

肝星細胞におけるナトリウムチャネルの機能発現と肝線維化機構の解明

近藤 るびい

名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野

概要

肝線維化は慢性肝疾患の進行に伴って出現する代表的な病態であり、その程度は患者の予後を規定する。肝星細胞は、肝障害によって活性化され、細胞外基質の主な供給源となることから、肝線維化において中心的な役割を果たす。近年、食塩の過剰摂取が非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) や線維化のリスク因子として注目されており、ナトリウム感知機構の関与が示唆されているが、その分子実体や機能的役割は明らかでない。

本研究では、ナトリウム感知チャネル SCN7A (NaX チャネル) に着目し、肝星細胞において同チャネルがナトリウムセンサーとして機能し、肝線維化に関与するかを検討した。SCN7A は電位に依存せず、細胞外ナトリウム濃度に応じて開口する特性を持つチャネルであり、中枢神経系ではその機能が知られているが、肝臓における役割は未解明である。

ヒト肝星細胞株 LX-2 およびマウス初代肝星細胞を用いた *in vitro* 実験では、TGF- β 1 刺激または培養による自然活性化に伴い、SCN7A の発現が有意に上昇した。さらに、LX-2 細胞に SCN7A 特異的 siRNA を導入すると、TGF- β 1 誘導性の線維化関連遺伝子 (COL1A1, α -SMA, TGF- β 1) の mRNA 発現が抑制され、COL1A1 のタンパク質量も低下した。

加えて、コリン欠乏メチオニン減量高脂肪食 (CDAHFD) を 9 週間給餌した非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデルマウスにおいて、肝線維化の進展とともに SCN7A の発現上昇が認められた。一方、4%食塩水を 8 週間自由摂取させたモデルでは、線維化および SCN7A の誘導はいずれも観察されなかった。

以上の結果より、SCN7A は肝星細胞の活性化および肝線維化進展に関与することが示唆された。本研究は、SCN7A の新たな機能的意義を明らかにし、肝線維化に対する治療標的としての可能性を提示するものである。

1. 研究目的

肝線維化とは、細胞外基質の過剰な産生と蓄積による癒痕化を特徴とする病態である。肝線維化の進展度が慢性肝疾患患者の生命予後を最も強く規定する¹⁾ことから肝線維化に対する治療薬が求められている。

肝星細胞は肝障害により活性化され細胞外基質の主要な産生源となるため、肝線維化の責任細胞とされ、肝線維化の治療標的として近年注目されている。

食塩の過剰摂取は高血圧症や心血管疾患、腎疾患などのリスク因子であるだけでなく、近年肝線維化との関連が示唆されてきた。メタアナリシスによると、BMI が高い患者において、ナトリウムの大量摂取は非アルコール性肝疾患 (NAFLD) のリスク増加と関連していることが明ら

かになった²⁾。また動物実験による検討では、高脂肪食に加えて、高食塩負荷を行うと、高脂肪食のみ与えたマウスよりも肝臓の炎症と線維化が増悪するという報告がある。肝臓において肝星細胞が活性化され、肝線維化が起こることも報告されている³⁾。

これらの知見から、肝星細胞が細胞外ナトリウム濃度を感知する機構を備えており、食塩の過剰摂取に反応して活性化している可能性が考えられる。しかし、肝星細胞におけるナトリウムの感知機構やその分子実体は明らかでない。

本研究では、肝星細胞における細胞外ナトリウム濃度感知分子の候補として SCN7A (NaX チャネル) に着目した。NaX チャネルは脳内ナトリウム濃度のセンサー分子とし

て同定された、電位依存性ナトリウムチャンネル(NaV)のファミリーに属する特殊なナトリウムチャンネルである。NaX チャンネルと他の NaV チャンネルとの相同性は約 50%程度と低い。NaX チャンネルは電位依存性がなく、細胞外ナトリウム濃度依存的に開口するという特徴を持つ⁴⁾。生体内で NaX チャンネルは中枢において機能発現し、ナトリウムセンサーとして飲水行動を制御することが知られている⁵⁾。

しかし、末梢組織における NaX チャンネルの機能についての知見は乏しい。線維化を伴う慢性炎症性疾患(腎線維症^{6,7)}、皮膚炎^{8,9)}、肺線維症¹⁰⁾、肝硬変などの病態モデル動物及び患者組織において SCN7A (NaX) の遺伝子発現上昇が複数報告されているにも関わらず、線維化への寄与は不明である。

そこで、本申請課題では、肝星細胞における SCN7A の発現機能変化を解析し、その下流シグナルを探索することにより、「SCN7A が細胞外ナトリウム濃度のセンサーとして働き、食塩の過剰摂取による肝星細胞活性化と肝線維化に寄与する」という仮説を検証し、その詳細な機構を明らかとすることを旨とする。

2. 研究方法

2.1 マウス肝星細胞単離と細胞培養

肝星細胞の単離には C57BL/6N マウス(雄性, 12 週齢, 日本エスエルシー)を用いた。マウスをイソフルランにより安楽死させた後、門脈より *in situ* で温浴した EGTA 溶液を 3 分間、プロナーゼ XIV (Sigma-Aldrich, 0.02%) を 2 分間、コラゲナーゼ I (Wako, 0.05%) 溶液および DNase I (0.002%) を含む Geys' Balanced Salt Solution (GBSS) を約 5 分間 5 mL/min で灌流し、肝臓組織を酵素的に消化した。その後、肝臓を摘出し、細かく解離した組織をさらに同様の酵素混合液で処理し、組織の完全消化を促した。消化後の懸濁液をナイロンメッシュで濾過したのち、OptiPrep™ (Axis-Shield) を用いた密度勾配遠心により肝星細胞を高純度に分離した。得られた肝星細胞は、35 mm dish に 10%ウシ胎児血清 (FBS) を含む DMEM 培地で播種し、37°C, 5%CO₂環境下で培養した。単離後 2 日目を静止型、10 日目を活性化型と定義し、以降の実験に用いた。

ヒト肝星細胞である LX-2 (SCC064) は Merck より購入した。LX-2 細胞は 10%FBS を含む DMEM 培地で 37°C, 5%CO₂環境下で培養した。10%FBS 含有 DMEM 培地に

10 ng/mL の TGF-β1 (Bio Legend) を添加し 24 時間培養することで活性化型の表現型を誘導した。

2.2 siRNA トランスフェクション

LX-2 細胞に対する siRNA トランスフェクションは、35 mm dish で細胞が約 80%コンフルエントに達した時点で行った。SCN7A 特異的 siRNA (最終濃度: 20 nM), またはネガティブコントロール siRNA を、Lipofectamine™ RNAiMAX (Thermo Fisher Scientific) を用いて Opti-MEM 中で混合し、室温で 5 分間インキュベートした後に細胞へ添加した。siRNA トランスフェクション 48 時間後に実験を行った。

2.3 リアルタイム PCR による mRNA 発現定量解析

トータル RNA の抽出には RNAiso Plus (Takara Bio) を用い、メーカーのプロトコールに従って抽出後、NanoDrop™ により RNA 濃度と純度を測定した。トータル RNA からの cDNA 合成は、ReverTra Ace® (Toyobo) を用いた。合成した cDNA を鋳型とし、リアルタイム PCR には TB Green® Premix Ex Taq™ II (Takara Bio) を使用した。反応は LightCycler® 96 System (Roche) を用いて実施し、各遺伝子の相対発現量は $\Delta\Delta Ct$ 法により算出し、ハウスキーピング遺伝子 (ACTB) で標準化した。

2.4 タンパクの定量解析

LX-2 細胞より得られた全細胞溶解液は 1 × SDS sample buffer を用いて抽出した。タンパク質濃度の測定には、Qubit™ 4 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific) と Broad-Range (BR) Protein Assay Kit を用いた。各サンプルあたり 10 μg のタンパク質を SDS-PAGE により分離し、ニトロセルロース膜へ Trans-Blot Turbo 転写システム (Bio-Rad) を用いて転写した。一次抗体による反応は 4°C にて一晩行い、その後 HRP 標識二次抗体と室温で 1 時間インキュベートした。検出には ECL Prime (Cytiva) を用い、ChemiDoc Imaging System (AI600, Cytiva) により画像を取得した。得られたバンドの定量解析は ImageJ (ver. 1.53) を使用して行った。

2.5 病態モデルマウスの作製

2.5.1 NASH 病態モデルマウスの作製

NASH モデルの作製には、8 週齢の雄性 C57BL/6N マウスを用いた。マウスにはリサーチダイエツト社製のコリン欠乏メチオニン減量高脂肪食 (CDAHFD, A06071302) を自由摂取させ、9 週間にわたり給餌した。給餌期間中は通

常の飲水を自由摂取させ、体重や全身状態を週1回モニタリングした。投与終了後、イソフルランによりマウスを安楽死させて肝臓を摘出し、組織学的および分子生物学的解析を行った。

2.5.2 高食塩負荷マウスの作製

高食塩負荷マウスモデルは、8週齢の雄性 C57BL/6N マウスを用いた。マウスには4%NaClを含有する食塩水を自由摂取させ、8週間にわたって継続的に給水した。給水期間終了後、イソフルランによりマウスを安楽死させ、肝臓組織を回収して線維化の評価を行った。

2.6 統計学的解析

統計解析は GraphPad Prism (ver. 10.4.2) を用いて実施した。2群間の比較には Student の t 検定を、3群以上の比較には一元配置分散分析 (ANOVA) を行い、事後検定として Tukey 法による多重比較を適用した。実験結果は平均値±標準偏差 (SD) で示し、危険率 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

3. 研究結果

3.1 活性化型肝星細胞における SCN7A (NaX) の発現上昇

TGF- β 1 刺激により活性化した LX-2 細胞では、SCN7A の mRNA 発現が非刺激群と比較して有意に上昇した ($n = 4$, $p < 0.01$, Fig. 1)。このとき、活性化の指標として知られる COL1A1 および α -SMA の mRNA 発現上昇も併せて確認された (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.0001$)。また、マウス肝臓から単離・培養した初代肝星細胞においても、培養日数の経過とともに Scn7a 発現の増加が確認された。

これらの結果から、SCN7A は肝星細胞の活性化状態に応じて発現が誘導される可能性が示唆された。

3.2 SCN7A の肝星細胞活性化への寄与

LX-2 細胞において、SCN7A に対する siRNA を導入した後、TGF- β 1 で刺激すると、ネガティブコントロール群と比較して線維化関連遺伝子である COL1A1, α -SMA, TGF- β 1 の mRNA 発現が有意に抑制された ($n = 6$, $p < 0.05$, Fig. 2A)。特に、 α -SMA の発現低下が顕著であった。さらに、タンパク質レベルでの検討においても、SCN7A ノックダウンにより TGF- β 1 刺激による COL1A1 の発現上昇が大幅に抑制された ($n = 4$, $p < 0.01$, Fig. 2B)。一方で、 α -SMA のタンパク質は mRNA と異なる挙動を示し、顕著な抑制は確認されなかった。

3.3 NASH モデルマウスにおける SCN7A 発現の上昇

四塩化炭素 (CCl₄) 腹腔内投与モデルおよび胆管結紮 (BDL) モデルにおいて、肝臓における Scn7a の発現上昇が報告されている。そこで本研究では、異なる肝線維化誘導機構を有する NASH モデルとして、コリン欠乏メチオニン減量高脂肪食 (CDAHFD) を給餌し、肝線維化の病因にかかわらず SCN7A の発現上昇が共通して起こるかどうかを検証するための *in vivo* 実験を実施した。

in vivo での SCN7A 発現変化を評価するため、CDAHFD を 9 週間給餌して作製した NASH モデルマウスにおいて、肝臓の線維化と SCN7A の発現を解析した。HE 染色では肝細胞の ballooning を含む脂肪性肝炎の所見が確認され、シリウスレッド染色では著明な線維化の進展が認められた (Fig. 3A, B)。さらに、リアルタイム PCR 解析により、COL1A1, TGF- β 1, α -SMA の mRNA 発現も対照群に比べて有意に増加しており、CDAHFD によって線維化病態が確実に誘導されたことが示された ($n = 4$, $p < 0.01$, Fig. 3C)。これと並行して、SCN7A の mRNA 発現も有意に上昇していた ($n = 4$, $p < 0.01$, Fig. 3C)。これにより、肝線維化が進行する *in vivo* 環境においても SCN7A が誘導されることが確認され、SCN7A が肝星細胞の活性化および肝線維化に関与する可能性が示唆された。

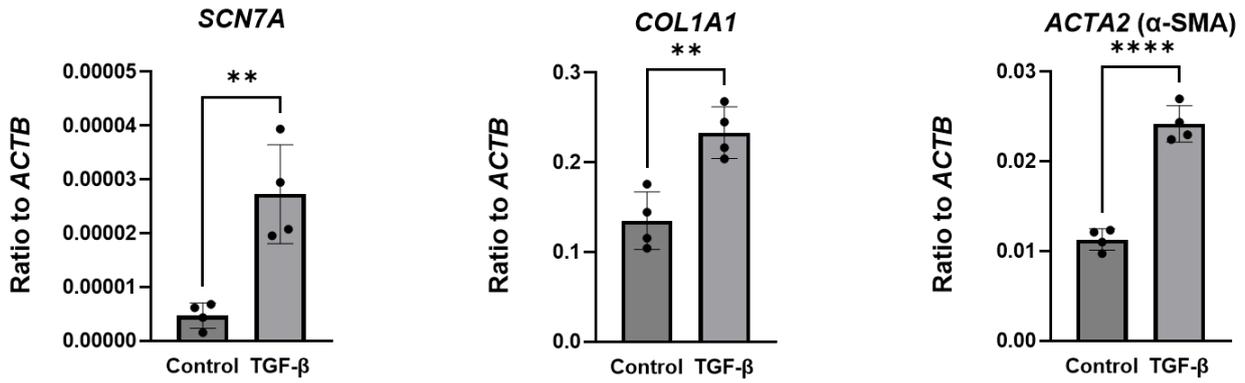


Fig.1 Upregulation of SCN7A expression during activation of hepatic stellate cells. LX-2 cells stimulated with TGF-β1 showed significantly increased SCN7A mRNA expression, along with elevated expression of fibrosis-related genes COL1A1 and α-SMA.

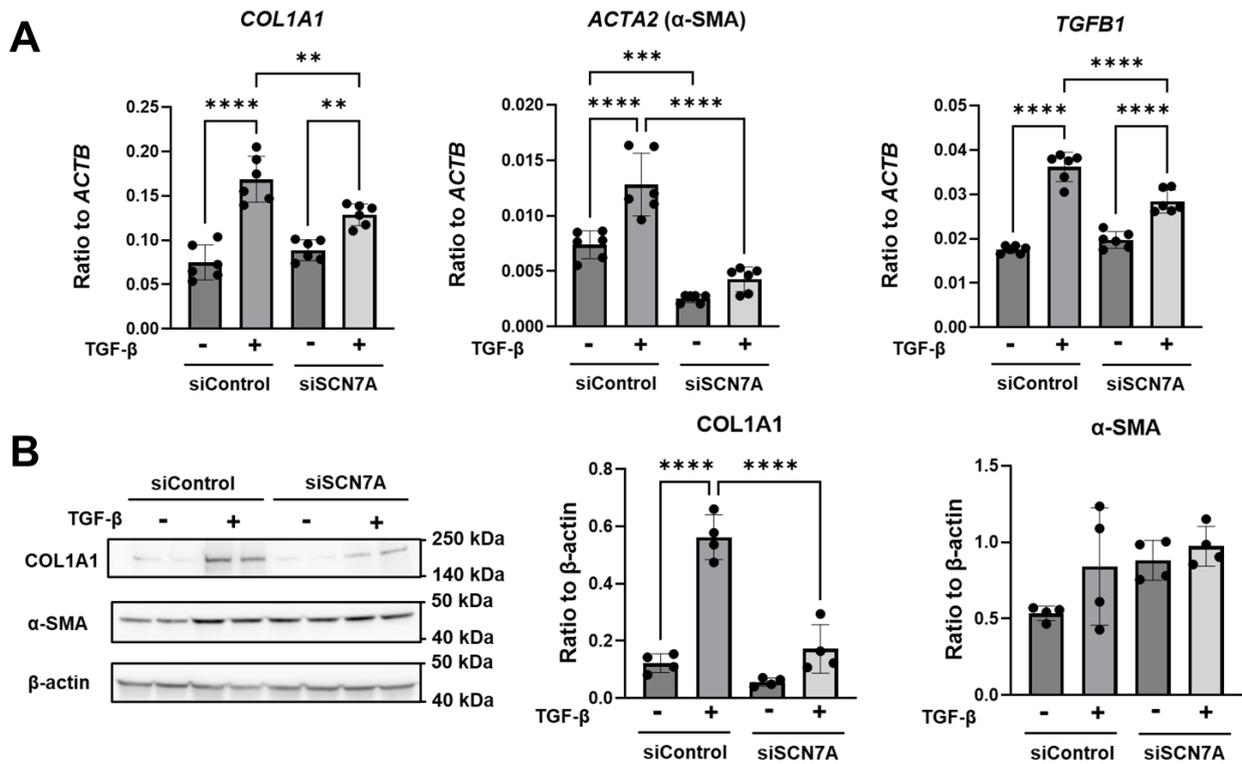


Fig.2 SCN7A knockdown suppresses TGF-β1-induced fibrogenic gene expression in LX-2 cells. (A) siRNA-mediated knockdown of SCN7A significantly reduced the mRNA expression of COL1A1, α-SMA, and TGF-β1 after TGF-β1 stimulation. (B) Western blot analysis confirmed the decreased protein level of COL1A1, while α-SMA protein expression was not significantly altered.

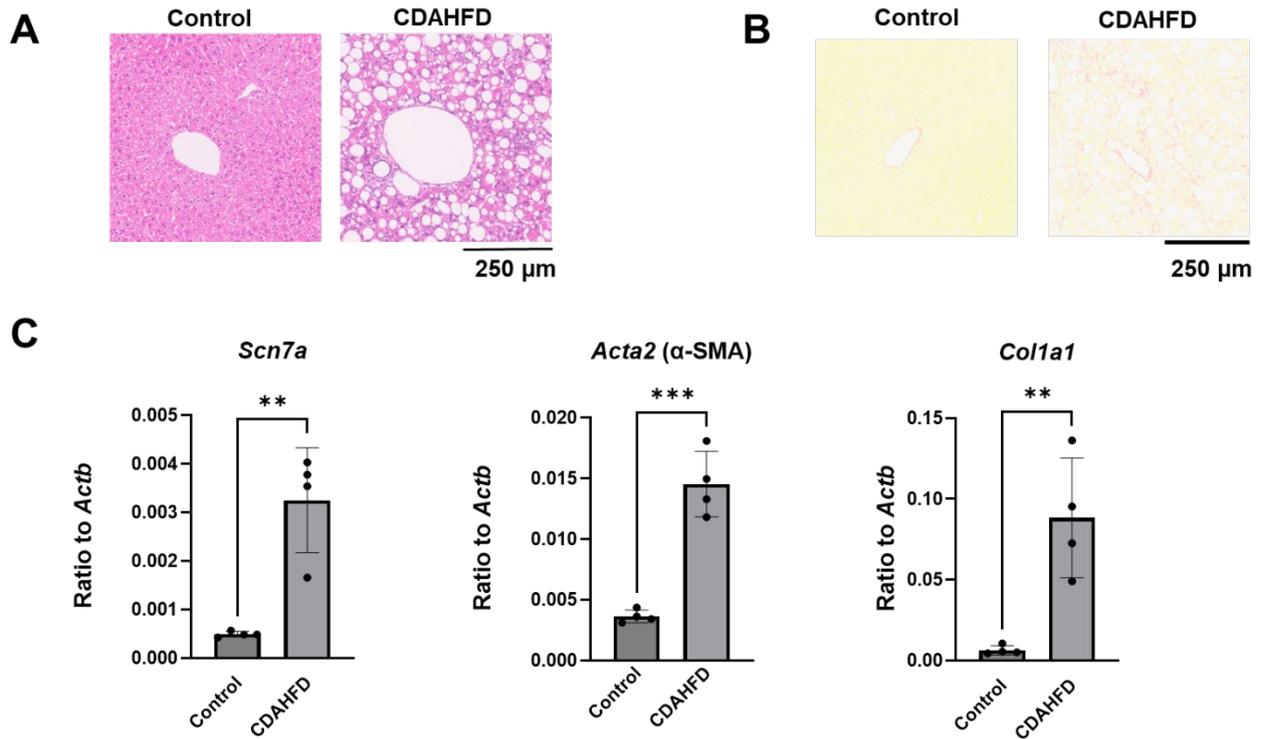


Fig.3 SCN7A expression is upregulated in a murine NASH model.

(A) H&E staining and (B) Sirius red staining of liver sections from CDAHFD-fed mice revealed marked fibrosis and steatohepatitis features.

(C) Real-time PCR analysis showed increased expression of fibrosis markers (COL1A1, α-SMA, TGF-β1) and SCN7A in liver tissue of CDAHFD-fed mice compared to controls.

4. 考察

本研究では, *in vitro* および *in vivo* の手法を用いて, 肝星細胞におけるナトリウムチャンネル SCN7A (NaX) の発現変化と肝線維化との関連を検討した。

まず, LX-2 細胞および初代培養マウス肝星細胞を用いた検討から, SCN7A の発現は TGF-β1 刺激あるいは培養に伴う自然活性化により有意に上昇することが明らかとなった。特に LX-2 細胞では, SCN7A の siRNA ノックダウンにより, TGF-β1 誘導性の COL1A1, α-SMA, TGF-β1 の mRNA 発現が抑制された。これにより, SCN7A は活性化肝星細胞における線維化表現型の維持に関与している可能性が示唆された。加えて, SCN7A のノックダウンにより, 細胞は紡錘形に近い形態へと変化した。これは細胞骨格の再編成や収縮性の変化を反映しており, SCN7A の発現が形態維持にも寄与していると考えられる。タンパク質レベルでの解析においても, COL1A1 は SCN7A ノックダウンにより発現が抑

制された一方で, α-SMA は mRNA とは異なる挙動を示し, 発現制御の機構に多様性があることが示された。

動物モデルでは, CDAHFD 給餌により NASH 様病態が誘導され, HE 染色およびシリウスレッド染色により肝細胞のブルーニングやコラーゲン線維の沈着など病理組織学的変化が確認された。リアルタイム PCR 解析では, COL1A1, α-SMA, TGF-β1 の発現上昇とともに, SCN7A の発現も顕著に上昇していた。これらの結果は, NASH に伴う肝線維化過程において SCN7A が誘導され, 病態進展に関与している可能性を支持するものである。一方で, 高食塩水単独を 8 週間投与したモデルでは線維化は認められず, SCN7A の発現誘導も確認されなかった。この結果は, 高脂肪食との併用でなければ肝線維化が誘導されないという先行研究の報告¹¹⁾と一致しており, NaCl 単独では線維化促進因子とはなり得ないことが示唆された。

SCN7A は電位依存性ナトリウムチャンネルとは異なり, 膜電位に依存せず細胞外のナトリウム濃度を感知する特性

を持つとされている⁴⁾。これまでに中枢神経系⁵⁾、腎臓¹²⁾などにおいてナトリウム感知機構への関与が報告されているが、本研究は肝星細胞における SCN7A の発現が線維化と関連して誘導されることを初めて示すものであり、肝組織における新たな機能的意義が示唆された。

さらに、SCN7A の発現上昇は四塩化炭素 (CCl₄) 腹腔内投与モデル¹³⁾および胆管結紮 (BDL) モデル¹⁴⁾といった他の肝線維化モデルにおいても報告されており、本研究における CDAHFD 給餌による NASH モデルでも同様の傾向が確認された。異なる病因による複数の線維化モデルで SCN7A の発現上昇が認められたことは、SCN7A が病因に依存せず誘導され、肝線維化の進展に共通して関与することを示唆する重要な知見である。

また、SCN7A と Na⁺/Ca²⁺交換体 (NCX) との機能連関も考えられる。SCN7A を介した細胞内ナトリウム濃度の上昇が NCX の逆転作動を誘導し、細胞内 Ca²⁺濃度を増加させる可能性がある。さらに、肝星細胞が活性化されると NCX の発現が上昇することも報告されており¹⁵⁾、NCX の機能が SCN7A を介して強化されることで、細胞内カルシウムシグナルの増強と線維化促進に関与する可能性がある。細胞内カルシウム濃度の上昇は肝星細胞の活性化や増殖に必要なプロセスである。

加えて、エンドセリン-1 (ET-1) は肝線維化過程で血中濃度が上昇することが知られており¹⁶⁾、特に肝星細胞においては線維化促進因子として作用する。エンドセリン-3 (ET-3) は ETB 受容体を介して SCN7A のナトリウム感受性を変化させることが報告されている¹⁷⁾。肝星細胞には ETB 受容体が存在し、ET-1 は ETB 受容体を活性化することからこの機構により、生理条件下の細胞外ナトリウム濃度においても SCN7A が活性化されることが考えられる。したがって、ET-1 による SCN7A 感受性の調節が、肝星細胞のナトリウム感知応答を変化させ、線維化病態に寄与する可能性がある。

さらに、代謝環境との関連にも着目すべきである。活性化肝星細胞では解糖系が亢進し乳酸の蓄積が報告されており¹⁸⁾、乳酸はヒストンラクトン化を通じて線維化を増強する¹⁹⁾。SCN7A の活性化により細胞内ナトリウム濃度が上昇すれば、細胞内 pH や代謝系にも影響を与え、グリア細胞での報告¹⁷⁾と同様に乳酸の産生・排出やその下流

シグナルに変化をもたらす可能性がある。SCN7A と細胞代謝の関係性についても今後の検討が求められる。

SCN7A を標的とした治療介入に関しては、現時点で阻害薬の開発報告はないが、新たな抗線維化治療の標的候補として注目に値する。特に病初期段階での SCN7A 発現制御が線維化進展を抑制しうる可能性があり、今後の創薬やバイオマーカー開発に繋がることが期待される。

5. 今後の課題

今後の課題としては、肝星細胞特異的 SCN7A 欠損マウス (SCN7A^{fl/fl} × GFAP-Cre など) を用いた *in vivo* 解析により、SCN7A の喪失が肝線維化の進展に与える影響を検証する必要がある。また、現在市販されている SCN7A 抗体の多くは特異性に課題があり、正確な局在や発現変動を免疫染色や免疫組織化学で評価することが困難である。このため、特異性の高い抗体の開発や、代替的な検出手法の導入も今後の重要な課題と考えられる。また、TGF-β1 経路を中心とした線維化関連シグナルへの影響を網羅的に解析し、SCN7A の発現制御メカニズムや病態進展への寄与を明らかにすることが求められる。また、他のイオンチャネルや代謝経路とのクロストークも含めた網羅的解析を行うことで、SCN7A の機能的ネットワークを明らかにすることが、肝線維化の新たな理解に繋がると考えられる。

6. 文献

1. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2010; 52(2): 579–584.
2. Ma J, Fox CS, Jacques PF, et al. Sodium in relation with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatology*. 2015; 61(3): 1056–1064.
3. Ma H, Zhang J, Zhang W, et al. High-salt diet promotes non-alcoholic steatohepatitis by activating the NLRP3 inflammasome and disrupting gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*. 2021; 8: 744126.
4. Hiyama TY, Noda M. The Na-x channel: what it is and what it does. *Neuroscience Research*. 2016; 109: 1–7.

5. Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, et al. Nav2/NaG channel is involved in control of salt-intake behavior in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2007; 10(7): 805–807.
6. Wang Y, Zhang J, Li H, et al. RNA sequencing identifies novel translational biomarkers of kidney fibrosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019; 316(6): F1105–F1112.
7. Liu N, Zhuang S. Multi-omics analysis of fibrotic kidneys in two mouse models. *Frontiers in Physiology*. 2020; 11: 569.
8. Nomura K, Hiyama TY, Noda M. Sodium channel Nax is a regulator in epithelial sodium homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008; 295(2): F398–F404.
9. Wang Y, Li H, Wang Y, et al. Knockdown of sodium channel Nax reduces dermatitis symptoms in rabbit skin. *Journal of Dermatological Science*. 2017; 85(3): 201–208.
10. Selman M, Pardo A, Barrera L, et al. Comprehensive gene expression profiling identifies distinct and overlapping transcriptional profiles in non-specific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 173(2): 188–198.
11. Ma H, Zhang J, Zhang W, et al. Transcriptome sequencing reveals high-salt diet-induced abnormal liver metabolic pathways in mice. *BMC Gastroenterology*. 2021; 21(1): 138.
12. Hiyama TY, Noda M. The Triad Na⁺ Activated Na⁺ Channel (Nax)—Salt Inducible Kinase (SIK) and (Na⁺ + K⁺)-ATPase: Targeting the Villains to Treat Salt Resistant and Sensitive Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2016; 18(10): 79.
13. Schuster N, Krieglstein K. Microarray analysis of endothelial differentially expressed genes in liver of cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 2005; 129(5): 1686–1695.
14. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Identification of global mRNA expression profiles and comprehensive bioinformatic analyses of abnormally expressed genes in cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(2): 567–582.
15. Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T. Expression of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger emerges in hepatic stellate cells after activation in association with liver fibrosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2012; 302(11): G1291–G1300.
16. Bieche I, Asselah T, Laurendeau I, et al. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis. *Hepatology*. 2003; 37(4): 718–726.
17. Guix FX, Uribealago I, Coma M, et al. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Nax, the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017; 74(2): 249–260.
18. Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. H3K18 lactylation accelerates liver fibrosis progression through facilitating SOX9 transcription. *Cell Reports*. 2021; 36(6): 109477.
19. Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Hepatology*. 2022; 75(5): 1203–1219.

Role of Sodium Channels in Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis

Rubii Kondo

Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Nagoya City University

Summary

Liver fibrosis is a pathological condition characterized by excessive deposition of extracellular matrix (ECM). Its progression is a major determinant of prognosis in patients with chronic liver disease. Hepatic stellate cells (HSCs), when activated by liver injury, differentiate into myofibroblast-like cells and are widely recognized as the primary source of ECM.

While excessive dietary salt intake has recently been associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis, the molecular mechanisms by which sodium affects HSC activation remain unclear.

This study aimed to investigate the role of SCN7A, also known as the NaX channel, a non-voltage-dependent sodium channel that senses extracellular sodium, in HSC activation and the progression of liver fibrosis. Although SCN7A has been characterized as a sodium sensor in the central nervous system, its function in peripheral tissues such as the liver remains unelucidated.

In vitro analyses using the human hepatic stellate cell line LX-2 and primary mouse HSCs revealed that SCN7A expression was significantly upregulated following TGF- β 1 stimulation or long-term culture. Knockdown of SCN7A by siRNA in LX-2 cells suppressed the TGF- β 1 induced expression of fibrosis-related genes - including COL1A1, α -SMA, and TGF- β 1 - at the mRNA level, and also reduced COL1A1 protein expression.

In vivo, SCN7A expression was markedly increased in a NASH mouse model induced by a choline-deficient, L-amino acid-defined high-fat diet (CDAHFD), which also exhibited significant hepatic fibrosis. In contrast, no fibrosis or SCN7A induction was observed in mice given 4% NaCl in drinking water for 8 weeks.

These findings suggest that SCN7A is up-regulated during HSC activation and contributes to the fibrogenic phenotype. This study provides new insight into sodium-sensing pathways in liver fibrosis and highlights SCN7A as a potential therapeutic target.