

受容体直接結合性低分子蛋白による機能選択的調節作用に着目した 炎症制御による慢性腎臓病における食塩感受性高血圧に対する新規治療戦略

田村 功一¹, 涌井 広道², 山下 暁朗³, 小豆島 健護⁴, 畝田 一司², 小林 竜²

¹横浜市立大学医学研究科循環器・腎臓内科学, ²横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学

³横浜市立大学医学部分子細胞生物学, ⁴ Duke-NUS Medical School・横浜市立大学医学部

概要

1. 研究目的

本研究課題では, 1 型アンジオテンシン II 受容体(AT1 受容体)C 末端への新規結合因子として発見した ATRAP (Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein)について, 慢性腎臓病(CKD)の病態での血圧制御や腎ナトリウム代謝における意義を検討した。

2. 研究方法

まず, C57BL/6 及び 129/Sv マウスでのマウス系統の違いが 5/6 腎摘による CKD における血圧調節の相違をもたらす機序について検討した。次に, ATRAP ノックアウト(ATRAP-KO)マウスを作製し, CKD 病態(5/6 腎摘, RK: Remnant kidney model)における血圧変動や腎機能, 水電解質代謝の変化について検討した。

3. 研究結果

まず, マウス系統(C57BL/6, 129/Sv)に依存した, CKD 病態における高血圧発症の有無と腎 ATRAP 発現との間に関連性があることを示し, CKD 病態における腎での ATRAP 発現の変化が高血圧発症の有無に影響を及ぼす可能性を明らかにした。続いて, 野生型マウスと異なり, ATRAP-KO マウスでは 5/6 腎摘により循環血液量の増加をともなう高血圧が発症することを明らかにした。遠位尿細管での主なナトリウム輸送体の上皮型ナトリウムチャンネル(ENaC)の腎発現は ATRAP ノックアウトマウスにおいて野生型マウスと比較して 5/6 腎摘により有意に増強していた。さらに, 野生型 WT マウスと比較して ATRAP-KO マウスでは, 5/6 腎摘による腎での TNF- α 発現増加の増強が認められた。一方, TNF- α 阻害分子標的薬 エタネルセプト(ETN)は, 5/6 腎摘による ATRAP-KO マウスでの高血圧発症を抑制し, これは腎での α ENaC 発現増加の抑制をともなっていた。

4. 考察とまとめ

ATRAP-KO マウスでは, 野生型 WT マウスと比べて, 5/6 腎摘(RK)術後には循環血液量が増加して高血圧が発症したと考えられる。ATRAP-KO マウスでの CKD 合併高血圧の機序については, 5/6 腎摘により腎機能低下が引き起こされた場合, ATRAP-KO マウスでは, ATRAP 低下による腎での AT1 受容体活性が上昇し α ENaC の活性化による Na⁺再吸収促進が引き起こされると考えられる。また, 同時に腎での TNF- α 経路活性化を介して α ENaC の活性化による Na⁺再吸収促進をもたらしていると考えられる。このように, CKD 病態において腎での ATRAP が低下することで, AT1 受容体-TNF- α - α ENaC を介した経路の活性化が起こり, 循環血漿量の増加による高血圧を引き起こすと考えられる。

1. 研究目的

高血圧は世界中で最も一般的にみられる慢性疾患で

ある。その病因は複雑であり, 遺伝や環境因子が複雑に関連している。高血圧を引き起こすメカニズムを完全に解

明することは困難であるものの、レニン-アンジオテンシン系が極めて重要な役割を担っていることが知られている。組織レニン-アンジオテンシン系のうち、腎尿細管での1型アンジオテンシンII受容体(AT1受容体)シグナル伝達の活性化は、高血圧で認められる腎ナトリウム処理の変化と密接に関連することが示唆されている。Guytonの仮説によると、高血圧は、動脈圧に起因する腎ナトリウム排泄の不適切な抑制によって生じるとされている。すなわち、腎尿細管でのAT1受容体シグナル伝達の病的活性化が腎ナトリウム処理異常を引き起こし、その結果、体液量の調節異常が生じ、これが高血圧の発症につながると考えられる。

特異的AT1受容体結合蛋白質として、これまでにAT1受容体関連蛋白質(ATRAP/Agrap)が同定されている。過去の研究から、ATRAPが心血管細胞においてアンジオテンシンII(Ang II)を介したAT1受容体の病的活性化を選択的に抑制すること、およびAng II投与マウスにおいて心ATRAP充進が血圧(BP)を含むベースラインの心血管機能に影響を及ぼすことなく心肥大を改善することが明らかにされている。これらの観察所見に基づきわれわれは、組織ATRAPの発現低下は、ベースラインの生理学的AT1受容体シグナル伝達に顕著な影響を及ぼさない特定の刺激によって、組織AT1受容体の病的活性化を充進させるという仮説を立てた。ATRAPは腎尿細管に沿って豊

富に分布している。そこで、本研究課題では貴財団からの助成により作製に成功した、発生工学的手法によるATRAP遺伝子特異的欠損マウス[ATRAPノックアウト(KO)マウス]において、慢性腎臓病(CKD)の病態が血圧制御や腎ナトリウム代謝に及ぼす影響を検討した。

2. 研究方法と研究結果

2.1 マウス系統(C57BL/6, 129/Sv)に依存した、CKD病態(5/6腎摘, RK: Remnant kidney model)における高血圧発症の有無と腎ATRAP発現との関連性検討

C57BL/6マウス, 129/Svマウスに対して5/6腎摘(RK)及びSham手術を行い検討した。C57BL/6及び129/Svマウスにおける5/6腎摘(RK)の検討では、腎障害に抵抗性を示すC57BL/6と比較して、129/Svマウスは血圧上昇ならびに腎障害を呈しやすい系統であることが報告されている(文献1)。本研究では、5/6腎摘(RK)の術後4週後に評価したところ、C57BL/6及び129/Svマウスともに、Sham手術群と比較して5/6腎摘(RK)では、クレアチニン・クリアランスの低下を認めたが、C57BL/6マウスでは5/6腎摘後に血圧上昇を認めないものの、129/Svマウスでは5/6腎摘(RK)群において有意な血圧上昇を認めた(図1)。

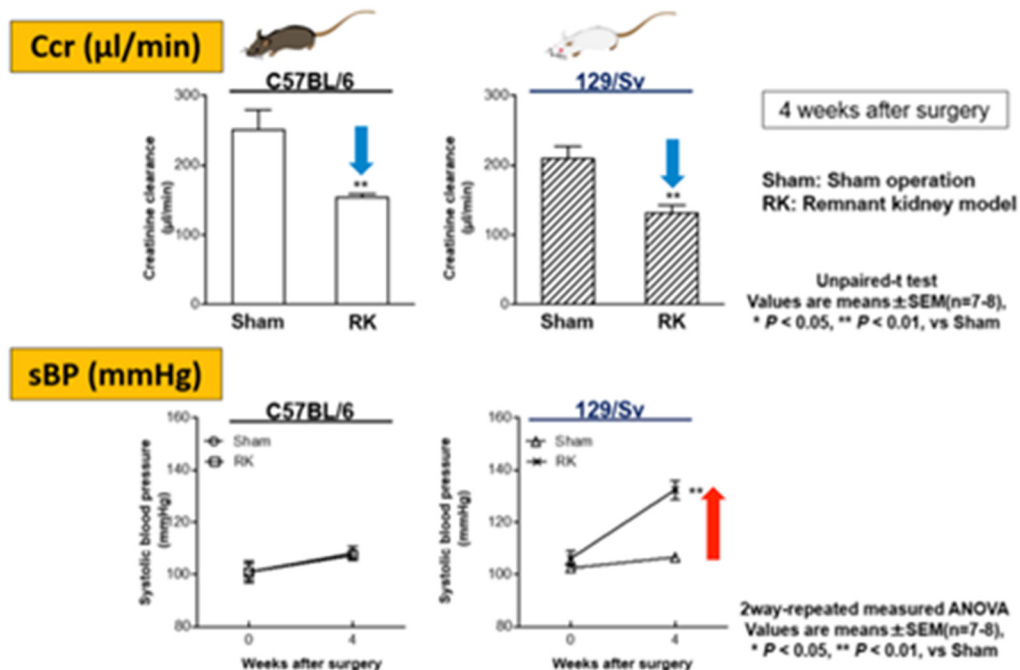


図1: マウスでの5/6腎摘による慢性腎臓病(CKD)病態でのマウス系統間での血圧変化の相違

C57BL/6 及び 129/Sv マウスでの 5/6 腎摘における血圧調節の相違の機序の検討のために腎での mRNA 発現解析では, 5/6 腎摘により, C57BL/6 では腎 ATRAP 発現増加を示し, 一方, 129/Sv では腎 ATRAP 発現減少がみら

れた(図2)。腎組織での免疫組織学的検討においても, 同様に, 5/6 腎摘により, C57BL/6 では腎 ATRAP 発現増加を示し, 一方, 129/Sv では腎 ATRAP 発現減少が認められた(図3)。

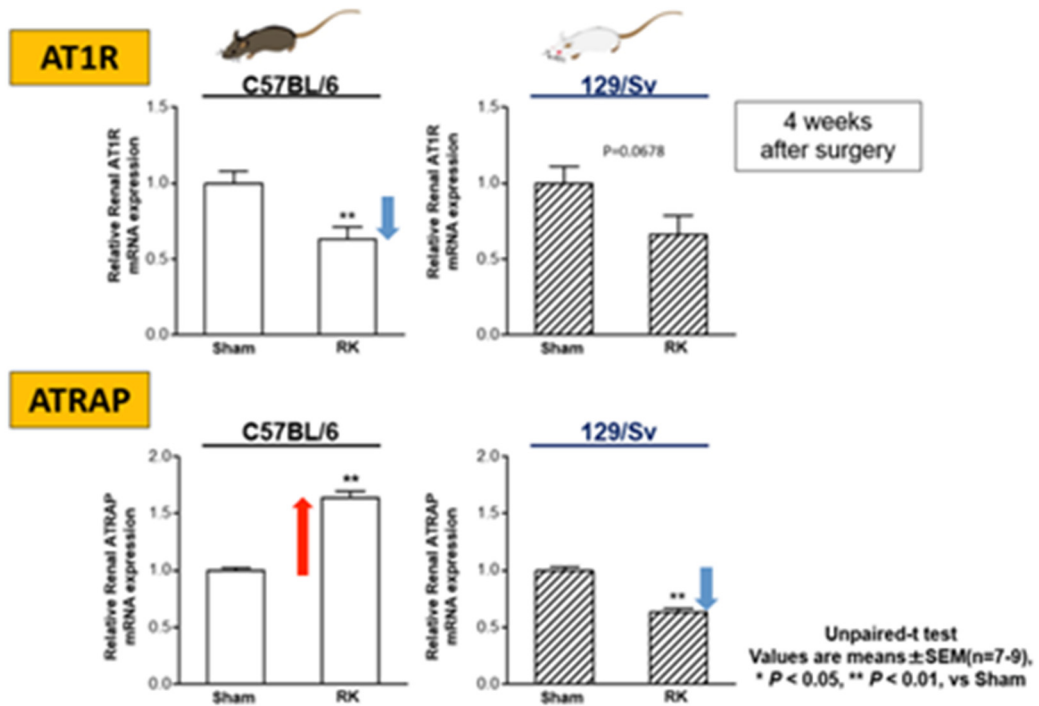


図2: マウスでの 5/6 腎摘(RK)による慢性腎臓病(CKD)病態でのマウス系統間での腎 ATRAP mRNA 発現調節の相違

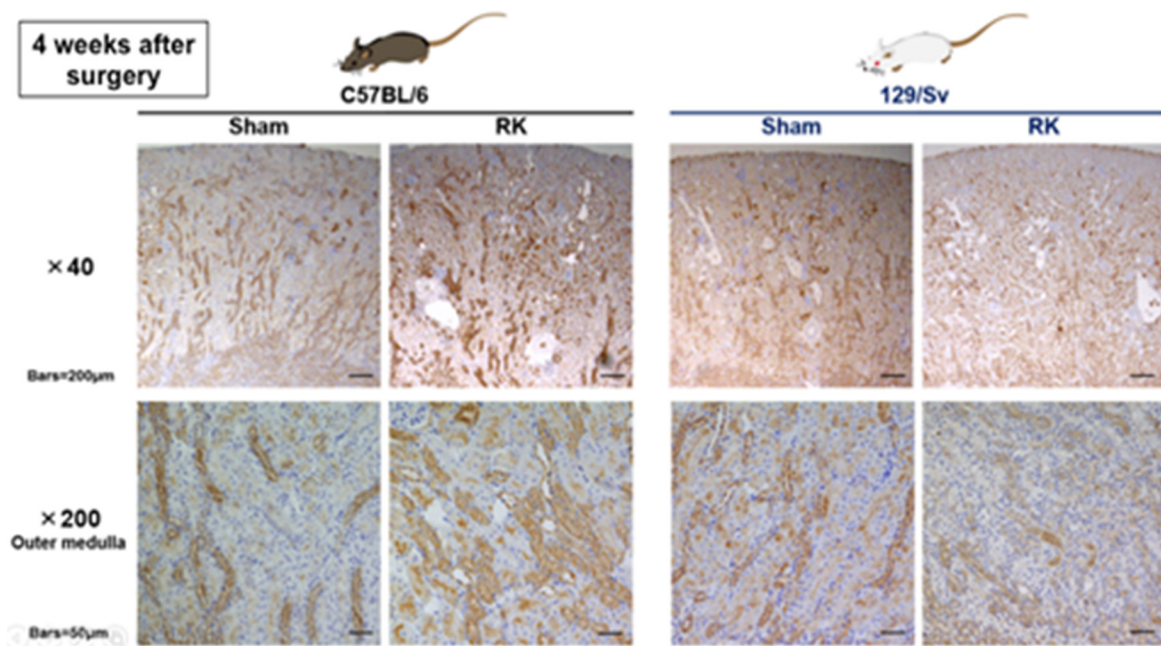


図3: マウスでの 5/6 腎摘(RK)による慢性腎臓病(CKD)病態でのマウス系統間での腎 ATRAP 免疫組織染色強度の相違

2. 2 CKD 病態での高血圧抵抗性 C57BL/6 系統における組織 ATRAP 発現低下が CKD 病態での高血圧発症に与える影響と機序検討 [C57BL/6 系統全身性 ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)を用いた検討]

発生光学的手法を用いて、相対的遺伝子組み換え法により、ATRAP 遺伝子特異的欠損マウス[ATRAP ノックアウト(KO)マウス]を作製し、5/6 腎摘(RK)にともなう血圧変動や腎機能、水電解質代謝の変化について検討した(図4)。そして 5/6 腎摘(RK)に伴う慢性腎臓病病態における腎でのナトリウム代謝系や血圧調節系の異常の状態、および内在性 ATRAP の病態生理学的意義について検討を加えた。

その結果、5/6 腎摘により、野生型 C57BL/6(WT)マウスでは血圧に明らかな変化が見られなかったが、一方、ATRAP-KO マウスでは有意な血圧上昇が認められ、CKD 合併高血圧を発症したと考えられた(図5)。次に、ATRAP-KO マウスにおいて有意な血圧上昇が認められた 5/6 腎摘(RK)術後 4 週の時点で解析したところ、クレアチ

ニン・クリアランスで評価された腎機能障害の程度は、野生型 C57BL/6(WT)マウスと ATRAP-KO マウスは同等であったが、Evans blue 法にて測定した循環血漿量測定したところ、5/6 腎摘を行った ATRAP-KO マウスにおいて有意な循環血漿量の増加を認め、CKD 合併高血圧の機序と考えられた。よって、腎機能障害だけでは循環血漿量の増加をきたさず、ATRAP が欠損することで初めて循環血漿量が増加することが示された(図6)。

5/6 腎摘(RK)における両群マウス間での循環血漿量の相違をもたらす機序について検討するために、腎における Na⁺トランスポーター発現を解析したところ、ATRAP-KO マウスでは、5/6 腎摘による腎での NHE3 (Na⁺-H⁺ exchanger), NKCC2 (Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter), リン酸化活性化型 NCC (p-Na⁺-Cl⁻ cotransporter) の発現は、野生型 WT マウスと比較して同等であった(図7)。一方、腎での ENaC (上皮型 Na⁺ transporter) については、5/6 腎摘を行った ATRAP-KO マウスにおいて有意な ENaC (αサブユニット) の発現増強が認められた(図8)。

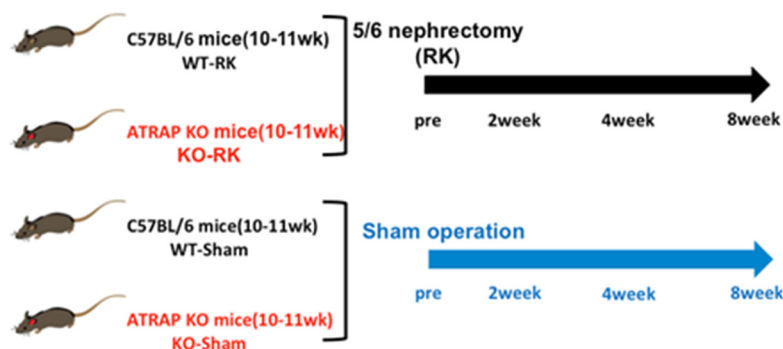


図4: C57BL/6 マウス(WT), ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)に対して 5/6 腎摘(RK)及び Sham 手術を行い検討

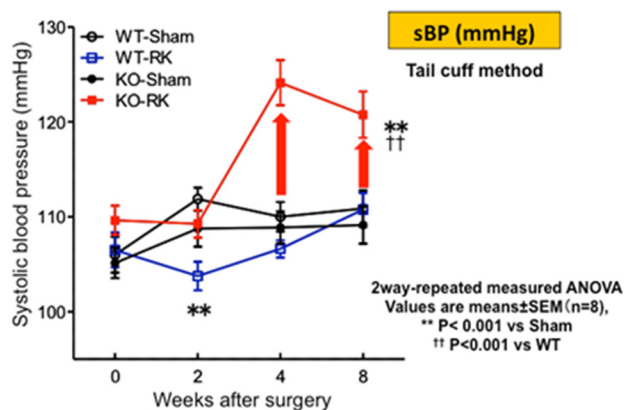


図5: WT と異なり、ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)では 5/6 腎摘(RK)により高血圧を発症

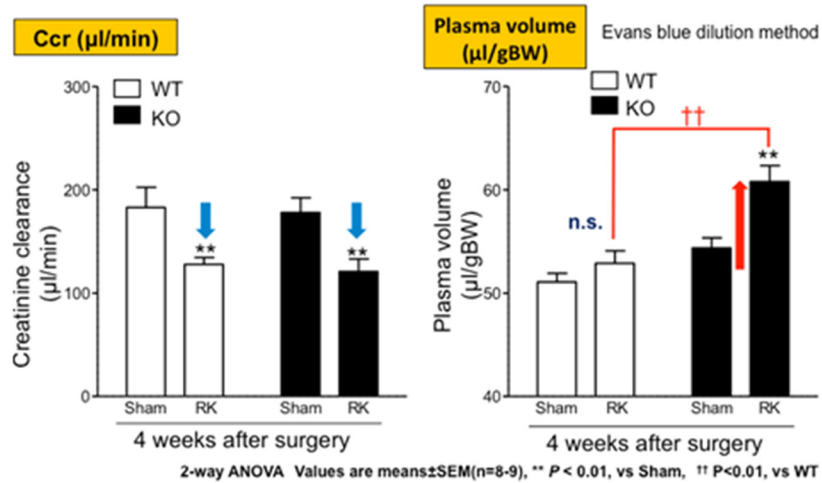


図6: WT と異なり, ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)では 5/6 腎摘(RK)により循環血漿量が増加

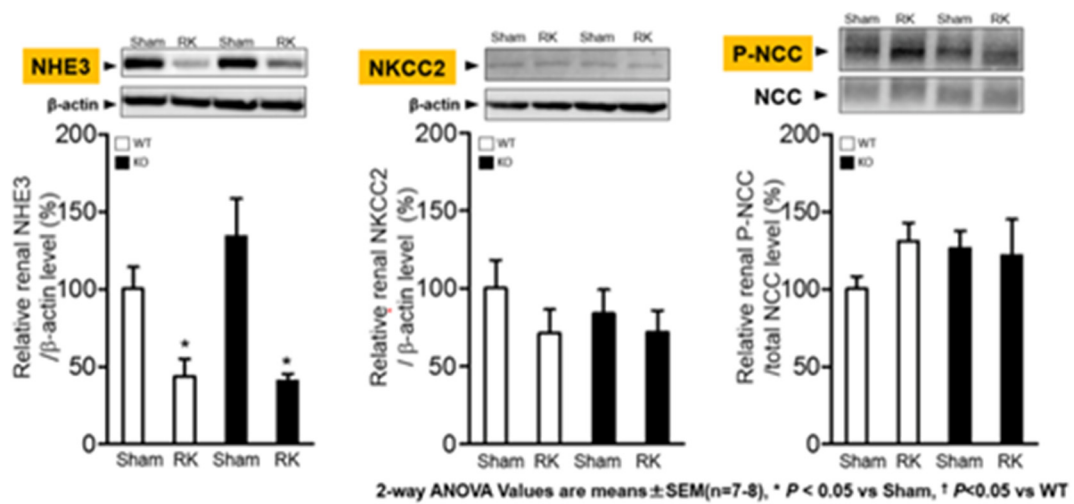


図7: WT と ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)では 5/6 腎摘(RK)による腎での NHE3, NKCC2, 活性型 NCC 発現に差なし

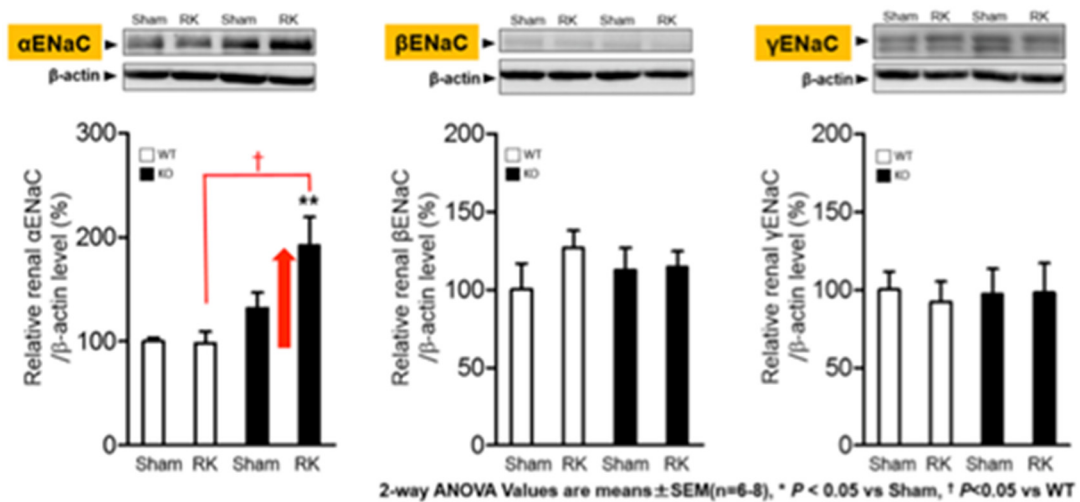


図8: WT と異なり, ATRAP ノックアウトマウス(ATRAP-KO)では 5/6 腎摘(RK)により腎での α ENaC 発現が増加

2. 3 ATRAP-KOでのCKD病態における高血圧発症における炎症系の関与についての検討

このような5/6腎摘を行ったATRAP-KOマウスでの有意なENaC(α サブユニット)の発現増強における免疫・炎症系の関与について検討したところ、野生型WTマウスと比較してATRAP-KOマウスでは、5/6腎摘による腎でのTNF- α 発現増加の増強が認められた(図9)。そこで、5/6

腎摘(RK)群のATRAP-KOマウス(KO-RK)に対して、TNF- α 阻害分子標的薬エタネルセプト(ETN)及びvehicleの生理食塩水の腹腔内投与を行い検討した(図10)。その結果、5/6腎摘(RK)術後4週の時点でTNF- α 阻害分子標的薬エタネルセプト(ETN)は、5/6腎摘によるATRAP-KOマウスでの高血圧発症を抑制し、これは腎での α ENaC発現増加の抑制をとまっていた(図11)。

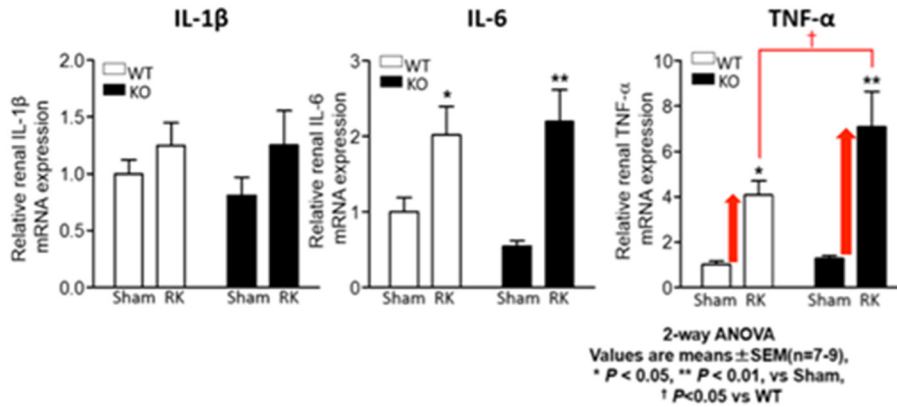


図9: WTと異なり、ATRAPノックアウトマウス(ATRAP-KO)では5/6腎摘(RK)により腎でのTNF- α 発現が増加

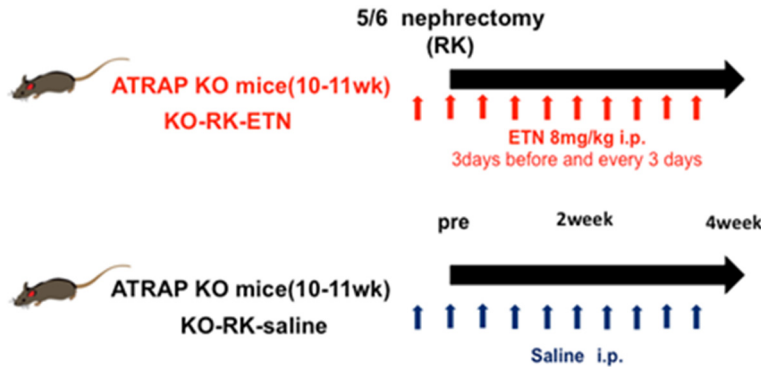


図10: 5/6腎摘(RK)群のATRAP-KOマウス(KO-RK)に対して、TNF- α 阻害薬エタネルセプト(ETN)投与を行い検討

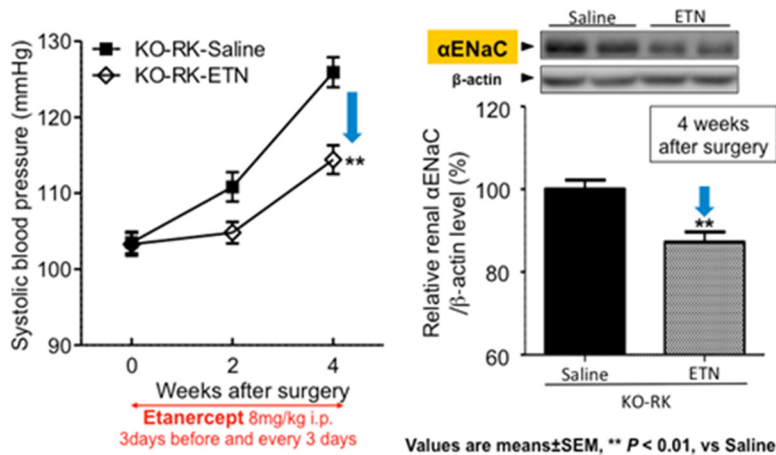


図11: TNF- α 阻害分子標的薬エタネルセプト(ETN)は、ATRAP-KOにおける5/6腎摘による高血圧と腎 α ENaC発現増加を抑制

3. 考察

本研究において通常飼育下におけるベースラインの状態において ATRAP-KO マウスの血圧には有意な変化がみられなかった。しかし、ATRAP-KO マウスでは、野生型 WT マウスと比べて、5/6 腎摘 (RK) 術後には循環血液量が増加しており、それにとまって 5/6 腎摘 (RK) による CKD 合併高血圧が認められた。ATRAP-KO マウスでの CKD 合併高血圧に関与する機序については、5/6 腎摘により腎機能低下が引き起こされた場合、野生型 C57BL/6 マウスでは、腎 ATRAP の代償的発現増加が生じるが、ATRAP-KO マウスでは、ATRAP 低下による腎での AT1 受容体活性が上昇し α ENaC の活性化による Na^+ 再吸収促進が引き起こされると考えられる。また、同時に腎での TNF- α 経路活性化を介して α ENaC の活性化による Na^+ 再吸収促進をもたらしていると考えられる。このように、CKD 病態において腎での ATRAP が低下することで、AT1 受容体-TNF- α - α ENaC を介した経路の活性化が起こり、

循環血漿量の増加による高血圧を引き起こすと考えられる (図12)。以上から、本研究成果からは、CKD 病態における、循環血漿量の増加は、腎機能 (GFR) 低下の程度に依存しているというよりも、むしろ、腎 ATRAP 発現の減少による、尿細管での Primary な Na^+ 再吸収亢進がその本質である可能性が示された。

4. 今後の課題

本研究では全身性 ATRAP-KO マウスを用いており、ネフロンセグメント特異的な ATRAP の影響については今後の検討を進める予定である。また、ENaC 以外のナトリウム輸送体との相互作用の可能性を含め、*in vivo* での ATRAP のネフロンセグメント特異的な機能的役割を解明する研究も計画している。また、種々の CKD 病態での腎障害や血圧異常 (食塩感受性高血圧) における ATRAP の病態生理学的意義についての検討や ATRAP 活性化治療の可能性の検討を行う予定である (文献 2-21)。

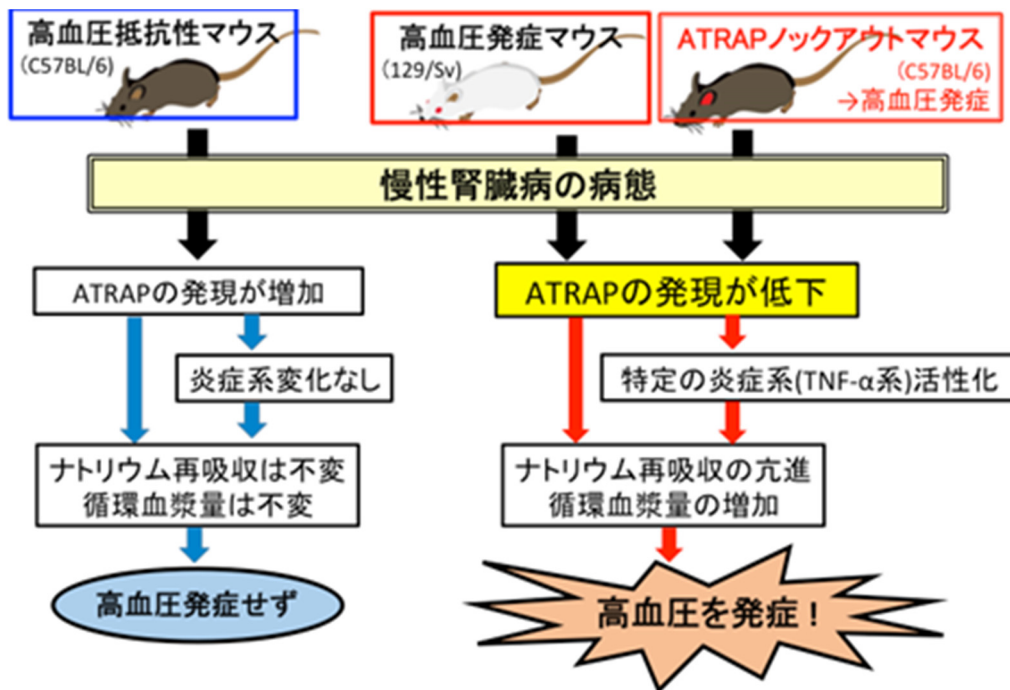


図12: ATRAP は慢性腎臓病悪化の主役である高血圧発症の鍵分子?
～ATRAP 減少による CKD 合併高血圧のメカニズム～

5. 文 献

- 1) Ma LJ, Fogo AB. Model of robust induction of glomerulosclerosis in mice: importance of genetic background. **Kidney Int**, 64: 350-355, 2003.
- 2) Daviet L, Lehtonen JY, Tamura K, Griese DP, Horiuchi M, Dzau VJ. Cloning and characterization of ATRAP, a novel protein that interacts with the angiotensin II type 1 receptor. **J Biol Chem**, 274: 17058-17062, 1999.
- 3) Lopez-Illasaca M, Liu X, Tamura K, Dzau VJ. The angiotensin II type I receptor-associated protein, ATRAP, is a transmembrane protein and a modulator of angiotensin II signaling. **Mol Biol Cell**, 14: 5038-5050, 2003.
- 4) Tanaka Y, Tamura K, Koide Y, Sakai M, Tsurumi Y, Noda Y, Umemura M, Ishigami T, Uchino K, Kimura K, Horiuchi M, Umemura S. The novel angiotensin II type 1 receptor (AT1R)-associated protein ATRAP downregulates AT1R and ameliorates cardiomyocyte hypertrophy. **FEBS Lett**, 579: 1579-1586, 2005.
- 5) Azuma K, Tamura K, Shigenaga A, Wakui H, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y, Tanaka Y, Sakai M, Matsuda M, Hashimoto T, Ishigami T, Lopez-Illasaca M, Umemura S. Novel regulatory effect of angiotensin II type 1 receptor-interacting molecule on vascular smooth muscle cells. **Hypertension**, 50:926-932, 2007.
- 6) Tamura K, Tanaka Y, Tsurumi Y, Azuma K, Shigenaga A, Wakui H, Masuda S, Matsuda M. The role of angiotensin AT1 receptor-associated protein in renin-angiotensin system regulation and function. **Curr Hypertens Rep**, 9:121-127, 2007.
- 7) Shigenaga A, Tamura K, Wakui H, Masuda S, Azuma K, Tsurumi-Ikeya Y, Ozawa M, Mogi M, Matsuda M, Uchino K, Kimura K, Horiuchi M, Umemura S. Effect of olmesartan on tissue expression balance between angiotensin II receptor and its inhibitory binding molecule. **Hypertension**, 52: 672-678, 2008.
- 8) Wakui H, Tamura K, Tanaka Y, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Masuda S, Shigenaga A, Maeda A, Mogi M, Ichihara N, Kobayashi Y, Hirawa N, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Horiuchi M, Minamisawa S, Umemura S. Cardiac-specific activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein completely suppresses cardiac hypertrophy in chronic angiotensin II-infused mice. **Hypertension**, 55: 1157-1164, 2010.
- 9) Tsurumi Y, Tamura K, Tanaka Y, Koide Y, Sakai M, Yabana M, Noda Y, Hashimoto T, Kihara M, Hirawa N, Toya Y, Kiuchi Y, Iwai M, Horiuchi M, Umemura S. Interacting molecule of AT1 receptor, ATRAP, is colocalized with AT1 receptor in the mouse renal tubules. **Kidney Int**, 69: 488-494, 2006.
- 10) Masuda S, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Hirose T, Toyoda M, Azuma K, Ohsawa M, Kanaoka T, Yanagi M, Yoshida SI, Mitsuhashi H, Matsuda M, Ishigami T, Toya Y, Suzuki D, Nagashima Y, Umemura S. Expression of Angiotensin II Type 1 Receptor Interacting Molecule in Normal Human Kidney and IgA Nephropathy. **Am J Physiol Renal Physiol**, 299: 720-731, 2010.
- 11) Wakui H, Tamura K, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Shigenaga AI, Masuda S, Azuma K, Maeda A, Hirose T, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Minamisawa S, Umemura S. Intrarenal suppression of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in angiotensin II-infused mice. **Am J Physiol Renal Physiol**, 299: F991-F1003, 2010.
- 12) Dejima T, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Haku S, Kengo A, Masuda S, Shigenaga A, Azuma K, Matsuda M, Yabana M, Hirose T, Uchino K, Kimura K, Nagashima Y, Umemura S. Prepubertal angiotensin blockade exerts long-term therapeutic effect through sustained ATRAP activation in salt-sensitive hypertensive rats. **J Hypertens**, 29: 1919-1929, 2011.
- 13) Maeda A, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Matsuda M, Yamashita A, Miyazaki N, Yatsu K, Hirawa N, Toya Y, Umemura S. Angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap inhibits metabolic dysfunction with visceral obesity. **J Am Heart Assoc**, 2: e000312, 2013.
- 14) Wakui H, Tamura K, Masuda S, Tsurumi-Ikeya Y,

- Fujita M, Maeda A, Ohsawa M, Azushima K, Uneda K, Matsuda M, Kitamura K, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nagahama K, Yamashita A, Umemura S: Enhanced angiotensin receptor-associated protein in renal tubule suppresses angiotensin-dependent hypertension. **Hypertension**, 61: 1203-1210, 2013.
- 15) Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Haku S, Uneda K, Masuda S, Azuma K, Shigenaga A, Koide Y, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Toya Y, Tokita Y, Yamashita A, Umemura S. The physiology and pathophysiology of a novel angiotensin receptor-binding protein ATRAP/*Agtrap*. **Curr Pharm Des**, 19: 3043-3048, 2013.
- 16) Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, Umemura S. Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. **Kidney Int**, 86: 570-581, 2014.
- 17) Wakui H, Uneda K, Tamura K, Ohsawa M, Azushima K, Kobayashi R, Ohki K, Dejima T, Kanaoka T, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Haruhara K, Nishiyama A, Yabana M, Fujikawa T, Yamashita A, Umemura S. Renal tubule angiotensin II type 1 receptor-associated protein promotes natriuresis and inhibits salt-sensitive blood pressure elevation. **J Am Heart Assoc**, 4: e001594, 2015.
- 18) Ishii T, Taguri M, Tamura K, Oyama K. Evaluation of the effectiveness of xanthine oxidoreductase inhibitors on haemodialysis patients using a marginal structural model. **Sci Rep**, 7: 14004, 2017.
- 19) Uneda K, Wakui H, Maeda A, Azushima K, Kobayashi R, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Atobe Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein regulates kidney aging and lifespan independent of angiotensin. **J Am Heart Assoc**, 6: e006120, 2017.
- 20) Wakui H, Sumida K, Fujita M, Ohtomo Y, Ohsawa M, Kobayashi R, Uneda K, Azushima K, Haruhara K, Yatsu K, Hirawa N, Minegishi S, Ishigami T, Umemura S, Tamura K. Enhancement of intrarenal plasma membrane calcium pump isoform 1 expression in chronic angiotensin II-infused mice. **Physiol Rep**, 5: e13316, 2017.
- 21) Kobayashi R, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Toya Y, Nishiyama A, Yamashita A, Tanabe K, Maeshima Y, Umemura S, Tamura K. An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model. **Kidney Int**, 91: 1115-1125, 2017.

New Therapeutic Strategy of Salt-Sensitive Hypertension in Chronic Kidney Disease by Functionally Selective Modulation of Inflammatory Signaling Via Receptor Binding Molecule

Kouichi TAMURA¹, Hiromichi WAKUI², Akio YAMASHITA³, Kengo AZUSHIMA⁴,
Kazushi UNEDA², Ryu KOBAYASHI²

¹Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

²Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

³Department of Molecular Biology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

⁴Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Summary

Angiotensin II type 1 receptor-associated protein (ATRAP) promotes AT1R internalization along with suppression of hyperactivation of tissue AT1R signaling. Here, we provide evidence that renal ATRAP plays a critical role in suppressing hypertension in a mouse remnant kidney model of chronic kidney disease. The effect of 5/6 nephrectomy on endogenous ATRAP expression was examined in the kidney of C57BL/6 and 129/Sv mice. While 129/Sv mice with a remnant kidney showed decreased renal ATRAP expression and developed hypertension, C57BL/6 mice exhibited increased renal ATRAP expression and resistance to progressive hypertension. Consequently, we hypothesized that downregulation of renal ATRAP expression is involved in pathogenesis of hypertension in the remnant kidney model of chronic kidney disease. Interestingly, 5/6 nephrectomy in ATRAP-knockout mice on the hypertension-resistant C57BL/6 background caused hypertension with increased plasma volume. Moreover, in knockout compared to wild-type C57BL/6 mice after 5/6 nephrectomy, renal expression of the epithelial sodium channel α -subunit and tumor necrosis factor- α was significantly enhanced, concomitant with increased plasma membrane angiotensin II type 1 receptor in the kidneys. Thus, renal ATRAP down-regulation is involved in the onset and progression of blood pressure elevation caused by renal mass reduction, and implicates ATRAP as a therapeutic target for hypertension in chronic kidney disease.