

原 著

Spikar/ZMYND 8 の核外局在に関する研究

山崎 博幸^{1,3}, 白尾 智明²

1 群馬県前橋市川曲町 191-1 群馬医療福祉大学 社会福祉学部

2 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学南研究棟アントレプレナーラボ アルメッド株式会社

3 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科 薬理学

要 旨

背景・目的：転写調節因子 Spikar/ZMYND 8 (以下 Spikar) は核に多く存在するタンパク質であるが, 神経細胞では drebrin と結合し樹状突起スパインにも局在する. 本研究では, Spikar の核から細胞質へ移行するシグナル配列の特定及び樹状突起スパインでの安定化機構を明らかにする.

対象と方法：株化細胞に各種 GFP- 融合 Spikar フラグメントをトランスフェクションし, 細胞内局在を観察し核外移行に関与する領域を決定した. 特定した核外移行領域に変異を入れて実際に核外移行が阻害されるのかを確認した. Drebrin ノックダウン神経細胞で Spikar の光褪色後蛍光回復法解析を用い, Spikar の樹状突起スパイン局在における drebrin 依存性を調べた.

結 果：Spikar の各種領域の細胞内局在を調べたところ, Coiled-Coil ドメインが核外移行に関与していることが分かった. Coiled-Coil ドメインにある移行シグナルのコンセンサス配列に変異を入れた変異体は核外移行が阻害された. FRAP (光褪色後蛍光回復) 解析の結果 drebrin ノックダウン神経細胞の樹状突起スパインでは, Spikar の安定化フラクションが減少した.

結 語：Spikar の核外移行には C 末領域にある Coiled-coil ドメインが重要であり, 樹状突起スパインでの安定局在には N 末端領域にある drebrin 結合領域が重要である. Spikar の核外移行には drebrin は必要ないが, 樹状突起スパインでの安定局在には drebrin が必要である.

文献情報

キーワード：

Spikar/ZMYND 8,
drebrin,
核外移行配列,
樹状突起スパイン,
転写調節因子

投稿履歴：

受付 令和 5 年 7 月 19 日
修正 令和 5 年 8 月 8 日
採択 令和 5 年 9 月 7 日

論文別刷請求先：

山崎博幸
〒371-0823 群馬県前橋市川曲町191-1
群馬医療福祉大学社会福祉学部
電話：027-253-0294
E-mail: spikar@gunma-u.ac.jp

緒言

Spikar/ZMYND 8 (以下 Spikar) は drebrin をベイトとした酵母ツーハイブリッドスクリーニングにより単離されたタンパク質である.¹ Spikar は N 末端領域に PHD, Bromo, PWWP ドメイン, C 末端領域に MYND ドメインをもつ (Fig. 1A). これらのドメインは核タンパク質に頻繁に見られるドメインであり, 実際 Spikar は核に多く局在し転写調節に働いていることが分かっている.¹ Spikar の核移行シグナル (Nuclear localization signal, 以下 NLS) は N 末端領域に存在することが分かっており, この部位に変異をいれると核へは局在できなくなる.¹ 結合タンパク質の drebrin はアクチン結合タンパク質であり, 特に神経細胞で樹状突起スパイン (以下スパイン) のアクチン細胞骨格の安定化に寄与している.^{2,3} 非神経細胞に Spikar を強制発現させるとそのほとんどが核に局在するが, drebrin を同時に強制発現すると細胞質での局在が多くなる.^{1,4} このことから, drebrin は Spikar を細胞質に留めておく機能があるようである. しかしながら, Spikar が核から細胞質へ移行するためのシグナル配列 (核外移行シグナル: Nuclear export signal, 以下 NES) の存在は分かっていない. Spikar は様々な癌の発症, 進行または逆に癌の抑制にも関与しており, それらは Spikar の核での転写調節機能に基づいている.⁵ こ

これらのことから、Spikar の核と細胞質間の移行に関する領域は将来的な創薬ターゲットになる可能性がある。さらに、Spikar の核外移行機構は転写調節因子を介した核からスパインへの情報伝達経路の存在を示唆している。

Spikar は神経細胞において、核以外にもスパインに局在することが分かっている。Spikar の細胞質局在は drebrin 依存的でありながら、スパインへの局在には drebrin 結合領域とは別の場所が関与している。¹ このことは、drebrin は Spikar をスパインへ移行するのではなくスパインでの局在の安定化に寄与していることを示唆している。

以上のことから、本研究では Spikar の核外移行に責任のある領域の特定および Spikar のスパイン局在における drebrin 依存性を検証することを目的とする。

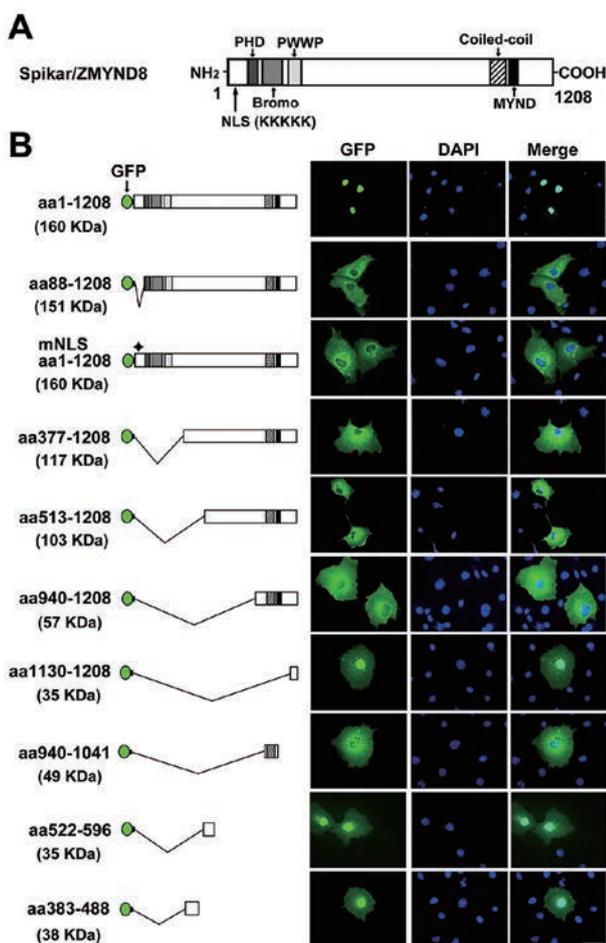


Fig. 1 Spikar の各種フラグメントの細胞内局在

(A) Spikar のドメイン構造。NLS は核移行シグナル (Spikar の場合は連続した 5 残基のリジン)。 (B) COS7 細胞に各 GFP-融合 Spikar フラグメントを導入し、48 時間後に固定、核染色を行った。DAPI は核染色を示す。スケールバーは 30 μ m。分子量の大きなフラグメント (例えば、aa88-1208) は核膜孔を通り抜けることができないが、分子量の小さいフラグメントは拡散で核に入り集積する (aa1130-1208, aa522-596, aa383-488)。しかしながら、aa940-1041 は核に集積しなかった。この結果は、aa940-1041 は核から排出されていることを示唆している。

方法

動物

妊娠 13 日目のウイスターラットはチャールズブリバーから購入し、妊娠 18 日目まで飼育した (室温 23°C \pm 2, 6:00–18:00 の明暗サイクル)。動物実験は群馬大学動物実験委員会に認可された計画書に基づいて行われた (承認番号: 21-072)。

cDNA コンストラクト

Spikar の各種緑色蛍光タンパク質 (GFP) 融合フラグメントは PCR を用いてインサートを増幅後、pEGFP-C1 vector へライゲーションを行った。アミノ酸置換変異体は変異を入れたプライマーを用いて PCR で作成した。組み換え実験に関しては、群馬大学遺伝子組換え実験安全委員会に認可された計画書に基づいて行われた (承認番号: 21-071)。

細胞培養とトランスフェクション

HEK293 細胞 (Human embryonic kidney 293 cells), COS7 細胞 (CV-1 in Origin with SV40 genes, line 7 cells) は Dulbecco's Modified Eagle 培地 (10% FBS 含有), 37°C, 5% CO₂ インキュベーターで培養を行った。トランスフェクションはリポフェクタミン 2000 (Invitrogen) を用いて行った。初代培養海馬神経細胞は Banker の方法で培養を行った。⁶ 概略を以下に示す。妊娠 18 日ラット胎仔から海馬を取り出しトリプシン処理を行った。細胞懸濁液をポリ L-リジンコート済のカバースリップに播種して、Minimum Essential 培地 (10% FBS 含有) 中にて 3 時間インキュベーションした。その後、グリアシートを培養している培養皿に移し Minimum Essential 培地+B27 サプリメント (Thermo Fischer scientific) 培地にて培養を行った。培養開始 4 日後にシタラピン (10 μ M) を加えた。トランスフェクションは培養開始後 8 日にリポフェクタミン 2000 (Invitrogen) を用いて行った。

免疫細胞染色

各種 cDNA コンストラクトをトランスフェクションされた細胞は 4%-パラホルムアルデヒドで固定 (4°C, 20 分) した。固定した細胞はリン酸緩衝液 (以下 PBS) で洗浄 (4°C, 5 分間を 2 回) した後 0.1% Triton X-100/PBS で膜透過処理を行った (4°C, 5 分間)。その後 PBS でリンスし 3%-ウシ血清アルブミン/PBS でブロッキング処理 (4°C, 60 分) を行い 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) を用いて核染色を行った (室温, 60 分)。核での GFP の蛍光強度は DAPI と重なった領域の平均値を測定し、細胞質での GFP の蛍光強度は核周辺領域の平均値を測定した。

FRAP 解析

Importin の影響を排除するため核移行シグナルに変異を加えた Spikar (mNLS-Spikar) を用いた。培養開始 8 日後の初代培養海馬神経細胞へ GFP-mNLS-Spikar をトランスフェクションし、培養開始 15-16 日後に以下の操作で FRAP 解析を行った。GFP-mNLS-Spikar 又は GFP-mNLS-Spikar と HA-drebrin A* (RNAi 抵抗性 drebrin A) をトランスフェクションした細胞をタイロド液 [119 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 25 mM HEPES-NaOH (pH 7.4), 30 mM glucose] に浸し、Zeiss LSM510 confocal microscope (Carl Zeiss), X40-水浸レンズ (NA, 1.2) でイメージングを行った。関心領域の GFP 蛍光は 100% パワーの 488-nm レーザーで褪色させた後、1.97 秒おきに 55 回撮像を行った。Raw データはメタモルフソフトウェア (Molecular Devices) を用いて定量を行った。関心領域の GFP 蛍光強度からバックグラウンド蛍光強度を差し引いた値を蛍光強度として、褪色前に撮像した 5 回の平均強度を用いて標準化を行った。FRAP カーブはカレイダグラフソフトウェア (Synergy Software, Reading, PA, USA) を用いて、次の式にフィッティングした。式: $F(t) = 1 - fs - fm \times \exp(-t/\tau)$,⁷ ここで fs, fm, t, τ はそれぞれ安定フラクション, 動的フラクション, 時間 (秒), 時定数を指す。

結果

核外移行ドメインの決定

核外移行ドメインを探索するために Spikar の各種 GFP 融合タンパク質を COS 7 細胞に導入し、その局在を観察した。全長 GFP-Spikar (aa1-1208) は核局在配列 (NLS) を N 末端に持っているために、非神経細胞では核に局在する (Fig. 1A and B)。NLS に変異を入れた Spikar (mNLS-aa1-1208) は核に入ることができない (Fig. 1B)。また NLS を含む N 末端領域を除いた GFP-Spikar (aa88-1208) はその大きさのために拡散で核に入ることができない (Fig. 1B)。このようにある程度の大きさのタンパク質は核膜孔を拡散で通過することができないが、小さいフラグメント (60kDa) は拡散で核に入ることができる。^{8,9} このことから小さいフラグメントに注目すると、Coiled-coil ドメインを含むフラグメント (aa940-1041) のみが核外へ排出されていた。対照的に他の小さいフラグメント (aa1130-1208, aa522-596, aa383-488) は核へ入ったままであった。この結果は、Spikar の核外移行シグナルは Coiled-coil ドメインに存在することを強く示唆している。しかしながら、フラグメント (aa940-1041) はそのサイズや立体障壁のために核に入れられないという説も捨てきれない。

核外移行シグナルには LxxLxL (L は疎水性アミノ酸。ロイシンの頻度が高い。x は任意のアミノ酸) のコンセンサスパターンをもつものが多い。¹⁰ Spikar の Coiled-coil ドメ

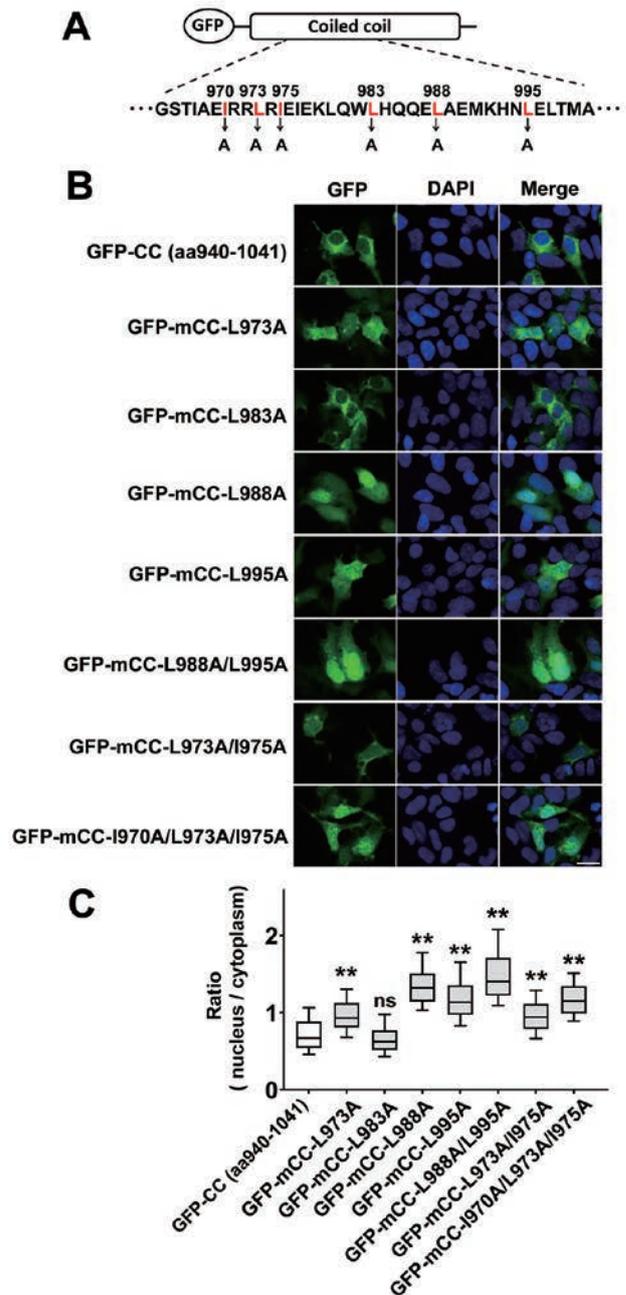


Fig. 2 Spikar の核外移行シグナルは Coiled-coil ドメインに存在する

(A) Coiled-coil ドメインに変異を入れた位置。赤字で示すアミノ酸残基をアラニン (A) に変更した。(B) 各変異体の細胞内局在の代表例。GFP-CC (aa940-1041) は核に集積しないが、多くの変異体 (L973A, L988A, L995A, L988A/L995A, L973A/I975A, I970A/L973A/I975A) の核外移行が阻害されている様子が観察された。また、ロイシン 983 の変異体 (GFP-mCC-L983A) は核への集積が見られず、このアミノ酸は核外移行に関与していないことが示唆される。スケールバーは 30 μ m。(C) 各変異体の核 / 細胞質の局在比の定量化。ボックスプロットは中央値, 10-90 パーセントイルを示す (n=196 for GFP-CC, n=251 for GFP-mCC-L973A, n=227 for GFP-mCC-L983A, n=166 for GFP-mCC-L988A, n=204 for GFP-mCC-L995A, n=222 for GFP-mCC-L988A/L995A, n=202 for GFP-mCC-L973A/I975A, and n=178 for GFP-mCC-I970A/L973A/I975A). **は GFP-CC に対して $p < 0.01$, ns は GFP-CC に対して有意差無し (one-way ANOVA with Steel-Dwass post hoc test)。

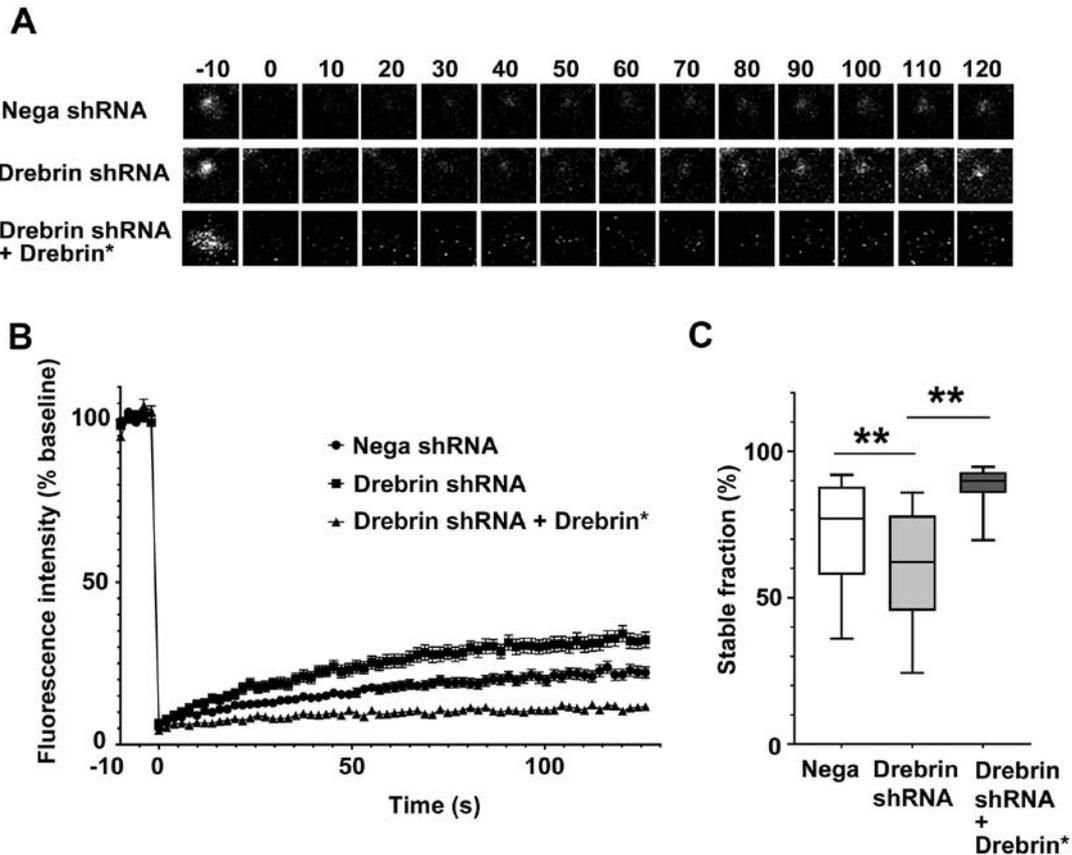


Fig. 3 Drebrin ノックダウン神経細胞では Spikar の安定化フラクションが減少する

(A) 初代培養海馬神経細胞のスパインにおける GFP-mNLS-Spikar の蛍光褪色前後のタイムラプスイメージ。0 時間の時点で GFP の蛍光は完全に褪色しており、その後分子の入れ替わりにより徐々に蛍光強度が回復する。初代培養海馬神経細胞は培養開始 8 日目に各種コンストラクトが導入され、培養開始 16-17 日目に FRAP 実験が行われた。Nega shRNA は無標的配列を発現させたネガティブコントロール。Drebrin shRNA は drebrin を標的にした shRNA。Drebrin shRNA + Drebrin* は RNAi 耐性 drebrin を共発現させたレスキュー実験。(B) 各々の条件における FRAP カーブ。Drebrin のノックダウン (Drebrin shRNA) により蛍光強度の回復値が大きくなり、RNAi 耐性 drebrin (Drebrin*) の共発現によりこの効果が打ち消される (レスキューされる) ことを示している。(C) 安定化フラクションの定量化。ボックスプロットは中央値、10-90 パーセンタイルを示す (n=87 for Nega shRNA, n=62 for Drebrin shRNA, and n=50 for Drebrin shRNA + Drebrin*)。**は $p < 0.01$ (one-way ANOVA with Steel-Dwass post hoc test)。

インにも aa970-975 に LxxLxL (IRRLRI : Spikar の場合最初と最後のアミノ酸はイソロイシン) パターンが見られる (Fig. 2A)。Spikar の aa970-975 が核外移行シグナルなのか確認するためにコンセンサスアミノ酸の一部に変異を入れた変異 GFP-Coiled-coil (GFP-mCC-L973A) を作製し、核外移行が阻害されるのかを核/細胞質の GFP 蛍光強度比を測定した。GFP-mCC-L973A は細胞質よりも核での局在が強く、このことはこの配列が Spikar の核外移行シグナルであることを示唆している。さらに、Spikar の Coiled-coil ドメインには aa970-975 以外にもロイシン残基がいくつか見られる (Fig. 2A)。これらのアミノ酸の変異体を作製し核/細胞質局在を定量したところ、Coiled-coil ドメイン後半にある 988 番目と 995 番目のロイシン残基の変異体が強く核外移行を阻害された (Fig. 2B and C : GFP-mCC-L988A, GFP-mCC-L995A, GFP-mCC-L988A/L995A)。これらのことから、Spikar の核外移行シグナルはロイシン残基の多い Coiled-coil ドメインにあると考えられる。

Spikar の樹状突起スパインにおける FRAP 解析

Spikar は神経細胞では核以外にも樹状突起スパインに局在する。結合タンパク質である drebrin が Spikar の樹状突起スパイン局在の安定化に寄与しているか明らかにするために、RNA 干渉 (以下 RNAi) による drebrin ノックダウン神経細胞において FRAP 解析を行った。

Importin の影響を排除するため NLS に変異を入れた Spikar (mNLS-Spikar) を用いて FRAP 解析を行った。樹状突起スパインに局在した GFP-mNLS-Spikar の蛍光を褪色させ、その後タイムラプス撮影を行い蛍光強度の回復を記録した (Fig. 3A)。蛍光強度の解析を行いモデル式にフィッティングしたところ (Fig. 3B)、drebrin ノックダウン神経細胞では GFP-mNLS-Spikar の安定化フラクションが減少していた (Fig. 3C)。この現象は、RNAi 抵抗性 drebrin の共トランスフェクションによってレスキューされた (Fig. 3C)。このことから、drebrin は Spikar のスパイン局在の安定化に寄与していることが分かった。

考察

本研究で、Spikarの核外移行にはC末端領域のCoiled-coilドメインが必要でスパインでの局在安定化にはdrebrinが必要なことが分かった。SpikarはN末端領域にNLSをもつことが分かっており、本研究によってさらにNESをもつことが分かったことからSpikarは状況に応じて核と細胞質をシャトリングしていることが示唆された。

神経細胞ではSpikarはそのほとんどが核に存在しているが、少量がスパインやプレシナプスにも観察される。¹ しながら、その局在の調節がどのようにして行われているかは分かっていない。核で機能するタンパク質にはストレス依存的に核から核外へ移行するものが報告されている。例えば、HDAC5はほとんどが核内に存在して再生関連遺伝子の発現をエピジェネティックに抑制しているが、軸索に障害を受けたDRGニューロンでは核外へ移行し抑制を受けていた遺伝子の発現が促進される。¹¹ また社会的敗北ストレスを繰り返し与えられたマウスの脳では、転写調節因子HMGB1は核から細胞質へと移行する。¹² このように転写調節関連タンパク質は外部刺激によって核と細胞質(樹状突起スパイン含む)をシャトリングしている例がある。このことから、Spikarでも同様なメカニズムの存在が示唆される。Spikarはコアクチベーターのみならずコリプレッサーとしても機能することから、^{1,13,14} ある条件の時に必要又は不必要な遺伝子の発現がSpikarの核-細胞質間の移行によって調節されているかもしれない。

Spikarのスパイン局在の安定化にはdrebrinが関与していることが分かった。DrebrinはADF-HドメインでSpikarに結合する。Drebrinのアクチン結合部位はADF-HドメインよりC末端側にあることから、¹⁵ drebrinがSpikarをスパインのアクチン細胞骨格へアンカリングしていると示唆された。以前の我々の研究によってSpikarは細胞質でスパイン形成・維持を促進していることがわかっている。¹ 一方、drebrinはスパインの形態制御には関与するが形成は促進しない。¹⁶ このことから、drebrinは直接的なアクチン細胞骨格の安定化のみならず、Spikarをアクチン細胞骨格にアンカリングすることによって間接的にスパインの安定化及びスパイン形成に寄与していることが示唆された。

アルツハイマー病患者の死後脳でdrebrinの減少が観察されており、^{17,18} これはアルツハイマー病モデルマウスでも確認されている。¹⁹ さらに、アルツハイマー病モデルマウスにアデノ随伴ウイルスを用いてdrebrinを発現させると、アミロイド斑の減少のみならず認知機能の改善も観察された。²⁰ この現象のメカニズムはまだよく分かっていない。Drebrinはspikar以外にもシナプス可塑性分子であるCa²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼIIをシナプス後部に保持することが分かっている。²¹ Spikarは自閉症リスク遺伝子の一つとして報告されている。²² これらのことは、drebrinによるシナプス後部タンパク質の安定化が正常な

脳機能の基礎となるメカニズムであることを示唆している。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、予備実験にご協力いただいたSt. Jude Children's Research Hospital 吉田(徳山)朋子先生に感謝申し上げます。

文献

1. Yamazaki H, Kojima N, Kato K, et al. Spikar, a novel drebrin-binding protein, regulates the formation and stabilization of dendritic spines. *J Neurochem* 2014; 128: 507-522.
2. Ishikawa R, Hayashi K, Shirao T, et al. Drebrin, a development-associated brain protein from rat embryo, causes the dissociation of tropomyosin from actin filaments. *J Biol Chem* 1994; 269: 29928-29933.
3. Mikati MA, Grintsevich EE, Reisler E. Drebrin-induced stabilization of actin filaments. *J Biol Chem* 2013; 288: 19926-19938.
4. Yao N, Li J, Liu H, et al. The structure of the ZMYND8/drebrin complex suggests a cytoplasmic sequestering mechanism of ZMYND8 by drebrin. *Structure* 2017; 25: 1657-1666. e3.
5. Chen Y, Tsai YH, Tseng SH. Regulation of ZMYND8 to treat cancer. *Molecules* 2021; 26: 1083.
6. Kaech S, Banker G. Culturing hippocampal neurons. *Nat Protoc*. 2006; 1: 2406-2415.
7. Star EN, Kwiatkowski DJ, Murthy VN. Rapid turnover of actin in dendritic spines and its regulation by activity. *Nat Neurosci* 2002; 5: 239-246.
8. Rodriguez MS, Dargemont C, Stutz F. Nuclear export of RNA. *Biol Cell* 2004; 96: 639-655.
9. Marfori M, Mynott A, Ellis JJ, et al. Molecular basis for specificity of nuclear import and prediction of nuclear localization. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 1562-1577.
10. la Cour T, Kierner L, Mølgaard A, et al. Analysis and prediction of leucine-rich nuclear export signals. *Protein Eng Des Sel* 2004; 17: 527-536.
11. Cho Y, Sloutsky R, Naegle KM, et al. Injury-induced HDAC5 nuclear export is essential for axon regeneration. *Cell* 2013; 155: 894-908.
12. Kitaoka S, Tomohiro A, Ukeshima S, et al. Repeated social defeat stress induces HMGB1 nuclear export in prefrontal neurons, leading to social avoidance in mice. *Cells* 2023; 12: 1789.
13. Mukherjee S, Adhikary S, Gadad SS, et al. Suppression of poised oncogenes by ZMYND8 promotes chemo-sensitization. *Cell Death Dis* 2020; 11: 1073.
14. Li N, Li Y, Lv J, et al. ZMYND8 Reads the dual histone mark H3K4me1-H3K14ac to antagonize the expression of metastasis-linked genes. *Mol Cell* 2016; 63: 470-484.
15. Hayashi K, Ishikawa R, Kawai-Hirai R, et al. Domain analysis of the actin-binding and actin-remodeling activities of drebrin. *Exp Cell Res* 1999; 253: 673-680.

16. Mizui T, Takahashi H, Sekino Y, et al. Overexpression of drebrin A in immature neurons induces the accumulation of F-actin and PSD-95 into dendritic filopodia, and the formation of large abnormal protrusions. *Mol Cell Neurosci* 2005; 30: 630-638.
17. Harigaya Y, Shoji M, Shirao T, et al. Disappearance of actin-binding protein, drebrin, from hippocampal synapses in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 1996; 43: 87-92.
18. Hatanpää K, Isaacs KR, Shirao T, et al. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 637-43.
19. Mahadomrongkul V, Huerta PT, Shirao T, et al. Stability of the distribution of spines containing drebrin A in the sensory cortex layer I of mice expressing mutated APP and PS1 genes. *Brain Res* 2005; 1064: 66-74.
20. Liu Y, Xu YF, Zhang L, et al. Effective expression of Drebrin in hippocampus improves cognitive function and alleviates lesions of Alzheimer's disease in APP (swe)/PS1 (Δ E9) mice. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23: 590-604.
21. Yamazaki H, Sasagawa Y, Yamamoto H, et al. CaMKII β is localized in dendritic spines as both drebrin-dependent and drebrin-independent pools. *J Neurochem* 2018; 146: 145-159.
22. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell* 2020; 180: 568-584. e23.

The Nuclear Export and Dendritic Spine Localization of Transcriptional-regulator Spikar/ZMYND 8

Hiroyuki Yamazaki^{1,3} and Tomoaki Shirao²

1 Faculty of Social Welfare, Gunma University of Health and Welfare, 191-1 Kawamagari-cho, Maebashi, Gunma 371-0823, Japan.

2 AlzMed, Inc, UT South building Entrepreneurs Lab, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8485, Japan

3 Department of Neurobiology and Behavior, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22, Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan.

Abstract

Objective: The transcriptional regulator Spikar/ZMYND8 (Spikar) is a nucleus-associated protein, but in neurons it also binds to drebrin and localizes to dendritic spines. In this study, we identify the signaling region of Spikar that translocates to the cytoplasm from nucleus and clarify the stabilization mechanism of Spikar in the dendritic spine.

Methods: We transfected various GFP-fused Spikar mutant into cultured-cell to investigate their subcellular localization, aiming to identify the specific domain responsible for nuclear export. To examine the dependence of Spikar stabilization in dendritic spines on drebrin, we employed fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) analysis in drebrin-knockdown neurons.

Results: The Coiled-Coil domain of Spikar played a pivotal role in mediating the process of nuclear export. FRAP analysis showed that the stable fraction of Spikar was reduced in the dendritic spines of drebrin knockdown neurons.

Conclusion: The coiled-coil region in the C-terminal region is important for the nuclear export of Spikar, and the drebrin-binding region in the N-terminal region is important for its stable localization in the dendritic spine.

Key words:

Spikar/ZMYND8,
drebrin,
Nuclear export signal,
dendritic spine,
transcriptional regulator