

綜 説

辜丸下降のメカニズムと停留辜丸

寺田 克^{1)*} 百瀬芳隆²⁾ ジョン・ハトソン³⁾

1) 信州大学医学部第1外科学教室

2) 長野県立こども病院外科

3) メルボルン王立小児病院外科

Mechanism of Testicular Descent and Cryptorchidism

Masaru TERADA¹⁾, Yoshitaka MOMOSE²⁾ and John M. HUTSON³⁾1) *Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*2) *Department of Surgery, Nagano Children's Hospital*3) *Department of Surgery, Royal Children's Hospital, Melbourne*

Key words: testicular descent, cryptorchidism, Müllerian inhibiting substance, genitofemoral nerve, calcitonin gene-related peptide

辜丸下降, 停留辜丸, ミュラー管抑制物質, 会陰大腿神経, カルシトニン遺伝子関連ペプチド

I はじめに

停留辜丸は成熟児の約3%, 低出生体重児の約30%に見られ, 生後6カ月ごろまでは自然に陰嚢内に下降することもあるが¹⁾, 1歳になってもその頻度は約0.8%と高く, 小児外科・泌尿器科領域の日常の診療においてよく遭遇する疾患のひとつである。しかし辜丸下降のメカニズムについては, 内分泌学的や組織学的にさまざまな研究がなされているが, いまだに不明な点が多く, ホルモンの異常など明らかな原因が存在する場合を除いて, 日常遭遇する停留辜丸の多くは原因が不明である。今回は, 辜丸下降に関する文献的考察とともに, われわれの研究の結果から考えられる停留辜丸の成因について概説したい。

II Gubernaculum と辜丸下降の2段階仮説

"Gubernaculum"すなわち"導帯"を同定し, 解剖学的な辜丸下降の過程を最初に明らかにしたのは18世紀末のHunter²⁾で, 彼は人間の胎児の剖検所見から, 導

帯または生殖峯径靭帯が辜丸を陰嚢内に導くための本質的な役割を演じているとした。以来, 導帯が陰嚢内に辜丸を引き降ろすという説("traction" theory)のほか, 導帯は腹圧や腫大した副辜丸により峯径管から陰嚢内に押し出されるという説³⁾, あるいは導帯がまず腫大化し("swelling" reaction), それに続いて退化するという説⁴⁾, また導帯そのものが能動的に陰嚢に移動するという説⁵⁾などが報告されてきた。一方, 辜丸下降の過程における男性ホルモンの関与については, ある研究では男性ホルモンが不可欠と報告しているが⁶⁾, 一方では必要ないとの報告もあり⁷⁾, 議論の多いところである。

HutsonとDonahoe⁸⁾は, 辜丸下降の過程を論じる時, これが2つの異なった段階(ひとつは尿生殖隆線近傍から峯径までの性腺の移動, もうひとつは峯径から陰嚢への移動)を経て行われることを理解すべきであると提唱している。これは"Two-stage hypothesis"(Fig. 1)といわれるもので, 最初の段階をtransabdominal phase, 後の段階をinguinoscrotal phaseという⁹⁾。胎生10週までは卵巣も辜丸も同じような位置に存在している。その後男子の導帯は, おもに細胞外

* 別刷請求先: 寺田 克

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1外科

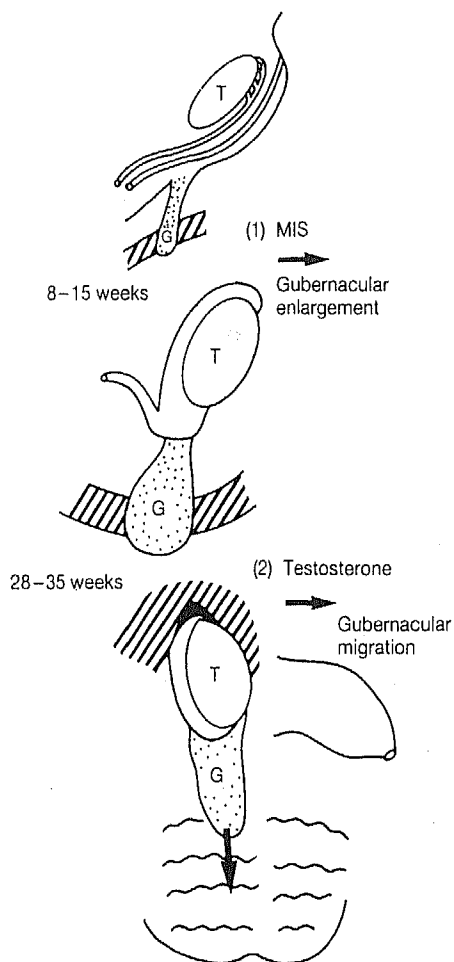


Fig. 1 Schema for "Two-stage hypothesis" in descent of the human fetal testis (T). The gubernaculum (G) in the male is enlarged by Müllerian inhibiting substance (MIS) from 8 to 15 weeks. The gubernaculum migrates from the groin into the scrotum at 28 to 35 weeks. This process is controlled by testosterone. (Reproduced with permission from Hutson et al. and the publisher, Edward Arnold, reference⁹⁾)

の基質の沈着により腫大化し、太く短い円柱型の組織となり、胎児の成長に伴って長くなることはない⁸⁾⁹⁾。一方、女子の導帯は腫大化せず、細いままで、胎児の成長とともに長くなる¹⁰⁾。また尿生殖隆線の頭側の末端では、男子においては懸垂靭帯が萎縮するが、女子では萎縮しない。このような導帯の異なった変化によ

り、この時期胎児の成長があるにもかかわらず、睾丸は単径部の近くに保持され、胎生15週までには、将来の単径管の近くに位置するようになる。実際にJirasek¹¹⁾の研究で、単径から睾丸までの距離の絶対値は週齢に関係なくおよそ一定であることが示されている。

単径部から陰嚢への下降は、睾丸導帯が膨張し単径管から将来の外単径輪を通過しはじめる胎生26週ころ始まる。そして同時に、腹膜鞘状突起が睾丸導帯とともに形成され、また、拳筋帯が睾丸導帯の外縁に形成され始める⁹⁾¹²⁾。睾丸導帯は単径管を通りおよそ胎生35週で陰嚢内に到達する。この過程において睾丸導帯の尾側の先端は周囲の結合組織に付着していない。人間の胎児において、導帯内に蓄積した細胞外の基質は、下降後に吸収される。また齧歯類やその他の哺乳類においても全体の下降の過程は類似しているが、その現象の起こる時期には相違が見られる。ラットやマウスでは、導帯内の増加した細胞外の基質は、出生間際の単径部から陰嚢への移動が始まる直前に吸収される¹³⁾。豚は齧歯類よりも人間に似た過程をとり、導帯の移動が完成した後に基質の吸収が起こり、また形態学的にも人間に類似した導帯の変化が起こる⁹⁾。

III 睾丸下降のホルモンによる調節

A Transabdominal phase

この過程に男性ホルモンが関与しているかどうかは議論のあるところだが、アンドロジェン欠損や不応性を持つ人間や実験動物においても、単径部までの睾丸の下降は通常認められる点から、男性ホルモンの関与は否定的である¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、妊娠マウスや妊娠ラットにエストロジェンを投与すると、胎児においてこの過程が阻害され、雄においては高位の腹腔内睾丸やミューラー管の遺残が見られてくる。ミューラー管は、ミューラー管抑制物質 (Müllerian inhibiting substance, MIS)、あるいは抗ミューラー管ホルモン¹⁶⁾、により退化するので、ミューラー管の遺残は、エストロジェンがMISの作用を阻害したことを示唆している。胎生期に投与されたエストロジェンは、胎児の男性ホルモンの作用を阻害することにより起こるのではないことが実験的に報告されている¹⁷⁾。またアンドロジェン不応性の睾丸女性化マウス (Tfm マウス) においても、エストロジェンにより高度の睾丸下降障害とミューラー管の遺残が惹起される¹⁸⁾。これらの現象は、MISが、ミューラー管に対する作用のほか、導帯の腫大化 ("swelling"

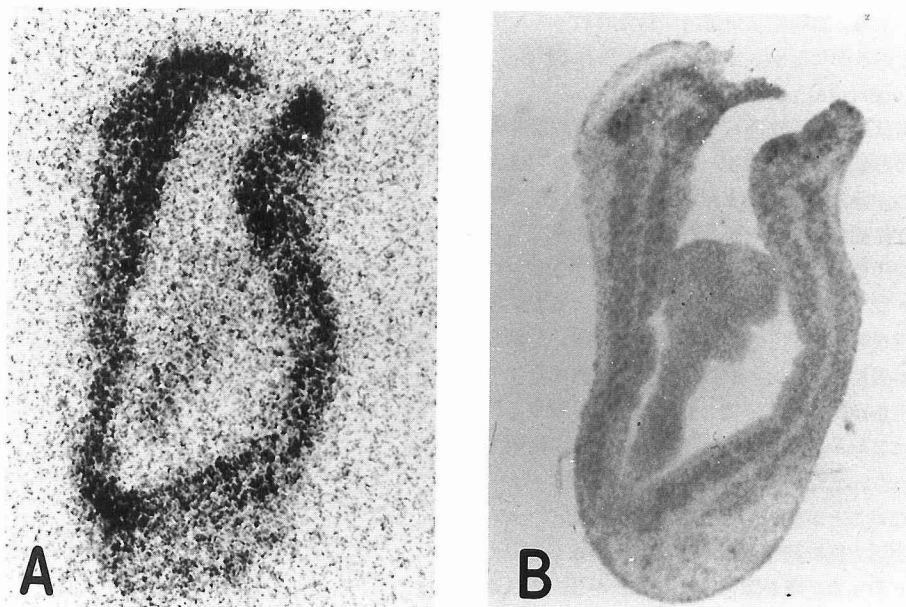


Fig. 2 Localization of ^{125}I -human calcitonin gene-related peptide (hCGRP) binding in normal rat gubernaculum. A, an autoradiogram showing maximal labelling of ^{125}I -hCGRP over cremaster muscle. B, H and E stain of the adjacent section. (Reproduced with permission from Terada et al. and the Journal of Urology, reference ⁵⁸⁾)

reaction) を引き起こす作用を持っていることを推測させる⁵⁾。半陰陽の患者においては、性腺の下降の程度はミューラー管の遺残の程度と相関しているという¹⁹⁾。一方、ミューラー管が完全に退化した後でも、エストロゲンが transabdominal phase を阻害するとの報告があるが²⁰⁾、Josso ら²¹⁾は、遺残したミューラー管は睾丸の下降を機械的に阻害しているとしている。Fentener van Vlissingen ら²²⁾は、精製した MIS の分画を用いて豚の睾丸導帯の組織培養を行ったが、線維芽細胞は誘導されず、MIS は “swelling” reaction に関係しないと推論している。しかし多くの研究者は、睾丸導帯の “swelling” reaction は急速な細胞分裂によるものではなく、細胞外の基質と水の蓄積により引き起こされると推測している²³⁾。Attah²⁴⁾は、マウス胎児の睾丸導帯が、遺伝子組換え型 MIS を加えた培養で、細胞外のヒアルロン酸の増加により腫大することを確認している。また、兎の胎児において、抗 MIS 抗体は、ミューラー管の退化を阻害したが、睾丸下降は障害しなかった²⁵⁾という相対する報告もある。

ミューラー管遺残症候群は、まれな疾患であるが²¹⁾、transabdominal phase での MIS の役割を調べるうえで重要である。最近の遺伝子研究で、患者は46XY 男

で、MIS 遺伝子または MIS レセプターの欠損があり²⁶⁾、正常な男子の外観を呈するが、膈上部、子宮、ファロピオ管の遺残とともに停留睾丸を持っている。多くの患者は transabdominal phase の障害と思われる完全な腹腔内睾丸を持っているが、ある患者では一側の下降した睾丸と反対側の睾丸、子宮、ファロピオ管を内容としたヘルニアを持っており、少なくとも部分的には正常な transabdominal phase があったと思われる症例もある²⁷⁾。最近この疾患を持つ患者で、睾丸導帯が細長く、女性にみられる円靭帯に類似しており、導帯の “swelling” reaction が完全に欠如していると思われる症例が報告されている²⁸⁾。ミューラー管遺残症候群における女性化した睾丸導帯は、MIS が導帯の “swelling” reaction を引き起こす作用を持っているという仮説に合っている。この疾患では、睾丸はさまざまな位置に存在するが、これは正常に発達する inguino-scrotal phase での下降の要素も加わっているためと思われる。“swelling” reaction はないものの、睾丸導帯の移動は起こり、導帯の発達とともに腹膜鞘状突起も形成され、睾丸が脱出し比較的正常と思われる外観を示すこともある。この疾患の最終的な睾丸の位置は、導帯が延びているために腹腔内での睾丸の可

動性が良いため、腹膜鞘状突起内に偶発的にヘルニアが起るかどうかにかかっていると考えられる²⁸⁾。

B Inguinoscrotal phase

この段階は、単径管を通して陰嚢にいたる、睪丸導帯と睪丸の移動を示しており、人間での停留睪丸は大部分がこの過程の異常による。男性ホルモンはこの過程で重要な役割を担っており、このことは完全なアンドロジェン不応症¹⁵⁾、アンドロジェン欠損²⁹⁾さらには抗アンドロジェン製剤の胎生期暴露³⁰⁾³¹⁾によってこの過程に障害が起ることから証明されている。しかし睪丸導帯が男性ホルモンの直接的な標的臓器になっているかどうかは疑わしく、たとえば導帯が移動する時期に導帯にアンドロジェンレセプターの存在が証明できなかったり、また証明できても充分量のレセプターが存在しないことが報告されている³²⁾⁻³⁴⁾。

一方、会陰大腿神経(genitofemoral nerve, GFN)の切断により睪丸の下降が障害されることから、男性ホルモンは間接的に作用していると推測される³⁵⁾³⁶⁾。また生下時の睪丸導帯の神経切断がアンドロジェン阻害剤の作用と同様の効果を示すことから、男性ホルモンはGFNを介して作用していると考えられる³⁷⁾。これを支持する証拠として、脊髄を切断した³⁸⁾と同様に、齧歯類のGFNの切断でも睪丸導帯の移動が妨げられたという報告がある¹³⁾。また胸腰部の脊髄髄膜瘤を持つ男児は、GFNの起源であるL1-L2が冒されているが、約40%と高い頻度で停留睪丸がみられる³⁸⁾。

GFNが男性ホルモンに直接的にしろ間接的にしろ反応するとした場合、GFNには性による差が存在する可能性があり、この点について研究が行われた。蛍光色素でGFNを逆行性に標識した研究では、マウスやラットの雄のGFNの運動神経核は雌よりも神経細胞が多いことが示され³⁹⁾、またその神経の細胞質には、特殊な神経伝達物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が含まれていることが免疫組織化学的に示された³⁹⁾。さらにCGRPは陰嚢に分布するGFNの末梢神経軸索内にも認められた⁴⁰⁾。CGRPはカルシトニンの遺伝子の研究から発見されたペプチドで、37個のアミノ酸からできている⁴¹⁾。多くの研究で、自律神経系や知覚神経系において幅広い役割をもっていることが示唆されている⁴²⁾。

CGRPが睪丸下降に関与しているかどうか調べる目的で、睪丸導帯にCGRPのレセプターが存在するかどうか、また睪丸導帯がCGRPに反応するかどうかについて実験を行った。ラットの睪丸導帯にはCGRP

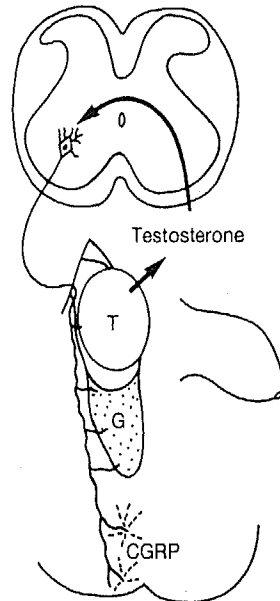


Fig. 3 Schema for explanation of androgen-GFN-CGRP model of testicular descent. Androgens from the testis (T) act on the spinal motor nucleus of the genitofemoral nerve (GFN). The GFN masculinized by androgens releases calcitonin gene-related peptide (CGRP) along a pathway from the groin to the scrotum. CGRP guides the gubernaculum (G) to the scrotum. (Reproduced with permission from Hutson et al. and the publisher, Edward Arnold, reference⁶¹⁾)

の binding site が存在し⁴³⁾ (Fig. 2), その最大の結合は生後1日から10日の間にみられた⁴⁴⁾。この時期はラットの睪丸導帯が陰嚢方向に活発に移動する時期と一致している。またGFNを切断すると睪丸導帯のCGRPの binding siteが増加した⁴⁴⁾⁴⁵⁾。その site は導帯の外縁にある発達中の挙筋に集中しており、中央の結合組織にはごくわずかだった⁴³⁾。ラットやマウスの睪丸導帯のCGRPに対する反応をみると、CGRPを加えた培養液中では、導帯は胎児の心筋のような速い規則的な収縮がみられ⁴⁶⁾⁴⁷⁾、個体発生学的にも、導帯の活発な移動が起る時期に一致してCGRPに対する反応が見られた⁴⁸⁾。他のニューロペプチドやアセチルコリンでは収縮はみられなかったが、ジブチリルcAMPで規則的な収縮がみられた⁴⁹⁾。一方、CGRPによる導帯の規則的な収縮は、クラレーで抑制されず、デハイドロピリジンで抑制された⁵⁰⁾。また予

めGFN切断しておくで導帯のCGRPへの反応性は増加した⁴⁵⁾。

これらの研究は、睾丸下降においてCGRPが直接的な役割を持っていることを示しており、inguinoscrotal phaseについて次のような仮説が立てられた(Fig. 3)。胎児の発達中、人間で15から25週、ラットで16から19日ころにかけて、GFNはアンドロジェンにより男性化してくる。男性化した神経はたくさんの数の運動神経細胞を含み、単径部から陰囊にかけてCGRPを放出する。睾丸導帯は放出されたCGRPに反応して規則的に収縮しその先端が方向を定めながら陰囊に移動する。移動中の睾丸導帯の末梢は周囲の組織に付着しておらず、引く力は弱い、導帯の延長と移動の力は腹膜鞘状突起を介した腹圧により補われている⁵¹⁾。

IV 停留睾丸

A 停留睾丸の病因

停留睾丸はいくつかの原因によって起こるとされるが、現在においても不明な点が多い。明らかなホルモン異常による停留睾丸の頻度は非常に少ない。またtransabdominal phaseの障害による停留睾丸も多くはなく、腹腔内睾丸を持つ男児の5から10%以下である。しかしinguinoscrotal phaseの障害による停留睾丸は一般的にみられ、通常一側のみである。

睾丸下降におけるアンドロジェン-GFN-CGRPのモデルが正しいとすると停留睾丸の多くをそれで説明できる。CGRPと拮抗するCGRP(8-37)のマウスの陰囊への注射で睾丸の下降が遅れたことから⁵²⁾、停留睾丸を持つ3つの齧歯類でアンドロジェン-GFN-CGRPの関係に何か異常がないかどうかを調べた。それらの動物は、アンドロジェンに完全に不応性のTfmマウス¹⁵⁾⁵³⁾、胎児期にフルタマイドを投与したラット³⁰⁾³¹⁾、そして既知のホルモン異常はないが、睾丸が単径部にあるTSラット⁶⁴⁾⁵⁵⁾である。

Tfmマウスでは、CGRPで標識されるGFNの神経細胞の数が減少しており³⁹⁾、睾丸導帯は単径部から移動しない。睾丸導帯の培養では、新生児の導帯は内因性の収縮をまったく示さないが、培養液へのCGRP添加により、対照群よりも収縮性が高まった⁵⁶⁾。Tfmマウスのアンドロジェンレセプターの欠如は睾丸導帯のCGRPに対する反応性を高めている。

抗アンドロジェン剤のフルタマイドを胎児期に投与すると約45%の雄ラットに停留睾丸が出現する³⁰⁾³¹⁾。

このラットではGFNの運動神経核の正常な男性化がみられず、CGRPで標識される神経細胞は、正常対照群よりも24%少ない⁵⁷⁾。また正常対照群よりも睾丸導帯のCGRPのbinding siteは増加しており⁵⁸⁾、導帯の培養では、内因性の収縮はないが、対照群よりもCGRPにより収縮性が増加する⁵⁶⁾。導帯は*in vivo*においてもCGRPに過敏に反応し、CGRPを単径部上部に注射すると移動中の導帯は方向を転換する⁵⁹⁾。

TSラット⁵⁴⁾は80%以上の雄でinguinoscrotal phaseの障害による単径部異所性睾丸を持っている⁵⁵⁾。血中のアンドロジェンは正常である。GFNの運動神経核は雌雄ともにほぼ同数で性差がなく、CGRPを含む神経細胞が非常に増加している⁶⁰⁾。睾丸導帯にはCGRPのbinding siteが少なく⁵⁹⁾、導帯を培養しても、内因性の収縮も低下しており、CGRPへの反応も弱くなっている⁵⁶⁾。しかし生後0日にGFNを切断し72時間後に睾丸導帯を調べると、CGRPのbinding siteが増加し、導帯の培養でもCGRPに反応してよく収縮するようになる⁴⁵⁾。

これら齧歯類の3つの停留睾丸のモデルにおいて共通するのは、アンドロジェン-GFN-CGRPのチェーンの異常による停留睾丸を持っているという点である。Tfmマウスとフルタマイド処置ラットの2つはアンドロジェン欠乏モデルで、CGRPの欠乏がみられた。TSラットはホルモンの関係しない突然変異種で、CGRPの過剰がみられた。フルタマイド処置ラットもTSラットも通常人間にみられるような片側の停留睾丸である。これらのモデルは正常な睾丸下降におけるCGRPの役割を示しているとともに、GFNとその中に含まれるCGRPの量の異常が停留睾丸の原因となっている可能性を示唆している。

B 停留睾丸と生殖細胞

最後に停留睾丸と不妊について簡単に述べる。停留睾丸は高い頻度の不妊症と発癌のリスクをもたらすが、これらはどちらも生後の生殖細胞の発育・分化の異常に関連しているとされる⁶¹⁾。生殖細胞は乳児期を通じて思春期の精子形成のための前段階として一連の変化をする。生後早期の生殖細胞の成熟は男性ホルモンにより調節されているといわれているが⁶²⁾、生後4から12カ月において血清中のMISが高い濃度にあることから、生殖細胞がMISに反応している可能性もあるとされており⁶³⁾、新生児マウスの睾丸の培養では、早期の胚細胞の発育にはアンドロジェンよりもMISが必要であることが確認されている⁶⁴⁾。停留睾丸にお

ける不妊と癌の問題は臨床上最も重要であり、今後の研究がまたれるところである。

文 献

- 1) Scorer CG, Farrington GH: Congenital deformities of the testis and epididymis. pp 1-203, Butterworths, London, 1971
- 2) Hunter J: A description of the situation of the testis in the foetus, with its descent into the scrotum. In: Hunter J (ed), Observation on certain parts of the animal oecconomy, pp 1-26, 13 Castle St, London, 1786
- 3) Hadziselimovic F: Cryptorchidism. Springer-Verlag, Berlin, 1983
- 4) Wensing CJK, Colenbrander B: Normal and abnormal testicular descent. In: Clarke JR (ed), Oxford reviews of reproductive biology, pp 125-130, Clarendon Press, Oxford, 1986
- 5) Hutson JM, Donahoe PK: The hormonal control of testicular descent. Endocr Rev 7: 270-283, 1986
- 6) Rajfer J, Walsh PC: Hormonal regulation of testicular descent: experimental and clinical observations. J Urol 118: 985-990, 1977
- 7) Habenicht U-H, Neumann: Hormonal regulation of testicular descent. Adv Anat Embryol Cell Biol 81: 1-54, 1983
- 8) Wensing CJK: Testicular descent in the rat and a comparison of this process in the rat with that in the pig. Anat Rec 214: 154-160, 1986
- 9) Heyns CF: The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. J Anat 153: 93-112, 1987
- 10) Hutson JM, Williams MPL, Fallat ME, Attah A: Testicular descent: new insights into its hormonal control. In: Milligan S (ed), Oxford reviews of reproductive biology, pp 1-56, Clarendon, Oxford, 1990
- 11) Jirasek JE: Development of the genital system and male pseudohermaphroditism. pp 18-32, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1971
- 12) Backhouse KM: Embryology of testicular descent and maldescent. Urol Clin North Am 9: 315-325, 1982
- 13) Fallat ME, Williams MPL, Farmer PJ, Hutson JM: Histologic evaluation of inguinoscrotal migration of the gubernaculum in rodents during testicular descent and its relationship to the genitofemoral nerve. Pediatr Surg Int 7: 265-270, 1992
- 14) Griffin JE, Wilson JD: The syndromes of androgen resistance. N Engl J Med 302: 198-209, 1980
- 15) Hutson JM: Testicular feminization: a model for testicular descent in mice and men. J Pediatr Surg 21: 195-198, 1986
- 16) Josso N, Cate RL, Picard J-Y, Vigier B, di Clemente N, Wilson C, Imbeaud S, Pepinsky RB, Guerrier D, Boussin L, Legeai L, Carré-Eusèbe D: Anti-Müllerian hormone: the Jost factor. Rec Rrog Horm Res 48: 1-59, 1993
- 17) Hutson JM, Watts LM, Montalto J, Greco S: Gonadotropin fails to reverse estrogen-induced cryptorchidism in fetal mice: evidence for non-androgenic control of testicular descent in the fetus. Pediatr Surg Int 5: 13-18, 1990
- 18) Hutson JM: Exogenous oestrogens prevent transabdominal testicular descent in mice with complete androgen resistance (testicular feminization). Pediatr Surg Int 2: 242-246, 1987
- 19) Scott JES: The Hutson hypothesis. Br J Urol 60: 74-76, 1987
- 20) Luthra M, Hutson JM: Late gestation exogenous oestrogen inhibits testicular descent in fetal mice despite Müllerian duct regression. Pediatr Surg Int 4: 260-264, 1990
- 21) Josso N, Fekete C, Cachin O, Nezelof C, Rappaport R: Persistence of Müllerian duct in male pseudohermaphroditism and its relationship to cryptorchidism. Clin Endocrinol (Oxf) 19: 247-258, 1983
- 22) Fentener van Vlissingen JM, Colenbrander B, Verbruggen A, Wensing CJK: *In vitro* model of the first

- phase of testicular descent: identification of a low-molecular weight factor from fetal testis involved in proliferation of gubernaculum testis cells and distinct from specified polypeptide growth factors and fetal gonadal hormones. *Endocrinology* 123: 2868-2877, 1988
- 23) Backhouse KM, Butler H: The gubernaculum testis of the pig (*Sus scropha*). *J Anat* 94: 107-121, 1960
 - 24) Attah AA: The role of gubernaculum in testicular descent, Müllerian inhibiting substance, intraabdominal pressure and anatomy of the female gubernaculum. Master of Surgery Thesis, University of Melbourne, 1990
 - 25) Tran D, Picard JY, Vigier B, Berger R, Josso N: Persistence of Müllerian duct in male rabbits passively immunized against bovine anti-Müllerian hormone during fetal life. *Dev Biol* 116: 160-167, 1986
 - 26) Carré-Eusèbe D, Imbeaud S, Harbison M, New MI, Josso N, Picard JY: Variants of the anti-Müllerian hormone gene in a compound heterozygote with the persistent Müllerian duct syndrome and his family, *Hum Genet* 90: 389-394, 1992
 - 27) Hutson JM, Chow CW, Ng WD: Persistent Müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. *Pediatr Surg Int* 2: 191-194, 1987
 - 28) Hutson JM, Davidson PM, Reece LA, Baker ML, Zhou B-Y: Failure of gubernacular development in the persistent Müllerian duct syndrome allows herniation of the testes. *Pediatr Surg Int* 9: 544-546, 1994
 - 29) Grocock CA, Charlton HM, Pike MC: Role of the fetal pituitary in cryptorchidism induced by exogenous maternal oestrogen during pregnancy in mice. *J Reprod Fertil* 83: 295-300, 1988
 - 30) Spencer JR, Torrado T, Sanchez RS, Vaughan EDJr, Imperato-McGinley J: Effect of flutamide and finasteride on rat testicular descent. *Endocrinology* 129: 741-748, 1991
 - 31) Husmann DA, McPhaul MJ: Time-specific androgen blockade with flutamide inhibits testicular descent in the rat. *Endocrinology* 129: 1409-1416, 1991
 - 32) Rajfer J: Hormonal regulation of testicular descent. *Eur J Pediatr* 146: 56-57, 1987
 - 33) George FW, Peterson KG: Partial characterization of the androgen receptor of the newborn rat gubernaculum. *Biol Reprod* 39: 536-539, 1988
 - 34) Heyns CF, Pape VC: Presence of a low capacity androgen receptor in the gubernaculum of the pig fetus. *J Urol* 145: 161-167, 1991
 - 35) Lewis LG: Cryptorchidism. *J Urol* 60: 345-356, 1948
 - 36) Beasley SW, Hutson JM: Effect of division of the genitofemoral nerve on testicular descent in the rat. *Aust N Z J Surg* 57: 49-51, 1987
 - 37) Hutson JM, Beasley SW: The mechanism of testicular descent. *Aust Paediatr J* 23: 215-216, 1987
 - 38) Hutson JM, Beasley SW, Bryan AD: Cryptorchidism in spina bifida and spinal cord transection: a clue to the mechanism of transinguinal descent of the testis. *J Pediatr Surg* 23: 275-277, 1988
 - 39) Larkins SL, Hutson JM, Williams MPL: Localization of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity within the spinal nucleus of the genitofemoral nerve. *Pediatr Surg Int* 6: 176-179, 1991
 - 40) Larkins SL, Hutson JM: Fluorescent antegrade labelling of the genitofemoral nerve shows that it supplies the scrotal region before migration of the gubernaculum. *Pediatr Surg Int* 6: 167-171, 1991
 - 41) Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM: Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 298: 240-244, 1982
 - 42) Taché Y, Holzapf Rosenfeld MG: Calcitonin gene-related peptide. The first decade of a novel pleiotropic neuropeptide. *Ann N Y Acad Sci* 657: 1-56, 1992
 - 43) Yamanaka J, Metcalfe SA, Hutson JM: Demonstration of calcitonin gene-related peptide receptors in the gubernaculum by computerized densitometry. *J Pediatr Surg* 27: 876-878, 1992
 - 44) Yamanaka J, Metcalfe SA, Hutson JM, Mendelsohn FAO: Testicular descent. II. Ontogeny and response

- to denervation of calcitonin gene related peptide receptors in neonatal rat gubernaculum. *Endocrinology* 132: 280-284, 1993
- 45) Terada M, Hutson JM, Farmer PJ, Goh DW: The role of the genitofemoral nerve and calcitonin gene-related peptide in congenitally cryptorchid mutant TS rats. *J Urol* (in press)
 - 46) Park WH, Hutson JM: The gubernaculum shows rhythmic contractility and active movement during testicular descent. *J Pediatr Surg* 26: 615-617, 1991
 - 47) Momose Y, Griffiths AL, Hutson JM: Testicular descent. III. The neonatal mouse gubernaculum shows rhythmic contraction in organ culture in response to calcitonin gene-related peptide. *Endocrinology* 131: 2881-2884, 1992
 - 48) Terada M, Goh DW, Farmer PJ, Hutson JM: Ontogeny of gubernacular contraction and effect of calcitonin gene-related peptide in the mouse. *J Pediatr Surg* 29: 609-611, 1994
 - 49) Momose Y, Goh DW, Watts LM, Hutson JM: Calcitonin gene-related peptide stimulates motility of the gubernaculum via cyclic adenosine monophosphate. *J Urol* 150: 571-573, 1993
 - 50) Terada M, Hutson JM, Watts LM: Characterization of the gubernacular contractile response to calcitonin gene-related peptide in the mouse. *J Pediatr Surg* (In press)
 - 51) Attah AA, Hutson JM: The role of abdominal pressure in testicular descent. *J Urol* 150: 994-996, 1993
 - 52) Samarakkody UKS, Hutson JM: Intrascrotal CGRP (8-37) causes a delay in testicular descent in mice. *J Pediatr Surg* 27: 874-875, 1992
 - 53) Lyon MF, Hawkes SG: X-linked gene for testicular feminization in the mouse. *Nature* 277: 1217-1219, 1970
 - 54) Ikadai H, Ajisawa C, Taya K, Imamichi T: Suprainguinal ectopic scrota of TS inbred rats. *J Reprod Fertil* 84: 701-707, 1988
 - 55) Park WH, Hutson JM: A new inbred rat strain (TS) with suprainguinal ectopic testes is a model for human cryptorchidism. *Pediatr Surg Int* 6: 172-175, 1991
 - 56) Goh DW, Momose Y, Middlesworth W, Hutson JM: The relationship between CGRP, androgens and gubernacular development in three animal models of cryptorchidism. *J Urol* 150: 574-576
 - 57) Goh DW, Middlesworth W, Farmer PJ, Hutson JM: Prenatal androgen blockade with flutamide inhibits masculinization of the genitofemoral nerve and testicular descent. *J Pediatr Surg* 29: 836-838, 1994
 - 58) Terada M, Goh DW, Farmer PJ, Hutson JM: Calcitonin gene-related peptide receptors in the gubernaculum of normal rat and 2 models of cryptorchidism. *J Urol* 152: 759-762, 1994
 - 59) Abe T, Hutson JM: Calcitonin gene-related peptide injected ectopically alters gubernacular migration in the flutamide-treated rat with cryptorchidism. *Pediatr Surg Int* 9: 551-554, 1994
 - 60) Gon DW, Farmer PJ, Hutson JM: Absence of normal sexual dimorphism of the genitofemoral nerve spinal nucleus in the mutant cryptorchid (TS) rat. *J Reprod Fertil* (in press)
 - 61) Hutson JM, Beasley SW: *Descent of the testis*. Edward Arnold, London, 1992
 - 62) Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HMcC, Blythe B, Duckett JW: Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partner. *Eur J Pediatr* 152: 10-14, 1993
 - 63) Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM: Serum level of Müllerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 11-15, 1990
 - 64) Zhou B-Y, Watts LM, Hutson JM: Germ cell development in neonatal mouse testes *in vitro* requires Müllerian inhibiting substance. *J Urol* 150: 613-616, 1993

(7. 4. 12 受稿)