

VISIONary INNOVATION

GO OUT

T-Shaped Strategy



Tsubo Lab

株式会社 坪田ラボ 年次報告書 第5号 (2023年)

Annual Report 2023, Vol. 5 Tsubota Laboratory, Inc.

目次 Contents

ご挨拶 CEO Greeting	2
巻頭対談 Special Dialogue	4
近視治療の最前線 Frontiers of Myopia Research 温州医科大学付属眼視光医院 教授 周 翔天 坪田ラボ CEO 坪田 一男 Xiangtian Zhou & Kazuo Tsubota	
研究報告 Research Reports	10
・坪田ラボの研究パイプライン (坪田 一男) Tsubota Laboratory R&D Pipeline (Kazuo Tsubota)	
・近視生物学の発展 (栗原 俊英) Innovations in Myopia Biology (Toshihide Kurihara)	
・後天的エピゲノムによる老化制御とバイオレットライトによる光環境を用いた健康寿命延伸への期待 (早野 元詞) Expectations for Controlling Aging through Acquired Epigenomic Modification and Extended Healthy Lifespan Using a Violet Light Photonic Environment (Motoshi Hayano)	
・バイオレット光による非侵襲的パーキンソン病治療法の開発・研究報告 (服部 信孝) Development of Violet Light as a Non-invasive Treatment for Parkinson's Disease (Nobutaka Hattori)	
・「うつ病に対するバイオレット光による非侵襲的ニューロモデュレーション治療法の開発に向けた二重盲検ランダム化クロスオーバー試験」の続報 (野田 賀大) Continuation of a Double-blind, Randomized Crossover Trial Toward Development of Non-invasive Neuromodulation Therapy using Violet Light for Depression (Yoshihiro Noda)	
・老化細胞選択的除去剤 ABT-263 の慢性移植片対宿主病における眼瞼炎・マイボーム腺機能不全抑制効果 (佐藤 真理) Cellular Senescence Promotes Meibomian Gland Dysfunction in a Chronic Graft-Versus-Host Disease Mouse Model (Shinri Sato)	
・ペットの認知機能不全症候群に対するバイオレットライトを用いた新規治療法 (三輪 幸裕) Violet light as a Novel Therapy for Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) in Pets (Yukihiro Miwai)	
坪田ラボへのメッセージ Messages for Tsubota Laboratory	20
坪田ラボ 2023年 10大ニュース Tsubota Laboratory - Top Ten News	22
業績 Achievements	24
メディア掲載 Mass Media 特許件数 Tsubota Lab Patents	28
財務資料 Financial Data	29
第1回つぼラボ学会を開催 The First Tsubota Lab Conference	30
第2回坪田ラボオープンキャンパス The Second Tsubota Lab Open Campus	31
慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会とともに In Tandem with the Association of Startups from Keio University School of Medicine	32
坪田一男の新著紹介 A New Book Authored by Kazuo Tsubota	33
沿革 History	34
役員一覧 Board Members	35
編集後記 Postscript	36

巻頭言 Greeting

2022年6月に東京証券取引所グロース市場に新規上場した坪田ラボにとって、上場2年目となる2023年は“長期の成長のための我々の競争優位性は何か？”を真剣に討議しながら、研究にも事業にも邁進した一年でした。

ディスカッションの中では、“インパクトのあるパイプラインをいかにたくさん創り育てていけるか！”を中心に今後の坪田ラボのあり方を考えました。では、ここでいう「インパクトがある」とは、私たちにとってどういう意味を持つのか。

我々のミッションは“ビジョナリーイノベーションで未来をごきげんにする！”です。もし近視患者の10%にアプローチができれば「インパクトがある」と言えるでしょう。なにしろ2050年には世界で50億人が近視となると推測されていますので、その10%でも5億人に達します。その人たちに効果的な近視治療を提供できれば、確実に未来を変えることにつながり、坪田ラボにとっても巨大なストレッチをもたらします。

また太陽光に含まれるバイオレットライトの臨床応用は、疾患の予防や治療へのまったく新しい介入方法の開発という点で、大きな「インパクトがある」と考えられます。対象となる疾患において、副作用の心配もほぼなく、患者層も非常に広いこのユニークな治療法を、具体的なパイプラインの形で継続して創出していきたいと考えています。

現状、近視も含め、バイオレットライトの応用による脳神経疾患へのソリューションとして、8本のパイプラインがありますが、これを9本、10本と広げていきます。その土台となる研究力の強化という観点から、坪田ラボと共同研究を行っている研究者だけが参加する「第1回つぼラボ学会」を2023年11月に開催し、今後も継続して実施していきます。さらには、外国特許出願助成も得て8件の特許を申請しました。このように基礎研究力の強化と知的財産の補強によって、我々の事業が確実に進化していることを確信しております。

組織に目を向けると、2022年より開始していたレギュラトリーサイエンス部門の強化(現在4人体制)に加えて、研究開発部長の参画と研究リエゾンおよび知財戦略を強化しました。おかげさまで近視の治療は160名の小学生の

Tsubota Lab was newly listed on the Growth Market of the Tokyo Stock Exchange in June 2022. Yet in 2023, just one year after our listing, we pushed forward in both research and business, while seriously debating “What is our competitive advantage for long-term growth?” During our discussions, we thought about the future of Tsubota Lab, focusing on how we can create and nurture as many high-impact pipelines as possible. So, what does “impactful” mean to us?

Our mission is “Through VISIONary INNOVATION, create a “gokigen” future!” If our efforts could reach 10% of all myopic patients, that would be considered making an impact. After all, it is estimated that 5 billion people worldwide will be myopic by 2050, so reaching just 10% of that number means 500 million people. Providing effective myopia treatment to these people will undoubtedly lead to a change in the future, commanding a huge advance for Tsubota Lab.

Furthermore, the clinical application of violet light contained in sunlight will have a large “impact” in terms of developing entirely new interventions for disease prevention and treatment. We will continue to create concrete pipelines for this unique treatment method, which has virtually no side effects and can help a very broad patient population for the targeted diseases.

Currently, we have eight products in the pipeline as solutions for cranial nerve diseases, including myopia, through the application of violet light, and we have plans to gradually expand this number to ten. To strengthen our research capabilities that form the foundation of these efforts, we held the “1st Tsubota Lab Conference” in November 2023, which was attended exclusively by researchers who are conducting joint research with Tsubota Lab. We will continue to hold such conferences in the future as well. Furthermore, we have applied for 8 patents with foreign patent application subsidies. We are confident that our business is steadily evolving through the reinforcement of our basic research capabilities and our intellectual property.

Our organization has flourished as well. In addition to strengthening our Regulatory Science Department (currently a four-person team), which began in 2022, we have strengthened our research liaison and intellectual property strategies thanks to the participation of our R&D Director. As a result, we successfully recruited 160 elementary school students for our myopia clinical trial, and we are moving forward toward the results in two years. We have also



株式会社坪田ラボ CEO
坪田一男
Kazuo Tsubota, CEO
Tsubota Laboratory, Inc.



患者リクルートに成功し、2年後の結果に向かって邁進しています。パーキンソン病とうつ患者様への特定臨床研究も最後の患者様のリクルートも終了し、2024年の春には待ちわびた結果が出る予定です。さらに進行中の認知症や円錐角膜に対する特定臨床研究も2024年度中には結果が出てきます。

これらの流れの中で政府より「日本スタートアップ大賞2023」の表彰を受け、老齢犬の認知機能低下に対する介入による認知機能改善機器の研究開発では2023年度成長型中小企業等研究開発支援事業(Go-Tech 事業)公募に採択されました。さらに「網膜色素変性症に対する革新的医療機器の開発」が「TOKYO 戦略的イノベーション促進事業」に、「光治療による月経不順治療機器」が「女性のためのフェムテック開発支援・普及促進事業」に採択されました。

2024年はさらにこの流れを加速し、インパクトのあるパイプラインを継続して生み出し、これを世界に導出していける組織創りに注力したいと想います。

finished recruiting the last patients for a specific clinical study on Parkinson's disease and depression patients. We expect to have the long-awaited results in the spring of 2024. Additionally, ongoing specific clinical research on dementia and keratoconus is expected to produce results by the end of 2024.

Amid these developments, we received the Japan Startup Award 2023 by the government. Our research and development of a device for improving cognitive functions through intervention for cognitively declining aging dogs was selected for the publicly solicited 2023 R&D Support Project for Growth-type Small and Medium-sized Enterprise (Go-Tech Project). Furthermore, "Development of Innovative Medical Devices for Retinitis Pigmentosa" was selected for the "TOKYO Strategic Innovation Promotion Project" and "Treatment Device for Irregular Menstruation by Light Therapy" was selected for the "Technology for Women's Health (FemTech) Development Support and Promotion Project".

In 2024, we intend to further accelerate this trend and focus on creating an organization that can continue to produce a pipeline of high-impact products and license them across the globe.



坪田ラボ CEO
慶應義塾大学名誉教授
坪田一男
Kazuo Tsubota, MD, PhD, MBA
CEO, Tsubota Laboratory, Inc.
Professor Emeritus, Keio University



温州医科大学附属眼視光医院
眼視光学院教授
温州医科大学技術部長
周翔天
Xiangtian Zhou, MD, PhD
Professor of Ophthalmology & Optometry,
Eye Hospital, Wenzhou Medical University
Director of Technology Department,
Wenzhou Medical University, China

近視研究の最前線 Frontiers of Myopia Research

「坪田ラボ・アニュアルレポート2023」の巻頭対談には、中国・温州医科大学の周翔天(Xiangtian Zhou)教授に登場いただきました。本レポートの「10大ニュース」にも記載している通り、2023年、坪田ラボは中国市場への参入を目指し、4度も中国出張を行うなど、現地のKOLと密な交流を実施してきました。

特に現在、世界の近視研究の中心にあると言える浙江省温州市には、眼科に特化した研究機関、医療機関、ビジネスの拠点が集まるEye Valleyと呼ばれる一帯があり、多くの研究者、眼科医が集まっています。周教授は近視領域ではEye Valleyでも屈指の研究者で、独創的な研究成果を次々発表しておられ、坪田ラボの研究チームの素晴らしいライバルと言える存在です。今回は、坪田ラボCEO、坪田一男の温州出張の合間に周教授と最新の研究成果に関する意見を交わしました。

The 2023 edition of the Tsubota Laboratory Annual Report features a special dialogue with Professor Xiangtian Zhou of Wenzhou Medical University in China. As noted in our Top Ten News list, 2023 included four business trips to China by Tsubota Laboratory personnel with an eye to entering the Chinese market, in addition to promoting exchanges with key opinion leaders, with whom we maintain solid interrelations.

Wenzhou, located in Zhejiang Prefecture, is a global hub for myopia research, with both research and medical institutions joining business centers in the geographic area dubbed Eye Valley, a mecca for ophthalmology specialists. Professor Zhou, a leading Eye Valley researcher with innumerable original research results to his credit, is a worthy rival for members of the Tsubota Laboratory research team. The Special Dialogue in this issue was conducted during CEO Kazuo Tsubota's visit to Wenzhou and features a discussion of Professor Zhou's recent research findings.

坪田一男(以下、坪田):周先生、本日はお忙しい中、お時間を割いていただきありがとうございます。ディスカッションのトピックとして質問を4つ用意しました。まず根本的な前提となる近視虚血仮説についてお聞きしたいと思います。

周翔天 教授(以下、周):ありがとうございます。

坪田:周先生がこの仮説を通して社会に貢献していらっしゃるの素晴らしいことです。2つ目の質問は新しい仮説、解糖系のエピジェネティック仮説についてです。これはまったく新しい仮説ですね。それから次に、私たちの小胞体(endoplasmic reticulum, ER) ストレスの仮説について、先生のご意見を伺いたと思います。私は、ERストレス仮説は、前述の2つの仮説に基づくものと考えています。いかがですか？

周:はい。(関連する)メカニズムの一つと言えます。

坪田:それから3つ目の質問は、今後の共同研究の潜在的な可能性に関するものです。そして最後に、一緒に近視と闘いながら、近視のないよりよい世界を実現するというビジネスへの思いについてお話ししたいと思います。

周:はい！先生はいつも夢をお持ちですね！

坪田:はい。夢があります。では、始めましょう。先生は近視研究の第一人者ですね。今日は、中国・温州のEye Valleyを訪ねていますが、こちらの施設には、本当に感銘を受けています。2015年、周先生が国際近視学会の会長でいらした時にもここにお邪魔したことがあります。先生と初めてお会いしたのもその時で、以来私たちは先生の研究の大ファンです。この8年間にその研究はめざましい進歩を遂げられました。少し自己紹介をお願いしますか？その後、「近視低酸素仮説」について議論しましょう。

周:分かりました。坪田先生、再び温州に来ていただきありがとうございます。この8年間、私たちの関係とコミュニケーションは良好だと思います。ですから、一緒に仕事や話し合いができるのはとても幸せで非常にラッキーなこともあります。それは、私たちの思考回路が同じだからです。先生も私も、近視を解明したいと思い、近視のない世界の実現を願っています。つまり私たちの夢は同じで、その夢を叶えようとする道筋が違うということです。ですから、一緒に考えることが常に役立ちます。同じ夢を持っていますから。それはとても重要なことです。

坪田:そうですね、とてもよいことです。周先生は最高の先生であり、教授であり、最大のライバルでもあります。私たちは、科学の上でも競い合っています。でもお互いをとても尊敬しています。ですから、先生が友人でもあるのはとても嬉しいことです。それから7年前、日本で初めて近視学会のカンファレンスがあったときも日本に来ていただきましたね。ありがとうございます。

周:私にとっても嬉しい経験でした。

坪田:先生は2018年、米国科学アカデミー紀要で、強膜低酸素症の理論に関する歴史的な論文を発表なさいましたね。その論文で、近視の理解が変わったと思います。その点をご説明いただけますか。

周:関心を寄せていただきありがとうございます。実は、私たちは非

Kazuo Tsubota (KT): Prof. Zhou, thank you very much for taking time to join us today. I have prepared topics for discussion. First, I would like to ask about the myopia ischemia hypothesis because it is the fundamental hypothesis.

Xiangtian Zhou, MD, PhD (XZ): Thank you.

KT: You have contributed to society through this hypothesis, and it's wonderful. The second is a new one, the glycolysis epigenetic hypothesis. This is totally new. I would appreciate your comments on our ER (endoplasmic reticulum) stress hypothesis. I think this hypothesis is under these two, right?

XZ: Yeah. One of the mechanisms.

KT: And the third is concerning potential mutual research collaboration in the future. And finally, I would like to discuss mental business development, fighting myopia for a better world together, make the world myopia free.

XZ: Yeah. You have a dream.

KT: Yes. I have a dream. So, let's begin. You are the leader in the field of myopia research. Now we are conducting this interview in Wenzhou at Eye Valley. We are so impressed by the facilities. We visited you in 2015 when you were the president of International Myopia Conference. That was the first time to meet you. Since then, we have become big fans of your research. You've progressed so much in the last eight years. So, please introduce yourself a little bit. Then, I'd like to begin with the myopia hypoxia hypothesis.

XZ: Okay, so thank you very much Professor Kazuo Tsubota for your visit to Wenzhou again. I think we have had good communications and a good relationship between us for the past eight years. So, it's very happy and very lucky for us that we can work and talk together. Because we think in the same manner. We want to explain about myopia, and we also wish for a myopia free world. We have the same dream yet we take a different direction to the dream. So, this helps us to always think about it together. We have the same dream. So, it's very important.

KT: Yes, very good. You are the biggest teacher, professor, and our biggest rival. We are competing also scientifically. But, we respect each other mutually very much. So, I'm very happy to have you as a friend, too. And also you were so kind to come to Japan seven years ago for the first Myopia Society Japan conference.

XZ: It was also my pleasure.

KT: In 2018 you published a historical paper in Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS) on the scleral hypoxia theory. I believe this changed the interpretation of myopia. Please explain about this.

XZ: Thank you for your interest. Actually, we were very lucky because we just used a new methodology to explain myopia. So, before this



常に幸運でした。近視を説明する新しい方法論を使っただけなのです。実際、この実験を始める前はどんな結果が出るかわかりませんでした。我々は、近視の強膜について、シングル・セル・トランスクリプションで説明をし、幸運にも、近視の眼では低酸素シグナルの伝達経路が増加したことを発見しました。増加が最上位の経路のみではなく、上位3つの経路で見られたため、我々はその最上位の経路だけでなく、上位3種類の経路を調べることができました。さらに我々はシステム研究を行い、強膜が低酸素状態になっている近視を確認し、低酸素誘導因子HIF-1のシグナル経路が近視を抑制できるかどうか遺伝子改変によって確認しました。それにより、強膜が低酸素状態になることが近視を誘発することがわかりました。その後は、なぜ近視の強膜が低酸素状態になるのかをひたすら考えています。興味深いことに、近視で発生する現象の一つに、脈絡膜の菲薄化があることがわかっています。近視になると脈絡膜で何が起きるのか、脈絡膜を薄くする要因は何なのか？ 我々は強膜の低酸素状態を発見し、脈絡膜が薄くなる原因は脈絡膜から分泌して強膜に向かう酸素で、近視の間はそれが減少するのかもしれないと考えています。では、酸素はなぜ減少するのか。酸素が血流から送られることは誰もが知っています。ですから、脈絡膜内の血流が減少しているのでしょうか。これによって脈絡膜と強膜を論理的に結び付けることができました。

KT: 先生の論文を初めて読んで、すぐ信奉者になりました。私自身が角膜を研究していたからです。数多くの近視研究者が違う考え方をしていました。強膜は酸素に露出しているのに、なぜ酸素が減少したのだろうか、と。でも私には、角膜内皮と上皮を研究した経験がありました。片側の酸素レベルが低下すれば、もう一方の側で酸素を維持していても、コンタクトレンズの原理と同じようにやはり減少するんです。前眼房から酸素を供給できたととしても、やはり減少しますよね？ それと同じことだと思うんです。近視の場合、強膜の内側は低酸素状態でも、強膜の外側には多分あまり影響がないと思うんですが、どうでしょうか？

周: ええ、今おっしゃった通り、実験の初期には低酸素症の大部分が強膜の内面で起きていて、それが徐々に外面に進行しました。おそらく強膜は角膜と違うと考えるべきなのでしょう。角膜は直接空気を取り込むことができますから。しかし、後部強膜の大部分には脈絡膜から酸素が供給され、前部強膜は角膜から供給されるのかもしれない。

KT: それから2020年には、低酸素状態に関する統合理論を報告しま

experiment we didn't know what we would find. We used single-cell transcription to explain the sclera in myopia, and luckily, we found the hypoxia pathway increased myopia. It's not only the top one, it is the top three, which means we are lucky since we don't need to focus on the top one pathway but top three. And then we did a system study to confirm the myopia in sclera hypoxia condition and then we used gene modification to determine if the HIF1 signal pathway can inhibit myopia. In this way, we could confirm the hypoxia in sclera can induce myopia. After this, we can see why the sclera will be hypoxic in myopia. What is interesting is we know the choroid is thinning and it is one of the phenomena in myopia. What happens to the choroid in myopia and what is the factor of the thinning of the choroid? We found the hypoxia in the sclera, and we think it may be oxygen secreted from the choroid. Which one decreases in myopia? Why does the oxygen decrease? We all know that oxygen is secreted by the blood system, and the blood system decreases in the choroid. We could logically connect the choroid and sclera.

KT: When I read your paper the first time, I became a believer because I was a cornea researcher. A lot of myopia researchers had a different idea, that the sclera is exposed to oxygen, so why does the oxygen decrease? But I have researched endothelium and epithelium for my cornea studies. If the oxygen level decreases on one side even though there is maintenance of the oxygen on the other side, the total amount of oxygen decreases, like with a contact lens. You can provide oxygen from the anterior chamber, but it still decreases, right? I think it is the same thing. I think in myopia the inner part of the sclera is hypoxic but maybe the outside of the sclera is not so affected. What do you think?

XZ: Yes, as you said, most of the hypoxia is in the inner sclera and the hypoxia condition would gradually go to the outside. Maybe the sclera is different from the cornea. The cornea can take the air directly. But most of the posterior sclera part you lose, so most of the posterior sclera is supplied with oxygen from the choroid. and maybe oxygen for the anterior sclera is maybe from the cornea.

KT: And, in 2020 you reported the integrated theory of hypoxia. When children see near, accommodation makes the choroid thinner, and it creates ischemia of the choroid and then sclera is affected. It's a wonderful integrated theory.

XZ: Yes. Thanks. Because in the animal system, we find that not only form deprivation but also lens induced myopia can also induce the thinning of the choroid and decrease of the blood flow.

KT: After reading your paper, we decided to measure the choroid over time. The mechanism of violet light to myopia prevention increases the choroidal blood flow. So, it totally matches with your theory. So, I am very glad. Around that time, we were struggling to understand the mechanism of the violet light effect. We have observed it is effective, but we did not know, but later we learned it increased the choroidal thickness through OPN5, the nonvisual photoreceptor. We reported the results in PNAS in 2021. We are your followers.

Another interesting point is during the Myopia Japan Society conference in October in Japan, you gave us an online presentation,

したね。子供が近くを見ると、適応によって脈絡膜が薄くなり、それで脈絡膜が虚血状態になって強膜に影響を生じるという。素晴らしい統合理論ですね。

周: ええ、ありがとうございます。動物実験系では、形状遮断近視ばかりでなくレンズ誘発近視でも常に脈絡膜が薄くなり、血流の減少を生じることを確認しています。

坪田: 先生の論文を読んでから、時間の経過に従って脈絡膜を測定することにしました。実際、バイオレットライトによる近視予防のメカニズムは、脈絡膜の血流を増加するという事なんです。ですから先生の理論と完全に一致しますね。それでとても喜んでます。当時、我々はバイオレットライトによる効果のメカニズムを理解するのに苦しんでいました。それが有効だということは観察できてもメカニズムは分からなかったんですが、バイオレットライトが非視覚型光受容タンパク質OPN-5を介して脈絡膜の厚みを増加させていることを後日発見し、結果を2021年にPNASで報告しました。我々は先生の信奉者なんです。

もう一つ興味深い点として、2023年10月の日本近視学会のオンライン発表で、解糖系のエピゲノム改変をテーマに「強膜の解糖系の増強がヒストンのラクチル化修飾を通じて近視を促進する」という発表をしていただきました。これはまったく新しい内容なので、もう少しご説明いただけますか？

周: ええ、ありがとうございます。実際、これも我々の一連の研究の一部です。というのも、我々はなぜ強膜が低酸素状態になるのか、なぜ低酸素状態が近視を誘発するのかを常に考えているからです。低酸素状態は、一つの重要な因子です。文献検索で判明したのは、低酸素状態が解糖作用を誘導する可能性があるということです。2019年以前は、解糖作用はエネルギー系の役割を果たし、乳酸は代謝に関係するということしか知られていなかったかもしれません。それが2019年、画期的な研究の発表があり、乳酸は代謝産物であるだけでなくエピジェネティックな効果もあり、したがって解糖作用には、エネルギー系ばかりでなく生物学的な効果もあると説明されました。ですから我々は、低酸素状態が強膜内で解糖作用を誘発するかどうかという点だけに集中しました。それから一連の実験を行い、低酸素状態が解糖作用を誘導し、ヒストンのラクチル化修飾を引き起こすことを確認しました。

坪田: ええ、あの論文を参照していらしたので、エピゲノムが非常に重要だということをご存知でした。そうすると先生の理論では、視力だけではなくて食生活とか、運動不足とか肥満など、現代社会の生活習慣の変化が近視の進行に関係しているという説明ですね。まったく新しい分野を切り開いたことになりそうですね。

周: ありがとうございます。生活習慣だけに集中している研究者もいて、近視について特定の要因と屋外効果が知られています。それから、脂質、糖分、その他の研究もいくつかありますが、食事とその他の部分を結び付けるメカニズムはまだ不明なんです。実際、解糖作用について言えば、何か糖質のものを食べるとインスリンレベルが上昇し、それから解糖作用を誘発している可能性があります。ですから、近視について生活習慣の一部の要素を検討してもよいでしょう。

坪田: これは、私も過去20年間にわたって興味を持ち続けている分野なんです。解糖作用とインスリンについてお話がありましたが、それは今加齢研究で注目されている話題なんです。私が日本抗加齢医学会を創立して以来、現在では会員の医師が9,000名になりましたが、自分が近視の研究を始めた頃、近視は目の早期老化だということ



“Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation” covering the glycolytic modification of the epigenome. This is totally new so would you explain more?

XZ: Yes, thank you. Actually, it is also part of our consecutive research because we always think about why the sclera becomes hypoxic and why hypoxia can induce myopia. Hypoxia is an important factor. Actually, according to some literature search, hypoxia can induce glycolysis, and, maybe before 2019, people only knew that glycolysis contributes as an energy system and lactate only is for metabolism. Then, in 2019, a groundbreaking study was published showing that lactate is not only a product of metabolism, it also has an epigenetic effect so then it explained that glycolysis had a biological effect, not only energy. So, we focused on whether hypoxia can induce glycolysis in the sclera. Then we conducted a series of experiments to confirm hypoxia can induce glycolysis and induce histone lactylation.

KT: Yes, you referenced that paper and I have learned through you that the epigenome is very important. So, your theory explains about lifestyle modification in modern society, not only about vision but also diet, lack of exercise, obesity, etc. are related to myopia progression. You have opened a new field.

XZ: Thank you. Some people only focus on lifestyle, so we know particular factors for myopia and the outdoor effect. Also, there are some studies on fats, sugar, etc., but still no known mechanism connecting the diet and others. Actually, you know, glycolysis is induced if we eat something like sugar, so it will increase the glycolysis insulin. So, we can consider some lifestyle components for myopia.

KT: This is a field I have been interested in for the past 20 years. As you mentioned glycolysis and insulin, this is a hot topic in aging research. Since I founded the Japanese Society of Anti-Aging Medicine, we have grown to 9,000 physician members. When I started myopia research we thought myopia is premature aging of the eye, so I started lifestyle studies and especially paid attention to dietary nutrients, such as EPA/DHA or crocetin or other factors, even bacteria. But whenever we are still conducting the research, you are always publishing first! Especially for EPA/DHA, we were very confident that we were the



生活習慣の研究も始めて、特に食物栄養素、EPAとかDHAとかクロセチンなどの要因、バクテリアにまで注意を向けていました。でも、我々が研究を実施していると、常に先生の方が先に発表してしまうんですよ！ 特にEPAやDHAについては、この研究をしているのは我々だけという強い自信があったんですが、先生が先に発表してしまった。健全な競争関係ですね。今では、何か新しいことを思い付くと、周先生がすでに似たことをやっているかもしれないから急がなきゃ、と思うんです。近視の研究について、非常に広範なアプローチをしていらっしゃると思います。

坪田:先生の研究に基づいて、我々は強膜のERストレスの仮説について研究しました。このアプローチについてはどうお考えですか？

周:近視分野では非常によい研究でしたね。その理由は、細胞以下のメカニズムに焦点を当てるのが重要だと思うからです。以前は線維芽細胞にだけ注目していましたが、今では線維芽細胞内のERストレスと小胞体システムにも役割があることが分かっています。故に近視に小胞体の機能が関係しているはずだと私は考えていて、これは複雑な内容なので、近視における小胞体機能についてもっと厳密に知る必要があると思います。

坪田:ERストレスには2種類あるんです。アップストリームとダウンストリームです。我々は今、ERストレスのHIF-1 α との関係に興味を持っています。それから、コラーゲン異常のERストレスですね。これらの分野で確実な結果が出れば、近視に対する新しい介入が何か可能になるかもしれません。それに近視の進行については、強膜が非常によいターゲットだと私は思っています。

次に、共同作業の可能性についてお話ししましょう。何かアイデアはありませんか？ 周先生のチームでバイオレットライトの近視予防効果について確認していただければうれしいのですが、それに、温州医科大学と慶應義塾大学のオンラインシンポジウムがすでに2回の成功を収めており、うまく進んでいると思います。

周:そうですね。継続中の共同ミーティングはフォローアップするといいいですね。それからバイオレットライトの研究をしている同僚に相談する必要があります。進行状況を確認しますが、たくさんの研究があつて非常に忙しい状況です。それに動物施設の建て替えもあつて、これは1年ほどかかりました。動物を別の施設に移して、先日新しい施設に戻したばかりなんです。それから、将来の研究は何か新しいコ

only ones doing that study, and you published before us. It's a healthy competition. We are thinking now when we think of something new that Prof. Zhou may already be doing something similar, so we must go faster. I believe you have a very broad approach to myopia research.

KT: Based on your research, we conducted research on scleral ER stress hypothesis. What do you think about this approach?

XZ: It was a very good study in myopia field because I think it is important to focus on mechanisms occurring below the cellular level. Because before, we just focused on the sclera and fibroblasts, and now we can know ER stress and ER system in the fibroblasts have a role. I think myopia is related to the function of ER and, since it's complicated, we should understand the ER function in myopia more precisely.

KT: There are two things; upstream of ER stress and downstream of ER stress. Yes, you are right. We are now interested in the relationship HIF-1 α of ER stress. Also, ER stress in collagen abnormalities. Those are the areas and, if we have promising findings, we can have some new intervention for myopia. I think sclera is a very good target for myopia progression.

Next let's discuss potential collaboration. Do you have any ideas? I would be pleased if your team could confirm the effects of violet light for myopia prevention first and then go forward after that. Also, we have already had two successful online symposia between Wenzhou and Keio Universities on myopia research and I think that is going well.

XZ: Yes, sure. I think we can follow up our ongoing joint meetings, and we should consult with my colleague who is conducting the violet light studies. I will check on the progress, and we have been very busy with many studies. Also, we rebuilt our animal facility which took about one year. We moved our animals to other facilities and have just moved back to our new facility. And, for the future research maybe we could combine some new concept and combine the research load for faster results. I think we can continue with the joint meeting for another year or two and then get some ideas.

KT: By the way, which research conferences are you planning to attend next year?

XZ: For me, ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) annual meeting. But, most of my researchers attend conferences in China because it is difficult to grasp everything fully in English due to the language barrier. Also, they can more easily attend local scientific conferences to hone their skills. They learn a lot just from reading published papers as well. And, we can find what other groups are working on.

KT: Finally, we have a shared vision. We would like to fight against myopia. What is your dream to eliminate myopia, or blindness due to myopia, around the world?

XZ: For treating myopia, we should have two concepts. One is prevention and another is control. For preventing myopia, we should pay more attention to safety, and for control, we should find what is the next treatment because even with glasses it's not a big problem,

ンセプトを組み合わせる研究も共有すれば、結果がもっと速く出せるかもしれません。共同ミーティングをもう1、2年継続して、それから何かアイデアを出せると思います。

坪田:ところで、来年はどの研究学会に出席のご予定ですか？

周:ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology)の年次総会に出ます。でも、うちの研究者の大部分は中国の学会に出席します。言語の壁があるので、英語ですべて完全に把握するのが難しいんです。それに地元の学会であれば、もっと楽に出席して腕を磨くことができますから。発表論文を読むだけでもずいぶん勉強になりますね。それに、他のグループがどんな仕事をしているかも分かりますから。

坪田:では、最後になりますが、私たちの共同ビジョンがありますね。私たちは近視と闘いたいと思っています。世界中の近視や近視による失明を根絶するため、どんな夢をお持ちですか？

周:近視の治療については、2つのコンセプトがあるべきだと思います。一つは予防、もう一つはコントロールです。近視の予防については安全性にもっと注意を払う必要があるでしょう。一方、コントロールについては強度近視に対応する次世代の治療法を見つける必要があります。将来は、精密医療で近視のコントロールが必要ですね。坪田:糖尿病などの生活習慣病は、運動不足、遺伝要因、過食、概日リズムの乱れなどを原因とする複雑な疾病ですが、近視も複雑な生活習慣病だとお考えですか？ それぞれの要因をある程度はセーブすることができますが、100%予防するには健康な生活習慣がなければなりませんね。

周:そうですね。健康な生活習慣を守るべきです。それから眼鏡のような光学的な医療機器も多く必要ですね。それに、薬剤の選択肢も数多くあるべきです。将来は、治療のあり方にもさまざまな選択肢が生まれてくるかもしれません。例えば、月曜日はアトロピンを使用して、火曜日はERストレスを使用して、水曜日はまた別の薬剤、というように。これは効果を増強するばかりでなく、安全性も高められる可能性があります。子どもの近視の薬剤治療には、最低でも3年から5年必要です。多くの治療法の選択肢があるべきです。

坪田:まさにその通りですね。それを達成するため、先生は絶好の位置にいらっしゃいますね。今日は私がアイバレーを訪問しましたが、素晴らしい施設です。非常によい基礎研究のアイデアがあれば、それを実社会向けに迅速に変換することができますね。坪田ラボもこのアイバレーに関与して、一緒に世界を救えるようになることを願っています。

周:ええ、もちろん大歓迎です。そうなれば、毎日会えますね！

坪田:少なくとも週に1回は。どうもありがとうございました。

周:ありがとうございます。

文献 Bibliography

Wu H, ... Zhou X. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018.

Zhang D, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*. 2019.

Zhou X, ... Zhou X. Increased Choroidal Blood Perfusion Can Inhibit Form Deprivation Myopia in Guinea Pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020

Pan M, ... Zhou X. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids are protective for myopia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021.

but we need to control high myopia. In the future, we need the control through precision medicine.

KT: A lifestyle disorder such as diabetes is a complex disease due to lack of exercise, genetic factors, overeating, circadian rhythm disruption, etc. So, do you think myopia is also a lifestyle disorder and a complicated one? Each factor can be remedied to a certain extent but in order to prevent myopia one hundred percent, we have to have a healthy lifestyle.

XZ: Yes, we should have a healthy lifestyle and we should take advantage of many medical instruments, like optical options. Also, there should be many drug options. In the future I think we will have many more and differing options for treatment. For example, on Monday use atropine, on Tuesday use a different drug, on Wednesday use another drug. This can not only increase the effect but can also increase the safety. Myopia treatment for children takes at least three to five years to take effect. This means trying many different treatment options.

KT: I totally agree with you. And you are in a good position to accomplish this. I visited Eye Valley firsthand today and it is a wonderful facility. When you have a very good idea for basic research you can very quickly translate that into real world applications. I hope Tsubota Lab can also be involved in this Eye Valley system and save the world together.

XZ: Yes, you are very welcome, and that means we can meet every day!

KT: At least every week. Thank you very much.

XZ: Thank you.



坪田ラボの研究開発 パイプライン

Updates on Dry Eye Research and Development

株式会社坪田ラボは、「VISIONary INNOVATIONで未来をごきげんにする」というミッションを掲げ、革新的な医療機器、医薬品の開発を目指しています。

特に、太陽光に含まれる波長360~400ナノメートルの光で活性化される非視覚型オプシン OPN 5が臨床的に重要な光受容体だという知見を起点にし、治療困難であった種々の眼科疾患及び脳機能疾患の治療の事業化を行っています。進行した近視眼で脈絡膜の菲薄化が観察され、脈絡膜の変化が単なる眼軸長伸長・近視進行の結果ではなく、近視進行を促進する原因であることが明らかとなっています。バイオレットライトの照射により脈絡膜厚が増加することで近視進行抑制が期待されており、バイオレットライトメガネによる近視進行抑制の検証的臨床試験 TLG-001が臨床試験の最終ステージに入っています。

また、この脈絡膜の菲薄化が近視を促進する原因であるということに着目した近視進行抑制薬の開発も行っており、近視進行抑制薬 TLM-007では特定臨床研究の実施を企画しています。そしてバイオレットライトによる脈絡膜の機能維持期に貢献できるとの仮説のもとに、後眼疾患への応用も検討中です。

またこれらの研究活動から食品由来のクロセチンのサプリメントの商品化に成功しています。

更に近視進行抑制に対する別のアプローチとしては、強膜の変性を抑制することにより近視進行を抑制するプロジェクトである TLM-003においては、ロート製薬株式会社により安全性評価を目的としたフェーズ1試験が既に開始されており、その後の探索的臨床試験で臨床効果が明確になることが期待されます。

このほか眼科領域では、他大学のシードを開発するプロジェクトにも着手しており、株式会社イーゲームとのコラボレーションによりステムセル保護によるドライアイ治療薬の開発を計画中で、近日中に臨床研究を開始したいと考えています。また、光による角膜カラー



坪田一男
株式会社坪田ラボ CEO
Kazuo Tsubota, CEO
Tsubota Laboratory, Inc.

Tsubota Laboratory, Inc. aims to develop advanced and original medical devices and pharmaceuticals enabling creation of a GOKIGEN (happy and positive) future through VISIONary INNOVATION.

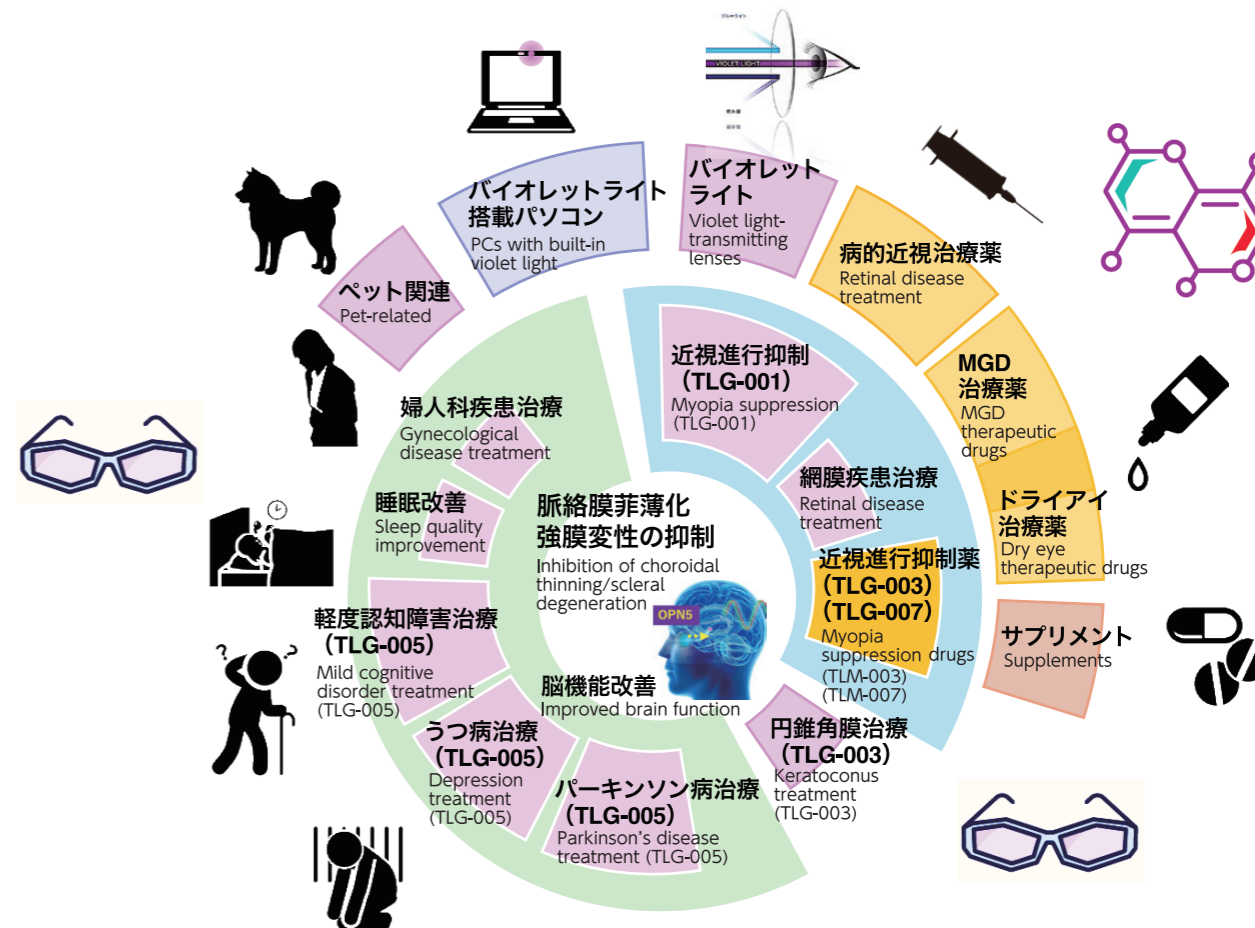
As non-visual opsin OPN5, activated by sunlight at wavelengths between 360-400nm, is known to be a clinically important photoreceptor, we are commercializing treatments for innumerable intractable ophthalmological and brain-function diseases. Choroidal thinning has been observed in advanced myopic eyes, clarifying that changes in the choroid are not simply results of axial elongation and myopia progression; rather, they cause accelerated myopia progression. Violet light irradiation is expected to inhibit myopia progression by increasing choroidal thickness, and our violet light-emitting eyeglass frame medical device TLG-001 is now in the final stage of a confirmatory clinical trial to validate its efficacy.

Moreover, given that choroidal thinning accelerates myopia progression, we are developing pharmaceuticals to inhibit this phenomenon, planning for a specified clinical study on the drug TLM-007. We are also investigating the application of violet light to posterior segment eye disease based on the hypothesis that violet light can contribute to the choroidal functional maintenance period.

Our wide-ranging research activities have also enabled successful commercialization of food-derived crocetin supplements.

We have also pursued other approaches to inhibit myopia progression. A Rohto Pharmaceutical Company-sponsored Phase 1 study evaluating the safety of TLM-003, a project based on the suppression of myopia progression through inhibition of scleral degeneration, is already underway, with the expectation that it will be followed by an exploratory clinical trial to evaluate efficacy.

In the ophthalmological field, we have also undertaken a project to develop seeds from other universities; at present, we are collaborating with EADERM Co., Ltd. in development of a stem cell-protected drug to treat dry eye, with a clinical study planned for the near future. Meanwhile, data is being accumulated for TLG-003 in a clinical study on a keratoconus treatment cross-linking light



ゲンのクロスリンクを目指した円錐角膜治療の臨床研究 TLG-003でも、データを蓄積しており、至適治療条件を探索する研究が進んでいます。

一方、バイオレットライトによる OPN 5 の活性化により、脳を介した作用でさまざまな疾患を治療／予防していくユニークなアプローチで臨床効果を確認中です。今後、パーキンソン病、うつ、軽度認知障害の特定臨床試験 TLG-005も結果が明らかになります。うつ病や認知症は、薬剤による副作用や患者が薬剤規定どりの服薬を遵守する「アドヒアランス」の観点から課題となる場合があり、バイオレットライトメガネによる治療法はこの課題を克服できると期待しています。

更に、OPN5は網膜の局所的な概日光同調にとって必要かつ十分な感光色素であることが判明しており、脳中枢を介してサーカディアンリズム(既日リズム)を改善し、現代の生活スタイルに根付く生活習慣病の治療に展開する準備をしています。バイオレットライトを朝に照射することで、睡眠の質を改善することが期待されており、太陽光を浴びる機会の少ない現代人の生活の質を改善できないか検討していきます。また、女性の月経不順や月経中の体調不良は、大きな社会問題であり、バイオレットライトによる治療の可能性に挑戦します。これらの知見は、ペット領域への展開も検討中であり、老犬の体調管理に対する試験を公的支援のもと実施中です。

坪田ラボでは、提携大学による強いサイエンスを、早期に検証してコマースリゼーションの実現をさせ、更に知見を横展開することで幅の広いポートフォリオを実現し、研究とビジネス、そして社会貢献を高い次元で実現するための基盤を構築していきます。

and corneal collagen, with exploratory research pursuing optimal treatment.

We are additionally confirming the clinical efficacy of a unique approach to treatment and prevention of various diseases through brain-mediated action by activating OPN5 with violet light. Soon, we will clarify results of specified clinical research supporting specified clinical trial TLG-005 regarding the efficacy for Parkinson's disease, depression, and mild cognitive impairment. As side effects and patient adherence are issues when medications are prescribed for depression and dementia, these challenges may be overcome with treatment using violet light-emitting eyeglass frames.

As OPN5 has been found to be an essential and sufficient photosensitive pigment for local circadian entrainment, improving circadian rhythms through brain centers, we are preparing to leverage this to treat lifestyle-related diseases rooted in our current living habits. We consider that morning exposure to violet light may improve sleep quality and enhance the quality of life of individuals pursuing modern lifestyles that lack exposure to sunlight. We are also pursuing violet light therapy for women with irregular menstrual cycles, and those whose health suffers during menstruation, both significant social issues. In addition, we are examining expansion of these findings to pets, with a study of health management for aging canines currently underway, supported by public funding.

Tsubota Laboratory is currently building a foundation which will enable us to contribute to research, business and society at a higher level through speedy verification and commercialization of findings from partner universities with strong science departments as well as through horizontal expansion of findings to diversify our portfolio.

近視生物学の発展 Developments in Myopia Biology



栗原 俊英
慶應義塾大学医学部眼科学教室 准教授
Toshihide Kurihara, MD, PhD
Associate Professor
Department of Ophthalmology,
Keio University School of
Medicine

2023年は我々の目指す近視生物学のさらなる深化を実現し、革新へと導く数々の報告をいたしました。紫色光による近視進行抑制の発見(Torii H et al. *EBioMedicine*. 2017)以来、紫色光感受性非視覚光受容体OPN5の関与(Jiang X et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021)をはじめとした分子機序の解明に取り組んできましたが、紫色光の近視進行抑制効果が得られる閾値を見出し(Jeong H et al. *Exp Eye Res*. 2023)、その値が非常に小さいことから波長の特異性が重要であることがあらためて明らかとなりました。その上で、OPN5刺激による近視抑制遺伝子EGR1の活性(Jeong H et al. *Sci Rep*. 2023)、EGR1を指標としたクロセチンに続くイチョウ葉抽出物による近視進行抑制効果(Hou J, Mori K et al. *Sci Rep*. 2023)を報告しました。非常に基礎的な発見として、屈折の発達、眼軸伸長が両眼間で調整されることがわかり(Ma Z, Jeong H et al. *Ophthalm Physiol Opt*. 2023)、中枢を介した屈折系の制御機構が示唆されました。その上で、交感神経遮断薬ブナゾシンが脈絡膜の菲薄化を抑制することで近視進行抑制効果を示すことも見出しました(Jeong H et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023)。これら知見をもとに開始した脈絡膜の構造・機能を制御する脳内神経回路の探索研究がAMED-CREST研究開発領域「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」に採択され、国際的な研究推進体制の確立に至っています。その成果の一環として網膜血管新生・非視覚光受容の世界的権威であるシンシナティ小児病院リチャード・ラング教授との共同研究により非視覚光受容体OPN3の屈折系発達における役割を明らかにしました(Linne C et al. *Mol Vis*. 2023)。昨年発表した小胞体ストレスによる近視進行誘導(Ikeda SI et al. *Nat Commun*. 2022)を詳細に検証し、新しい実験近視動物モデルとして確立することができました(Kang L, Ikeda SI et al. *Eye*

In 2023, we published multiple papers which have furthered our understanding of myopia biology and may yield innovations in this field. Since the discovery (Torii H et al. *EBioMedicine* 2017) that violet light suppresses myopia progression, we have worked to elucidate its molecular mechanisms, including the involvement of violet light-sensitive non-visual photoreceptor OPN5 (Jiang X et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021). We found the threshold value at which violet light has a suppressive effect on myopia progression (Jeong H et al. *Exp Eye Res*. 2023); the fact that this value is exceedingly small again reaffirms the importance of wavelength specificity. We additionally reported that OPN5 stimulation activates the myopia suppressor gene EGR1 (Jeong H et al. *Sci Rep*. 2023), and the effect of Ginkgo biloba extract following crocetin in suppression of myopia progression using EGR1 as an indicator (Hou J, Mori K et al. *Sci Rep*. 2023). We also made the very basic finding that refractive development and axial elongation are coordinated between the eyes (Ma Z, Jeong H et al. *Ophthalm Physiol Opt*. 2023), suggesting a centrally mediated control mechanism of the refraction system. Moreover, we also found that the sympatholytic drug bunazosin inhibits myopia progression by suppressing choroid thinning (Jeong H et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023). Based on these findings, our exploratory research into the brain's neural circuits which control choroid structure and function was selected as an AMED-CREST (unit-based research program sponsored by the Japan Agency for Medical and Research Development) R&D project in the field of "integrated understanding of multi-sensing networks and elucidation of their control mechanisms leading to the innovation of medical technologies." We established an international research promotion system, facilitating collaboration on the role of non-visual photoreceptor OPN3 in refractive system development (Linne C et al. *Mol Vis*. 2023) with Professor Richard Lang of the Cincinnati Children's Hospital Medical Center, a global authority on retinal neovascularization and non-visual photoreceptors. Our findings on the induction of myopia progression by endoplasmic reticulum stress (Ikeda SI et al. *Nat Commun*. 2022) were verified in detail and established as a novel experimental myopia animal model (Kang L, Ikeda SI et al. *Eye Vis*. 2023). In consideration of the exponential



Vis. 2023)。また、急激な近視人口増加を考える上で、大洋汚染の一因として取り上げられるビスフェノールA(BPA)が強膜小胞体ストレスを介して近視進行に寄与することを見出しました(Chen J, Ikeda SI et al. *Front Med*. 2023)。さらに近視による視力障害の直接的な疾患である近視性脈絡膜新生血管の遺伝子データマイニングによる新たな標的の探索を実施しました(Chen J et al. *Curr Eye Res*. 2023)。これら研究成果を基に来年開催される第128回日本眼科学会総会での評議員会指名講演に臨むべく、メンバー一同邁進しています。さらに来年には第2回国際非視覚オプシン生物学シンポジウムを主催します。今後のさらなる革新的研究成果にご期待ください。

increase in the myopia population, we found that bisphenol A (BPA), cited as one cause of marine pollution, contributes to myopia progression through scleral endoplasmic reticulum stress (Chen J, Ikeda SI et al. *Front Med*. 2023). We conducted gene data mining of myopic choroidal neovascularization, a disease directly induced by visual impairment resulting from myopia, in search of new targets (Chen J et al. *Curr Eye Res*. 2023). We are incorporating these results into our preparations for the council designated lecture to be delivered at the 128th Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society (April 2024). We will also host the Second International Symposium of the Biology of the Non-visual Opsins in 2025. In the meantime, we invite you to keep your eyes posted for further innovative research results!

†: corresponding author, *: Authors contributed equally to the work.

1. Topical application of bunazosin hydrochloride suppresses myopia progression with an increase in choroidal blood perfusion
Jeong H, Lee D, Jiang X, Negishi K, Tsubota K†, Kurihara T†
Invest Ophthalmol Vis Sci. 64(14) 15. Nov. 2023
2. Establishment of a novel ER-stress induced myopia model in mice
Kang L, Ikeda SI, Yang Y, Jeong H, Chen J, Zhang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T†
Eye Vis. 10.44. Oct. 2023
3. Opsin 5 mediates violet light-induced early growth response-1 expression in the mouse retina
Jeong H, Lee D, Jiang X, Negishi K, Tsubota K†, Kurihara T†
Sci Rep. 13(1) 17861. Aug. 2023
4. Bisphenol A exposure triggers endoplasmic reticulum stress pathway leading to ocular axial elongation in mice
Chen J*, Ikeda SI*, Kang L, Negishi K, Tsubota K†, Kurihara T†
Front Med. 10:1255121. Aug. 2023
5. Identification of potential therapeutic targets for myopic choroidal neovascularization via discovery-driven data mining.
Chen J, Ikeda SI, Negishi K, Tsubota K†, Kurihara T†
Curr Eye Res. 29:1-10. Aug. 2023

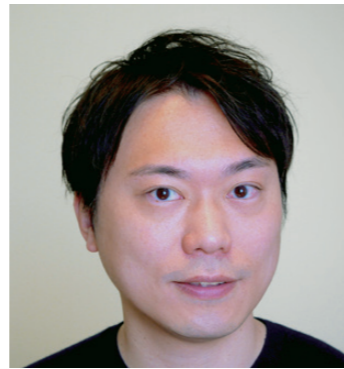
6. Linne C, Mon KY, D'Souza S, Jeong H, Jiang X, Brown DM, Zhang K, Vemuraju S, Tsubota K, Kurihara T, Pardue MT, Lang RA. Encephalopsin (OPN3) is required for normal refractive development and the GO/GROW response to induced myopia.
Mol Vis. 29:39-57. May. 2023
7. Contralateral effect in progression and recovery of lens-induced myopia in mice
Ma Z*, Jeong H*, Yang Y, Jiang X, Ikeda SI, Negishi K, Kurihara T†, Tsubota K†
Ophthalm Physiol Opt. 43(3) 558-565. Mar. 2023
8. Ginkgo biloba extracts improve choroidal circulation leading to suppression of myopia in mice
Hou J*, Mori K*, Ikeda SI, Jeong H, Torii H, Negishi K, Kurihara T†, Tsubota K†
Sci Rep. 13(1) 3772. Mar. 2023
9. Suppressive effects of violet light transmission on myopia progression in a mouse model of lens-induced myopia.
Jeong H, Kurihara T†, Jiang X, Kondo S, Ueno Y, Hayashi Y, Lee D, Ikeda SI, Mori K, Torii H, Negishi K, Tsubota K†.
Exp Eye Res. 228:109414. Feb. 2023

後天的エピゲノムによる老化制御とバイオレットライトによる光環境を用いた健康寿命延伸への期待

Expectations for Controlling Aging through Acquired Epigenomic Modification and Extended Healthy Lifespan Using a Violet Light Photonic Environment

2022年1月に「rejuvenation」、いわゆる”若返り”、“活性化”、“再生”を掲げたアルトス・ラボ (Altos Labs) と呼ばれるアメリカおよびイギリスを拠点としたバイオテック企業が誕生した。アルトス・ラボは、これまでの老化に「抗う」とした抗老化の概念から脱却し、病である老化を治療し、身体機能の上昇と健康寿命の延伸というビジョンを掲げている。研究はヴォルフ・ライク博士、ピーター・ウォルター博士、ファン・カルロス・イズビスア・ベルモンテ博士の世界的研究者3名が主導し、加えてGSK グラクソ・スミスクラインで開発の最高科学責任者かつ社長であったハル・パロン博士が最高経営責任者 (CEO) として参画することが発表されている。ハル・パロン博士はジェネテック社、ロシユ社、カリコ社などで開発経験をもつ、臨床医かつ科学者である。このことから、アルトス・ラボが漠然と「若返り」を目指しているわけでないことが読み取れる。ビジョンとして「rejuvenation」を掲げる一方で、バイオテックとして老化の分子機序の理解を基盤に、AIや計算科学を用いた標的探索や患者の層別化、オリゴ創薬や遺伝子治療等を含めた新しいモダリティの活用、臨床開発、新しいビジネスモデル構築などを視野に長期的な社会変革に挑むことが期待される。

「rejuvenation」の概念は、老化は食事や運動など後天的な要因において制御される比重が大きく、実際に認知機能、筋力を含めた老化に伴う身体機能の改善効果や、メチル化DNAといった老化のバイオマーカーが改善される研究成果が基盤になっている。特に後天的な老化制御として、遺伝子をいつ、どこで、どれだけ使うのかを決めているヒストンやDNA化学修飾であるエピゲノムが大きく関わっている。我々の研究チームは、Harvard Medical SchoolのDavid A. Sinclair研究室と共同で、若い頃のエピゲノムがDNAに傷が入る反応によって変化し、老化を加速させること、さらにOct4, Sox2, Klf-4といった山中因子によって老化バイオマーカーを若返らせることを発表した(図1) (Yang* and Hayano* et al., 2023 Cell)¹。この研究は、生まれた後の後天的ストレスが老化の原因になるだけでなく、その原因を対象とした老化の予測や治療法の開発が可能であることを示唆している。実際に低下した身体機能を回復させるという概念はカロリー制限に加えて、パラバイオシス(血液交換術)による液性因子であるGDF11、FGF17、FGF21、PF4、eNAMPT等を介した脳、心臓、筋肉などへのアプローチは報告されている。



早野 元詞
株式会社坪田ラボ CSO
慶應義塾大学医学部整形外科教室
特任講師
Motoshi Hayano, PhD, MS
CSO, Tsubota Laboratory, Inc.
Project Lecturer, Department
of Orthopaedic Surgery, Keio
University School of Medicine

In January 2022, the US-British biotech venture Altos Labs was founded to pursue rejuvenation—in other words, “revitalization” or “regeneration.” The company’s vision discards the “anti-aging” approach, instead targeting healthy longevity by acknowledging aging as a treatable disease requiring enhancement of the body’s own functions. The science is driven by a trio of top global researchers: Drs. Wolf Reik, Peter Walter, and Juan Carlos Izpisua Belmonte. Meanwhile, it has been announced that Dr. Hal Barron (the former CSO and R&D President of GlaxoSmithKline, now GSK) now serves as Altos Labs CEO. A clinician and researcher, Barron furthered his development experience at Genentech, Hoffman-La Roche, and Calico. This profile suggests that there will be nothing obscure about the Altos Labs pursuit of rejuvenation. The corporate vision is grounded in a biotech approach to understanding the molecular mechanism of aging, including the leverage of AI and computational science for target searches and patient stratification, and the incorporation of new modalities such as oligo-drug discovery and gene therapy to support clinical development and creation of new business models, all designed to effect long-term social change.

The company’s concept of rejuvenation is further grounded in research results showing that aging is chiefly controlled by acquired factors such as diet and exercise, and that physical functions such as cognitive function and muscularity which accompany aging can be enhanced, along with aging biomarkers such as DNA methylation. The epigenome—the chemical modification of histone and DNA—determining where, when, and to what extent a gene is utilized is a particularly notable factor in the control of acquired aging. Our team, collaborating with researchers in David Sinclair’s laboratory at Harvard Medical School, recently reported that in youth, the epigenome changes following a DNA reaction which accelerates aging, and that aging biomarkers can be rejuvenated with Yamanaka factors such as Oct4, Sox2, and Klf-4 (Figure 1) (Yang* and Hayano* et al., 2023 Cell)¹. These results suggest that postnatal acquired stress is not only a factor in aging, but can also be a predictor, thereby enabling treatment development. The concept of restoring declining physical functions includes caloric restrictions, but parabiosis (blood exchange) involving humoral factors such as GDF11, FGF17, FGF21, PF4, and eNAMPT has also been reported as a novel approach for the brain, heart, and muscles.

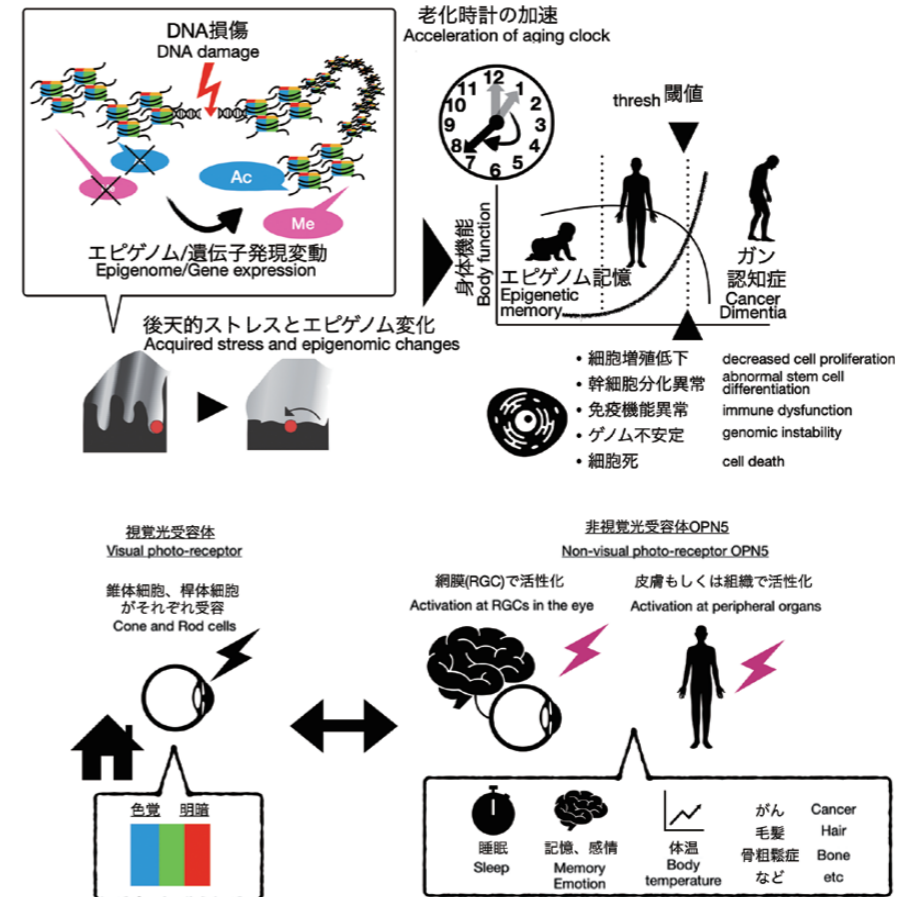


図1 後天的エピゲノム変化による老化の制御
Figure 1. Regulation of aging by acquired epigenomic changes

図2 非視覚光受容体 OPN5と、360-400 nm光であるバイオレットライトの活用
視覚光受容体は、色覚や明暗など生活において非常に重要であるが、蛍光灯などによる室内光環境にはバイオレットライトが含まれていない。バイオレットライトは多くのガラス、コンタクトレンズなどで遮蔽されているため、現代社会において「失われた光」と言える。バイオレットライトはOPN5を介して網膜、皮膚などで活性化し、睡眠、記憶、感情、体温などを制御する。コロナ禍において室内環境で過ごす時間が増える中で、バイオレットライトの活用が期待される。

Figure 2. The non-visual photoreceptor OPN5 and its response to violet light, which spans from 360-400 nm. Despite the importance of visual photoreceptors in everyday life, such as color perception and determining light and darkness, the indoor light environment often lacks violet light due to its absorption by various materials, including glass and contact lenses. OPN5 is responsible for activating violet light in the retina and skin, and plays a role in regulating sleep, memory, emotions, and body temperature. Given the increased time spent indoors during the COVID-19 infection, there is potential for greater utilization of violet light.

光環境は身近に存在する環境の最も重要な因子であると同時に、これまでも青色による睡眠制御など多くの研究が行われている。特に坪田ラボにおいて我々は、哺乳類において高く保存されており太陽光に含まれている360-400nmの光波長域であるバイオレットライトと、そのセンサーであるOPN5に着目している。OPN5は非視覚光受容体であり、380nmの光刺激に反応して活性化されるGCPRである。これまで、我々は網膜神経節細胞に存在するOPN5からのシグナルは脳のdorsal medial habenula (背側手綱核)への投射されていることや、海馬や前頭葉など様々な脳領域を活性化することを見出している (Sasaki et al., 2022 bioRxiv)。現代の光環境は、コンタクトレンズ、メガネ、ガラス、蛍光灯など様々な要因によって360-400nmの光波長が失われており、OPN5を活性化することでどのような後天的な老化制御へアプローチできるのか、高い関心を持って研究と開発、されに特許の取得を目指している。現在、380nmの光波長は、うつ病、アルツハイマー病など多岐にわたる脳機能制御に重要な役割を果たしているだけでなく、様々な老化関連疾患の制御に関与しているデータが得られている。

今後は、380nm光波長をどのようなデバイスや医療機器に搭載していくことで、個人の健康寿命の延伸だけでなく、高齢化社会における家族や介護といった様々なステークホルダーの幸福、社会的なインパクトへ繋げられるのか、関心をもって進めていきたい(図2)。

Our light environment is the most important factor in our immediate surroundings, with research heavily investigating how blue light impacts sleep control. Tsubota Laboratory has focused on the violet light (found in sunlight at wavelengths from 360-400nm) which is conserved in mammals, and its sensor OPN5. A non-visual photoreceptor, OPN5 is a GCPR which is activated in response to light stimuli at 380nm. We previously found that signals from OPN5, found in retinal ganglion cells, are projected to the brain’s dorsal medial habenula and activate brain regions such as the hippocampus and frontal lobe (Sasaki et al., 2022 bioRxiv)². As light contained in the wavelengths of 360-400nm is lost within today’s light environment due to factors such as contact lenses, eyeglasses, (window) glass, and fluorescent lights, Tsubota Lab is pursuing approaches to controlling acquired aging through activation of OPN5, with our sights set on research, development, and patent acquisition. Data now indicate that light found at the wavelength of 380nm not only plays a significant role in controlling varied brain functions such as depression and Alzheimer’s disease but is also involved in the control of aging-related diseases.

Tsubota Lab is committed to pursuing how usage of 380nm-wavelength light can be used in devices and medical equipment not only to extend individuals’ healthy lifespan, but also to create broader social impact by enhancing the happiness of families and other caretaker stakeholders in our aging society (Figure 2).

1. Yang JH*, Hayano M*, Griffin PT, Amorim JA, Bonkowski MS, Apostolides JK, Salfati EL, Blanchette M, Munding EM, Bhakta M, Chew YC, Guo W, Yang X, Maybury-Lewis S, Tian X, Ross JM, Coppotelli G, Meer MV, Rogers-Hammond R, Vera DL, Lu YR, Pippin JW, Creswell ML, Dou Z, Xu C, Mitchell SJ, Das A, O’Connell BL, Thakur S, Kane AE, Su Q, Mohri Y, Nishimura EK, Schaevitz L, Garg N, Balta AM, Rego MA, Gregory-Ksander M, Jakobs TC, Zhong L, Wakimoto H, El Andari J, Grimm D, Mostoslavsky R, Wagers AJ, Tsubota K, Bonasera SJ, Palmeira CM, Seidman JG, Seidman CE, Wolf NS, Kreiling JA, Sedivy JM, Murphy GF, Green RE,

Garcia BA, Berger SL, Oberdoerffer P, Shankland SJ, Gladyshev VN, Ksander BR, Pfenning AR, Rajman LA, Sinclair DA. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*. 2023 Jan 9;S0092-8674(22)01570-7. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.027.
2. Sasaki N, Gusain P, Hayano M, Sugaya T, Tonegawa N, Hatanaka Y, Tamura R, Okuyama K, Osada H, Ban N, Mitsukeya Y, Lang RA, Mimura M, Tsubota K. 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

研究報告
4
Research Reports



服部 信孝
順天堂大学医学部神経学講座 教授
Nobutaka Hattori, MD
Professor
Department of Neurology,
Juntendo University School
of Medicine

バイオレット光による非侵襲的パーキンソン病治療法の開発・研究報告

Development of Violet Light as a Non-invasive Treatment for Parkinson's Disease

パーキンソン病は、中脳黒質のドパミン神経の変性・脱落が生じる進行性の神経変性疾患であり、動作緩慢、筋強剛、振戦、姿勢保持障害といった運動症状を主に呈するが、嗅覚低下、睡眠障害、認知機能低下、精神症状、自律神経症状といった多彩な非運動症状も呈する。特に進行期における認知機能低下や幻覚等の精神症状は、患者の生活の質を下げ、介護者負担を増加する要因となるばかりでなく、予後を規定する最も大きなリスク因子である。パーキンソン病では、約3〜6割程度の頻度で幻視が出現し、何かしら動く人物や動物などがみられ、特に薄暗い屋内にいるときにみられることが知られており、民間伝承にある「座敷わらし」とは、パーキンソン病にみられる幻視なのではないかという仮説もある。パーキンソン病では、視覚中枢が局在する後頭葉の代謝低下が認知症及び幻覚と関連することが分かっている。よって視覚経路に対し治療介入を行うことで認知症及び幻覚の発症を抑制出来る可能性があるという仮説を立てた。そこで、順天堂大学脳神経内科では坪田ラボと協同で、バイオレットライトが「オリゴデンドログリアの再生を促すこと」「室内では存在しないこと」から幻覚、認知症の発症を抑制出来る可能性を検証するため、幻覚を有するパーキンソン病患者20名を対象にメガネ型のバイオレットライト照射装置を用いた非侵襲的光治療によってパーキンソン病の幻視や記憶における効果と安全性を検証する特定臨床研究を行っている。20名全員で観察期間を終了し、データ固定を行った。オープンラベル試験ではあるが、明らかに効果を実感する被験者が多く、全体としても装着1か月後よりも3か月後にパレイドリアの減少傾向がみられていることから長期間の使用によりポジティブな結果が得られることが期待される。現在は詳細な統計解析を行っており、論文投稿準備をすすめている。また、今後は多施設共同研究も視野に入れ、公的研究費の獲得に向け準備を行っている。



Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease characterized by degeneration and loss of dopamine neurons in the substantia nigra region of the midbrain. It is chiefly characterized by motor symptoms evidenced by bradykinesia, rigidity, and tremors, but various non-motor symptoms such as loss of smell, sleep disorders, cognitive decline, and psychiatric as well as autonomic manifestations are also observed. The advanced stage of the disease is especially characterized by cognitive decline and psychiatric symptoms such as hallucinations which not only reduce patient quality of life and increase caretaker burden but are also among the most significant risk factors in determining prognosis. Some 30-60% of Parkinson's disease patients experience hallucinations including images of individuals and animals in motion which are often seen in dimly lit rooms. This explains the hypothesis that the "zashiki warashi" spirit featured in Japanese folklore may be a Parkinson's hallucination.

Hypometabolism in the occipital lobe where the visual cortex is located, has been associated with dementia and hallucinations in Parkinson's disease. We therefore hypothesized that treatment interventions for the visual pathway might inhibit the onset of both dementia and hallucinations. The Juntendo University Department of Neurology collaborated with Tsubota Laboratory in specified clinical research to test the possibility that violet light may inhibit the onset of dementia and hallucinations as it does not exist indoors and it promotes oligodendroglia regeneration. Using eyeglass-type violet light irradiation devices, we administered non-invasive light therapy to 20 Parkinson's disease patients who experienced hallucinations to test the safety and efficacy of such treatment on hallucinations and memory in Parkinson's disease. All 20 subjects completed the observation period and we performed data fixation. This was an open-label trial and many participants clearly felt effects of the treatment, with a greater trend toward decreased pareidolia three months after treatment initiation as compared to one month, suggesting that prolonged treatment may yield positive results. We are currently performing a detailed statistical analysis in anticipation of submitting a paper for publication. We are also proceeding with application for public funding to support future multicenter joint research.

研究報告
5
Research Reports



野田 賀大
慶應義塾大学医学部精神・神経科学 特任准教授
Yoshihiro Noda, MD, PhD, MBA
Associate Professor, Department of
Neuropsychiatry,
Keio University School of Medicine

「うつ病に対するバイオレット光による非侵襲的ニューロモデュレーション治療法の開発に向けた二重盲検ランダム化クロスオーバー試験」の続報

Continuation of a Double-blind, Randomized Crossover Trial Toward Development of Non-invasive Neuromodulation Therapy using Violet Light for Depression

2021年に坪田ラボ（CEO坪田一男）から託された大きな仕事に軽症うつ病患者を対象としたバイオレット光刺激によるニューロモデュレーション特定臨床研究がある。昨年のAnnual Report 2022では、本研究開始前の1年間はCRB（認定臨床研究審査委員会）との闘いで苦しんだことを書いた。そして、CRB承認後にロケットスタートし、約50名の被験者をリクルートした。2023年は残りの被験者約30名を組み入れ、本原稿を執筆している丁度今、最後の被験者の臨床評価が終わり、last patient outすることができた。本臨床試験は下図に示す通り、クロスオーバーデザインとなっているため、入口で組み入れた人数は最終的に70名程度となったが、実際にかかる労力は2倍となり、実質140名をリクルートした感がある。

あとは、2023年度中に本臨床試験の肝である軽症うつ病患者に対するバイオレット光刺激の有用性（有効性と有害事象・忍容性）に関する結果をまとめ、2024年中には皆様へ最終結果をご

報告できる見込みである。そういった意味において、2024年のお正月は期待と不安が混ざった心境ではあるが、多少なりともご機嫌な気持ちを保ち続けていたいと思う。

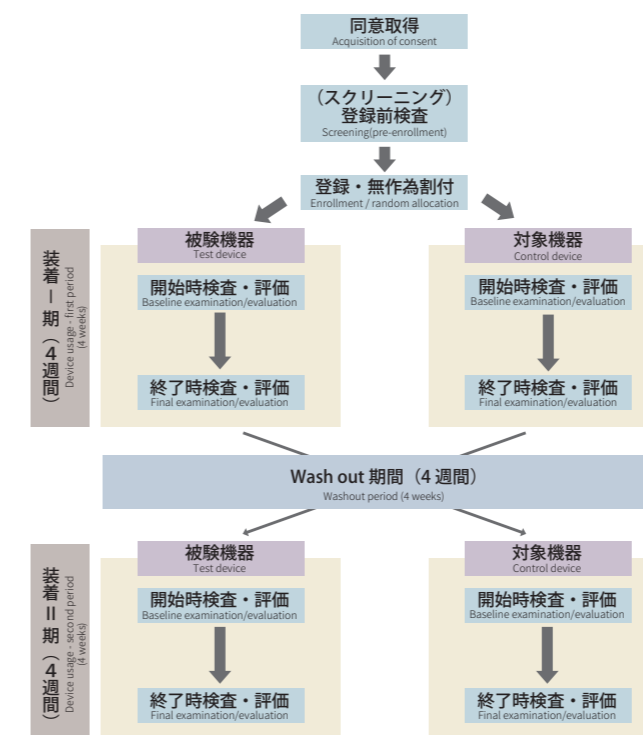
さて、2023年は坪田一男先生が『飛び出すだけが成功する時代 GO OUT（ゴーアウト）』という素晴らしい本を上梓されましたが、今年読んだ本の中で私にとって強く感銘を受けた感慨深い内容の本であった。2024年は心機一転GO OUTできるような日々精進してゆきたい。

坪田先生はじめ、今後とも皆様のご支援とご指導の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

In 2021, Tsubota Laboratory (Kazuo Tsubota, CEO) entrusted us with the major task of overseeing a specified clinical trial examining the effects of violet light stimulation on patients with mild depression symptoms. As we noted in the 2022 Annual Report, we struggled with the Certified Review Board (CRB) for a year prior to the launch of this research. Once approved, however, our project got off to a flying start, recruiting nearly 50 subjects. Another 30 were incorporated into the trial in 2023, and as of this writing, clinical evaluation of all subjects has been concluded. As the figure below depicts, this clinical trial has a crossover design; while 70 subjects were initially included, the workload was doubled, ultimately representing a recruitment of 140.

We are currently evaluating and summarizing the results gathered in FY2023 regarding the practicality (efficacy/adverse events/tolerability) of violet light stimulation on patients with mild depression, the nexus of our clinical trial. As we expect to issue the full report within 2024, my state of mind over the New Year's holidays was a blend of anticipation and apprehension, with the hope that I can sustain a positive mood throughout.

Last year (2023) saw the publication of Professor Kazuo Tsubota's "GO OUT! Success only comes to those who jump out of the box and move forward," which left a strong impression as one of the most moving books I read all year. I hope to devote myself to a fresh start in 2024, ensuring that I GO OUT every single day. May I express my gratitude to Professor Tsubota, and to each of you, for your continued support and guidance.



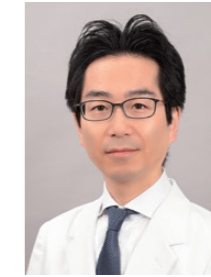
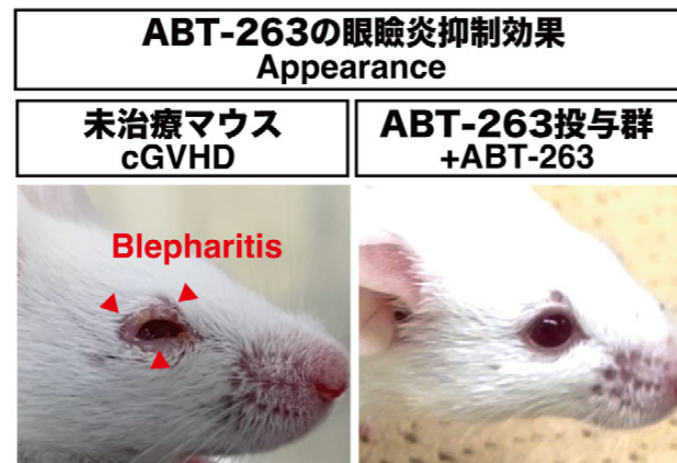
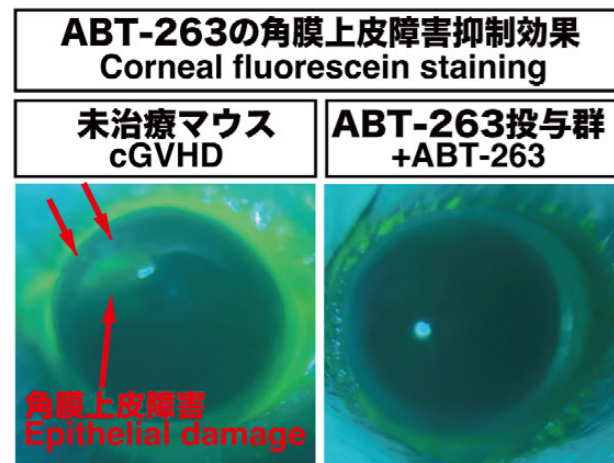


佐藤 真理
慶應義塾大学医学部眼科学教室 特任助教
Shinri Sato, MD, PhD
Project Assistant Professor,
Department of Ophthalmology, Keio
University School of Medicine

老化細胞選択的除去剤 ABT-263 の慢性移植片対宿主病における眼瞼炎・マイボーム腺機能不全抑制効果 Cellular Senescence Promotes Meibomian Gland Dysfunction in a Chronic Graft-Versus-Host Disease Mouse Model

坪田ラボ CEO の坪田一男先生には、私が2015年に慶應義塾大学眼科学教室に入局させていた際からご指導をいただいております。坪田ラボの皆様との共同研究として、白血病等の血液腫瘍に対する根治療法である造血幹細胞移植の合併症である慢性移植片対宿主病(Chronic graft-vs-host disease; cGVHD)に高頻度に認めるマイボーム腺機能不全と細胞老化の関連について研究を行っております。cGVHDは眼において重症ドライアイをきたし、現存する点眼薬を駆使して治療しても視機能の大幅な低下が避けられない治療抵抗例が多く、日々の診療においても新規治療法開発の重要性を強く感じる疾患です。眼GVHDでは眼瞼においても高度な炎症(眼瞼炎)と涙液に油分を供給する機能を持つマイボーム腺の障害がおき(マイボーム腺機能不全)、ドライアイをさらに悪化させます。マイボーム腺機能不全は60歳以上の70%以上で生じると言われる加齢と強い相関のある疾患であることを背景に、老化細胞選択的除去剤ABT-263がGVHDにおけるマイボーム腺機能不全抑制するのではないかと考えモデルマウスを用いて検証いたしました。モデルマウスのマイボーム腺ではp16、SA-β-GALといった老化細胞マーカーの発現が亢進し、腺組織の破壊と萎縮が生じておりましたが、ABT-263投与群では組織の形態が保持されていることがわかりました。本研究内容は2023年4月に米国ニューオーリンズで開催された国際学会ARVOにて発表を行いました。難治性ドライアイに苦しむ患者様に新規治療を届けるという夢に向け、坪田ラボの皆様との共同研究を進めてまいります。

I have been mentored by Professor Kazuo Tsubota, CEO of Tsubota Laboratory, since I entered the Keio University Department of Ophthalmology in 2015. I have been collaborating with Tsubota Lab members and perusing the relationship between meibomian gland dysfunction (MGD) seen in chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and cellular senescence. cGVHD is a complication of hematopoietic stem cell transplantation, which is an established treatment for hematologic malignancy. Ocular GVHD, affecting approximately 50% of patients with cGVHD, primarily manifests as severe dry eye. cGVHD may lead to severe dry eye and, even when treated with eye drops, may result in significant deterioration of visual function. Furthermore, ocular GVHD results in severe inflammation of the eyelids (blepharitis), impeding the meibomian glands (MGs) which supply oil to the tear fluid (MGD), thereby exacerbating dry eye. MGD can be regarded as an age-related disease, occurring in over 70% of individuals aged 60 and above. Therefore, we hypothesized that ABT-263, which selectively eliminates senescent cells, might be effective on MGD in GVHD and created a model mouse for verification. We observed heightened expression of senescent cell markers such as p16, SA-β-GAL in MGs leading to MG acini dropout, whereas the ABT-263-administered mice retained their tissue morphology almost normally. These research results were presented at the April 2023 ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting in New Orleans, an international conference. I hope to continue collaborating with Tsubota Laboratory to make my dream of finding novel treatments for severe dry eye come true.



三輪 幸裕
あいち動物眼科 院長
慶應義塾大学医学部眼科学教室 特任助教
Yukihiro Miwa, DVM, PhD
Director, Aichi Animal Eye Clinic
Project Assistant Professor,
Department of Ophthalmology, Keio
University School of Medicine

ペットの認知機能不全症候群に対するバイオレットライトを用いた新規治療法 Violet light as a Novel Therapy for Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) in Pets

認知機能不全症候群は、高齢期において徐々に認知機能が減退し、それに伴って犬や猫に見当識障害や睡眠サイクルの変化、学習行動の変化などの特徴的な行動障害が現れる症候群である。ペットの高寿命化に伴い患者数の増加が考えられることから、ペット自身の問題だけでなく、飼い主の介護負担の増加も問題となっている。

犬や猫の認知機能不全症候群の正確な病態は、未だ解明されていないが、脳血流量の減少やフリーラジカルの増加などがその一因である可能性が報告されている。また、認知機能不全症候群の犬の脳では、脳全体に顕著な萎縮が見られることが知られている。病理組織学的には、βアミロイドやセロイド、リポフスチンの沈着やミエリンの減少、アストロサイト・マイクログリアの活性化など、人のアルツハイマー型認知症との類似性を指摘する報告もある。

現在、犬や猫の認知機能不全症候群に対して、食事療法や認知トレーニング、様々なサプリメントが利用されている。また、日本で動物の認知機能不全症候群に対して認可されている薬剤は無いものの、認知機能不全症候群の犬に対し、人のパーキンソン病治療薬や認知症治療薬を用いたという報告は存在する。しかし、どの治療法も効果が確実とは言えず、有効な治療法の確立が求められている。

本研究では、ペットの認知機能不全症候群に対する新たな治療アプローチとして、バイオレットライト (VL) に着目し、認知機能不全症候群の動物に対しVLを照射することで、動物の認知機能や日中・夜間の活動性、睡眠の質がどのように変化するのかを検証している。プレリミナリーなデータではあるものの、これまでに、VLの照射により認知機能の低下した犬の認知機能の改善、日中の活動性の向上、夜間睡眠の質の改善などを示すポジティブなデータが得られている。本研究の結果を用いて、「中高齢になったらVLをペットの身近に設置する」、「ペットの認知機能不全症候群が予防・治療しうる疾患である」という世界が遠くない未来に実現するのではないかと期待している。

Cognitive dysfunction syndrome (CDS) is characterized by a gradual decrease in cognitive function in old age and is accompanied by unique behavioral disorders in dogs and cats such as disorientation and changes in both the sleep cycle and learned behavior. Considering that longer pet lifespans may yield an increase in patient number, CDS is an issue not only facing pets themselves, but also pet owners whose care burden would increase.

Although the precise pathology of CDS in dogs and cats remains unclarified, decreased cerebral blood flow and an increase in free radicals have been reported as possible causative factors. Moreover, it is known that significant atrophy of the entire brain is observed in dogs with CDS. In terms of pathological histology, some reports indicate similarities to Alzheimer's disease in humans, citing beta-amyloid, ceroid, and lipofuscin deposits, decreased myelin, and activation of astrocytes/microglia.

In dogs and cats, CDS is being treated with dietary measures, cognitive training, and a variety of supplements. Although there are no approved drugs in Japan for treatment of CDS in animals, reports have documented treatment of such animals using drugs for human Parkinson's disease and dementia. However, establishment of a clearly reliable treatment is needed, as no such indications currently exist.

Our current research focuses on violet light (VL) as a novel treatment for CDS in pets, examining how VL irradiation changes cognitive function, daytime/nighttime behavior, and sleep quality in CDS animals. Although the data is preliminary, results indicate improvement in dogs with declining cognitive function, as well as in daytime behavior and nighttime sleep quality. We anticipate that our research results will expedite a world in which older pets will have routine exposure to VL and CDS will become a preventable and treatable disease for pets.



図 VL照射の様子 Figure. Daily care with VL exposure



福島 弘明 氏

株式会社ケイファーマ代表取締役社長
慶應義塾大学医学部生理学教室特任准教授
Komei Fukushima, Ph.D., MBA
President and CEO, K Pharma, Inc.
Project Associate Professor, Department of
Physiology, Keio University School of Medicine

慶應の起業家先駆者として、これからもリードしてください
坪田ラボは、起業から事業を着実に展開され、2022年、東京証券グロース市場への上場を果たされました。慶應スタートアップとして見本となる素晴らしい結果であり、慶應医学部ベンチャー協議会一同、非常に嬉しく受け止めた次第です。2017年、慶應ビジネススクール（Executive MBA）に進学されたことは、非常に刺激的でした。私も翌年、同EMBAに進学し、経営管理を学びました。2023年10月、ケイファーマも同グロース市場に上場。振り返れば、常に坪田先生の背中を追いながら事業を進めてきたと思います。坪田先生の対応は、我々のよいお手本になっています。引き続き、慶應発ベンチャーの起業を支え、事業家として更に展開されていくことを心から願っております。

Continue Leading Us as a Pioneering Keio Entrepreneur

The Tsubota Laboratory has developed steadily as a start-up and in 2022, was listed on the Tokyo Stock Exchange Growth Market. The Association of Startups from Keio University School of Medicine was delighted to learn of this achievement by one of our Keio ventures. Back in 2017, I was immensely excited to learn that Dr. Tsubota had entered Keio Business School's Executive MBA program. In fact, I followed suit the next year, studying business management in that same program and in October 2023, K Pharma was also listed on the Tokyo Stock Exchange Growth Market. In retrospect, it seems I have followed in Professor Tsubota's footsteps in business advancement; indeed, his conduct perennially serves as a model for the rest of us. Going forward, I hope that Professor Tsubota will continue to support Keio startups while further expanding his own horizons as an entrepreneur.



新堂 信昭 氏

慶應義塾大学医学部内科学教室・循環器内科 教授
Heartseed 株式会社 代表取締役社長
Nobuaki Shindo
Professor, Keio University
Director and Project Professor, Startup Division,
Office of Innovation and Entrepreneurship

グローバルに活躍する大学発スタートアップとしてますますの成長を期待しています

慶應義塾大学では、慶應発スタートアップの創出・成長支援を進めるスタートアップ部門を設置し、信濃町キャンパスでのインキュベーション施設準備、慶應インキュベーションプログラム始動、慶應客員起業家制度導入、慶應義塾大学関連スタートアップ制度導入など、慶應発スタートアップの育成や学内の起業環境の向上に力を注いでいます。

ライフサイエンス分野の研究成果に基づく社会実装を推進している坪田ラボは、慶應義塾大学医学部発スタートアップのフラッグシップであり、また、慶應発ディープテック・スタートアップのロールモデルとなる存在です。グローバルに活躍する大学発スタートアップとして、坪田ラボの今後のますますの成長を大いに期待しています。

Anticipating Great Developments from This Globally Active University Startup

Keio University has launched a Startup Division to support the creation and growth of Keio ventures, fostering such startups and enhancing Keio's entrepreneurial environment through a planned incubation facility at the Shinanomachi campus, creating of the Keio Startup Incubation Program (KSIP), and incorporating of the Keio Visiting Entrepreneur System and Keio University-related Startup System. Tsubota Laboratory, which promotes social implementation of research results in the life sciences field, is the flagship startup of the Keio University School of Medicine and a role model for Keio University deep-tech startups. We await further great developments from this globally active university venture.



後藤 励 氏

慶應義塾大学大学院 経営管理研究科 教授
Goto Rei
Professor, Keio University Graduate School of
Business Administration

ヘルスケアベンチャーの先導役として益々の発展を期待します!

健康へのニーズの受け皿は、公的な医療制度だけではありません。先進国では、公的医療制度は効率化の対象となっています。一方、健康は貴重で革新的な製品へのニーズは旺盛です。財政的な持続可能性を保ちつつ、健康に対するニーズを最大限満たし経済成長を可能にすることは多くの国にとって課題となっています

坪田ラボでは、科学的な知見に基づきつつ、様々なニーズに応える製品、サービスの開発を続けておられます。このビジネスは、公的医療の効率化とヘルスケアによる経済成長の両者を実現するのではないかと期待しております。

Anticipating Continued Success from This Pacemaker in Health-care Ventures!

Public healthcare systems are not the sole institutions responsive to healthcare needs. In developed countries, such medical systems, a vital part of the economy, are subject to streamlining. Health is a precious commodity generating a strong demand for innovative products. Many countries face the challenge of maximizing responsiveness to health needs while enabling economic growth with fiscal sustainability. Tsubota Laboratory continues its development of products and services responsive to diverse needs based on scientific findings. This business area is expected to help optimize public medical care and achieve economic growth through healthcare in general.



シェリル・L・ロウ = レンドルマン氏

ニュージャージー州プリンストン | ノースカロライナ州ダラム
オマー・コンサルティング・グループ LLC
CEO 兼 マネージング コンサルタント
Dr. Cheryl L. Rowe-Rendleman
CEO and Managing Consultant
Omar Consulting Group, LLC
Princeton, NJ/Durham, NC

おめでとうございます! 基礎研究を臨床に結び付けるグローバルレベルの代表的な取り組みが認められました。

視覚科学を新規事業と患者ケアに変換するというARVO（視覚と眼科学研究協会）の国際ビジョンに向かい、ベンチ・トゥ・ベッドサイド諮問委員会で肩を並べて仕事できたのは光栄であり、楽しい経験でもありました。坪田ラボではご自身の努力で、革新性の最も高い医学的発見にアクセスしやすくするため、存続可能な経路を研究者に提供していらっしゃいます。科学者が「優れた発想」を「優れた医療」に変換するには、研究室の実験ベンチで学ぶスキルばかりでなく、もっと幅広いスキルセットを身に付けることがどれほど必要かについて、大切な教訓をいただきました。先生にお会いしてその言葉を聞いた今、他の皆にも同じことができるかもしれません。国境、性別、地位を飛び越えて広く伝わって行く先生の教訓の一つは、生涯をかけて学び続けるという技、そしてインパクトを達成しようとする熱意です。本当の学び — 既存の知識を受け取るばかりでなく、新しい知識を生み出すこと — で、誰もが報われるのです。視覚コミュニティと一緒に仕事をしながら、インパクトを達成して下さってありがとうございます。これからも益々のご活躍をお祈りいたします。

Congratulations! Leading Global Efforts in Bench to Bedside Research

It has been quite an honor and a pleasure to work side-by-side with you on the Bench to Bedside Advisory Committee -- ARVO's international vision of translating vision science into new businesses and patient care. Through your own efforts at the Tsubota laboratory, you have provided researchers with a viable path for improving access to the most innovative of medical discoveries. You leave an important lesson about how scientists have to incorporate skillsets that are broader than those learned at the research bench to translate "good ideas" into "good medical care". Now having seen and heard you--others can do the same. One of your lessons that translates broadly across international borders, gender, and station in life is the art of life-long learning and commitment to achieving impact. Real learning -- the creation of new knowledge, not just the handoff of existing knowledge -- pays off for everyone. Thanks again for working with me to achieve impact in the vision community. Wishing you much success for the future.

坪田ラボ 10大ニュース 2023

Tsubota Laboratory - Top Ten News

1 日本スタートアップ大賞 審査委員会特別賞を受賞

Tsubota Lab won the Judging Committee Special Award of Japan Startup Awards 2023.



2 TLG-001 検証的臨床試験の患者組み入れ完了

Enrollment completed in confirmatory clinical trial of TLG-001.

3 TLM-003 ロート製薬が国内治験(フェーズ1)を開始

Rohto Pharmaceutical Co., Ltd, Tsubota Lab's partner company, has started a phase I clinical trial in Japan.

4 TLM-005 パーキンソン病、うつ病の特定臨床研究組み入れ完了

Enrollment completed in specific clinical research of Parkinson's disease and depression.

5 NEC パーソナルコンピュータより、 バイオレットライトLED搭載ノートパソコン販売

NEC Corporation Personal Computer sells notebook computers equipped with violet light LEDs under the out-licensing agreement with Tsubota Lab.



6 サンシャインペットプロジェクトが令和5年度成長型中小企業等 研究開発支援事業に採択

Sunshine Pet Project was selected as a research and development support project for Growth-type Small and Medium-sized Enterprises (Go-Tech project) in 2023.

7 米国眼科学会 (AAO) において坪田社長 がバイオレット仮説に関する Named Lecture を実施

President Tsubota gave a named lecture on the violet light hypothesis at the American Academy of Ophthalmology (AAO).



8 第1回つぼラボ学会を開催

We held the "1st Tsubota Lab Conference" in November 2023.



9 ARVO 2023 において10題の研究成果を、 日本近視学会総会において7演題を発表

Presented 10 research results at ARVO 2023 and 7 presentations at the Japan Myopia Society annual meeting.

10 中国市場への参入を目指し、中国に4回出張 中国眼科学会では招待演者として講演

Aiming to enter the Chinese market, traveled to China four times. Lectured at the Chinese Ophthalmological Society as an invited speaker from Japan.



1. 英文論文 Original Articles & Reviews (31 papers)

Total Impact factor (IF): 187.868, Average IF 6.060

Myopia Total IF: 39.7 (3.609 average IF)

- Jeong H, Kurihara T, Jiang X, Kondo S, Ueno Y, Hayashi Y, Lee D, Ikeda SI, Mori K, Torii H, Negishi K, Tsubota K. Suppressive effects of violet light transmission on myopia progression in a mouse model of lens-induced myopia. *Exp Eye Res.* 2023 Mar;228:109414. doi: 10.1016/j.exer.2023.109414.
- Hou J, Mori K, Ikeda SI, Jeong H, Torii H, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Ginkgo biloba extracts improve choroidal circulation leading to suppression of myopia in mice. *Sci Rep.* 2023 Mar 7;13(1):3772. doi: 10.1038/s41598-023-30908-1.
- Imanishi S, Tomita Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Molecular and Cellular Regulations in the Development of the Choroidal Circulation System. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 11;24(6):5371. doi: 10.3390/ijms24065371. Review.
- Liang Y, Ikeda SI, Chen J, Zhang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Myopia Is Suppressed by Digested Lactoferrin or Holo-Lactoferrin Administration. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 18;24(6):5815. doi: 10.3390/ijms24065815.
- Ma Z, Jeong H, Yang Y, Jiang X, Ikeda SI, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Contralateral effect in progression and recovery of lens-induced myopia in mice. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2023 May;43(3):558-565. doi: 10.1111/opo.13125.
- Linne C, Mon KY, D'Souza S, Jeong H, Jiang X, Brown DM, Zhang K, Vemaraaju S, Tsubota K, Kurihara T, Pardue MT, Lang RA. Encephalopsin (OPN3) is required for normal refractive development and the GO/GROW response to induced myopia. *Mol Vis.* 2023 May 14;29:39-57.
- Chen J, Ikeda SI, Kang L, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Bisphenol A exposure triggers endoplasmic reticulum stress pathway leading to ocular axial elongation in mice. *Front Med (Lausanne).* 2023 Sep 7;10:1255121. doi: 10.3389/fmed.2023.1255121.
- Jeong H, Lee D, Jiang X, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Opsin 5 mediates violet light-induced early growth response-1 expression in the mouse retina. *Sci Rep.* 2023 Oct 19;13(1):17861. doi: 10.1038/s41598-023-44983-x.
- Kang L, Ikeda SI, Yang Y, Jeong H, Chen J, Zhang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Establishment of a novel ER-stress induced myopia model in mice. *Eye Vis (Lond).* 2023 Nov 1;10(1):44. doi: 10.1186/s40662-023-00361-2.
- Jeong H, Lee D, Jiang X, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Topical Application of Bunazosin Hydrochloride Suppresses Myopia Progression with an Increase in Choroidal Blood Perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023 Nov 1;64(14):15. doi: 10.1167/iovs.64.14.15.
- Chen J, Ikeda SI, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Identification of Potential Therapeutic Targets for Myopic Choroidal Neovascularization via Discovery-Driven Data Mining. *Curr Eye Res.* 2023 Dec;48(12):1160-1169. doi: 10.1080/02713683.2023.2252201.

Dry Eye Total IF: 31.8 (3.975 average IF)

- Katagiri A, Tsubota K, Mikuzuki L, Nakamura S, Toyofuku A, Kato T, Bereiter DA, Iwata K. Diquafosol sodium reduces neuronal activity in trigeminal subnucleus caudalis in a rat model of chronic dry eye disease. *Neurosci Lett.* 2023 Jan 1;792:136939. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136939.
- Dogru M, Kojima T, Higa K, Igarashi A, Kudo H, Müller-Lierheim WGK, Tsubota K, Negishi K. The Effect of High Molecular Weight Hyaluronic Acid and Latanoprost Eyedrops on Tear Functions and Ocular Surface Status in C57/BL6 Mice. *J Clin Med.* 2023 Jan 9;12(2):544. doi: 10.3390/jcm12020544.
- Yagi H, Shimizu E, Yagi R, Uchino M, Kamoi M, Asai K, Tsubota K, Negishi K, Ogawa Y. Pediatric chronic graft-versus-host disease-related dry eye disease and the diagnostic association of potential clinical findings. *Sci Rep.* 2023 Mar 2;13(1):3575. doi: 10.1038/s41598-023-30288-6.
- Shimizu E, Ishikawa T, Tanji M, Agata N, Nakayama S, Nakahara Y, Yokoiwa R, Sato S, Hanyuda A, Ogawa Y, Hirayama M, Tsubota K, Sato Y, Shimazaki J, Negishi K. Artificial intelligence to estimate the tear film breakup time and diagnose dry eye disease. *Sci Rep.* 2023 Apr 10;13(1):5822. doi: 10.1038/s41598-023-33021-5.
- Yamanishi R, Suzuki N, Uchino M, Kawashima M, Tsubota K, Negishi K. Reliability and validity of the Japanese version of the Ocular pain assessment survey (OPAS-J). *Sci Rep.* 2023 Jun 23;13(1):10197. doi: 10.1038/s41598-023-36740-x.
- Katagiri A, Tsubota K, Mikuzuki L, Nakamura S, Toyofuku A, Kato T, Bereiter DA, Iwata K. Tear secretion by Diquafosol suppresses the excitability of trigeminal brainstem nuclear complex neurons by reducing excessive P2Y2 expression in the trigeminal ganglion in dry eye rats. *Neurosci Res.* 2023 Jun;191:66-76. doi: 10.1016/j.neures.2023.01.003.
- Kaido M, Arita R, Mitsukura Y, Tsubota K. Autonomic Nerve Activity Features According to Dry Eye Type. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023 Jun 1;64(7):19. doi: 10.1167/iovs.64.7.19.

- Sakakura S, Inagaki E, Sayano T, Yamazaki R, Fusaki N, Hatou S, Hirayama M, Tsubota K, Negishi K, Okano H, Shimmura S. Non-apoptotic regulated cell death in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Regen Ther.* 2023 Nov 10;24:592-601. doi: 10.1016/j.reth.2023.11.001.

Brain/Aging IF: 66.85

- Yang JH, Hayano M, ... Tsubota K, ... Sinclair DA. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell.* 2023 Jan 19;186(2):305-326.e27. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.027.

Keratoconus IF: 3.9

- Kobashi H, Yano T, Tsubota K. Combination of violet light irradiation and collagenase treatments in a rabbit model of keratoconus. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 24;10:1109689. doi: 10.3389/fmed.2023.1109689.

Miscellaneous Total IF: 45/618 (4.562 average IF)

- Hanyuda A, Goto A, ... Tsubota K, et al. Association Between Glycemic Traits and Primary Open-Angle Glaucoma: A Mendelian Randomization Study in the Japanese Population. *Am J Ophthalmol.* 2023 Jan;245:193-201. doi: 10.1016/j.ajo.2022.09.004.
- Yasukawa T, Sasaki M, Motomura K, Yuki K, Kurihara T, Tomita Y, Mori K, Ozawa N, Ozawa Y, Yamagishi K, Hanyuda A, Sawada N, Tsubota K, Tsugane S, Iso H. Association Between Fatty Acid Intakes and Age-Related Macular Degeneration in a Japanese Population: JPHC-NEXT Eye Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2023 Jan 3;12(1):3. doi: 10.1167/tvst.12.1.3.
- Kitamura N, Zhang S, Morel JD, Nagano U, Taworntawat T, Hosoda S, Nakamura A, Ogawa Y, Benegiamo G, Auwerx J, Tsubota K, Yokoyama Y, Watanabe M. Sodium ferrous citrate and 5-aminolevulinic acid improve type 2 diabetes by maintaining muscle and mitochondrial health. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Apr;31(4):1038-1049. doi: 10.1002/oby.23705.
- Horii N, Miyamoto-Mikami E, Fujie S, Uchida M, Inoue K, Iemitsu K, Tabata I, Nakamura S, Tsubota J, Tsubota K, Iemitsu M. Effect of Exogenous Acute β -Hydroxybutyrate Administration on Different Modalities of Exercise Performance in Healthy Rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2023 Jul 1;55(7):1184-1194. doi: 10.1249/MSS.0000000000003151.
- Sasaki M, Yuki K, Hanyuda A, Yamagishi K, Motomura K, Kurihara T, Tomita Y, Mori K, Ozawa N, Ozawa Y, Sawada N, Negishi K, Tsubota K, Tsugane S, Iso H. Associations between fatty acid intake and diabetic retinopathy in a Japanese population. *Sci Rep.* 2023 Aug 9;13(1):12903. doi: 10.1038/s41598-023-39734-x.
- Kuroha S, Katada Y, Isobe Y, Uchino H, Shishikura K, Nirasawa T, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T, Arita M. Long chain acyl-CoA synthetase 6 facilitates the local distribution of di-docosahexaenoic acid- and ultra-long-chain-PUFA-containing phospholipids in the retina to support normal visual function in mice. *FASEB J.* 2023 Sep;37(9):e23151. doi: 10.1096/fj.202300976R.
- Azuma K, Kawashima M, Nojiri T, Hamada K, Ayaki M, Tsubota K; TRF-Japan Study Group. Breakfast Skipping is associated with More Deleterious Lifestyle Behaviors among Japanese Men: The TRF-Japan Study Using the Original "Taberhythm" Smartphone Application. *Curr Dev Nutr.* 2023 Jul 24;7(9):101977. doi: 10.1016/j.cdnut.2023.101977.
- Katada Y, Kunimi H, Serizawa N, Lee D, Kobayashi K, Negishi K, Okano H, Tanaka KF, Tsubota K, Kurihara T. Starburst amacrine cells amplify optogenetic visual restoration through gap junctions. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023 May 12;30:1-13. doi: 10.1016/j.omtm.2023.05.011.
- Katada Y, Yoshida K, Serizawa N, Lee D, Kobayashi K, Negishi K, Okano H, Kandori H, Tsubota K, Kurihara T. Highly sensitive visual restoration and protection via ectopic expression of chimeric rhodopsin in mice. *iScience.* 2023 Aug 25;26(10):107716. doi: 10.1016/j.isci.2023.107716.
- Terai H, Ishii M, ... Tsubota K, et al. Comprehensive analysis of long COVID in a Japanese nationwide prospective cohort study. *Respir Investig.* 2023 Nov;61(6):802-814. doi: 10.1016/j.resinv.2023.08.008. .

2. 国際学会 International Conferences

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting. New Orleans, Louisiana, 23–27 April 2023

- Kobashi H, Tsubota K, Aoki S, Sumali B, Mitsukura Y. Keratoconus detection using smartphone selfie.
- Mitsukura Y, Sumali B, Hayano M, Tsubota K. Violet Light Therapy for Improving Sleep Quality: a Pilot Study OPE.
- Hayano M, Gusain P, Robertson S, Mitsukura Y, Tsubota K. Violet light modulates the central nervous system to regulate memory and mood.

4. Ma Z, Jeong H, Ikeda S, Hou J, Chen J, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Tear secretion in lens induced myopia mouse models.
5. Hou J, Ikeda S, Mori K, Jeong H, Torii H, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Choroidal Resident Macrophage Depletion can Induce Myopia in Mice.
6. Sato S, Ogawa Y, Shimizu E, Hirayama M, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K. Cellular senescence promotes meibomian gland dysfunction (MGD) in a chronic graft-vs-host disease (cGVHD) mouse model.
7. Kang L, Ikeda S, Yang Y, Chen J, Zhang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Tunicamycin eye drops, as a chemical inducer for myopia in C57BL6J mice, by changing the scleral collagen.
8. Chen J, Ikeda S, Yang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Scleral Thrombospondin-1 knockdown induces axial elongation of mice eyes.
9. Jeong H, Jiang X, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. OPN5 mediates early growth response 1 expression in the retina upregulated by violet light.
10. Tsubota K, Kondo S, Jiang X, Torii H, Mori K, Kurihara T. Violet light is abundant outdoors but deficient indoors in modern lifestyle in Tokyo.

TERMIS-AP, Hong Kong, 16-19 Oct 2023

1. Jeong H, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Construction of choroid-like vasculature by iPS derived endothelial and retinal pigment epithelium cells with choroidal fibroblasts.

3. 国際招待講演 International Symposia

38th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress. ADES Symposium: Update in Diagnosis and Treatment of Dry Eye (online). Kuala Lumpur, Malaysia, 23 Feb 2023

Tsubota K. Dry Eye: A Lifestyle Disorder.

Visual Health Forum of the South of Five Ridges (virtual). Guangzhou, China, 18 March 2023

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

International Ocular Surface Society (IOSS). New Orleans, Louisiana USA, 22 April 2023

Tsubota K. Endoplasmic Reticulum Stress on Ocular Disorders.

Vision China 2023 (online). Beijing, China, 18-19 May 2023

Tsubota K. Violet Light Hypothesis for Myopia Control.

2nd Wenzhou and Keio Joint Meeting on Myopia, China & Japan (web). 25 June 2023

Organizers: Xiangtian Zhou, Kazuo Tsubota

1. Wu H. Choroidal vasculature act as predictive biomarkers of long-term ocular elongation in myopic children treated with orthokeratology: a prospective cohort study.
2. Hou J. The direction of choroidal macrophage polarization significantly affected the development trend of myopia in mice.
3. Zhao F. Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia development through lactate-induced histone lactylation.
4. Ma Z. Neural control on choroid and its role in myopia progression.
5. Zhi Z. Myopic guinea pig: Model of early pathologic myopia.
6. Ogawa M. Intensive outdoor activity for one week increases choroidal thickness.
7. Huang F. The role of retinal dopamine D1 receptors in ocular growth and myopia development in mice.
8. Jeong H. Suppressive effects of violet light on myopia progression
9. Zhou X, Kurihara T, Tsubota K. Discussion on the future of myopia research

Chinese Institute for Brain Research Symposium. Beijing, China, 2 June 2023

Tsubota K. Violet Light Hypothesis for Myopia Control.

CORLAS 2023. Tokyo, Aug 29, 2023

Tsubota K, Hayano M, Ikeda SI, Ogawa Y, Kurihara T. Aging and Reverse Aging.

27th Congress of Chinese Ophthalmological Society. Changsha China, 6-9 Sept 2023

1. Tsubota K. Violet light hypothesis and its possible mechanism for myopia progression.

2. Tsubota K. Science of Tearing.

3. Tsubota K, Yokoi N. Tear Breakup is the essence of dry eye.

American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, Current Approaches to Myopia Control Symposium, Whitney G Sampson Lecture. San Francisco, CA, USA, 5 Nov 2023.

Tsubota K. Violet Light Hypothesis for the Control of Myopia Progression.

4. 和文著書・総説 Book Chapters, Review papers (Japanese)

1. 坪田一男. 継続的なイノベーション創出のための坪田ラボごきげんT型戦略 アンチエイジング医学 Vol.19 No.2
2. 坪田一男. アンチエイジング (抗加齢) 医学の未来 アンチエイジング医学の基礎と臨床 第4版
3. 坪田一男. 幸福(ごきげん)とアンチエイジング医学 -Happy People Live Longer- アンチエイジング医学の基礎と臨床 第4版

5. 国内学会 Domestic Conferences

第127回日本眼科学会総会/The 127th Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society, 東京, 2023年4月6日~9日

1. 池田真一, 富満大暉, 中井遥希, 坪田一男, 栗原俊英. ヒト強膜線維芽細胞を用いた小胞体ストレスによるコラーゲン低下機構の探索.
2. 丁憲煜, 栗原俊英, 根岸一乃, 坪田一男. $\alpha 1$ 遮断薬ブナゾシン塩酸塩点眼の脈絡膜厚の維持による近視抑制効果.
3. 栗原俊英. 光環境と近視進行: その分子細胞メカニズム.

第5回日本近視学会総会/The 5th Annual Meeting of Japan Myopia Society, 福岡, 2023年5月13日~14日

1. 丁憲煜. OPN5を介したバイオレットライトによる網膜における近視抑制因子EGR1発現増加
2. 池田真一. ビスフェノールAは強膜小胞体ストレスを介して近視を誘導する
3. 楊雅静. 近視における強膜コラーゲンリモデリングの量的評価
4. 栗原俊英. ツニカマイシン点眼による新たな近視誘導法の確立.
5. 陳俊翰. Thrombospondin-1 mediates scleral remodeling of mice eyes.
6. 侯靖. 脈絡膜マクロファージ欠損によりマウスの近視が誘導される.
7. 坪田一男. 東京都内における屋内外のバイオレットライトの定量的評価.

第77回日本臨床眼科学会/The 77th Annual Congress of Japan Clinical Ophthalmology, 東京, 2023年10月13日~16日

1. 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).
2. 小川護, 四倉絵里沙, 森紀和子, 羽入田明子, 深川和己, 坪田一男, 栗原俊英, 鳥居秀成, 根岸一乃. 都内小学生における眼掻痒感の自覚の有無と眼軸長との関連性

6. 国内招待講演 Domestic Symposia

1. 東北大学 星陵キャンパスを中心としたヘルスケア・スタートアップ エコシステム構築への取組み パネルディスカッション「スタートアップの経験から〜壁の乗り越え方」 2月16日
2. 第16回箱根ドライアイクラブ 招待講演1 「分かって来た! ドライアイと近視の関係」 5月20日
3. 第23回日本抗加齢医学会総会 実地医家救えるアップセミナー2 感覚器を守る、鍛える「目の血流を増やして目を守る!」 6月11日
4. 関西眼疾患研究会特別講演 坪田一男 先生 令和5年7月12日(水)
5. ARO協議会第10回学術集会 シンポジウム1 テーマ: SaMD時代におけるゴリゴリのハードウェア医療機器開発 8月25日(金)
6. 第19回キレーション治療セミナー 応用編 リバースエイジングは可能か? 11月19日
7. 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会 特別講演 「医師の起業」 12月1日

メディア掲載・出演一覧 2023年 Mass Media

2023年2月14日
【雑誌】週刊朝日(朝日新聞社)
 慶應は躍進、岐阜大で異変…地方でも活況な大学発ベンチャー

2023年11月22日
【テレビ】めざまし8(フジテレビ)
 空気の乾燥による目の乾燥

2023年3月
【YouTube】知財コミュニティポータルサイト「IP Base」公式チャンネル(特許庁)
 ヘルステックスタートアップ突撃取材 株式会社坪田ラボ
【IPAS2019支援先】
 「ビジョナリーイノベーションで未来をごきげんにする」株式会社坪田ラボ(1)
【IP BASE インタビュー】
 「未来という包括した概念を何とかごきげんにしたい」株式会社坪田ラボ(2)
【IP BASE インタビュー】

2023年12月5日
【テレビ】めざまし8(フジテレビ)
 ドライアイ

2023年12月4日
【雑誌】日経トレンディ(日経BP)
 テクノロジーの最新動向からニッポンの未来を読み解く 2024-2030 大予測

2023年4月29日
【テレビ】BSテレ東 一柳良雄が問う日本の未来(テレビ東京)
 枠から飛び出す勇気を 自律型人間のススメ

2023年12月25日
【ウェブメディア】日経クロストrend(日経BP)
 近視の進行を自業で止める!? ロート製薬も開発に関与

2023年5月27日
【テレビ】中居正広のキャスターな会(テレビ朝日)
 紫外線が増え始めているこの時期から対策しておきたい“目の日焼け”とは

2024年1月
【雑誌】メディカ出版医療系雑誌合同企画「Campanio! (カンパニオ!)」(メディカ出版)
 (連載)GO OUT 新時代を生きる医療人へ

2023年6月12日
【ウェブメディア】日経ビジネス(日経BP)
 認知症に克つ 脳から生まれる新市場
 PART3 超音波やAI活用 認知症の早期発見・改善へ、ヘルステック総動員

【ラジオ・レギュラー出演】
 ラジオNIKKEI「大人のラチオ」
 2023年1月6日 坪田一男 2023年8月4日 坪田一男
 2023年3月3日 坪田一男 2023年9月1日 坪田一男
 2023年4月7日 坪田一男 2023年10月6日 坪田一男
 2023年5月5日 坪田一男 2023年11月3日 坪田一男
 2023年6月2日 坪田一男 2023年12月1日 坪田一男
 2023年7月7日 坪田一男

2023年6月23日
【テレビ】ワールドビジネスサテライト(テレビ東京)
 大学発スタートアップ 躍進のカギを握る“ハカセ”?

2023年8月17日
【テレビ】タダイマ!(RKB毎日放送)
 子どもの近視研究について

2023年9月26日
【ウェブメディア】ABEMA NEWS(株式会社AbemaNews)
 坪田ラボについて

財務報告 Financial Data

2024年3月期第3四半期 3rd quarter of the fiscal year ending March 31, 2024

損益計算書 Profit & Loss	2023年3月期第3四半期末 Fiscal year ending March 31, 2023 Cumulative 3rd quarter results		2024年3月期第3四半期末 Fiscal year ending March 31, 2024 Cumulative 3rd quarter results	
	下段 lower column	売上% vs Sales	売上% vs Sales	
売上高 Sales	882,116		174,025	
売上原価 Cost of goods sold	180,305	20.4%	640,330	368.0%
売上総利益 Gross Profit	701,811	79.6%	△466,305	
販売費及び一般管理費 Selling, general and administrative expenses	390,099	44.2%	490,411	281.8%
営業利益 Operating Income	311,712	35.3%	△956,716	
経常利益 Ordinary Income	290,706	33.0%	△950,766	
四半期(当期)純利益 Net Income	201,582	22.9%	△955,4742	
1株当たり四半期(当期)純利益(円) Net Income per share (yen)	8.26		△37.51	

(単位:千円)
(unit: thousand 1,000yen)

貸借対照表 Balance Sheet	2023年3月期通期末 Fiscal year ending March 31, 2023 Year-end		2024年3月期第3四半期末 Fiscal year ending March 31, 2024 End of 3rd quarter		前期末比 Versus the end of fiscal year 2023	
	流動資産 Current Assets	2,568,615		1,924,306		△644,309
(うち現金及び預金) (Cash and deposits)	2,161,016		1,509,047		△651,969	
有形固定資産 Tangible fixed assets	77,939		58,231		△19,707	
無形固定資産 Intangible fixed assets	11,543		9,474		△2,068	
投資その他の資産 Investments and other assets	14,862		10,184		△4,678	
資産合計 Total assets	2,672,961		2,002,197		△670,764	
流動負債 Current liabilities	607,728		850,582		242,854	
(うち1年内有利子負債) (Current portion of long-term loans payable)	24,480		24,480		0	
固定負債 Fixed liabilities	114,860		98,540		△16,320	
(うち1年超有利子負債) (Long-term loan payable)	114,860		98,540		△16,320	
負債合計 Total liabilities	722,588		949,122		226,534	
資本金 Capital stock	788,972		818,060		29,088	
資本剰余金 Capital surplus	772,972		802,060		29,088	
利益剰余金 Retained earnings	388,429		△567,045		△955,474	
純資産合計 Total net assets	1,950,373		1,053,074		△897,298	
負債・純資産合計 Total liabilities and net assets	2,672,961		2,002,197		△670,764	
自己資本比率 Equity Ratio	73.0%		52.6%			

(単位:千円)
(unit: thousand 1,000yen)

坪田ラボ特許件数 (2024年1月31日現在) Tsubota Lab Patents as of January 31, 2024

特許出願件数 58件
Number of patent applications: 58

Myopia 近視 28件
Tsubota Lab 坪田ラボ 27/ Keio 慶應 1

Presbyopia 老眼 5件
Tsubota Lab 坪田ラボ 5/ Keio 慶應 0

Dry Eye ドライアイ 14件
Tsubota Lab 坪田ラボ 9/ Keio 慶應 5

Miscellaneous その他 11件
Tsubota Lab 坪田ラボ 9/ Keio 慶應 2

うち、25件が登録済み
25 patents were registered

※ 同じ案件で国内外に出しているものは1件とカウント The same patent applied in Japan and overseas is counted as one.
 ※ 現存のもののみカウント Count only existing patents.
 ※ 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 Only those for which Tsubota Lab (including Dry Eye K.T. Co., Ltd. and Tsubota Co., Ltd.) or Keio are applicants.
 ※ 他社との共同出願のものを含む Includes joint applications with other companies.
 ※ 他社のみでの出願のものは除く Excludes applications filed only by other companies.
 ※ ファミリーはまとめて1カウント Family patents count as one.

第1回つぼラボ学会を開催、夢が膨らむ熱い議論に

First Tsubota Lab Conference heated with Heated Discussions Filled with Dreams

坪田ラボとの共同研究者の方々がどのような研究を進めているか、そうした研究がどのように開発につながっていくのかといった、イノベーションの場を提供し、今後の効率的な研究開発に活かしていくことを目的として、「つぼラボ学会」が新たに設けられました。

第1回は2023年11月21日に、株式会社ジズ本社で開催され、慶應義塾大学医学部から、池田真一眼科教室講師、早野元詞整形形成外科教室講師、満倉靖恵理工学部教授、佐藤真理眼科学教室助教が研究成果を、そして坪田ラボからは各々の研究テーマの開発可能性や開発工程について発表し、座長を務めた栗原俊英眼科学教室准教授や和田道彦慶應義塾大学病院臨床研究推進センター教授も交えて、熱気あふれる議論が行われました。

2024年以降も年2回のペースで開催していくことを予定しています。

■第1回「つぼラボ学会」プログラム

日時：2023年11月21日（火） 15時～18時

場所：株式会社ジズ本社 2階会議室

<セッション1>

強膜小胞体ストレスへの介入による近視抑制
4-PBAの今後の開発工程

池田真一氏
坪田ラボ

<セッション2>

バイオレットライトによるOPN5を介した脳神経制御
TLG-005の今後の開発工程

早野元詞氏
坪田ラボ

<セッション3>

バイオレットライトによる健康増進効果
バイオレットライト製品の開発可能性

満倉靖恵氏
坪田ラボ

<セッション4>

GVHDへのステムセル治療
GVHDの治療薬の開発工程

佐藤真理氏
坪田ラボ



The first Tsubota Lab Conference was established to provide a forum for innovation to discuss what types of research are being conducted by Tsubota Lab collaborators, how such research can lead to development, and how it can be used for efficient research and development in the future.

The first conference was held on November 21, 2023, at the head office of JINS Inc., where Shin-ichi Ikeda, Lecturer, Dept. of Ophthalmology; Motoshi Hayano, Lecturer, Dept. of Orthopedics; Yasue Mitsukura, Professor, Faculty of Science and Technology; and Shinri Sato, Assistant Professor, Dept. of Ophthalmology, presented their research results, and Tsubota Laboratory presented the development potential and process of their research themes.

The chairpersons, Associate Professor Toshihide Kurihara, Dept. of Ophthalmology, and Professor Michihiko Wada, Center for the Advancement of Clinical Research, Keio University Hospital, also joined in the enthusiastic discussion.

We plan to continue to hold this event twice a year from 2024 onwards.

First Tsubota Lab Conference Program

Date: Tuesday, November 21, 2023
3:00 p.m. - 6:00 p.m.

Place: JINS Inc., Tokyo Head Office, 2nd Floor Conference Room,

< Session 1 >

Myopia Suppression by Intervention of Scleral Endoplasmic Reticulum Stress
Shin-ichi Ikeda
Future development process of 4-PBA
Tsubota Lab

< Session 2 >

Brain Neuronal Regulation via OPN5 by Violet Light
Motoshi Hayano
Future development process of TLG-005
Tsubota Lab

< Session 3 >

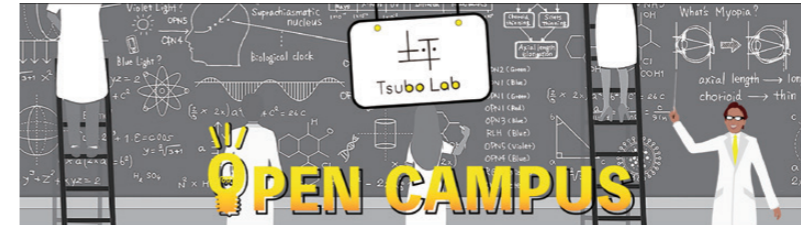
Health Promotion Effects of Violet Light
Yasue Mitsukura
Development potential of violet light products
Tsubota Lab

< Session 4 >

Stem Cell Therapy for GVHD
Shinri Sato
Development process of therapeutic agents for GVHD
Tsubota Lab

第2回坪田ラボオープンキャンパス、300人超が参加

Over 300 Participate in the Second Tsubota Lab Open Campus



坪田ラボの「サイエンス×コマーシャリゼーション」の最新の取り組みと、共にイノベーションに挑む国内外の研究者とのコラボレーションの事例を紹介する、「第2回坪田ラボオープンキャンパス」が、2023年6月23日、オンラインウェビナー形式で開催されました。

ご登壇いただいたのは、慶應義塾大学医学部眼科学教室光生物学研究室准教授・栗原俊英先生▽麻布大学獣医学部介在動物学研究室教授・菊水健史先生▽順天堂大学大学院医学研究科長医学部長、神経学教授・服部信孝先生のお三方で、それぞれ坪田ラボCEO・坪田一男との対談形式でお話いただきました。ライブ配信の視聴者は300人を突破、「坪田ラボの研究開発の幅広さがよくわかった」などと好評を博しました。

■第2回「坪田ラボオープンキャンパス」プログラム

日時：2023年6月23日（金） 18時～20時

開催形式：Zoomウェビナーを使ったオンラインライブ配信

○ご挨拶

株式会社坪田ラボ 代表取締役CEO 坪田 一男

Greetings by Tsubota Laboratory, Inc. CEO Kazuo Tsubota



○Lecture and Discussion with CEO Kazuo Tsubota ①

「バイオレットライトと近視」

慶應義塾大学医学部 眼科学教室 光生物学研究室 准教授
栗原 俊英先生



○Lecture and Discussion with CEO Kazuo Tsubota ②

「イヌが飼い主との再会時に情動の涙を流す」

麻布大学獣医学部 介在動物学研究室 教授
菊水 健史先生



○Lecture and Discussion with CEO Kazuo Tsubota ③

「360度から見たパーキンソン病を語る」

順天堂大学大学院医学研究科長・医学部長 神経学 教授
服部 信孝先生



○Lecture and Summary

「GO OUT!飛び出す人だけが成功する時代!飛び出す会社だけが成功する時代!」

株式会社坪田ラボ 代表取締役 CEO
坪田 一男

The Second Tsubota Laboratory Open Campus was held as an online webinar on June 23, 2023, to introduce the company's most recent "science x commercialization" initiatives as well as collaborative efforts in innovation with domestic and overseas researchers.

Speakers included Dr. Toshihide Kurihara, Associate Professor in the Laboratory of Photobiology at Keio University School of Medicine's Department of Ophthalmology; Dr. Takefumi Kikusui, Professor in the Laboratory of Human-Animal Interaction and Reciprocity at the Azabu University School of Veterinary Medicine; and Dr. Nobutaka Hattori, Dean and Professor of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, each of whom contributed in the form of a dialogue with Tsubota Lab CEO Kazuo Tsubota. The live-streaming event was well received by over 300 viewers, many of whom commented that they gained a deep understanding of the wide range of Tsubota Lab's R&D activities.

■ The Second Tsubota Laboratory Open Campus Program

Date/time: Friday, June 23, 2023, 6-8pm

Format: live-streamed Zoom webinar

○Greetings by Tsubota Laboratory, Inc. CEO Kazuo Tsubota

○Lecture and Discussion with CEO Kazuo Tsubota (1)

"Violet Light and Myopia"

Dr. Toshihide Kurihara, Associate Professor, Laboratory of Photobiology, Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

○Lecture and Discussion with CEO Kazuo Tsubota (2)

"Dogs Shed Tears of Emotion Upon Reunion with Owners."

Dr. Takefumi Kikusui, Professor, Laboratory of Human-Animal Interaction and Reciprocity, Azabu University School of Veterinary Medicine

○Lecture and Discussion with CEO Kazuo Tsubota (3)

"Discussing Parkinson's Disease from a 360-degree Perspective"

Dr. Nobutaka Hattori, Dean and Professor of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine

○Lecture and Summary

"GO OUT! Success only comes to those who jump out of the box and move forward."

Kazuo Tsubota, CEO
Tsubota Laboratory, Inc.

慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会とともに

In Tandem with the Association of Startups from Keio University School of Medicine

2021年、慶應義塾大学医学部から社会実装を目指し設立された会社数は15社でしたが、2023年は19社にまで拡大しました。そして会員企業の時価総額は792億円と、前年に比べて321億円、率にして68.2%増加しています。また保有知財も147件を数え、昨年対比で24%増加しております。

慶應義塾大学医学部がイノベーションの起点となる為には、サイエンスだけではなく、サイエンスとコマースリゼーションの両輪が力強く、そしてバランス良く回転していくことが必要不可欠です。

この19社は各社が独自の知財とビジネスモデルで健康・医療の観点から社会課題の解決を目指し、事業を展開しています。

株式会社坪田ラボといたしましては、今後ともベンチャー協議会からのより多くのスタートアップ企業の誕生に微力ながら貢献させていただくとともに、大学発ベンチャーの模範となるべく、より一層の企業努力を行ってまいりたいと考えております。

慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会会員企業一覧（2024年3月現在）

Association of Startups from Keio University School of Medicine – Member List (as of March 2024)

	社名 Company Name	事業領域 Business Field	出身教室 Dept. of Origin	設立 Established
特別会員企業 Executive Member Company	株式会社坪田ラボ Tsubota Laboratory, Inc.	創薬、バイオ、医療機器等 Drug development, Biotechnology, Medical devices	眼科学 Ophthalmology	2015年2月 Feb 2015
幹事会員企業 Board Member Companies	Heartseed株式会社 Heartseed Inc.	再生医療 Regenerative medicine	循環器内科 Cardiology	2015年11月 Nov 2015
	株式会社ケイファーマ K Pharma, Inc.	創薬、再生医療 Drug development, Regenerative medicine	生理学・整形外科 Physiology/Orthopedics	2016年11月 Nov 2016
一般 会員企業 General Member Companies	株式会社セルージョン Cellusion, Inc.	再生医療 Regenerative medicine	眼科学 Ophthalmology	2015年1月 Jan 2015
	株式会社AdipoSeeds AdipoSeeds, Inc.	再生医療 Regenerative medicine	血液内科 Hematology	2016年7月 July 2016
	株式会社OUI OUI Inc	診療デバイス Medical care devices	眼科学 Ophthalmology	2016年7月 July 2016
	株式会社レストアビジョン Restore Vision Inc.	再生医療 Regenerative medicine	眼科学 Ophthalmology	2016年11月 Nov 2016
	株式会社グレースイメージング Grace imaging, Inc.	スポーツヘルスケア Sports health care	整形外科 Orthopedics	2018年7月 July 2018
	株式会社イー・ライフ e-Life CO.,Ltd.	睡眠 Sleep	薬理学 Pharmacology	2018年10月 Oct 2018
	Aqross Therapeutics, Inc.	抗アクアポリン抗体 Anti-Aquaporin antibody	薬理学 Pharmacology	2018年11月 Nov 2018
	株式会社Luxonus Luxonus Inc.	汎用撮影装置 Image diagnostic devices	解剖学 Anatomy	2018年12月 Dec 2018
	MatriSurge株式会社 Matri Surge Co.,Ltd	生体医療材料 Biomedical materials	外科 Surgery	2019年1月 Jan 2019
	株式会社Otolink Otolink Inc.	創薬・IoTヘルスケア Drug development, IoT healthcare	耳鼻咽喉科 Otorhinolaryngology	2019年5月 May 2019
	株式会社iXgenei Xgenei Inc.	医薬品開発 Drug development	生理学・脳神経外科 Physiology and neurosurgery	2020年1月 Jan 2020
	iMU株式会社 iMU Corporation	医療機器デバイス Medical devices	整形外科 Orthopedics	2020年5月 May 2020
	株式会社INTEP INTEP, Inc.	医療用システムの開発 Medical system development	リハビリテーション医学 Rehabilitation medicine	2020年7月 July 2020
	ALAN株式会社 ALAN Inc.	プログラム医療機器開発 Medical device development	生理学 Physiology	2021年2月 Feb 2021
	株式会社Orthopicks Orthopicks Inc.	情報通信業 Information and communications	整形外科 Orthopedic surgery	2021年2月 Feb 2021
	株式会社FerroptoCure FerroptoCure Inc.	創薬 Drug development	先端医学研究所 Institute for Advanced Medical Research	2022年5月 May 2022
Direava株式会社 Direava Inc.	医療機器デバイス Medical devices	外科 Surgery	2023年3月 Mar 2023	

As of 2021, the Keio University School of Medicine had launched 15 companies for social implementation; in 2023, that number increased to 19. The total market capitalization of member companies is 79.2 billion yen, an increase of 32.1 billion yen (68.2%) from last year. Intellectual property holdings now number 147, a 24% increase from last year.

Of course, Keio University School of Medicine cannot serve as the starting point for innovation based on science alone; both science and commercialization are essential and must function as strong and well-balanced axles to achieve success.

Each of the 19 member companies is developing its business to pursue solutions to social issues from a health/medicine perspective by harnessing its own intellectual properties and business model.

Tsubota Laboratory, Inc. will continue to make whatever small contribution we can toward the emergence of an abundance of new venture companies from the Association of Startups while also laboring to be a model for university-launched ventures.

「医師の新しい役割」とは？ CEO坪田一男の新著紹介

The Physician's New Role
a new book authored by CEO Kazuo Tsubota

坪田ラボは既に年間5兆円を超えている日本の医薬品・医療機器の輸入超過状態を是正、解消することを、重要なミッションと位置づけています。臨床医、そして研究者としてキャリアを築き、慶應義塾大学で17年にわたって教授職を務めた当社CEO・坪田一男が、60歳を超えて坪田ラボを起業した背景には、この歪かつ深刻な貿易格差への強い危機感がありました。同時に、国内の医師の需給バランスは供給過多に傾いてきており、医師資格を持つ人が「余る」状況が間近に迫っています。このような状況下で、従来の医師の役割として規定されてきた「臨床」「研究」「教育」だけでは、社会で本当に果たすべき医師の役割を果たせない——そう坪田は考えています。

専門性が非常に高い医学教育を受けた人であればこそ、日本の危機的状況を打開する新しい役割を担うべきです。そしてその役割、医師の第四の役割こそ「起業」であると言えます。起業には医学・医療に関する深い専門性と同時に、経営やコマースリゼーションに関する幅広い知見が必要です。知見を得るにはその分野への知的好奇心がなければなりません。これは、かねてより坪田が提唱している専門性の深さと関心やネットワークの広さを併せ持つ「T型人才」の必要性、重要性にもつながります。

2024年4月、このような問題意識をベースに坪田が執筆した新著『新しい医師の役割 医師だからこそできるもうひとつの社会貢献』（金原出版）が刊行されます。本書の前書きで坪田は「自分自身のやりたいことをやり、自分自身の能力を生かすことが社会にとってのプラスにもなり、大きな貢献になる。それが医師という職業であり、能力なのです」と述べています。このメッセージを本書を通じて、若い医師、医学生に伝えていきたいと考えています。



Tsubota Laboratory has already specified one of its key missions as the correction/elimination of Japan's excess importation of medical/pharmaceutical products and devices, which totals 5 trillion yen annually. This distorted and serious trade imbalance has greatly alarmed Kazuo Tsubota, who founded Tsubota Laboratory at age 60+ following his 17-year career as a professor, researcher, and clinician at Keio University School of Medicine. Meanwhile, the supply-and-demand balance of physicians in Japan is tilting toward an imminent glut of qualified doctors. Dr. Tsubota believes that the conventional trio of roles physicians have played in Japan—that of clinician, researcher, and educator—will no longer fully satisfy society's needs.

Those with the highest levels of specialized education should be the ones to break through this impasse by taking on a fourth role—that of entrepreneurship. That effort requires not only tremendous expertise in medicine and healthcare, but also broad knowledge spanning business and commercialization, which in turn requires intellectual curiosity directed toward those fields. This ties in with the importance of “T-shaped” human resources, characterized by deep expertise and interest along with a broad-based network, which Tsubota has long advocated.

Tsubota's awareness of these needs has resulted in the imminent (April 2024) publication of *The Physician's New Role: A Further Social Need Which Only Physicians Can Fulfill* by Kanehara and Co., Ltd. (Japanese only). In the preface to the book, Tsubota writes that, “Doing what you like and leveraging your abilities greatly benefits society. This type of social contribution is the essence of a physician's calling and abilities.” We hope this new book, and this message, will reach both young physicians and medical school students.

会社沿革 History

2012	5月 坪田ラボの前身となる株式会社ドライアイKT 設立 Establishment of Dry Eye KT, Inc. in May
2015	2月 株式会社ドライアイKT が株式会社近視研究所、株式会社老眼研究所を吸収合併し、株式会社坪田ラボと商号変更 Dry Eye KT, Inc. merged with Myopia Research Institute, Inc. and Presbyopia Research Institute, Inc. to become Tsubota Laboratory, Inc. in February
2017	バイオレットライトが眼軸長の延伸を抑制する可能性を示唆する「バイオレットライト仮説」を発表 Publication of the "Violet Light Theory" in which violet light suppresses axial length elongation
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 Dr. Kazuo Tsubota was appointed CEO of Tsubota Laboratory, Inc. and became a member of the Venture Council in Keio University School of Medicine
	4月 坪田ラボとして慶應義塾大学信濃町キャンパス内総合医科学研究棟（リサーチパーク）4S7 に研究室を開設 In April, Tsubota Lab opened its first research unit in Building 4S7 of Keio University Research Park located on the Shinanomachi Campus
	5月 国内メガネ製造販売大手のジンス社と、バイオレットライトを照射するメガネ型医療機器 TLG-001 の共同開発について契約を締結 In May, established a collaboration with JINS Inc., a major domestic eyewear firm, for joint development of violet light-emitting eyeglass frame medical device
	6月 慶應義塾大学信濃町キャンパス内2号棟5階へオフィスに移転 In June, relocated office to the Shinanomachi Campus (Bldg. 2, 5th floor), where Keio University's hospital and medical school are located
	バイオレット光照射型眼鏡「TLG-001」の探索治験を開始 Exploratory clinical trial launched for violet light-emitting eyeglass frames (TLG-001)
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 In June, relocated office to the building in front of Shinanomachi station from the Shinanomachi Campus
	12月 「TLG-001」の探索試験を終了し、安全性と効果を確認 In December, concluded exploratory clinical trial, confirming safety and efficacy of the TLG-001 medical device for suppression of myopia progression — a major step in device development
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, achieved world's first discovery of the molecular mechanisms of violet light in suppressing myopia in collaboration with Keio University
2022	6月23日 東京証券取引所グロース市場に新規上場 On June 23, Tsubota Laboratory was newly listed on the Tokyo Stock Exchange (Growth Market)
	6月 「TLG-001」の検証試験を開始 In June, started the confirmatory trial for TLG-001
	12月 オフィスを拡張、従来の3倍の広さに In December, expanded the office to triple the previous size
2023	6月 「日本スタートアップ大賞2023」において審査委員会特別賞を受賞 In June, Tsubota Lab won the Judging Committee Special Award of Japan Startup Awards 2023

役員一覧 Board Members



坪田一男 / 代表取締役
CEO Kazuo Tsubota



山田進太郎 / 取締役経営企画部長
Director and General Manager
Business Planning Division
Shintaro Yamada



久保田恵里 / 取締役事業開発本部長
Director and General Manager
Business Development Division
Eri Kubota



小泉信一 / 社外取締役
External Director
Shinichi Koizumi



河野直輝 / 常勤監査役（社外）
Full-time External Auditor
Naoteru Kono



堤 康之 / 社外監査役
External Auditor
Yasuyuki Tsutsumi



村田真一 / 社外監査役
External Auditor
Shinichi Murata

Map + Info アクセス



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

編集後記

今回は特別対談に、温州医科大学教授である周翔天先生をお招きし、近視に関する仮説やそのベースとなるサイエンス、現代社会の生活習慣と近視との関係、また近視のない世界を創造していくという壮大な夢について、坪田ラボ代表と熱く語っていただいております。

中国では近視が大きな社会課題となっており、国を挙げて児童や青少年の近視の抑制に取り組んでいます。そして中国は、まさに坪田ラボの研究開発の成果が求められる、非常に大きなポテンシャルを有したマーケットであると言えます。

2023年は、こうした中国市場参入を睨んだ動きに加えて、日本スタートアップ大賞審査委員会特別賞の受賞、複数の研究開発の助成金対象事業への採択、また検証的臨床試験や特定臨床研究における被験者組み入れの完了等、坪田ラボにとって、社会課題の解決に取り組む事業が大きな注目を集め、今後の持続的な成長に向けての、非常に重要な一年となりました。

今後とも、ごきげんをキーワードに、国内だけでなく世界にも目を向けて研究開発を続けていく坪田ラボにご期待ください！

最後になりましたが、この場をお借りしまして、本年次報告書発行にあたって多大なるご理解とご協力をいただきました皆様に心より感謝申し上げます。

株式会社坪田ラボ アニュアルレポート 2023
編集長 小橋 英長

Postscript

This issue features a spirited discussion between our Tsubota Lab CEO and invited guest Professor Xiangtian Zhou of Wenzhou Medical University. The exchange delved into Professor Zhou's hypothesis regarding myopia as well as the science in which it is grounded, but also included the Professor's views on the interrelationship between today's lifestyle habits and myopia and his expansive dream to help realize a world without myopia. The disease is become a major social issue in China, which has mobilized its resources to lessen myopia among young children and youths. To that end, the R&D results from Tsubota Laboratory will surely be welcomed by this nation which represents enormous marketing potential.

In addition to furthering plans to enter the Chinese market, Tsubota Laboratory experienced a tremendously significant year in 2023 in terms of contributing to solutions for social issues and sustaining ongoing growth. The Lab received a Special Jury Award in the Nippon Startup Awards 2023, was selected for grants for multiple projects, and completed subject enrollment in a confirmatory clinical trial as well as in specified clinical research.

Please keep us on your radar as we barrel forward in R&D efforts both at home and abroad, keeping “gokigen” (a cheerful, positive outlook) as our motivating force.

Finally, may I extend heartfelt gratitude to all those who contributed time and support to the publication of this issue of our Annual Report.

Hidenaga Kobashi, Editor
Tsubota Laboratory Annual Report 2023
Tsubota Laboratory, Inc.

発行日：2024年4月
発行：株式会社 坪田ラボ
発行者：坪田 一男
編集長：小橋 英長

Publication date: March 2023
Publisher: Tsubota Laboratory, Inc.
Issuer: Kazuo Tsubota
Editor-in-chief: Hidenaga Kobashi

Tsubota Laboratory, Inc.

www.tsubota-lab.com