

<特集「生活習慣のリズムと『健康』」>

血圧・腎機能のサーカディアンリズム

原 将 之*

京都済生会病院腎臓内科

Circadian Rhythms in Blood Pressure and Kidney Function

Masayuki Hara

Division of Nephrology, Kyoto Saiseikai Hospital

抄 録

体内時計（概日時計）は、腎機能や血圧をはじめとする多くの生理機能の時間的調節に関与している。腎臓では尿量やナトリウム排泄、糸球体濾過量に明瞭な日内リズム（サーカディアンリズム）がみられ、その背景に腎内の末梢時計の働きがある。近年の研究により、時計遺伝子の発現が浸透圧勾配や水・電解質輸送のリズムと密接に連動することが明らかになった。また、血圧も昼夜のリズムを示すが、慢性腎臓病や時計遺伝子の異常ではこのリズムが乱れ、心腎血管イベントの増加と関連する。さらに、薬物の投与時刻が薬効や副作用に影響することも報告されており、時間治療学的な視点が注目されている。概日時計の理解は、腎疾患の病態解明と治療最適化に新たな展望をもたらす可能性がある。

キーワード：概日時計，時計遺伝子，腎機能，血圧。

Abstract

The circadian timing system regulates a wide range of physiological functions, including renal activity and blood pressure. The kidney exhibits clear diurnal rhythms in urine output, sodium excretion, and glomerular filtration, supported by intrinsic peripheral clocks. Recent studies have revealed that rhythmic expression of clock genes is closely linked to changes in osmotic gradients and water-electrolyte transport. Blood pressure also follows a distinct circadian pattern, which becomes blunted in chronic kidney disease or clock gene disruption, contributing to adverse renal and cardiovascular outcomes. Furthermore, drug efficacy and toxicity can vary depending on dosing time, highlighting the emerging field of chronotherapy. Understanding circadian regulation provides new insights into renal pathophysiology and may guide more effective, individualized treatment strategies for kidney and cardiovascular diseases.

Key Words: Circadian clock, Clock gene, Renal function, Blood pressure rhythm.

は じ め に

近年の疫学研究により、睡眠と腎機能には密

接な関連があることが明らかとなってきた。例えば、睡眠時間が5時間未満あるいは9時間を超えるような短時間・長時間睡眠は、いずれも

令和7年10月15日受付 令和7年10月16日受理

*連絡先 原 将之 〒617-8617 京都府長岡京市下海印寺下内田101番地 京都済生会病院
m-hara@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.134.12.771

慢性腎臓病 (CKD) 発症のリスクを高めることが、複数の観察研究およびメタアナリシスによって示されている¹⁾。

また、睡眠時間だけではなく、その質も腎機能に影響を及ぼす重要な因子である。睡眠の質の低下は、自己評価式の睡眠質問票である Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) によって評価され、PSQI スコア 6 点以上が「睡眠の質の低下」と定義される。日本人一般成人の約 3 割に睡眠の質の低下が認められることが報告されており、決して稀な問題ではない²⁾。さらに CKD 患者では睡眠障害の頻度が高く、その影響は腎予後にも及ぶ、日本の CKD 患者 1601 名を対象とした CKD-Japan Cohort Study (CKD-JAC) において PSQI スコア 6 点以上の群では、末期腎不全 (ESKD) への進展リスクが有意に高いことが示されている³⁾。

これらの知見の背景には、私たちの体に備わった「概日時計 (体内時計)」の存在がある。驚くべきことに脳の視交叉上核 (SCN) に位置する中枢時計に加え、腎臓を含む全身の臓器に末梢時計が存在し、これらが連動することで哺乳類では睡眠・覚醒、血圧、ホルモン分泌、腎機能などの生理機能は時間的制御を受けている。

我々も腎臓、特に髄質において時計遺伝子が明確な日内リズムを刻んでいることを明らかにした。さらに、そのリズムが皮質—髄質間の浸透圧勾配の変動と連動しており、水の再吸収や尿濃縮に関わる遺伝子群 (AQP2, V2R, UT-A2 など) の発現リズムとも一致することが観察された。これらの結果は、腎臓内の局所の体内時計が水・電解質代謝など腎機能のサーカディアンリズムを支え、生理的な排尿リズムを形成している可能性を示唆するものである。

本稿では、腎臓内科の視点から、サーカディアンリズムと腎機能・高血圧との関連性について、最新の基礎・臨床研究を交えて概説する。特に腎臓における時計遺伝子の生理的役割や、リズムの破綻が腎疾患に与える影響について、自らの研究成果も含めて紹介しながら、今後の診療における「サーカディアンリズム (概日リ

ズム)」の視点の重要性を論じる。

サーカディアンリズムの基盤

概日時計は、SCN に存在する中枢時計と、腎臓を含む全身の末梢臓器に存在する末梢時計が、光や食事、体温、ホルモン分泌などの外的刺激によって同調・連動することで恒常性を維持する普遍的な生理機能である。この仕組みにより、睡眠や覚醒のリズムのみならず、多くの生理機能に日内変動が生じる⁴⁾。

この概日時計の意義は外界の周期的な変化を予測し、内因性のリズムによって身体機能を先回りして適応させることにある。すなわち、概日時計によって生み出されるサーカディアンリズムとは、環境変化を予測し、先取的に適応する能動的な生理調節機構であり、環境適応による恒常性維持において重要な役割を担っている。

このような概日時計は、転写—翻訳フィードバックループ (TTFL: Transcriptional-Translational Feedback Loop) という分子機構によって構成されている⁵⁾ (図 1)。中でも中心的な役割を果たすのが BMAL1 と CLOCK によるヘテロ二量体である。この BMAL1/CLOCK 複合体は、標的遺伝子のプロモーター領域に存在する E-box 配列に結合し、Per1/2/3, Cry1/2, Rev-Erb α/β などの時計遺伝子群の転写を促進する。転写産物である PER および CRY タンパク質は翻訳後に細胞質から核内に移行し、BMAL1/CLOCK 複合体の転写活性を抑制することで、自己抑制的な負のフィードバックループを形成する。一方、Rev-Erb α は ROR 応答配列 (RORE) を介して Bmal1 の転写を抑制することで、第二のループを構成する。これにより Bmal1 自身の発現も時間的に制御される構造となっている。

さらに BMAL1/CLOCK 複合体は Per や Cry などの時計遺伝子だけではなく、それ以外の多くの遺伝子の転写を調節しており、これらは時計制御遺伝子 (CCG: clock-controlled genes) と呼ばれる。腎臓においても NHE3⁶⁾, ENaC⁷⁾, Aqp2⁸⁾ などの様々な遺伝子が CCG として報告

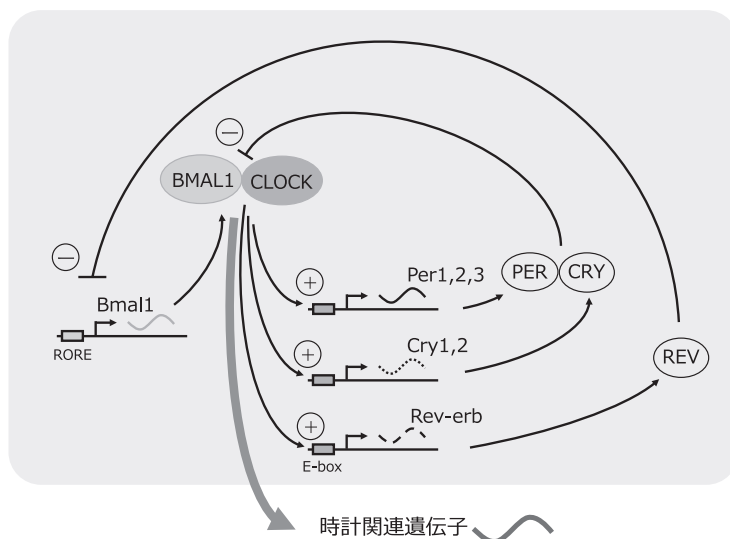


図1：転写・翻訳フィードバックループ（TTFL）の基本構造

BMAL1とCLOCKによるヘテロ二量体がE-box配列を介してPer, Cry, Rev-erbなどの時計遺伝子群を転写活性化し、PER・CRY複合体が核内でその活性を抑制することで24時間周期の発現リズムを形成する。

されており、水・電解質排泄などの腎生理機能に深く関与している。

腎臓におけるサーカディアンリズム

腎臓は概日時計の影響を強く受ける臓器の一つであり、尿量⁹⁾、電解質排泄¹⁰⁾、GFR（糸球体濾過量）¹¹⁾など多くの機能がサーカディアンリズムを示すことが知られている。これらの腎生理機能にみられる日内変動は、単に外的因子の影響だけでなく、腎臓自身に存在する末梢時計の分子的機構によって部分的に制御されていることが明らかとなってきた。

たとえば、マウスでは活動期（夜間）に尿量が増加し、休息期（昼間）に減少するという典型的なリズムが観察されるが、Cry遺伝子の欠損マウスでは尿生成や電解質排泄のリズムが消失することから、時計遺伝子が尿生成リズムの形成に直接関与していることが示唆されている⁹⁾。尿量に影響を与える要素としては、腎血流量や糸球体濾過量に加えて、皮質と髄質にまたがる腎臓内の浸透圧勾配による水再吸収が重要な因子である。この浸透圧勾配の存在により、

集合管でのバソプレシン依存的な水再吸収が効率的に行われ尿濃縮能が保たれている。

我々はPER2::Lucノックインマウスを用いたリアルタイム生体発光イメージングにより、腎臓における局所時計の振動を可視化した。この方法では、時計遺伝子の発現リズムを光の強弱として記録できるため、組織ごとに日内変動の有無や強さを直接また定量的に観察できる。その結果、特に髄質内層（inner medulla: IM）で強固かつ持続的な概日時計の振動が存在することを明らかにした¹²⁾（図2）。このIMにおける時計遺伝子発現のリズムは、髄質局所の浸透圧変動や皮質－髄質間の浸透圧勾配のリズムと同期しており、いずれも活動期にピークを示すことが確認された（図3）。これらの所見は、腎髄質に存在する局所時計が浸透圧勾配を介して水再吸収および尿生成リズムを調節している可能性を強く示唆する。

また尿濃縮に関与するV1aR, V2R, UT-A2, AQP2といった水・電解質輸送関連遺伝子の発現も髄質内層において活動期にピークを持つ明瞭な日内リズムを有しており、これらが腎内の

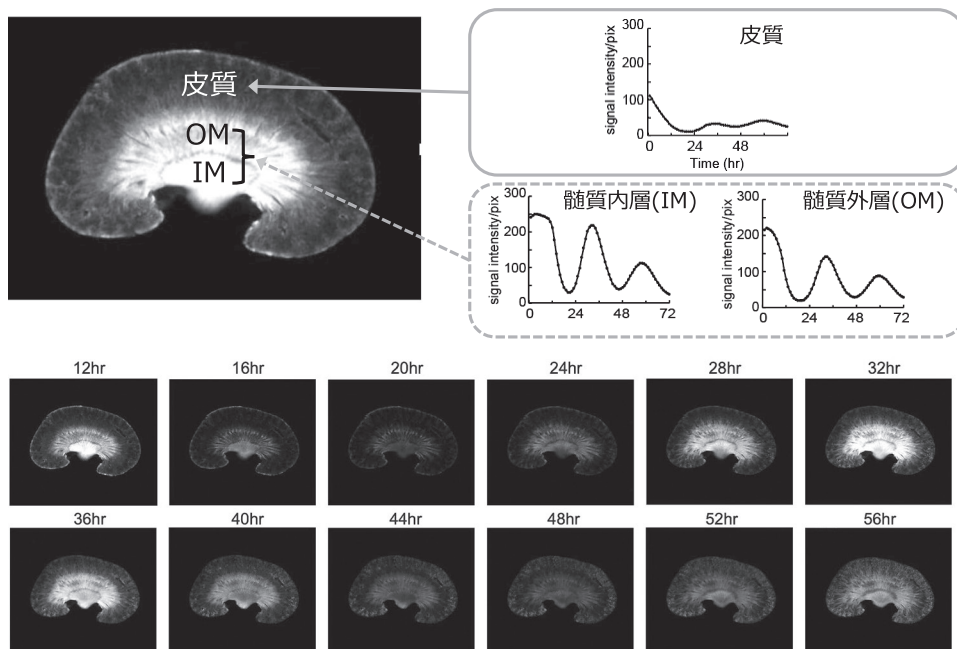


図2：PER2::Luc 発光イメージングによる腎内概日時計の局在

腎皮質，外髄質，内髄質における時計遺伝子の発光リズムを可視化．特に髄質内層（inner medulla）で強固な概日時計振動が確認される．

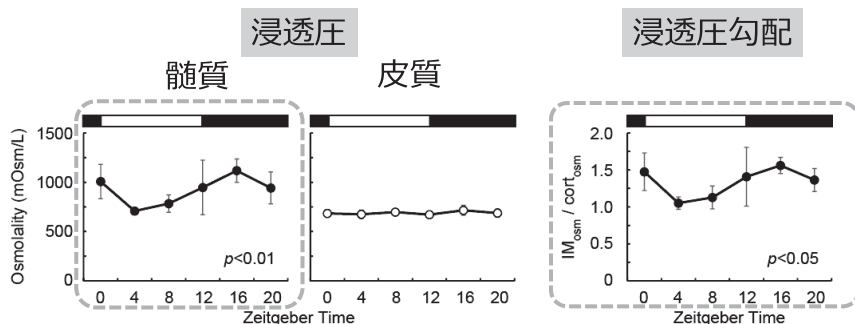


図3：腎臓における浸透圧および皮質—髄質浸透圧勾配の概日リズム

腎髄質の局所浸透圧と皮質—髄質間の浸透圧勾配は活動期に上昇し，休息期に低下する．これらのリズムは腎内の時計遺伝子発現と同期しており，水再吸収リズムの形成に関与する．

概日時計と連動した clock-controlled genes (CCGs) として機能している可能性が示唆された．さらに，時計遺伝子 *Bmal1* を欠損させたマウスでは，これらの遺伝子発現リズムが消失し，皮質—髄質間の浸透圧勾配における昼夜差も失われていた．以上の所見から，腎髄質における時計遺伝子の破綻は水・電解質代謝や尿

濃縮能の時間的制御を損なう可能性が強く示唆された．

これらの知見は，腎臓に内在する局所時計が体液恒常性維持に不可欠なリズム形成に関与していることを裏付けるものである．

我々の研究では，髄質の浸透圧，皮質—髄質間の浸透圧勾配，ならびにそれらに参与する分子

群がすべて活動期にピークを示すことが明らかとなった。これらの結果は水の再吸収が活動期に最大化することを強く示唆している。

水再吸収が活動期にピークを迎えることは、尿量や GFR の日内リズムからも支持される¹³⁾。原尿量は尿排泄量の約 100 倍に達するため¹⁴⁾、原尿のリズムはそのまま水再吸収のリズムに強く反映される。したがって、活動期における原尿量の増加が、水再吸収量の増加を規定していると考えられる (図 4)。さらに、原尿再吸収のわずかな変動であっても体液恒常性に大きな影響を及ぼすため、このプロセスはきわめて厳密に制御されている。概日時計は腎内の浸透圧勾配を積極的に調節することで、活動期に増加する水再吸収需要に対応していると考えられる。

血圧と概日リズム

血圧は明確な生理的リズムをもち、健常人では日中に高く夜間には低下する「dipper」型の概日リズムを呈する (平均日中血圧から 10～20% の低下)。この日内変動は交感神経活動の

リズム、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の日内変動、さらに腎臓におけるナトリウム排泄のリズムといった複数の機序が協調することで形成されている¹⁵⁾¹⁶⁾。このようなリズムにより、昼間の活動期には十分な血圧を確保し、夜間の休息期には心血管系への負荷を軽減するという生理的な血圧調節機構が成立している。

動物モデルによる研究は、時計遺伝子が血圧リズム形成に深く関わることを示している。たとえば Clock 遺伝子変異マウスでは夜間の血圧低下が消失し、non-dipper 型の血圧上昇を呈することが報告されている¹⁷⁾。また Cry1/2 欠損マウスでは、通常食では正常血圧であるが、高食塩食負荷により食塩感受性高血圧を発症することが知られており、腎臓におけるナトリウム輸送や RAAS 活性の概日制御が血圧恒常性に重要であることを裏付けている¹⁸⁾。

臨床においても、血圧リズムの異常は重大な臨床的意義を持つ。慢性腎臓病 (CKD) 患者では non-dipper 型高血圧の有病率が 60～80% と non-CKD 患者と比べて高く、腎機能の悪化

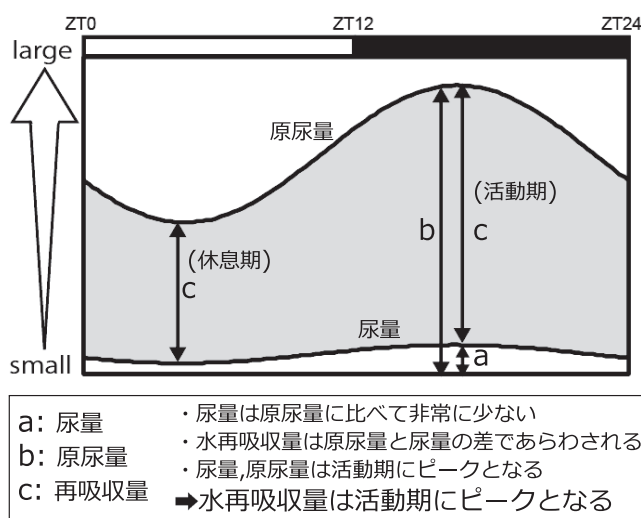


図 4：マウスにおける尿量と再吸収量の概日リズム

尿量および原尿量は活動期にピークを示し、再吸収量 (原尿量と尿量の差) も活動期に最大となる。水再吸収はわずかな変動でも体液恒常性に影響を及ぼすため、時計機構による厳密な制御を受ける。

に伴い増加している。さらに、この血圧リズム異常が心血管イベントおよび腎機能低下のリスク増大と関連することが報告されている¹⁹⁾。このため、外来での随時血圧測定だけでは夜間の血圧パターンの異常を検知するには不十分であり、24時間自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) による評価が重要になる。ABPMは、血圧リズムの把握のみならず、早朝高血圧や夜間高血圧といった予後不良因子を検出できる点で有用であるが、実臨床では高価であることや被装着者の精神的、肉体的負担が大きいことなどからすべての症例に対して用いられているわけではない。高血圧管理・治療ガイドライン 2025でもABPMは家庭血圧や診察室血圧測定による高血圧診断の補助的手段として位置づけられている²⁰⁾。

血圧リズムと食塩感受性の関連も注目されている。dipper型高血圧患者では高食塩食を摂取しても尿中ナトリウム排泄リズムが維持されるのに対し、non-dipper型患者ではこのリズムが消失することが示されている。さらに食塩制限により、non-dipper群では尿中ナトリウム排泄と血圧リズムの乱れが改善した。一方、もともとリズムが保たれていたdipper群では大きな変化はみられなかった²¹⁾。このことは、腎臓におけるナトリウム排泄リズムと血圧リズムが密接に関連しており、両者の連動性が血圧の日内変動を維持する上で重要である可能性を示唆している。

さらに、夜勤・交代勤務といった社会的要因による概日時計の乱れも心血管系に深刻な影響を及ぼす。疫学的にも、シフトワーカーでは心血管イベントの発症率が高く、特に男性シフトワーカーで高血圧リスクが有意に上昇することが報告されている²²⁾。動物実験では明暗サイクルを繰り返し逆転させて飼育した心筋症自然発症ハムスターが、通常の明暗サイクル下で飼育した群に比べ寿命が約11%短縮したことが報告されている²³⁾。また、レニンを過剰発現するトランスジェニックラットを22時間周期の明暗サイクルで飼育すると、血圧がさらに上昇し

寿命が短縮することも確認されている²⁴⁾。これらの結果は、外的環境による概日時計の乱れが、血圧リズムを介して心血管リスクを増大させる可能性を示唆する。

以上のように、血圧は典型的な概日リズムを示し、その破綻はCKDを含む多くの疾患において心腎血管病リスクの増大と密接に関連している。今後は、ABPMを活用した血圧リズム評価の普及とともに、血圧リズム異常が臓器障害の発症や進展にどの程度寄与するのかについて、さらなる検討が求められる。

腎疾患と概日リズム障害

慢性腎臓病 (CKD) は日本人の約5人に1人が罹患する国民病であり、腎機能が徐々に低下して末期腎不全へと進展し、透析や腎移植を必要とするに至る。糖尿病や高血圧、高齢化・肥満といった背景に加え、近年では概日リズムの障害がCKDの発症に関与することが明らかとなってきた。

基礎研究では腎疾患と概日時計の関連を支持する様々なエビデンスが報告されている。例えばアデニン誘発性腎症モデルマウス (アデニン投与により尿細管障害と間質線維化を誘発するCKDモデル) では、腎臓におけるPER2発光リズムの振幅が低下していた。また、この変化は中枢時計である視交叉上核 (SCN) だけでなく、肝臓や顎下腺など複数の末梢臓器においても認められている²⁵⁾。これは腎障害が全身の概日時計ネットワークに波及する可能性を示唆するものである。またClock遺伝子変異マウスでは腎障害の進行が促進され、概日時計の破綻が腎障害の悪化を増幅させることが示されている²⁵⁾。さらに、腎臓内でも概日時計の機能は重要であり、ポドサイト特異的にClock遺伝子を欠損させたマウスでは、オートファジー関連遺伝子の発現が低下し、足突起の構造障害やアルブミン尿の増加が生じることが報告されている²⁶⁾。これらの知見は概日時計の乱れが腎疾患の発症や進展に関与しうる可能性を強く示唆している。

ヒトにおいても、CKD患者では睡眠の質の

低下や日中活動リズムの乱れが高頻度に認められ、それらが腎予後と関連することが報告されている（CKD-JAC など）³⁾。本稿の第1章で触れたため詳細は割愛するが、「睡眠リズムの乱れ」と「腎予後不良」との関連性は複数の研究で一貫して支持されている。

さらに、シフトワーク、時差、睡眠障害といった社会的・行動的要因によって生じる概日リズムの乱れも、CKD のリスク因子として注目されている。シフトワーク（交代勤務）に従事する労働者では、CKD の有病率が高く、その背景には腎血行動態の変化やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）の日内制御異常が関与していると考えられている²⁷⁾。このような外因性のリズム障害が、腎機能の長期的な低下に影響を及ぼしうる点は、今後のCKD 対策において重要な視点となる。

注目すべきは、腎疾患と概日リズム障害との関係が双方向的（bidirectional）である点である。すなわち、腎障害は尿毒素や慢性炎症、酸化ストレスなどを介して概日リズム障害を引き起こしうる。一方で、概日時計の破綻は血圧リズムやナトリウム排泄リズムの破綻を通じて腎障害の進展を加速させる¹⁹⁾。このような悪循環を断ち切るためには、概日時計の機能を維持・

補正する視点が治療戦略として重要となる（図5）。

今後のCKD の予防や治療においては、疾患のサーカディアンリズムや概日時計を考慮に入れた時間治療学（chronotherapy）という視点が、従来の腎機能保護戦略に加えて新たな治療概念として注目されている。

時間治療学の臨床応用と展望

近年、概日時計を治療標的とする試みへの関心が高まっている。なかでも、薬物の投与時刻を調整することで効果を最適化し、副作用を最小限に抑える時間治療学（chronotherapy）は、腎疾患をはじめとするさまざまな慢性疾患の治療に応用が進みつつある²⁸⁾。

腎毒性を有する抗がん剤であるシスプラチンにおいても、投与時刻による腎障害の程度の違いが報告されている。野生型マウスでは、夜間（活動期）にシスプラチンクリアランスが増加し、腎障害が軽減する。その背景には、腎近位尿細管に発現する薬物トランスポーター OCT2 の概日性の発現変動が関与すると考えられている。OCT2 の発現が高い時間帯に投与すると、シスプラチンの細胞内取り込みが促進され、腎毒性が増幅される²⁹⁾。

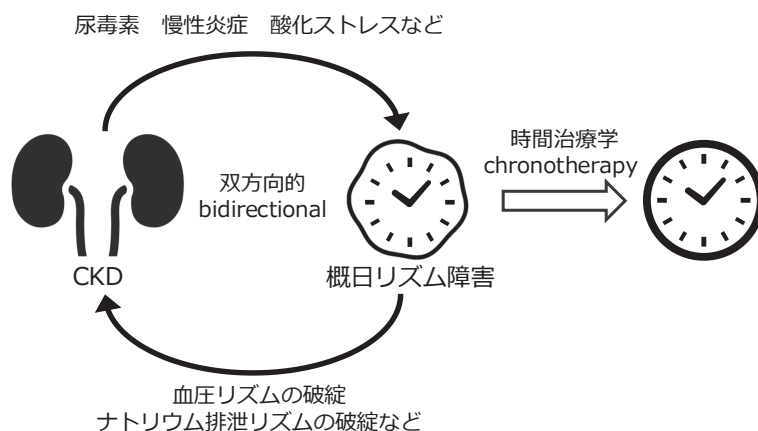


図5：CKD と概日リズム障害の双方向性関係

CKD では尿毒素や慢性炎症、酸化ストレスなどを介して概日リズムが障害され、一方で血圧リズムやナトリウム排泄リズムの破綻が腎障害を進展させる。両者の悪循環を断ち切るには時間治療学的アプローチが有効と考えられる。

また、利尿薬の効果にも腎臓の概日時計が関与することが示されている。腎特異的 **Bmal1** 欠損マウスでは有機アニオントランスポーター **OAT3** の発現が低下し、フロセミドの尿細管分泌が障害され、その効果が減弱することが報告されている。概日時計が利尿薬感受性の調節に関与している可能性を示唆するものであり、今後、利尿薬の投与時刻を最適化することでより効率的な薬効発現が期待される³⁰⁾。

圧負荷誘導性心肥大モデルマウスでは、**ACE** 阻害薬を睡眠前に投与することで、夜間の過剰な **RAAS** 活性を抑制し、心筋リモデリングを軽減することが示されている³¹⁾。このような研究は血圧変動のサーカディアンリズムを踏まえた降圧薬の投与時刻最適化の理論的基盤を形成している。

降圧薬の時間治療に関する近年の代表的な臨床試験としては、**Hygia** 試験と **TIME** 試験が挙げられる。**Hygia** 試験は、約 19,000 人を対象にスペインで実施され、就寝前に降圧薬を服用した群で心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、心不全など）の発生率が約 45% 低下すると報告されたが、後にその結果の信頼性について議論が生じた³²⁾。一方、約 21,000 人を対象として英国で実施された **TIME** 試験では、朝と夜の降圧薬服用による主要心血管イベント（心血管死・非致死性心筋梗塞・脳卒中）の発生率に有意差は認められず、服薬時刻の柔軟性が許容される可能性が示唆された³³⁾。また、**TIME** 試験では夜間服用群の方が朝服用群に比べて有意に服薬時刻の遵守率が低く（非遵守率 39.0%

vs 22.5%, $p < 0.0001$ ）、最終時点でも夜間群の約 2 割が割り付け時刻での服薬を継続できなかったと報告された。この結果は、アドヒアランスという現実的な要素を考慮せずに時間治療を一律に適用することの難しさを示唆しており、患者が継続しやすい服薬時間を設定することの重要性を改めて示したものと考えられる。

また、腎疾患の予後においても、実臨床では血圧の日内リズムよりも絶対的なコントロールの方が重要であることが明らかとなりつつある。たとえば、**non-dipper** 型の血圧リズムであっても、平均血圧が適切に管理されていれば、腎機能の悪化リスクは低下することが報告されている³⁴⁾³⁵⁾。したがって、臨床的にはまず血圧および体液バランスを適切に管理するという基本が最優先されるのは当然であることを踏まえた上で、概日時計の調整によって生理的リズムを回復させることを考えていくことが重要であると思われる。

時間治療学は単なる理論的枠組みにとどまらず、実際の診療場面においても新たな介入手段となり得るものである。また、実臨床では前述のようにリズム以外の要素も大きく影響する場面も多く、全体のバランスをとることが重要である。

今後は、患者ごとの生活リズムや概日時計の状態を評価し、それに応じた個別化治療の確立が期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Koh JH, Yeo BSY, et al. The association of sleep duration with the risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical kidney journal*, 17: sfae 177, 2024.
- 2) Doi Y, Minowa M, et al. Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55: 213-215, 2001.
- 3) Yamamoto R, Shinzawa M, et al. Sleep Quality and

- Sleep Duration with CKD are Associated with Progression to ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13: 1825-1832, 2018.
- 4) Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Advances in genetics*, 74: 175-230, 2011.
- 5) Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*, 18: 164-179, 2017.

- 6) Saifur Rohman M, Emoto N, et al. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na(+)/H (+) exchanger NHE3 in the kidney. *Kidney international*, 67: 1410-1419, 2005.
- 7) Gumz ML, Stow LR, et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *The Journal of clinical investigation*, 119: 2423-2434, 2009.
- 8) Zuber AM, Centeno G, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106: 16523-16528, 2009.
- 9) Negoro H, Kanematsu A, et al. Involvement of urinary bladder Connexin43 and the circadian clock in coordination of diurnal micturition rhythm. *Nat Commun*, 3: 809, 2012.
- 10) Nikolaeva S, Pradervand S, et al. The circadian clock modulates renal sodium handling. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 23: 1019-1026, 2012.
- 11) Koopman MG, Koomen GC, et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clinical science (London, England: 1979)*, 77: 105-111, 1989.
- 12) Hara M, Minami Y, et al. Robust circadian clock oscillation and osmotic rhythms in inner medulla reflecting cortico-medullary osmotic gradient rhythm in rodent kidney. *Scientific reports*, 7: 7306, 2017.
- 13) Pons M, Forpomes O, et al. Relationship between circadian changes in renal hemodynamics and circadian changes in urinary glycosaminoglycan excretion in normal rats. *Chronobiology international*, 13: 349-358, 1996.
- 14) Giebisch G. *Windhager: The urinary system. Medical Physiology*, Saunders, Philadelphia: 735-876, 2003.
- 15) Chen X, Zhang W, et al. Circadian clocks and their role in kidney and eye diseases across organ systems. *Front Physiol*, 16: 1583502, 2025.
- 16) Costello HM, Gumz ML. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*, 78: 1185-1196, 2021.
- 17) Sei H, Oishi K, et al. Diurnal amplitudes of arterial pressure and heart rate are dampened in Clock mutant mice and adrenalectomized mice. *Endocrinology*, 149: 3576-3580, 2008.
- 18) Doi M, Takahashi Y, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med*, 16: 67-74, 2010.
- 19) Mohandas R, Douma LG, et al. Circadian rhythms and renal pathophysiology. *The Journal of clinical investigation*, 132, 2022.
- 20) 高血圧管理・治療ガイドライン 2025 : 日本高血圧学会, 2025.
- 21) Fujii T, Uzu T, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis*, 33: 29-35, 1999.
- 22) Manohar S, Thongprayoon C, et al. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 35: 1929-1937, 2017.
- 23) Penev PD, Kolker DE, et al. Chronic circadian desynchronization decreases the survival of animals with cardiomyopathic heart disease. *The American journal of physiology*, 275: H2334-2337, 1998.
- 24) Canal-Corretger MM, Witte K, et al. Effect of short light-dark cycles on young and adult TGR (mREN2) 27 rats. *Chronobiology international*, 18: 641-656, 2001.
- 25) Motohashi H, Tahara Y, et al. The circadian clock is disrupted in mice with adenine-induced tubulointerstitial nephropathy. *Kidney international*, 97: 728-740, 2020.
- 26) Wang L, Tian H, et al. Disrupting circadian control of autophagy induces podocyte injury and proteinuria. *Kidney international*, 105: 1020-1034, 2024.
- 27) Uhm JY, Kim HR, et al. The association between shift work and chronic kidney disease in manual labor workers using data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2011-2014). *Ann Occup Environ Med*, 30: 69, 2018.
- 28) De Lavallaz L, Musso CG. Chronobiology in nephrology: the influence of circadian rhythms on renal handling of drugs and renal disease treatment. *Int Urol Nephrol*, 50: 2221-2228, 2018.
- 29) Oda M, Koyanagi S, et al. Renal circadian clock regulates the dosing-time dependency of cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Mol Pharmacol*, 85: 715-722, 2014.
- 30) Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol*, 14: 626-635, 2018.
- 31) Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, et al. Therapeutic

- applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol*, 6: 77, 2015.
- 32) Hermida RC, Crespo JJ, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*, 41: 4565-4576, 2020.
- 33) Mackenzie IS, Rogers A, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*, 400: 1417-1425, 2022.
- 34) Kado H, Kusaba T, et al. Normotensive non-dipping blood pressure profile does not predict the risk of chronic kidney disease progression. *Hypertens Res*, 42: 354-361, 2019.
- 35) Ida T, Kusaba T, et al. Ambulatory blood pressure monitoring-based analysis of long-term outcomes for kidney disease progression. *Scientific reports*, 9: 19296, 2019.

著者プロフィール



原 将之 Masayuki Hara

所属・職：京都済生会病院腎臓内科

略 歴：2009年4月 近江八幡市立総合医療センター 初期研修医
 2010年4月 京都府立医科大学附属病院 初期研修医
 2011年4月 近江八幡市立総合医療センター 腎臓内科
 2014年4月 京都府立医科大学大学院
 2017年4月 京都府立医科大学附属病院 病院助教
 2018年4月 近江八幡市立総合医療センター 医長
 2021年4月 京都済生会病院 腎臓内科 医長

専門分野：腎臓内科学 高血圧

- 主な業績：1. 原 将之：多発骨折，著明な低カリウム血症で発見された抗ミトコンドリア M2 抗体陽性 Fanconi 症候群の1例. *日本腎臓学会誌*, 53: 719-725, 2011.
2. 原 将之：結核性腹膜炎を呈した維持透析患者の1例. *日本腎臓学会誌*, 55: 77-82, 2013.
3. 原 将之：透析まで行かせないためにどうする？カリウムをどうコントロールする？. 海津嘉蔵編【あなたも名医！透析まで行かせない！CKD 診療—腎機能を維持するためにできること】. *jmed mook*, 29号: 96-104, 2013.
4. Hara M, Minami Y, Ohashi M, Tsuchiya Y, Kusaba T, Tamagaki K, et al. Robust circadian clock oscillation and osmotic rhythms in inner medulla reflecting cortico-medullary osmotic gradient rhythm in rodent kidney. *Scientific Reports*, 7: 7306, 2017.
5. 原 将之：腎機能障害の栄養療法. 泉野浩生編【栄養療法ドリル—評価・指示の出し方から病態の考え方までまるっとわかる100問】. *医学書院*, 2021.
6. 原 将之：ネフローゼ症候群～診断から専門医につなげるまで. 赤井靖宏（代表編）【逃げない内科診療—「専門外なので…」から「全身を診る！」へ】. シリーズGノート, 羊土社, 2021.
7. Hara M, et al. Extraglomerular vascular involvement of glomerulopathy with fibronectin deposits. *Internal Medicine*, 60: 437-443, 2021.
8. 原 将之：「見逃さない！ネフローゼ症候群～診断から専門医につなげるまで～」. 赤井靖宏編【こんな時どうする？腎疾患—診療の悩みを解決する腎疾患テキスト】. *医学書院*, 207-214, 2023.
9. 原 将之：フィブ्रोネクチン腎症／フィブ्रोネクチン沈着糸球体. *京都府立医科大学雑誌*, 133: 9-16, 2024.
10. 原 将之：「急性腎障害」. *リハビリテーション栄養学会誌*, 8: 45-51, 2024.
11. Hara M. A rare presentation of Sjögren's syndrome with hypokalemic periodic paralysis treated based on renal biopsy findings. *Cureus*, 17: e79404, 2025.
12. 原 将之：学び直し！急性腎障害（AKI）. *日本医事新報* 2025年8月9日号.