

フィッシュ胚においてはGata5を、カエル胚においてはGata4を強制発現させることにより、Nkx2-5が異所的に誘導され心筋誘導が引き起こされる⁷⁵⁾⁷⁶⁾。しかしながら、Gata遺伝子は内胚葉においても機能しており、二次的な前後軸を形成することによって心臓領域が形成された結果と考えられている。HLH型転写因子Myocardinをカエル胚に導入することによって、 α 型心アクチンが誘導されるが、Myocardinのみでは拍動する心筋は得られず、むしろ平滑筋分化を促進することが明らかとなった⁶¹⁾⁶²⁾。 β -cateninを内胚葉特異的に遺伝子破壊すると、Nkx2-5陽性の心臓領域が亢進されるが、この場合でも拍動心筋は見受けられない⁷⁷⁾。ニワトリ胚でTbx5を強制発現させても異所的な心臓誘導は引き起こされず、Tbx5の発現領域に依存して心室中隔の形成位置がシフトする⁴⁰⁾。また、より早期のカエル胚にTbx5を強制発現しても異所的な心筋誘導は引き起こされないが、正常よりかなり早期に心筋収縮因子のひとつTトロポミオシンの誘導を引き起こすことから、心筋誘導促進因子と考え

られる⁷⁸⁾。興味深いことに、HiroiらはTbx5とNkx2-5、YamadaらはNkx2-5とGata4の組み合わせで、P19細胞株またはマウスES細胞における心筋分化が促進されると報告している。このことから、Tbx5、Nkx2-5、Gata4は心筋の必須因子であると予測される⁷⁹⁾。

3. 心筋マスター因子としての機能複合体

さまざまなシグナルを受け、特異な遺伝子発現のもと、心臓細胞に限らず、特殊な細胞が派生する(図7)。図7のように、心臓は心筋だけではなく非常に多くの細胞から構成されている。これらの細胞は分泌性因子によって一同に誘導が引き起こされることが明らかになっている。つまり、心筋誘導とともに刺激伝導系や心臓平滑筋も誘導されてくる。臨床応用を考えるうえで重要なことは心室筋と心房筋の分化制御機構の解明であろうが、まだ詳細には明らかにされていない。よって、心筋分化のみならず、すべての構成細胞の分化調節機構を理解していかないとはいけない。

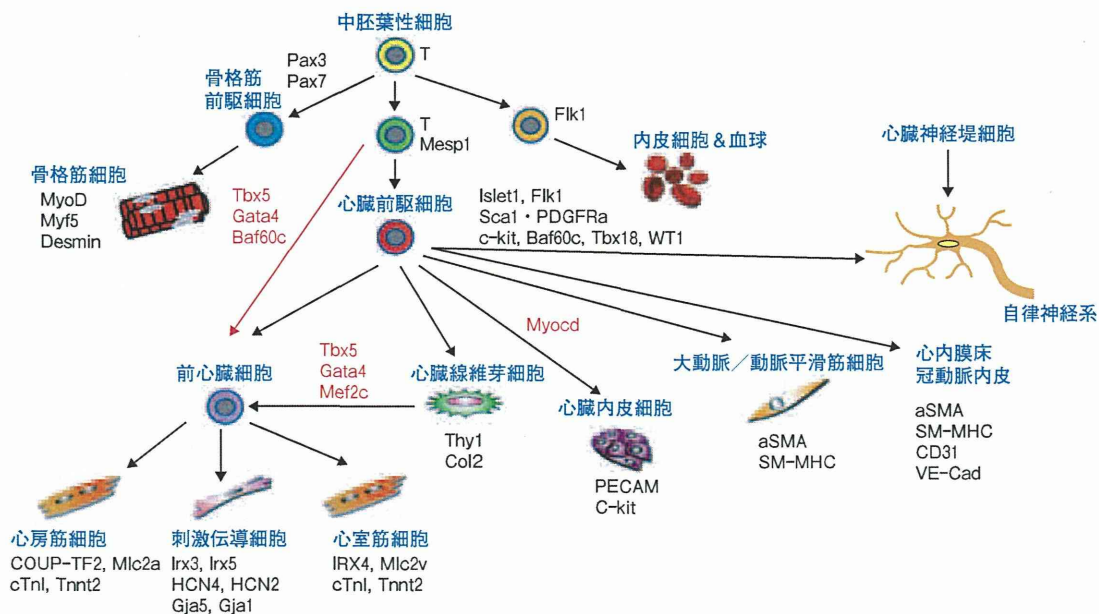


図7 心臓を構成する細胞特異的な遺伝子発現

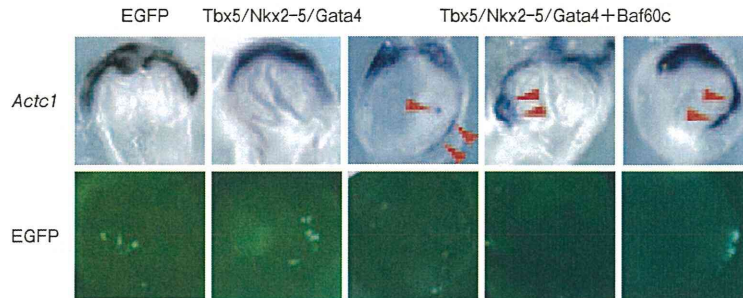
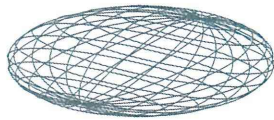


図8 マウス胚強制発現系を用いた異所的な α 心アクチンの誘導
(文献80より引用)

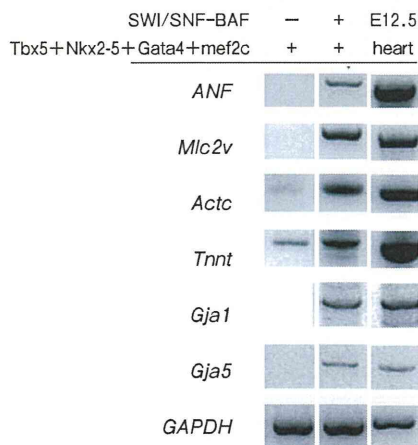


図9 10T1/2細胞を用いた心臓因子の誘導
(文献80より引用)

筆者のグループは、心臓転写因子を組み合わせ強制発現させることで心筋誘導を試みたが、不可能であった(図8, 9)。筆者らは、転写因子が機能するうえでクロマチン構造状態が重要な鍵を担っていると考え、初期心臓発生時期に心臓領域特異的に発現するクロマチン関連因子を探索したところ、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体が心発生に重要である知見を得ていた⁴⁸⁾。そこで、上記心臓転写因子にSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体の一因子であるBaf60cを加えマウス胚中胚葉性細胞に強制発現させると、異所的に α 心アクチン陽性の拍動する心筋が得られることを明らかにした(図8, 9)⁸⁰⁾。さらに、SWI/SNF-

BAF60c複合体は、心臓転写因子Tbx5, Nkx2-5, Gata4, RBPjkと蛋白質間で強固に会合して下流の遺伝子発現制御を担っていることと、クロマチン因子に変異が生じるとマウスやヒトの心機能において異常が生じることからも、Baf60cはクロマチン構造を紐解くだけでなく、特定遺伝子と相乗的に作用することによって細胞構成を決定付けていると考えられる⁸¹⁾⁻⁸⁴⁾。

心臓再生とリプログラミング因子

心筋は、一度損傷を受けると再生が不可能であるため、心機能の低下は直接個体の死に直結すると考えられていた。しかし、2011年のScience誌に、マウス新生仔7日目以前なら心臓再生は可能であることが報告された⁸⁵⁾。さらに、放射性同位体C14のラベルを指標にして、ヒトの心筋のうち平均1%が1年間でリニューアルされているという報告もされた⁸⁶⁾。このように、限定的ではあるが哺乳類の心臓でも可塑性は保たれているのである。心臓再生が引き起こされる際に重要な現象としては、心筋の脱分化と増殖心筋への再分化と血管新生であろう。ゼブラフィッシュを用いた結果では、心筋は前駆細胞レベルまでいったん細胞運命が巻き戻った後、再度増殖し心筋へと分化していく⁸⁷⁾。この現象はゼブラフィッシュのみならず、心臓再生可能な生物共通の現象であることがわれわれの結

果からも示されている(投稿中)。

しかし、心筋梗塞はヒト心疾患の中でも急を要するものである。この際、心筋は壊死し線維芽細胞に場所を取って替わられる。この線維芽細胞を心筋にする研究、つまり、ほかの体細胞を心筋細胞へとリプログラムさせ移植することによる、心機能向上を目指した手法が盛んに研究されている。2010年には、*in vitro*の系において3因子(Gata4, Mef2c, Tbx5)によって線維芽細胞を心筋細胞へとリプログラムさせることに成功している⁸⁸⁾。2012年には、同3因子によって*in vivo*の系においてもリプログラムされることが明らかになり、さらには心筋梗塞マウスの心機能を向上させることが示された。同年、これら3因子(Gata4, Mef2c, Tbx5)に加え、胎児性遺伝子 Hand2 を加えた4因子によって生体内外いずれにおいても、より高効率に心筋細胞へとリプログラムされることが報告された⁸⁹⁾⁹⁰⁾。

また、リプログラムに寄与するのは転写因子だけでなく、同年に3種類のmiRNAによっても線維芽細胞から心筋へとリプログラムされることが示された⁹¹⁾。これらのことから、今後いかに心筋へと効率良くリプログラムさせ、損傷を受けた領域を正常に整えることができるかが、リプログラムという手法を細胞医療に用いるための鍵となると考えられる。また、心臓が再生するうえで血管新生が重要であると考えられるが、現段階では、血管と心筋の双方の観点からみた心臓再生メカニズムについては不明な点が多い。

以上をまとめると、心筋が誘導される機序およびそれらによって引き起こされる生体心臓でのダイナミクスな変化に目を向ける必要があると言える。

最後に：残された課題

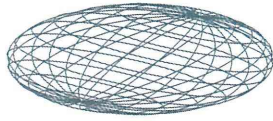
心臓発生研究はされ尽くされた感があるのは否めない。しかし、今までの研究は大きな枠組みを理解してきただけである。これらの研究結果があつてこそ、よ

うやく心臓発生研究は本来のなすべき方向が見えてきたと考えられる。

今後将来にわたって、心臓発生学が取り組んでいくべきテーマは、大きく3つある。1つ目は、心臓を構成する個々の細胞の由来と分化制御機構である。細胞を「作る」「育てる」「熟成させる」ことが、これからの心臓発生研究の中心になってくると考えている。2つ目は、心臓細胞の可塑的な作用である。心臓はもはや終末像ではなく、まだ再生の余地のある可塑性を持った器官であることが理解されつつある。この可塑的機能を引き出す=再生向上に関わる因子を見出すことが課題となってくる。もちろん、エピジェネティック因子の機能に目を向けることも重要であろうが、この際に今までの器官発生・再生研究が非常に良いテキストとなるに違いない。そして、どの細胞がより可塑性を保っているのか、最新機器を駆使すれば理解されると考えられる。3つ目は、性差による細胞分化の相違であろうと、筆者は考えている。この3つに共通するのは「細胞」であり、ヒトの社会と同じ、心臓を構成する細胞社会を知ることが、これからの心臓発生学の焦点である。

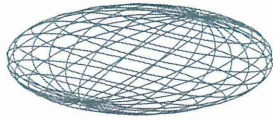
◎References

- 1) Lawson KA, Meneses JJ, Pedersen RA : Clonal analysis of epiblast fate during germ layer formation in the mouse embryo. *Development* **113** : 891-911, 1991
- 2) Tam PP, Parameswaran M, Kinder SJ, Weinberger RP : The allocation of epiblast cells to the embryonic heart and other mesodermal lineages : the role of ingression and tissue movement during gastrulation. *Development* **124** : 1631-1642, 1997
- 3) Kirby M : Cardiac Development. Oxford University Press, Oxford, 2007
- 4) Costello I, Pimeisl IM, Dräger S, et al : The T-box transcription factor Eomesodermin acts upstream of *Mespl* to specify cardiac mesoderm during mouse gastrulation. *Nat Cell Biol* **13** : 1084-1091, 2011
- 5) David R, Jarsch VB, Schwarz F, et al : Induction of *MesP1* by *Brachyury* (T) generates the common multipotent cardiovascular stem cell. *Cardiovasc Res* **92** : 115-122, 2011



- 6) Lindsley RC, Gill JG, Kyba M, et al : Canonical Wnt signaling is required for development of embryonic stem cell-derived mesoderm. *Development* **133** : 3787-3796, 2006
- 7) Saga Y, Miyagawa-Tomita S, Takagi A, et al : MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube. *Development* **126** : 3437-3447, 1999
- 8) Saga Y, Kitajima S, Miyagawa-Tomita S : Mespl expression is the earliest sign of cardiovascular development. *Trends Cardiovasc Med* **10** : 345-352, 2000
- 9) Lindsley RC, Gill JG, Murphy TL, et al : Mespl coordinately regulates cardiovascular fate restriction and epithelial-mesenchymal transition in differentiating ESCs. *Cell Stem Cell* **3** : 55-68, 2008
- 10) David R, Brenner C, Stieber J, et al : MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation through Dkk-1-mediated blockade of Wnt-signalling. *Nat Cell Biol* **10** : 338-345, 2008
- 11) Kattman SJ, Huber TL, Keller GM : Multipotent flk-1+ cardiovascular progenitor cells give rise to the cardiomyocyte, endothelial, and vascular smooth muscle lineages. *Dev Cell* **11** : 723-732, 2006
- 12) Yamashita J, Itoh H, Hirashima M, et al : Flkl-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* **408** : 92-96, 2000
- 13) Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, et al : Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+ embryonic-stem-cell-derived population. *Nature* **453** : 524-528, 2008
- 14) Srivastava D : Making or breaking the heart : from lineage determination to morphogenesis. *Cell* **126** : 1037-1048, 2006
- 15) 竹内 純, Bruneau BG : 分子生物学的な視点から心臓発生と疾患のメカニズムを紐解く—クロマチンリモデリングファクターとモディファイケーションファクター. *細胞工学* **26** : 799-805, 2007
- 16) Vincent SD, Buckingham ME : How to make a heart : the origin and regulation of cardiac progenitor cells. *Curr Top Dev Biol* **90** : 1-41, 2010
- 17) Bruneau BG : Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis. *Circ Res* **90** : 509-519, 2002
- 18) Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME : The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell* **1** : 435-440, 2001
- 19) Mjaatvedt CH, Nakaoka T, Moreno-Rodriguez R, et al : The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart-forming field. *Dev Biol* **238** : 97-109, 2001
- 20) Waldo KL, Kumiski DH, Wallis KT, et al : Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development* **128** : 3179-3188, 2001
- 21) Cai CL, Liang X, Shi Y, et al : Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell* **5** : 877-889, 2003
- 22) Brade T, Gessert S, Kühl M, Pandur P. The amphibian second heart field : Xenopus islet-1 is required for cardiovascular development. *Dev Biol* **311** : 297-310, 2007
- 23) Zhou Y, Cashman TJ, Nevis KR, et al : Latent TGF- β binding protein 3 identifies a second heart field in zebrafish. *Nature* **474** : 645-648, 2011
- 24) Hutson MR, Kirby ML : Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Semin Cell Dev Biol* **18** : 101-110, 2007
- 25) Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, et al : Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol* **3** : 778-784, 2001
- 26) Fernandes KJ, McKenzie IA, Mill P, et al : A dermal niche for multipotent adult skin-derived precursor cells. *Nat Cell Biol* **6** : 1082-1093, 2004
- 27) Yoshida S, Shimmura S, Nagoshi N, et al : Isolation of multipotent neural crest-derived stem cells from the adult mouse cornea. *Stem Cells* **24** : 2714-2722, 2006
- 28) Tamura Y, Matsumura K, Sano M, et al : Neural crest-derived stem cells migrate and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **31** : 582-589, 2011
- 29) Greulich F, Rudat C, Kispert A : Mechanisms of T-box gene function in the developing heart. *Cardiovasc Res* **91** : 212-222, 2011
- 30) Xu H, Morishima M, Wylie JN, et al : Tbx1 has a dual role in the morphogenesis of the cardiac outflow tract. *Development* **131** : 3217-3227, 2004
- 31) Kraus F, Haenig B, Kispert A : Cloning and expression analysis of the mouse T-box gene Tbx18. *Mech Dev* **100** : 83-86, 2001
- 32) Mommersteeg MT, Domínguez JN, Wiese C, et al :

- The sinus venosus progenitors separate and diversify from the first and second heart fields early in development. *Cardiovasc Res* **87** : 92-101, 2010
- 33) Grieskamp T, Rudat C, Lüdtkke TH, et al : Notch signaling regulates smooth muscle differentiation of epicardium-derived cells. *Circ Res* **108** : 813-823, 2011
 - 34) Bruneau BG, Logan M, Davis N, et al : Chamber-specific cardiac expression of Tbx5 and heart defects in Holt-Oram syndrome. *Dev Biol* **211** : 100-108, 1999
 - 35) Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, et al : A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. *Cell* **106** : 709-721, 2001
 - 36) Koshiba-Takeuchi K, Takeuchi JK, Arruda EP, et al : Cooperative and antagonistic interactions between Sall4 and Tbx5 pattern the mouse limb and heart. *Nat Genet* **38** : 175-183, 2006
 - 37) Takeuchi JK, Mileikowska M, Koshiba-Takeuchi K, et al : Tbx20 dose-dependently regulates transcription factor networks required for mouse heart and motoneuron development. *Development* **132** : 2463-2474, 2005
 - 38) Delgado-Olguín P, Takeuchi JK, Bruneau BG : Chromatin modification and remodeling in heart development. *Scientific World Journal* **6** : 1851-1861, 2006
 - 39) van Weerd JH, Koshiba-Takeuchi K, Kwon C, Takeuchi JK : Epigenetic factors and cardiac development. *Cardiovasc Res* **91** : 203-211, 2011
 - 40) Takeuchi JK, Ohgi M, Koshiba-Takeuchi K, et al : Tbx5 specifies the left/right ventricles and ventricular septum position during cardiogenesis. *Development* **130** : 5953-5964, 2003
 - 41) Koshiba-Takeuchi K, Mori AD, Kaynak BL, et al : Reptilian heart development and the molecular basis of cardiac chamber evolution. *Nature* **461** : 95-98, 2009
 - 42) Lyons I, Parsons LM, Hartley L, et al : Myogenic and morphogenetic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeo box gene Nkx2-5. *Genes Dev* **9** : 1654-1666, 1995
 - 43) Mommersteeg MT, Hoogaars WM, Prall OW, et al : Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ Res* **100** : 354-362, 2007
 - 44) Hoogaars WM, Engel A, Brons JF, et al : Tbx3 controls the sinoatrial node gene program and imposes pacemaker function on the atria. *Genes Dev* **21** : 1098-1112, 2007
 - 45) Ferdous A, Caprioli A, Iacovino M, et al : Nkx2-5 transactivates the Ets-related protein 71 gene and specifies an endothelial/endocardial fate in the developing embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 814-819, 2009
 - 46) Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, et al : Tbx5 associates with Nkx2-5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. *Nat Genet* **28** : 276-280, 2001
 - 47) Garg V, Kathiriyia IS, Barnes R, et al : GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* **424** : 443-447, 2003
 - 48) Lickert H, Takeuchi JK, Von Both I, et al : Baf60c is essential for function of BAF chromatin remodelling complexes in heart development. *Nature* **432** : 107-112, 2004
 - 49) Molkenin JD : The zinc finger-containing transcription factors GATA-4, -5, and -6. Ubiquitously expressed regulators of tissue-specific gene expression. *J Biol Chem* **275** : 38949-38952, 2000
 - 50) Zhao R, Watt AJ, Battle MA, et al : Loss of both GATA4 and GATA6 blocks cardiac myocyte differentiation and results in acardia in mice. *Dev Biol* **317** : 614-619, 2008
 - 51) Rosenthal N, Harvey RP eds : Heart Development and Regeneration, Vol 2. Academic Press, UK, 2010
 - 52) Lin Q, Schwarz J, Bucana C, Olson EN : Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF2C. *Science* **276** : 1404-1407, 1997
 - 53) Bi W, Drake CJ, Schwarz JJ : The transcription factor MEF2C-null mouse exhibits complex vascular malformations and reduced cardiac expression of angiopoietin 1 and VEGF. *Dev Biol* **211** : 255-267, 1999
 - 54) Dodou E, Verzi MP, Anderson JP, et al : Mef2c is a direct transcriptional target of ISL1 and GATA factors in the anterior heart field during mouse embryonic development. *Development* **131** : 3931-3942, 2004
 - 55) von Both I, Silvestri C, Erdemir T, et al : Foxh1 is essential for development of the anterior heart field. *Dev Cell* **7** : 331-345, 2004
 - 56) Miano JM, Ramanan N, Georger MA, et al : Restrict-



- ed inactivation of serum response factor to the cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** : 17132-17137, 2004
- 57) Parlakian A, Tuil D, Hamard G, et al : Targeted inactivation of serum response factor in the developing heart results in myocardial defects and embryonic lethality. *Mol Cell Biol* **24** : 5281-5289, 2004
- 58) Niu Z, Yu W, Zhang SX, et al : Conditional mutagenesis of the murine serum response factor gene blocks cardiogenesis and the transcription of downstream gene targets. *J Biol Chem* **280** : 32531-32538, 2005
- 59) Niu Z, Iyer D, Conway SJ, et al : Serum response factor orchestrates nascent sarcomerogenesis and silences the biomineralization gene program in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105** : 17824-17829, 2008
- 60) Wang D, Chang PS, Wang Z, et al : Activation of cardiac gene expression by myocardin, a transcriptional cofactor for serum response factor. *Cell* **105** : 851-862, 2001
- 61) Small EM, Warkman AS, Wang DZ, et al : Myocardin is sufficient and necessary for cardiac gene expression in *Xenopus*. *Development* **132** : 987-997, 2005
- 62) Lin L, Cui L, Zhou W, et al : Beta-catenin directly regulates *Islet1* expression in cardiovascular progenitors and is required for multiple aspects of cardiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** : 9313-9318, 2007
- 63) Moretti A, Bellin M, Jung CB, et al : Mouse and human induced pluripotent stem cells as a source for multipotent *Isl1*⁺ cardiovascular progenitors. *FASEB J* **24** : 700-711, 2010
- 64) Kawai T, Takahashi T, Esaki M, et al : Efficient cardiomyogenic differentiation of embryonic stem cell by fibroblast growth factor 2 and bone morphogenetic protein 2. *Circ J* **68** : 691-702, 2004
- 65) Monzen K, Shiojima I, Hiroi Y, et al : Bone morphogenetic proteins induce cardiomyocyte differentiation through the mitogen-activated protein kinase kinase kinase TAK1 and cardiac transcription factors *Csx/Nkx-2.5* and *GATA-4*. *Mol Cell Biol* **19** : 7096-7105, 1999
- 66) Yuasa S, Itabashi Y, Koshimizu U, et al : Transient inhibition of BMP signaling by *Noggin* induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* **23** : 607-611, 2005
- 67) Kami D, Shiojima I, Makino H, et al : Gremlin enhances the determined path to cardiomyogenesis. *PLoS One* **11** : e2407, 2008
- 68) Wobus AM, Kaomei G, Shan J, et al : Retinoic acid accelerates embryonic stem cell-derived cardiac differentiation and enhances development of ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* **29** : 1525-1539, 1997
- 69) Lim JY, Kim WH, Kim J, Park SI : Involvement of TGF-beta1 signaling in cardiomyocyte differentiation from P19CL6 cells. *Mol Cells* **24** : 431-436, 2007
- 70) Bondue A, Lapouge G, Paulissen C, et al : *Mespl* acts as a master regulator of multipotent cardiovascular progenitor specification. *Cell Stem Cell* **3** : 69-84, 2008
- 71) Zhu W, Shiojima I, Ito Y, et al : *IGFBP-4* is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. *Nature* **454** : 345-349, 2008
- 72) Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, et al : *Noggin* antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* **28** : 713-726, 2000
- 73) Hattori F, Chen H, Yamashita H, et al : Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nat Methods* **7** : 61-66, 2010
- 74) Uosaki H, Fukushima H, Takeuchi A, et al : Efficient and scalable purification of cardiomyocytes from human embryonic and induced pluripotent stem cells by *VCAM1* surface expression. *PLoS One* **6** : e23657, 2011
- 75) Reiter JF, Alexander J, Rodaway A, et al : *Gata5* is required for the development of the heart and endoderm in zebrafish. *Genes Dev* **13** : 2983-2995, 1999
- 76) Latinkić BV, Kotecha S, Mohun TJ : Induction of cardiomyocytes by *GATA4* in *Xenopus* ectodermal explants. *Development* **130** : 3865-3876, 2003
- 77) Lickert H, Kutsch S, Kanzler B, et al : Formation of multiple hearts in mice following deletion of beta-catenin in the embryonic endoderm. *Dev Cell* **3** : 171-181, 2002
- 78) Goetz SC, Brown DD, Conlon FL : *TBX5* is required for embryonic cardiac cell cycle progression. *Development* **133** : 2575-2584, 2006
- 79) Yamada Y, Sakurada K, Takeda Y, et al : Single-cell-derived mesenchymal stem cells overexpressing *Csx/Nkx2.5* and *GATA4* undergo the stochastic cardiomyogenic fate and behave like transient am-

-
- plifying cells. *Exp Cell Res* **313** : 698-706, 2007
- 80) Takeuchi JK, Bruneau BG : Directed transdifferentiation of mouse mesoderm to heart tissue by defined factors. *Nature* **459** : 708-711, 2009
- 81) Takeuchi JK, Lickert H, Bisgrove BW, et al : Baf60c is a nuclear Notch signaling component required for the establishment of left-right asymmetry. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** : 846-851, 2007
- 82) Zhu Y, Gramolini AO, Walsh MA, et al : Tbx5-dependent pathway regulating diastolic function in congenital heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105** : 5519-5524, 2008
- 83) Hang CT, Yang J, Han P, et al : Chromatin regulation by Brg1 underlies heart muscle development and disease. *Nature* **466** : 62-67, 2010
- 84) Takeuchi JK, Lou X, Alexander JM, et al : Chromatin remodelling complex dosage modulates transcription factor function in heart development. *Nat Commun* **187** : 2011
- 85) Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al : Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* **331** : 1078-1080, 2011
- 86) Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al : Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* **324**, 98-102, 2009
- 87) Lepilina A, Coon AN, Kikuchi K, et al : A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish heart regeneration. *Cell* **127** : 607-619, 2006
- 88) Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, et al : Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* **142** : 375-386, 2010
- 89) Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al : In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* **485** : 593-598, 2012
- 90) Song K, Nam YJ, Luo X, et al : Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature* **485** : 599-604, 2012
- 91) Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA, et al : MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes. *Circ Res* **110** : 1465-1473, 2012

