トピックス

心臓における甲状腺ホルモン受容体の古典的及び非古典的作用の役割

Roles of canonical and noncanonical actions of thyroid hormone receptors in the heart

はじめに

ヨウ素は甲状腺ホルモンの合成に必須のミネラルであり，乳児や胎児の正常な成長と発達に重要である．ヨウ素はヨウ化物として，ほとんどが海洋に存在している．ヨウ素はわかめやこんぶなどの海藻類に多く含まれているため，これらを摂取する日本や韓国ではヨウ素欠乏症は少ない．一方で，内陸部や山岳地域などでは土壌中のヨウ素含有量が少ないため，これらの地域やヨウ素含有食品を摂取しない欧米を含む多くの地域では，ヨウ素欠乏対策としてヨウ素添加塩やヨウ素サプリメントを利用することでヨウ素を強化している[1]．生体内のヨウ素が欠乏すると，甲状腺刺激ホルモンの分泌が亢進し，甲状腺が異常肥大することで甲状腺腫が形成され，甲状腺機能低下症を発症する．心臓は甲状腺ホルモンの主要な標的組織の一つである．甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモンの産生不足によって生じ，血圧，動脈硬化，心機能に影響を及ぼし，結果として心血管系に悪影響を及ぼす[2]．以上のことから，必要量のヨウ素を摂取することで甲状腺機能低下症を予防することが世界的に懸念される公衆衛生上の重要な課題である．

甲状腺ではヨウ素をそれぞれ 3 つと 4 つ含有する甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン（T3）とチロキシン（T4）が合成され，血液中へ分泌される．標的組織において，T3 や T4 は monocarboxylate transporter 8[3] や monocarboxylate transporter 10[4] などの甲状腺ホルモン輸送担体により細胞内に輸送され，T4 は脱ヨード化酵素によって甲状腺ホルモン受容体（thyroid hormone receptor：THR）と親和性の高い T3 に変換される．細

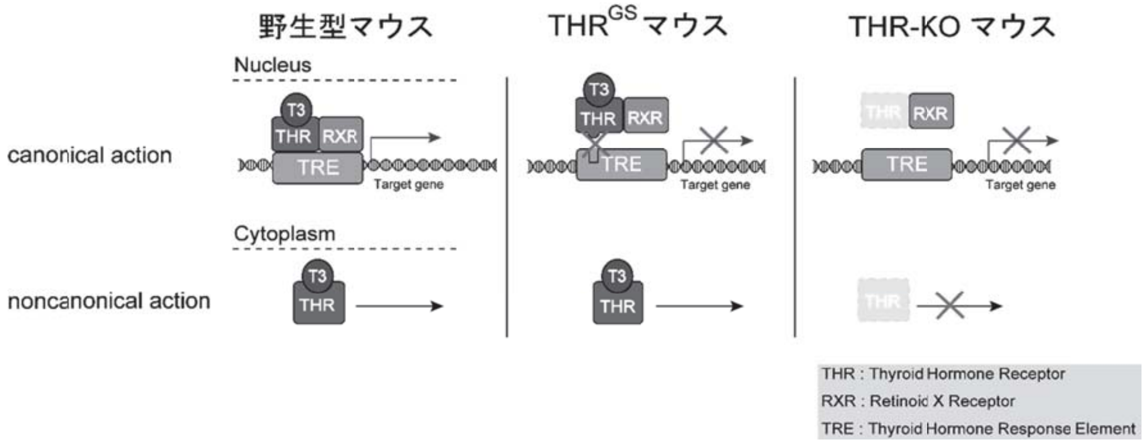

図 1　甲状腺ホルモン受容体の古典的作用と非古典的作用の概略図

甲状腺ホルモン受容体（THR）は核内で転写因子として標的遺伝子の発現を制御する「古典的な作用（canonical action）」と，核外で甲状腺ホルモンのシグナル伝達を制御する「非古典的な作用（noncanonical action）」を媒介する．野生型マウスでは内在性の THR が canonical action と noncanonical action の両方を媒介する．THR^{GS} マウスでは，野生型の THR の代わりに転写因子能を欠失した THR^{GS} が発現しているため，canonical action は機能しないが，noncanonical action が機能する．THR-KO マウスでは，THR が発現していないため，canonical action と noncanonical action の両方が機能しない．

胞内のT3はTHRを介してその生理的作用を発揮するが，THRは核内で転写因子として標的遺伝子の発現を制御する「古典的な作用（canonical action）」と，核外で甲状腺ホルモンのシグナル伝達を制御する「非古典的な作用（noncanonical action）」を媒介する（図1）．これまで，心血管系における甲状腺ホルモン作用は核内の古典的なTHR作用だけでなく，THR非依存性の経路も介して心拍数や心臓肥大に影響を与えていることは知られていた[5]．しかしその詳細な作用機構は不明であった．そこで近年，Geistら[6]は，甲状腺ホルモンがどのような分子機構で心拍数や心臓肥大に影響を与えるかを検証したので，本稿では，古典的および非古典的な作用の特徴と，心血管系におけるその作用を概説する．

THRによる遺伝子発現制御：古典的なメカニズム

THRは核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり，通常は核内と細胞質の両方に局在している[7]．THRの基本構造は，ビタミンD受容体やレチノイン酸受容体のような他の核内受容体と同様に，N末端側からN末端ドメイン（NTD），DNA結合ドメイン（DBD），リガンド結合ドメイン（LBD）から構成されており，NTDにはリガンド非依存性の転写活性領域であるactivation function（AF）-1領域が存在し，LBDにはリガンド依存性の転写活性領域であるAF-2領域が存在する．DBDは2つのZnフィンガー結合モチーフを有しており，第1Znフィンガーモチーフ内にプロキシマルボックス（P-box）とよばれるDNA配列の認識と結合に重要なアミノ酸配列（アスパラギン酸，グリシン，グリシン（EGG）配列）が存在する．THRにはTHRαとTHRβの2つのアイソタイプが存在し，それぞれヒト染色体17番長腕と3番短腕にコードされている．

核内で，THRは標的遺伝子のプロモーター上にある甲状腺ホルモン応答配列（thyroid hormone response element；TRE）と呼ばれる塩基配列にレチノイドX受容体（RXR）とヘテロダイマーを形成して結合し，甲状腺ホルモンの標的遺伝子の発現を制御する．この経路が古典的な作用と呼ばれる．THRは甲状腺ホルモンの結合の有無に関わらず，TREに結合する．甲状腺ホルモンが存在しない場合，THR-RXR複合体はコリプレッサーであるnuclear receptor corepressorとsilencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptorsを結合することによって，THRの転写活性は抑制される[8]．一方で，甲状腺ホルモンがTHRに結合すると，THRの構造が変化することによってコリプレッサーが解離し，コアクチベーターであるsteroid receptor coactivator-1がTHRに結合し，THRの転写活性が活性化される．

非古典的な作用について

THRはT3と結合し，転写因子として遺伝子発現を制御する（古典的な作用）と考えられていたが，ラット胸腺細胞をT3で刺激すると，細胞内のcAMP濃度が5分以内に用量依存的に増加し，さらに15分以内にグルコースの取り込みが促進されることが判明した[9,10]．このグルコース取り込み作用はタンパク質合成阻害剤であるシクロヘキシミドによって阻害されなかったことから，甲状腺ホルモンが新たなタンパク質合成を介さずに機能を発揮することが発見された．また，甲状腺ホルモンは血管平滑筋細胞において，刺激後30分以内にAktのリン酸化を誘導し，一酸化窒素合成酵素の発現を増加させたが，これらの効果はホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤であるwortmanninやLY294002により抑制された[11]．ヒト臍帯静脈内皮細胞においてもT3とT4で刺激すると10分以内にAktがリン酸化され，wortmanninによりAktのリン酸化は阻害された[12]．これらのように，甲状腺ホルモンが転写やタンパク質合成を介さず，数分という短時間でPI3K－Akt経路を活性化する非古典的作用が存在することが明らかとなった．さらに，Martinら[13]は，T3による短時間でのPI3K活性化にTHRβが関与していることを報告し，THRβを介した甲状腺ホルモンの非古典的な作用メカニズムを提唱している．甲状腺ホルモンの非結合下ではTHRβが細胞質でPI3Kのp85サブユニットおよびSrcファミリーチロシンキナーゼであるLynと複合体を形成するが，甲状腺ホルモン結合時にはTHRβがPI3Kのp85サブユニットと解離して核に移動することで，LynがPI3Kをリン酸化して活性化させ，PI3Kの下流のホスファチジルイノシトール3,4,5-トリスリン酸の産生が急速に増加するというメカニズムである．PI3Kのp85サブユニットには，2つのSrcホモロジー2（SH2）ドメインが含まれており，そのうちの1つはYVGMからなるコンセンサス配列中のリン酸化されたチロシン残基を選択的に認識する．THRβのDBD内にはコンセンサス配列であるYVGMが存在し，LynとTHRβの相互作用にはそのコンセンサス配列内の147番目のチロシン残基（THRβ-Y147）のリン酸化が必要である．しかし，THRβのそのコンセンサス配列に相当するTHRαの配列はAVGMであり，SH2ドメインに結合するために必要なチロシン残基が保存されていない．したがって，このリン酸化に

による Lyn と THRβ の相互作用は THRβ に特異的な仕組みと考えられる．なお p85 には，p85α サブユニットと p85β サブユニットの 2 種があるが，THRβ と相互作用する p85 については Martin ら[13] の報告ではどちらのサブユニットであるかは不明である．一方で，T3 が THRα － p85α － Src 複合体の形成を促進させることも発見されており[14]，THRα に特異的な p85α － Src 複合体形成における非古典的な作用が存在すると推測される．THRα または THRβ がそれぞれ独自に p85 － Src と関わる詳細なメカニズムの解明が待たれる．THR と同じ核内受容体であるエストロゲン受容体（ER）にも DNA 結合配列であるエストロゲン応答配列を介さない経路が存在する．例えば，ERα は PI3K と直接相互作用し，17β-エストラジオールで刺激すると，ERα は細胞内のホスファチジルイノシトール 3,4,5-トリスリン酸を増加させる[15]．また，雄の ERα ノックアウト（KO）マウスは精巣や輸出管の異常により不妊となるが，核に局在する ERα を欠失し，細胞膜に局在する ERα のみを発現する雄の H2NES マウスは生殖能力を保持していたことから，ERα の非古典的な作用は正常な生殖活動に必要である[16]．また野生型のグルココルチコイド受容体（GR）の代わりに点変異を導入することで DNA 結合能を欠失した GR を全身に発現する遺伝子改変マウスでは，GR-KO マウスの死因である無気肺を伴った呼吸不全を示さず，生存率に影響を与えないことから，GR の非古典的な作用は呼吸機能に必要である[17]．これらのように，他の核内受容体でも非古典的な作用は報告されており，THR の機能を理解するためには，古典的な作用だけではなく，他の作用が関与している可能性も考慮する必要がある．

古典的な作用を欠失したマウスを用いた心臓の表現型

甲状腺機能亢進症は心房細動・心不全により心血管疾患リスクを高めるのに対して，甲状腺機能低下症は心拍量と心拍リズムの減少・拡張機能障害・高血圧や脂質異常症と関連しており，心血管疾患リスクを高める[2)18]．このように，心臓は甲状腺ホルモンの主な標的組織の一つである．甲状腺ホルモンは古典的な作用を介して心筋細胞の構成タンパク質である α-ミオシン重鎖（α-MHC）や β-ミオシン重鎖（β-MHC），カルシウム制御による収縮と弛緩サイクルに関与する筋小胞体 Ca^{2+}-ATPase 2（SERCA2；ATP2A2 によってコードされる）や Ca^{2+} ポンプ抑制因子であるホスホランバンの発現を制御している[18)19]．甲状腺ホルモンは SERCA2 の発現を上昇させ，ホスホランバンの発現を減少させることで，Ca^{2+} の取り込みを活性化し，心筋細胞の弛緩を促進させる働きがある．一方で，Kenessey と Ojamaa[20] はラットの初代心筋細胞において，細胞質で THRα と PI3K が直接的なタンパク質相互作用を形成し，T3 依存的に PI3K を活性化させることで心筋肥大を引き起こすことを示しており，彼らの結果から DNA 結合に依存しない T3 依存的な THRα の作用が心臓の成長に必要であることが示唆された．このように心臓細胞内レベルでの THR の作用は古典的な作用と非古典的な作用に分けることができるが，ほとんどの非古典的な作用は細胞レベルでの研究であった．その理由は，THR の古典的な作用と非古典的な作用を *in vivo* で区別して研究するのに適したモデル動物が存在しなかったためであり，非古典的な作用が *in vivo* で生理学的に適切に発揮されるかどうかは不明なままであった．そこで，Hones ら[21] は非古典的な作用が生体内で及ぼす生理学的影響を明らかにするために，THR の DBD 内に存在する P-box を破壊することで，野生型 THRα および THRβ の代わりにそれぞれ THR の転写因子能を欠失した $THRα^{GS}$（71/72 番のアミノ酸の置換）および $THRβ^{GS}$（125/126 番目のアミノ酸の置換）を発現する点変異遺伝子改変マウスを作製した．この遺伝子改変マウスを用いることで，古典的な作用を発揮できない状態で，非古典的な作用の影響を評価することが可能となった．Geist ら[6] は心室成長や心拍数の制御などの甲状腺ホルモン誘導性の心臓への影響を評価するために，KO マウスと点変異遺伝子改変マウスを用いて以下に示す（1）と（2）の実験を実施した．

（1）各 THR アイソタイプを KO したマウスを作製し，野生型マウスと THR-KO マウスの心臓への影響を比較することで，甲状腺ホルモン作用がどちらの THR アイソタイプを介しているのかを評価した．

（2）THR の転写因子能を欠失した $THRα^{GS}$ または $THRβ^{GS}$ を発現する点変異を導入した遺伝子改変マウスを用いて，甲状腺ホルモン作用が THR の古典的な作用に依存するのかを評価した．

つまり，野生型と THR-KO，THR^{GS} マウスを比較することで，生理的な甲状腺ホルモン作用がどちらの THR アイソタイプを介しているのか，そして，古典的な作用あるいは，非古典的な作用のどちらに依存するかを判別することが可能となった．8 ～ 10 週齢の野生型，THRα-KO，THRβ-KO，$THRα^{GS}$ および $THRβ^{GS}$ マウスに甲状腺ホルモンの活性型である T3（400 ng/mL）を含む飲料水を 7 週間経口させ，心エコー図検査により心室中隔（IVS）と左室後壁（LVPW）の直径を計測することで，心室肥大を評価した．その結果，野生型と

THRβ-KO マウスで T3 投与によって心室肥大を引き起こしたのに対して，THRα-KO マウスでは T3 投与前の状態で心室が小さくなり，T3 投与による心室肥大は誘発されなかった．これらの結果から T3 誘導性の心室肥大は THRα を介していることが明らかになった．一方で，野生型マウスほどではないが，THRα^{GS} マウスでは T3 投与によって心室肥大が引き起こされたことから，THRα を介した T3 誘導性の心室肥大作用は THRα の非古典的な作用を介していることも明らかになった．ヘマトキシリン・エオジン染色により心筋細胞のサイズを計測すると，THRα-KO では心筋細胞の大きさは T3 投与によって変化しないが，THRα^{GS} マウスでは増加した．これらのことから甲状腺ホルモン誘発性の心室肥大作用は心筋細胞の肥大の結果であり，THRα の非古典的な作用が関与していることが判明した．この心肥大作用に関しては，THRα の非古典的作用は THRβ では代替されていないようである．このことは，後述の遺伝子発現の変化において THRα と THRβ の間に代替関係が示される結果とは一致しない．また，心電図を用いて非侵襲的に各種遺伝子改変マウスの心拍数を測定した結果，野生型と比較して，覚醒下の THRα-KO マウスおよび THRα^{GS} マウスでは心拍数が低下したが，覚醒下の THRβ-KO マウスおよび THRβ^{GS} マウスでは心拍数は変化しなかった．これらの結果から，覚醒下の心拍数は THRα の古典的な作用によって制御されていることが判明した．さらに，野生型，THRα-KO および THRα^{GS} マウスに低ヨウ素食およびチアマゾール（甲状腺ホルモン合成抑制剤）を含んだ飲料水を 3 週間摂取させることで慢性甲状腺機能低下症を誘導し，その後 1 週間 T3 を投与することで心拍数がどのように反応するのかを解析するために各種マウスにテレメトリーデバイスを装着した．野生型マウスでは，甲状腺機能低下症により心拍数が減少し，T3 治療によって心拍数は上昇した．一方で THRα-KO および THRα^{GS} マウスにおいて，甲状腺機能低下症を誘発すると心拍数は減少し，T3 治療により心拍数は増加したが，心拍数の増減の変化量は野生型と比較すると顕著ではなかった．Janina ら [22] は *ex vivo* で，甲状腺機能亢進症を誘発した THRα-KO および THRα^{GS} マウスの心臓の心拍数が野生型と同等であることを見いだした．以上のことから，THRα の古典的な作用が心拍数を制御しているが，THRα が欠如あるいは DNA 結合能を欠損している場合，甲状腺ホルモン誘発性の心拍数の制御は THRβ が THRα の作用を代替する可能性があることが示された [6]．THR 間の代替作用は THR の下流の遺伝子発現制御においても関係している．心臓において主に発現する β-MHC をコードする *Myh7* の mRNA は T3 によって負に制御されている [18]．野生型と比較すると THRα-KO マウスおよび THRα^{GS} マウスでは *Myh7* mRNA の発現レベルは有意に上昇するが，THRβ-KO マウスでは *Myh7* mRNA の発現レベルに変化はなかった [6]．一方で，T3 を投与すると，野生型と同様に，THRα-KO マウスおよび THRα^{GS} マウスでは *Myh7* mRNA の発現レベルは有意に減少し，THRβ-KO マウスでも *Myh7* mRNA の発現レベルが減少した．つまり，甲状腺機能正常状態での野生型の *Myh7* mRNA の発現を基礎レベルに抑制するためには THRα の古典的な作用が必要であり，また T3 による *Myh7* mRNA の発現レベルの抑制には THRα と THRβ の存在が必要であることが分かる．これらの結果は，THRα-KO マウスで *Myh7* mRNA 発現が増加し，また THRα-KO マウスと THRβ-KO マウスのいずれにおいても T3 によって *Myh7* mRNA が抑制されることを示した Mensén ら [23] の報告と一致する．同様に，THR により制御されるペースメーカーイオンチャネル *Hcn2* [23] の発現においても，野生型と比較すると THRα-KO マウスおよび THRα^{GS} マウスでは *Hcn2* mRNA の発現レベルは有意に減少するが，THRβ-KO マウスでは *Hcn2* mRNA の発現レベルに変化はなかった [6]．一方で，T3 を投与すると，野生型と同様に，THRα-KO マウスおよび THRα^{GS} マウスでは *Hcn2* mRNA の発現レベルは有意に上昇し，THRβ-KO マウスでも *Hcn2* mRNA の発現レベルが上昇した．これらのことから，遺伝子発現の制御に関しては THRα が欠損している時は THRβ が THRα の古典的な作用を代替する可能性がある．

おわりに

核内受容体である THR は甲状腺ホルモン作用を媒介するが，多くの研究では THR の転写因子としての機能にのみ焦点が当てられていた．しかし，近年 THR は核外で生理的作用を担っていることも明らかになりつつあり，転写因子としての機能を失った THR^{GS} を発現するマウスを利用した研究が行われている．そのため，今後は甲状腺ホルモンの生理的作用が THR のどの作用を介しているのかを評価する必要があると思われる．また，THR^{GS} マウスは全身で変異型遺伝子が発現しているため，組織特異的な作用を評価していない点は注意が必要であろう．

Key words: iodine, thyroid hormone receptor, canonical action, noncanonical action, cardiovascular system

[1]Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan University
[2]Center for Research and Development of Bioresources, Osaka Metropolitan University
Mizuki Yamane[1], Tomoya Kitakaze[1], Naoki Harada[1], Ryoichi Yamaji[1,2]

1 大阪公立大学大学院農学研究科生命機能化学専攻
2 大阪公立大学生物資源開発センター
山根　瑞樹 [1], 北風　智也 [1], 原田　直樹 [1], 山地　亮一 [1,2]

利益相反自己申告：申告すべきものなし

（2025.6.26 受付）

参考文献

1）Terefe B, Jembere MM, Assimamaw NT (2023) Iodized household salt utilization and associated factors among households in East Africa: a multilevel modelling analysis using recent national health surveys. *BMC Public Health* **23**, 2387 DOI: 10.1186/s12889-023-17296-x
2）Paschou SA, Bletsa E, Stampouloglou PK, Tsigkou V, Valatsou A, *et al.* (2022) Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine* **75**, 672–683 DOI: 10.1007/s12020-022-02982-4
3）Tan J, Xiao Y, Kong F, Qian J, Zhu A, *et al.* (2008) Structural insights into thyroid hormone transporter MCT8. *Nat Commun* **16**, 2958. DOI: 10.1038/s41467-025-58131-8
4）Friesema EC, Jansen J, JachtenbergJW, Visser WE, Kester MH, *et al.* (2008) Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* **22**, 1357–1369. DOI: 10.1210/me.2007-0112.
5）Navarro-Navajas A, Cruz JD, Ariza-Ordoñez N, Giral H, Palmezano J, *et al.* (2022) Cardiac manifestations in hyperthyroidism. *Rev Cardiovasc Med* **23**, 136. DOI: 10.31083/j.rcm2304136
6）Geist D, Hönes GS, Grund SC, Pape J, Siemes D, *et al.* (2024) Canonical and noncanonical contribution of thyroid hormone receptorisoforms α and β to cardiac hypertrophy and heart Rate in male mice. *Thyroid* **34**, 785–795. DOI: 10.1089/thy.2023.0683
7）Zhang J, Roggero VR, Allison LA (2018) Nuclear import and export of the thyroid hormone receptor. *Vitam Horm* **106**, 45–66. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.002
8）Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN (2025) Transcriptional cofactors for thyroid hormone receptors. *Endocrinology* **166**. DOI: 10.1210/endocr/bqae164
9）Segal J, Ingbar SH (1981) Studies of the mechanism by which 3,5,3'- triiodothyronine stimulates 2-deoxyglucose uptake in rat thymocytes in vitro. Role of calcium and adenosine 3':5'-monophosphate. J Clin Invest 68, 103–110. DOI: 10.1172/jci110224
10）Segal J, Ingbar, SH (1979) Stimulation by triiodothyronine of the in vitro uptake of sugars by rat thymocytes. *J Clin Invest* **63**, 507–515. DOI: 10.1172/jci109329
11）Carrillo-Sepúlveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, *et al.* (2010) Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res* **85**, 560–570. DOI: 10.1093/cvr/cvp304
12）Aoki T, Tsunekawa K, Araki O, Ogiwara T, Nara M, *et al.* (2015) Type 2 iodothyronine deiodinase activity is required for rapid stimulation of PI3K by thyroxine in human umbilical vein endothelial cells. *Endocrinology* **156**, 4312–4324. DOI: 10.1210/en.2014-1988
13）Martin NP, Marron Fernandez de Velasco E, Mizuno F, Scappini EL, Gloss B, *et al.* (2014) A rapid cytoplasmic mechanism for PI3 kinase regulation by the nuclear thyroid hormone receptor, TRβ, and genetic evidence for its role in the maturation of mouse hippocampal synapses in vivo. *Endocrinology* **155**, 3713–3724. DOI: 10.1210/en.2013-2058
14）Cao X, Kambe F, Yamauchi M, Seo H (2009) Thyroid-hormone-dependent activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt cascade requires Src and enhances neuronal survival. *Biochem J* **424** , 201–209. DOI: 10.1042/bj20090643
15）Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, *et al.* (2000) Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* **407**, 538–541. DOI: 10.1038/35035131
16）Graceli JB, Zomer HD, Medrano TI, Hess RA, Korach KS, *et al.* (2024) Role for nongenomic estrogen signaling in male fertility. *Endocrinology* **165**. DOI: 10.1210/endocr/bqad180
17）Reichardt HM, Kaestner KH, Tuckermann J, Kretz O, Wessely O, *et al.* (1998) DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell* **93**, 531–541. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81183-6
18）Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, Yuasa S, Kawamura A, *et al.* (2021) Thyroid hormone plays an important role in cardiac cunction: from bench to bedside. *Front Physiol* **12**, 606931. DOI: 10.3389/fphys.2021.606931
19）Iordanidou A, Hadzopoulou-Cladaras M, Lazou A (2010) Non-genomic effects of thyroid hormone in adult cardiac myocytes: relevance to gene expression and cell growth. *Mol Cell Biochem* **340**, 291–300. DOI: 10.1007/s11010-010-0430-9
20）Kenessey A, Ojamaa K (2006) Thyroid hormone stimulates protein synthesis in the cardiomyocyte by activating the Akt-mTOR and p70S6K pathways. *J Biol Chem* **281**, 20666–20672. DOI: 10.1074/jbc.M512671200
21）Hönes GS, Rakov H, Logan J, Liao XH, Werbenko E, *et al.* (2017) Noncanonical thyroid hormone signaling mediates cardiometabolic effects in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* **114**, E11323–e11332. DOI: 10.1073/pnas.1706801115
22）Pape J, Kerp H, Lieder HR, Geist D, Hönes GS, *et al.* (2022) Cardioprotection by hypothyroidism is not mediated by favorable

hemodynamics-role of canonical thyroid hormone Receptor α Signaling. *Int J Mol Sci* **23**. DOI: 10.3390/ijms232113340

23) Zhang S, Li R, Ma Y, Yan Y, Ma M, *et al.* (2022) Thyroid-stimulating hormone regulates cardiac function through modulating HCN2 via targeting microRNA-1a. *FASEB J* **36**, e22561. DOI: 10.1096/fj.202200574R