

Tsubo Lab

Annual Report 2021

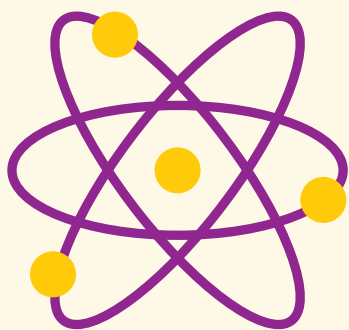
Tsubota Laboratory, Inc.

April 1, 2020 - December 31, 2021

株式会社坪田ラボ 年次報告書 2021 第3号



VI
LET



VISIONary INNOVATION

2021
Vol.3

Annual Report 2021, Vol. 3 Tsubota Laboratory, Inc.

April 1, 2020—December 31, 2021

株式会社 坪田ラボ 年次報告書 第3号

CONTENTS

■ CEO Greeting ご挨拶 Kazuo Tsubota 坪田一男	1
■ Topic	
Entrepreneurial Anti-Aging Research and Business Development -- 「起業家としてのアンチエイジング研究と関連ビジネスの展開」	2
David A. Sinclair & Kazuo Tsubota	
■ Research Reports 研究報告	
1 Preventing Myopia Progression 近視進行予防研究	10
2 Violet Light Enables Non-invasive Brain Function Modulation バイオレットライトによる非侵襲的脳機能制御	12
3 New Developments in Dry Eye Research ドライアイ研究、開発の現状	14
4 Science of Ocular Biomechanics 硬さのサイエンス	16
■ Special Reports 特別企画	
1 研究員報告	18
2 研究員報告	19
3 臨床開発報告	20
■ Estimated number of patients living with targeted diseases around the world 世界主要国における対象疾患の推定患者数	22
■ Messages for Tsubota Lab 坪田ラボへのメッセージ	24
■ Tsubota Lab “Top 10” News Items 坪田ラボ 10 大ニュース	26
■ Achievements 業績	28
■ Mass Media マスメディア	32
■ Tsubota Lab Patents 坪田ラボ特許件数	33
■ Tsubota Lab Business Model 坪田ラボのビジネスモデルについて	34
■ Working with the Association of Startups 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	35
■ Products launched from joint research 坪田ラボとパートナー企業の共同研究により上市されたプロダクト	36
■ Financial Data 財務資料	37
■ Executive Officers 役員一覧	38
■ Tsubota Lab Scientific Lectures 坪田ラボ サイエнтиフィックレクチャー	39
■ History 沿革	40
■ Postscript 編集後記	41

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.



CEO 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“ビジョナリーイノベーションで未来をごきげんにする！”をパーパスに近視、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発ベンチャーです。

平成 19 年に学校教育法が改正され、大学の責務としてイノベーションが加わりました。従来大学は研究と教育を行うところと規定されていましたが、この改定により大学も産業創生に関わる義務があることが明記されたのです。これを受けて慶應義塾大学医学部でも 2015 年よりさまざまなスタートアップベンチャーが始まり、株式会社坪田ラボは眼科領域の産業創成を目指して設立されました。

人類はもともと遠視でしたが産業革命後都市が形成され、室内で過ごす時間が増えました。COVID-19 よりずっと前から人類は STAYHOME のライフスタイルに向かっていたのです。もともと狩猟採取民族であった我々は遠くが見える遠視でしたが、過去 150 年の間に徐々に近視の割合が増えて、なんと日本をはじめアジア地域では学生の近視率が 90% に達するという異常事態になっています。この理由として屋外活動時間の低下がもっとも考えられています。

なぜ屋外で活動しないと近視になってしまうのか？ 屋外にあるバイオレットライトが非視覚系光受容体である OPN5 を刺激して目の血流を上げることで近視を予防していたことを見つけ、昨年は慶應義塾大学医学部眼科学教室とともに *Proceedings of the National Academy of Science* に論文を発表することができました。この原理に基づきバイオレットライトを供給するメガネ型の医療機器の治験を行っており、将来は世界の近視問題をバイオレットライトから解決したいと考えています。さらに OPN5 の血流増大は中枢神経系への影響にも関与することを見出し、現在うつや認知症をも対象に事業領域を拡大しています。

近視ばかりでなく、ドライアイはライフスタイル病のひとつであり、老眼は超高齢化社会では避けて通れない病態です。これら激増する眼科疾患、脳疾患の課題を解決すべく坪田ラボは挑戦を続けていき、大学発ベンチャーの模範になりたいと考えています。

Tsubota Laboratory, Inc. is a Keio University venture committed to advancing creation of a *gokigen** future through visionary innovation, with development of innovative solutions for myopia, dry eye, and presbyopia as its purpose.

**gokigen* is a Japanese term indicating happiness and a positive outlook

Japan's Basic Act on Education was amended in 2007 to include innovation at the university level. The revision added industrial creation to universities' obligatory functions of education and research. In response, Keio University School of Medicine began establishing start-up ventures in 2015, including Tsubota Laboratory, which was formed for industrial creation in the field of ophthalmology.

Although once farsighted, humans adopted an indoor lifestyle which flourished with the urbanization accompanying the Industrial Revolution. This “stay-home” lifestyle greatly preceded the advent of COVID-19. No longer requiring the farsighted capabilities of hunters and gatherers, we have become increasingly near-sighted over the past 150 years. In fact, we now find ourselves in the unusual situation of dealing with a 90% myopia rate in students of Japan and other Asian regions. The most evident reason for this is the decrease in outdoor activity time.

Why do we become myopic if we sacrifice outdoor activity time? In 2021, we co-authored a *Proceedings of the National Academy of Science* (PNAS) paper with the Keio University School of Medicine Ophthalmology Department in which we reported that the violet light found outdoors stimulates non-visual system photoreceptor OPN5, which in turn elevates blood flow in the eye, protecting against myopia. We built on this principle to develop an eyeglass-type medical device which supplies therapeutic violet light, with the expectation that violet light can help resolve the global myopia challenge. We are also broadening our business focus to therapy in areas such as depression and dementia, based on the finding that the increased blood flow stimulated by OPN5 impacts the central nervous system.

Myopia is not our only challenge; dry eye ranks among the lifestyle diseases, and presbyopia is inevitable in a super-aging society. Tsubota Laboratory hopes to serve as a model for university ventures as we continue seeking solutions to eye and brain diseases which are dramatically on the rise.



起業家としてのアンチエイジング研究と 関連ビジネスの展開

Entrepreneurial Anti-Aging Research and Business Development

David A. Sinclair

教授



デイビッド シンクレア教授

ハーバード医科大学遺伝学部門 教授
ハーバード医科大学ポールグレンセンター
老化生物学 共同ディレクター

David A. Sinclair, PhD, AO
Professor, Genetics Department, Blavatnik
Institute, Harvard Medical School,
Co-Director, Paul F. Glenn Center for Biology
of Aging Research, Boston, MA, USA

坪田一男



坪田 一男

株式会社 坪田ラボ 代表取締役 CEO
慶應義塾大学名誉教授

Kazuo Tsubota, MD, PhD, MBA
CEO, Tsubota Laboratory, Inc.
Professor Emeritus, Keio University

坪田ラボは慶應大学医学部発のスタートアップベンチャーで、会社の社是は“ビジョナリーイノベーションで未来をごきげんにする！”

今回対談をした David Sinclair 先生は、ハーバード大学の教授で世界にインパクトを与えているアンチエイジングの研究者です。自分で発見したアンチエイジングサイエンスをもとに、“世界をより良いものに変えよう”という大きなビジョンを掲げ、15 社もの会社を起業しています。今回、研究者としても、企業家としても尊敬する David Sinclair 先生をお招きして坪田ラボのアニヴァーサリーレポートの巻頭インタビューをさせていただきました。

At Tsubota Lab, a startup venture stemming from Keio University's School of Medicine, our company motto is: “Through visionary innovation, create a *gokigen* future!”

This year's main discussion features David Sinclair, professor of Harvard University and anti-aging researcher whose work is leaving a great impact on society today. Prof. Sinclair continually advances his limitless vision of making this a better world by implementing changes originating in his anti-aging science, and has already created 15 startup companies based on his scientific revelations. Recognizing his achievements as a successful researcher and entrepreneur, Tsubota Lab invited Prof. Sinclair for a special interview with Dr. Tsubota for this Annual Report.

Biosketch: David A. Sinclair, PhD., A.O.

David A. Sinclair is a tenured professor in the Genetics Department at the Blavatnik Institute, Harvard Medical School, Boston & Co-Director of the Paul F. Glenn Center for Biology of Aging Research, honorary Professor at the University of Sydney, and co-founder of the journal Aging. He obtained a BS and a Ph.D. at UNSW, worked as a postdoctoral researcher at M.I.T., was hired at Harvard Medical School in 1999 as an assistant professor, and promoted to tenured professor in 2008. His book *Lifespan: Why We Age and Why We Don't Have To*, a NYT bestseller, is published in more than 20 languages.

Dr. Sinclair is an inventor on more than 50 patents, 170 papers, has an h-index of 103 & cited 74,000+ times. His more than 40 awards include an Excellence in Teaching Award, Harvard, AFAR Fellowship, the Ellison Medical Foundation Scholarships, Genzyme Outstanding Achievement Award, Telluride Technology Award, Innovator of the Year, MERIT Award, Nathan Shock Award, Denham Harman Award, ASMR Medal, Advance Global Australian, Pioneer Award, TIME100's most influential people, TIME magazine's Healthcare 50, Irving Wright Award, AFAR, and is an Officer of the Order of Australia (AO).

KT：シンクレア教授、本日はお時間をいただきありがとうございます。坪田ラボ一同、たいへん光栄です。本日のトピックはイノベーション、どのように科学を応用するか、についてです。教授は、エイジング研究の分野のトップ科学者です。教授が研究されている科学で世界をより良くするにはどうしたらよいでしょうか？ 私は、イノベーション、つまり起業家精神が必要だと考えています。エイジング研究の第一人者でもあり、著書の『Lifespan』はベストセラーになりました。著書では研究の最新情報が解説され、とても楽しめる内容でした。それは、科学がどのように人類を救うことができるかについて、教授が名案をお持ちだからです。

DAS：ありがとうございます。科学に関することに限らず、私の頭の中にあることがすべて本に書かれています。実のところ、科学に携わる理由は、世界をより良い場所にしたいと願うからです。社会や政治、経済のこと、地球、人間の健康、家族、心理学、哲学、歴史について考えています。それらすべてを科学と織りまぜ、私の4歳ごろから今に至るまでの人生の物語として執筆し、現在は2冊目を執筆中です。

KT：それは素晴らしい！ 私は、シンクレア教授の哲学にたいへん影響を受けています。坪田ラボのミッションは、「VISIONary INNOVATIONで未来をごきげんにする！」ですが、単に研究を行うだけでは十分でなく、世界をより良くしなければなりません。教授の進められている研究、エイジング研究のコアとなる科学についてお聞かせください。5年前に来日された際、エイジング研究は3つの層でできていると言われました。1つ目の層は、現状でできること、たとえばレスベラトロールの服用や食事制限。2つ目は、老化をなくすこと。3つ目はたいへん難しいことですが、遺伝子編集です。今でも同じお考えでしょうか？

DAS：はい、変わっていませんが、5年前の時点からブレークスルーがありました。深層を変えることに成功しました。最近まで、深層へ到達することは不可能でしたが、私のラボやカルロス・ベルモンテ氏とビットリオ・セバスティアノ氏のラボで、細胞年齢－エピジェネティックな細胞年齢－をリセットし、若い細胞のように機能させることが可能であることを示しました。実際のところ、細胞を若返らせ情報を恒久的にリセットすることができますので、エイジングの情報理論はこの5年間で確立されたのです。私が25歳のときに取り組んでいた酵母細胞の研究では、酵母細胞の遺伝子が持つ情報が重要であることを突き止め、現在では、それが少なくとも、哺乳類でも同様であることを示す確かな証拠があります。さらに今、深層、すなわちエピゲノムを変更することができます。ここで重要なことは、エピゲノムのゲノム遺伝子の読み取り方を変更するだけで、ゲノムを変更する必要はないということです。

KT：切断された視神経を修復し、エピジェネティックを制御することにより眼球を救い究極の緑内障を治癒し

KT: David, thank you very much for taking time for this. It's our great pleasure and honor. The topic today is innovation: how we translate science. You are the number one scientist in aging research. How can we make the world better with your science? In order to do that, I think we need innovation or an entrepreneurial mind. You are the leader of aging research and your book, *Lifespan*, is a bestseller. It explains the research update and is also very enjoyable because you have a very good idea about how science can help humankind.

DAS: Well, thank you. What's in the book is everything that's in my brain, and I don't just think about science. In fact, the reason I do science is to make the world a better place. And so I think about society and politics. I think about the economy, the planet, human health, families, psychology, philosophy, history. And that's all in there, woven together with the science as a story of my life going from when I was basically four years old all the way to now, and now I'm writing book two.

KT: Oh, wonderful! I'm very affected by your philosophy. Tsubota Lab's mission is, "Through visionary innovation, create a "gokigen" future." So just doing research isn't enough; we have to make the world a better place. So I'd like to ask you about your research – the core science of your aging research. When you came to Japan 5 years ago, you told me there are 3 layers of aging research. The first layer is what you can do at this moment, like taking resveratrol or eating a calorie restricted diet. The second layer is like the depletion of senescence. And the third one is very challenging, like gene editing. So do you still have the same concept at this moment?

DAS: Yeah, it is, but we've had a big breakthrough since then, from five years ago: we've been able to change the deep layer. The deep layer was inaccessible until recently, and there have been a couple of labs – Carlos Belmonte's lab, Vittorio Sebastiano's lab, and mine have shown that it is possible to reset the age of cells... the epigenetic age of cells ... and get them to work like they were young again. In fact, we can make them young again, permanently by resetting that information. And so the information theory of aging has really come together over the last 5 years. Starting with yeast cells – when I was 25 years old, I worked on that. And there, we found that information in the yeast cells was important. And now we know, or have very good evidence, at least, that in mammals, the same is true. And now we can change the deep layer – we can change the epigenome. And the important thing is, we don't need to change the genome, we actually can just change the way the epigenome reads the genes in the genome.

たという『ネイチャー』の記事は興味深いものでした。お見事です。まるで偶像のようです。すべての眼科医が夢見る最高の研究を行われたのですから。これは、その時のお話ですね。

DAS：そうです。実際のところ、大発見でした。これまで坪田先生の眼の研究にインスパイアされ起業活動を羨望してきましたので、坪田先生を想いながらこの論文を書いていました。喜んでいただいてうれしいです。結果として、眼の年齢、つまり網膜細胞と呼ばれる神経節細胞の年齢をリバースさせることに成功しました。ご存じの通り、これらは視神経を構成する神経細胞ですが、アイデンティティを喪失するまでいかにその年齢を変え、ほとんど初期状態にリセットすることができたのです。もともと網膜細胞は機能していましたが、若返った状態で機能するようになり、それを測定することに成功しました。緑内障や老眼を患っていたマウスが視力を取り戻したのです。私たちは、論文が発表された後もさらなる成果を挙げたのですが、8週間後にシステムを止めると、眼が守られることにより若返った状態にできることがわかっています。実際に、研究を行ったマウスが老死した時、視力を取り戻した若い眼は、年齢が若かった頃と同様に機能していました。次は、マウスの全体をリプログラミングし、10年間生存できる方法を考えなければなりません。

KT：では、簡単に説明させていただきましょう。2006年に山中教授がiPS細胞を発見された当時、教授とのディスカッションで、細胞内でできたはずなのであれば人間の体でもできるはずだ、と言われていました。シンクレア教授の研究は、体内の最新化、または制御されたiPSシステム、というのがコンセプトになるのでしょうか。

DAS：興味深いことに、私も山中教授とお話しする機会があった時、人体のリプログラミングはガンを引き起こす原因になる、危険すぎてクレイジーだと教授に言われました。私たちは山中教授の遺伝子を3つ用いたのですが、ここで重要なのは、正しい遺伝子の組み合わせにすることです。現状では、安全性を確保し、マウスも病気になっていません。今は霊長類で研究を進めていますが、2年後には人間で研究を行いたいと考えています。私たちには、ガンを引き起こすことはできないようなのです。大きな弊害を越えなければ、ガンを引き起こすことができません。弊害の1つに、胚性幹細胞に向かって部分的にリプログラミングすることが挙げられますが、ガンを発症するほど近づかないこと、それが鍵となります。幸いなことに、1年間マウスでこのシステムを維持することで、マウスが健康になります。ガンを引き起こさないことがわかったのはたいへん重要で幸運な成果でした。

KT：素晴らしいです。科学的に証明されましたね。人間は、9つの光受容体を持っていますが、視覚系では4つしか使われず、5つは非視覚系光受容体で、バイオレ

KT：I enjoyed the article in *Nature* in which you recovered the optic nerve cut to save the eyeball, save the ultimate glaucoma by epigenetic control. That's amazing. You are like an idol. You conducted the number one research that every ophthalmologist dreams of. This is the one that you are talking about, right?

DAS：Yeah, it was a big discovery, actually. I've been inspired by you to work on the eye, and your entrepreneurial activity is envious. So I was thinking of you when I was writing that paper, and I'm glad you liked it. The result was to reverse the age of the eye – the ganglial cells they call the retinal cells. And these are the nerve cells that make up the optic nerve, as you know. And what we found was that you could change their age, reset almost back to the beginning, but not so far that they lost their identity. They still worked, but they were younger, and we could measure that. And the mice that had glaucoma, or old age, they got their vision back. And we've made a lot of progress since the paper came out. We now know that if you turn off the system after 8 weeks, it stays protected, so the eyes stay young. In fact, those mice – they died from old age with young eyes that still worked as good as they did when they were young. So now we have to figure out how to reprogram the whole mouse so that it can live for 10 years.

KT：So to make it very simple, may I explain a little bit? In 2006, Professor Yamanaka found iPS cells. And at that time, we had a discussion, and he told me we could have done it in cells, so why not to the human body. And what you are doing is like the modern or controlled iPS system in your body. Is that the concept?

DAS：Yeah, it's funny. I've talked to Prof. Yamanaka also, and he thought it was crazy to try reprogramming the body because it's too dangerous – you can get cancer. But the trick was to use the right combination of genes, and we used 3 Yamanaka genes, and it's very safe so far. The mice don't get sick. So we are doing primates now and then we will do humans, hopefully, in 2 years. But we can't seem to cause cancer. There's a roadblock to causing cancer. But it is partially reprogramming towards embryonic stem cells, but not so far that it becomes cancer. And that's the trick. The good news is, we can keep the system on for a year in a mouse, and the mouse just gets healthier. It doesn't cause cancer, which is a really important and lucky finding.

KT：Wonderful. So now you have the science. Humans have 9 photoreceptors, but for vision, only 4 are used, and 5 are non-visual photoreceptors, and among those only 1 stimulates violet light, which was a finding by Tsubota Lab.

ットライトを刺激するのはそのうちの1つだけであることは、坪田ラボで確認されました。

DAS：坪田先生の、近視の原因となるバイオレットの神経節細胞受容体の研究はとてもいいですね。大きな成果を挙げられたことに称賛を送ります。

KT：ありがとうございます。では次に、エイジング研究にフォーカスしたいと思います。老化をエピジェネティック制御するこの重要な研究成果をどのようにして社会に応用するか、という質問です。さまざまな方法がありますが、現在どのように進めていますか？

DAS：4年ほど前、3つの長寿命化技術を保有する Life Biosciences という会社を立ち上げました。1つの技術は肥満症の治療に、1つの技術は神経変性に、もう1つの技術は山中因子を用いた年齢リプログラムによる失明治療です。2年間、マウスで安全性を確認しました。これは、AAV（アデノ随伴ウイルス）の遺伝子治療で、一度で済む眼の治療です。神経細胞を感染させ、ドキシサイクリンという抗生物質で8週間遺伝子を発現させ、その後また抑制します。私たちの考えが正しければ、緑内障患者や、研究対象としている他の特殊な病気でも、視力回復が見込めます（特定はできませんが）。この会社には、1億ドル以上の資金調達をしたので、今後人間に応用し、体の一部の年齢リセットが可能であることを初めて示したいと考えています。これは、体全体をリセットすることに一步近づいただけですが。

KT：素晴らしいですね。シンクレア教授ご自身が科学をイノベーションに応用されていますね。そして、すでに3つの会社を立ち上げています。最近、たいへん興味深いことを聞いたのですが、教授はSPAC（特別買収目的会社）を設立されました。日本でとても話題になっているトピックです。日本にはSPACのようなシステムはありませんが、科学者であるあなたが設立されたことに感服しました！

DAS：坪田先生と同様に、私はビジネスマインドで研究や開発を推進していますが、それには資金集めが重要です。そして優秀な人材を集めます。SPACは、3日間で10億ドル以上の関心が集まり、2億数千万ドルの資金を集めました。坪田先生とお話する直前に、ある会社と株式公開の可能性について話していたところです。SPACの考え方は、資金を集めた上で公金を調達してくれる会社を探します。適切な企業を見つけて協業し、5年または10年後には、非常に収益性の高い会社に成長させることができれば、とても良い手段になるでしょう。私は、あらゆるものを対象として見ています。今はめている指輪のようなウェアラブルからジムの設備、薬品やマイクロバイームまで、すべてのものに可能性があります。その中でも最もエキサイティングで数十億ドルの価値がある会社を選択し、5億から30億ドルに成長させます。

KT：では、今はめていらっしゃる指輪が、著書の中で説明されているフィードバックシステムに出てくる指輪

DAS：I love your research on the violet ganglial receptors that cause myopia. I tweeted about it today, actually, in anticipation of this discussion. It's a really big finding; I want to congratulate you.

KT：Thank you, David. So now I'd like to focus on the aging research. So the question is how do you apply your very big finding, epigenetic control of aging, to society. There are several ways, but how are you doing it at this moment?

DAS：Well, about four years ago I started a company called Life Biosciences, and they have three different longevity technologies, one will be tested on treating obesity, one for neurodegeneration, and then one to treat blindness using the Yamanaka factors for age reprogramming. We have tested the safety in mice for 2 years. It's a gene therapy in an AAV – adeno-associated virus – and it will go into the eye – one treatment. It infects the neurons, and then we turn the genes on with an antibiotic, doxycycline, for 8 weeks, and then we turn it off again. And if we're right, then vision should be restored in glaucoma patients and also other rare diseases that we're looking at (I can't say which ones). But that company has raised over 100 million dollars, and we're excited about making it into humans and showing hopefully for the first time that we can reset the age of part of the body, but it's just one step toward resetting the entire body.

KT：Wonderful. So you yourself apply science to innovation. And you have made 3 companies already. Recently, I got very interesting news. You made a special purpose acquisition company (SPAC). It's a very hot topic in Japan. We don't have such a SPAC system, but you, the scientist, did. I'm very impressed!

DAS：Like you, I have a mind for business and I like to promote research and development, and money is the way to do that. And then you hire good people. And so the SPAC – we had more than a billion dollars of interest in 3 days, and we raised two hundred and something million. And so I was on a call just now before I talked to you, talking to a company potentially to take them public. So this SPAC idea is that you raise money and then you find the company to raise public money. But I think it's a really good vehicle if you can find the right company and then you work together and for the next 5 or 10 years, make it a very profitable company. And I'm looking at anything – I'm looking at everything from wearables, like the ring I am wearing – I'm looking at gym equipment, I'm looking at drugs, microbiome – these are all things that are possible. And I'm trying to pick the most exciting company that is worth a few billion dollars and take them from 500 million to 3 billion.

ですか？

DAS：そうです。私が言及しているデバイスの1つです。



KT：そして、ちょうど今、私が開発したバイオレットライトメガネをお見せしました。2人とも自分の開発したものを身に付けています！ 私たちの研究では、バイオレットライトが非視覚系光受容体の OPN5 が近視の進行を抑制することがわかり、眼は中枢神経系の一部であることから、同様なことが起こる可能性があるのではないかと考えました。近視進行抑制の仕組みは眼球の血流量を増やすことですので、マウスと人間の脳への血流量を測ることにより、OPN5 の刺激が脳への血流量を増やすことがわかりました。個人的な発見ですが、理解が深まりました。

DAS：（笑いながら）ありえません。それ以上賢くなるなんて。参りました。メガネをいくつか送ってください。ぜひ欲しいです。坪田さんと知性で競わなければなりません。

KT：（笑いながら）バイオレットライトメガネはプロトタイプなので送れませんが、バイオレットライトを発光する USB を送りますので、パソコンを使う時に使用すれば1日2～3時間はバイオレットライトを浴びることができます。

DAS：いいですね。それは近視の進行を遅らせるのでしょうか。それとも治癒？

KT：治った患者さんは数名いますが、基本的に進行が止まったと考えています。眼への血流量が増えることは良いことです。バイオレットライトは概日リズムを制御しますので、夜使用しないことが鍵となります。日中、特に正午や午前中に使用する必要があります。坪田ラボでは眼の研究だけでなく、治験を目的とした脳の研究も行っています。シンクレア教授が言われたように、それには費用がかかります。資金によって私たちのビジネスが成り立っていますので、現在数々の会社とネゴシエーションし、公的資金を受けています。教授が動かしている規模には及びませんが、アイデアには賛同します。

DAS：ありがとうございます。科学者が起業家でもあることは稀なことです。坪田先生の取り組みに敬意を表します。

KT：ありがとうございます。では次に、起業家精神についてお話ししましょう。どのようにしてハーバード大学

KT：So is that the ring that you have talked about in your book when you explain about the feedback system?

DAS：Yeah, that's one of the devices that I allude to.

KT：And, I just showed you my violet light emitting eyeglass frames. We are both wearing our inventions! We found that violet light rescues myopia through the OPN5 non-visual photoreceptor, so I got an idea – the eye is part of the central nervous system, so the same thing can happen. The mechanism of saving myopia is an increase of blood flow of the eyeball, so we measured the blood flow to the brain in the mouse and the human and found that OPN5 stimulation increases the blood flow of the brain, and it's just my personal experience, but I think I became cleverer.

DAS：[laughing] Is that possible?! You can't get smarter. Oh, wow. Send me some glasses. I have to get some. I have to compete with you for intelligence.

KT：[laughing] I cannot send the violet light glasses because it is a prototype, but I can send you the USB emitting violet light, so while you are using the computer you can get violet light exposure for 2 or 3 hours a day.

DAS：Great. And that slows myopia? Or reverses it?

KT：Several patients were reversed, but we basically think it's stopped. And the increase of blood flow of your eye and brain is beneficial for you. The secret is, don't use it at night, because violet light is controlling your circadian rhythm, too. So you need to use it during the daytime, especially around noon or in the morning. So we are doing not only the eye study but also the brain research, but for the clinical trial, it takes money, as you have mentioned, money is a vehicle to do our business, so we are now negotiating with a lot of companies and getting funding from public resources. Your scale is much bigger, but I'd like to follow your idea.

DAS：Thank you. It's rare for scientists to be entrepreneurs, so I have a lot of respect for what you do.

KT：Thank you. So I'd like to talk next about entrepreneurship. How do you educate the entrepreneurial mind to the Harvard University students? Are you doing something special?

DAS：No, I just show them what I do. I include them in what I do. I talk about it in lectures, but the best thing is that they get involved. Probably half the students in my lab either have a patent or they have a company and so for example my most recent student has a company to test biological age and it'll be with a cheek swab, just like that. And so he invented this; we just posted the manuscript online on bioRxiv.com and he owns part of the company. And so that's the model. You just show them it's possible because if they don't see somebody

の学生に起業家マインドを教育するのでしょうか。

DAS：私自身が行っていることを示すだけです。そしてそれに関わってもらいます。レクチャーでも話していることですが、最善の方法は実際に関わることです。私のラボの学生の半数は特許を取得しているか会社を営んでいると思いますが、直近の例を挙げると、口腔粘膜検体採取をするだけで簡単にできる生物学的年齢を検査する会社を営んでいる学生がいます。彼が開発したのですが、bioRxiv.com に原稿を掲載し、彼が会社の一部を所有しています。これがビジネスモデルです。通常彼らは、誰かが実際にやっているところを見ない限り無理だと思っていますので、可能であることを見せればよいのです。

KT：なるほど。先ほど3つの会社を設立したと言われたと思いますが、前回15社ほど立ち上げたとお話されていました。どちらが本当でしょう。

DAS：ああ、最低でも15社です。先ほど話に出た3社は、Life Biosciencesの傘下にあり、他に何社もあります。次世代DNAシーケンサーによる病原体検出を行う会社があるのですが、採取した血液から体内に何かあるか教えてくれます。法医学の会社もあり、殺人犯を探し出します。米国最凶の殺人犯を、髪の毛一本で捕まえたこともありました。他にも、ゲノムの3次元構造を解明する会社もあります。バイオセキュリティを研究していますので、新型コロナウイルスを攻撃する方法や炭疽菌を死滅する方法などを見つけます。さらに、最近始めた化粧品会社が肌を若返らせてくれることに期待しています。InsideTrackerという会社に投資していますが、これは若返りを手助けしてくれる血液と遺伝子検査を行っています。最新の検査では、口腔粘膜検体採取をするだけで生物学的な年齢を教えてくれ、若返りの手助けをしてくれます。それだけではありません。私の所有する株式公開された会社で2型糖尿病に取り組んでいる会社もあります。不妊治療にも取り組んできました。ガンを専門とした会社もあります。母をガンで亡くしているので、肺ガンに取り組んでいます。

KT：素晴らしいですね。坪田ラボは、ビジュアルイノベーションに特化していますので、協業できる会社がありましたら、ぜひお話しする機会を作りましょう。では、質問ですが、何名ほどの方と仕事をされていますか。会社の規模は社会への影響力がありますので、経営されている15の会社の規模も教えてください。

DAS：ハーバード大学のラボには20人います。所有する会社にはそれぞれ10名から300名います。

KT：300人ですか！！

DAS：株式公開しているワクチンの会社もあることを言い忘れました。会社によって大小規模は異なります。現時点でともに仕事をしている人数は、およそ数千人ではないかと思います。

KT：数千人と協業している？ 素晴らしいです。とても羨ましいです。

doing it, they don't believe it's possible, usually.

KT：I see. You briefly mentioned 3 companies, but previously, you mentioned that you made like 15 companies. Which is correct?

DAS：Oh, it's at least 15. The 3 is just under one company: Life Biosciences. There's a lot of others. There's a company that does pathogen detection with next-generation DNA sequencing. It can take a sample of your blood and tell you what's in your body. There's a company that does forensics – finds killers. We found some of the most dangerous killers in America with a piece of hair. We do the epigenome. There's a company that dovetails genomics – we do the 3-dimensional structure of the genome. We do biosecurity, so we look at ways to attack COVID-19 or kill anthrax, etc. We've just started a cosmetic company that I think should work to make skin younger. I've invested in InsideTracker, which is a blood tracking test that helps you get younger, and this new one is the biological age mouth swab test that tells you how old you are and then helps you to get younger. But there's more – I've got a company that's public that works on type 2 diabetes. I've worked on fertility. I have a cancer company. My mother died of cancer, so I'm working on that – lung cancer.

KT：Wonderful. Yeah, if you have some companies possibly working together with Tsubota Lab which is focused on visual innovation, let's discuss. So I'd like to ask – how many people are working with you? You have 15 companies, so I'd like to know the size, because size has some effect to the society.

DAS：Well, my lab has 20 people at Harvard. Each company probably has between 10 and 300 people.

KT：Three hundred!!

DAS：Some of them – there's a vaccine company I forgot to mention, a public company – so some are big, some are small. It's probably a few thousand people working with me at this point.

KT：A few thousand working with you? It's amazing. I envy you very much.

DAS：[laughing] It's a lot of work.

KT：You have a system to make your research become reality. You made a system, so that's wonderful. So for students – you don't have a special program, but you show what you are doing and encourage them. So overall, there are young doctors, scientists in the world – not only in Harvard, but also in Japan, in China... Do you have any suggestions? I still recall when we had sushi in Boston, over 10 years ago. You told me to think of the "big" thing, don't think of the small thing. It was a very good lesson for me. So what is your next lesson?

DAS：I still encourage my co-workers to think big and

DAS：（笑いながら）たいへんです。

KT：教授は、ご自身の研究を現実化するシステムをお持ちです。そのシステムを作り上げたことは素晴らしいことです。学生向けの特別なプログラムはありませんが、実際にご自身が取り組んでいることを学生に見せ、勇気づけています。若い医者や科学者はハーバード大学だけでなく、日本や中国、世界中にいますが、何かアドバイスはありますか？ 10年ほど前にボストンで一緒にお寿司を食べた時に言われたことを覚えています。木を見て森を見ずにならないように、と言われました。とても良いレッスンになりました。今回のレッスンは何でしょうか。

DAS：私は今でも、大きな夢を持つよう同僚にけしかけています。実験について相談された時には、「それはどのように世界を変えるのか」と問いかけます。そして、「発表する論文のタイトルはどうするの」と聞くと、頭がおかしくなったのか、と疑われます。始める前から最終成果物の話をするなんて、と聞かれたら、「最終的な製品がどんなものであるかわからないのなら、始めるな」と答えます。大事な問いかけは、なぜ私たちは年を取るのか。その問いかけの答えを出した後に続く大きな質問は、体をリセットすることは可能なのか。さらに、究極の質問は、体をリセットするために必要な情報はどこに格納されているのか。バックアップコピーはどこにあるのか。私たちはその答えを探究しています。もう1つの大事な質問は、遺伝子治療だけでなく、錠剤で加齢をリセットすることは可能か。これらの質問はすべて、有望な科学を進展させていく問いかけだと考えています。それは、技術を先に見つけた後で解決が必要な課題を探すのとは異なり、先に解決策が必要な課題を見出すからです。これまで大きな問いかけから始めたからこそ、大きな発見をすることができたのです。

KT：素晴らしいですね。2021年にも大きな夢を持たれていますね。最近では、良いライフスタイルがエピゲノムに変化をもたらします。また、運動は遺伝子発現に有効であり、食事は身体に栄養を与える補助食品のようなもので、単なるエネルギーではなく、遺伝子情報を制御しているのではないのでしょうか。肥満や糖尿病、不眠症などの生活習慣病は好ましくないライフスタイルによって発症し、20万年前に人類が誕生した当時のライフスタイルとは異なります。坪田ラボでは、「引きこもり症候群」の研究をしていますが、人間が身に付けたことの1つに「引きこもり」があります。引きこもることにより運動不足になり、外に出ないことで眼や脳への血液供給に重要な OPN5 が刺激されなくなります。加齢の問題解決ほど大きなテーマではありませんが、私たちは「引きこもり」という1つの症候群に着目しています。「引きこもり症候群」の解決策を見出し、ご機嫌な（幸せで健康な）将来を作るのです。いかがでしょう。

DAS：いいですね。今日の社会問題は、私たち自らが作り上げた世界を私たち自身が扱い、そこに住むことがで

dream big, and so when they come to me with an experiment, I have to ask them, “How is it going to change the world?” That’s the thing. And then I ask, “What is the title of the paper that we’ll publish?” And they think I’m crazy. How could you possibly talk about the finished product when you’re just starting? And I say, “If you don’t know what the finished product is, then don’t start it.” And that’s the key. Ask big questions. Don’t be led by technology, ask big questions. My big question is: why do we age? And then the next big question after that was, after I think we’ve figured out why we age: can you reset the body? And now my big question is: where is the information to reset the body stored? Where is the backup copy? And we’re looking for that. Another big question is: can you reset aging with a pill? Not just a gene therapy. And I think these questions drive good science, because you try to find technology to solve a problem rather than finding the technology first and then finding the problem to solve. And it’s just been much easier that way to come up with big findings when you have big questions to start with.

KT：Wonderful. You have a very big dream also in 2021. A good lifestyle is now considered to be changing the epigenomics, right? Exercise is good because of the gene expression, or the diet is like a nutraceutical, it’s not just energy, it’s controlling your genetic information, right? So a lot of lifestyle disorders like obesity, diabetes, or sleep disorders are affected by the bad lifestyle. A bad lifestyle does not match with the original lifestyle 200,000 years ago when homo sapiens were born. We are investigating the “stay-at-home syndrome.” One thing humans have adopted is “staying home.” It’s like a lack of exercise, because staying home, you don’t have OPN5 stimulation, and OPN5 is very important for the blood supply to the eye and the brain, so our company is focusing on it – not as big as the aging solution, but one simple syndrome: “stay home.” We solve the “stay-at-home syndrome” and make the future “gokigen” (happy and healthy). What do you think?

DAS：I like it. I think the problem with today’s society is that we’ve built this world that we’re not evolved to treat or to live in, and this is the title – or the subject – of my next book, which is: how did we get here over the last 6 million years. And what kind of a world have we created? We’ve created a world that’s very comfortable, but it’s doing us a lot of harm, and we need to fix that. And you are one of the people who is fixing the world we built. And one of the things that is a problem in the world that we built is that our bodies don’t experience any sort of adversity if we’re sitting down, we’re eating all the time, we’re at the same temperature, then our bodies get lazy and our bodies don’t fight against aging.

きるだけの進化をしていないことだと考えています。これが次の著書のタイトル、テーマともなりますが、私たちはどのようにして20万年をかけて今に到達したのか、です。そして、どのような世界を作り上げたのか。人間はとても心地よい世界を作り上げたと同時に、多くの害を受けていて、それを修復する必要があります。それに取り組んでいる人の1人が坪田さん、あなたです。人間が築いた世界で問題の1つとなっているのは、座ったままで、頻繁に食事をして、同じ気温の中で、私たちの体はストレスを受けることなく怠慢になり、老化に逆らわなくなっていることです。ですから、体を動かして座りっぱなしを避け、歩いて、走って、筋肉トレーニングをして、正しい食生活を送り、いつでも満腹な状態を避け、時には食事を抜き、有害物質を避けて禁煙することを奨励しています。これらは簡単なことであり、15年ほど寿命を延ばします。

KT：シンクレア教授、屋外環境がもたらす恩恵のこともお話してください。

DAS：これからお話しします！

KT：20万年前、私たちの先祖であるホモサピエンスがアフリカで誕生したころは、定住を持たない狩猟採集民でしたので、もちろん家などありませんでした。農業を営むようになった1万年前ごろから住居に住むようになりましたが、これも重要なライフスタイルの大きな変化の1つだったと思います。

DAS：まったくその通りです。確かに、外に出て、太陽の光を浴び、概日時計をリセットし、眼を整えて、血の巡りをよくしていたことでしょう。

KT：次の本を楽しみにしています。

DAS：ありがとうございます。

KT：いつもながら充実したディスカッションを楽しませていただきました。ありがとうございます。

DAS：それは、坪田先生が私のインスピレーションだからです。

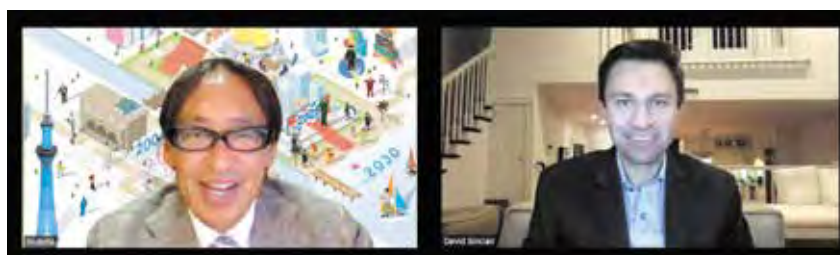
KT：たいへん恐縮です。最後になりますが、ここから10年間で叶えたい夢は何でしょうか。

DAS：そうですね、夢は叶わなくてもいいものですが、私の夢は、10年若返らせてくれる経口錠剤が1つ、いや3つできることです。

KT：素晴らしい、素晴らしいですね。世界をより良くする。さらに良く。シンクレア教授、ありがとうございました。近く、直接お会いしてシャンパンを一緒に飲みたいですね。

DAS：ぜひそうしたいと思います。坪田先生、お会いできてよかったです。どうかお元気で。

KT：シンクレア教授、ありがとうございました。



And so this is why I say move, get out of the chair, walk, run, lift weights, eat the right foods, don't always be full, skip meals, and then don't have toxins – don't smoke. These will extend your lifespan by about 15 years, and that's the easy stuff.

KT: David, please add the outdoor environment benefits.

DAS: I'm going to!

KT: Because 200,000 years ago when Homo sapiens – when our ancestors were born – we were born in Africa – no houses, of course, we were the hunters and gatherers. The house was developed maybe 10,000 years ago when we started agriculture, right? So I think this is one more important lifestyle change.

DAS: Yes, you're absolutely right. Get outdoors, see some sunlight, reset your circadian clock, fix your eyes, get some blood flow...for sure.

KT: I will look forward to your next book.

DAS: Thank you.

KT: Thank you very much. I think we had a wonderful discussion and also enjoyable, as always, David.

DAS: Well, you're an inspiration to me.

KT: You are so kind. So the final thing is: what is your dream for the next 10 years?

DAS: Well, a dream doesn't have to come true, but my dream is that we have a pill that we can swallow – or 3 pills – that makes us 10 years younger.

KT: Wonderful, wonderful. Make the world better. Much better. Thank you, David, again, and I hope we can see each other in person soon and have champagne together.

DAS: I would love that. Really good to see you, Kazuo. Take care.

KT: Thank you, David.

Bibliography 文献：

- 1) Torii H, ... Tsubota K. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine*. 2017 Feb;15:210-219.
- 2) Sinclair DA & LaPlante MD. *Lifespan: Why We Age-and Why We Don't Have To*. Atria Books, New York, 2019.
- 3) Lu Y, ... Sinclair DA. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. 2020; 588(7836):124-129.
- 4) Scott AJ, Ellison M, Sinclair DA. The economic value of targeting aging. *Nature Aging*. 2021;1(7):616-623. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.10.25.465725v1>)
- 5) Jiang X, ... Tsubota K. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 1;118(22):e2018840118.

Preventing Myopia Progression 近視進行予防研究

栗原 俊英

株式会社坪田ラボ 近視研究上席研究員
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

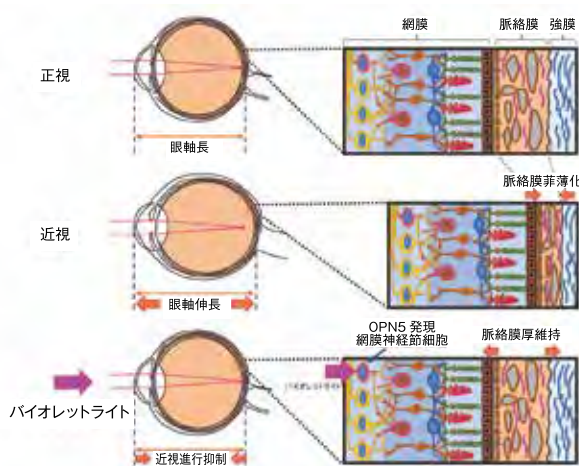


慶應義塾大学医学部光生物学研究室での近視研究における研究成果をご報告いたします

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

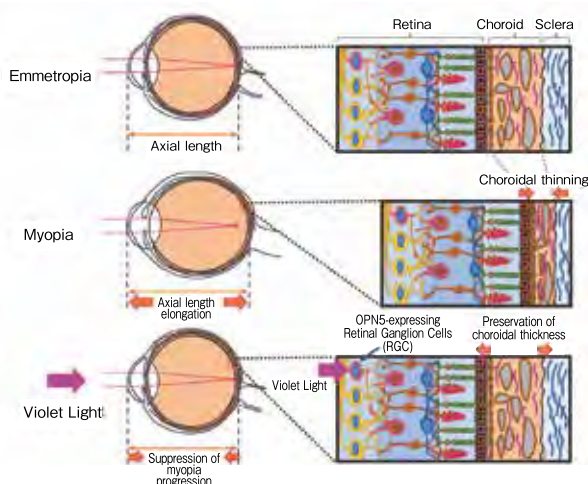
2021 年は昨年に引き続きコロナ禍において研究室での在室人数調整やオンラインでの研究ディスカッションを余儀なくされました。それでも大きな研究の進展があり、近視進行の分子生物学的理解を根本的に深める研究成果の発表に至りました。これまで、屋外活動による近視進行抑制の機序として、屋外環境光に含まれる短波長可視光であるバイオレットライト（波長領域 360-400nm）が関与する可能性についてヒヨコ近視モデル、学童近視、成人強度近視の進行過程で検証し報告してきました。¹⁾²⁾ 私達のグループではこのバイオレットライトがどのような機序で近視進行抑制に関わるかを探索する中で、光受容体（オプシン）に着目し、研究を進めてきました。ヒトでは赤（最大吸収波長：564nm）、緑（534nm）、青（420nm）の3色の錐体オプシン（OPN1）と暗所視に機能するロドプシン（OPN2, 498nm）で物（形態）を見ています。これら「視覚型オプシン」とは別に「非視覚型

As in 2020, the COVID-19 pandemic necessitated unavoidable conditions under which our laboratory operated, such as regulated in-lab personnel and online discussions. Nevertheless, we achieved major advancements in deepening our fundamental understanding of myopia progression from a molecular biological perspective. We previously published reports on the role of violet light, a short-waved visible light contained in outdoor ambient light (wavelength of 360-400 nm), as a mechanism in suppressing myopia progression during outdoor activity in a chick model of myopia, school myopia, and adult high myopia.¹⁾²⁾ During research into this mechanism, our team focused on the photoreceptor opsins. In humans, vision is enabled through use of three cone opsins (OPN1) facilitating color vision (red, with a peak absorption wavelength of 564 nm, green, at 534 nm, and blue,



バイオレットライトは OPN5 発現網膜神経節細胞で受光され、脈絡膜厚を維持することにより眼軸伸長を抑制し、近視進行を抑制する。

Violet light prevents choroidal thinning by stimulating OPN5 expressed in a subset of the retinal ganglion cells (RGCs), thereby suppressing myopia progression.



オプシン」がヒトでは5種類見つかっており、そのうちブルーライトを最大吸収波長とする OPN4 (メラノプシン, 470nm) は概日リズムに寄与することでその機能解析が最も進んでいます。今回の研究で私達は、ヒトでもマウスでもバイオレットライトの波長域に最大吸収波長を持つ OPN5 (ニューロプシン, 380nm) を網膜神経細胞で特異的にノックアウトしたマウスを作成し、近視進行に対してバイオレットライトが持つ眼軸長伸長抑制、脈絡膜非薄化抑制という効果がこのマウスでは失われることを見出しました³⁾。この知見はバイオレット光の近視抑制効果の分子細胞生物学的な機序を解明しただけでなく、非視覚型オプシンの新しい機能を発見したことで注目されており Science 誌でも取り上げられました⁴⁾。近視進行抑制の標的として有用な介入方法の開発の一助になることが期待されています。

臨床研究においても大きな進展がありました。現在市販されているほとんどの眼鏡レンズはバイオレットライトを透過しないことが分かっています。栃木県大田原市の原眼科病院と株式会社ジンズとの共同研究で、バイオレットライト透過眼鏡の装用効果を学童近視を対象に従来型眼鏡装用と比較する無作為化臨床試験を2016年から実施しました。その結果、初めて眼鏡を装用し、近業時間が1日180分未満の児童では、バイオレットライト透過眼鏡装用により従来型眼鏡と比較して2年間で統計学的有意に眼軸長伸長が21.4%抑制されることがわかりました⁵⁾。また、私達の研究グループは2015年より国内7施設共同で実施された低濃度アトロピン点眼の無作為化試験に参画してきました (ATOM-J スタディ)。この研究成果も論文として今年発表し、1日1回0.01%アトロピン点眼は統計学的有意に眼軸長伸長が2年間でプラセボ点眼と比べて18.2%抑制されることを報告しました⁶⁾。さらに、新しい近視進行のバイオマーカーの候補として、足底長/身長比と眼軸長の相関について報告しました⁷⁾。

このように、革新的な基礎研究から臨床研究での実証まで近視研究で世界をリードするチームを形成しています。引き続き今後の研究成果にご期待ください。



慶應義塾大学医学部光生物学研究室 (栗原研) のメンバー

Members of the Laboratory of Photobiology, Keio University School of Medicine (Kurihara Lab)

文献:

References:

- 1) Torii H, et al. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine*. 2017;15:2100-219.
- 2) Torii H, et al. Violet Light Transmission is Related to Myopia Progression in Adult High Myopia. *Sci Rep*. 2017;7(1):14523.
- 3) Jiang X, et al. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(22):e2018840118.
- 4) Hines PJ. Of mice, light, and eyeball length. *Science*. 2021;373(6550):71.
- 5) Mori K, Torii H, et al. Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021;10(22):5462.
- 6) Hieda O, et al. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(3):315-325.
- 7) Shinjima A, et al. Association between ocular axial length and anthropometrics of Asian adults. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):328.

at 420 nm) as well as rhodopsin (OPN2, 498 nm), which facilitates night vision. Humans have both the “visual opsin” described above and “non-visual opsin,” which are 5 types. Functional analysis of OPN4 (melanopsin, 470 nm), a non-visual opsin with a peak absorption wavelength for blue light and a role in circadian rhythm, is rapidly advancing. In our recent study, we focused on OPN5 (neuropsin, 380 nm), which has a peak absorption wavelength for violet light in both mouse and human. We deleted the OPN5 gene from retinal neurons in mice and found that the animals lost the suppressive effect of violet light on axial length elongation (with choroidal thinning), which suppresses myopia progression.³⁾ This discovery not only clarifies our fundamental understanding of the mechanism of violet light’s protective effect on myopia from a molecular biological perspective, but also reveals a new function of the non-visual opsin, as introduced in Science,⁴⁾ and may be useful in developing new interventions to suppress myopia progression.

Our team has also made great strides in clinical research. Most commercial eyeglass lenses do not transmit violet light. In 2016, Hara Eye Clinic (Otawara City, Tochigi Prefecture) and JINS Inc. collaboratively initiated a randomized clinical trial comparing use of violet light transmissive eyeglasses and standard eyeglasses on myopia in schoolchildren. The 2-year study compared use of eyeglasses for near work for 180 minutes or fewer per day, and found that, compared to children wearing standard eyeglasses, those wearing eyeglasses transmitting violet light experienced a statistically significant 21.4% inhibition of axial length elongation.⁵⁾ Our team, meanwhile, participated in a randomized trial focusing on low-concentration atropine eyedrops with 6 other domestic institutions (ATOM-J Study). Published in 2021, the study showed that, compared to placebo eyedrops, once-daily administration of 0.01% atropine eyedrops over 2 years produced a statistically significant 18.2% suppression of axial length elongation.⁶⁾ Furthermore, we also reported on the correlation between foot length/height ratio and axial length as a prospective biomarker for myopia progression.⁷⁾

In sum, we are building an innovative team leading the world in the elucidation of myopia, from basic research to clinical study and verification. We invite you to follow our progress as we continue our efforts in these areas.

Violet Light Enables Non-invasive Brain Function Modulation バイオレットライトによる非侵襲的脳機能制御

早野 元詞

株式会社 坪田ラボ CSO
慶應義塾大学医学部精神神経科学教室
慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科

Motoshi Hayano, PhD

Chief Science Officer, Tsubota Laboratory, Inc.
Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine
Department of System Design Engineering, Faculty of Science and Technology, Keio University



バイオレットライトは、近視だけでなく、鬱や認知症などを制御することがわかってきています。坪田ラボでは、光を使った新しい脳機能制御の社会実装に挑戦しています

It is now known that violet light (VL) not only suppresses myopia, but also modulates conditions such as depression and dementia. Motivated by this knowledge, Tsubota Laboratory is advancing practical implementation of light in novel types of brain function modulation.

錐体細胞や、桿体細胞といった「視覚光受容体」だけでなく、実はシアノバクテリアが光をエネルギーとして使っていたように我々哺乳類も光を視覚以外として利用している。ヒトは、4種類の「視覚光受容体」以外に、5種類の「非視覚光受容体」を保有している。その遺伝子発現は網膜だけでなく皮膚、脳など様々であり OPN3, OPN4, OPN5, RGR(retinal G-protein-coupled receptor)、Peropsin といったものが知られている(図1)。OPN5は2003年に人やマウスの網膜だけでなく、脳、精巣、脊髄に発現する遺伝子 neuropsin として発見されている。

我々はシンシナティ大学の Richard A. Lang 博士との共同研究によって、網膜からの光刺激の投射先を観察している¹⁾。バイオレットライト刺激によって OPN5 を介して dorsal medial habenula (背側手綱核内側垂核)へ投射することで脳機能を制御していると考えられる(図2)。背側手綱核 (MHb) は interpeduncular nucleus (脚間核) との神経投射経路 (MHb-IPN) を介したうつ病、恐怖、記憶、不安、中毒などの脳機能制御を行っている。高齢マウスにおいてバイオレットライト照射によって認知記憶の増加と神経の活性増加が c-fos 染色によって確認されている。さらに網羅的遺伝子発現検査 (RNA-seq) から海馬において Sox10、MAG などグリア細胞の一つであるオリゴデンドロサイトの分化に関与する遺伝子発現が上昇している。軸索における神経伝達速度や可塑性は認知記憶、感情など様々な脳機能において重要であり、軸索を取り囲むミエリンが絶縁体として機能するこ

In mammals such as ourselves, light is used as an energy source not only by the rods and cones known as photoreceptors, but also by cyanobacteria in nonvisual activity. In addition to 4 types of visual photoreceptors, humans have 5 nonvisual photoreceptors. The gene expression of these nonvisual photoreceptors, recognized as OPN3, OPN4, OPN5, RGR (retinal G protein-coupled receptor), and peropsin, is known to be found in skin and brain as well as in retina (Fig. 1). In 2003, OPN5 was discovered as the gene neuropsin expressed in human and mouse brain, testis, and spinal cord, in addition to retina.

In collaborative research with Richard A. Lang of the University of Cincinnati, we observed the projection destination of photic stimulation from the retina¹⁾. It is believed that violet light stimuli received by OPN5 are projected to the dorsal medial habenula, where they modulate brain function (Fig. 2). The dorsal medial habenula (dMHb) works with the interpeduncular nucleus (IPN) through the neural projection pathway (MHb-IPN) to regulate brain functions such as depression, fear, memory, worry, and addiction. C-Fos staining confirmed that violet light radiation in aged mice enhanced cognitive memory and increased nerve activity. Whole transcriptome sequencing (RNA-seq) showed increased expression in the hippocampus of genes such as SOX10

とでこれらを制御している。バイオレットライトがどのようにしてオリゴデンドロサイトに影響しているのかは不明であるが、ブルーライトとは異なる光を使った中枢神経制御を行っていると考えられる。また、社会的敗北ストレスモデル (SDS) を用いたうつ病モデルで、バイオレットライトがうつ様行動を抑制可能かについても検討を行ないバイオレットライトがうつ病治療効果を示している。うつ病モデルでは、バイオレットライト照射によって側坐核 (nucleus accumbens : NAc) や室傍核 (paraventricular nucleus of the thalamus: PVT) にて神経活性化 (c-fos) が観察される。

さらに臨床において、眼から 40Hz 周期刺激を加えたバイオレットライトによる光刺激が脳へ 40Hz 白色光と比較して、脳波として特異的反応を誘導するかについて検討を行った結果、 δ - θ 帯域パワースペクトラム密度の増強や視覚誘発電位 (VEP) における α 位相- γ 振幅カップリングの有意な増強効果が観察されている²⁾。これらの成果は人においても眼からの刺激によって特異的脳反応を誘導することが可能であり、非臨床研究の結果からも側坐核や傍核といったうつ病治療の標的を介したバイオレットライトによる治療法も期待される。

室内環境を含めて、生体機能に必要な光をシグナルとして取り込み、活用することは超高齢化社会、そして感染症によって変化する生活環境と上手に付き合っていくために、バイオレットライトの社会実装が期待される。

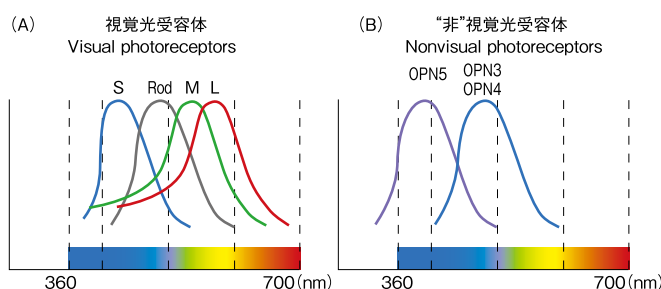


図 1. 非視覚光受容体の活性化光波長域
(A) 錐体細胞 (S-opsin, M-opsin, L-opsin) と、桿体細胞 (Rod) による光波長の視覚機能への活用。
(B) 非視覚光受容体 OPN3, OPN4 によるブルーライトの受容と、OPN5 のバイオレットライト受容波長領域。

Figure 1. Absorption Spectrum for Nonvisual Photoreceptors
(A) Utilization of light wavelengths for visual function by cone cells (S-opsin, M-opsin, L-opsin) and rod cells
(B) Absorption spectrum for nonvisual photoreceptors OPN3 and OPN4 (blue light) and OPN5 (violet light)

文献:
References:

- (preprint) Nobunari Sasaki, Pooja Gusain, Motoshi Hayano, Tetsuro Sugaya, Naoya Tonegawa, Yusuke Hatanaka, Risako Tamura, Kei Okuyama, Hideto Osada, Norimitsu Ban, Yasue Mitsukura, Richard A Lang, Masaru Mimura, Kazuo Tsubota Violet light modulates the central nervous system to regulate memory and mood. bioRxiv 2021.11.02.466604; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.02.466604>
- Noda Y, Takano M, Hayano M, Li X, Wada M, Nakajima S, Mimura M, Kondo S, Tsubota K. Photobiological Neuromodulation of Resting-State EEG and Steady-State Visual-Evoked Potentials by 40 Hz Violet Light Optical Stimulation in Healthy Individuals. J. Personalized Med. 2021 June 15 11(6), 557

and MAG which are involved in the differentiation of oligodendrocyte, a glial cell. Axon nerve conduction velocity and plasticity are essential to brain functions such as cognitive memory and mood, while the myelin surrounding axons works as an insulator to modulate these functions. It remains unclear how violet light impacts oligodendrocytes, but it is thought to regulate the central nervous system using a light other than blue light. Using a social defeat stress (SDS) model as a depression model, we found that violet light had a therapeutic effect in reducing depression-like behavior. Neuronal activation (c-Fos) in the nucleus accumbens (NAc) and paraventricular thalamic nucleus (PVT) was observed in the depression model using violet light irradiation.

Moreover, a clinical comparison was made of the differential response on electroencephalography (EEG) activity to photic stimulation from the eye, comparing periodic 40 Hz stimulation of violet light with that of 40 Hz of white light. Results showed that 40 Hz-WL induced significant increase of power spectrum density (PSD) in theta band and 40 Hz-VL induced an increase of alpha-gamma coupling during the VEP²⁾. These results indicate that stimuli from the human eye may induce differential response, while nonclinical research show the potential for violet light usage in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus, clinical targets in depression therapy.

Social implementation of violet light may provide helpful signals in modulating body functions in indoor (as well as in outdoor) environments in super-aging societies, in addition to helping us navigate altered lifestyles during pandemics.

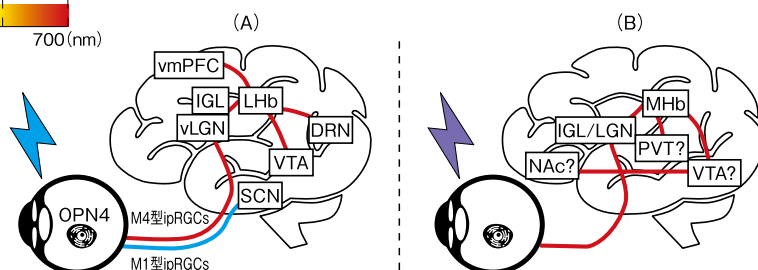


図 2. 網膜における非視覚光受容体 OPN4 もしくは OPN5 から脳への神経回路
(A) OPN4 を発現する M1 型 ipRGCs を介したブルーライトシグナルの SCN への投射と記憶や概日周期制御。また M4 型 ipRGCs は IGL/vLGN, LHb を介した感情制御を行っている。
(B) バイオレットライトによる OPN5 陽性 RGCs を介した Mhb への投射と、PVT, NAc などへ神経伝達。また POA においては OPN5 が発現し、OPN5 依存的な体温調整を行っている。
視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus : SCN)、外側手綱核 (perihabenular nucleus : PHb)、前頭前野腹内側部 (vmPFC)、背側縫線核 (dorsal raphe nuclei : DRN)、腹側被蓋野 (ventral tegmental area : VTA)、外側膝状体中隔葉 (intergeniculate leaflet : IGL)、側坐核 (nucleus accumbens : NAc)、室傍核 (paraventricular nucleus of the thalamus : PVT)、視索前野 (preoptic area : POA)

Figure 2. Neural Circuit to the Brain from Nonvisual Photoreceptors OPN4 or OPN5 in the Retina
(A) Projection of blue light signal SCN via M1-type ipRGCs expressing OPN4 and modulation of memory and circadian rhythm. M4-type ipRGCs also modulate mood via IGL/vLGN and LHb.
(B) Projection to Mhb via OPN5 positive RGCs by violet light; neurotransmission to PVT and NAc. Also, POA expresses OPN5 which modulates OPN5-dependent body temperature.
SCN: suprachiasmatic nucleus, PHb: perihabenular nucleus, vmPFC: ventromedial prefrontal cortex, DRN: dorsal raphe nuclei, VTA: ventral tegmental area, IGL: intergeniculate leaflet, NAc: nucleus accumbens, PVT: paraventricular nucleus of the thalamus, POA: preoptic area

New Developments in Dry Eye Research ドライアイ研究、開発の現状

坪田 一男

株式会社 坪田ラボ 代表取締役
ドライアイ研究チーム

Kazuo Tsubota, MD, PhD, MBA
CEO, Tsubota Laboratory, Inc.
Dry Eye Research Team



なぜ人類は涙を流すのか、というドライアイにおける根本的な設問から薬剤開発を狙っています。すでに商品化されている JINS モイスターなどをもとに眼の環境を整える深化研究も行っています

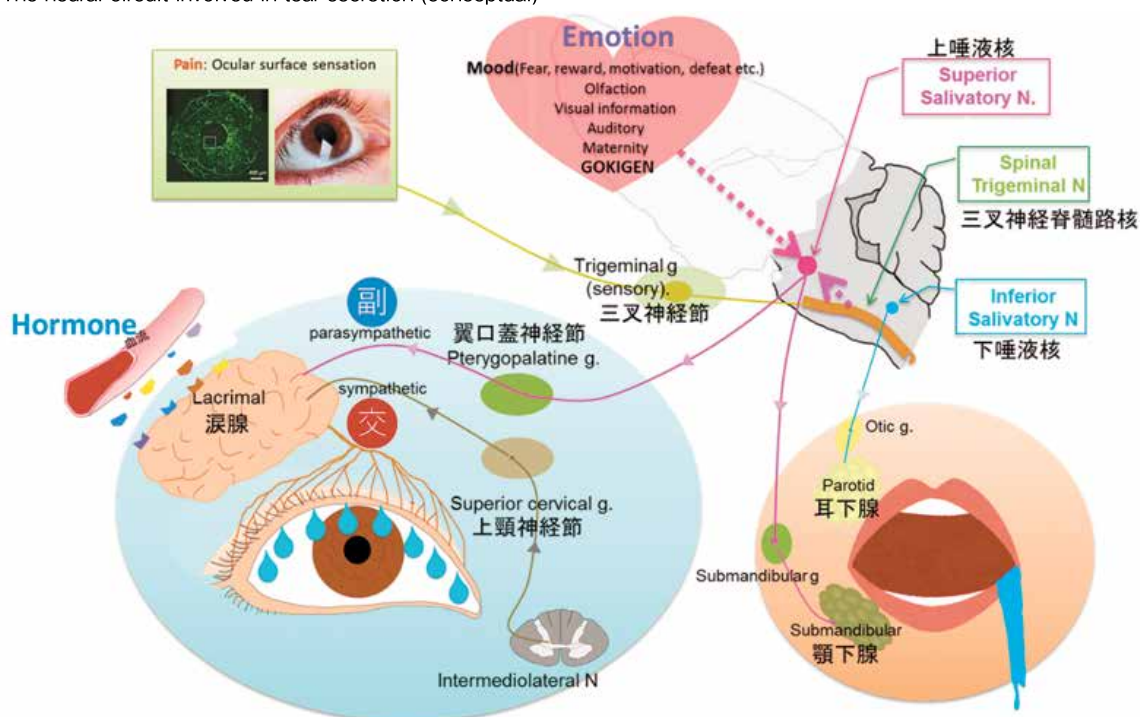
Approaching drug development from the fundamental dry eye question—"Why do humans shed tears?" Conducting in-depth research to improve the eye environment, taking hints from the commercially-available "JINS Moisture" line of glasses.

坪田ラボでは経営方針として両利き経営を採択しており、研究分野での進め方でもこの考えを生かしています。すなわちまったく新しい探索研究に30%の-effortを割き、探索で見つけたシーズを深く事業化して価値の最大化を行う（深化研究）に70%のエネルギーを使います。

Tsubota Lab takes an ambidextrous approach to management policy as well as to research. In other words, we devote 30% of our effort to new exploratory research, and 70% of our energy to maximizing value to commercialize the seeds of our initial effort (through deep research).

図1 涙液分泌に関わる神経回路（概念図）

Figure 1. The neural circuit involved in tear secretion (conceptual)



ドライアイにおいても探索研究として“なぜ人類は涙を流すのか？”“なぜ現代では涙の量が減ってしまっているのか？”という疑問に答える研究を行っています。涙液を産生するのは涙腺ですが、ここを支配するのは上唾液核やその上位脳なので脳とドライアイとの関係からまったく新しい研究分野を切り開きつつあります（図1）。實際上唾液核が副交感神経を介して涙腺分泌をつかさどっていることを突き止め、この発見の臨床応用を真剣に模索しています。

一方ドライアイ研究領域の深化としては、目の周りの湿度を上げることによって乾燥を防ぐという実用的なアプローチがあります。すでに JINS モイスチャー（図2）は販売されています（p.36）。現在さらにアクティブに湿度を上げるモイスチャーミストタイプの目の加湿器を開発し、臨床研究でも涙液の安定性と症状の改善を確認しています（図3）。この機器では90%以上の湿度を保てるため涙液層破壊時間（BUT）が安定します。BUTの改善と症状の軽減はまさにドライアイの治療に直結しますので副作用なく簡便にドライアイをケアする方法として期待されます。

なお、これらのコンセプトについては、初めてすべてを自分で英語で書いた『DRY EYE』という新しい本に書いてありますので、ご興味がありましたらこちらをご覧ください（図4）。

図2 JINS モイスチャー
Figure 2. JINS Moisture



図3 仮称：モイスチャーミストメガネ
Figure 3. tentatively named: Moisture Mist Eyeglasses

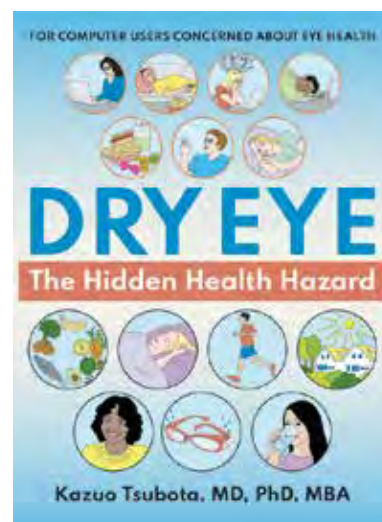


As always, exploratory research seeks answers to questions which, in the field of dry eye, include: “Why does mankind shed tears?” and “Why do we shed fewer tears in this modern time?” It is the lacrimal glands which produce tears, and as the superior salivary nucleus and the upper brain control this function, we are entering new research territory by exploring the relationship between dry eye and the brain (Fig. 1). In effect, we have determined that the superior salivary nucleus regulates lacrimal gland secretion through the parasympathetic nerve, and are now earnestly searching for clinical applications of this finding.

Meanwhile, the dry eye research field is being advanced by a practical approach preventing dehydration around the eye by elevating the humidity level near the eye. JINS Moisture (Fig. 2) is currently on the market (p.36). We are also developing a moisture mist for further elevation of the eye's environmental humidity, with clinical research investigating tear stability and symptom alleviation (Fig. 3). This device stabilizes tear breakup time (BUT) to ensure at least 90% humidity maintenance. Improved BUT and symptom alleviation are directly linked to dry eye therapy, suggesting that this method shows great promise for simple dry eye care which is free of side effects.

In addition, these concepts are written in my new book called *DRY EYE* which I wrote all in English for the first time. If you are interested, please check it out (Fig. 4).

図4 新刊本『ドライアイ』の表紙
Figure 4. *DRY EYE* book cover



Science of Ocular Biomechanics 硬さのサイエンス

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

Hiddenaga Kobashi, MD, PhD

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



眼球を構成する組織の硬さを理解し評価することは、円錐角膜や老視を治療する上で重要である

Understanding and assessing the stiffness of the tissues that make up the eye is important in treating keratoconus and presbyopia.

眼科において硬さを評価することは、極めて重要な検査方法であります。硬さはバイオメカニクスや生体力学特性と呼ばれ、「生物現象を理解するための力学の応用」と定義されます。眼球のバイオメカニクスの代表は眼圧であり非接触眼圧計を用いて角膜の変形を解析して求められます。坪田ラボでは、円錐角膜の新しい治療法：ケラバイオや老眼に対する新しい治療薬を開発しており、それぞれの眼球組織である角膜や水晶体のバイオメカニクスに着目しております。

円錐角膜は、角膜が薄くなり円錐状に前方へ突出する進行性の疾患であります。病状の進行抑制が可能な治療法として、ケラバイオを開発しております。ケラバイオは、バイオレットライト（VL）放射眼鏡を1日数時間装着することで進行抑制効果が期待されます。リボフラビン点眼と併用した臨床研究では、一定の有効性・安全性を確認しました。¹⁾我々は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、有効性を示すことができないか仮説を立てました。角膜内のリボフラビン濃度は、角膜上皮剝離後に点眼した場合と比較して約10分の1以下の微量でありましたが（図1）、角膜のバイオメカニクスを示すヤング率は点眼無しでもVL照射によって十分硬くなったことを確認しました（図2）。²⁾現在はリボフラビン点眼無しのプロトコルを立案し、内因性リボフラビンを活用したケラバイオの臨床研究を実施中です（jRCTs032190267）。

加齢によって近くが見えにくくなることを老視（老眼）といいます。世界の老眼人口は18億人以上いると

The importance of evaluating stiffness in ophthalmology cannot be overstated. Stiffness is classified as a form of biomechanics—as a biomechanical property—and applied as a tool to “recognize mechanics to achieve understanding of an organic phenomenon.” Ocular biomechanics is exemplified by intraocular pressure, with a noncontact tonometer used to analyze corneal deformation. Tsubota Laboratory has developed KeraVio, a novel treatment for keratoconus, in addition to a new therapeutic drug for presbyopia, focusing attention on the biomechanics of two types of ocular tissue: the cornea and the crystalline lens.

Keratoconus is a progressive condition in which the cornea thins and bulges forward in a cone-like shape. KeraVio was pioneered as a therapy to inhibit the progression of this disease among patients who wear violet light (VL)-emitting eyeglass frames for several hours each day. Both efficacy and safety were confirmed in clinical research involving joint use of KeraVio and riboflavin eyedrops.¹⁾We then focused on endogenous riboflavin in the human cornea, hypothesizing similar efficacy without use of riboflavin eyedrops. Intracorneal riboflavin concentration is minuscule, less than one-tenth of that in the eyedrops administered following corneal epithelial ablation (Fig. 1), but Young’s modulus (which expresses corneal biometrics) confirmed sufficient stiffness following violet light irradiation even without administration of eyedrops (Fig. 2).²⁾We have designed a

推定されております。日本の超高齢社会でも老眼は、決して無視できなく視覚の質を妨げる社会問題です。老視は「加齢による調節幅の減退」であり、水晶体の硬く・厚くなり弾性力が低下してくる現象であります。我々は老眼の評価系として水晶体を伝搬する際の音速に着目しております。物体は硬くなると音速が上がる性質があり、水晶体も硬くなると音速が上がると推定できます。これまでに専用の超音波探触子を開発し動物・ヒトにおいて加齢によって水晶体音速が速くなることを確認してまいりました（図3）。実際の臨床研究で老視は、ピント調節力で評価しますので、水晶体音速と調節力の関係性や老眼になりやすい年齢以外の因子を探索しております。

図1. 内因性リボフラビンは微量ながら存在していることが分かった。
Figure 1. Confirmation that endogenous riboflavin exists in minimal quantity

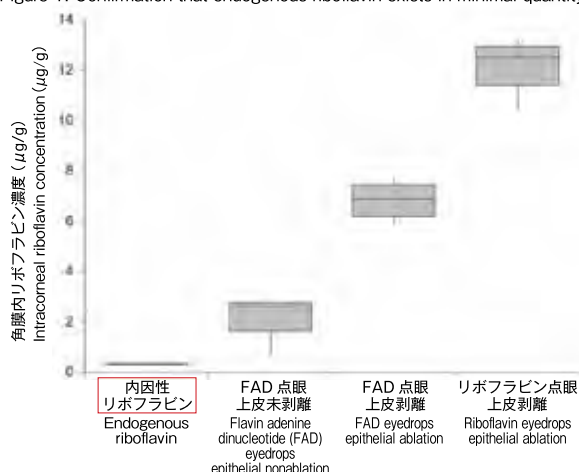
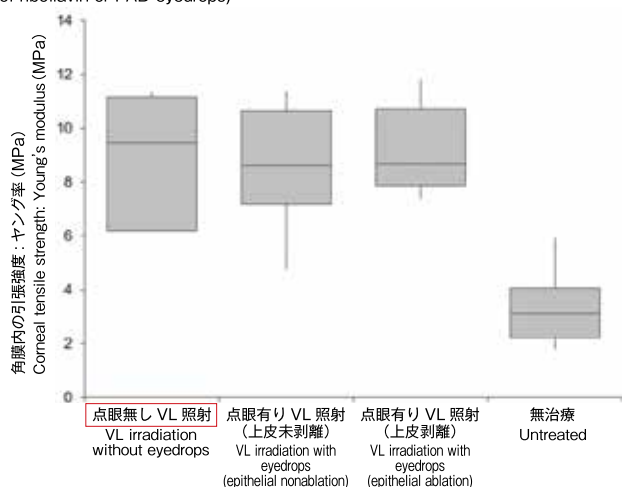


図2. リボフラビンやFAD点眼をしなくてもVL照射によって角膜は硬くなる。
Figure 2. Corneal stiffening through violet light (VL) irradiation alone (without use of riboflavin or FAD eyedrops)



文献:

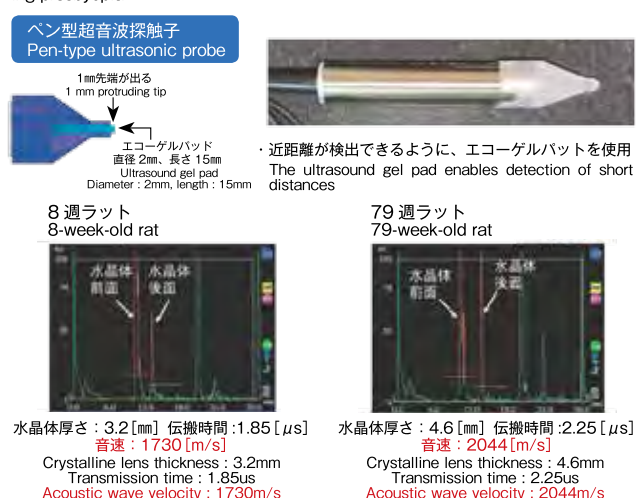
- References:
1) Kobashi H, Torii H, Toda I, Kondo S, Itoi M, Tsubota K. Clinical outcomes of KeraVio using violet light: emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study. Br J Ophthalmol. 2021 Oct;105(10):1376-1382.
2) Kobashi H, Yunoki S, Kato N, Shimazaki J, Ide T, Tsubota K. Evaluation of the physiological corneal intrastromal riboflavin concentration and the corneal elastic modulus after violet light irradiation. Transl Vis Sci Technol. 2021 Apr 29;10(5):12.

protocol excluding riboflavin administration which is currently being explored in a clinical study evaluating KeraVio using endogenous riboflavin (jRCTs032190267).

The increasing difficulty we experience with close-range vision during aging is known as presbyopia (age-related farsightedness). The global “presbyopia population” is currently estimated at 1.8 billion. This social problem which interferes with vision certainly cannot be ignored in Japan’s super-aging population. Presbyopia is a phenomenon which brings a decline in accommodative power, a stiffening and thickening of the crystalline lens, and a loss of elasticity. We are focusing on the velocity of acoustic waves transmitted through the crystalline lens as a means of assessing presbyopia. As the velocity of acoustic waves increases when objects stiffen, one might conjecture that this property would hold true for the crystalline lens. We previously developed a dedicated ultrasonic probe for use in both animals and humans which confirms that the velocity of acoustic waves in the crystalline lens increases with aging (Fig. 3). We are currently evaluating visual accommodative powers in aging in a clinical study exploring the relationship between the velocity of acoustic waves in the crystalline lens and accommodation as well as factors other than age that promote presbyopia.

図3. 老眼を評価する専用超音波探触子と超音波波形

Figure 3. Dedicated ultrasonic probe and ultrasonic waveform used for evaluating presbyopia



研究に楽しくチャレンジできる 素晴らしい環境です！

坪田ラボ研究員の木崎誠一郎です。坪田ラボには、2021年3月に入社し、近視研究を主に行っています。

現在のミッションは、ライフスタイル病である学童の近視を予防するためのさまざまな食品や、サプリメント、薬剤を見出し、それを産業化することです。

私は専門分野が化学領域ですので、マウスでの近視モデル作成は少々ストレッチした実験ですが毎日楽しくやっています。私が見つけ出した化合物で世界の子どもの近視を治し、結果として人類の失明予防につながればと考えています。

坪田ラボではいろいろなことに挑戦できて自分にとってもFITしていると思います。もともと、坪田先生の『理系のための研究生活ガイド』（講談社、2010年）を読んで、「研究は冒険だ！」と思ってキャリアをスタートさせましたので、坪田ラボで能力一杯までチャレンジできることを楽しみにしています。

2022年は大きな飛躍の年にしたいと考えています。



マウス眼の屈折率測定装置
Photorefractor for mouse eyes

An incredible environment in which to savor research challenges!

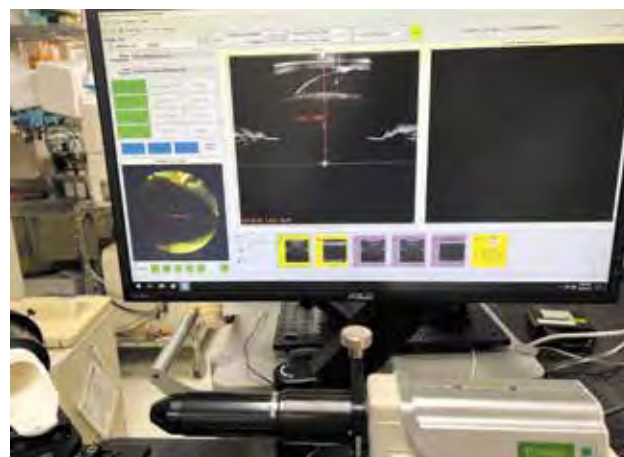
I am Seiichiro Kizaki, a researcher in Tsubota Lab, and have been investigating myopia since I joined the organization in March 2021.

My current mission is to discover and commercialize food products, supplements, and pharmaceuticals to help prevent the lifestyle disease of myopia in school-children.

As my expertise is with chemistry, creating an experimental myopic mouse model is a bit of a professional stretch for me, but I am thoroughly enjoying my work each day. I hope to discover a compounds which can treat myopia in children worldwide, thereby helping to prevent loss of eyesight for humankind.

The Tsubota Laboratory environment facilitates a variety of research activities, making it a perfect fit for me. After reading Dr. Tsubota's "Lifestyle Tips for Science Researchers" (Kodansha Ltd., 2010), I launched my career with the conviction that science is an adventure and I am thoroughly enjoying Tsubota Lab, where challenges may be pursued to the best of one's ability.

I am counting on making 2022 a year of breakthroughs.



マウスの眼軸長測定の様子
Measuring mouse axial length

畑中 悠佑

株式会社坪田ラボ 主任研究員

Yusuke Hatanaka

Principal Investigator, Tsubota Laboratory, Inc.



坪田ラボから世界を革新する

神経細胞間の情報伝達を行うシナプスの再編により神経回路が遷移することで、神経ネットワークは可塑的に変容し、高次脳機能の発露に至ります。生きたままの動物の脳で長期に渡り同一シナプスを観測することで、記憶・学習、発達そして精神神経疾患などの内的・外的摂動が動的平衡を成す神経ネットワークに寄与する際のシナプス機構について、アカデミアで研究を行ってきました。そうした経験を自己の内で完結させることなく、自らの手で直接外界へアップロードする際の依代となる企業体、それが坪田ラボでした。

現在、研究室を立ち上げつつ、研究開発パイプラインの根幹を成すバイオレットライトの身体機能へ及ぼす作用の責任神経回路を、脳血流を主な指標として光遺伝学などの神経科学的手法を用いて同定しています。バイオレットライトの作用機序解明により、新たな応用性を模索し事業化の推進を図ります。バイオレットライトの作用については未だ手つかずの領域が広がっており、新規作用の探索も並行して遂行しています。

将来的には独自の研究開発シードの発見から事業化まで、自らの手で携わっていくことを目標し、幾重にも閉塞した世界を革新し、この深淵へ光を齎すことを使命としています。

発足して間もない坪田ラボは、多様な職種のスペシャリストが混合する、まさに孵化直前の卵のような混沌に満ち満ちています。このような時期を共に過ごし、それを成せることを幸いに思います。



マウスへのバイオレットライト照射
Violet light irradiation to mice

皮質血流量計測
Cortical blood flow analysis

Tsubota Lab is Innovating the World

Remodeling of the synapses which communicate between neurons causes neuronal circuit transitions enabling neuronal network plasticization expressed in higher brain function. The synaptic mechanisms of the effects of internal and external perturbations, such as memory, learning, development, and neuropsychiatric disease, on neuronal network, which maintains dynamic equilibrium has been investigated by long-term time-lapse imaging of identified synapses in the brain of living animals. Tsubota Lab energetically strives to introduce such academia-based experiences and achievements into society through commercialization, and I am honored to work in accordance with this philosophy.

While setting up our laboratory, we are currently identifying the neuronal circuits responsible for the effects of violet light on physical functions, our main R&D pipeline, by using neuroscience techniques such as optogenetics with cerebral blood flow increase as the main indicator. Elucidating the mechanisms of violet light will enable us to seek new applicability for commercialization. The unexplored field of violet light activity is expansive, and we are exploring it as a parallel effort in search of novel applications.

My mission going forward is to explore each facet of research with my own hands—from seed discovery through commercialization—and innovate by penetrating closed worlds, letting there be light in the abyss. Immediately upon inauguration, Tsubota Lab assembled

specialists from myriad occupations, creating an environment not unlike the chaos from which an egg is hatched. We all share such an environment which is, for me, a joy.



近藤 眞一郎

株式会社坪田ラボ 取締役 CTO 研究開発本部長

Shinichiro Kondo

Director, Chief Technology Officer, and
Manager, Research & Development Division

Clinical Development at Tsubota Laboratory 坪田ラボの臨床開発

サイエンスに基づいた医薬品・医療機器の開発と事業化を目指しています

医薬品・医療機器の開発は坪田ラボにとって非常に重要な位置づけではありますが、上市までの過程は決して簡単なものではありません。基礎研究や臨床研究を繰り返したうえで、承認を目指した臨床試験（いわゆる治験）を実施し、承認審査を経なくてはなりません。

初期の基礎研究ステージから我々のアイデアに価値を見出し、パートナー企業となっていただくケースもありますが、特に海外企業と組む場合などはリスクを抑えるための交渉が最大の課題となります。そうした場合、初期段階では比較的軽い契約条件で投資いただき、臨床開発が進んでリスクが減った段階で大型契約に切り替える等、アプローチの仕方にバリエーションを持たせて進めています。

こうした険しく長い道のりではあっても、我々は大学発ベンチャーとして、きちんとしたサイエンスに基づく開発を進めることが重要と考え、安直な商品化は行わない方針であります。

バイオレットライトによる臨床開発

バイオレットライト（VL）を発するメガネ（"VioGlass"と商標登録済み）は坪田ラボにとっての切り札であり、臨床開発における最重要機器であるため、本稿では VL をベースにした主な開発を紹介します。

1. 近視進行抑制 TLG-001

2016 年から機器開発を始め、早い段階から医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談を重ねてきた。2019 年には TLG-001 という開発コードのもと、まずは安全性を主要評価項目とした探索的臨床試験を開始した。約 40 名の近視の小学生に機器を半年間装着してもらい、VL に起因する有害事象は一切見られなかった¹⁾。8 歳から 10 歳に絞ったサブグループ解析で、有効性も

Furthering development and commercialization of science-based pharmaceuticals and medical devices

While Tsubota Laboratory highly prioritizes the development of pharmaceuticals and medical devices, the process of launching a new product to market is by no means simple. After basic and clinical research, clinical trials have to be conducted before going through the approval screening process.

While we may search for a partner firm once value is extracted from ideas garnered through primary research, the major hurdle is to reduce various risks when negotiating with potential overseas enterprises, in particular. In such situations, we often enter early-stage partnerships with relatively light contractual conditions, advancing to a more serious contract later once risk wanes with further clinical development, an approach which has numerous variations.

Though it involves a long and arduous path, as a university startup, we are committed to development based on solid science and eschew shortcuts to product commercialization.

Clinical development based on violet light

Eyeglasses (trademarked as VioGlass) which emit violet light (VL) are the key asset for Tsubota Laboratory. As they are our ranking device in clinical development, I will chiefly introduce major developments based on VL.

1. TLG-001: Suppressing Myopia Progression

We began device development in 2016 and initiated

見ることができた²⁾。本治験は二重盲検試験であり、対照機器群との比較において、眼軸長においては40%（図1）、屈折値（等価球面值）は70%超の近視進行抑制率を示し（図2）、VLの潜在性の高さを示すことができた。次のステージとして、より長期の装用で、より多い被験者により有効性を示していくためPMDAの指導のもと検証的臨床試験の準備を進めてきている。

2. 円錐角膜治療 TLG-003 "KeraVio"

角膜が薄くなり突出する疾病を円錐角膜と呼ぶ。標準的な治療法である角膜クロスリンクは侵襲的な手術であるが、VioGlassによる円錐角膜治療 KeraVioは、低侵襲で安全、患者が日常生活を送りながら実施できるものである。リボフラビン点眼と組み合わせた特定臨床研究では、良好な有効性と安全性を確認することができた³⁾。リボフラビンは角膜に含まれるため、リボフラビン点眼無しでの特定臨床研究も現在進めているところである。

3. うつ病・認知症治療 TLG-005

非視覚系光受容体 OPN5 で VL を受けたシグナルは脳機能へ影響を及ぼしていることが分かってきた。TLG-001 や 003 と異なり、40Hz で点滅する VL を用い、健常人に対する臨床研究が行われた⁴⁾。眼からの VL 刺激が脳に特異的な反応をもたらすことが示され、認知機能の向上につながることを期待されている。うつ病や軽度認知障害に対する臨床研究の開始を準備しているところである。

図1：眼軸長変化量の推移図
Figure 1: Axial Length Transition

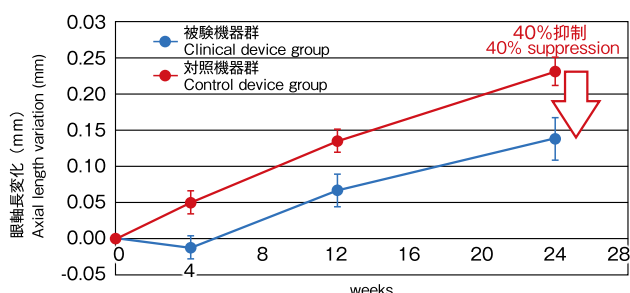
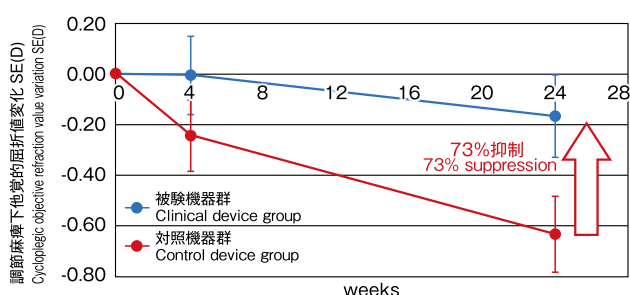


図2：調節麻痺下他覚的屈折値の推移図
Figure 2: Cycloplegic Objective Refraction Value Transition



early-stage consultation with Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). In 2019, we launched an exploratory clinical trial of a device with the development code designation of TLG-001, targeting safety as the primary outcome measure. Some 40 elementary school students wore the device for a period of six months with the finding that VL caused no adverse effects whatsoever¹⁾. Analysis of a subgroup of children aged 8 to 10 additionally found device efficacy²⁾. This double-blinded trial determined that, compared to the control device group, those in the clinical device group had a greater suppression rate for myopia progression: 40% measured by axial length (Fig. 1) and over 70% (Fig. 2) measured by refractive value (spherical equivalent), indicating the high potential of VL. Based on guidance from the PMDA, we are preparing to enter the next stage: the launch of a confirmatory trial to test efficacy, incorporating a longer trial period and an expanded number of subjects.

2. TLG-003 ("KeraVio"): Keratoconus Treatment

Keratoconus is a disease in which the cornea thins and bulges outward. While the standard treatment known as corneal cross-linking is an invasive procedure, KeraVio treatment based on VioGlass is minimally invasive, safe, and achievable without patient lifestyle disruption. A specified clinical trial incorporating riboflavin eye drop administration verified satisfactory efficacy and safety³⁾. As riboflavin is contained in the cornea, we are now proceeding with a specified clinical study which does not include the eye drops.

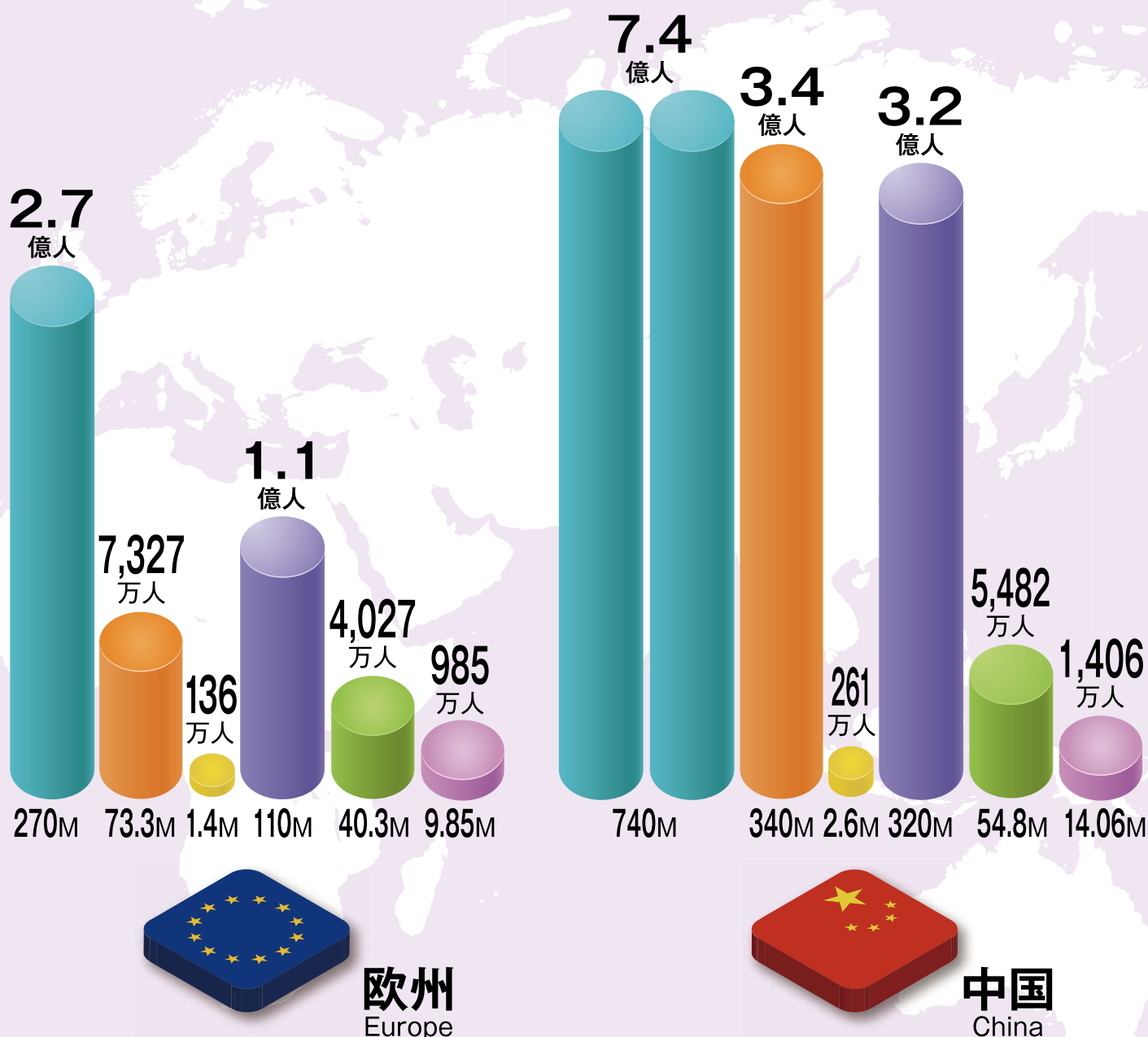
3. TLG-005: Treatment for Depression and Cognitive Impairment

We now know that signals receiving VL at the non-visual photoreceptor OPN5 have been found to affect brain function. Unlike studies using TLG-001 and 003, flickering VL (at 40Hz) was used as a stimulus on healthy subjects in a clinical study⁴⁾. VL stimulus from the eyes results in a specific response in the brain, leading to anticipation that this may elevate cognitive function. We are currently preparing to embark on clinical research investigating links with depression and mild cognitive impairment.

参考文献 References:

- 1) Tsubota Lab homepage: 安全性プレスリリース / Press release on safety. 近視の進行を抑える医療機器の開発に大きな一歩：探索的臨床試験で安全性を確認。A major step in the development of a medical device for the suppression of myopia progression: Safety was confirmed in the exploratory clinical trial. 2020 Dec 23.
- 2) Tsubota Lab homepage: 有効性プレスリリース / Press release on efficacy. バイオレットライトの近視抑制効果を確認：近視の進行を抑える医療機器の探索的治験で大きなマイルストーン。Major milestone in exploratory clinical trial for a medical device: Confirmation of the suppressive effect of violet light on myopia progression. 2021 May 21.
- 3) Kobashi H, Torii H, Toda I, Kondo S, Itoi M, Tsubota K. Clinical outcomes of KeraVio using violet light: emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study. Br J Ophthalmol. 2021 Oct;105(10):1376-1382.
- 4) Noda Y, Takano M, Hayano M, Li X, Wada M, Nakajima S, Mimura M, Kondo S, Tsubota K. Photobiological Neuromodulation of Resting-State EEG and Steady-State Visual-Evoked Potentials by 40 Hz Violet Light Optical Stimulation in Healthy Individuals. J Pers Med. 2021 Jun 15;11(6):557.

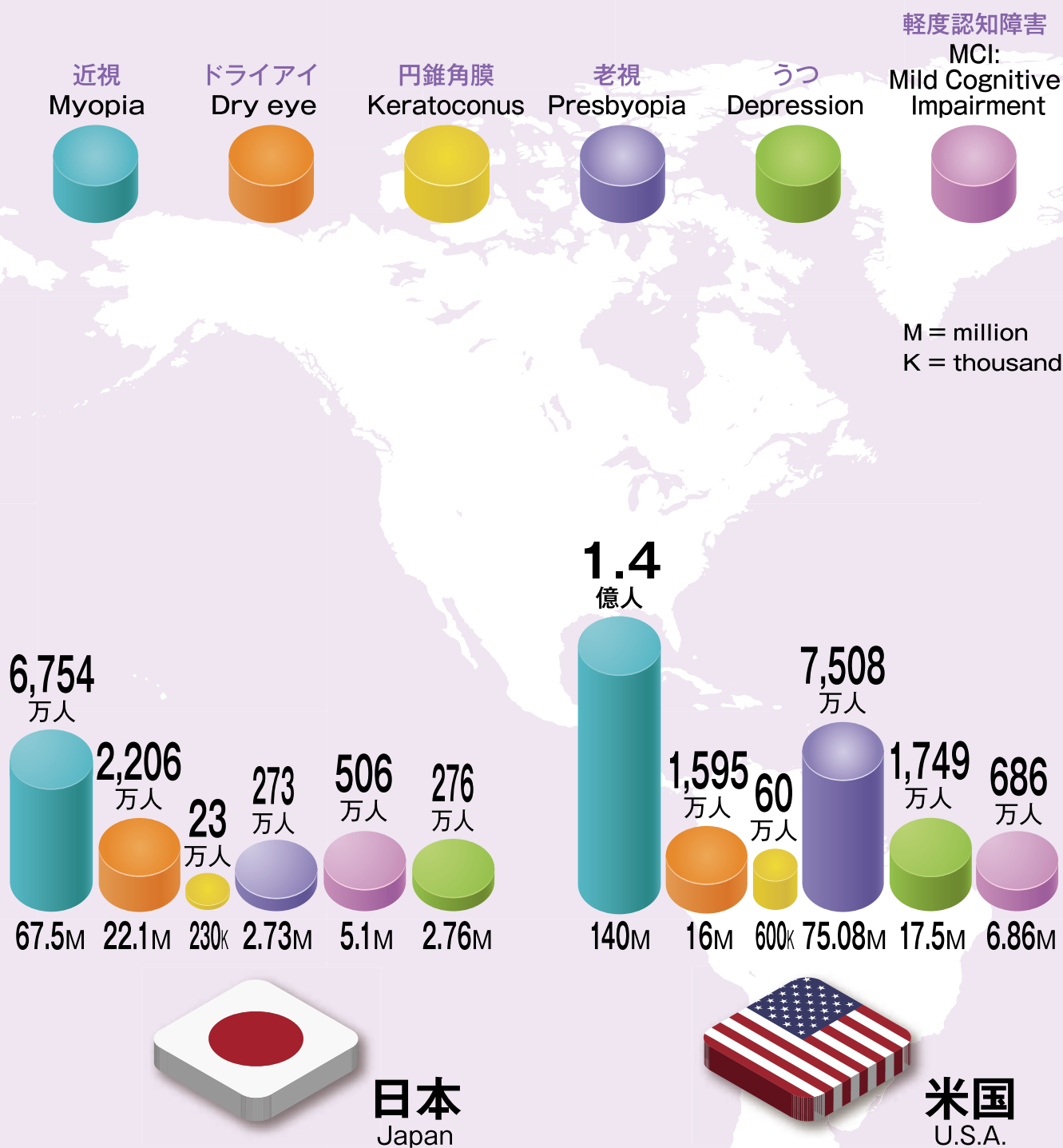
世界主要国における 対象疾患の推定患者数



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
 老視 Presbyopia／Fricke TR, Tahhan N, Resnikoff S, et al. Global Prevalence of Presbyopia and Vision Impairment from Uncorrected Presbyopia: Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling. Ophthalmology. 2018;125(10):1492-1499.
 軽度認知障害 MCI: Mild Cognitive Impairment／Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013 Jan;9(1):63-75.e2.

Estimated number of patients living with targeted diseases around the world



Mild Cognitive Impairment (MCI) とは本来 Alzheimer 病 (AD) など認知症とはいえないが、知的に正常ともいえない状態を指す。最近ではおおよそADの前駆状態を意味する用語と捉える人が多い。このような状態が注目される背景には、新治療薬開発にADの早期診断が根本的な治療につながる可能性も出てきたことがある。

Messages for Tsubota Laboratory



山岸広太郎 氏

慶應義塾常任理事（起業家教育・支援担当）
株式会社慶應イノベーション・イニシアティブ 代表取締役社長

Kotaro Yamagishi

Vice President for Finance, Fundraising, and
Entrepreneurial Education and Support, Keio University
CEO, Keio Innovation Initiative, Inc.

慶應発ベンチャーの先導役として 期待しています

坪田ラボはサイエンスとビジネスを高いレベルで両立した稀有なディープテックスタートアップです。一流の科学的な発見も、それ自体では世の中に広がりません。重要な社会課題の解決にビジネスとして取り組むことは大学発ベンチャーならではの役割であり、全世界で進んでいる社会的インパクト投資の流れを先導するものです。

2021年5月に発足した伊藤公平塾長の新執行部では、新しく起業家教育・支援という担務が加わりました。2015年12月設立のベンチャーキャピタルである慶應イノベーション・イニシアティブとともに、慶應発ベンチャーの育成により力を入れていきます。坪田ラボには慶應発ベンチャーの先導者として、研究成果とビジネス、そして社会貢献を高い次元で両立されることを期待しています。

Great Expectations: leading the way for Keio University ventures

Tsubota Laboratory is one of the rare deep tech start-ups successfully blending high levels of science and business. As its members are well aware, even top-notch scientific discoveries do not spread globally on their own merit. University ventures must take on the unique role of deriving business-based solutions to critical social issues, demonstrating leadership in the now-globalized social impact investing.

In May 2021, a new executive branch of education and support for budding entrepreneurs was launched under incoming Keio University Chairman and President Kohei Itoh, joining the Keio Innovation Initiative, a venture capital established in December 2015, in focused cultivation of new university-generated ventures. Tsubota Laboratory, the vanguard of such Keio ventures, is poised to blend research results and business success at the highest level, contributing greatly to society in the process.



各務茂夫 氏

東京大学大学院工学系研究科教授
一般社団法人日本ベンチャー学会会長

Dr. Shigeo Kagami

Professor, Department of Technology Management
for Innovation (TMI)
Graduate School of Engineering The University of
Tokyo
President, The Japan Academic Society for Ven-
tures and Entrepreneurs

世界に通用するベンチャー企業として ますますのスケールアップを期待しています

医療・ライフサイエンス領域におけるイノベーションは、世界が直面している最も重要な社会課題の解決に直結しています。そのためにはエッジが効いたベンチャー企業の活躍が不可欠です。坪田ラボは慶應義塾大学医学部発ベンチャーとして既に多くの実績をあげ、今後ますます成長が期待される最もホットな存在です。坪田一男先生のパッションに満ち溢れた行動力・突破力は、大きなイノベーション実現に必要な資金、人材、技術を引きつける求心力となっています。世界に通用する我が国を代表するベンチャー企業としてますますスケールアップすることを確認しています。

A world-class venture company destined for expansive growth

Innovation in medical care and life sciences holds the key to resolving critical social issues facing the global community. Cutting-edge venture companies play an indispensable role in that effort. Tsubota Laboratory—a Keio University School of Medicine startup with multiple achievements already under its belt—is on the radar as a venture company likely to sustain impressive growth. Professor Kazuo Tsubota possesses the passionate dynamism and “breakthrough power” to garner the capital, human resources, and technology required for major innovation. I look forward to witnessing the expansive growth of this world-class venture as it represents Japan on the global stage.

坪田ラボへのメッセージ



岡田正大 氏

慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授

Masahiro Okada, PhD

Professor, Keio University Graduate School of Business Administration

社会への大きな貢献と 世界的な活躍を応援します！

MBA 時代に目の当たりにした坪田先生の飽くなき探求心と知的謙虚さ、そしてとてつもない行動力に牽引され、坪田ラボがますます発展していくことを期待します。

その潜在市場は膨大です。近年では世界人口の 20% 以上が近視、5% 以上がドライアイ、25% 以上が老眼だと聞きます。さらには 2050 年には世界人口の半分 50 億人が近視になるとも。こうした疾患を治癒・緩和できる製品を大学発独自技術で生み出そうとする坪田ラボは、そのもたらす社会的インパクト、高い志、そして経済的ポテンシャルにおいて、社会に大きな貢献をする存在だと認識しています。技術はやすやすと国境を越えていくものであり、その世界的な活躍を心より応援しております。

Anticipating tremendous social contributions and global success!

In his MBA days, I personally witnessed Professor Tsubota's insatiably inquisitive mind and his intellectual humility, and I have every expectation that his extraordinary dynamism will drive Tsubota Laboratory to great success.

The potential pharmaceuticals and medical device market is enormous. I understand that recently, over 20% of the global population has become myopic, over 5% suffers from dry eye, and over 25% is farsighted, or presbyopic. Moreover, by 2050, half of the world's population—some 5 billion individuals—will be myopic. Tsubota Laboratory, a university venture using proprietary technology to create products to cure and alleviate disease, will assuredly leverage its social impact, high aspirations, and economic potential to realize major social contributions. As technology seamlessly transcends national borders, it is my hope that Tsubota Laboratory will leverage its own achievements to enjoy global success.



デイビッド ファン 氏

ケースー アイ インスティテュート
アソシエイト・ディレクター、リサーチディレクター
オレゴン健康科学大学
眼科学科ピーターソン教授
生物医学工学科教授

David Huang, MD, PhD

Associate Director & Director of Research, Casey Eye Institute
Peterson Professor of Ophthalmology
Professor of Biomedical Engineering
Oregon Health & Science University
huangd@ohsu.edu

慣習にとらわれないソリューション、 ご活躍を期待しております！

新規性があり、実用的かつ有益な技術を発明することがどれほど難しいかは、私も光干渉断層技術の共同開発者として、また同じ起業家として理解しております。最も代表的な眼病に大きな影響を与える可能性を秘めた坪田一男先生の創造性、そして慣習にとらわれない治療ソリューションには、常に驚嘆させられております。坪田先生、光とともに、ますますのご活躍を！

I am looking forward to working with you on unconventional solutions!

As a co-inventor of optical coherence tomography and fellow entrepreneur, I know how hard it is to make inventions that are novel, practical, and beneficial. I am continually amazed by Dr. Kazuo Tsubota's creativity and unconventional therapeutic solutions that could have great impacts on some of the most common eye diseases. Keep making magic with light, Kazuo!

Messages

1 TLG-001 探索研究で安全性と効果が立証できた

Safety and efficacy of TLG-001 confirmed through exploratory research.

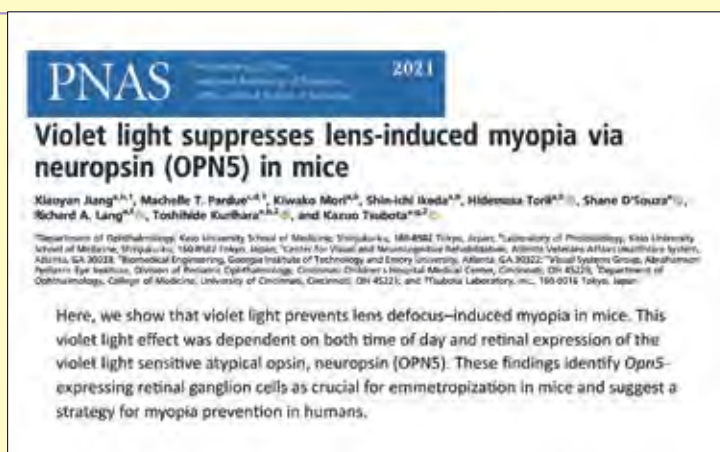


2020年4月～
坪田
10大

April 1, 2020 ~
Tsubota
"Top 10"

2 バイオレットライトの近視抑制効果が非視覚系受容体 OPN 5 を介し脈絡膜の血流をあげることを PNAS に論文として出した

Research explaining the myopia-suppressing effect of violet light and its role via the non-visual receptor OPN5 in increasing choroidal thickness was published in PNAS.



3 研究部 2 人、管理部 1 人、CEO アシスタント人員増強 !!

New additions to the lab! Two members in research, one in management, and a new CEO assistant.

4 ごきげんカフェで 社員コミュニケーション活動開始 !

Gokigen Café was opened to foster communication among employees!

5 社員全員の COVID-19 ワクチン接種が完了 !

100% COVID-19 vaccination rate at Tsubota Lab!

2021年12月 ラボ ニュース

December 31, 2021

Lab
News Items

6 Web ミーティングに変更になり、
対面からの移行で面談者数増大！

A shift from in-person to web meetings
increased participation!

7 2021年3月期も黒字達成！



Tsubota Lab profitable
again in fiscal year
ending March 2021!

8 G プロジェクト
(事業革新プロジェクト) が始まる！

G Project (business innovation)
launched!



9



特許提出 8 件、登録 7 件、
論文 66 本が出た！

8 patents submitted
7 patents registered
66 journal articles published!

10 CEO ミニレクチャーで知の横断プロジェクト始まる

“Cross-knowledge
project” launched at
CEO Mini Lecture



CEO ミニレクチャー
CEO Mini Lecture
事業領域の相乗効果をねらう
Seeking Business Domain Synergy
第 26 回 2021年10月18日(月)
26th October 18, 2021 (Monday)

坪田一男
(株)坪田ラボ CEO
Kazuo Tsubota
CEO, Tsubota Laboratory, Inc.

Achievements 業績

April 1, 2020 ~ December 31, 2021

1. 英文論文 Original Articles & Reviews

Myopia

1. Shoda C, Miwa Y, Nimura K, Okamoto K, Yamagami S, Tsubota K, Kurihara T. Hypoxia-Inducible Factor Inhibitors Derived from Marine Products Suppress a Murine Model of Neovascular Retinopathy. *Nutrients*. 2020 Apr 10;12(4):1055.
2. Mushiga Y, Minami S, Uchida A, Nagai N, Suzuki M, Kurihara T, Sonobe H, Ban N, Watanabe K, Shinoda H, Tsubota K, Ozawa Y. Hyperreflective Material in Optical Coherence Tomography Images of Eyes with Myopic Choroidal Neovascularization May Affect the Visual Outcome. *J Clin Med*. 2020 Jul 27;9(8):2394.
3. Negishi K, Toda I, Ayaki M, Torii H, Tsubota K. Subjective Happiness and Satisfaction in Postoperative Anisometropic Patients after Refractive Surgery for Myopia. *J Clin Med*. 2020 Oct 28;9(11):3473.
4. Iehisa I, Negishi K, Sakamoto R, Torii H, Ayaki M, Tsubota K. Subjective Happiness and Sleep in University Students with High Myopia. *Psych*. 2020;2(4):279-286.
5. Ikeda SI, Kurihara T, Toda M, Jiang X, Torii H, Tsubota K. Oral Bovine Milk Lactoferrin Administration Suppressed Myopia Development through Matrix Metalloproteinase 2 in a Mouse Model. *Nutrients*. 2020 Dec 5;12(12):3744.
6. Ofuji Y, Torii H, Yotsukura E, Mori K, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K. Axial length shortening in a myopic child with anisometropic amblyopia after wearing violet light-transmitting eyeglasses for 2 years. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Dec 11;20:101002.
7. Yotsukura E, Torii H, Ozawa H, Hida RY, Shiraishi T, Corso Teixeira I, Rautha YVBL, Moraes do Nascimento CF, Mori K, Uchino M, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K. Axial Length and Prevalence of Myopia among Schoolchildren in the Equatorial Region of Brazil. *J Clin Med*. 2020;10(1):115.
8. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Nakamura Y, Sotozono C, Oshika T, Morimoto T, Nishida K, Nishikawa N, Song YS, Tokutake T, Nishi Y, Shigeno Y, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S; ATOM-J Study Group. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):315-325. doi: 10.1007/s10384-021-00822-y.
9. Aketa N, Uchino M, Kawashima M, Uchino Y, Yuki K, Ozawa Y, Sasaki M, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S, Tsubota K, Iso H. Myopia, corneal endothelial cell density and morphology in a Japanese population-based cross-sectional study: the JPHC-NEXT Eye Study. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6366.
10. Jiang X, Pardue MT, Mori K, Ikeda SI, Torii H, D'Souza S, Lang RA, Kurihara T, Tsubota K. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 1;118(22):e2018840118.
11. Noda Y, Takano M, Hayano M, Li X, Wada M, Nakajima S, Mimura M, Kondo S, Tsubota K. Photobiological Neuromodulation of Resting-State EEG and Steady-State Visual-Evoked Potentials by 40 Hz Violet Light Optical Stimulation in Healthy Individuals. *J Pers Med*. 2021 Jun 15;11(6):557.
12. Shinojima A, Kurihara T, Mori K, Iwai Y, Hanyuda A, Negishi K, Torii H, Tsubota K. Association between ocular axial length and anthropometrics of Asian adults. *BMC Res Notes*. 2021 Aug 26;14(1):328.
13. Minami S, Uchida A, Nagai N, Shinoda H, Kurihara T, Ban N, Terasaki H, Takagi H, Tsubota K, Sakamoto T, Ozawa Y. Shorter Axial Length Is a Risk Factor for Proliferative Vitreoretinopathy Grade C in Eyes Unmodified by Surgical Invasion. *J Clin Med*. 2021 Aug 31;10(17):3944.
14. Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y, Negishi K, Tsubota K, Nakamura Y, Hieda O, Sotozono C, Kinoshita S. A multicenter clinical trial of orthokeratology in school-aged children and adolescents in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Sep;65(5):624-631.
15. Mori K, Torii H, Hara Y, Hara M, Yotsukura E, Hanyuda A, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Nov 22;10(22):5462.
16. Shinojima A, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal Diseases Regulated by Hypoxia-Basic and Clinical Perspectives: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 24;10(23):5496.
17. Lee D, Nakai A, Miwa Y, Tomita Y, Serizawa N, Katada Y, Hatanaka Y, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal Degeneration in a Murine Model of Retinal Ischemia by Unilateral Common Carotid Artery Occlusion. *Biomed Res Int*. 2021 Dec 31;2021:7727648.

Keratoconus

1. Kato N, Negishi K, Sakai C, Tsubota K. Baseline factors predicting the need for corneal crosslinking in patients with keratoconus. *PLoS One*. 2020 Apr 16;15(4):e0231439.
2. Kato N, Masumoto H, Tanabe M, Sakai C, Negishi K, Torii H, Tabuchi H, Tsubota K. Predicting Keratoconus Progression and Need for Corneal Crosslinking Using Deep Learning. *J Clin Med*. 2021 Feb 18;10(4):844.
3. Kobashi H, Hieda O, Itoi M, Kamiya K, Kato N, Shimazaki J, Tsubota K, The Keratoconus Study Group Of Japan. Corneal Cross-Linking for Paediatric Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Jun 15;10(12):2626.
4. Kobashi H, Torii H, Toda I, Kondo S, Itoi M, Tsubota K. Clinical outcomes of KeraVio using violet light emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Oct;105(10):1376-1382.

Dry Eye

1. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Fujimoto K, Okumura Y, Iwata N, Fujio K, Hiratsuka Y, Hori S, Tsubota

- K, Dana R, Murakami A. Association between dry eye and depressive symptoms: Large-scale crowdsourced research using the DryEyeRhythm iPhone application. *Ocul Surf.* 2020 Apr;18(2):312-319.
2. Kaido M, Fukui M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. Relationship between visual function and cognitive function in the elderly: A cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2020 May 19;15(5):e0233381.
3. Jin K, Imada T, Hisamura R, Ito M, Toriumi H, Tanaka KF, Nakamura S, Tsubota K. Identification of Lacrimal Gland Postganglionic Innervation and Its Regulation of Tear Secretion. *Am J Pathol.* 2020 May;190(5):1068-1079.
4. Yamanishi R, Uchino M, Uchino Y, Kawashima M, Dogru M, Yokoi N, Tsubota K. Changes in Distribution of Dry Eye Diagnostic Status Among Visual Display Terminal Workers According to the Revised Criteria of the Asia Dry Eye Society. *Cornea.* 2020 May;39(5):578-583.
5. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Midorikawa-Inomata A, Sung J, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Fujio K, Nagino K, Hori S, Tsubota K, Dana R, Murakami A. Stratification of Individual Symptoms of Contact Lens-Associated Dry Eye Using the iPhone App DryEyeRhythm: Crowdsourced Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res.* 2020 Jun 26;22(6):e18996.
6. Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Tear Film Dynamics of Soft Contact Lens-Induced Dry Eye. *Curr Eye Res.* 2020 Jul;45(7):782-788.
7. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, Kruse F, Liang L, Carreno-Galeano JT, Rolando M, Yokoi N, Kinoshita S, Dana R. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 4;21(23):9271.
8. Jin K, Kawashima M, Ito M, Arita R, Sano K, Tsubota K. A New Modified Experimental Meibomian Gland Injury Model: Partial Loss of Gland Due to Orifice Cauterization and the Alleviating Potential of 22-Oxacalcitriol. *J Clin Med.* 2020 Dec 22;10(1):6.
9. Simsek C, Kojima T, Dogru M, Tanaka M, Takano Y, Wakamatsu T, Ibrahim O, Toda I, Negishi K, Tsubota K. The Early Effects of Alcohol Consumption on Functional Visual Acuity, Tear Functions, and the Ocular Surface. *Eye Contact Lens.* 2021 Jan 1;47(1):20-26.
10. Kaido M, Inoue S, Kawashima M, Ishida R, Nakamura S, Tsubota K. Role of transient receptor potential melastatin 8 activity in menthol-induced cold sensitivity and its qualitative perception in dry eye. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:307-312.
11. Kubota M, Kawashima M, Inoue S, Imada T, Nakamura S, Kubota S, Watanabe M, Takemura R, Tsubota K. Randomized, crossover clinical efficacy trial in humans and mice on tear secretion promotion and lacrimal gland protection by molecular hydrogen. *Sci Rep.* 2021 Mar 19;11(1):6434.
12. Tsubota K. Importance of the Parasympathetic Nervous System for Controlling Dry Eye. *J Aging Sci.* 2021 April 26;9(3):1000252. Commentary
13. Vu CHV, Kawashima M, Nakamura W, Nakamura TJ, Tsubota K. Circadian clock regulates tear secretion in the lacrimal gland. *Exp Eye Res.* 2021 May;206:108524.
14. Shimizu S, Arita R, Kawashima M, Inoue S, Itoh K, Tsubota K. Morphological Changes of Meibomian Glands in Men With Benign Prostate Hyperplasia. *Cornea.* 2021 Apr;40(4):445-448.
15. Shimizu E, Yazu H, Aketa N, Yokoiwa R, Sato S, Katayama T, Hanyuda A, Sato Y, Ogawa Y, Tsubota K. Smart Eye Camera: A Validation Study for Evaluating the Tear Film Breakup Time in Human Subjects. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Apr 1;10(4):28.
16. Sato S, Shimizu E, He J, Ogawa M, Asai K, Yazu H, Rusch R, Yamane M, Yang F, Fukuda S, Kawakami Y, Tsubota K, Ogawa Y. Positive Effects of Oral Antibiotic Administration in Murine Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 3;22(7):3745.
17. Ikarashi H, Aketa N, Shimizu E, Takano Y, Kawakita T, Uchino Y, Matsumoto Y, Ogawa J, Tsubota K, Ogawa Y. Two case reports of continued progression of chronic ocular graft-versus-host disease without concurrent systemic comorbidities treated by amniotic membrane transplantation. *BMC Ophthalmol.* 2021 Apr 7;21(1):164.
18. Tanabe H, Nakamura S, Kawashima M, Ishida R, Kaido M, Mizuno M, Sato EA, Inoue S, Ayaki M, Tsubota K. A Novel Lid Hygiene Detergent Successfully Eliminated Demodex Mites, a Common Pathogen of Refractory Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *J Oleo Sci.* 2021 Jun 1;70(6):799-805.
19. Ogawa Y, Kawakami Y, Tsubota K. Cascade of Inflammatory, Fibrotic Processes, and Stress-Induced Senescence in Chronic GVHD-Related Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 6;22(11):6114.
20. Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Tanno K, Sakata K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Saito I, Kato T, Abe Y, Arima K, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S. Relationship between unhealthy sleep status and dry eye symptoms in a Japanese population: The JPHC-NEXT study. *Ocul Surf.* 2021 Jul;21:306-312.
21. Uchino M, Kawashima M, Yamanishi R, Inoue S, Kawashima S, Tagami K, Yoshida M, Sugita T, Uchino Y, Tsubota K. The effects of a steam warming eye mask on the ocular surface and mental health. *Ocul Surf.* 2021 Jul;21:129-133.
22. Yamaga M, Imada T, Tani H, Nakamura S, Yamaki A, Tsubota K. Acetylcholine and Royal Jelly Fatty Acid Combinations as Potential Dry Eye Treatment Components in Mice. *Nutrients.* 2021 Jul 24;13(8):2536.
23. Yamanishi R, Sawada N, Hanyuda A, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Kato T, Saito I, Arima K, Mizukami S, Tanno K, Sakata K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC-NEXT Group. Relation Between Body Mass Index and Dry Eye Disease: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study for the Next Generation. *Eye Contact Lens.* 2021 Aug 1;47(8):449-455.
24. Okada N, Kawakita T, Ito M, Tsubota K. Aquaporins 8 and 9 as Possible Markers for Adult Murine Lacrimal Gland Cells. *Biomed Res Int.* 2021 Sep 9;2021:6888494.
25. Ogawa Y, Takeuchi T, Tsubota K. Autoimmune Epithelitis and Chronic Inflammation in Sjögren's Syndrome-Related Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 30;22(21):11820.
26. Connell S, Kawashima M, Nakamura S, Imada T, Yamamoto H, Tsubota K, Fukuda S. Lactoferrin Ameliorates Dry Eye Disease Potentially through Enhancement of Short-Chain Fatty Acid Production by Gut Microbiota in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 17;22(22):12384.
27. Hiratsuka R, Shimizu E, Yamane M, Yazu H, Sato S, Fukui M, Mukai S, Uchino M, Kamoi M, Tatematsu Y, Saijo Y, Negishi K, Tsubota K, Ogawa Y. A single institute validation study comparing the international chronic ocular graft-versus-host disease consensus group diagnostic criteria with clinical parameters. *Ocul Surf.* 2021 Dec 18;24:12-14.

28. Hata-Mizuno M, Uchino Y, Uchino M, Shimmura S, Ogawa Y, Tsubota K, Negishi K. Analysis of the Association between Galectin-3 Concentration in Tears and the Severity of Dry Eye Disease: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2021 Dec 23;11(1):66.

Presbyopia

1. Kubota M, Kubota S, Kobashi H, Ayaki M, Negishi K, Tsubota K. Difference in Pupillary Diameter as an Important Factor for Evaluating Amplitude of Accommodation: A Prospective Observational Study. *J Clin Med*. 2020 Aug 18;9(8):2678.
2. Nagashima H, Sasaki N, Amano S, Nakamura S, Hayano M, Tsubota K. Oral administration of resveratrol or lactic acid bacterium improves lens elasticity. *Sci Rep*. 2021 Jan 26;11(1):2174.
3. Negishi K, Ayaki M, Kawashima M, Tsubota K. Sleep and subjective happiness between the ages 40 and 59 in relation to presbyopia and dry eye. *PLoS One*. 2021 Apr 23;16(4):e0250087.
4. Tsuneyoshi Y, Masui S, Arai H, Toda I, Kubota M, Kubota S, Tsubota K, Ayaki M, Negishi K. Determination of the Standard Visual Criterion for Diagnosing and Treating Presbyopia According to Subjective Patient Symptoms. *J Clin Med*. 2021 Aug 31;10(17):3942.
5. Tsuneyoshi Y, Negishi K, Tsubota K. Multifaceted Assessment of the Effects of an Eye Exercise for Presbyopia. *Rejuvenation Res*. 2021 Dec;24(6):417-423.

Miscellaneous

1. Azuma K, Nojiri T, Kawashima M, Hanai A, Ayaki M, Tsubota K; TRF-Japan Study Group. Possible favorable lifestyle changes owing to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic among middle-aged Japanese women: An ancillary survey of the TRF-Japan study using the original "Taberhythm" smartphone app. *PLoS One*. 2021 Mar 25;16(3):e0248935.
2. Lee D, Tomita Y, Miwa Y, Jeong H, Mori K, Tsubota K, Kurihara T. Fenofibrate Protects against Retinal Dysfunction in a Murine Model of Common Carotid Artery Occlusion-Induced Ocular Ischemia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 7;14(3):223.
3. Kunimi H, Lee D, Ibuki M, Katada Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Inhibition of the HIF-1 α /BNIP3 pathway has a retinal neuroprotective effect. *FASEB J*. 2021 Aug;35(8):e21829.
4. Kurihara T, Lee D, Shinjima A, Kinoshita T, Nishizaki S, Arita Y, Hidaka Y, Nishi Y, Shirakawa Y, Kimura S, Tsuneyoshi Y, Torii H, Tsubota K, Negishi K. Glucose levels between the anterior chamber of the eye and blood are correlated based on blood glucose dynamics. *PLoS One*. 2021 Sep 1;16(9):e0256986.
5. Yokoyama Y, Shinohara K, Kitamura N, Nakamura A, Onoue A, Tanaka K, Hirayama A, Aw W, Nakamura S, Ogawa Y, Fukuda S, Tsubota K, Watanabe M. Metabolic Effects of Bee Larva-Derived Protein in Mice: Assessment of an Alternative Protein Source. *Foods*. 2021 Nov 1;10(11):2642.
6. Tomita Y, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Updates on the Current Treatments for Diabetic Retinopathy and Possibility of Future Oral Therapy. *J Clin Med*. 2021 Oct 12;10(20):4666.
7. Lee D, Tomita Y, Allen W, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. PPAR α Modulation-Based Therapy in Central Nervous System Diseases. *Life (Basel)*. 2021 Nov 2;11(11):1168.

2. 和文著書・総説 Review Papers (Japanese)

1. 栗原俊英. 屋外環境光による介入. *眼科* 63(1) 17-22 2021 年 1 月 5 日.
2. 森紀和子, 栗原俊英, 坪田一男. クロセチンの眼疾患に対する進行予防効果. *運動機能・認知機能改善食品の開発* 314-322 2020 年 5 月.
3. 栗原俊英. ブルーライトとスマートフォン. *OCULISTA* 88 52-58 2020 年 7 月 15 日.
4. 坪田一男, 鳥居秀成, 栗原俊英. 目の働きはものを牙見る牛だけではない. *BRAIN and NERVE* 73 (11):1185-1191, 2021.
5. 早野元詞, 坪田一男. 光による非侵襲的脳機能制御. *BRAIN and NERVE* 73 (11):1201-1207, 2021.

3. 国際学会 International Meetings

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. (Online Meeting), 1-7 May 2021

1. Sato S, Shimizu E, Fukuda S, Ogawa Y, Tsubota K. Gut microbiota promotes chronic ocular graft-versus-host disease (cGVHD) through cellular senescence.
2. Kato N, Masumoto H; Tanabe M, Sakai C, Negishi K, Torii H, Tabuchi H, Tsubota K. Predicting keratoconus progression using deep learning.
3. Kurihara T, Jiang X, Pardue M, Mori K, Ikeda SI, Torii H, D'Souza S, Lang RA, Tsubota K. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice.
4. Yazu H, Shimizu E, Sato S, Aketa N, Katayama T, Fukagawa K, Ogawa Y, Tsubota K, Fujishima H. Clinical Observation of Allergic Conjunctival Diseases with Portable and Recordable Slit-Lamp Device.
5. Shimizu E, Yazu H, Aketa N, ... Sato S, Katayama T, Fukagawa K, Fujishima H, Ogawa Y, Tsubota K. Innovative artificial intelligence-based cataract diagnostic method uses a slit-lamp video recording device and multiple machine-learning.

The 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (AP Biomech 2021) (online), Kyoto, Japan, 2-5 December 2021

Jeong H, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K. Establishment of scaffold-free choroid in vitro model.

4. 国際招待講演 International Symposia

Myopia International Symposium (virtual). Curitiba, Brazil, 10 October 2020

Tsubota K. Violet Light Hypothesis for the Prevention of Myopia.

Asia Dry Eye Society Educational Session 2020 (virtual). Tokyo, Japan, 28 November 2020

Tsubota K. New Understanding of Lacrimal Gland Innervation.

University of Illinois at Chicago (UIC) Grand Rounds (hybrid), Chicago, Illinois, USA. 20 January 2021

Tsubota K. How do you treat a four-year-old child with high myopia?

Silicon Valley Japan Platform (SVJP) Online Meetup Series “Matcha” (virtual), Japan. 22 January 2021

Tsubota K. Bio-Antiaging by Outdoor Light.

Association for Research in Vision & Ophthalmology (ARVO), 2021 Bench to Bedside (B2B) (virtual). 20-21 May 2021

Tsubota K. How to Evaluate Ideas for Start-ups.

European Dry Eye Congress, Paris, France (hybrid). 18-19 June 2021

Tsubota K. Science of Tearing.

2021 Myopia Update Symposium in Taiwan (MUSIT), Kaohsiung City, Taiwan (hybrid). 29 August 2021

Tsubota K, Torii H, Jiang X, Kurihara T. Violet Light Can Suppress Myopia Progression in Mice, Chick, and Human.

7th Chinese Ocular Surface and Dry Eye Congress (hybrid), Shanghai, China. 29-31 October 2021

Tsubota K. Science of Tearing.

Asia Dry Eye Society Educational Session 2021 (virtual), Shanghai, China. 6-7 November 2021

Tsubota K. Dry Eye & Myopia are Related!!!

World Congress of Omega-3 Science & Technology (WCOST) (virtual) 14 November 2021

Kurihara T. Myopia Suppression in Omega-3 PUFA-Enriched Conditions.

5. 国内学会 Domestic Meetings

第 125 回日本眼科学会総会 /The 125th Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society, 大阪, 2021 年 4 月 8 日~ 11 日

1. 栗原俊英. 近視進行抑制への分子細胞生物学的アプローチ. モーニングセミナー 20 「これからの近視診療を考える~緑内障神経障害から見る近視進行抑制~」.
2. 清水奈津子, 四倉絵里沙, 鳥居秀成, 森紀和子, 羽入田明子, 内野美樹, 根岸一乃, 栗原俊英, 坪田一男. 東京都内 1 小学校における 1 年間の屈折値、眼軸 長変化量とその関連因子の検討.

第3回日本近視学会総会 /The 3rd Annual Meeting of Japan Myopia Society (ハイブリッド) 東京、2021 年 5 月 22 日~ 23 日

1. 鳥居秀成, 岡野敬, 楊浩勇, 四倉絵里沙, 森紀和子, 羽入田明子, 篠島亜里, 池田真一, 近藤眞一郎, 根岸一乃, 栗原俊英, 坪田一男. バイオレットライト照射眼鏡の短期安全性 -無作為化二重盲検比較探索的臨床試験-.
2. 栗原俊英, 姜効炎, Machelie Pardue, 森紀和子, 池田真一, 鳥居秀成, Shane D'Souza, Richard Lang, 坪田一男. バイオレットライトは OPN5 を介してマウス実験近視を抑制する.
3. 篠島亜里, 栗原俊英, 森紀和子, 岩井佑二郎, 羽入田明子, 鳥居秀成, 坪田一男. 眼軸長と体の各部位の長さとの相関と男女差.
4. 坪田一男, 鳥居秀成, ハズラデバプラタ, 森紀和子, 羽入田明子, 篠島亜里, 池田真一, 姜効炎, 丁憲煜, 四倉絵里沙, 栗原俊英. 近視児童における眼軸長と涙液層破壊時間との関連性.
5. 四倉絵里沙, 鳥居秀成, 森紀和子, 羽入田明子, 根岸一乃, 栗原俊英, 坪田一男. 東京都内 1 幼稚園の 6 歳児における眼軸長と高次収差の関連性の検討.
6. 近藤眞一郎, 姜効炎, 大塚直輝, 金田大輔, 鳥居秀成, 栗原俊英, 坪田一男. 眼鏡装用時に眼に入る太陽光バイオレットライトの量: マネキン測定の新法.
7. 丁憲煜, 栗原俊英, 池田真一, 姜効炎, 森紀和子, 鳥居秀成, 坪田一男. OPN を介したバイオレットライトによる血管内皮増殖因子の発現.
8. 森紀和子, 黒羽小羊子, 侯靖, 丁憲煜, 池田真一, 小川護, 鳥居秀成, 有田誠, 栗原俊英, 坪田一男. マウス近視モデルにおけるオメガ3不飽和脂肪酸の近視進行抑制効果.
9. 池田真一, 栗原俊英, 姜効炎, 森紀和子, 丁憲煜, 堅田侑作, 國見洋光, 三輪幸裕, 小澤信博, 伊吹麻里, 正田千穂, 鳥居秀成, 坪田一男. 強膜小胞体ストレスによる近視進行抑制.
10. 侯靖, 森紀和子, 池田真一, 丁憲煜, 張琰, 馬子妍, 陳俊翰, 鳥居秀成, 栗原俊英, 坪田一男. イチヨウ葉エキスのマウス実験近視モデルにおける近視進行抑制効果.
11. 張琰, 栗原俊英, 丁憲煜, 森紀和子, 池田真一, 伴紀充, 鳥居秀成, 坪田一男. Selective Ablation of Lrp2 in Retinal Pigment Epithelium Causes High Myopia.

第 75 回日本臨床眼科学会 /The 75th Annual Congress of Japan Clinical Ophthalmology, 福岡, 2021 年 10 月 28 日~ 31 日

1. 四倉絵里沙, 鳥居秀成, 森紀和子, 小川護, 羽入田明子, 根岸一乃, 栗原俊英, 坪田一男. COVID-19 流行前後の都内小学生における眼軸長変化量と関連因子の検討.
2. 栗原俊英. 近視進行の分子メカニズムと治療ターゲット. インストラクションコース 43 「近視治療トータルコーディネート~メカニズム研究から進行抑制、外科的治療まで~」.
3. 栗原俊英. 抗 VEGF 療法アップデート. インストラクションコース 39 「網膜橋渡し研究アップデート 2021」.

第 14 回京都大学臨床眼科討論 /The 14th Kyoto University Clinical Ophthalmology Discussion, 京都, 2021 年 11 月 5 日

栗原俊英. 眼の進化から考える網膜の恒常性維持と治療開発.

第 9 回 Urayasu Retina Club 2021, 浦安市千葉県, 2021 年 11 月 26 日

栗原俊英. 進化と発生過程から考える網膜の病態と治療標的.

Mass Media (2020.4—2021.12)

マスメディア (2020年4月—2021年12月)

2020 年



坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/4/3.

坪田一男．「ドライアイ予防には適度な運動と適量の食事」．

生島ヒロシ オヤジの処方箋．スポニチ．2020/4/25.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/5/1.

坪田一男．「あなた vs. 太陽光」．PRESIDENT. 2020/5/1.

坪田一男．「起業ブームが新たなフェーズに 大学発ベンチャーへの想い」．

Forbes JAPAN. 2020/5 月号．

坪田一男．「ブルーライト 目に有害なの？ 教えて！ヨミドック 読売新聞 2020/5/16.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/6/5.

坪田一男．「粘膜」美と若さの新常識．BS NHK 2020/6/14.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/7/3.

坪田一男．「新技術でヘルスケア市場に挑む！ デジタル版 BIO で世界へ」世界は今．

JETRO 2020/07/09.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/8/7.

坪田一男．「情報ライブミヤネ屋」．日本テレビ．2020/8/14.

坪田一男．「こどもを近視から守るために」笑顔がいちばん．2020/09/1.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/9/4.

坪田一男．「外あそびと視力」読売 KODOMO 新聞．読売新聞 2020/10/1.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/10/2.

坪田一男．「グッド・モーニング」．テレビ朝日．2020/10/23.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/11/6.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2020/12/4.



2021 年

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2021/1/1.

坪田一男．「角膜治療のトップドクターからのメッセージ」．進学情報誌さびあ 1 月号．

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2021/2/5.

坪田一男．よく見えると脳もごきげん「目と脳はつながっている！」．若々 3 月号 2021/3/2.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2021/3/5.

坪田一男．ごきげん．ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ．2021/4/2.

坪田一男．「かんさい情報ネット ten 近視特集」．読売テレビ．2021/4/2.

坪田一男.「今月のグローバル・リーダー」. YGC. 2021/4/9.

坪田一男.「バイオレットライトを浴びれば近視は予防できる!?!」. 週刊ポスト. 2021/4/16・23号.

坪田一男.「バイオレットライトに近視、うつの予防効果」. 時事メディカル. 2021/04/21.

坪田一男.「ドライアイ」. ヒューマニエンス. NHK. 2021/04/29.

坪田一男. ヒューマニエンス「“涙” 秘められた魔法のチカラ」. NHKBS4K. 2021/5/3.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/5/7.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/6/4.

坪田ラボ.「バイオスタートアップ総覧 日経バイオテク編 2021-2022」日経 BP. 2021/6/30.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/7/2.

坪田一男.「あなた vs. 太陽光 (2)」. PRESIDENT. 2021/7/9.

坪田一男.「バイオレット光照射メガネで近視進行を抑制へ、慶應大が解明したメカニズムとは」.
日経 X TECH. 2021/7/13.

坪田一男.「100 歳までごきげんな視力のために」. ALPS 7 月号.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/8/6.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/9/3.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/10/1.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/11/5.

坪田一男. ごきげん. ラジオ NIKKEI 大人のラヂオ. 2021/12/3.



Tsubota Lab Patents as of January 2022 坪田ラボ特許件数 2022 年 1 月現在

特許出願件数 44件
Number of patent applications: 44

Myopia 近視 17件
Tsubota Lab 坪田ラボ 15 / Keio 慶應 2

Presbyopia 老眼 4件
Tsubota Lab 坪田ラボ 3 / Keio 慶應 1

Dry Eye ドライアイ 13件
Tsubota Lab 坪田ラボ 8 / Keio 慶應 5

Miscellaneous その他 10件
Tsubota Lab 坪田ラボ 7 / Keio 慶應 3

うち、24件が登録済み
24 patents were registered

2022/1/4現在

同じ案件で国内外に出しているものは1件とカウント
現存のもののみカウント
坪田ラボ（株式会社ドライアイ K T、有限会社坪田含む）
または慶應が出願人のもののみ
他社との共同出願のものは含む
他社のみでの出願のものは除く
ファミリーはまとめて1カウント

The same patent applied in Japan and overseas is counted as one.
Count only existing patents.
Only those for which Tsubota Lab (including Dry Eye KT Co., Ltd. and Tsubota Co., Ltd.) or Keio are applicants.
Includes joint applications with other companies.
Excludes applications filed only by other companies.
Family patents count one at a time.

Tsubota Laboratory Business Model

坪田ラボのビジネスモデルについて

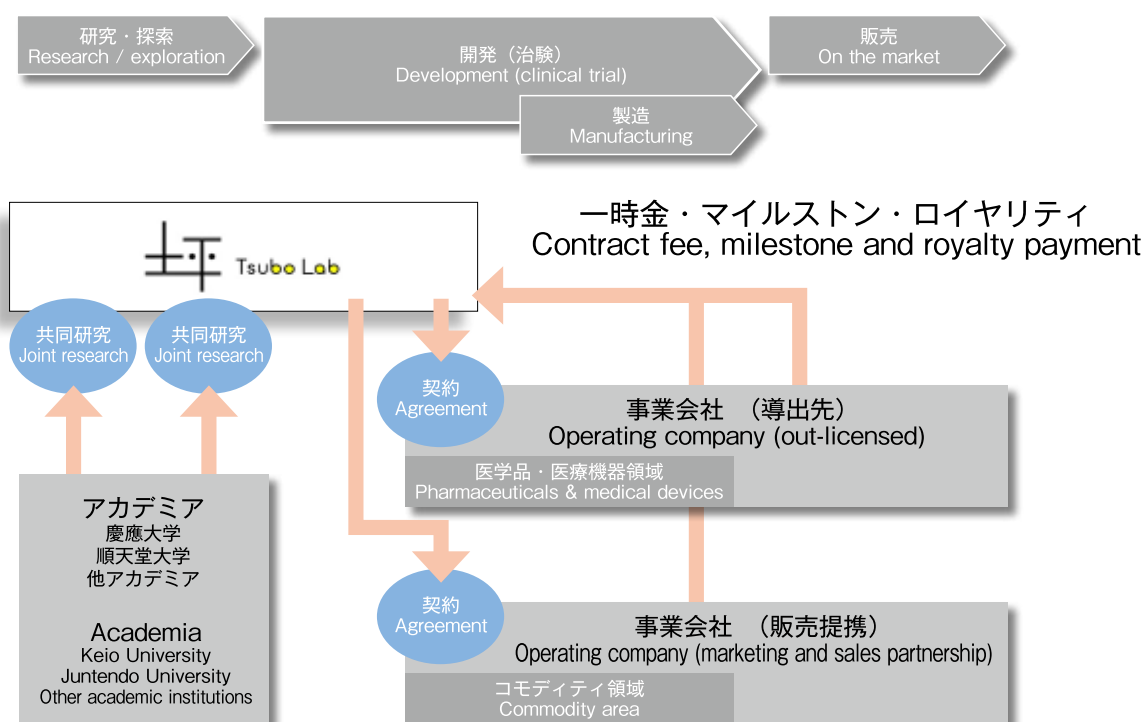
医薬品や医療器具の開発は数億円のコストと数年にわたる時間がかかります。まず課題解決のためのビジネスシーズの発掘から研究が始まります。坪田ラボはこの最初の探索部分をアカデミアと共同で行い、事業会社が契約できるデータパッケージまで作っていきます。実際データセットには完璧な基礎実験データ、特許、一流誌への論文、疾患メカニズムの解明そして臨床研究データ（必要な場合）を含みます。早期に事業会社と契約を結び、一緒に開発を続け認可、販売を目指します。

The development of pharmaceuticals and medical devices requires hundreds of millions of yen and many years. The first step—research—begins with unearthing business seeds which may ultimately offer solutions to issues. Tsubota Laboratory collaborates with academia in this initial investigation, assembling a package of data to support a business contract with a partner firm. The actual data set includes flawless basic experimental data, a patent, publication in a leading journal, elucidation of the disease mechanism, and experimental data (if required). We then seek an expedited contractual agreement with a partner firm, continue joint development, and aim for product approval and sales.



Violet light-emitting eyeglass frame
バイオレットメガネ

アカデミアと連携しビジネスシーズを探索研究し早い段階で事業会社と契約を結ぶ
Tsubota lab pursues exploratory researches in collaboration with academia and signs contracts with operating companies at an early stage



Working with the Association of Startups 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 15 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。

Exemplary Keio University Medical School Ventures

Keio University School of Medicine has generated 15 ventures since 2015, all of which are registered with the Association of Startups from Keio University School of Medicine (see graph below). Each has its own unique intellectual property and business model, and each is demonstrating vigorous progress in advancing solutions to global healthcare and medical issues.

The Association was jointly established by Tsubota Laboratory, Heartseed Inc., and K Pharma, Inc. We strive for exemplary conduct in all areas from research to management. We pursue deductive discovery in cutting-edge science, seeking to generate products supporting lifestyles and generating solutions to social healthcare issues, thereby sharing Keio's science-based value 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（2022 年 2 月現在）

Association of Startups from Keio University School of Medicine 15 Startups (as of February 2022)

	社名 Company Name	事業領域 Business Field	出身教室 Dept. of Origin	設立 Founding Date
幹事会員企業 Board Member Companies	Tsubota Laboratory, Inc.	創薬、バイオ、医療機器等 Drug development, Biotechnology, Medical devices	眼科学 Ophthalmology	Feb. 2015
	Heartseed Inc.	再生医療 Regenerative medicine	循環器内科 Cardiology	Nov. 2015
	K Pharma, Inc.	創薬、再生医療 Drug development, Regenerative medicine	生理学・整形外科学 Physiology/Orthopedics	Nov. 2016
一般会員企業 General Member Companies	Cellusion, Inc.	再生医療 Regenerative medicine	眼科学 Ophthalmology	Jan. 2015
	AdipoSeeds Inc.	再生医療 Regenerative medicine	血液内科 Hematology	July 2016
	OUI Inc.	診療デバイス Medical care devices	眼科学 Ophthalmology	July 2016
	Restore Vision, Co., Ltd.	再生医療 Regenerative medicine	眼科学 Ophthalmology	Nov. 2016
	Grace imaging Inc.	スポーツヘルスケア Sports health care	整形外科学 Orthopedics	July 2018
	E-Life Co., Ltd.	睡眠 Sleep	薬理学 Pharmacology	Oct. 2018
	Across Therapeutics, Inc.	抗アクアポリン抗体 Anti-Aquaporin antibody	薬理学 Pharmacology	Nov. 2018
	Luxonus Co., Ltd.	汎用撮影装置 Image diagnostic devices	解剖学 Anatomy	Dec. 2018
	MatriSurge Co., Ltd.	生体医療材料 Biomedical materials	外科 Surgery	Jan. 2019
	Otolink Inc.	創薬、IoTヘルスケア Drug development, IoT healthcare	耳鼻咽喉科 Otorhinolaryngology	May 2019
	iMU Corporation	医療機器 デバイス Medical device	整形外科学 Orthopedics	May 2020
	ALAN, Inc.	プログラム医療機器開発 Medical device development	生理学 Physiology	Feb. 2021

現在、大学発ベンチャー協議会 15 社の時価総額は 265 億円、特許数 90 件、論文 127 報、公的研究費取得額 30 億円、資金調達額 113 億円となっています。まだまだ少ない数字ですが、世界に発信できるようにさらに切磋琢磨してまいります。

To date, the 15 association member firms have generated some 26.5 billion yen in market capitalization, 90 patents, 127 journal articles, 3 billion yen in public research funds, and 11.3 billion yen in fundraising. The numbers are still modest, but the ventures are working diligently to make a global impact.

慶應医学部発ベンチャー協議会

2021年12月19日現在

1) 時価総額：265億円 2) 特許：90件 3) 論文：127報
公的研究費：30億円 資金調達額：113億円

Accomplishments to date (as of December 19, 2021):

1) Market capitalization: 26.5 billion yen 2) Patents: 90 total 3) Journal articles: 127 total
Public research funds: 3 billion yen Fundraising: 11.3 billion yen

Products launched from joint research

坪田ラボとパートナー企業の 共同研究により上市されたプロダクト

【Collaboration with JINS Inc. 株式会社ジンス】



■ 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 モイスタチャー

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 VIOLET+

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

■ 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 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.

【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

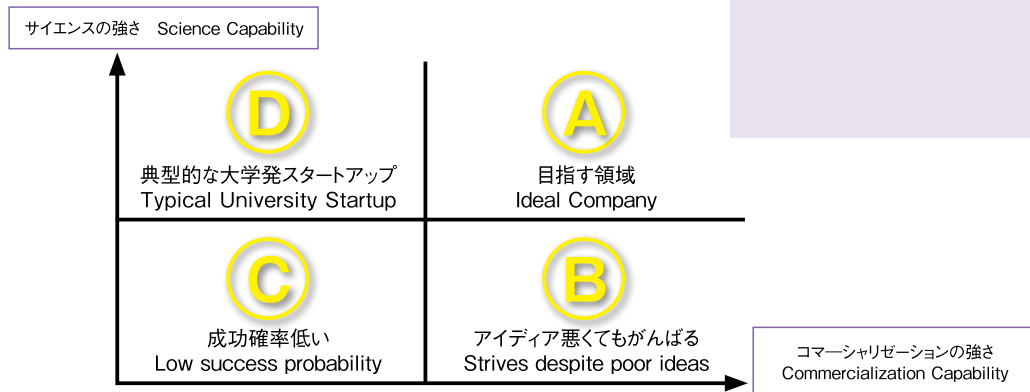
This single-service gelatin snack contains ample amounts of crocetin, deliciously flavored with blueberry and raspberry purees.

Financial Data 財務資料

ヘルスケアを大学発スタートアップでやることはサイエンス×コマーシャリゼーションです。大学発ベンチャーは、サイエンスは強いがコマーシャリゼーションは弱いと言われています。マトリックスを書きますと、Dの部分にあたります。しかし、坪田ラボではサイエンスも強く、コマーシャリゼーションもできる A 領域を狙っていきます。

University startups pursuing healthcare must address both science and commercialization and are said to master the former and lack skill with the latter. This falls into box “D” in the innovation matrix below. However, as Tsubota Laboratory is adept at both science and commercialization, it has set its sights on box “A.”

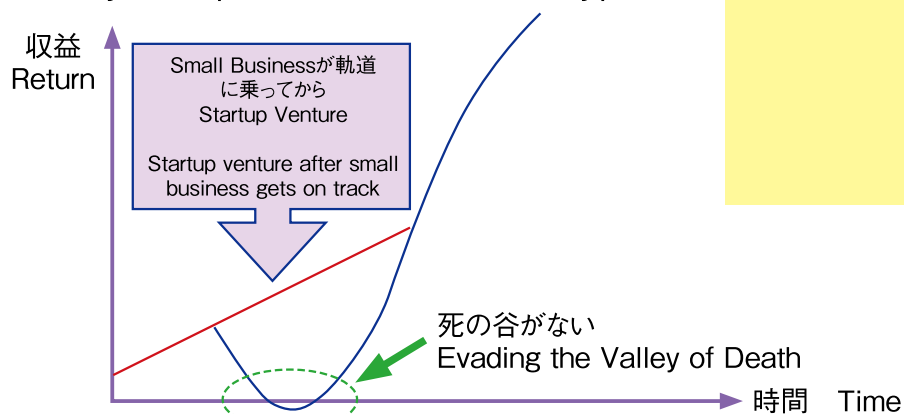
イノベーションマトリックス Innovation Matrix



ですので、通常、スタートアップベンチャーというと、初期赤字になってそのあとスケールアップしますが、坪田ラボでは最初から黒字を狙うスモールビジネスとしてスタートしましたので、死の谷がないタイプになっています。

Startups conventionally scale up after an initial period of red ink, but Tsubota Laboratory aspired to launch as a small business in the black—a startup evading the business Valley of Death.

坪田ラボ：2つのビジネスタイプの組み合わせ Tsubota Laboratory: Composite of 2 Business Types



おかげさまで設立時より売り上げをしっかりとって、基本黒字で推移しています。
詳しい数字については次号よりお出しいたします。

We are fortunate that proceeds have been solid since our incorporation, facilitating a transition to basic surplus.

We will share detailed figures in the next issue.

Executive Officers

役員一覧



代表取締役
坪田一男
CEO
Kazuo Tsubota



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



取締役 研究開発本部長
近藤真一郎
Director, Chief Technology
Officer, and Manager, Research &
Development Division
Shinichiro Kondo



社外取締役
小泉信一
External Director
Shinichi Koizumi



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



社外監査役
堤 康之
External Auditor
Yasuyuki Tsutsumi



社外監査役
村田真一
External Auditor
Shinichi Murata

Tsubota Laboratory Scientific Lectures

坪田ラボ サイエнтиフィックレクチャー

研究・開発の最新技術から事業化に役立つ情報まで幅広い講座

2021 年度より坪田ラボサイエнтиフィックレクチャーを開催しました。坪田ラボでは自社のシーズ・パイプラインに関連する研究をされている研究者を国内外から招聘しております。オープンイノベーションによって外部の技術・アイデアを取り入れることで、既存事業の深化と新規事業の探索を目指しております。Zoom 形式で運営しているため、海外のエキスパートにも御講演いただきました。

Broad-based Lectures Spanning Cutting-edge R&D Technology Through Information on Commercialization

Tsubota Laboratory introduced its Scientific Lectures Series in FY2021. Individuals in Japan and overseas conducting research in areas related to the Tsubota Laboratory pipeline for discovery seeds are invited as presenters. Incorporation of external technology and ideas through open innovation will enable Tsubota Laboratory to deepen existing ventures and explore new business. The Zoom format facilitated the opportunity for overseas experts to present lectures throughout the year.

坪田ラボ サイエнтиフィックレクチャー

Tsubota Laboratory Scientific Lectures

講演日時 Date	形式 Format	所属・役職 Position/Affiliation ホームページ Website	名前(敬称略) Name (title omitted)	タイトル・研究テーマ Title/Research topic
29 Jul 2021	zoom	理研-IFOM がんゲノミクス連携研究チーム RIKEN-IFOM Joint Laboratory for Cancer Genomics https://www.riken.jp/research/labs/ims/riken-ifom/index.html	村川 泰裕 Yasuhiro Murakawa	「未踏のヒトゲノム領域から新しい創薬資源を探し出す」 Locating new drug discovery resources in the unexplored human genome
5 Aug 2021	zoom	東京大学 大気海洋研究所 地球表層圏変動研究センター 生物遺伝子変動分野 准教授 Associate Professor, Genetic Research Section, Atmosphere and Ocean Research Institute, Center for Earth Surface System Dynamics, The University of Tokyo https://genedynamics.aori.u-tokyo.ac.jp/member/yoshizawa-susumu/	吉澤 晋 Susumu Yoshizawa	「『遺伝子解析で切り拓く海洋微生物の光利用』のヒトゲノム領域から新しい創薬資源を探し出す」 Understanding the relationship between life and light in marine ecosystems through genetics
9 Sep 2021	zoom	協同乳業株式会社 研究所 主幹研究員 Senior Researcher, Research Laboratories, Kyodo Milk Industry Co., Ltd. https://researchmap.jp/matsumitsu	松本 光晴 Mitsuharu Matsumoto	腸内細菌叢の代謝産物を制御する新しい健康増進技術の開発 Developing new health promotion technology through regulation of intestinal flora metabolites
14 Oct 2021	zoom	Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain. https://www.cnice.es/en/search/node/benedicto	Ignacio Benedicto	Single-cell transcriptomics in the study of ocular biology and disease
8 Nov 2021	zoom	東京大学医科学研究所 Institute of Medical Science, The University of Tokyo	西村 栄美 Emi Nishimura	「皮膚と付属器官の再生・老化とその制御」 Regeneration, aging, and aging control of skin and accessory organs
18 Nov 2021	zoom	Meinig School of Biomedical Engineering	Nozomi Nishimura	In vivo multiphoton microscopy of microvasculature: Lessons from the brain and a look at the heart

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 Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. EBioMedicine. 2017; 15: 210-219	Publication of the “Violet Light Theory” in which violet light suppresses axial length elongation
2019	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 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 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 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 TLG-001 治験を開始	Dr. Kazuo Tsubota was appointed CEO of Tsubota Laboratory, Inc. and became a member of the Venture Council in Keio University School of Medicine In April, Tsubota Lab opened its first research unit in Building 4S7 of Keio University Research Park located on the Shinanomachi Campus In May, we established a collaboration with JINS Inc., a major domestic eyewear firm, for joint development of violet light-emitting eyeglass frame medical device In June, our office relocated to the Shinanomachi Campus (Bldg. 2, 5th floor), where Keio University’s hospital and medical school are located 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 12月 TLG-001 探索試験を終了し、安全性と効果を確認	Our office was relocated to the building in front of Shinanomachi station from the Shinanomachi Campus in June In December, a major step in the development of a medical device for the suppression of myopia progression safety was confirmed in the exploratory clinical trial
2021	5月 慶應義塾大学と共同で、近視抑制に働く分子メカニズムを世界初で解明	In May, the world’s first discovery of the molecular mechanisms of violet light for myopia in collaboration with Keio University

Postscript

編集後記

巻頭代表挨拶にもありますように、当社は「ビジョナリーイノベーションで未来をごきげんにする！」を使命としています。基礎・臨床データから得られるエビデンスに基づいて、包括的な知財を網羅しております。大学発ベンチャーという特徴を生かして、世界に通用するトップジャーナルに載る研究テーマに取り組んでおります。また、ユニークでオリジナリティある探索的研究にも挑戦しており、次世代のイノベーターになる研究者の発掘もしております。

今回特別対談に David Sinclair 先生をお招きして、アンチエイジング研究とビジネス化についてお話いただきました。起業家として社会貢献するパッションを感じました。ひとつの成功の裏には、多くの苦労・失敗があるのだと思います。

社内では2020年より目標管理システムとしてOKRを導入し、チーム内の情報共有と効率的なオペレーションを目指しております。当社の事業をご支援いただ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いただ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 Annual Report 2021
編集長 小橋英長

As noted in the introductory remarks to this edition of the Annual Report, Tsubota Laboratory's mission is "to create a *gokigen* future through visionary innovation." That includes pursuit of intellectual property garnered from evidence produced by basic and clinical research data. Our research topics, which we pursue leveraging our unique status as a university-initiated startup, intersect with those highlighted in top global research journals. We also engage in unusual exploratory research characterized by originality, unearthing researchers destined to become next-generation innovators.

As a special feature for this issue, we welcomed Prof. David Sinclair to a discussion on anti-aging and the translation of ideas into business. We certainly felt this entrepreneur's passion for making social contributions, and further understood that behind each success lies a path strewn with struggle and failures.

In 2020, Tsubota Laboratory adopted the Objectives and Key Results (OKR) framework derived from the Management by Objectives (MBO) system, allowing us to strive for team-based information sharing and efficient operations. Our ongoing efforts continue to be supported by our stakeholders, with whom we look forward to sustained communication and cooperation.

Finally, may I take this opportunity to thank the many individuals who assisted in the publication of this report.

Hiddenaga Kobashi, Editor-in-chief
Tsubota Laboratory, Inc. Annual Report 2021

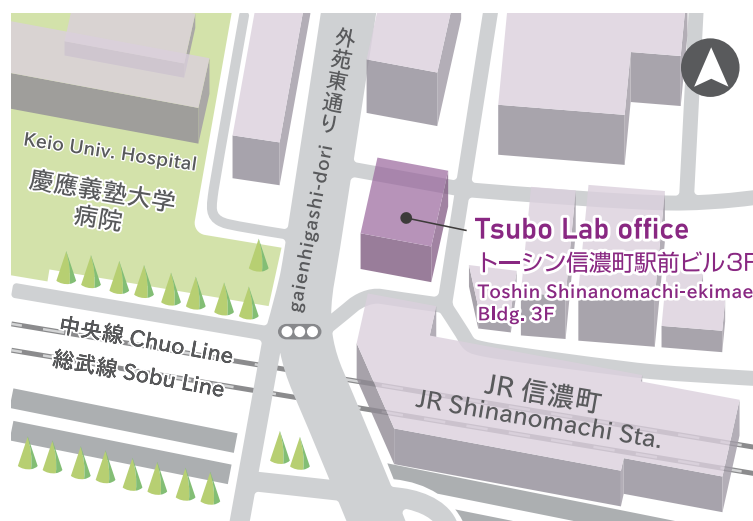


編集長が撮影した日の出：
バイオレットライトを浴びる
動植物

Sunrise as photographed by the
editor-in-chief :
"Flora and Fauna in Violet Light"

Tsubota Laboratory, Inc.

www.tsubota-lab.com



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



〒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