性分化異常におけるヒト外陰部皮膚 androgen receptor の検討

武 田 克 治
大 橋 洋 三
東 條 俊 司
入 江 伸
古 川 雅 人
大 橋 輝 久
大 森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 大森弘之教授)

A STUDY ON HUMAN GENITAL SKIN ANDROGEN RECEPTOR IN PATIENTS WITH INTERSEXUALITY

Katsuji Takeda, Yozo Ohashi, Shunji Tohjoh, Shin Irie,
Masato Furukawa, Teruhisa Ohashi and Hiroyuki Ohmori
Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

We have measured the androgen binding capacity (B_{max}) of human genital skin cytosol and nuclear extract using ^3H -methyltrienolone (R 1881) as a ligand. The sample was incubated for 20h at 4°C , and dextran coated charcoal was used to separate bound from free steroids. The specific binding was defined as the difference between total binding and nonspecific binding which was not displaced by the 100 fold excess cold R 1881. The binding studies were performed in the form of Scatchard plot analysis.

The results were as follows:

1) Steroid specificity studies revealed that dihydrotestosterone and testosterone displaced ^3H -R 1881 from the receptor, whereas estradiol and progesterone were much less effective competitors.

2) The dissociation constant (K_d) of R 1881 receptor in genital skin cytosol and nuclear extract were 0.42 ± 0.17 (mean $\pm$ S.D.) nM and 0.26 ± 0.06 nM in 11 normal adult males. Furthermore, those of both cytosol and nuclear fractions were 0.54 ± 0.21 nM ($n=9$) and 0.31 ± 0.18 nM ($n=7$), respectively in patients with abnormal genitalia, and no significant difference was noted compared to normal adult males.

3) B_{max} of R 1881 receptor in genital skin cytosol and nuclear extract was 5.91 ± 1.84 fmol/mg-protein and 18.0 ± 5.18 fmol/mg-protein respectively in 11 normal adult males. Although, B_{max} of R 1881 receptor in cytosol showed wide variations from nondetectable level to high level, those in nuclear extract showed low levels in all patients with abnormal genitalia. Especially B_{max} with both cytosol and nuclear extract was not detectable in one patient with complete testicular feminization syndrome.

Therefore, it is suggested that this technique is a simple and rapid method to study the androgen receptor in human genital skin and useful for diagnosis of intersex.

要旨: ヒト外陰部の皮膚組織を超遠沈法により, cytosol および crude nuclear extract に分離し, その androgen receptor (AR) を methyltrienolone (R 1881) を ligand とした AR assay を用いて測定し, 次の結果を得た.

1. 外陰部皮膚組織の cytosol においては R 1881 receptor に対する progesterone の競合は軽度であり, triamcinolone acetonide 添加による影響はほとんど認められなかった.
2. 正常成人男子11例の AR の解離定数 (K_d) は cytosol で 0.42 ± 0.17 nM, nuclear extract で $0.26 \pm$

0.06nMであった。また、外性器発育不全を呈する症例のそれは cytosol で 0.54 ± 0.21 nM (n=9), nuclear extract で 0.31 ± 0.18 nM (n=7) と正常成人男子と有意の差は認められなかった。

3. 正常成人男子11例の AR の結合部位数 (B_{max}) は cytosol で 5.91 ± 1.84 fmol/mg-protein, nuclear extract で 18.0 ± 5.18 fmol/mg-protein であった。一方、外性器発育不全を呈する症例では cytosol では n.d. から高値までの変動が認められたが、nuclear extract では全例低値であった。特に、精巢性女性化症完全型の1例では cytosol, nuclear extract とともに n.d. であった。

以上より、本測定法は外陰部皮膚組織における AR 測定の簡便、迅速な方法であり、性分化異常症の診断に有用であることが推察された。

結 言

男子性腺不全症の診断に関し、LH-RH test, HCG test における血清 LH, FSH, testosterone (T) は有用である^{1)~3)}が、性分化異常すなわち半陰陽、とくに思春期前の症例については、副腎性器症候群、家族性不完全型男性仮性半陰陽 type 2 などの酵素欠損症以外は顕著な変化は認められず、血中 hormone 測定の限界があることが痛感される。

一方、近年の生物化学の発達に伴い、androgen の標的臓器における作用機序が検討され、androgen と androgen receptor (AR) との結合が androgen の作用発現のための極めて重要な step であることが判明し⁴⁾、臨床的にも androgen 標的臓器の一つである外陰部皮膚組織の AR を測定することは半陰陽を含めた外陰部形成不全症の診断および病因の解明に極めて高い意義を持つものと考えられる。従来、ヒト皮膚組織における AR の検索は Keenan ら⁵⁾の精巢性女性化症の報告にみられるように、ヒト皮膚培養線維芽細胞を対照に、ligand として dihydrotestosterone (DHT) を用いる方法でなされてきた。しかしながら、その方法の複雑さのためか、十分臨床応用されるにいたっていないのが現状である。

著者らは外陰部の皮膚組織を cytosol, crude nuclear extract に分離し、各分画の AR を ligand として methyltrienolone (R 1881) を用いた方法で測定し、その方法の臨床的有用性が認められたので報告する。

対象並びに方法

A. 対象

対象は包茎以外になんら異常を認めない正常男子11例 (19~40歳, 平均25歳) および幼小児5例 (4~13歳, 平均9歳) を normal control 群とした。外陰部の形成不全症例としては精巢性女性化症2例 (6, 9歳), 男性仮性半陰陽 (14歳), hypogonadotropic hypogonadism 症例3例 (18, 19, 20歳) および an-

drogen 投与に反応しない矯小陰茎4例 (18, 22, 29, 30歳) の計10例である。なお、矯小陰茎症例にはエンルモンデポー-125mg を月に1~2回の割合で、陰囊皮膚生検の直前まで投与を続けていた。

B. 測定方法

assay sample としては、手術あるいは生検により得られた外陰部皮膚組織を用いたが、まず、皮下の脂肪組織を切除後、冷生食水で血液の附着を洗浄し、測定に供するまで -80°C の deep freezer にて保存した。tissue preparation は Fig. 1 に示したように、細切した皮膚組織を液体窒素中で、pulverize, powder 化し、Hicks and Walsh の報告⁶⁾に準じて cytosol および crude nuclear extract 分画に調整した。すなわち、pulverized tissue を glass homogenizer に移し、5倍量の10mM Tris-HCl buffer pH 7.4 [1.5mM EDTA-2Na, 1mM dithiothreitol, 10% glycerol, 25mM Na₂

Fig. 1 Tissue preparations for assay

Fig. 2 Saturation curve and scatchard plot analysis in genital skin nuclear extract

MoO_4 (半井化学特級) 含有, TEDG Mo buffer] を加えて homogenize 後, 2,000rpm, 20min, 4℃ で低速遠沈し, その上清を日立55T rotor で105,000g, 60min, 4℃ 超遠沈した上清を cytosol fraction とした. 一方, 低速遠沈の沈渣を Na_2MoO_4 を含まない TEDG buffer で2回洗浄の後, 3倍量の10mM Tris-HCl buffer pH 7.4 (1.5mM EDTA-2Na, 1mM dithiothreitol, 10% glycerol, 0.6M KCl 含有, TEDGK buffer) を加えて再度 homogenize し, その105,000g, 60min, 4℃ 超遠沈した上清を crude nuclear extract とした (Fig. 1). 各 fraction の蛋白濃度は BSA を標準として Lowry 法⁷⁾で測定し, cytosol は3~4mg/ml, crude nuclear extract は1.5~2mg/ml の蛋白濃度に調整し, receptor assay に用いた.

receptor assay には cytosol, crude nuclear extract それぞれ200 μl 使用したが, $^3\text{H-R 1881}$ (87Ci/mM, NEN) 50 μl , buffer 50 μl を加えた系を total binding, buffer の代りに100倍過剰の cold R 1881 (NEN) を加えた系を non-specific binding とし, 4℃ 20時間 incubate した. なお, $^3\text{H-R 1881}$ は最終濃度0.125~2.0nM の5ポイントで, cold R 1881 は最終濃度200nM となるように調整し, incubate した. incubation 後, 0.5% DCC[0.5% Norit A (半井化学特級), 0.005% dextran T-70 (Pharmacia Fine Chemical) in TEDG Mo buffer or TEDGK buffer] を500 μl 加え, 十分に mixture, 3,000rpm., 20min., 遠沈し, その上清を400 μl とり, ACS (Amersham) 8ml を加えて ALOCA

LSC 7000にて count した. total binding と nonspecific binding の差から specific binding を求め, Scatchard plot analysis⁸⁾により解離定数(K_d), 最大結合部位数 (Amount of high affinity binding, B_{max}) を求めたが, nonspecific binding は最終濃度2nM において, total binding の約35%であった (Fig. 2).

成績

A. steroid specificity の検討 (Fig. 3, 4, 5)
saturation analysis と同様の方法で $^3\text{H-R 1881}$ 50 μl (最終濃度0.5nM) と skin cytosol あるいは skin nuclear extract 200 μl , buffer 50 μl の系を total binding (100%) として各種 steroid 2~1,000倍過剰存在下での競合について検討した. steroid として DHT, testosterone (T), estradiol, progesterone, triam-

Fig. 3 Steroid specificity of $^3\text{H-R 1881}$ binding in genital skin cytosol in the absence of triamcinolone acetonide (TCA)

Fig. 4 Steroid specificity of ³H-R 1881 binding in genital skin cytosol in the presence of 1000 fold excess TCA

Fig. 5 Steroid specificity of ³H-R 1881 binding in genital skin nuclear extract

Fig. 6 Number of binding sites of R 1881 receptor in genital skin cytosol and nuclear extract

による競合阻害が主であり、estradiol, progesterone の競合は軽度であった(Fig. 3)。この傾向は TCA 500 nM の添加によってもほとんど変化を認めなかった (Fig. 4)。

同様な検討を skin nuclear extract においても施行したが、cytosol におけるよりも androgen による競合がより特異的であった (Fig. 5)。

B. 外陰部皮膚組織の cytosol, crude nuclear extract における R 1881 receptor の K_d および B_{max} (Fig. 6, Table 1)。

正常成人男子11例の skin cytosol の K_d は mean ± S.D. で表示すると 0.42 ± 0.17 nM (0.20 ~ 0.71) であり、nuclear extract では 0.26 ± 0.06 nM (0.17 ~ 0.35) であった。また、幼小児 5 例のそれは各々 0.35 ± 0.28 nM (0.14 ~ 0.89), 0.37 ± 0.15 nM (0.20 ~ 0.58) であった。外陰部の形成不全症例の K_d は精巢性女性化症, hypogonadotropic hypogonadism で n.d. である

cinolone acetonide (TCA) (Sigma) および R 1881 を用いた。なお、cold R 1881 の 1,000 倍過剰存在下での結合は non-specific binding として、すべての系より差し引いた。その結果は Fig. 3~5 に示すが、skin cytosol においては DHT および T などの androgen

Table 1 Genital skin androgen receptor in patients with abnormal genitalia

No	Age	Origin	Cytosol		Nuclear extract		Total
			K _d	B _{max}	K _d	B _{max}	
1	19	labia major	-	n.d.	-	n.d.	n.d.
		r. inguinal	-	n.d.	-	n.d.	n.d.
2	6	foreskin	0.55	6.75	-	n.d.	6.75
3	19	"	0.53	12.70	0.24	4.43	17.13
4	20	"	0.77	16.22	-	n.d.	16.22
5	18	"	0.66	3.82	0.69	5.76	9.58
6	29	"	0.13	0.75	0.14	8.86	9.61
7	18	"	0.66	5.38	0.23	6.05	11.43
8	22	"	0.65	6.00	0.26	4.08	10.08
9	30	"	0.72	5.57	0.45	5.05	10.62
10	14	"	0.22	7.39	0.21	5.00	12.39

1,2 : Testicular feminization 3,4,5 : Hypogonadism
6,7,8,9 : Micropenis 10 : Male pseudohermaphroditism

のを除くと cytosol で $0.54 \pm 0.21 \text{ nM}$ ($0.13 \sim 0.77$) ($n=9$), nuclear extract で $0.31 \pm 0.18 \text{ nM}$ ($0.14 \sim 0.69$) ($n=7$) であり, Kd については正常成人男子と外陰部形成不全症例の間に有意の差を認めなかった。

一方, genital skin の $B_{\max}$ については正常成人男子の cytosol で $5.91 \pm 1.84 \text{ fmol/mg-protein}$ ($3.0 \sim 9.34$), 幼小児では $9.99 \pm 2.90 \text{ fmol/mg-protein}$ ($4.95 \sim 13.3$), nuclear extract においては各々 $18.0 \pm 5.18 \text{ fmol/mg-protein}$ ($10.7 \sim 25.9$), $5.78 \pm 2.50 \text{ fmol/mg-protein}$ ($2.30 \sim 9.40$) であった。精巣性女性化症の 2 例については 1 例は cytosol, nuclear extract とともに n.d. であったが, 1 例では cytosol $B_{\max}$ $6.75 \text{ fmol/mg-protein}$ とほぼ正常であったが, nuclear extract は n.d. であった。また, 男性仮性半陰陽症例の cytosol $B_{\max}$ は $7.39 \text{ fmol/mg-protein}$, nuclear extract $B_{\max}$ は $5.00 \text{ fmol/mg-protein}$ であり, 幼小児の AR pattern を呈していた。hypogonadotropic hypogonadism 3 症例では cytosol $B_{\max}$ は $3.82 \sim 16.2$ と高値例が認められるが, nuclear extract $B_{\max}$ は n.d. ~ 5.76 と低値であった。androgen insensitive と考えられた嬌小陰莖症例 4 例の cytosol $B_{\max}$ は $0.75 \sim 6.0$ と変動を示したが, nuclear extract $B_{\max}$ は $4.08 \sim 8.86$ と低値であった。

考 察

androgen 標的臓器における AR 検討の重要性は従来より指摘されているが, AR の測定には組織内に存在する testosterone estradiol binding globulin (TeBG) と AR との分離が困難であるという技術的問題があり, その発展はさまたげられていた。

1974年, Keenan ら⁵⁾は TeBG の影響を除外するため, 皮膚の培養線維芽細胞を AR の検討に用いたが, 彼らは正常男性の fibroblast は ^3H -DHT と特異的に結合するが, 精巣女性化症のそれは結合せず, 精巣性女性化症は DHT receptor 蛋白の欠損を原因として発症することを証明した。この Keenan らの報告以後, 外陰部皮膚組織の AR の検討は, おもに培養線維芽細胞を用いた方法でなされてきている⁹⁾が, 培養細胞を assay の対照としているため, assay に時間がかかり, また, 手技的にも contamination の危険性があり, 十分臨床応用されるには検討の余地がある。また, Mow-szowicz ら¹⁰⁾は培養細胞を AR の検討対照とすることは, 組織を長期間 (少なくとも 6 週間) その内分泌環境から途絶させることになり, biological parameter

の変化が出現する可能性を指摘している。彼らは AR の機能的レベルを適切に評価するためには組織より直接的に AR を測定することが必要であると強調し, ammonium sulfate precipitation と sepharose 4B column chromatography を併用する TeBG と AR の分離法が skin cytosol AR の測定に有用であったと報告している。さらに, Evain ら¹¹⁾は polyacrylamide gel electrophoresis 法を包皮 cytosol の DHT receptor 測定に利用し, 迅速で特異的 AR 測定法であると評価している。

一方, 1975年, Bonne ら¹²⁾により, 合成 androgen である methyltrienolone (R 1881) が DHT よりも高い affinity で AR と特異的に結合するにもかかわらず, TeBG とは結合しないという AR 測定の ligand としてのすぐれた特性を持つことが証明された。Bonne の報告以後, R 1881 を使用した AR assay はおもに前立腺組織の AR の検討において発展し, 臨床応用でもその有用性が高く評価されている¹³⁾が, skin AR の検討に用いられることはほとんどなかった。

Menon ら¹⁴⁾は前立腺, 精囊腺, 副睾丸, 外陰部皮膚など androgen 標的組織を cytosol および nuclear extract に分離し, R 1881 を ligand とした AR assay を施行しているが, nuclear extract と genital skin の cytosol では R 1881 により AR の測定が可能であったが, genital skin 以外の cytosol においては progesterone receptor を測定している可能性が高いことを指摘した。現在では, R 1881 は AR と同様に progesterone receptor とともに結合することが明らかにされ, 前立腺 cytosol における AR 測定には progesterone binding site との結合を抑制するため, TCA 添加は必須とされている¹⁵⁾。一方, skin cytosol の R 1881 binding receptor については progesterone との競合を認めるという報告¹⁰⁾, progesterone との競合は認めないという報告⁴⁾の両者がみられ, 一定の見解が得られていない。今回, 著者らの R 1881 binding receptor の steroid specificity の検討では progesterone の競合はほとんどみられず, TCA 添加による変化もみられないことから, skin cytosol における R 1881 を ligand とした AR assay には TCA 添加の必要性はないものと考えられた。

次に, 測定結果に関してであるが, 今回の正常成人男子の genital skin cytosol $B_{\max}$ の測定値 $5.91 \pm 1.84 \text{ fmol/mg-protein}$ は Menon¹⁴⁾, Svensson ら⁴⁾の測定結果とほぼ一致している。また, nuclear extract の AR

を検討した報告はほとんどないが、Fichman ら¹⁶⁾は各年齢での包皮の cytosol および nuclear extract 中の AR を測定し、思春期前では cytosol B_{max} は高値であるが、思春期以後、血中 androgen が上昇してくると nuclear component の AR 量が増加し、成人では total AR の 2/3 以上が核内に存在することを認め、nuclear AR が外陰部の発育と維持において生理的に大きい意義を持つことを指摘している。今回の検討でも正常成人男子の nuclear AR の B_{max} は 18.0 ± 5.2 fmol/mg-protein であり、total AR の約 3/4 は nuclear extract 中に存在した。また、androgen を投与した嬌小陰茎症例で AR の大部分が核内に存在したことで、血中の androgen 濃度が低値である hypogonadotropic hypogonadism 症例の 3 例中 2 例において cytosol B_{max} が高値であったことは、Fichman ら¹⁶⁾の AR の nuclear extract/total 比が血中 androgen 濃度によって変化してくるという説を支持するとともに、外陰部形成不全症例の AR は cytosol, nuclear extract の両分画において検討すべきことを示唆している。さらに、近年、AR の質的異常が疑われる精巣性女性化症が報告されている^{17)~19)}が、自験例の精巣性女性化症例のうち、19歳の例は cytosol, nuclear extract 両分画とも n. d. であったが、6歳例は cytosol 分画にわずかであるが AR が認められ、pubertal stage になり、血中の androgen の増加に伴い nuclear extract 分画の AR が増加し、多少とも外性器が男性化を示すかどうかは興味ある点である。さらに、Griffin らが述べている fibroblast monolayer assay における thermolabile binding¹⁷⁾あるいは fibroblast cytosol の molybdate stabilization の欠如¹⁹⁾を示す精巣性女性化症完全型と類似しているかどうかは今後の詳細な検討が望まれる。

また、従来、男性仮性半陰陽は incomplete labial fusion、尿道造影あるいは尿道鏡上 vaginal rest の存在が必要とされている²⁰⁾が、自験例の男性仮性半陰陽が疑われる 1 例はいずれも認められず、scrotal hypospadias のカテゴリーに入れるべき症例である。しかし、gender role が女性であり、今回の検討でも nuclear extract 分画の AR の低下を認め、男性仮性半陰陽としてよいのではないかと推察する。また、嬌小陰茎例でも nuclear extract 分画の AR の低下を認め、さらには男子不妊症のなかに Aiman ら²¹⁾が述べている androgen receptor deficiency 例が挙げられ、今後、receptor 研究の発展とともに intersex あるいは

hypogonadism 症例の receptor 異常の見地からの分類の必要性があると考ええる。しかし、未だ pubertal stage 以後の fibroblast では増殖が弱いこと²²⁾あるいは著者らの方法では nuclear extract の段階における塩抽出といったテクニカルな問題の余地があり、さらに詳細な検討により AR 測定の確立が望まれる。

結 語

正常男子および精巣女性化症を含む外陰部形成不全症例に対し、外陰部皮膚組織における cytosol, nuclear extract 両分画中の androgen receptor を R 1881 を ligand とし、DCC 法を用いて測定した結果、本法は簡便かつ迅速な測定法であり、性分化異常症の診断に有用であると考えられた。

擧筆するにあたり、御協力頂いた森岡政明先生(現高知医大助教授)に深謝いたします。

本論文の要旨は第28回日本不妊学会総会並びに第73回日本泌尿器科学会総会シンポジウム「性分化の基礎と臨床」において発表した。

文 献

- 1) 森岡政明, 大橋輝久, 赤枝輝明, 高田元敬, 新島端夫: 男子性腺疾患における内分泌学的検討。第1報。男子性腺疾患における血中 LH, FSH 測定, LH-RH テストの意義。西泌尿尿, 39, 768-774, 1977.
- 2) 森岡政明, 大橋輝久, 赤枝輝明, 大森弘之, 高田元敬, 新島端夫: 男子性腺疾患における内分泌学的検討。第2報。クロマトグラフィー不要 RIA による血中 testosterone を指標とする HCG 負荷テストの意義。西泌尿尿, 40, 491-495, 1978.
- 3) 大橋輝久, 森岡政明, 武田克治, 光畑直喜, 赤枝輝明, 大森弘之: Klinefelter 症候群19例における内分泌学的研究。日不妊会誌, 25, 234-241, 1980.
- 4) Svensson, J. and Snochowski, M.: Androgen receptor in preputial skin from boys with hypospadias. J. Clin. Endocrinol. Metab., 49, 340-345, 1979.
- 5) Keenan, B.S., Meyer, W.J., Hadjian, A.J., Jones, H.W. and Migeon, C.J.: Syndrome of androgen insensitivity in man: Absence of 5 α -dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblast. J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 1143-1146, 1974.
- 6) Hicks, L.L. and Walsh, P.C.: A microassay for the measurement of androgen receptor. Steroids, 33, 389-406, 1979.
- 7) Lowry, O.H., Roebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193, 265-275, 1951.

- 8) Scatchard, G.: The attractions of proteins for small molecules and ions. *Annals New York Academy of Science*, 51, 660—672, 1941.
- 9) Griffin, J.E., Punyashtiti, K. and Wilson, J.D.: Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts, comparison of cells from control subjects and from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. *J. Clin. Invest.*, 57, 1342—1351, 1976.
- 10) Mowszowicz, I., Riahi, M., Wright, F., Bouchard, P., Kuttann, F. and Jarris, P.M.: Androgen receptor in human skin cytosol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 338—344, 1981.
- 11) Evain, D., Savage, M.O. and Binet, E.: A specific and rapid determination of human skin dihydrotestosterone cytosol receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45, 363—366, 1977.
- 12) Bonne, C. and Raynaud, J.P.: Methyltrienolone, a specific ligand for cellular androgen receptors. *Steroids*, 26, 227—232, 1975.
- 13) Trachtenberg, J. and Walsh, P.C.: Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J. Urol.*, 127, 466—471, 1982.
- 14) Menon, M., Tananis, C.E., Hicks, L., Hawking, F.F., McLoughlin, M.G. and Walsh, P.C.: Characterization of the binding of a potent synthetic androgen, methyltrienolone, to human tissues. *J. Clin. Invest.*, 61, 150—162, 1978.
- 15) Asselin, J., Melancon, R., Gourdeau, Y., Labrie, F., Bonne, C. and Raynaud, J.P.: Specific binding of [3 H]-Methyltrienolone to both progesterin and androgen binding components in human benign prostatic hypertrophy (BPH). *J. Steroid Biochem.*, 10, 483—486, 1979.
- 16) Fichman, K.R., Nyberg, L.M., Bujnovszky, P., Brown, T.R. and Walsh, P.C.: The ontogeny of the androgen receptor in human foreskin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 919—923, 1981.
- 17) Griffin, J.E.: Testicular feminization associated with a thermolabile androgen receptor in cultured human fibroblasts. *J. Clin. Invest.*, 64, 1624—1631, 1979.
- 18) Brown, T.R., Maes, M., Rothwell, S.W. and Migeon, C.J.: Human complete androgen insensitivity with normal dihydrotestosterone receptor binding capacity in cultured genital skin fibroblasts: Evidence for qualitative abnormality of the receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 61—69, 1982.
- 19) Griffin, J.E. and Durrant, J.L.: Qualitative receptor defects in families with androgen resistance: Failure of stabilization of the fibroblast cytosol androgen receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 465—474, 1982.
- 20) 梅原次男, 熊本悦明, 丸田 浩, 大野一典: 尿道下裂及び男性半陰陽における vaginal rest (残存腔) の形態学的検討. *日泌尿会誌*, 76, 635—644, 1985.
- 21) Aiman, J. and Griffin, J.E.: The frequency of androgen receptor deficiency in infertile man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54, 725—732, 1982.
- 22) 大橋洋三, 森岡政明, 山本志雄, 戦 泰和, 藤田幸利, 大橋輝久, 大森弘之: Genital Skin Androgen Receptor に関する研究. 第2報. cultured skin fibroblast を用いた androgen receptor の測定. *日不妊会誌*, 投稿中.

(1986年5月21日受付)