

< 総 説 >

形質転換成長因子 (TGF) β , 骨形成因子 (BMP) と心内膜床形成

(平成11年9月9日受付)

(平成11年12月13日受理)

埼玉医科大学第二解剖学教室

中島 裕司 山岸 敏之 中村 裕昭

key words : 心臓形態形成, 心内膜床, 成長因子

要 旨

心内膜床は初期胚心臓の房室管と流出路(円錐動脈幹)に形成される弁や中隔の原基で, 内皮細胞が間葉細胞に転換し形成される. この内皮-間葉形質転換(以下EMT)は, アドヘロン(心筋から分泌され, 内皮細胞に作用する生理活性物質の集合体)によって時間的・空間的に制御されている. 心臓形態形成過程での心内膜床形成異常は先天性心疾患の原因の一つになる. ニワトリ胚心臓ではEMTに一致して房室管と流出路の内皮細胞にTGF β 3, 心筋にBMP2が発現する. 房室管の三次元ゲル培養モデルによってこれらの成長因子のEMTに対する作用を検討し, 以下の結果を得た. 1) EMTの際, アドヘロンの作用によって内皮細胞にTGF β 3が発現する. 2) TGF β 3はEMTの初期の細胞形態変化を誘導する. 3) BMP2はTGF β 3と協調的に作用しEMTを誘導制御する.

1. 心臓形態形成と心内膜床

原腸陥入によって三胚葉が形成されると, 予定心臓領域が側板中胚葉前方に形成される. ニワトリ胚では胚盤葉上層後方の細胞群が原腸陥入によって中胚葉外側前方に遊走し予定心臓域を形成する. この過程で予定心臓細胞への方向性が決まる. 予定心臓領域は, 接触している内胚葉由来の誘導因子(群)によって心筋や心内皮細胞へ分化する. 胚の折りたたみ(embryonic folding)によって左右の予定心臓領域が前腸門腹側に移動し, 融合して原始心筒が完成する. 拍動が開始すると右方への心ループ(d-loop)が形成され, 心臓は, 前方(頭側)から流出路(円錐動脈幹), 心球部, 原始心室, 房室管, 原始心房, 静脈洞の部位化が明瞭となる. 最近, これらの発生過程を制御する分子機構の一端が明らかにされている^{1)~5)}. 発生が進むと流出路と房室管の心内皮細胞の一部が間葉細胞に転換し(内皮-間葉形質転換)心内膜床を形成する⁶⁾. 流出路心内膜床には神経堤由来の間葉細胞が侵入し, 肺動脈大動

脈中隔, 半月弁, 流出路中隔形成に参画する⁷⁾. 一方, 房室管心内膜床には心外膜由来の間葉細胞が侵入し, 房室弁, 房室中隔を形成する⁸⁾. 最近, 房室管心内膜床にも静脈門から神経堤由来の間葉細胞が侵入してくることが明らかになった⁹⁾. 胚発生後半に流出路中隔, 心室中隔, 房室中隔, 心房中隔が整列融合し, 四腔を持った心臓が完成する¹⁰⁾. この過程で心内膜床の間葉細胞の多くは, 周辺から増殖してきた心筋細胞に置き変わる. 心内膜床は心臓管が四腔を持った心臓に形態変化する過程で重要な構造であるため, その形成異常は先天性心疾患の原因となる¹¹⁾.

2. 心内膜床形成と心筋基底膜^{6), 12)}

心内膜床形成前の初期胚心臓は心内膜上皮, 心ゼリー, 心筋上皮で構成される. 心ゼリーは心筋によって分泌される基底膜(緻密層と厚い網状層)であり, フィブロネクチン, フィブリン, フィブリリン, コラーゲン(I, III, IV型), プロテオグリカン, ラミニン等の細胞外マトリックスを含む. 特に心内膜床形成領域(房室管, 流出路)の心ゼリーには顆粒状のフィブロネクチンが, 心筋から内皮側に向かう密度勾配をもって局在している. 顆粒状のフィブロネクチンは, 上皮

別刷請求先: (〒350 0495) 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

埼玉医科大学第2解剖学 中島 裕司

間葉系相互作用が活発に行なわれている領域に認められ、種々の生理活性物質を結合しアドヘロンを形成する¹³⁾。心内膜床は、特定の内皮細胞が、心筋由来のアドヘロンの刺激によって間葉に転換し時間的・空間的特異性をもって形成される。アドヘロンを構成する分子のうち、明らかなものはフィブロネクチン、トランスフェリン、h-LAMP1、ES 130 である¹⁴⁾。

3. 心内膜床形成における形質転換成長因子 (TGF) β と骨形成因子 (BMP) の発現

1980 年代に種々の成長因子の存在が明かにされ、*in vitro* 心内膜床形成モデルを用いた実験によって TGF β の作用が注目されるようになった¹⁵⁾。TGF β は哺乳類、鳥類では β 1~3 の三種類、両生類では β 5 が確認されている (鳥類の β 4 は β 1 であった)¹⁶⁾。マウス胚心臓では内皮細胞に TGF β 1、心筋細胞に β 2、心内膜床と間葉に β 2 と 3 が発現している¹⁷⁾。一方、鳥類では内皮細胞と心内膜床の間葉に β 3、心筋に β 2 と β 3 が発現している¹⁸⁾¹⁹⁾。TGF β は心内膜床領域に発現しているが、 β 1、 β 3 のどちらか一方の単一遺伝子ノックアウトマウスに心奇形は発生しなかった^{20)~22)}。これは母体からの TGF β の移行と TGF β アイソフォーム間の代償作用のためと考えられている。マウスの房室管培養では、TGF β に対する二種類以上の中和抗体によって心内膜床形成は抑制され、TGF β アイソフォーム間の代償作用が示唆された²³⁾。一方、TGF β 2 ノックアウトマウスでは、ニワトリ胚心臓神経堤除去実験やヒトの DiGeorge/22q11.2 欠失症候群と同様に円錐動脈幹奇形あるいは咽頭 (鯉) 弓動脈由来の大血管の異常が認められた²⁴⁾。また、これらの奇形はエンドセリン 1 やそのレセプター、レチノイン酸レセプター、NF1 (neurofibromatosis gene) 等のノックアウトマウス、Spotch マウス (Pax 3 遺伝子の変異体)、Patch マウス (PDGFR α 血小板由来増殖因子レセプター α) と c-kit の転写調節領域を含んだ欠失による変異体)でも認められ、心臓神経堤細胞の遊走、分化に対するこれらの因子の直接作用、相互作用の解明が待たれる¹⁾²⁵⁾。

BMP は TGF β スーパーファミリーの一員で、20 以上のサブファミリーを形成する。BMP は異所性骨組織を形成させる因子として発見されたが、発生においては背腹軸の形成や上皮間葉系相互作用も制御している²⁶⁾。マウス胚心臓では BMP 2、4 が流出路と房室管心筋に発現している²⁷⁾²⁸⁾。BMP 2 ノックアウトマウスは心内膜床形成前に胚性致死となり、心臓欠損、異所

性心筋形成が認められた²⁹⁾。一方、BMP 4 または BMP 1 型レセプターノックアウトマウスは中胚葉形成不全をとめない心内膜床形成前に胚性致死となる³⁰⁾³¹⁾。著者らは、心内膜床形成における BMP の作用を検討するため、ニワトリ胚心臓の房室管から BMP のクローニングを行い、BMP 2、5、 α (Vgr 1)、 γ (OP 1)、dorsalin 1、新規 BMP 遺伝子を得た。in situ hybridization にてそれらの局在を検討した結果、心内膜床形成に一致して BMP 2 が流出路と房室管心筋に発現していた。内皮細胞、間葉細胞、心室心筋での発現は検出できなかった。一方、BMP 7 と dorsalin 1 は流出路と房室管心筋に弱い発現が認められた³²⁾。このように複数の BMP アイソフォームが発現しているのは、BMP の生物学的活性はホモ二量体よりもヘテロ二量体の方が高く (*in vitro*)、発生中の心臓では局所的に BMP の作用を高めるために BMP 2/7 といったヘテロ二量体が使われている可能性がある³³⁾。

4. 心内膜床形成における TGF β と BMP の作用

内皮 間葉形質転換は一連の細胞形態変化、すなわち細胞間結合の消失、細胞肥大、ゴルジ装置の偏在、遊走突起の形成、細胞浸潤によって行なわれる¹²⁾。ニワトリ胚心臓を用いた三次元ゲル培養モデルでは TGF β 3 または BMP 2 に対する中和抗体、アンチセンスオリゴ DNA はいずれも単独で内皮 間葉形質転換を抑制した¹⁵⁾¹⁸⁾³²⁾。さらに心筋の誘導を受けていない房室管内皮細胞を三次元ゲル上に培養し、TGF β 3 を投与すると内皮 間葉形質転換の初期の段階 (細胞間結合の消失、細胞肥大、遊走突起の形成) を誘導することができた³⁴⁾。しかし、心筋との共培養や胚心筋培養上清投与にみられるような多数の間葉細胞の浸潤は認められず、他の因子の必要性が示唆された。また、心内膜床形成領域には TGF β 2 も発現しているため TGF β 2 単独、TGF β 2+3 の投与を行ったが細胞形態変化は TGF β 3 単独投与の場合と変わりなく、アイソフォーム間に共通の生物活性が認められた¹⁸⁾。一方、発生段階の異なった房室管内皮細胞に TGF β を投与すると発生段階の進んだ内皮は間葉に転換した³⁵⁾。また、アドヘロンを含む胚心筋培養上清は内皮細胞における TGF β 3 発現を誘導した³⁶⁾。BMP 2 単独投与は培養房室管内皮細胞の形態変化、細胞数に影響しなかったが、TGF β 3 を同時に投与すると多数の間葉細胞浸潤が誘導され BMP 2 と TGF β の協調的作用が認められた³²⁾。これらの結果から内皮 間葉形質転換は、流出路/房室管心筋から分泌されるアドヘロンと BMP

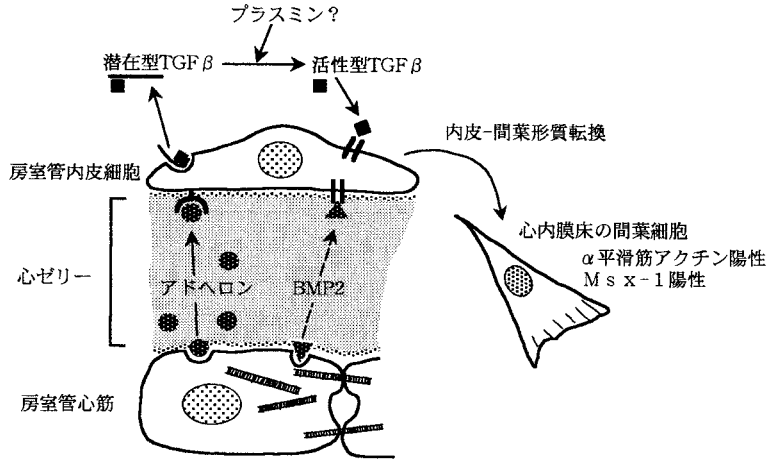


図1 心内膜床形成モデル

心内膜床形成前の初期胚心臓は、心内膜上皮、心ゼリー、心筋上皮から構成される。心ゼリーは心筋上皮の厚い基底膜である。心筋から分泌されたアドヘロン（フィブロネクチンを核にした複数分子の複合体）が心内膜細胞に作用すると内皮細胞で TGFβ が発現する。TGFβ は活性のない潜在型として細胞外に分泌される。プラスミン等によって活性化された TGFβ は心筋由来の BMP 2 と協調的に作用し内皮細胞を間葉細胞に形質転換させ、心内膜床が形成される。

表 1 内皮-間葉形質転換の分子マーカー

分子マーカー	クラス分類	引用文献 巻：ページ
I型プロコラーゲン	細胞外マトリックス	Dev Biol 130 : 167
テネシシン-C	細胞外マトリックス	Dev Biol 145 : 277
GalTase	細胞表面レセプター	Dev Biol 140 : 401
ウロキナーゼ	セリンプロテアーゼ	Dev Dyn 193 : 24
コラゲナーゼ	金属プロテアーゼ	Dev Dyn 195 : 87
Mox-1	ホメオボックス遺伝子	Development 116 : 1123
Msx-1	ホメオボックス遺伝子	Dev Dyn 197 : 203
JB3 (フィブリリン)	細胞外マトリックス	Dev Biol 165 : 585
α平滑筋アクチン	細胞骨格蛋白	Dev Dyn 209 : 296
erbB3	チロシキナーゼ型レセプター	Nature 378 : 386

GalTase : 細胞表面ガラクトシルトランスフェラーゼ

2 流出路/房室管内皮細胞に発現する TGFβ3 によって調節誘導されていると考えられた (図1)。

TGFβ を含めた成長因子の作用は、転写、翻訳、分泌、活性化、レセプターとの結合、細胞内シグナル伝達、不活性化により調節されている³⁷⁾。TGFβ, BMP の細胞内シグナルはセリン/スレオニンキナーゼ型レセプター (TGFβ は TGFβR-I と II, BMP は BMPR-I と II または ActR-I と II) と細胞内シグナル伝達分子 SMAD (TGFβ は SMAD 2 と 3, BMP は SMAD 1 と

5) のリン酸化によって核内に伝達される³⁸⁾。TGFβ は転写、翻訳後、生理活性のない潜在型 TGFβ (LTBP (latent TGFβ binding protein), LAP (latency associated peptide), mature region (活性のある部位)の複合体))として細胞外に分泌される³⁷⁾。LTBP はフィブリリンファミリーの一員で細胞外マトリックスのマイクロフィブリルの一部を構成し、その N 末端がフィブロネクチンに結合し、TGFβ を基底膜や細胞周囲に到達させる^{23,39)}。この潜在型 TGFβ はプラスミンによ

て活性化され、活性型 TGF β がレセプターに結合し生理活性を現す。BMP 蛋白質の分泌機構、発生における局在 (mRNA は報告されている)、活性化機構は不明である。

5. 内皮 間葉形質転換にかかわる他の因子群

内皮細胞が間葉細胞に転換する際、活性化された内皮細胞、間葉細胞には特異的なマーカー分子が発現する(表1)。これらのマーカーを使用し、形質転換に必要なシグナル伝達カスケードを調べたところ、少なくとも TGF β 、BMP が関連するセリン/スレオニンキナーゼを介する経路と、百日咳毒素で阻害される G 蛋白を介する経路が証明された⁴⁰⁾。

neuregulin は EGF 様ドメインを持つ糖蛋白質で心内膜床形成時の内皮細胞に発現し、そのレセプターである erbB 3 は間葉細胞に発現する。これらのノックアウトマウスでは心内膜床の無形成あるいは低形成が起こり胚性致死となる⁴¹⁾。また、neuregulin は培養ニワトリ胚心臓の間葉細胞の DNA 合成を高めることから、neuregulin/erbB 3 は内皮 間葉相互作用を制御する因子の一つと考えられる⁴²⁾。

HGF (肝細胞増殖因子) はニワトリ胚心内膜床形成時に心筋から分泌され、*in vitro* で内皮細胞の増殖、遊走、ウロキナーゼの分泌を亢進させる。しかし HGF ノックアウトマウスでは明かな心臓形成異常は報告されていない⁴³⁾。

6. 結 語

in vitro の実験系で TGF β と BMP 2 を用いて内皮間葉形質転換を再現することができた。今後の課題は、1) 流出路と房室管の部域化の分子機構、2) 心筋由来の誘導因子であるアドヘロンの本体、3) TGF β と BMP の協調的作用の機構、4) neuregulin 等の増殖因子と TGF β 、BMP の相互作用の解明である。

本論文の要旨は第 34 回日本小児循環器学会総会ミニシンポジウム (98 年 7 月、東京) にて発表した。本研究の一部は文部省科学研究費 (09770017)、第二回丸木記念特別奨学研究費 B、平成 9 年度川野小児医学奨学財団助成金によって行なわれた。

文 献

- 1) 高尾篤良, 門間和夫, 中沢 誠, 中西敏雄編集: 臨床発達心臓病学, 改訂 2 版, 中外医学社, 東京, 1997, pp 8 18
- 2) 小室一成: 心筋細胞の発生と分化. 循環器専門医 1996; 4: 97 105
- 3) Fishman MC, Chien KR: Fashioning the verte-

- brate heart: earliest embryonic decisions. Development 1997; 124: 2099 2117
- 4) Olson EN, Srivastava D: Molecular pathways controlling heart development. Science 1996; 272: 671 676
- 5) Harvey RP: Links in the left/right axis pathway. Cell 1998; 94: 273 276
- 6) Markwald RR, Mjaatvedt CH, Krug EL: Induction of endocardial cushion tissue formation by adheron-like, molecular complexes derived from the myocardial basement membrane, in Clark EB, Takao A (ed): Developmental Cardiology: Morphogenesis and Function. New York, Futura, 1990, pp 191 204
- 7) Kirby ML, Waldo KL: Role of neural crest in congenital heart disease. Circ Res 1990; 82: 332 340
- 8) Gittenberger-de Groot AC, Vrancken Peeters M-PFM, Mentink MMT, Gourdie RG, Poelmann RE: Epicardial-derived cells contribute a novel population to the myocardial wall and the atrioventricular cushions. Circ Res 1998; 82: 1043 1052
- 9) Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC: A subpopulation of apoptosis-prone cardiac neural crest cells targets to the venous pole: multiple functions in heart development? Dev Biol 1999; 207: 271 286
- 10) 白井敏雄監訳: パッテン発生学, 初版, 西村書店, 新潟, 1990, pp 455 487
- 11) Nakajima Y, Morishima M, Nakazawa M, Momma K: Inhibition of outflow cushion mesenchyme formation in retinoic acid-induced complete transposition of the great arteries. Cardiovasc Res 1996; 31: E 77 E 85
- 12) Mjaatvedt CH, Yamamura H, Wessels A, Ramsdell A, Turner D, Markwald RR: Mechanisms of segmentation, septation, and remodeling of the tubular heart: endocardial cushion fate and cardiac looping, in Harvey RP, Rosenthal N (ed) Heart development. San Diego, Academic Press, 1999, pp 159 177
- 13) Mjaatvedt CH, Krug EL, Markwald RR: An antiserum (ES 1) against a particulate form of extracellular matrix blocks the transition of cardiac endothelium into mesenchyme in culture. Dev Biol 1991; 145: 219 230
- 14) Sinning AR: Partial purification of HLAMP-1 provides direct evidence for the multicomponent nature of the particulate matrix associated with cardiac mesenchyme formation. J Cellular Bio-

- chem 1997 ; 66 : 112 122
- 15) Potts JD, Dagle JM, Walder JA, Weeks DL, Runyan RB : Epithelial-mesenchymal transformation of embryonic cardiac endothelial cells is inhibited by a modified antisense oligodeoxynucleotide to transforming growth factor β 3. Proc Natl Acad Sci USA 1991 ; 88 : 1516 1520
 - 16) Kingsley DM : The TGF- β superfamily : new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. Genes Dev 1994 ; 8 : 133 146
 - 17) Millan FA, Denhez F, Kondaiah P, Akhurst RJ : Embryonic gene expression patterns of TGF β 1, β 2 and β 3 suggest different developmental function in vivo. Development 1991 ; 111 : 131 144
 - 18) Nakajima Y, Yamagishi T, Nakamura H, Markwald RR, Krug EL : An autocrine function for transforming growth factor (TGF)- β 3 in the transformation of atrioventricular canal endocardium into mesenchyme during chick heart development. Dev Biol 1998 ; 194 : 99 113
 - 19) Boyer AS, Ayerinkas II, Vincent EB, McKinney LA, Weeks DL, Runyan RB : TGF β 2 and TGF β 3 have separate and sequential activities during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart. Dev Biol 1999 ; 208 : 530 545
 - 20) Dickson MC, Martin JS, Cousins FM, Kulkarni AB, Karlsson S, Akhurst RJ : Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor- β 1 knock out mice. Development 1995 ; 121 : 1845 1854
 - 21) Kaartinen V, Voncken JW, Shuler C, Warburton D, Bu D, Heisterkamp N, Groffen J : Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF- β 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction. Nature Genet 1995 ; 11 : 415 421
 - 22) Proetzel G, Pawlowski SA, Wiles MW, Yin M, Boivin GP, Howles PN, Ding J, Ferguson MWJ, Doetschman T : Transforming growth factor- β 3 is required for secondary palate fusion. Nature Genet 1995 ; 11 : 409 414
 - 23) Nakajima Y, Miyazono K, Kato M, Takase M, Yamagishi T, Nakamura H : Extracellular fibrillar structure of latent TGF β binding protein-1 : role in TGF β -dependent endothelial-mesenchymal transformation during endocardial cushion tissue formation in mouse embryonic heart. J Cell Biol 1997 ; 136 : 193 204
 - 24) Sanford LP, Ormsby I, Gittenberger-de Groot AC, Sariola H, Friedman R, Boivin GP, Cardell EL, Doetschman T : TGF β 2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGF β knockout phenotypes. Development 1997 ; 124 : 2659 2670
 - 25) Kirby ML : Contribution of neural crest to heart and vessel morphology, in Harvey RP, Rosenthal N (ed) Heart development. San Diego, Academic Press, 1999, pp 179 193
 - 26) Hogan BLM : Bone morphogenetic proteins : multifunctional regulators of vertebrate development. Genes Dev 1996 ; 10 : 1580 1594
 - 27) Lyons KM, Pelton RW, Hogan BLM : Organogenesis and pattern formation in the mouse : RNA distribution patterns suggest a role for Bone Morphogenetic Protein-2 A(BMP-2 A) . Development 1990 ; 109 : 833 844
 - 28) Jones CM, Lyons KM, Hogan BLM : Involvement of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) and Vgr-1 in morphogenesis and neurogenesis in the mouse. Development 1991 ; 111 : 531 542
 - 29) Zhang H, Bradley A : Mice deficient for BMP 2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development. Development 1996 ; 122 : 2977 2986
 - 30) Winnier G, Blessing M, Labosky PA, Hogan BLM : Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. Genes Dev 1995 ; 9 : 2105 2116
 - 31) Mishima Y, Suzuki A, Ueno N, Behringer RR : Bmpr encodes a type I bone morphogenetic protein receptor that is essential for gastrulation during mouse embryogenesis. Genes & Dev 1995 ; 9 : 3027 3037
 - 32) Yamagishi T, Nakajima Y, Miyazono K, Nakamura H : Bone morphogenetic protein-2 acts synergistically with transforming growth factor- β 3 during endothelial-mesenchymal transformation in the developing chick heart. J Cell Physiol 1999 ; 180 : 35 45
 - 33) Hazama M, Aono A, Ueno N, Fujisawa Y : Efficient expression of a heterodimer of bone morphogenetic protein subunits using a baculovirus expression system. Biochem Biophys Res Commun 1995 ; 209 : 859 866
 - 34) Nakajima Y, Mironov V, Yamagishi T, Nakamura H, Markwald RR : Expression of smooth muscle alpha-actin in mesenchymal cells during formation of avian endocardial cushion tissue : a role for transforming growth factor β 3. Dev Dyn 1997 ; 209 : 296 309
 - 35) Ramsdell AF, Markwald RR : Induction of endo-

- cardial cushion tissue in the avian heart is regulated, in part, by TGF β -3-mediated autocrine signaling. *Dev Biol* 1997 ; 188 : 64 74
- 36) Nakajima Y, Krug EL, Markwald RR : Myocardial regulation of transforming growth factor- β expression by outflow tract endothelium in the early embryonic chick heart. *Dev Biol* 1994 ; 165 : 615 626
- 37) Miyazono K, Ichijo H, Heldin C-H : Transforming growth factor- β : latent forms, binding proteins and receptors. *Growth Factors* 1993 ; 8 : 11 22
- 38) Heldin C-H, Miyazono K, ten Dijke P : TGF β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997 ; 390 : 465 471
- 39) Saharinen J, Taipale J, Keski-Oja J : Association of the small latent transforming growth factor- β with an eight cysteine repeat of its binding protein LTBP-1. *EMBO J* 1996 ; 15 : 245 253
- 40) Boyer AS, Erickson CP, Runyan RB : Epithelial-mesenchymal transformation in the embryonic heart is mediated through distinct pertussis toxin-sensitive and TGF β signal transduction mechanisms. *Dev Dyn* 1999 ; 241 : 81 91
- 41) Erickson SL, Shea KS, Ghaboosi N, Loverro L, Frantz G, Bauer M, Lu LH, Moore MW : ErbB 3 is required for normal cerebellar and cardiac development ; a comparison with ErbB 2- and heregulin-deficient mice. *Development* 1997 ; 124 : 4999 5011
- 42) Ford BD, Loeb JA, Fischbach GD : Neuregulin stimulates DNA synthesis in embryonic chick heart cell. *Dev Biol* 199 ; 214 : 139 150
- 43) Song W, Majka SM, McGuire PG : Hepatocyte growth factor expression in the developing myocardium : evidence for a role in the regulation of the mesenchymal cell phenotype and urokinase expression. *Dev Dyn* 1999 ; 241 : 92 100

Roles of Transforming Growth Factor (TGF) β and Bone Morphogenetic Protein (BMP) in Endocardial Cushion Formation

Yuji Nakajima, Toshiuki Yamagishi and Hiroaki Nakamura
Department of Anatomy, Saitama Medical School

During early cardiogenesis, endothelial cells of outflow tract (OT) and atrioventricular (AV) regions change their phenotype to that of mesenchyme, and generate endocardial cushion tissue, the primordia of the valves and septa of the adult heart. This embryonic phenomenon is called endothelial-mesenchymal transformation (EMT). Abnormal development of endocardial cushion is linked to various congenital heart diseases. In the present paper, we discuss molecular and cellular mechanisms that involved in the EMT. At the onset of EMT, myocardially derived inductive signals (adherons) upregulate the expression of OT and AV endothelial TGF β 3, which initiates the initial phenotypic changes of EMT. In addition, myocardial BMP 2 acts synergistically with TGF β 3 in the initiation of EMT.
