

聴覚を支える内耳蝸牛におけるカリウムイオン輸送機構

任 書 晃

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子生理学分野

Cochlear K^+ Transport System Essential for Auditory Function

Fumiaki NiU

*Department of Molecular Physiology, Faculty of Medicine,
Niigata University*

要 旨

内耳蝸牛を満たす内リンパ液は、+80 mVを示す特殊な細胞外液である。この高電位は聴覚に必須である。その起源は蝸牛側壁であることが以前より知られてきた。血管条とそれに隣接するラセン靭帯からなる側壁は、機能的に内外2層からなる上皮様組織とみなすことができる。我々は、内リンパ液高電位が蝸牛の K^+ 輸送機構により制御される側壁の K^+ 動態に依存することを、実験科学および理論科学を介して明らかにした。さらに近年、複数の K^+ 輸送分子が発現するラセン靭帯では、 Na^+ 、 K^+ -ATPaseのみが蝸牛の K^+ 輸送に寄与することを見出した。これらの成果は、聴覚の仕組みの理解を進めるのみならず、内リンパ液高電位の低下に伴う難聴の発生機序の解明に貢献すると期待される。

キーワード：内リンパ電位, 数理モデル

はじめに

「内耳蝸牛」は、音の受容のため高度に分化した臓器である。蝸牛は二種類の異なるリンパ液で満たされている。外界から蝸牛に達した音は、まず、基底板を振動させる (図 1A)。基底板上の有毛細

胞は、音の一次受容器であり、基底側膜を通常の細胞外液である外リンパ液に、感覚毛を有する頂上膜を内リンパ液に浸す。内リンパ液は、150 mMの高 K^+ 濃度と+80 mVの高電位を示す特殊な細胞外液である¹⁾。基底板の振動により感覚毛が屈曲すると、頂部に分布する陽イオンチャネルが

Reprint requests to: Fumiaki NiU
Department of Molecular Physiology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子生理学分野

任 書 晃

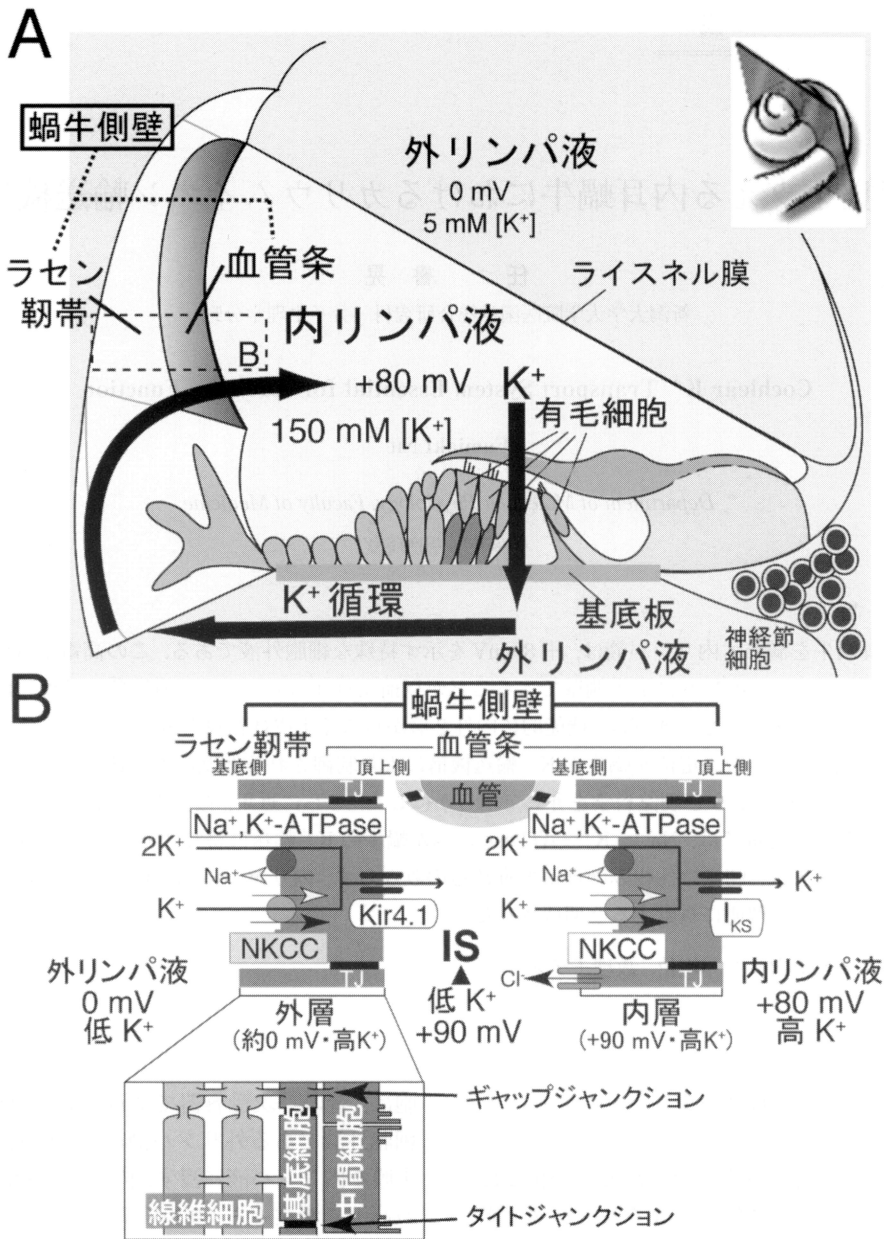


図1 内耳蝸牛と蝸牛側壁の構造

- (A) 蝸牛を縦切り(右上図)にした断面図。蝸牛側壁は、血管条とラセン靱帯からなる。
- (B) 蝸牛側壁の拡大図(Aの点線四角)及び外層の詳細図。K⁺一方向性輸送や内リンパ液高電位の成立に関わる輸送分子も示す。蝸牛側壁は、機能的に内外二層から構成される。外層では、ラセン靱帯を構成する線維細胞と血管条を構成する中間・基底細胞がギャップジャンクションによって繋がっている。なお、基底細胞間のタイトジャンクションにより、ISは外リンパ液から隔離されている。IS: intrastrial space, NKCC: Na⁺, K⁺, 2Cl⁻共輸送体, TJ: タイトジャンクション(文献2)から改変

開口し、内リンパ液の K^+ が有毛細胞へ流入する。このイオン流が細胞を興奮させることで、音の機械的刺激は電気信号に変換され、脳へ伝播される。+80 mV の内リンパ液高電位は、細胞体との間に大きな電位差を作ることで K^+ 流入を増幅し、有毛細胞の鋭敏性に寄与している。この電位の消失により難聴が惹起される。有毛細胞に流入した K^+ は、基底側膜の K^+ チャネルを通じて外リンパ液へ放出され、蝸牛側壁によって内リンパ液へ一方向性に輸送されると指摘されている²⁾。

蝸牛側壁は、血管が豊富な血管条と結合組織のラセン靭帯から成る。以前より、血管条を中心とした側壁内部の K^+ 動態が内リンパ液高電位に不可欠であること、そしてこの K^+ 動態は側壁を介した K^+ 一方向性輸送によって制御されていると予想されてきたが (図 1A)^{2) - 4)}、その機序の詳細は不明であった。血管条は、辺縁細胞・中間細胞・基底細胞の3種類の細胞を含む。中間・基底細胞と、その隣にあるラセン靭帯の線維細胞は、ギャップジャンクションという「穴」で繋がっているため⁵⁾、全て等しい電位・イオン環境を示す合胞体を構成する (図 1B)。また、辺縁細胞間と基底細胞間には、腎臓や消化管の上皮と同じくタイトジャンクションというバリア構造が存在している (図 1B)。以上より、側壁は、機能的に2つの上皮様細胞層、すなわち、辺縁細胞からなる内層と中間・基底・線維細胞からなる外層を有した組織と見なすことができる (図 1B)。さらに、組織学的検討や、薬理的・電気生理学的実験などから、各層の基底側には、 Na^+ 、 K^+ -ATPase・ Na^+ 、 K^+ 、 $2Cl^-$ 共輸送体 (NKCC) の K^+ 輸送体が分布することが判明した^{4) - 9)}。一方、内層の超上側には I_{Ks} K^+ チャネルが発現する。我々が内リンパ液高電位に必須の K^+ チャネルとして見出した Kir4.1 は¹⁰⁾、その後の解析で外層の頂上膜に局在することが明らかとなった¹¹⁾ (図 1B)。本稿では、近年、我々が実験および数理モデルを用いて明らかにしてきたこれらの K^+ 輸送分子と K^+ 一方向性輸送との連関、そして内リンパ液高電位の成立過程を紹介したい。

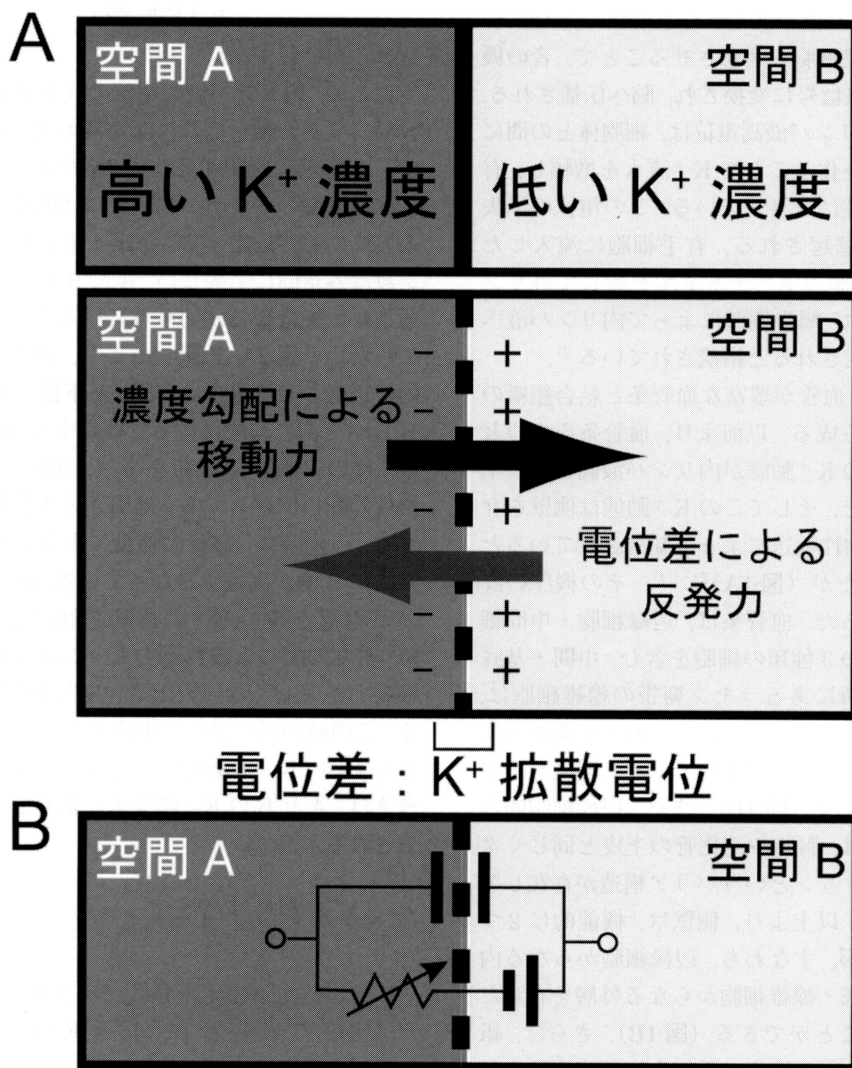
K^+ 拡散電位

ここで、内リンパ液高電位の成立過程の理解を容易にするため、それに深く関わる「 K^+ 拡散電位」を簡単に説明する。図 2A のように、空間 A には高濃度の K^+ が、空間 B には低濃度の K^+ が入っていると仮定する。総陽イオン数と総陰イオン数は各空間にて等しい。A と B が全くイオンを通さない絶縁膜で仕切られているときは、何も起こらない (図 2A 上段)。しかし、膜が K^+ を選択的に透過させる場合は (図 2A 下段)、 K^+ は A から B へと濃度勾配に従って移動する。陽電荷が移り、膜の B 側が陽電荷を帯び、電位差が生ずる。濃度勾配に依存して K^+ は引き続き移動しようとするが、同時に、電荷の移動により膜を介して相対的に B 側が高電位となっているため、この電位差が電荷を持つ K^+ の移動を妨げようとする。 K^+ 濃度勾配による移動力と、この電位差による移動力が等しくなったとき、 K^+ は移動しなくなる。この時の膜を介した電位差を「 K^+ 拡散電位」もしくは「 K^+ 平衡電位」と呼ぶ。この電位の大きさは、A と B の K^+ 濃度差に依存し、次の式で表される。

$$E_k = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[k^+]_A}{[k^+]_B} \right) \quad (a)$$

E_k は K^+ 拡散電位、F はファラデー定数、R はガス定数、T は温度、 $[K^+]_A$ と $[K^+]_B$ は空間 A と B の K^+ 濃度である。生体細胞においては、膜の K^+ 選択的な穴が K^+ チャネル、つまり K^+ を選択的に通すタンパク質に相当する。この関係は K^+ 以外の一価のイオンに対しても成り立つ。このような電位と濃度の関係から、以降に示すように、内リンパ液電位の成立機構が理解できる。

一方同じ式において、 $[K^+]_A$ が未知で $[K^+]_B$ が既知の場合、 K^+ 拡散電位が測定できれば前者を算出できる。以降に紹介するイオン電極を用いた実験系では、これを利用して K^+ 濃度を計測している。さらに、このような膜を介した電気現象は、細胞膜をコンデンサーと見なし、そこに抵抗と、起電力が濃度差に依存した“電池”が繋がっ

図 2 K^+ 拡散電位の発生

- (A) 空間 A には高濃度の K^+ が、空間 B には低濃度の K^+ が入っていると仮定する (上段)。各空間の K^+ を含めた陽イオンと陰イオンの総数は、 K^+ 以外のイオンによって等しくなっており、また、空間 A と空間 B の陽イオンと陰イオンの総数も同じであるとする。両空間を仕切っている膜が K^+ を選択的に透過させる場合 (下段)、陽電荷である K^+ は空間 A から空間 B へと濃度勾配に従って移動する。すると、膜を介して B の方が A より高電位となる。この電位差、つまり K^+ の移動を妨げる反発力が、濃度勾配に依存した K^+ の移動力と釣り合ったとき、 K^+ は移動しなくなる。この時の膜を介した電位差、即ち膜電位を、「 K^+ 拡散電位」と呼ぶ。その大きさは、空間 A と空間 B の K^+ 濃度差に依存する。
- (B) 膜を介した電気現象 (A) は、細胞膜をコンデンサーと見なし、そこに抵抗と起電力が濃度差に依存した電池が繋がっている「電気回路」として表現できる。

ている「電気回路」として表現できる (図 2B)。我々が構築した数理モデルでは、等価回路モデルと呼ばれるこの電気回路が活用されている。

蝸牛側壁の特徴と内リンパ液高電位の成立機構

蝸牛側壁の解剖学的特徴として、以下の三つの点が挙げられる。①内層・外層・血管内皮細胞をつなぐタイトジャンクションにより、血管条内部は内・外リンパ液と血液から電気的に隔離されている、②このタイトジャンクションは、一般に上皮細胞の基底膜側と頂上膜側の電気現象を隔離するため、蝸牛側壁の電気動態は内・外層の基底・頂上膜の合計 4 つの膜区分に分けることができる、③内層の基底膜と外層の頂上膜はひだ状で互いに絡み合い、それらに挟まれた「血管条細胞外

空間 (IS: Intrastrial Space)」の間隔は 15 nm と狭い (図 1B, 図 3)⁴⁾。

IS を満たす細胞外液は、通常通り低 K^+ (5 mM 以下) であるが、内リンパ液の電位と同程度 ($\sim +90$ mV) の高電位を示す (図 1B, 図 3B)¹²⁾¹³⁾。この電位は「Intrastrial Potential: IS 電位」と呼ばれ、内リンパ液高電位の源であるとされてきた¹²⁾。我々は内リンパ液高電位の成立機構を理解するため、「 K^+ 選択的イオン電極 (K^+ 電極)」をモルモット蝸牛側壁の細胞内外の各微小区域に挿入して、その環境を種々の条件において検討した。この電極は二連管となっており、 K^+ 濃度・電位が一本で測定可能である^{12)–16)}。その結果、内リンパ液高電位は、外層と内層それぞれの頂上膜にて K^+ チャネル (図 3A 外層: Kir4.1, 内層: I_{KS}) が発生する K^+ 拡散電位に立脚していることが判

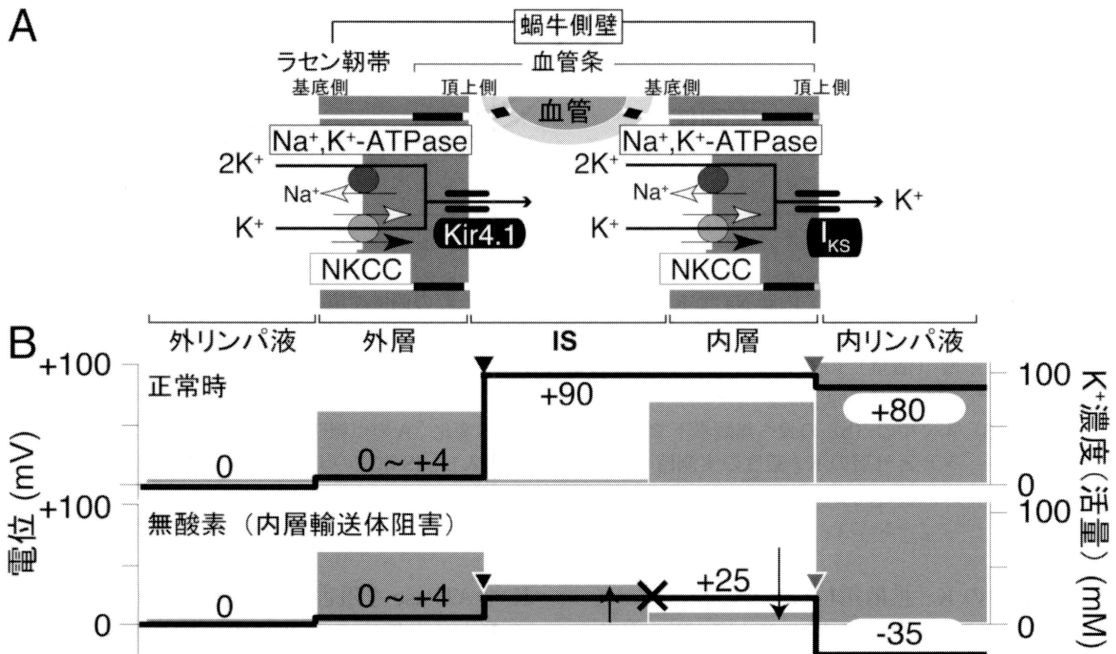


図 3 内層 Na^+, K^+ -ATPase の阻害効果

- (A) 蝸牛側壁の模式図。
- (B) 側壁の各区分の電位と K^+ 濃度。上段に正常時、下段に無酸素時 (内層輸送体阻害) の場合を示す。無酸素時には、IS の K^+ 濃度が上昇し、内層の K^+ 濃度が低下する。正常時に比べ、濃度が逆転することに注意。同時に IS の電位は低下し、一方で、内層の電位と内リンパ液電位に乖離が現れる。文献 14) から改変

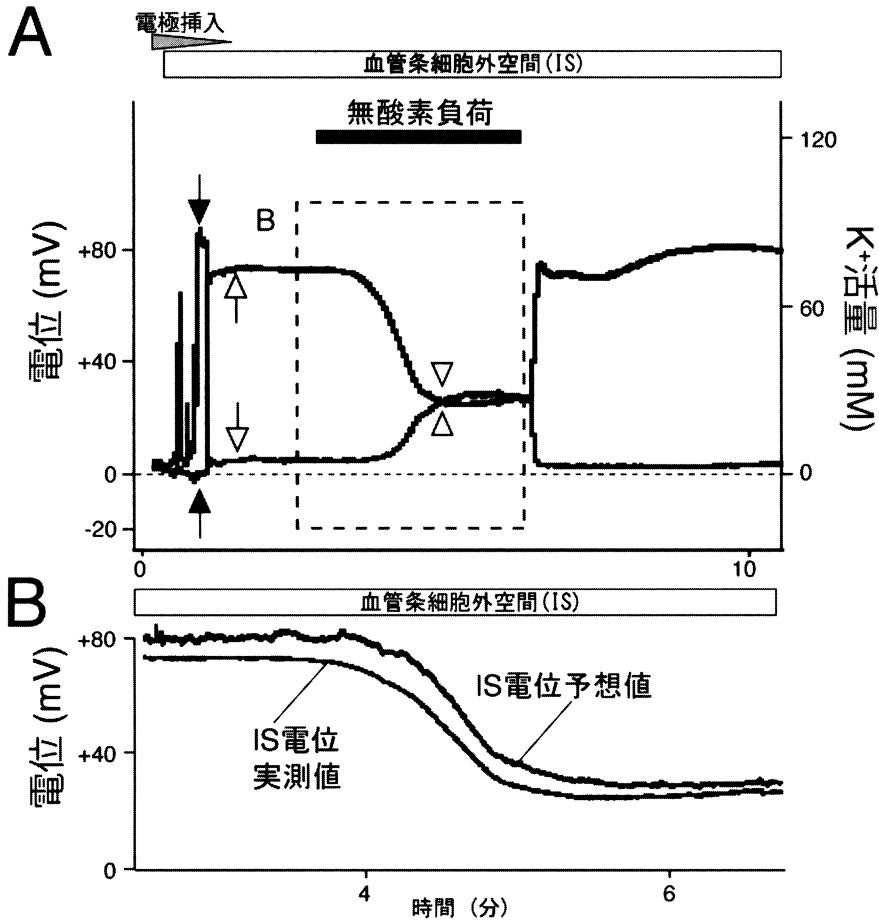


図4 内層 Na⁺, K⁺-ATPase を阻害した際の側壁環境の実測

- (A) K⁺電極による血管条の各区分の K⁺濃度と電位の測定. 黒線は電位を, 灰色線は K⁺濃度 (活量) の変化を示す. 無酸素負荷及びブアバインの灌流で内層の Na⁺, K⁺-ATPase を阻害した.
- (B) 本文中の (b) の式へ無酸素下での IS の K⁺濃度の変化 (A の点線四角内の灰色線のデータ) と外層の K⁺濃度の実測値 (A 黒矢印) を代入し, IS 電位の実測値 (A 点線四角内の黒線と同じ) と比較した. 文献 14) から改変

明した. 2つの K⁺拡散電位は, その起電力が各項上膜で隔てられた細胞内外の K⁺濃度差に依存する. 正常では, 外層内部と IS との間に著明な K⁺濃度差があるため頂上膜の K⁺拡散電位は大きい. 一方, 内層内部と内リンパ液の K⁺濃度は類似して高いため, 膜を介した電位差は殆どない. 従って, 内リンパ液高電位は IS 電位が主に形成する (図 3B 上段黒三角). しかし, 内層の Na⁺,

K⁺-ATPase を阻害する無酸素負荷条件では, IS の K⁺が上昇すると共に内層内部の K⁺が下降し, その結果, 外層の K⁺拡散電位の縮小と内層の K⁺拡散電位の拡大が観察された (図 3B 下段灰色三角). これが, 内リンパ液電位が負値を示す理由である.

ここで実験の一例を示す. 図 4A は, K⁺電極を外リンパ液から血管条へと進めた際の電位 (黒線)

と K^+ 濃度 (灰色線) の変化を示したものである。濃度は、電位に対する実効値である活量という単位で表しているため、一般的な濃度の値より低く示される。外リンパ液 ($0 \text{ mV} \cdot \text{低 } K^+$) より K^+ 電極を進めると、多くの線維細胞を含む外層を横切するため、 K^+ 濃度上昇のスパイクを観察する。その後、 K^+ 濃度が $65 \sim 85 \text{ mM}$ と高く、電位が $+2 \sim +3 \text{ mV}$ と軽度正の値を示す地点 (図 4A 黒矢印) を見出した。ここは、外層の内部を安定して示している点と断定できた (図 3B 上段)。更に電極を進めると、電位が $+70 \text{ mV}$ と高く、 K^+ 濃度が 4 mM と低い IS を認めた (図 4A 白矢印, 図 3B 上段も参照)。無酸素負荷により、IS 電位は $+70 \text{ mV}$ から $+22 \text{ mV}$ へと下降して 3 mV だけ上昇し、 K^+ 濃度は 4 mM から 28 mM へと上昇する変化を認めた (図 4A 白矢頭, 3B 下段も参照)^{14) - 16)}。

外層の頂上膜にあたる中間細胞には、 K^+ チャネル Kir4.1 が豊富に発現している。従って、外層頂上膜は K^+ 拡散電位より支配される。そこで、式 (a) から IS 電位を以下の式で表現できる。

$$ISP \approx V_{Outer} + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{aK^+_{i(Outer)}}{aK^+_{IS}} \right) \quad (b)$$

ISP は IS 電位、 V_{Outer} は外層の電位、 $aK^+_{i(Outer)}$ と aK^+_{IS} は外層内と IS の K^+ 濃度 (活量) である。 V_{Outer} と $aK^+_{i(Outer)}$ は負荷時も一定であるため (データ示さず)、図 4A 上段の黒矢印が示す実測値を代入した。更に (b) の式へ、無酸素時における IS の K^+ 濃度変化の実測値 (図 4A 点線四角内, 灰色線) を代入して、IS 電位の実測値と比較した (図 4B)。両者はよく一致した。以上より、IS 電位は主に外層の Kir4.1 を主とした K^+ 拡散電位に立脚することが示された。ブメタニドを血管に投与して内層基底側膜の Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ 共輸送体を阻害しても、無酸素負荷と同じ結果を得た (データ示さず)。

内層の頂上膜の電位差についても、同様な関係が観察され、下記の式が成立することが判明した。

$$EP \approx ISP + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{aK^+_{i(Inner)}}{aK^+_{EL}} \right) \quad (c)$$

EP は内リンパ液の電位、 $aK^+_{i(Inner)}$, aK^+_{EL} はそれぞれ内層内部および内リンパ液の電位 K^+ 濃度 (活量) である。以上の (b) と (c) 式より、内リンパ液電位 (EP) は、血管条の 2 つの K^+ チャネルが発生する K^+ 拡散電位に依存すると結論づけられ、以下の式で表現できる¹⁴⁾。

$$EP \approx V_{Outer} + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{aK^+_{i(Outer)}}{aK^+_{IS}} \right) + \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{aK^+_{i(Inner)}}{aK^+_{EL}} \right) \quad (d)$$

蝸牛 K^+ 輸送数理モデルの構築

ここまでの実験結果から、内リンパ液高電位の成立機構の主軸が明らかになったが、疑問が残る。それは、無酸素負荷によって細胞外空間の IS と内層内部における K^+ 濃度が逆転し、前者が後者を大きく上回る事実である (図 3B 下段)。一般の細胞を考えると、 K^+ 輸送体が阻害された後、時間が経過すれば、細胞内外のイオン濃度は内外で等しくなる方向へと向かうはずである。このような特異な現象は、通常の細胞内外の平衡状態を考慮するだけでは説明しえない。そこで、電位・電流とイオン濃度の変化を統合的に捉え、蝸牛側壁、内リンパ液、有毛細胞から成る蝸牛のイオン・電位環境維持システムを包括的に理解するために、電気回路を用いた計算科学的アプローチを用いた。

図 2B に示した通り、イオンチャネルに依存して変化する膜電位と膜を介した電流の動態は、電気回路で表現できるため、計算式で表すことができる。一般に、イオン輸送体は、膜に隣り合う空間の濃度を調節する因子として、これも数式化できる。そこで、各膜上の輸送分子を回路で示した。その上で、有毛細胞を電球、内リンパ液電位を電池、 K^+ 輸送を電流とみなした。これは、Davis が発表し Brownell らが一部を実証した蝸牛全体を循環する K^+ 方向性輸送を分子レベルで数理モデル化したものである (図 5A)^{17) - 19)}。 K^+ 輸送の電流量は、内リンパ液電位と有毛細胞の細胞体との電位の差に依存させた。この電位差は、換言

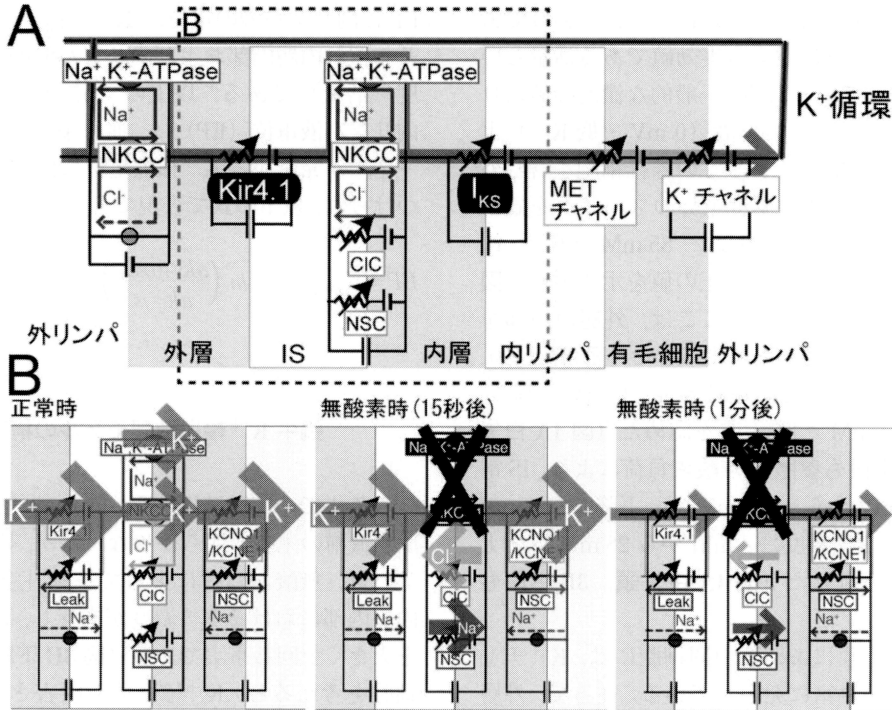


図5 数理モデル化による蝸牛 K⁺ 輸送のシミュレーション

- (A) 蝸牛 K⁺ 方向性輸送を表す等価電気回路. 回路には, 側壁以外に有毛細胞層が組み込まれている. NKCC: Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ 共輸送体, CIC: Cl⁻ チャンネル, NSC: 非選択性陽イオンチャンネル, MET チャンネル: Mechanoelectrical transduction channel. MET チャンネルは, 感覚毛頂部に存在する陽イオン透過性チャンネルであり, 音刺激による感覚毛の屈曲に呼応して開口する.
- (B) 蝸牛を循環する電流のイオン種の変化 (A 内の点線四角部を拡大). 正常時 (左) および無酸素時 (15 秒後: 中央, 1 分後: 右) での計算結果を示す. 正常時には電流が全て K⁺ によって輸送されている (左). 無酸素時には, 内層の基底膜側において, K⁺ 電流が Cl⁻ と Na⁺ により置換されるため, 蝸牛側壁の電位と K⁺ 濃度環境が破綻し, 内リンパ液電位が低下していく (中央). 蝸牛を巡る K⁺ 方向性輸送の量は, 内リンパ液の電位と有毛細胞の電位との差に依存するため, 前者の低下に反応して内層基底側膜の各電流量も減少する (右). 文献 19) から改変.

すれば, 感覚毛の陽イオンチャンネルを介した K⁺ 流入の駆動力であるため, 内リンパ液電位が低下すれば, K⁺ 方向性輸送の電流量が減る.

蝸牛では無音でも有毛細胞では持続的に電流が流れている. まずは, この状態にける電位・各種イオン濃度・イオン電流を正常状態とした. そして, 無酸素負荷条件として, 内層基底側膜の Na⁺, K⁺-ATPase と NKCC を阻害した. これらのシミュレーションは, 蝸牛側壁と内リンパ液の

各区分の電位および K⁺ 濃度の実験結果を良く再現した. 解析では, Na⁺, K⁺-ATPase と NKCC が阻害されると, 当初は, これら輸送分子により運ばれていた K⁺ 電流が行き場を失い, 内層基底側膜にて共存する陽イオンチャンネルと Cl⁻ チャンネルを Na⁺ 電流・Cl⁻ 電流として交換されることが示された (図 5B). その結果, IS では, K⁺ は流入し続けるが流出せず, 内層内部ではその逆が起こり, 実験で観察された K⁺ 濃度の逆転現象

が発生した (図 3B 参照)。

文 献

おわりに

以上、蝸牛側壁の K^+ 輸送と内リンパ液高電位の成立の相互関係と詳細なメカニズムを、精密な *in vivo* 電気生理実験と数理モデルを駆使して解明してきた。今後は、実験データから数理モデルを改訂し、蝸牛のイオン・電位環境の新たな制御因子を見出す予定である。

分子基盤から組織・臓器機能へまでのつながりが理解されたために大幅に治療が向上した分野として、心臓の不整脈治療が挙げられる。この領域においては、疾患に関連する阻害薬・活性化薬などを分子に立脚した臓器システムが理解されていることで、大きな治療成果が得られている。翻って、先人たちが長年に渡って積み上げてきた内耳の電気生理実験は、確かに、内リンパ液電位という臓器機能の維持機構を理解するための不可欠な情報を与えてきたが、心臓の領域で認められる応用研究には未だ達していない。これは研究成果を俯瞰的に眺め、臓器機能という視点から成果を統合できていないことに起因する。本稿で紹介した我々の計算科学的研究手法は、臓器機能を分子レベルから記述できる重要なツールである。確固たる実験結果にこの理論科学を適応すれば、個々の研究成果が、分子から組織、臓器へと階層横断的なシステムの理解へと昇華する。そうすれば、これまで別々に論じられることも多かった内リンパ液高電位の成立機構と K^+ 輸送などの協関を含め、蝸牛臓器機能が理論的かつ統合的に理解されることになる。その成果は、内耳疾患における病態解明の進展とこれに基づいた新しい治療戦略へと、将来的に大きな福音をもたらすと期待される。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、支援を賜った大阪大学医学部分子細胞薬理学及び新潟大学医学部分子生理学教室のメンバーの皆様に感謝いたします。また、本稿を作成する機会を与えてくださった編集部の先生方に深謝申し上げます。

- 1) von Békésy G : DC resting potentials inside the cochlear partition. *J Acoust Soc Am* 24: 72 - 76, 1952.
- 2) Hibino H and Kurachi Y: Molecular and physiological bases of the K^+ circulation in the mammalian cochlea. *Physiology (Bethesda)* 21: 336 - 345, 2006.
- 3) Tasaki I and Spyropoulos CS: Stria vascularis as a source of endocochlear potential. *J Neurophysiol* 22: 149 - 155, 1959.
- 4) Konishi T, Hamrick PE and Walsh PJ: Ion transport in guinea pig cochlea. I. Potassium and sodium transport. *Acta Otolaryngol* 86: 22 - 34, 1978.
- 5) Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL and Adams JC: Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 191: 101 - 118, 1994.
- 6) Marcus DC, Rokugo M and Thalmann R: Effects of barium and ion substitutions in artificial blood on endocochlear potential. *Hear Res* 17: 79 - 86, 1985.
- 7) Kusakari J, Ise I, Comegys TH, Thalmann I and Thalmann R: Effect of ethacrynic acid, furosemide, and ouabain upon the endolymphatic potential and upon high energy phosphates of the stria vascularis. *Laryngoscope* 88: 12 - 37, 1978.
- 8) Sakagami M, Fukazawa K, Matsunaga T, Fujita H, Mori N, Takumi I, Ohkubo H and Nakanishi S: Cellular localization of rat Isk protein in the stria vascularis by immunohistochemical observation. *Hear Res* 56: 168 - 172, 1991.
- 9) Marcus DC and Wangemann P: Inner ear fluid homeostasis. In: Moore DR (ed) *The Oxford handbook of auditory science - the ear*. Oxford University, Oxford, pp 213 - 230, 2010.
- 10) Hibino H, Horio Y, Inanobe A, Doi K, Ito M, Yamada M, Gotow T, Uchiyama Y, Kanamura M, Kubo T and Kurachi Y: An ATP-dependent inwardly rectifying potassium channel, KAB-2 (Kir4.1), in cochlear stria vascularis of inner ear: its specific subcellular localization and correlation with the formation of endocochlear potential. *J*

- Neurosci 17: 4711 - 4721, 1997.
- 11) Ando M and Takeuchi S: immunological identification of an inward rectifier K^+ channel (Kir4.1) in the intermediate cell (melanocyte) of the cochlear stria vascularis of gerbils and rats. *Cell Tissue Res* 298: 179 - 183, 1999.
 - 12) Salt AN, Melichar I and Thalmann R: Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngoscope* 97: 984 - 991, 1987.
 - 13) Ikeda K and Morizono T: Electrochemical profiles for monovalent ions in the stria vascularis: cellular model of ion transport mechanisms. *Hear Res* 39: 279 - 286, 1989.
 - 14) Nin F, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y and Kurachi Y: The endocochlear potential depends on two K^+ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 1751 - 1756, 2008.
 - 15) 阿部 登: イオン電極法の蝸牛生理学領域への応用. 内耳の病態をさぐる - 基本的手法とその展開 -, 135 - 147 頁, 金原出版, 東京, 1987.
 - 16) 阿部 登, 大山孜郎, 志多英佐, 志多 亨, 大島 渉: 血管条細胞内の K^+ イオン濃度. *Ear Res Jpn* 17: 319 - 322, 1986.
 - 17) Hallowell D: Some principles of sensory receptor action. *Physiol Rev* 41: 319 - 416, 1961.
 - 18) Zidanic M and Brownell WE: Fine structure of the intracochlear potential field. I. The silent current. *Biophys J* 57: 1253 - 1268, 1990.
 - 19) Nin F, Hibino H, Murakami S, Suzuki T, Hisa Y and Kurachi Y: Computational model of a circulation current that controls electrochemical properties in the mammalian cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 9191 - 9196, 2012.
-