

慢性腎臓病と生物時計

外澤真李 涌井広道

横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

key words : CKD, 生物時計, 概日リズム, 睡眠障害

要 旨

生物時計は生物が環境の明暗リズムに適応できるよう生体機能の調節を行っているが、腎臓に対しても、腎臓の主要な機能について日内変動を形成する役割を担っている。生物時計の乱れは、腎臓の概日リズムの異常、睡眠障害によるダメージを引き起こし、慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）の発症・進展につながる。一方、CKD は生物時計の乱れをきたすことで、さらなる病態増悪につながる。

生物時計と密接な関係のある睡眠について、CKD では睡眠障害の頻度が高いこと、睡眠障害がCKD の発症・進展に関与する可能性などが知られている。CKD 対策として生活習慣への介入が重要であるが、睡眠もその一つとして注意すべき項目である。

はじめに

日本では約 1,330 万人の慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）患者がいると推計されている。CKD は、心血管疾患の重大なリスク因子であり、また、CKD 進行により腎代替療法が必要となるが、日本の透析患者数は年々増加し、2021 年末時点で約 35 万人に至っており、医療経済の観点からも対策が必要である。CKD の発症・進展には生活習慣が密接に関与しており、CKD 対策を行う上では生活習慣への介入が重要である。睡眠は生活習慣を形成する重要な要素であるが、CKD では、睡眠障害の頻度が高いことが知られている。

さらに睡眠障害がCKD の発症・進展に関わる可能性が示唆されており、動物実験レベルでCKD により生物時計の乱れが生じることが示されるなど、新たな知見が集まりつつある。生物時計は腎血漿流量、糸球体濾過量（GFR）、尿細管再吸収・分泌の調節といった腎臓の主要な機能についても日内変動を形成する役割を果たしているなど、密接な関係がある。そこで本稿では、CKD と生物時計について概説する。

1 CKD と睡眠障害

睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠が周期的に繰り返される。睡眠評価法のゴールドスタンダードは、ポリソムノグラフィー（PSG）であり、複数のセンサーにより脳波、眼球運動、呼吸流量、筋電図、心電図、血中酸素飽和度、体位、胸郭の動きなどを記録し、レム睡眠、ノンレム睡眠、睡眠の深度などを判定する方法である。アクチグラフィーは手首にセンサーを取り付け、覚醒・睡眠の判別をする方法であり、PSG のように睡眠の質を判定することはできないが、簡便であり被験者への負担が少ないという特徴がある。自己回答式の質問票によるものでは Pittsburgh Sleep Quality Index（PSQI）が最も一般的であり、PSQI が 6 点以上で睡眠障害を示唆する。

睡眠障害には睡眠時間の減少、不眠症、睡眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動などがある。このうち、睡眠時無呼吸症候群については、CKD で閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）の頻度が高く、CKD 病態増悪への関与などが知られている¹⁾。

保存期 CKD 患者における睡眠障害の有病率については、質問票に基づく調査をされることが多く、各国のデータで 14~85% と幅がある²⁾。日本で行われた研究³⁾によると CKD 患者 (eGFR10-59 mL/min/1.73 m², 4 年間追跡) において、短時間睡眠 (≤5 時間) および長時間睡眠 (>8 時間) は 6.1~7 時間の睡眠と比較し、末期腎不全 (ESKD) 発症のハザード比 (hazard ratio) がそれぞれ 2.05 [1.31~3.21], 1.48 [1.01~2.16] であると報告され、睡眠と CKD 増悪の関連が示された。さらに、PSQI が 6 点以上であると、5 点以下の場合と比較し ESRD 発症の hazard ratio が 1.33 [1.03~1.71] であった。

健常者の短時間睡眠と CKD 発症リスクについて、非 CKD の健診受診者 6,834 人を対象に睡眠時間とその後の蛋白尿出現を調査した研究で⁴⁾、5 時間以下の短時間睡眠は蛋白尿出現の予測因子であることが明らかとなった。

睡眠障害は、CKD の病状を修飾する高血圧、糖尿病、肥満といった病態を増悪させることが知られており、また、睡眠障害自体がレニンアンギオテンシン系や交感神経系の変容により直接的に CKD への影響を与えることが示唆されている²⁾。したがって CKD 発症リスクの高い高血圧、糖尿病、肥満などの患者および CKD 患者においては、CKD 発症・増悪予防のために睡眠障害の有無を把握し介入する必要があると考えられる。

2 腎と生物時計

哺乳類のさまざまな臓器・組織には時計遺伝子が存在し、約 24 時間の概日リズムを形成する。光や食事摂取が、環境の明暗リズムと概日リズムの同調因子となっている。概日リズムの最上位中枢は視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic neurons; SCN) に存在する。

SCN はマスタークロックとして機能し、ホルモンや神経伝達等を介して下流臓器・組織の時計遺伝子にはたらきかけることで身体全体の概日リズムを形成している⁵⁾。時計遺伝子は主なものとして、蛋白の合成を進めるポジティブ因子である Clock, Bmal1 と、ネガティブ因子である Per, Cry があり、これらはフィードバックループを作ってリズムを形成し、生体機能の調節をしている (図 1)。

生物が地球の自転による明暗のサイクルに適応して進化してきた結果、腎臓においては、腎血漿流量、GFR、尿細管再吸収・分泌は活動期にピークがあり、非活動期には減少するというリズムになっている⁶⁾。こういったリズムを形成する要素の一つとして、バソプレシンやアルドステロンなど水電解質バランスを調整するホルモンの日内変動がある⁷⁾。また、腎固有のリズム形成のメカニズムについても検討されている。マウスの遠位ネフロンにおけるトランスクリプトームを観察した報告⁸⁾によると、V2 vasopressin 2 receptor (V2R) 等の、腎臓からの水分・電解質排泄をコントロ

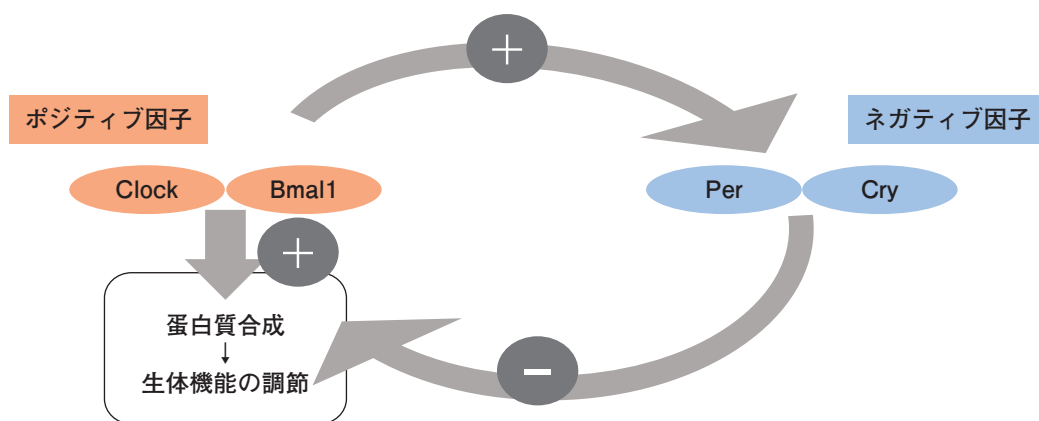


図 1 時計遺伝子のフィードバックループ

ポジティブ因子 (Clock, Bmal1) によりネガティブ因子 (Per, Cry) の転写翻訳が促進され、ネガティブ因子がポジティブ因子を制御する。

Bmal1: Brain and muscle Arnt like protein 1

Per: Period

Cry: Cryptochrome

(著者作成)

ールする分子の遺伝子発現変動が、概日リズムを持っていることが判明した。GFR 調節に関しては、時計遺伝子である *Bmal1* をポドサイト特異的にノックアウトしたマウスでは、GFR の日内変動が障害されており、腎臓固有の時計遺伝子が GFR の日内変動に関与していることが明らかにされた⁹⁾。

また、腎臓の生物時計は吸収、代謝、排泄といった薬物動態にも関与するため、薬剤投与のタイミングによる効果の違いが出る可能性もある。CKD 患者におけるランダム化比較試験 (RCT)¹⁰⁾ で、就寝前に降圧薬を少なくとも 1 剤内服した患者群では、日中にすべての降圧薬を内服した患者群と比較し、血圧コントロールが良好であり、心血管イベントが約 1/3 に減少した。この結果には腎臓の生物時計による薬物動態が、少なくとも一部は影響している可能性が考えられる。

3 CKD と生物時計

CKD 患者では夜間血圧の non-dipping pattern が多いことや、CKD が進行するほどメラトニン分泌リズムの障害が進行すること¹¹⁾ などが知られており、明確なメカニズムは不明であるが、CKD では生物時計の乱れが生じている可能性が考えられる。CKD における生物時計・概日リズムについて、動物モデルでの研究が複数ある。

5/6 腎摘による CKD モデルラットにおける研究¹²⁾ では、CKD ラットにおいて、ZT22-24 (ZT とは明期の始まりを ZT0、暗期の始まりを ZT12 とした Zeitgeber time) における徐波睡眠とレム睡眠が増加し、ZT2, 6, 14 の視床下部で *rPer1* mRNA が増加、ZT2, 14 の視床下部で *rPer2* mRNA の発現が上昇していた。CKD で

は視床下部の体内時計が障害され、睡眠障害の原因となっている可能性が示唆された。

アデニン腎症による CKD マウスを用いて、CKD の概日リズムの検討を行った研究¹³⁾ において、アデニン負荷後の CKD マウスでは、飲水行動・排尿行動・尿量の日内リズムが消失し、活動量の低下、睡眠の断片化が見られた。睡眠の断片化は CKD 患者における中途覚醒¹⁴⁾ と一致する所見と考えられる。テレメトリ法による血圧・心拍数解析では、CKD マウスは高血圧、低心拍数、non-dipper 型の高血圧を示した。時計遺伝子の一つである *Period2* に発光レポーターである *luciferase* をノックインしたマウスを用いて生物時計の振幅を確認したところ、CKD マウスでは SCN における振幅の低下、また腎臓・肝臓などの末梢組織での振幅の低下が見られ、生物時計の乱れが生じていた。さらに、生物時計の障害による CKD への影響を検証するため、時計遺伝子 *clock* の変異マウスでアデニン腎症による CKD モデルを作製したところ、野生型の CKD マウスと比較し、*clock* 変異のある CKD マウスでは Cr, BUN の増加、炎症・線維化マーカー (MMP-2, MMP-9) の増加、腎内アデニン結晶蓄積の増加など、CKD 増悪が見られた。つまり CKD では生物時計の乱れが生じること、生物時計の乱れは CKD 増悪をもたらすことが判明した。

CKD においては、SCN や腎臓だけではなく他の臓器でも時計遺伝子に変化が起こっている。副甲状腺ホルモンは分泌に日内変動があるが、5/6 腎摘による CKD ラットでは、副甲状腺における時計遺伝子および時計遺伝子下流の乱れが生じ、骨・ミネラル代謝障害 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder;

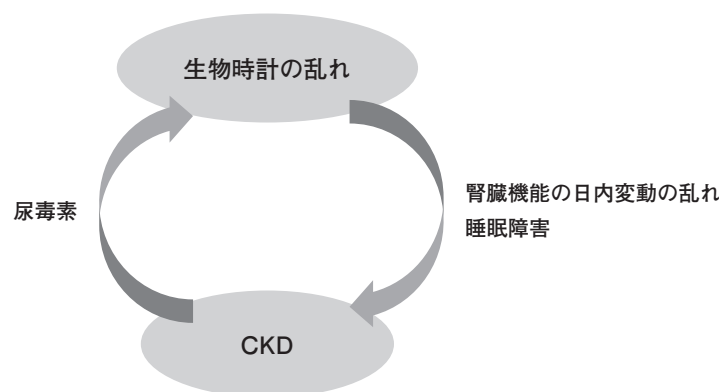


図2 生物時計の乱れは CKD 病態の悪循環をきたす
(著者作成)

CKD-MBD) 病態に関与している可能性が示された¹⁵⁾。また、5/6 腎摘、高 P 食負荷をしたラットでは、血管における時計遺伝子の変動に乱れが生じており、血管障害に関与している可能性が示された¹⁶⁾。

これらの知見から、生物時計の乱れは、腎臓の概日リズムの異常、睡眠障害によるダメージを引き起こし、CKD の発症・進展および合併症につながる。また、CKD は、中枢神経、腎臓や他の臓器において生物時計の乱れをきたすことで病状の進行につながるといった、悪循環を形成すると考えられる (図 2)。

おわりに

生物時計は、腎臓のさまざまな機能の日内変動を規定している。CKD の発症・進展に生物時計が関与していることが示唆されており、生物時計の乱れを是正することが CKD の発症・進展を抑制する可能性も考えられる。現時点で CKD 患者において生物時計の働きを正常にさせる画期的な方法はないが、少なくとも光や食事など生物時計の同調に必要な刺激を適切に与えるために、規則正しい生活を指導すべきと考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) McMullan CJ, Curhan GC, Forman JP : Association of short sleep duration and rapid decline in renal function. *Kidney Int* 2016; 89 : 1324-1330.
- 2) Turek NF, Ricardo AC, Lash JP : Sleep disturbances as non-traditional risk factors for development and progression of CKD : review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 : 823-833.
- 3) Yamamoto R, Shinzawa M, Isaka Y, et al. : Sleep Quality and Sleep Duration with CKD are Associated with Progression to ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13 : 1825-1832.
- 4) Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, et al. : Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria : a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 : 343-355.
- 5) Albrecht U : Timing to perfection : the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 2012; 74 : 246-260.
- 6) Firsov D, Bonny O : Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14 : 626-635.
- 7) Firsov D, Bonny O : Circadian regulation of renal function. *Kidney Int* 2010; 78 : 640-645.
- 8) Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. : Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 : 16523-16528.
- 9) Ansermet C, Centeno G, Nikolaeva S, et al. : The intrinsic circadian clock in podocytes controls glomerular filtration rate. *Sci Rep* 2019; 9 : 16089.
- 10) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. : Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 2313-2321.
- 11) Koch BC, van der Putten K, Van Someren EJ, et al. : Impairment of endogenous melatonin rhythm is related to the degree of chronic kidney disease (CREAM study). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 513-519.
- 12) Hsu CY, Chang FC, Ng HY, et al. : Disrupted circadian rhythm in rats with nephrectomy-induced chronic kidney disease. *Life Sci* 2012; 91 : 127-131.
- 13) Motohashi H, Tahara Y, Whittaker DS, et al. : The circadian clock is disrupted in mice with adenine-induced tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int* 2020; 97 : 728-740.
- 14) Agarwal R, Light RP : Sleep and activity in chronic kidney disease : a longitudinal study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 : 1258-1265.
- 15) Egstrand S, Nordholm A, Morevati M, et al. : A molecular circadian clock operates in the parathyroid gland and is disturbed in chronic kidney disease associated bone and mineral disorder. *Kidney Int* 2020; 98 : 1461-1475.
- 16) Egstrand S, Mace ML, Olgaard K, et al. : The Vascular Circadian Clock in Chronic Kidney Disease. *Cells* 2021; 10.