわかりました。

KT: 光と健康の研究におけるお二人のリーダーシップにはとても感銘を受けます。

KT: 私たち坪田ラボでも光環境に注目しています。バイオレットライトが近視の発症に関わっていることを発見してから、バイオレットライトを発光する近視進行抑制メガネ型医療機器を開発しました。小学生への安全性を確認する治験も最終段階までできています。また、バイオレットライトの脳への影響にも興味を持っています。屋外で過ごす時間の少なさが関連すると指摘されているうつ病や軽度の認知障害、特に高齢者への影響についてです。ラング教授が患者さんのために、院内にさまざまな光を放つ部屋を準備していると聞いて驚きました。

RL: 部屋、ではないですよ。病院全体です！

KT: それはすごい。近視を予防するバイオレットライトが室内の照明に不足していますから、それは画期的です。ひとつ気になる点があります。私たちの計算では、そういった光を提供するには大量のエネルギーが必要です。ブルーライトはエネルギー効率がよいですが、バイオレットライトLEDはさほど効率が良くないはずです。

RL: そうですね。その点は課題でした。バイオレットライトが不十分だったために照明システムの設計段階で、やり直してもらう必要がありました。バイオレットのLEDライトを通してもっと大きなエネルギーを放つ方法を検討してほしいと依頼しました。

KT: バイオレットライトを発光するメガネでは、バイオレットライトから目までの距離はわずか1.5センチメートルです。ご存知のように、距離は光の強さにとって重要ですので、このデバイスは省エネであるという利点があります。

control the light to flicker at the gamma frequency and then perform in vivo electrophysiology in the mouse brain. We found that at 40Hz exposure, we can detect a huge elevation of the 40Hz oscillation power in the visual cortex of this mouse.

We went on to show what happens when we expose a mouse model of Alzheimer's disease. These animals were engineered to produce a large amount of beta amyloid peptides, known to be the building block of amyloid plaques, a signature pathology in Alzheimer's disease. We found that with just one hour of exposure with the LED light, the 40Hz light flicker specifically reduced the amount of beta amyloid peptides.

Similarly, in neurofibrillary tangle tau, we found that the transgenic mouse model of tauopathy with chronic exposure to daily LED light stimulation also led to a profound reduction in the toxic tau species. This happens in many different parts of the brain, not just the visual cortex, but also the somatosensory cortex, the hippocampus, and the prefrontal cortex.

We also found that light induced oscillatory activity not only engages neurons in the brain, but also induces a very robust response from other types of cells, such as microglia, known to be the brain's innate immune cells.

Finally, we found that the gamma oscillations in the brain also engage the blood vessels. The lumen in brain capillaries become enlarged and perform the function of beta amyloid clearance. We can show that humans respond to this kind of non-invasive stimulation very well, showing a very robust response in the brain at the 40Hz gamma frequency band. We also found that not just the visual cortex, but the other parts of the brain, including the prefrontal cortex are engaged.

KT: Thank you both so much. I am very fascinated by both of you as leaders in this light-health issue.

KT: Now I'd like to explain our approach. Since we have discovered that violet light is controlling myopia development, we are interested in light for health. We have established a startup company, Tsubota Laboratory, from Keio University, and we developed a violet light-emitting eyeglass frame as a device for controlling myopia. The clinical trial, which includes elementary school children to show safety, is nearly complete. Also, we are interested in the effect of violet light on the brain. I want to discuss depression or mild cognitive impairment or those types of brain disorders that might be related to the lack of spending time outdoors, especially for older people. So light is important, and our startup company is paying attention to environmental light. I am surprised that Richard is now making rooms for patients providing various lights!

RL: It's not just a room, it is an entire hospital!

KT: Amazing. This is a great breakthrough, since the lack of violet light in indoor lighting is one cause of myopia. One point though. From our calculation, when you use the room, you need a lot of energy. Blue LED is energy efficient,

KT: 光が健康問題にとってとても重要であるというお二人のお話を聞いて、大変勇気づけられました。必ず社会に貢献できると確信しています。ここで、波長と健康について幅広くお話ししましょう。ツァイ教授、自然環境の中に 40Hz の振動があると昨年お話をされていましたが、本当ですか？

LT: 地磁気では多くの異なる波長の周波数を出していますが、その中でもガンマ周波数は私たちの環境に存在する振動の 1 つだと考えられています。それが光または機械的な振動であるかはわかりませんが、ガンマ周波数には確実に感覚刺激があると考えています。

RL: 当然ながら、私たちが使用している通常の照明システムは、60Hz の電力系統から発振されています。この 60Hz が弊害をもたらす可能性はありますか？

LT: それを証明するエビデンスはありません。非侵襲的な刺激では、いかに神経振動を効率的に誘発するかにおいて、波長の形もとても重要だと考えています。照明や音は、私たちが実験のために設計した形よりも多くの異なる形で存在するのです。

RL: 目を除核したマウスにその非侵襲的な刺激を与えることは試されているのでしょうか。現在研究を進めているオプシン 5 視床下部の光合成において、光生物学の同僚に強く求められたことは、脳深部の光受容体について論じているのであれば、目を除核されたマウスも検証するべきということでした。実際にそうしましたら、案の定、目に依存していない反応結果が得られました。ツァイ教授も検証してみる価値があるかもしれません。

KT: 将来的に研究を進められる分野は、まだまだたくさんありますね。ラング教授、ブルーライトまたはバイオレットライトが、視床下部から脳へ直接刺激することが可能であると言われていましたが、目を介してではなく、ですか？

but violet light LED is not so advanced.

RL: Yes, that was actually a design issue. When we were designing the lighting system, we had to send the engineers back to the drawing board at one point, because we didn't have enough violet. We asked them to find a way to put more energy through the violet LEDs, and they managed to fix the problem.

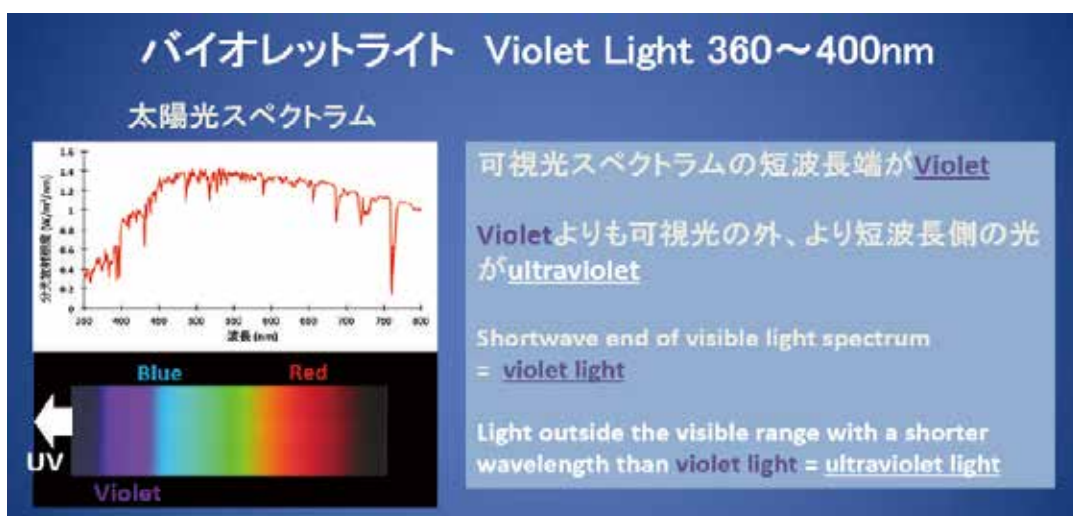
KT: As I mentioned, we are developing an eyeglass frame that provides violet light. The distance from the violet light and the eye is only 1.5 centimeters. And, as you know, distance matters for light intensity. So, this device has an advantage of saving energy.

KT: I am very encouraged by both of your reports indicating that light is very important for health issues, and I believe that we can continue to help society. Let's discuss broadly about light and health. Li-Huei, you mentioned last year that there are 40Hz oscillations in the natural environment. Is that correct?

LT: The earth's magnetic field can generate a lot of different wave frequencies, but gamma frequency is one of the oscillations that supposedly exist in our environment. Whether it comes as a light or a mechanical vibration, we don't know. But I think there is definitely sensory stimulation at the gamma frequency.

RL: Obviously, our normal lighting systems run on electrical systems that oscillate at 60Hz. Is there a possibility that 60Hz is detrimental?

LT: We don't really have evidence for that. In our non-invasive stimulation, we think that the shape of the wave also matters a lot, in terms of how it efficiently induces brain oscillations. Lighting or sounds come in many more different shapes than what we engineered for our study.



バイオレットライトは太陽光に含まれる紫色の光で波長は 360nm から 400nm の可視光である。窓ガラスは紫外線カットをしており、LED 電球も蛍光灯もこの波長の光を発しないために屋内には存在せず、現在バイオレットライトを浴びるためには屋外で時間を過ごす必要がある。

Violet light is a visible light contained in sunlight and has a wavelength of 360nm to 400nm. Violet light does not exist in the indoor environment, as it is normally blocked from entering windows along with ultraviolet light, and as light of this wavelength is not emitted by either LED or fluorescent lights. Currently, one's primary option for absorbing Violet light is to spend time outdoors.

RL: はい、直接に、です。そこまで深く浸透することが可能です。

LT: そこまで深く浸透できるのは近赤外線だけかと思っていました。

RL: いえ、慎重に測定を行いました、マウスの視床下部に OPN5 を刺激する十分なバイオレットフォトンが存在します。これらの反応は、人間の発達経路に関係するのではないかと捉えています。生後間もない新生児の頭蓋骨はまだ閉じていないので、その状況下では十分な光の刺激があるのかもしれません。

LT: または妊娠中に、お腹の中の胎児が光を感じることができそうですね。

RL: そのとおりです。ツァイ教授は、出生季節に依存した多くの神経系疾患リスクがあることを示したデータをご覧になったことはありますか？

LT: もちろんです。人々の認知状態を長年に渡って研究した成果が 2018 年にラッシュ大学メディカルセンターから発表されました。通常、認識スコアが春と夏は高く、冬になると低くなることがわかったようですね。

RL: その研究結果は、急性刺激によるものかもしれませんね。出生季節に依存した疾患リスクが発達経路を示唆する研究内容でしたので大変興味を持ちました。

KT: ディスカッションも終わりに近づいてきましたが、お二人に将来についてお話していただきたいと思います。今後 10 年、20 年先を見据えて、人間がいかに光とともに生きていくか、また健康に取り入れていくか、それぞれのお考えをお聞かせください。

RL: まず初めに、光が私たちにどのような生理学的影響を与えるか、解明されていない面がまだたくさんあります。現在私は照明会社と連携し、導入した照明システムを一般の人々にも提供することが可能か、検討しています。医療施設向けに設計されたこのような照明システムを、費用を抑えた形で一般向けへの展開が可能であれば、人々の健康に大きな影響を与えることができるのではないかと考えています。もし家庭や職場で適切な技術を取り入れることができれば、基本的にはみんなが概日リズムを持つことができるのです。でもそこで満足せずに一歩先まで進め、自然のスペクトルを作り出す照明システムを目指さなければならないと思います。その場合、その照明システムにしばらく

RL: I wonder whether you have ever tried any of your non-invasive stimulation in mice that have been enucleated? With the opsin 5 hypothalamic photosynthesis that we are working on now, my colleagues in photobiology demanded that we do enucleation control mice as well, because we were arguing for a deep brain photoreceptor. So we did, and sure enough we got a response that was not dependent on eyes. It might be interesting for you to try as well.

KT: There are a lot more areas that we can pursue in the future! You mentioned that blue or violet light can stimulate the hypothalamus directly to the brain, not through the eye?

RL: Yes, directly. It can penetrate that deep.

LT: I thought that only the near infrared light can penetrate so deep.

RL: No, we have measured very carefully and there are sufficient violet photons in the hypothalamus of a mouse to stimulate OPN5. The way I think about these responses is they might be developmental pathways in humans. When you look at a newborn baby, the skull hasn't closed so maybe in that setting, there is sufficient light stimulation.

LT: Or even during pregnancy, already the baby can sense the light.

RL: Exactly. Li-Huei, did you ever see the data suggesting that there is a season-of-birth dependent risk for a whole lot of neurological diseases?

LT: Of course, the research from Rush Univ. Medical Center in Chicago was published in 2018 looking at people's cognitive state through the years. They found people generally showed higher cognitive scores in the spring and summer, and lower cognitive scores in the winter.

RL: So that might be a consequence of an acute stimulation. We were very interested in the season-of-birth dependent disease risks because it suggested a developmental pathway.

KT: As we come to the end of our discussion, I'd like both of you to comment on the future. Please explain your ideas looking forward 10 or 20 years, how humans will live with light, and how we will use it for our health.

RL: First of all, we still have a tremendous amount to learn about how light response pathways influence our physiolo-



く 40Hz を発してもらわないといけません。先は明るいです。ね。駄洒落になってしまいました。

KT: ありがとうございます。教授が言われる健康のための光と 40Hz は期待できそうですね。とても興味深いです。ツァイ教授はいかがでしょう。

LT: ご存知かもしれませんが、私は夢想家です。先日も、同じグループの神経科医と話していたのですが、神経学の未来には光刺激や感覚刺激が関連してくると。神経疾患や精神疾患の承認薬は、どれもあまり理想的だとは言えません。将来、良性かつ非侵襲的な刺激を用いた治療がなされたいと思います。病院ごとに異なる光が整備され、バイオレットライトやホワイトライト、またそれぞれの疾患の兆候によってさまざまな周波数で放出することができるようになるかも知れないのです。また、医療施設に限らず誰しもが住まいの一部屋を「光」専用の部屋として、精神的健康面の維持やその他の疾患治療にも対処できるようになります。将来健康のためのソリューションとして施すことが、実際には未病の段階での予防措置となるのかもしれないですね。

KT: 私も夢想家です！予防医学の話がされましたが、まさに、病気が重症化する前に予防することはよいことですし幸せなことでもあり、まさに光はその可能性をもたらしてくれます。今後もお二人の専門分野で、素晴らしい研究を続けていただきたいと思います。私も病気の予防に注力したいと考えていますが、まずは近視の予防から、そしてその他の脳障害へと全力を注いでいきたいと思います。

本日は貴重なお話をありがとうございました。将来ぜひコラボレーションしましょう！

Bibliography 文献

- Adaikkan C, ..., Tsai LH. Gamma Entrainment Binds Higher-Order Brain Regions and Offers Neuroprotection. *Neuron*. 2019 Jun 5;102(5):929-943.
- Buzsáki G, et al. The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012 May 18;13(6):407-20.
- Iaccarino HF, ..., Tsai LH. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*. 2016 Dec 7;540(7632):230-235.
- Lim ASP, ..., Bennett DA, De Jager PL. Seasonal plasticity of cognition and related biological measures in adults with and without Alzheimer disease: Analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2018 Sep 4;15(9):e1002647.
- Martorell AJ, ..., Tsai LH. Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition. *Cell*. 2019 Apr 4;177(2):256-271.e22.
- Nayak G, ..., J, Lang RA. Adaptive Thermogenesis in Mice Is Enhanced by Opsin 3-Dependent Adipocyte Light Sensing. *Cell Rep*. 2020 Jan 21;30(3):672-686.e8.
- Nguyen MT, ..., N, Lang RA. An opsin 5-dopamine pathway mediates light-dependent vascular development in the eye. *Nat Cell Biol*. 2019 Apr;21(4):420-429.
- Rao S, ..., Lang RA. A direct and melanopsin-dependent fetal light response regulates mouse eye development. *Nature*. 2013 Feb 14;494(7436):243-6.
- Zhang KX, ..., Lang RA. Violet-light suppression of thermogenesis by opsin 5 hypothalamic neurons. *Nature*, 2020: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2683-0>.

gies. I am actually working with a lighting company and we are thinking about the possibility of taking these lighting systems out into the general population. If you can translate what we have been doing with a lighting system, which is really designed for a health care facility, into something that is inexpensive enough to be used generally, then maybe you can have a big impact on everybody's general health. If you have the right technology in your house or office, you can give yourself a circadian cycle, basically. But I think we need to go a few steps further with a lighting system that produces a natural spectrum. And maybe we need to make sure that thing lets off 40Hz some of the time! So, I think the future for this is really interesting and very bright, if you will excuse the pun!

KT: Thank you very much! You mention light for health and 40Hz that might be useful. Very interesting. So how about you, Li-Huei?

LT: You know, I am a dreamer. I remember the other day I talked to a neurologist working in my group. I said that the future of neurology is only going to involve light stimulation or sensory stimulation. If you look at most of the drugs approved for neurology or psychiatric diseases, none of them are really ideal. I think the future will involve the most benign, non-invasive stimulation, and you can imagine hospitals equipped with different kinds of light: violet light, white light, and different frequency exposures, maybe for different disease indications. Also, everybody should probably designate a room in their own residence for light to take care of personal mental health and other diseases. So perhaps a healthy future is taking this kind of approach to turn solutions into preventive measures before a disease really kicks in.

KT: I am a dreamer too! And also you mention the importance of preventive medicine. Definitely, it is much better and happier to prevent the disease before it becomes too serious, and light provides the possibility of doing so. I hope you will continue the excellent research in your field. I want to help prevent diseases starting with the prevention of myopia, and then other brain dysfunctions, too.

Thank you both again for today's discussion and please keep in touch. Let's have deeper collaborations in the future.



Preventing Myopia Progression: An R&D Status Report

近視進行予防研究：開発の現状

栗原 俊英

株式会社坪田ラボ 上席研究員 近視研究
慶應義塾大学医学部眼科学教室 専任講師

Toshihide Kurihara, MD, PhD

Senior Scientist, Myopia Basic Research,
Tsubota Laboratory, Inc.

Assistant Professor, Department of Ophthalmology,
Keio University School of Medicine



慶應義塾大学医学部 光生物学研究室での近視研究における研究成果をご報告いたします

Results of myopia research conducted by the Photobiology Laboratory, Keio University School of Medicine

私たちが行った研究調査では、40歳以上を対象とした地域検診における強度近視の有病率は5.0% (Mori K et al. *J Clin Med.* 2019a) である一方、中学生では11.3% (Yotsukura E et al. *JAMA Ophthalmol.* 2019) と2倍以上であることがわかり、若い世代で急速に近視人口が拡大していることがあらためて明らかとなっています。

今、なぜ近視研究が必要であるかという点、強度近視患者の一部に高度な視覚障害につながる病的近視を発症する可能性があるからです (Mimura R, Mori K et al. *J Clin Med.* 2019)。

近視発症・進行の根本的な機序がまだ不明である中で、私たちのエポックメイキングな研究成果として『バイオレットライト』の近視進行抑制効果が挙げられます。この一連の研究で、ヒヨコ実験動物モデルおよび学童近視、成人強度近視進行におけるバイオレットライトの影響が明らかとなり、その分子メカニズムとして転写因子 EGR1 の関与が示唆されました (Torii H et al. *EBioMedicine.* 2017, Torii H et al. *Sci Rep.* 2017)。

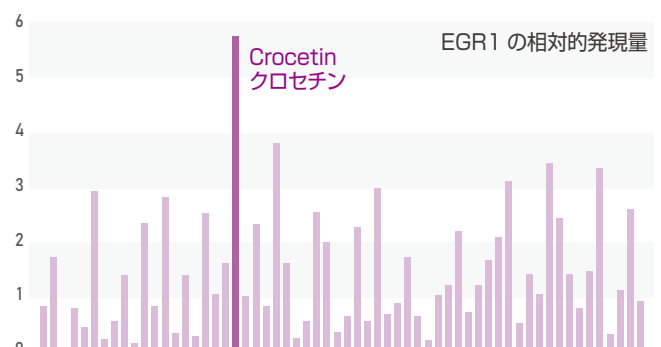


▲バイオレットライトを発光するメガネのプロトタイプ。現在、臨床試験を行っています。
Prototype of violet light-emitting eyeglass frames, now in clinical trial

As assistant professor in the Department of Ophthalmology at the Keio University School of Medicine, I am honored to serve concomitantly as the Myopia R&D Department senior scientist within Tsubota Lab. While our earlier research found that adults aged 40 and over have a 5.0% rate of high myopia diagnosed during regional health exams (Mori K et al. *J Clin Med.* 2019a), and we have now clarified that the myopia rate among middle school students is more than double that at 11.3% (Yotsukura E et al. *JAMA Ophthalmol.* 2019), indicating a rapid expansion of the myopic population within the younger generation.

Myopia research has become critical, as reports suggest that advanced visual impairment in some high myopia patients may relate to the onset of pathologic myopia (Mimura R, Mori K et al. *J Clin Med.* 2019).

While the mechanism of myopia onset and progression remains unknown, we can point to our epoch-making research findings on the suppressive effects of violet light (VL) on myopia progression. We have sequentially identified the effects of VL on myopic chick experimental animal models and school children, as well as on high myopia progression in adults, and have further indicated the role of transcription factor EGR1 as the molecular mechanism (Torii H et al. *EBioMedicine.* 2017, Torii H et al. *Sci Rep.* 2017).



▲ EGR1 遺伝子を活性化する食品成分を探した実験結果より
Experimental results for pinpointing food components that activate the EGR1 gene

近視モデルマウスの確立に成功 食品因子のクロセチンに近視進行抑制効果を発見

Successfully established myopia model mouse Discovered carotenoid crocetin effective as dietary supplement for suppressing myopia progression

これまで、多くの分子生物学実験で用いられるマウスは夜行性で比較的視力が弱く、他の動物モデルに比べ眼球が小さいため、実験的に近視誘導が困難でした。そこで我々は、独自に開発したマウス専用レンズフレームおよび高解像度全眼球 OCT（光干渉断層計）を用いて、強力で安定した近視モデルマウスの確立に成功しました（Jiang X et al. *Sci Rep.* 2018, Jiang X et al. *J Vis Exp.* 2019）。

そして、EGR1 を指標としてバイオレットライトと同様の効果が得られる食物由来因子の探索を行いました。この新たに開発した近視モデルマウスを用いた実験、および、小学生を対象にしたランダム化比較臨床試験から、カロテノイドの一種であるクロセチンに近視進行抑制効果があることを見出しました（Mori K et al. *Sci Rep.* 2019, Mori K et al. *J Clin Med.* 2019b, Mori K et al. *Nutrients.* 2020）。

2019 年度からは坪田ラボの共同研究として慶應義塾大学医学部リサーチパークプロジェクト公募に「近視予防法の確立とその治療標的となる分子機序の同定」が採用され、さらに研究が加速しています。特に、バイオレットライトが近視進行を抑制する根本的な機序の解明を、進化的、生物学的な必然性から検証しています。現在、近視研究の専従スタッフとして専任講師 2 名、特任講師 3 名、特任助教 2 名、博士課程大学院生 4 名が関わっており、基礎研究から臨床研究、疫学研究まで高度で革新的な研究成果を目指し邁進しています。今後のさらなる躍進を目指す私たちの活動にご期待ください。

Meanwhile, although mice are widely used in molecular biology as an experimental animal model, up until now it has been difficult to induce experimental myopia because mice are nocturnal, have relatively weak visual function, and present smaller eyeballs than those of other animal models. We therefore developed a mouse-dedicated lens frame and paired it with a high-resolution whole-eye OCT (optical coherence tomography) to create a robust and stable murine model of lens-induced myopia (Jiang X et al. *Sci Rep.* 2018, Jiang X et al. *J Vis Exp.* 2019).

Using EGR1 as an index, we investigated a dietary supplement which had a similar suppressive effect on myopia progression as VL. Then, we identified a carotenoid crocetin, showing a myopia suppressive effect in our newly-developed murine myopia model and proved the effect in schoolchildren in a randomized controlled trial (Mori K et al. *Sci Rep.* 2019, Mori K et al. *J Clin Med.* 2019b, Mori K et al. *Nutrients.* 2020).

Tsubota Lab's proposal for collaborative research on "Establishment of Myopia Prevention Method and Identification of the Molecular Mechanism for its Therapeutic Target" was selected as a Keio University School of Medicine Research Park project in FY 2019, further accelerating our research. In particular, we are currently investigating the basic mechanism of VL's suppressive effect on myopia progression as an inevitable evolutionary and biological phenomenon. At present, 2 Assistant Professors, 3 Project Assistant Professors, 2 Project Instructors, and 4 PhD students are pursuing dedicated myopia research in our facility, all vigorously working toward advanced and innovative results in basic, clinical, and epidemiological research. We hope that you will follow our determined progress with interest.



▲ 慶應義塾大学医学部眼科学教室 光生物学研究室（栗原研）

Laboratory of Photobiology, Department of Ophthalmology, Keio Univ. School of Medicine (Kurihara Lab)

Violet Light Has a Novel Role in Brain Function バイオレットライトの脳機能制御への新展開

早野 元嗣

株式会社坪田ラボ CSO
慶應義塾大学医学部眼科学教室 特任講師

Motoshi Hayano, PhD

Chief Science Officer, Tsubota Laboratory, Inc.
Project Assistant Professor, Department of Ophthalmology,
Keio University School of Medicine



坪田ラボでは、バイオレットライトが近視だけでなく、
鬱や認知症などを制御することが新たに分かってきました。
光を使った非侵襲的な新しい手法として脳機能制御に挑戦しています

Tsubota Laboratory has found that violet light has a novel function in regulating depression and dementia in addition to myopia. We are continuing to explore the potential of this light as a new non-invasive intervention in regulating brain function

株式会社坪田ラボは、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) における 2019 年度 研究開発型ベンチャー支援事業／シード期の研究開発型ベンチャーに対する事業化支援 (STS) に採択されました。この支援事業は、新規の研究内容ですが、健康医療へ大きく資する可能性のあるシーズに対して、ベンチャーキャピタルと一緒に事業化していくものです。

本案件は株式会社慶應イノベーション・イニシアティブのご支援を受け申請し、「視覚光刺激による脳波を介した鬱検出および治療機器の開発」として採択されています。

Tsubota Laboratory, Inc. was chosen to receive a subsidy under the FY2019 Innovation Commercialization Venture Support Project for Seed-stage Technology-based Startups (STS) sponsored by the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO). This project aims to provide venture capital for joint commercialization proposals from seed-stage research content showing potential for significant contribution to the healthcare industry.

As an STS, Tsubota Lab applied for support from Keio Innovation Initiative, Inc., and was accepted for its goal of “utilizing visual light stimulation as a medical device to intervene in brain wave function for the detection and treatment of depression.”

2019 年度「研究開発型ベンチャー支援事業／シード期の研究開発型ベンチャーに対する事業化支援」
第 2 回公募に係る交付決定先一覧

受理番号	申請者	助成事業の名称	認定 VC
19STS003	株式会社 Alivas	難治性便秘治療用新規医療機器の研究開発	株式会社日本医療機器開発機構
19STS007	株式会社坪田ラボ	視覚光刺激による脳波を介した鬱検出および治療機器の開発	株式会社慶應イノベーション・イニシアティブ
19STS010	コネクテッドロボティクス株式会社	食器洗浄ロボットシステム向け Sim-to-Real 系の構築	グローバル・ブレイン株式会社
19STS012	株式会社ナレッジバレット	高品質な再生医療用細胞を創出するシステムの開発	ANRI 株式会社
19STS013	株式会社 APSAM Imaging	位相幾何学的手法による細胞核クロマチンパターンの解析の研究	360ip JAPAN 株式会社
19STS017	株式会社 Splink	脳解析プラットフォーム SWAD 構築と認知症診断補助技術開発	株式会社ジャフコ

世界で増加する鬱病への 光を用いた治療の確立に向けて

Establishing a light-based treatment for depression,
a globally-increasing disease

世界保健機関（WHO）によれば、世界全体で鬱に苦しむ人々は 2015 年に 3 億人を超え、鬱は世界的に一般的な精神疾患になりつつあります。日本国内の調査によれば、約 15 人に 1 人がこれまでに鬱病を経験しており、COVID-19 感染症によるライフスタイルの変化から鬱病患者数が増加しているとの報告もあります。

一方で、鬱病を経験した方の 4 分の 3 は医療を受けておらず、また治療の主流である薬物治療を受けた場合でも、治療効果が出るまでに半年から 1 年の時間がかかる、吐き気などの副作用もあることなどが理由で、40%もの患者が治療を中断してしまうといった問題があります。

株式会社坪田ラボでは本プロジェクトを進めるにあたり、慶應義塾大学理工学部の満倉靖恵教授、医学部 精神・神経科学教室の三村將教授及び野田賀大特任講師、慶應義塾大学医学部眼科学教室との共同開発を進めています。現在までにバイオレットライトの照射によって脳波を含めた脳機能を制御し、鬱の治療に効果を持つことが示されています。バイオレットライトによって活性化する光受容体である OPN5 が眼の機能だけでなく、脳波誘導や脳機能にも重要だと考えられます。副作用がなく簡便に利用可能な医療機器は、薬に変わる新しい鬱治療として期待されます。鬱だけでなく認知機能の改善も研究成果が得られていることから、バイオレットライトという光環境を適切にコントロールすることで新しい脳機能制御及び疾患治療法の開発を目指し、様々な大学、企業との共同研究を活発に進めています。



▲ 人の脳波測定 EEG measurement in humans

The World Health Organization (WHO) estimates that over 300 million individuals suffered from depression in 2015, with the disease becoming an increasingly common form of mental illness worldwide. Surveys suggest that one in 15 individuals has experienced depression in Japan, while reports indicate that changing lifestyles brought on by the infectious disease COVID-19 are causing that number to increase.

Three-quarters of those who experience depression in Japan do not seek medical help; the remainder generally receive drug therapy, a time-consuming treatment requiring six months to a year for any therapeutic value. Drug therapy for depression also induces nausea and other side effects which cause some 40% of patients to suspend such treatment.

Tsubota Laboratory, Inc. is pursuing joint development of the abovementioned project along with Keio University partners: Professor Yasue Mitsukura from the Faculty of Science and Technology, Professor Masaru Mimura and Lecturer Yasuhiro Noda from the Department of Neuropsychiatry in the School of Medicine, and the Department of Ophthalmology. Research has shown that violet light helps regulate brain function (including brain waves) and is effective in treating depression. Violet light's activation of the OPN5 photoreceptor is believed to be important not only in eye function, but also in brain wave induction and brain function. As this medical device has no side effects and offers easy and convenient usage, it may represent an alternative to drug therapy in depression treatment. As research results have already shown violet light to be effective not only in treatment of depression, but also in the improvement of cognitive function, Tsubota Lab is collaborating with various universities and enterprises to develop new methods of controlling the violet light environment to regulate brain function and treat disease.



▲ 慶應義塾大学医学部眼科学教室 老化生物学的研究室（早野研）
Laboratory of Aging and Biology, Department of Ophthalmology, Keio Univ.
School of Medicine (Hayano Lab)

KeraVio: A Novel Treatment for Keratoconus Using Violet Light

円錐角膜に対するバイオレットライトによる新しい治療法「ケラバイオ」

小橋 英長

株式会社坪田ラボ 上席研究員
慶應義塾大学医学部眼科学教室 特任講師

Hidenaga Kobashi, MD, PhD

Senior Scientist, Tsubota Laboratory, Inc.
Project Assistant Professor, Department of Ophthalmology,
Keio University School of Medicine

視力の矯正が難しい円錐角膜という眼疾患に対して、低侵襲の治療の実現を目指しています
Establishing minimally intrusive treatments for keratoconus,
for which visual acuity is difficult to correct

円錐角膜は、思春期に発症する進行性に角膜が菲薄化・突出・不整化する疾患です（図1）。有病率は2000人に1人とされており、ハードコンタクトレンズで視力矯正を行いますが、重症化した場合は角膜移植に至ることがあります。角膜クロスリンキング（以下CXL）の登場によって、病期の進行を遅延できるようになりました。しかしCXLは手術時に角膜上皮剥離を行うために疼痛を伴い、まれに角膜感染症を生じることがあります。我々はこうした合併症を回避できて、更に低侵襲で安全に治療可能なバイオレットライト眼鏡型治療用機器 TLG-003を開発しました（図2）。

Keratoconus is a progressive disease appearing from puberty, characterized by thinning, bulging, and irregularity of the cornea (Figure 1). One in 2,000 individuals is said to suffer from this disease. Hard contact lenses may be prescribed for visual correction, but severe keratoconus may require corneal transplant. The introduction of corneal cross-linking (CXL) treatment has facilitated a delay in disease progression. However, pain may occur from epithelial abrasion during the CXL procedure, and in rare cases, an infection may ensue. We developed TLG-003, a violet light emitting eyeglass frame medical device which avoids such complications while offering safe and minimally-invasive treatment (Figure 2).



図1. 円錐角膜は角膜中央から下方にかけて急峻化・菲薄化する。
Figure 1. Keratoconus causes steepening and thinning from the center of the cornea downward.



図2. TLG-003の外観
Figure 2. TLG-003 external view

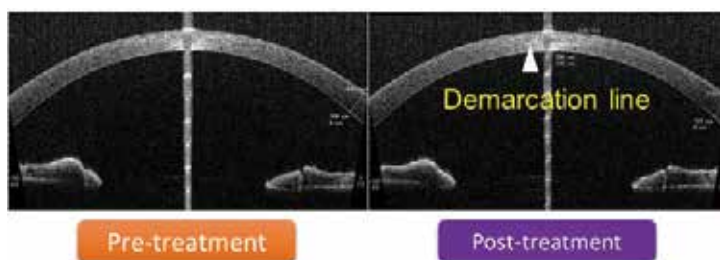


図3. ケラバイオ治療の効果
ケラバイオ治療は、デマルケーションラインという角膜コラーゲン線維が架橋している形態学的変化を認めます。

Figure 3. KeraVio Treatment Efficacy
KeraVio treatment facilitates the morphological change causing bonds between corneal collagen fibers, known as the demarcation line.

患者の負担が大きく軽減される在宅での治療「ケラバイオ」の可能性 The potential of KeraVio home treatments, offering patients greater freedom

TLG-003を使用した新しい治療法を「ケラバイオ」と定義しました。これまでに TLG-003 装用とリボフラビン点眼を組み合わせる探索的臨床研究を実施して、良好な有効性と安全性を確認しました (jRCTs032180217) (図3)。更に、ヒト角膜内に含まれている内因性リボフラビンに着目してリボフラビン点眼を一切使用しないで TLG-003 単独で治療する臨床研究を実施中です (jRCTs032190267)。ケラバイオは、手術ではないため在宅での治療が可能で患者様のご負担が少ない治療法です。特に CXL をするにはハードルが高い発症早期の小児円錐角膜をターゲットとした展開を考えております。現在、TLG-003 を医療機器として上市するために、治験やステークホルダーの整備を進めております。

We named this new treatment method using TLG-003 “KeraVio.” We conducted an exploratory clinical study utilizing KeraVio together with riboflavin eye drops and confirmed the efficacy and safety (jRCTs032180217) (Figure3) of this treatment. Moreover, we are currently conducting a clinical study utilizing only KeraVio without the riboflavin eye drops in order to focus on the endogenous riboflavin in the human cornea (jRCTs032190267). As KeraVio is not a surgical procedure, it is a treatment which can be sustained at home with less burden on the patient. As early-onset pediatric keratoconus cases are among the most challenging to treat with CXL, we are targeting development of KeraVio for such patients in particular. The groundwork is currently being laid—through clinical trials and stakeholder readiness—for the marketing of TLG-003 as a medical device.

バイオレットライト関連開発パイプライン Violet Light Product Development Pipeline

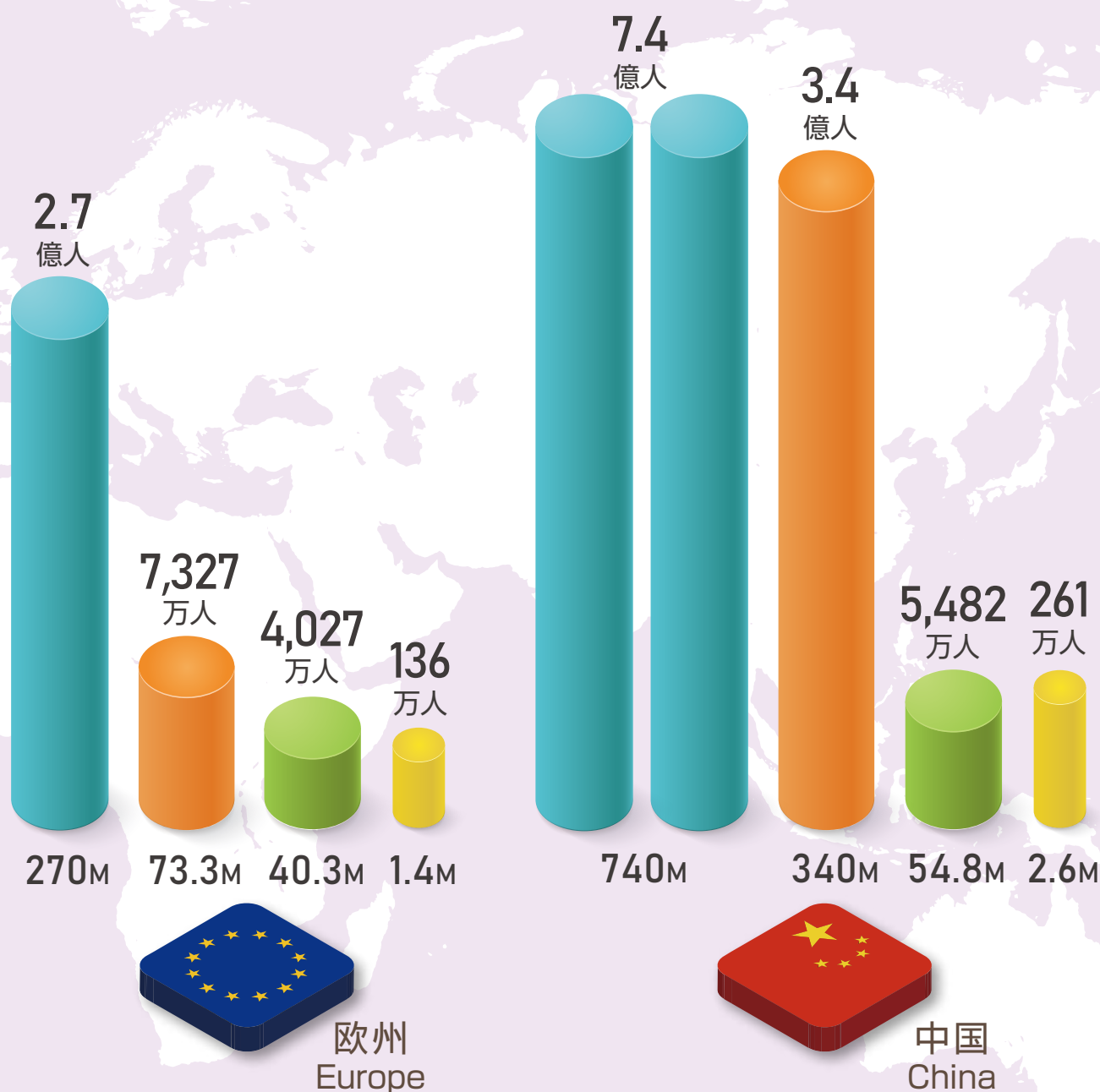
本誌でご報告した研究をもとに、眼鏡フレームをプラットフォームとして様々な製品を開発中です。
現在進行中の主なパイプラインを以下に示します。

We are developing products using an eyeglass frame as a platform based on our research.
The current pipeline is shown in the figure (below).

対象疾患 Target Disease	プロダクトコード Product Code	アイテム Item	基礎 Basic Research	前臨床 Preclinical	臨床研究 Clinical Research	治験 Clinical Trials	上市 Launch
		JINS Violet+					
近視 Myopia	TLG-001	Violet light-emitting eyeglass frame					
円錐角膜 Keratoconus	TLG-003	KeraVio					
うつ病等 Depression etc.	TLG-005-d	ごきげんメガネ Gokigen eyeglasses					

★
2023年度末
Late FY 2023

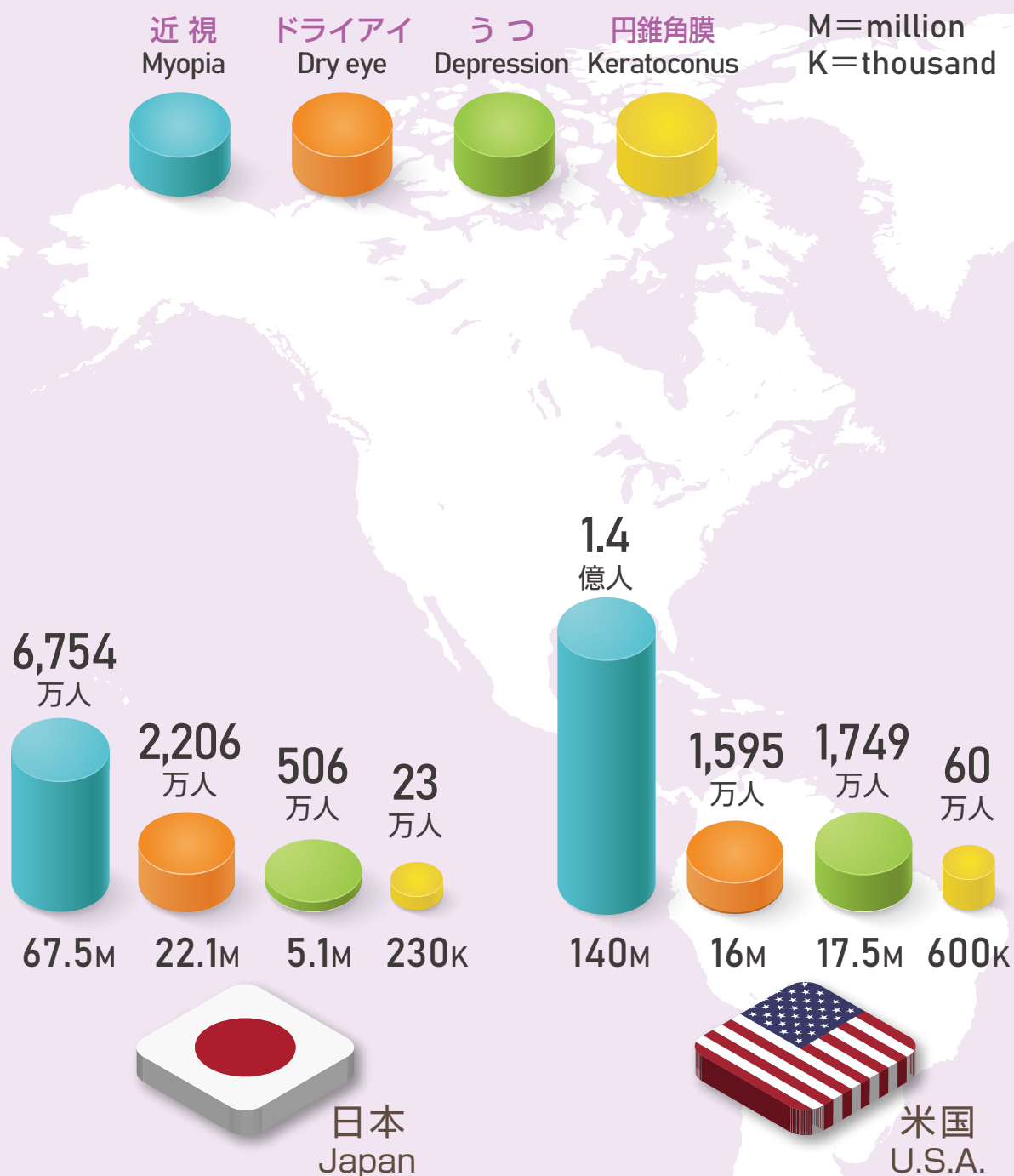
世界主要国における 対象疾患の推定患者数



出典
Sources

近視 Myopia / Brien A. Holden, et al, Ophthalmology 123 (5), May 2016.
 ドライアイ Dry eye / Fiona Stapleton, et al, The Ocular Surface 15 (2017) 334-365.
 うつ Depression / World Health Organization (WHO) (2017), "Depression and other Common Mental Disorders, Global Estimates"
 円錐角膜 Keratoconus / Avedro 社 IP 資料。米国における患者数 60 万人を基に他国・リージョンは人口比率で算出

Estimated number of patients living with targeted diseases around the world



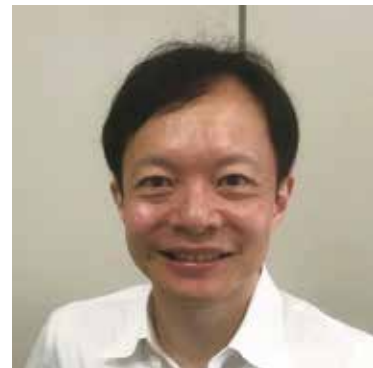


中村 雅也氏

慶應義塾大学 医学部長補佐（産学連携担当）
整形外科科学教室 教授

Masaya Nakamura, MD

Professor, Department of Orthopaedic Surgery
Associate Dean of Keio University School of Medicine
(Innovation)



米津 雅史氏

東京都戦略政策情報推進本部
特区推進担当部長

Masafumi Yonazu, Senior Director

Special Zone Promotion Division Office
for Strategic Policy and ICT Promotion
Tokyo Metropolitan Government

慶應医学部発ベンチャーを支援します

慶應義塾もアカデミアのミッションとしてのイノベーションの重要性を鑑み、イノベーション推進本部を設立し、大学としてイノベーションを支援していく方針です。医学部としても、これまで以上に産学連携、イノベーションを加速していきたいと考えています。是非、坪田ラボがその先陣をきって成功例となって頂きたいと思えます。さらなる飛躍を大いに期待しております。

Championing Keio University School of Medicine Ventures

Heeding the importance of innovation in academia's mission, our institution has established the Keio University Office for Open Innovation to bolster such university-based efforts. The School of Medicine is similarly accelerating innovative endeavors, including industry-academic collaborations. We look forward to following Tsubota Laboratory as a pioneering example of such success, and anticipate further great strides from this team.

東京から世界へ！ 慶應大学発ベンチャーを強力に応援します！

イノベーションの源泉は、「大学」にあり。代表である坪田教授のこうしたお言葉を実践し、世界の課題解決に邁進する坪田ラボ。

ベンチャーとしての機動力・突破力はもとより、タレント揃いのメンバーに期待大です。いま、東京では世界に誇れる、医療ヘルスケアのエコ・システムも育っています。その核としての大学を体現するアツいパッションで、よりよい未来を切り開いてください。私達も必要な取組をガンガン進めて参ります！

From Tokyo to the World! Robustly Supporting Keio University Ventures!

“The source of innovation lies in universities.” — Professor Kazuo Tsubota taking its CEO's words to heart, Tsubota Lab explores solutions to global health issues.

The Lab builds on its capacity as a venture to mobilize and create breakthroughs, bolstered by a cadre of talented researchers promising great achievements. Tsubota Lab is currently fostering a world-class healthcare ecosystem. We trust the university's fervent passion, energizing the core of this ecosystem, will trailblaze into the future. We are behind you 100%, supporting you in every way we can!



後藤 励氏

慶應義塾大学 経営管理研究科
慶應ビジネススクール 准教授
同大学医療経済・医療技術評価研究センター長

Rei Goto, MD, PhD

Associate Professor
Graduate School of Business Administration
Director, Center of Health Economics
and Health Technology Assessment Keio University

**KBS-EMBA 卒業生によるベンチャーを
応援します！**

患者やその家族は単に専門的な医療サービスを
うけるだけの受け身の消費者ではありません。
自分の生活の中で予防やセルフケアなどによって
自らの健康を作り出す積極的な生産者としての
役割も重要です。坪田ラボのみなさんが、従来の
医療サービスの枠にとらわれずに様々なイノベー
ションによって人々の健康を消費者と共に創って
いかれることを大いに期待しています。

Supporting Startups by KBS-EMBA Graduates!

Patients and their families are not just “passive
consumers” receiving professional medical services.
They play an important role as “active producers,”
creating their own health through prevention and
self-care within their own lifestyles. I very much
look forward to seeing Tsubota Lab create health
together with their customers by launching
innovative products unbound by the framework
of conventional healthcare.



エムレ トーカー氏

エンジェル投資家
ワシントン大学医学部 セントルイス校
慶應義塾大学医学部（グローバル）客員教授
米国アリゾナ大学 イノベーター インレジデンス

Emre Toker, MSEE

Angel Investor
Washington University in St. Louis School of Medicine
Guest Professor (Global), Keio Univ. School of Medicine
Innovator-in-Residence, The University of Arizona

**科学者 - 起業家としての理想像：我が友人にして同僚であ
る坪田一男教授**

私はこれまで、医療関連の3社を創出した起業家として、また初期シード投資家として、アントレプレナーシップの教育者として、25年に渡り、科学と起業を結び、ともに歩んできました。

科学と起業の交差点においては、情熱と献身、そして自己への厳しさと逆境に打ち勝つ力が不可欠です。私の友人であり同僚である、株式会社坪田ラボの代表坪田教授こそが、これらすべてを兼ね備えた人物そのものであると言えるでしょう。

私は確信しています。坪田教授が有する科学、臨床並びにビジネスに対する知識、人間の本質への理解、起業家精神、そして「ごきげん」の哲学、これらすべてが融合し、坪田ラボにもたらす結果が「成功」であるということをも！

An Ideal Model of the Scientist-Entrepreneur: My friend and colleague, Dr. Kazuo Tsubota

As a 3-exit medical device entrepreneur, early-stage seed investor and entrepreneurship educator for over 25 years, I have always been guided by the similarities between the scientific method and the entrepreneurial process.

No person better defines the passion, the commitment, the rigor and resilience required at the intersection of science and entrepreneurship, than my friend and colleague, Dr. Kazuo Tsubota, President and CEO of Tsubota Laboratory, Inc.

I have no doubt in my mind that with Dr. Tsubota's scientific, clinical and business knowledge, his understanding of human nature, his entrepreneurial mindset, coupled with his “gokigen” philosophy, all focused on the Tsubota Laboratory, the only possible outcome for Tsubota Laboratory is Success!

4S1

分子生物学
Molecular Biology

4S7

Type-A

つぼラボ近視研究室

Tsubota Laboratory's Myopia Research Unit

2019

坪田
10大ニ1 慶應リサーチパークに
坪田ラボの研究室始動Tsubota Laboratory establishes
presence in Keio Research Park

2019年4月に、坪田ラボとして慶應義塾大学信濃町キャンパス内総合医科学研究棟（リサーチパーク）4S7に初めて研究室を持つことになりました。

In April 2019, Tsubota Lab opened its first research unit in Room 4S7 of Keio University Research Park Building located on the Shinanomachi Campus.

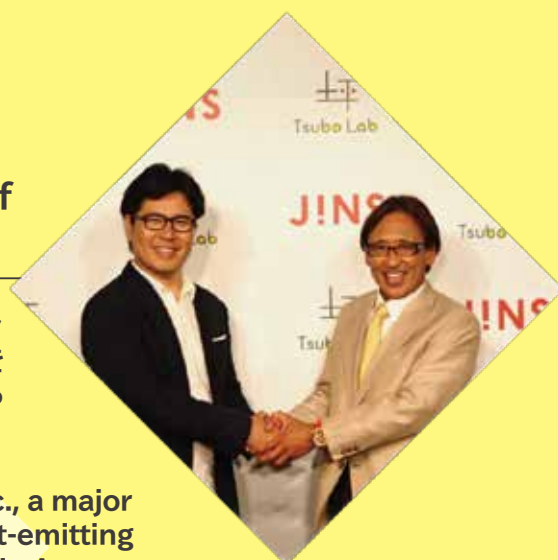
Tsubota
"Top 10" News

[APR 1, 2019 -

2 株式会社ジンズとメガネ型
医療機器共同開発契約締結Contract with JINS Inc. for joint development of
eyeglass frame medical device

2019年5月に国内メガネ大手のジンズ社と、バイオレットライトを照射するメガネ型医療機器の共同開発について契約を締結致しました。同年8月にはプレスリリースを行い、TVやインターネットで話題となりました。

In May 2019, we established a collaboration with JINS Inc., a major domestic eyewear firm, for joint development of violet light-emitting eyeglass frame medical devices. A press release was issued in August, followed by considerable TV and internet coverage.

3 慶應義塾大学信濃町キャンパス
内(2号棟5階)にオフィス移転Office relocation to Keio University's
Shinanomachi Campus

2019年6月に慶應病院と医学部がある信濃町キャンパス内2号棟5階へオフィスを移転をいたしました。

In June 2019, our office relocated to the Shinanomachi Campus (Bldg. 2, 5th floor), where Keio University's hospital and medical school are located.

年度 ラボ ユース

Lab
Items in FY2019

MAR 31, 2020]

4 目標管理システム OKR を導入 Implementation of Objectives & Key Results (OKR) management system

OKR とは Objectives and Key Results の略称で、1968 年にインテルで開発され、会社は大成功を収め、さらに 1999 年創業期のグーグルにも導入されました。

当社では OKR 管理専門の Resily というサービスを 2019 年 6 月より活用し、3 か月サイクルでフォーカス及びストレッチした目標を掲げ、週次で進捗を報告し合っています。

Intel developed Objectives & Key Results in 1968. After bringing Intel major success, OKR was introduced into Google as it emerged in 1999.

In June 2019, Tsubota Lab introduced the OKR management platform offered by Resily, Inc. to expand and focus goals on a 3-month cycle and report on weekly progress.

出典：「Measure What Matters」ジョン・ドーア著
Source: Measure What Matters by John Doerr



5 大型研究費（NEDO STS）9000 万円獲得 Awarded major NEDO STS grant (90 million yen)

NEDO の 2019 年度「研究開発型ベンチャー支援事業／シード期の研究開発型ベンチャーに対する事業化支援」に採択されました。認定 VC からの出資が条件であり、慶應の VC である慶應イノベーション・イニシアティブより出資も頂きました。

In FY2019, Tsubota Lab was selected as a grant recipient by the Innovation Commercialization Venture Support Project for Seed-stage Technology-based Startups (STS) sponsored by the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO). The NEDO grant requires prior subsidy from a certified source; Tsubota Lab received venture capital from Keio Innovation Initiative, Inc.



6 TLG-001メガネ型医療機器の探索的治験の組み入れ完了 Completion of enrollment for exploratory clinical trial of TLG-001 violet light-emitting eyeglass frame medical device

ジンス社と共同開発契約を締結しておりますメガネ型医療機器は現在治験を行っております。1 つ目の探索的治験について 2019 年春より被験者を集めて参りましたが、12 月に組み入れが完了致しました。

The eyeglass frame medical device jointly developed under contract with JINS Inc. is now in a clinical trial. Recruitment for an initial exploratory clinical trial began in the spring of 2019 and the enrollment was completed in December.



10 大ニュース 続き

2019 年度 坪田ラボ 10大ニュース

Tsubota Lab
"Top 10" News Items in FY2019

[APR 1, 2019 - MAR 31, 2020]

7 2019 年度に新規で査定された
特許は 8 件！
8 new patents granted !



8 2019 年度坪田ラボ関連の論文 34 本！
Tsubota Lab published 34 scientific
papers !

2019 年度の坪田ラボ関連の論文は、ドライアイ関連
21 本、近視関連 9 本、その他 4 本、合計 34 本の論
文を発表しました。※論文リストは 24 ページ参照

In 2019, Tsubota Lab was involved in the publi-
cation of 34 scientific papers in the following areas:

Dry eye-related: 21

Myopia-related: 9

Other: 4

*See list of papers on page 24

9 公的知財支援プログラムに多数採択され
ました！
Approved by multiple official intellectual
property support programs

1. 特許庁主催知財アクセラレーションプログラム (IPAS)
2. INPIT による知財情報分析
3. 中小機構による戦略的知財活用海外展開補助金
4. 東京都による外国特許出願費用助成金



1. Intellectual Property Acceleration Program (IPAS), sponsored by the Japan Patent Office
2. National Center for Industrial Property Information and Training (INPIT):
IP information analysis
3. Subsidy for Strategic Use of IP by SMEs in Overseas Expansion (SME Support Japan)
4. Tokyo Metropolitan Subsidy for Overseas Patent Applications (Tokyo Metropolitan Intellectual
Property Center)

10 テレワークが始まり新しい企業文化が根付く
Telework begins to take root as a new corporate culture

新型コロナウイルス感染防止策による緊急事態宣言発令前の 2020
年 3 月 29 日より、在宅勤務を開始しました。週次の OKR ミーティン
グも、Zoom での開催としました。

We began teleworking on March 29, 2020, ahead of the
Declaration of a State of Emergency issued by the Japanese
government as a COVID-19 preventive measure. Our
weekly OKR meetings are now conducted via Zoom.



マスメディア Mass Media (FY2019)

1. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/4/5.
2. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/5/7.
3. 坪田一男. 歩くこと、走ること. 朝日新聞出版 AERA. 2019/5/20.
4. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/6/14.
5. 坪田一男. 阿川佐和子のこの人に会いたい. 週刊文春 2019/6/20.
6. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/7/11.
7. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/8/8.
8. 坪田一男. 耳と目からのγ波の刺激でアルツハイマー原因物質が減る! 日経 Beyond Health. 2019/9/6.
9. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/9/13.
10. 坪田一男. 温かい家は寿命を延ばす. 文春ムック. 2019/10/8.
11. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/10/11.
12. 坪田一男. 私たちの目が危ない“近視クライシス”. NHK ニュース 7. 2019/11/2.
13. 坪田一男. 太陽光が近視を防ぐ. TBS あさチャン. 2019/11/2.
14. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/11/8.
15. 坪田一男. 中学生 95% が近視. 外遊びで進行を防ぐ. 日本テレビ News 24. 2019/11/15.
16. 坪田一男. 小中学生の 9 割が近視. 日本テレビ スッキリ. 2019/11/20.
17. 坪田一男. 子どもの近視予防とバイオレットライトの可能性. TOKYO MX NEWS. 2019/11/2.
18. 坪田一男. 小中学生 10 人に 1 人が失明危機! 「現代ダメージ・アイ」からの驚異の回復術. 女性セブン 2019/12/5.
19. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2019/12/13.
20. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2020/1/9.
21. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2020/2/14.
22. 坪田一男. 都内の中学生 9 割が近視!? 子ども視力低下の背景は 防止策は. 朝日新聞 EduA. 2020/2/14.
23. 坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2020/3/13.



特許出願件数 計 42 件 (うち 21 件が登録済み) (累計)
Patent Applications Submitted: 42 (21 of the above are registered)



近視 **12 件**

Myopia: 12

[Tsubota Lab - 10
Keio - 2]



老眼 **2 件**

Presbyopia: 2

[Tsubota Lab - 2]



ドライアイ **8 件**

Dry Eye: 8

[Tsubota Lab - 4
Keio - 4]

その他 **20 件**

Others: 20

[Tsubota Lab - 6
Keio - 14]

Publication List for Fiscal Year 2019

April 1, 2019 – March 31, 2020

1. 英文論文・著書・総説 Original Articles・Review Papers・Book Chapters

Myopia

1. Tanaka Y, Kurihara T, Hagiwara Y, Ikeda SI, Mori K, Jiang X, Torii H, Tsubota K. Ocular-Component-Specific miRNA Expression in a Murine Model of Lens-Induced Myopia. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 24;20(15). pii: E3629.
2. Mori K, Torii H, Fujimoto S, Jiang X, Ikeda SI, Yotsukura E, Koh S, Kurihara T, Nishida K, Tsubota K. The Effect of Dietary Supplementation of Crocetin for Myopia Control in Children: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 2019b Aug 7;8(8). pii: E1179.
3. Yotsukura E, Torii H, Inokuchi M, Tokumura M, Uchino M, Nakamura K, Hyodo M, Mori K, Jiang X, Ikeda SI, Kondo S, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Current Prevalence of Myopia and Association of Myopia With Environmental Factors Among Schoolchildren in Japan. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Aug 15;137(11):1233–9.
4. Mimura R, Mori K, Torii H, Nagai N, Suzuki M, Minami S, Ozawa Y, Kurihara T, Tsubota K. Ultra-Widefield Retinal Imaging for Analyzing the Association Between Types of Pathological Myopia and Posterior Staphyloma. *J Clin Med*. 2019 Sep 20;8(10). pii: E1505.
5. Miwa Y, Hoshino Y, Shoda C, Jiang X, Tsubota K, Kurihara T. Pharmacological HIF inhibition prevents retinal neovascularization with improved visual function in a murine oxygen-induced retinopathy model. *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:21–31.
6. Mori K, Kurihara T, Uchino M, Torii H, Kawashima M, Sasaki M, Ozawa Y, Yamagishi K, Iso H, Sawada N, Tsugane S, Yuki K, Tsubota K. High Myopia and Its Associated Factors in JPHC-NEXT Eye Study: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med*. 2019a Oct 25;8(11). pii: E1788.
7. Mori K, Kurihara T, Jiang X, Ikeda SI, Ishida A, Torii H, Tsubota K. Effects of Hyperoxia on the Refraction in Murine Neonatal and Adult Models. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 29;20(23). pii: E6014.
8. Mori K, Kurihara T, Jiang X, Ikeda SI, Yotsukura E, Torii H, Tsubota K. Estimation of the Minimum Effective Dose of Dietary Supplement Crocetin for Prevention of Myopia Progression in Mice. *Nutrients*. 2020 Jan 9;12(1). pii: E180.
9. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020 Jan 14;20(1):27. doi: 10.1186/s12886-019-1220-0. Review.

Keratoconus

10. Suzuki N, Yamaguchi T, Tomida D, Tsubota K, Shimazaki J. Impact of Corneal Higher-Order Aberrations on Visual Acuity After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Treating Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2019 Jul;45(4):238–245.
11. Kato N, Negishi K, Sakai C, Toda I, Ide T, Torii H, Tsubota K. Five-year Outcomes of Corneal Cross-Linking for Keratoconus: Comparison Between Conventional and Accelerated Procedures. *Cornea*. 2020 Jan;39(1):e1.
12. Kobashi H, Tsubota K. Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea*. 2020 Feb;39(2):172–180.

Dry Eye

13. Viet Vu CH, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Nishi A, German CA, Sakata K, Tanno K, Iso H, Yamagishi K, Yasuda N, Saito I, Kato T, Arima K, Tomita Y, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Tsugane S; JPHC-NEXT Study Group. Lack of social support and social trust as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study. *Ocul Surf*. 2019 Apr;17(2):278–284.
14. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Hori S, Hiratsuka Y, Uchino M, Tsubota K, Dana R, Murakami A. Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):766–768.
15. Shinzawa M, Dogru M, Miyasaka K, Kojima T, Tsubota K. The Application of Strip Meniscometry to the Evaluation of Tear Volume in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 May 1;60(6):2088–2091.
16. Shimizu E, Ogawa Y, Yazu H, Aketa N, Yang F, Yamane M, Sato Y, Kawakami Y, Tsubota K. "Smart Eye Camera": An innovative technique to evaluate tear film breakup time in a murine dry eye disease model. *PLoS One*. 2019 May 9;14(5):e0215130.
17. Yamanishi R, Uchino M, Kawashima M, Uchino Y, Yokoi N, Tsubota K. Characteristics of Individuals with Dry Eye Symptoms Without Clinical Diagnosis: Analysis of a Web-Based Survey. *J Clin Med*. 2019 May 21;8(5). pii: E721.
18. Uchino M, Yokoi N, Kawashima M, Yamanishi R, Uchino Y, Tsubota K. Treatment Trends in Dry Eye Disease and Factors Associated with Ophthalmic Follow-up Discontinuation in Japan. *J Clin Med*. 2019 Jul 28;8(8). pii: E1120.

19. Ogawa A, Ogawa Y, Mukai S, Shimizu E, Kuwana M, Kawakami Y, Tsubota K. Cluster of differentiation 30 expression in lacrimal gland and conjunctival tissues in patients with Sjögren's syndrome: Case series. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16390.
20. Simsek C, Dogru M, Shinzawa M, Den S, Kojima T, Iseda H, Suzuki M, Shibasaki Y, Yoshida N, Shimazaki J. The Efficacy of 2% Topical Rebamipide on Conjunctival Squamous Metaplasia and Goblet Cell Density in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019 Jul/Aug;35(6):350-358.
21. Simsek C, Kojima T, Nakamura S, Dogru M, Tsubota K. The Effects of Rebamipide 2% Ophthalmic Solution Application on Murine Subbasal Corneal Nerves After Environmental Dry Eye Stress. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 18;20(16):4031. Jin K, Imada T, Nakamura S, Izuta Y, Oonishi E, Shibuya M, Sakaguchi H, Tanabe H, Ito M, Katanosaka K, Tsubota K.
22. Corneal Sensory Experience via Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Accelerates the Maturation of Neonatal Tearing. *Am J Pathol*. 2019 Sep;189(9):1699-1710.
23. Kawashima M, Tsuno S, Matsumoto M, Tsubota K. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):714-721.
24. Ibrahim OMA, Yagi-Yaguchi Y, Noma H, Tsubota K, Shimazaki J, Yamaguchi T. Corneal higher-order aberrations in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):722-728.
25. Dogru M, Shinzawa M, Kojima T, Shimizu T, Tsubota K. Age-Related Conjunctival P2Y2 Receptor Alterations in the Cu, Zn-Superoxide Dismutase-1 (Sod1)-Knockout Dry Eye Model Mice. *Eye Contact Lens*. 2019 Nov;45(6):405-409.
26. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Hori S, Hiratsuka Y, Uchino M, Tsubota K, Dana R, Murakami A. Characteristics and Risk Factors Associated With Diagnosed and Undiagnosed Symptomatic Dry Eye Using a Smartphone Application. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Nov 27;138(1):58-68.
27. Tsubota K & Yokoi N. New Developments in Dry Eye Research. In Kathryn Colby & Reza Dana, editors. *Foundations of Corneal Disease*. Springer Nature Switzerland AG. 2019:225-239.
28. Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, Dogru M, Kojima T, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Tong L, Hu FR, Puangsrucharern V, Lim-Bon-Siong R, Yong TK, Liu Z, Shimazaki J; Members of The Asia Dry Eye Society. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens*. 2020 Jan;46 Suppl 1:S2-S13.
29. Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Tear Film Dynamics of Soft Contact Lens-Induced Dry Eye. *Curr Eye Res*. 2020 Jan 3:1-7.
30. Shimizu E, Aketa N, Yazu H, Uchino M, Kamoi M, Sato Y, Tsubota K, Ogawa Y. Corneal higher-order aberrations in eyes with chronic ocular graft-versus-host disease. *Ocul Surf*. 2020 Jan;18(1):98-107.
31. Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Saito I, Kato T, Abe Y, Arima K, Tanno K, Sakata K, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC-NEXT Study Group. Physical inactivity, prolonged sedentary behaviors, and use of visual display terminals as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study. *Ocul Surf*. 2020 Jan;18(1):56-63.
32. Kojima T, Dogru M, Kawashima M, Nakamura S, Tsubota K. Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res*. 2020 Jan 29:100842.
33. Ayaki M, Negishi K, Kawashima M, Uchino M, Kaido M, Tsubota K. Age Is a Determining Factor of Dry Eye-Related Signs and Symptoms. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 31;10(4):E193.

Brain

34. Yamanishi R, Uchino M, Kawashima M, Dogru M, Matsuguma S, Tsubota K. Analysis of the association between the severity of ocular and systemic pain. *Ocul Surf*. 2019 Jul;17(3):434-439.

2. 国際学会での発表 International Meetings

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting, Vancouver, CA, 28 April – 2 May 2019

Tsubota K. Causes and Consequences of Tear Film Break up.

The 17th International Myopia Conference, Tokyo, Japan, 12 – 15 September 2019

Tsubota K, Torii H, Jiang X, Mori K, Hagiwara Y, Tanaka Y, Kondo K, Ikeda S-I, Kurihara T. Violet Light Hypothesis for Prevention of Myopia.

3. 海外からの招待講演 International Symposia – Invited Speakers

International Ocular Surface Society (IOSS), Vancouver, CA, 27 April 2019

Tsubota K. Clinical Definition of Dry Eye Disease: A Proposal by an International Expert Panel.

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 30 April 2019

Tsubota K. Science of Tearing.

Asia Dry Eye Summit 2019, Kamakura, Japan, 8 November 2019

Tsubota K. Corneal TRPV1 Signal Accelerates Lacrimal Gland Maturation.

Tsubota Lab Business Model

坪田ラボのビジネスモデルについて

坪田ラボのビジネスモデル

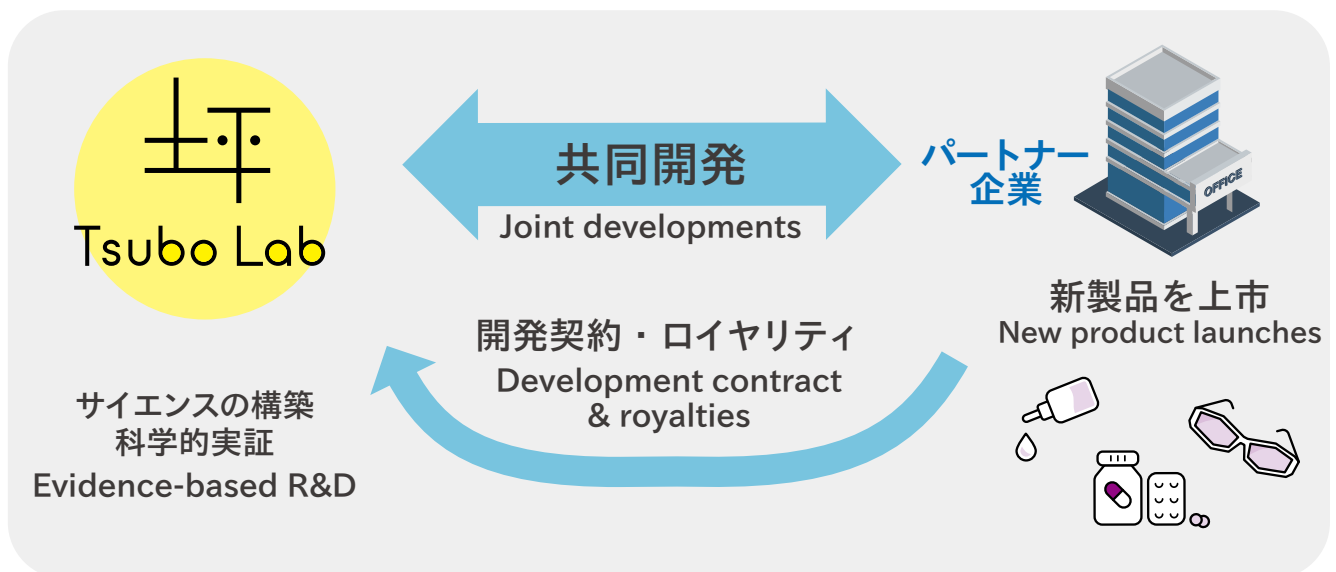
株式会社坪田ラボは、パートナー企業とともに、医療・健康分野における unmet needs に対して、医学研究と発明からその社会実装までを繋ぎ、社会に貢献することを使命としています。下図のように、パートナー企業とともにプロダクトを共同開発し、世界にいち早く画期的なソリューションを提供することをビジネスモデルとしています。人々の健康に貢献しながらパートナー企業とともにサステナブルな開発と成長を目指しています。

2015 年の設立当初から現在まで、30 社以上の企業とパートナー契約を結び、坪田ラボのアイデアや研究成果をもとに一部の製品はすでに市販され、高い評価を得ています。現在は国内のパートナーが主ですが、今後は世界にネットワークを広げ、パートナー企業とともに世界の健康課題に貢献してまいります。

Tsubota Lab Business Model

Tsubota Laboratory, Inc. collaborates with partner companies to fulfill our mission of identifying unmet needs in the medical and health-care fields, implementing medical science research and invention within the community as a contribution to society. As the diagram (below) illustrates, the Tsubota Lab business model focuses on joint development of products with partner firms for delivery of speedy and round-breaking global solutions. Our goal is to achieve sustainable development and growth with our partner companies as we contribute to individual health.

In the years since our establishment in 2015, we have entered into partnership agreements with over 30 enterprises, with many products based on Tsubota Lab's research results already introduced to the marketplace and receiving high acclaim. Although our collaboration has primarily been with domestic firms, our next step will take us onto the global stage with international partnerships allowing us to contribute solutions to global health issues.



Collaboration with the Venture Council from Keio University School of Medicine

慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会とともに

慶應義塾大学医学部発ベンチャーの 模範として

2015 年以降、慶應義塾大学医学部発スタートアップベンチャーが 13 社誕生し、慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会に登録されています（下表）。それぞれがユニークな知財とビジネスモデルで世界の健康・医療課題を解決すべく活発に歩みを進めています。

坪田ラボは、Heartseed 株式会社、株式会社ケイファーマとともに本協議会を立ち上げ、幹事会員企業として研究から経営まで、すべてにおいて模範となるべく切磋琢磨しています。最先端のサイエンスから導き出した発見を、人々の生活の中で役立つプロダクトとして届けることで、社会の健康問題を解決し、慶應発サイエンスの価値を世界に広めてまいります。

The Keio University School of Medicine Venture Model

Since 2015, the Keio University School of Medicine startup venture program has launched 13 firms which are registered with the Venture Council from Keio University School of Medicine (as listed below). Each utilizes its unique intellectual property and business model to advance global solutions to medical and health issues. Tsubota Lab inaugurated the Council in conjunction with Heartseed Inc. and K Pharma, Inc. and, as the managing company, exerts maximum effort to set an exemplary standard in every sphere from research through management. Our discoveries grounded in cutting-edge science become products sustaining individuals' lives, thereby generating solutions to health issues and sharing the value of Keio-based science with the world.

慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会会員企業一覧

（2020 年 3 月現在）

会員区分	社 名	事業領域	出身教室	設 立
幹事会員企業	(株)坪田ラボ	創薬・バイオ・医療機器 等	眼科学	2015 年 2 月
	Heartseed (株)	再生医療	循環器内科	2015 年 11 月
	(株)ケイファーマ	創薬・再生医療	生理学・整形外科	2016 年 11 月
一般会員企業	(株)セルージュン	再生医療	眼科学	2015 年 1 月
	(株) AdipoSeeds	再生医療	血液内科	2016 年 7 月
	(株) OUI	診療デバイス	眼科学	2016 年 7 月
	(株)レストアビジョン	再生医療・遺伝子治療	眼科学	2016 年 11 月
	Grace imaging Inc.	スポーツヘルスケア	整形外科	2018 年 7 月
	(株)イー・ライフ	睡眠	薬理学	2018 年 10 月
	Aqross Therapeutics Inc.	抗アクアポリン抗体	薬理学	2018 年 11 月
	(株) Luxonus	汎用撮影装置	解剖学	2018 年 12 月
	(株) MatriSurge	生体医療材料	外科	2019 年 1 月
	(株) Otolink	創薬・IoT ヘルスケア	耳鼻咽喉科	2019 年 5 月

Staff Introduction

社員・研究員紹介



代表取締役 坪田 一男
CEO Kazuo Tsubota



山田 進太郎
Shintaro Yamada
取締役 事業開発本部長
Director, and General Manager,
Business Development Division



近藤 眞一郎
Shinichiro Kondo
取締役 研究開発本部長
Director; Chief Technology Officer;
and Manager, Research &
Development Division



小泉 信一
Shinichi Koizumi
社外取締役
External Director



吉川 勝
Masaru Yoshikawa
常勤監査役（社外）
Full-time External Auditor



堤 康之
Yasuyuki Tsutsumi
社外監査役
External Auditor



村田 真一
Shinichi Murata
社外監査役
External Auditor



清水 貴也
Takaya Shimizu
執行役員 管理本部長 人事総務部長
Operating Officer; General Manager,
Administration Div.; and Manager,
Human Resources & General Affairs Dept.



今野 遼
Ryo Konno
第一事業開発部長
Manager, Business
Development Department I



石渡 正人
Masato Ishiwata
第二事業開発部長
Manager, Business
Development Department II

アドバイザー Advisors

久保田 恵里
Eri Kubota

渡邊 敏文
Toshifumi Watanabe

許斐 健二
Kenji Konomi



方波見 若菜
Wakana Katabami
臨床開発部長
Manager, Clinical
Development Department



久保田 武
Takeshi Kubota
財務経理部長
Manager, Finance &
Accounting Department



大島 キャサリン
Catherine Oshima
エグゼクティブアシスタント
事業開発本部
Executive Assistant, Business
Development Division



佐藤 智子
Tomoko Sato
アドミニストレイティブ アシスタント
人事総務部
Administrative Assistant,
Human Resources &
General Affairs Department

慶應義塾大学との
クロスアポイントメントによる
研究員
Cross-Appointed Researchers
from Keio University



早野 元詞
Motoshi Hayano
CSO 脳機能制御 / 老視
Chief Science Officer,
Brain Function Control &
Presbyopia Research



小橋 英長
Hidenaga Kobashi
上席研究員
円錐角膜 / ドライアイ臨床
Senior Scientist, Keratoconus
& Dry Eye Research



栗原 俊英
Toshihide Kurihara
上席研究員 近視基礎
Senior Scientist,
Myopia Basic Research



川島 素子
Motoko Kawashima
ドライアイ臨床 / 産業保健
Dry Eye Clinical Research &
Occupational Health
Professional



鳥居 秀成
Hidemasa Torii
近視臨床
Myopia Clinical Research



海道 美奈子
Minako Kaido
ドライアイ臨床
Dry Eye Clinical Research



森 紀和子
Kiwako Mori
近視臨床
Myopia Clinical Research



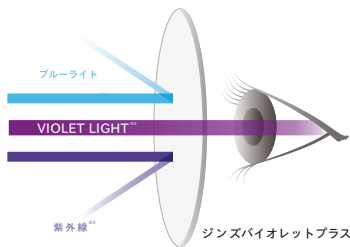
満倉 靖恵
Yasue Mitsukura
脳波研究
Electroencephalogram
Research



野田 賀大
Yoshihiro Noda
脳波 / メンタルヘルス / ニューロモデュレーション
Electroencephalogram, Mental Health &
Neuromodulation Research

坪田ラボとパートナー企業の 共同研究から生まれたプロダクト

Collaboration with JINS Inc. 株式会社ジンズ



JINSバイオレットプラス

目の健康に必要なことがわかってきた光バイオレットライトを取り込める、革新的なレンズです。

JINS VIOLET+

VIOLET+ are revolutionary lenses developed to transmit violet light which is necessary for healthy eyesight.



TLG-001

バイオレットライトを発光するメガネを開発中。坪田ラボとして初めての医療機器です。※現在治験中

TLG-001

Violet light-emitting eyeglass frame now under development. The first medical device produced by Tsubota Lab.

*Currently in clinical trial.



JINSモイスター

現代人を悩ませる目の乾燥ドライアイ。目が乾くのであれば、瞳のそばに水があればいい。そんな発想から生まれた保湿メガネです。

JINS Moisture

One method of dry eye relief is ensuring the presence of water near the eyes. This understanding led to development of these moisturizing eyeglasses with small compartments for moisture retention built into the frames.

Collaboration with Kowa Company, Ltd. 興和株式会社



コーワAS-28

実用視力計は、通常の視力検査に1分間の時間的要素を加えることで、日常生活での見え方により近い視力を測定できます。

Kowa AS-28

This functional visual acuity measurement system offers time-based measurement of changes in visual acuity over a one-minute span, allowing assessment of visual function during daily activities.

Collaboration with Echo Electricity Company, Ltd. エコー電気株式会社



SM Tube (ストリップメニスコメトリチューブ)

涙液貯留量評価。涙液メニスカスの貯留量を5秒で簡便・迅速かつ低侵襲的に、特別な装置を必要とすることなく、1本で両目を定量評価します。

SM Tube (strip meniscus tube)

The SM Tube evaluates tear retention. Within 5 seconds, a quick, easy, and minimally-invasive quantification of lower tear meniscus volume of both eyes without need for elaborate equipment.

Products Born from Research

Collaboration with Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.

ロート製薬株式会社



ロートクリアビジョン ジュニアEX

クリアで元気な毎日に。クロセチン7.5mgを配合し、お子さまの飲みやすさを考えた、小さなソフトカプセルのサプリメントです。

ROHTO Clear Vision Junior EX

This small, soft capsule is designed for usage even with children. Its 7.5mg of crocetin delivers a clear, refreshing feeling each day.



ロートクリアビジョンジュニア

食べやすいブルーベリー味のドーナツ型チュアブル。クロセチン、ルテイン、ビルベリーを配合。勉強や読書に集中した後のおやつにも。

ROHTO Clear Vision Junior

A blueberry-flavored, chewable supplement in the shape of a mini donut, containing crocetin, lutein, and bilberry. A great snack after intense studying or reading.



ロートクリアビジョンゼリー

ブルーベリーピューレ、ラズベリーピューレにクロセチンをぎゅっと詰め込んだおいしい一口サイズのゼリーです。

ROHTO Clear Vision Jelly

This single-service gelatin snack contains ample amounts of crocetin, deliciously flavored with blueberry and raspberry purees.

Collaboration with Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.

わかもと製薬株式会社



オプティエイドDE

涙の健康を考えて開発しました。ラクトフェリン、EPA、DHA、乳酸菌を配合したサプリメントです。

Optiade DE

A supplement containing lactoferrin, EPA, DHA, and lactic acid bacteria.

Collaboration with Kyodo Milk Industry Co., Ltd.

協同乳業株式会社



ミルクde水素

牛乳に3つの成分（ガラクトオリゴ糖・マルチトール・グルコマンナン）を配合。腸内細菌の働きにより、おなかの中で生理活性を有する水素を産生し、生体に供給する乳飲料です。

Milk de Hydrogen

A beverage composed of cows' milk with galactooligosaccharide, maltitol, and glucomannan, which are capable of inducing production of hydrogen gas known as a bioactive gas in the human intestinal tract.

History 沿革

2012

5 月 坪田ラボの前身となる株式会社ドライアイ KT 設立

Establishment of Dry Eye KT, Inc. in May

2015

2 月 株式会社ドライアイ KT が株式会社近視研究所、株式会社老眼研究所を吸収合併し、株式会社坪田ラボと商号変更

Dry Eye KT, Inc. merged with Myopia Research Institute, Inc. and Presbyopia Research Institute, Inc. to become Tsubota Laboratory, Inc. in February

2017

バイオレットライトが眼軸長の延伸を抑制する可能性を示唆する「バイオレットライト仮説」を発表

Publication of the “Violet Light Theory” in which violet light suppresses axial length elongation

Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. EBioMedicine. 2017; 15: 210-219

坪田一男が株式会社坪田ラボの代表取締役役に就任、慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会を発足し、幹事会員企業に

Dr. Kazuo Tsubota was appointed CEO of Tsubota Laboratory, Inc. and became a member of the Venture Council in Keio University School of Medicine

4 月 坪田ラボとして慶應義塾大学信濃町キャンパス内総合医科学研究棟（リサーチパーク）4S7 に研究室を開設

In April 2019, Tsubota Lab opened its first research unit in Building 4S7 of Keio University Research Park located on the Shinanomachi Campus

2019

5 月 国内メガネ製造販売大手のジンズ社と、バイオレットライトを照射するメガネ型医療機器 TLG-001 の共同開発について契約を締結

In May 2019, we established a collaboration with JINS Inc., a major domestic eyewear firm, for joint development of violet light-emitting eyeglass frame medical devices TLG-001

6 月 慶應義塾大学信濃町キャンパス内 2 号棟 5 階へオフィスを移転

In June 2019, our office relocated to the Shinanomachi Campus (Bldg. 2, 5th floor), where Keio University's hospital and medical school are located

TLG-001 治験を開始

TLG-001 clinical trial was launched

2020

6 月 オフィスを信濃町キャンパス内から信濃町駅前のビルに移転

Our office was relocated to the building in front of Shinanomachi station from the Shinanomachi Campus in June



2020年6月 應義塾大学病院2号棟5階のオフィスにて

At our office in Shinanomachi Campus (Bldg. 2, 5th floor at Keio University Hospital) in June 2020

編集後記

Postscript

巻頭の代表挨拶にもありますように、当社は「イノベーションで、世界をごきげんに、健康にする」を使命としています。新型コロナウイルスの世界的な大流行（パンデミック）に伴い、世界はごきげんに暮らせない日々が続いていますが、サイエンスに基づいた様々なソリューションを提供することで、皆さまのごきげんに貢献できる企業でありたいとスタッフ一同日々邁進しております。

今号のトピックとして、『光と健康』をテーマに、リチャード ラング教授と、リヘイ ツァイ教授をお招きして、非視覚的光受容体の重要性やバイオレットライトの可能性をお話頂きました。光は生命維持に欠かせないものですが、光は食事と同じで、それを摂取する質・量、タイミングが重要であり、今後さらに様々な疾患の治療に応用できるのではないかと確信しました。

社内では目標管理システムとしてOKRを導入し、チーム内での情報共有と目標達成への具体的なストレッチを行うことで効率的な成長を目指しております。当社の事業をご支援頂いておりますステークホルダーの皆様からも共感が得られますように、一層の連携をはかってまいります。

最後になりましたが、この場をお借りして、本報告書発行にあたって多大なご理解とご協力を頂いた関係者の皆様に感謝申し上げます。

株式会社 坪田ラボ 年次報告書 2020
編集長 小橋 英長

In his 2020 Annual Report Greetings, our CEO reaffirmed the mission of Tsubota Laboratory — that “through innovation in health and medical fields, we will make the world happier and healthier.” Although the current pandemic is frustrating global citizens’ ability to achieve that happiness, the Tsubota Lab staff works daily toward that goal through science-based solutions.

This edition features a round-table discussion on “Health and Light” with invited Professors Richard Lang and Li-Huei Tsai, who examine the importance of non-visible light receptors and the potential of violet light along with Kazuo Tsubota. Light is essential to sustain life, yet—as with food—the quality, quantity, and timing of its intake is important. In their discussion, Professors Lang, Tsai, and Tsubota point out that light will increasingly be utilized in the treatment of various illnesses.

Tsubota Lab implements OKR as an objective management system, encouraging team members to share information and facilitating concrete achievements as we work toward efficient growth. We also strive for seamless collaboration with the many stakeholders in appreciation of their continual support of our business activities.

Finally, I would like to take this opportunity to thank all those who helped make this year’s Annual Report a reality. We are deeply appreciative of your cooperation and contributions.

Hidenaga Kobashi, Editor-in-Chief
Annual Report 2020
Tsubota Laboratory, Inc.



株式会社坪田ラボ
Tsubota Laboratory, Inc.

電話 03-6384-2866

FAX 03-6384-2877

TEL +81-3-6384-2866

FAX +81-3-6384-2877

<https://tsubota-lab.com/>



〒160-0016 東京都新宿区信濃町34番地 トーシン信濃町駅前ビル 304
304 Toshin Shinanomachi-ekimae Bldg., 34 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0016 Japan