Molecular and cellular mechanisms underlying the tactile sensation

Ryo Ikeda

Department of Orthopaedic Surgery, Jikei University School of Medicine

Abstract

The sense of light touch is indispensable for environmental exploration, social interaction, and skilled tasks but the underlying mechanisms are largely unknown in mammals. Tactile dysfunction such as neuropathic pain produce allodynia which is grievous pain generated by light touch. This intractable phenomenon is induced by neural sensitization after the damage to nervous system. Along with the nervous system mechanisms, mechanotransduction in the tactile end organs play a crucial role to form mechanical allodynia. Thus, the elucidation of touch mystery is great expected matter to develop the effective treatment against mechanical allodynia. Merkel discs are one of the tactile special end organs thought as putative mechanoreceptors in the skins and can make sophisticated discrimination. We performed in situ patch-clamp recording from Merkel cells which compose Merkel discs in company with A β -afferent nerve endings. As a result, Merkel cells showed transduction of tactile stimuli via “Piezo2” channels and encode tactile signals in the form of Ca²⁺ action potentials. Recent advances using conditional knock out mice also show the same molecular mechanisms for Merkel cells mechanotransduction. These findings provide new insights into how to achieve delicate tactile sensation and may have clinical therapeutic implications.

Keywords

**Touch; Mechanotransduction; Merkel discs;
Mechanically activated channel; Piezo**

Received: 1 December 2015

触覚検出の細胞分子機構

池田 亮

東京慈恵会医科大学 整形外科学講座

はじめに

触覚は、社会的交流や環境探索そして洗練された技術の獲得など日常生活に必要不可欠な感覚である²⁰⁾。生物学的側面だけでなく、特殊な義手や災害対応ロボットなどの生体工学においても、触れる物の形状や素材を的確に感じ取ることは、手技や生活の向上につながる^{16,29)}。この触覚機能が破綻し、生活の質が著しく低下する病態に触覚性疼痛がある。帯状疱疹、複合性局所疼痛症候群、神経絞扼などの神経障害で生じる病的な症状の一つであり、優しい触刺激が耐え難い激痛になる。この難治性疼痛の成立機序は複雑で、主病変に引き続いて起こる中枢神経内の可塑的变化が原因と考えられている³³⁾。しかしながら、新たに構築された神経ネットワークへ外界からの触刺激情報を伝える触覚検出の細胞分子機構は、触覚そのものの研究が立ち遅れていることから、これまで明らかでなかった。ここで注目すべき検出機構が、機械刺激を電気シグナル変換するメカノトランスダクションである⁴⁾。生体の皮膚には、このメカノトランスダクションに関わる特殊な感覚受容器が存在し、特に二点識別や優しく触れられるなどの繊細な認識を担う Merkel 触盤は、触覚性疼痛の病態を理解するだけでなく新たな治療法を確立する上でも、その機構解明が長らく待たれていた受容器である¹⁹⁾。そこで本稿では、触覚受容器 Merkel 触盤で明らかになった研究成果を中心に、触覚検出に関連する細胞分子機構について概説する。

触覚受容器

個体が環境変化に対応し、危機回避を行うために必要な感覚が、触覚である。この原始的な感覚は、無脊椎動物から哺乳類にいたるまでの生物にも存在するが、進化の過程で触刺激を検出する受容器は、神経終末単体から、シュワン細胞やケラチノサイトなどニューロン以外の細胞とともに構成される複雑な構造体へ変化を遂げている。この特殊受容器の代表的なものに、Meissner 小体、Pacinian 小体、Ruffini 小体そして Merkel 触盤があり、生体の皮膚の異なる層に存在して幅広い触刺激に対応する¹⁵⁾。例えば、Meissner 小体であれば皮膚の動的変形、Pacinian 小体は振動、Ruffini 小体は伸張、Merkel 触盤は押し返しといった機械刺激を特殊な形態で検出し A β 求心性神経に伝達する (Fig.1)。伝達された触刺激は、後根神経節 (DRG) ニューロンにおいて刺激の開始と終了にのみにインパルスを生じる速順応型 (rapidly adapting: RA) あるいは刺激のあいだ持続的にインパルスを生じる遅順応型 (slowly adapting: SA) に変換される (Fig.1)。さらに、2 種類の応答様式は、反応する振動数の違いやインパルスの性状によって RA I, RA II, SA I, SA II に細分され、前脊髓視床路や後索路を通じて脳内体性感覚野で統合処理される⁸⁾。触覚受容器から始まるこの一連の伝達様式は、感覚生理の基礎として広く認識されてきたが、未だ謎のままとなっている根幹の機構が、受容器内で行われるメカノトランスダクションである。

Fig.1 Schematic illustration of the special end organs in the glabrous skin.

1. Merkel discs are placed on the basal layer in epidermis and mediate SA I responses.
 2. Ruffini endings are located in dermis and mediate SA II responses.
 3. Meissner corpuscles are located in the dermal papillae and mediate RA I responses.
 4. Pacinian corpuscles are located in subcutis and mediate RA II responses.
- Every organ is associated with A β afferent fibers.

Merkel 触盤の触覚検出機構

物体の形状、質感などの繊細で敏感な触覚を識別し中枢神経に伝達する Merkel 触盤は、4～50 個に及ぶ Merkel 細胞とそれらを支配する 1 本の A β 求心性神経から成る複合体である。1875 年にドイツ人解剖学者 Friedrich Merkel によって発見され、人間の指や口唇、げっ歯類の洞毛など鋭敏な応答を必要とする器官に数多く存在する¹²⁾。特に、1 mm² あたりに通常の 15 倍量の Merkel 細胞が集合して Merkel 触盤塊を形成する上皮組織は“touch dome”と呼ばれ、非常に高い感受性を持っている³⁰⁾。触盤内で求心性神経終末とシナプス様構造を持つ Merkel 細胞は、長軸が 10～15 μ m で、四方に

伸びる触手様の突起を持ち、細胞質内にグルタミン酸、サブスタンス P、ATP、セロトニンなど数種類の神経伝達物質を含む小胞を保有する²²⁾。培養 Merkel 細胞では、剪断力や低浸透圧性細胞膨張による機械刺激に対して Ca²⁺ 応答を生じることから、触覚検出への関与が示唆されてきた³⁾。しかしながら、メカノトランスダクションを担う分子機構の直接的証明がなされなかったため、触刺激を知覚する感覚細胞として存在しているのか、単なる神経終末の支持組織でしかないのか長い間議論されてきた^{11,24)}。Merkel 細胞において、機械刺激に対する明らかな電流応答が認められなかった要因は、センサーとして働く触手様突起物が、培養によって退縮し機能しなくなること、また、最も効果的に細胞特性を評価できるパッチクラ

ンプ法の導入が技術的に困難であったことによると考えられていた^{32,37)}。そこで我々は、Merkel細胞周囲の環境を保持したラット洞毛のリビングセクションを作製、*in situ* パッチクランプ法を開発して細胞の電気生理学的特性を検討した¹⁴⁾。その結果、Merkel細胞が電位依存性 Ca^{2+} チャネルを介して活動電位を発生する興奮性細胞であることが明らかになった。さらにガラスプローブを用いたわずか数 μm の細胞膜変位による機械刺激に対して、Merkel細胞が確かに応答し速順応型の内向き電流を生じることがわかった。細胞への直接刺激だけでなく、より自然な触刺激と考えられる洞毛の毛幹刺激によっても同様の機械活性化電流が生じ、接続する求心性神経に SA I 応答を惹起することが明らかになった¹³⁾。では、Merkel細胞のメカノトランスダクションを担う分子機構は何であろうか。ここで注目すべき蛋白が、機械活性化チャネルである。

機械活性化チャネル

1999年に McCarter らは、ラット培養 DRG ニューロンに機械刺激を加えると、それに応答して電流が発生することを報告した²⁵⁾。細胞膜をガラスプローブで変位して記録できるこの応答電流は、その減衰時定数によって rapidly adapting (3~6 ms), intermediately adapting (15~30 ms), slowly adapting (200~300 ms), ultra-slowly adapting (~1000 ms) の4種類に区別される。いずれの電流も重金属の Gadolinium や Ruthenium red, 蛍光指示薬 FM1-43 によって抑制され、 Ca^{2+} 優位の非選択的陽イオン透過性を持つことが報告されてい

る⁸⁾。このように、哺乳類における体性感覚ニューロンの機械活性化電流特性は次第に明らかにされてきたが、その分子機構については未解明のままであった。一方、*Caenorhabditis elegans* (C. elegans) や *Drosophila larvae* などの無脊椎動物では、触刺激検出機構のシンプルな構造的な特性から研究が進み、degenerin/epithelial Na^{+} チャネル (DEG/ENaC) サブユニットの MEC4 や²⁶⁾、TRP チャネルファミリーの NOMPC が³⁸⁾、メカノトランスダクションを担う分子機構として同定されている。これら候補チャネルの相同体が、哺乳類の触覚受容器や DRG ニューロンにも数多く発現している。

● Acid-sensing ion channels (ASIC)

DEG/ENaC の相同体であり、ASIC1, ASIC2, ASIC3 の3種類のメンバーから成る (Fig.2)。ノックアウトマウスを用いた実験で、いずれのチャネルも侵害刺激以外の皮膚刺激に関与しないことが行動実験で示された^{27,31)}。さらに、ASIC2/3 の遺伝子ノックアウトでは、前述した培養 DRG ニューロンの機械活性化電流に対する明らかな効果は認められなかった⁹⁾。

● TRP channels

TRPP, TRPV, TRPM, TRPA, TRPC, TRPML の6種類のサブファミリーから成り、遺伝子は29種類にも及ぶ。内耳有毛細胞や肺静脈心筋細胞のメカノセンサー候補になるなど、機械刺激応答の分子機構として最も注目されている⁵⁾。中でも、TRPV4 と N 末端に多くのアンキリンリピート構造を持つ TRPA1 は、チャネルの特性から触覚応答への関与が示唆されてきた (Fig.2)。しかしながら、それらの遺伝子ノックアウトでは、侵害刺激強度の機械刺

Superfamily	Family	Member
DEG/ENaC	ENaC	α -ENaC β -ENaC γ -ENaC
	ASIC	ASIC1 ASIC2 ASIC3
	Stomatin/MEC-2	SLP3
TRP	TRPV	TRPV4
	TRPA	TRPA1
	TRPC	TRPC3 TRPC6
	TRPN	NOMPC
PIEZO	PIEZO	PIEZO1 PIEZO2

Fig.2 Putative mechanically activated channels. Top, DEG/EnaC family. Middle, TRP channel family. Bottom, Piezo channel family.

激や痛覚過敏でのみ効果が得られたと報告されている^{1,17)}。行動実験で触刺激応答の低下が確認された TRPC3/6 ノックアウトマウスにおいても、DRG ニューロンで記録された機械活性化電流への影響は認めなかった²⁸⁾。

現時点においては、哺乳類に発現する ASIC や TRP が機械刺激によって直接開口するという明確な証明は乏しいが、Stomatin-like protein 3 (C. elegans の MEC2 相同体) のような修飾蛋白と連合して機能している可能性は否定できない³⁴⁾。こうしたなか、これまでの候補チャンネルと異なる蛋白が 2010 年に Coste らによって報告された。その蛋白が、ギリシャ語で圧力を意味する Piezo である⁶⁾。

● Piezo

Piezo1 と Piezo2 の 2 種類のメンバーが同定されている (Fig.2)。いずれも 30~40 回に及ぶ膜貫通部位を持ち、4 量体になってチャンネル孔を構成すると考えられている⁷⁾。HEK293 細胞に発現させた Piezo が、機械刺激に対して確か

に応答電流を発生することや、マウス培養 DRG ニューロンから得られた機械活性化電流が、Piezo2 のノックダウンによって減弱することが明らかになった。哺乳類において同定され、その機能が証明された数少ない機械活性化チャンネルの 1 つとして注目度が高まり、触覚だけでなく赤血球のボリウムコントロールなど機械刺激応答を必要とする生理現象への関与も示されている²⁾。また、DRG ニューロン内の cAMP 感知蛋白である EPAC1 が、Piezo2 を活性化し触覚性疼痛を成立することや、Piezo1 と Piezo2 が連携して関節軟骨障害を助長するといった病態生理の新たな知見も報告され始めている^{10,15)}。

Piezo2 は Merkel 触盤の触覚検出を担う

Merkel 細胞で記録した電流特性が、Piezo 電流に類似していたことから、RT-PCR でその遺伝子発現量を確認したところ、メンバーの 1 つである Piezo2 が特異的に発現していることがわかった。レンチウイルスを用いた遺伝子ノックダウンによって、発現量だけでなく機能的にも機械活性化電流および求心性神経に生じる SA I 応答が減弱することから、Merkel 細胞のメカノトランスダクションは Piezo2 によって担われていることが明らかになった¹³⁾。Merkel 細胞に特異的に発現する転写因子 Atoh1 に GFP を導入して作製したトランスジェニックマウスにおいても、培養表皮 Merkel 細胞が Piezo2 を介して機械刺激に応答することが示された²³⁾。さらに、Merkel 細胞に発現する Piezo2 のみをノックアウトした条件付遺伝子破壊では、SA I の初期動的応答が

Fig.3 Tactile transduction in Merkel discs.

A) The image of mechanical stimulation during patch-clamp recordings from Merkel cells in situ.
 B) 1: Merkel cells transduce tactile stimuli to mechanically activated currents. 2: Merkel cell's action potentials (AP) are mediated by voltage-gated Ca^{2+} channel. 3: Mechanotransduction of Merkel cells drive SA impulses in A β afferent fibers.

変わらず残存したため、接続する A β 求心性神経終末に発現する Piezo2 も協同的に機能して、求心性線維にインパルスを惹起することが示唆された³⁵⁾。行動学的にも Piezo2 の遺伝子操作は、個体の触覚応答を減少させることから、優しい触刺激は Merkel 触盤の Piezo2 を介して検出され、確かに触覚として認識される事実が明らかになった^{13,35)}。

おわりに

Merkel 細胞は外界からの機械刺激を形質膜に発現する Piezo2 チャンネルの開口によって電流変換し、細胞を興奮させて電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの活性化を導きシナプス電位を発生す

る。この活動電位は減衰することなくシナプス近傍へ伝播され神経伝達物質を放出し、A β 求心性神経に SA I を惹起する (Fig.3)。この一連の触知覚伝達メカニズムが明らかになり、これまで得体の知れなかった細胞は、繊細で敏感な触刺激応答を担う感覚細胞であることが証明された²¹⁾。残念ながら、シナプス連絡に寄与する主要神経伝達物質については未解明のままであり、引き続きの検討課題になっている。今後、Piezo を含めた機械活性化チャンネルの研究が飛躍的に発展することで、Merkel 触盤以外の触覚受容器だけでなく、筋肉、腱、靱帯に存在する固有受容器においても機械刺激検出の詳細な細胞分子機構が明らかになるものと考えられる³⁶⁾。これにより、触覚性障害や運動器疾患の病態解明も進み、これまでにない新たな治療法の確立や創薬の進展に繋がることが期待される。

文 献

- 1) Alessandri-Haber, N., Dina, O.A., Yeh, J.J., Parada, C.A., Reichling, D.B., Levine, J.D., Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat, *J. Neurosci.*, 24 (2004) 4444–4452.
- 2) Cahalan, S.M., Lukacs, V., Ranade, S.S., Chien, S., Bandell, M., Patapoutian, A., Piezo1 links mechanical forces to red blood cell volume, *eLife*, 4 (2015) e07370.
- 3) Cha, M., Ling, J., Xu, G.Y., Gu, J.G., Shear mechanical force induces an increase of intracellular Ca^{2+} in cultured Merkel cells prepared from rat vibrissa hair follicles, *J. Neurophysiol.*, 106 (2011) 460–469.
- 4) Chalfie, M., Neurosensory mechanotransduction, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 10 (2009) 44–52.
- 5) Christensen, A.P., Corey, D.P., TRP channels in mechanosensation: direct or indirect activation?, *Nat. Rev. Neurosci.*, 8 (2007) 510–521.
- 6) Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T.J., Ranade, S., Petrus, M.J., Dubin, A.E., Patapoutian, A., Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels, *Science*, 330 (2010) 55–60.
- 7) Coste, B., Xiao, B., Santos, J.S., Syeda, R., Grandl, J., Spencer, K.S., Kim, S.E., Schmidt, M., Mathur, J., Dubin, A.E., Montal, M., Patapoutian, A., Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels, *Nature*, 483 (2012) 176–181.
- 8) Delmas, P., Hao, J., Rodat-Despoix, L., Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons, *Nat. Rev. Neurosci.*, 12 (2011) 139–153.
- 9) Drew, L.J., Rohrer, D.K., Price, M.P., Blaver, K.E., Cockayne, D.A., Cesare, P., Wood, J.N., Acid-sensing ion channels ASIC2 and ASIC3 do not contribute to mechanically activated currents in mammalian sensory neurones, *J. Physiol.*, 556 (2004) 691–710.
- 10) Eijkelkamp, N., Linley, J.E., Torres, J.M., Bee, L., Dickenson, A.H., Gringhuis, M., Minett, M.S., Hong, G.S., Lee, E., Oh, U., Ishikawa, Y., Zwartkuis, F.J., Cox, J.J., Wood, J.N., A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia, *Nat. Commun.*, 4 (2013) 1682.
- 11) Gottschaldt, K.M., Vahle-Hinz, C., Merkel cell receptors: structure and transducer function, *Science*, 214 (1981) 183–186.
- 12) Halata, Z., Grim, M., Bauman, K.I., Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results, *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.*, 271 (2003) 225–239.
- 13) Ikeda, R., Cha, M., Ling, J., Jia, Z., Coyle, D., Gu, J.G., Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive $\text{A}\beta$ -afferent impulses, *Cell*, 157 (2014) 664–675.
- 14) Ikeda, R., Ling, J., Cha, M., Gu, J.G., In situ patch-clamp recordings from Merkel cells in rat whisker hair follicles, an experimental protocol for studying tactile transduction in tactile-end organs, *Mol. Pain*, 11 (2015) 23.
- 15) Johnson, K.O., The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11 (2001) 455–461.
- 16) Jurmain, J.C., Blancero, A.J., Geiling, J.A., Bennett, A., Jones, C., Berkley, J., Vollenweider, M., Minsky, M., Bowersox, J.C., Rosen J.M., HazBot: Development of a telemanipulator robot with haptics for emergency response, *Am. J. Disaster Med.*, 3 (2008) 87–97.
- 17) Kwan, K.Y., Allchorne, A.J., Vollrath, M.A., Christensen, A.P., Zhang, D.S., Woolf, C.J., Corey, D.P., TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction, *Neuron*, 50 (2006) 277–289.
- 18) Lee, W., Leddy, H.A., Chen, Y., Lee, S.H., Zelenski, N.A., McNulty, A.L., Wu, J., Beicker, K.N., Coles, J., Zauscher, S., Grandl, J., Sachs, F., Guilak, F., Liedtke, W.B., Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 11 (2014) E5114–22.
- 19) Lou, S., Duan, B., Vong, L., Lowell, B.B., Ma, Q., Runx1 controls terminal morphology and mechanosensitivity of VGLUT3-expressing C-mechanoreceptors, *J. Neurosci.*, 33 (2013) 870–882.
- 20) Lumpkin, E.A., Marshall, K.L., Nelson, A.M., The cell biology of touch, *J. Cell Biol.*, 191 (2010) 237–248.
- 21) Ma, Q., Merkel cells are a touchy subject, *Cell*, 157 (2014) 531–533.
- 22) Maksimovic, S., Baba, Y., Lumpkin, E.A., Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell-neurite complex, a gentle-touch receptor, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1279 (2013) 13–21.
- 23) Maksimovic, S., Nakatani, M., Baba, Y.,

- Nelson, A.M., Marshall, K.L., Wellnitz, S.A., Firozi, P., Woo, S.H., Ranade, S., Patapoutian, A., Lumpkin, E.A., Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors, *Nature*, 509 (2014) 617–621.
- 24) Maricich, S.M., Wellnitz, S.A., Nelson, A.M., Lesniak, D.R., Gerling, G.J., Lumpkin, E.A., Zoghbi, H.Y., Merkel cells are essential for light–touch responses, *Science*, 324 (2009) 1580–1582.
- 25) McCarter, G.C., Reichling, D.B., Levine, J.D., Mechanical transduction by rat dorsal root ganglion neurons in vitro, *Neurosci. Lett.*, 273 (1999) 179–182.
- 26) O'Hagan, R., Chalfie, M., Goodman, M.B., The MEC-4 DEG/ENaC channel of *Caenorhabditis elegans* touch receptor neurons transduces mechanical signals, *Nat. Neurosci.*, 8 (2005) 43–50.
- 27) Page, A.J., Brierley, S.M., Martin, C.M., Martinez-Salgado, C., Wemmie, J.A., Brennan, T.J., Symonds, E., Omari, T., Lewin, G.R., Welsh, M.J., Blackshaw, L.A., The ion channel ASIC1 contributes to visceral but not cutaneous mechanoreceptor function, *Gastroenterology*, 127 (2004) 1739–1747.
- 28) Quick, K., Zhao, J., Eijkelkamp, N., Linley, J.E., Rugiero, F., Cox, J.J., Raouf, R., Gringhuis, M., Sexton, J.E., Abramowitz, J., Taylor, R., Forge, A., Ashmore, J., Kirkwood, N., Kros, C.J., Richardson, G.P., Freichel, M., Flockerzi, V., Birnbaumer, L., Wood, J.N., TRPC3 and TRPC6 are essential for normal mechanotransduction in subsets of sensory neurons and cochlear hair cells, *Open Biol.*, 2 (2012) 120068.
- 29) Raspopovic, S., Capogrosso, M., Petrini, F.M., Bonizzato, M., Rigosa, J., Di Pino, G., Carpaneto, J., Controzzi, M., Boretius, T., Fernandez, E., Granata, G., Oddo, C.M., Citi, L., Ciancio, A.L., Cipriani, C., Carrozza, M.C., Jensen, W., Guglielmelli, E., Stieglitz, T., Rossini, P.M., Micera, S., Restoring natural sensory feedback in real-time bidirectional hand prostheses, *Sci. Transl. Med.*, 6 (2014) 222.
- 30) Reinisch, C.M., Tschachler, E., The touch dome in human skin is supplied by different types of nerve fibers, *Ann. Neurol.*, 58 (2005) 88–95.
- 31) Roza, C., Puel, J.L., Kress, M., Baron, A., Diochot, S., Lazdunski, M., Waldmann, R., Knockout of the ASIC2 channel in mice does not impair cutaneous mechanosensation, visceral mechanonociception and hearing, *J. Physiol.*, 558 (2004) 659–669.
- 32) Tazaki, Y., Tazaki, M., Inoue, T., Shimono, M., Scanning and transmission electron microscopic observation of changes in cylindrical cytoplasmic processes of isolated single Merkel cell, *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, 52 (2011) 69–76.
- 33) von Hehn, C.A., Baron, R., Woolf, C.J., Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms, *Neuron*, 73 (2012) 638–652.
- 34) Wetzel, C., Hu, J., Riethmacher, D., Benckendorff, A., Harder, L., Eilers, A., Moshourab, R., Kozlenkov, A., Labuz, D., Caspani, O., Erdmann, B., Machelska, H., Heppenstall, P.A., Lewin, G.R., A stomatin-domain protein essential for touch sensation in the mouse, *Nature*, 445 (2007) 206–209.
- 35) Woo, S.H., Ranade, S., Weyer, A.D., Dubin, A.E., Baba, Y., Qiu, Z., Petrus, M., Miyamoto, T., Reddy, K., Lumpkin, E.A., Stucky, C.L., Patapoutian, A., Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction, *Nature*, 509 (2014) 622–626.
- 36) Woo, S.H., Lukacs, V., de Nooij, J.C., Zaytseva, D., Criddle, C.R., Francisco, A., Jessell, T.M., Wilkinson, K.A., Patapoutian, A., Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception, *Nat. Neurosci.*, 18 (2015) 1756–1762.
- 37) Yamashita, Y., Akaike, N., Wakamori, M., Ikeda, I., Ogawa, H., Voltage-dependent currents in isolated single Merkel cells of rats, *J. Physiol.*, 450 (1992) 143–162.
- 38) Yan, Z., Zhang, W., He, Y., Gorczyca, D., Xiang, Y., Cheng, L.E., Meltzer, S., Jan, L.Y., Jan, Y.N., *Drosophila* NOMPC is a mechanotransduction channel subunit for gentle-touch sensation, *Nature*, 493 (2013) 221–225.

Address for correspondence: Ryo Ikeda
Department of Orthopaedic Surgery,
Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461,
Japan