

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
総括研究報告書（平成 12 年度）

ダイオキシン類の汚染状況及び
子宮内膜症等健康影響に関する研究

主任研究者

堤 治

東京大学医学部分院産科婦人科学教室

総括研究報告書

ダイオキシン類の汚染状況及び子宮内膜症等健康影響に関する研究

主任研究者 堤 治 東京大学医学部産科婦人科学教室

研究要旨 男性不妊症患者の血清中ダイオキシン濃度を測定したところ、若年の乏精子症群で対照群より高い傾向があった。ヒト脂肪組織中からのダイオキシン類の検出に成功し、重症子宮内膜症群では軽症群より有意に脂肪中ダイオキシン類濃度が高値であった。ヒト卵胞液からもダイオキシン類が検出され、子宮内膜症群で高い傾向があった。一方、子宮内膜症患者の腹腔内サイトカイン環境とダイオキシン類汚染との相関を明らかにする目的で、腹腔内貯留液中の haptocyte growth factor (HGF)濃度を測定したところ、重症子宮内膜症群における HGF 濃度は有意に子宮内膜症のない患者より高く、軽症群の患者ではその中間であった。更に、Tumor Necrosis Factor (TNF) α の作用と拮抗する soluble TNF receptor (sTNFR)が臨床進行期を問わず子宮内膜症患者の腹腔内で有意に増加しており、特に初期病変を有する症例の腹腔内貯留液中では Stem Cell Factor (SCF)が有意に増加していることが明らかとなった。

分担研究者 武谷雄二
東京大学医学部
教授
遠山千春
国立環境研究所
部長
諸橋憲一郎
基礎生物学研究所
教授

いは成人に達した時点での影響が危惧されている。しかしながらダイオキシン類の曝露量ならびに体内負荷量と子宮内膜症発症などを含めた生殖機能に及ぼす影響に関する研究はほとんどなされていないのが現状である。安全限界の設定は暫定的であり、ことに生殖機能への影響の有無、安全限界などは未知であるのが現状である。本研究で明らかにしようとするダイオキシン類の生殖機能への影響が明らかになれば、現行のダイオキシン類規制の見直し、改定にも重要な資料となることが期待される。仮にダイオキシン類濃度と判定指標が陰性となっても、生殖機能への影響に対する不安に答えることになり国民のニーズを満たすことができる。

A. 研究目的

ダイオキシンは極めて有毒な環境汚染物質で、少量でも発癌性を有することなどが知られていた。ダイオキシン類には①大気中への排出による直接的曝露、②食物連鎖による影響、③母乳に含まれるダイオキシン類の新生児・小児への影響などへの不安が高い。最近ダイオキシン類には内分泌攪乱物質として各種動物において生殖・発生異常を生ずることが報告され、サルを用いた実験で子宮内膜症の病因となりうることも示唆され、生殖機能への影響が注目されはじめた。またダイオキシン類は母乳中に多量に含有されることが明らかになり、小児期ある

B. 研究方法

1) 子宮内膜症患者手術時に皮下脂肪組織、子宮内膜症組織、子宮内膜組織、腹腔内貯留液、血液を採取する。これら組織および体液中のダイオキシン類濃度およびインターロイキン 6 などのサイトカイン濃度や NK 細胞活性（免疫能評価）の測定もおこなう。対照は婦人科疾患で手術を受ける患者で、子宮内膜症を有しないことを確認したものとする。

更に、症例の蓄積のみならず患者背景などを含めた疫学的検討も加え解析する。

2) 不妊症患者で精液検査を受ける男性および健常男子ボランティアより精液・血液および皮下脂肪組

織を採取、ダイオキシン類濃度を測定し、精液所見（精子濃度、運動率、奇形率）と比較検討する。

3) 体外受精患者の採卵時に得られる卵胞液を、卵胞毎に種別保存し、ダイオキシン類濃度およびエストロゲン、プロゲステロン、各種サイトカイン濃度を測定する。卵成熟度、受精率、卵割率、妊娠率のパラメーターとの比較検討をおこなう。

4) 実験動物（マウス）の未成熟卵、成熟卵、受精卵、発育段階にある卵を採取し各種濃度のダイオキシン存在下で培養し、受精率・胚発育率・糖取り込み能の発達などを解析する。

なお、ヒトを対象とする研究においてはいずれも大学倫理委員会の承認を得ており、検体の採取にあたっては書面による承諾を得るものとする。

C. 研究結果

1) 男性不妊症患者における血中ダイオキシン類濃度の測定

当科での体外受精施行男性患者 38 名（乏精子症 18 名（精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 未満）、対照 20 名）を対象としてその血清を試料とした。年齢あるいは精子濃度にて乏精子症患者および対照を 4 群に分け、各々の群の血清を等量ずつ混合し、ダイオキシン類を高分解能 GS-MS により定量分析を行った。その結果、35 歳以上の高齢群では明らかな差異は認められなかったが、35 歳未満の低年齢群では乏精子症群で対照よりダイオキシン類濃度が高い傾向を示した (0.087 pgTEQ/g vs 0.057 pgTEQ/g)。乏精子症にダイオキシン類が関連する可能性が示唆されたが、今後ライフスタイル等背景の解析を含めた多数例の検討が必要であると思われる。

2) 子宮内膜症患者における脂肪組織中ダイオキシン類濃度の測定

ヒト脂肪組織中のダイオキシン類の検出を試み、子宮内膜症の重症度の観点から検討した。当科で手術を受けた子宮内膜症患者 12 例を対象とし、インフォームドコンセント下に手術時に腹壁より 1cm 角以下の脂肪組織を採取し試料とした。その結果、全ての脂肪組織中よりダイオキシン類が検出され、同一患者の臍部と下腹部より採取された脂肪組織中のダイオキシン類濃度は同程度だった。脂肪組織中のダイオキシン類濃度は軽症子宮内膜症群では $11.20 \pm 2.89 \text{ pgTEQ/g}$ だった。一方、重症子宮内膜症群では $19.88 \pm 6.18 \text{ pgTEQ/g}$ で、重症例で有意に ($p < 0.05$) 高い値を示した (図 1)。ダイオキシン

類が子宮内膜症発症に関与するかは不明だが、重症例で汚染の程度が高い可能性があり、今後生活環境など背景の解析を含めた多数例の検討が必要であると考えられた。

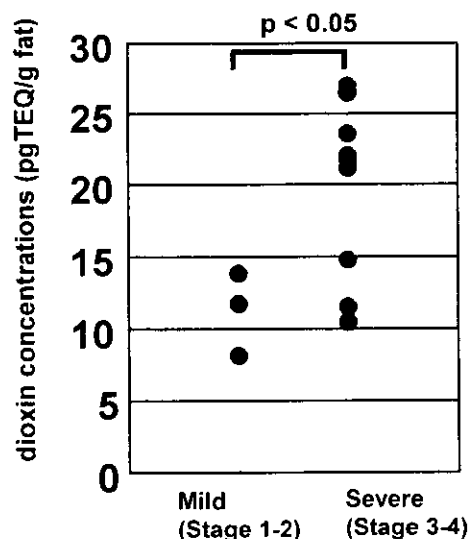


図 1 子宮内膜症患者の脂肪組織中のダイオキシン類濃度と重症度との相関

3) 子宮内膜症患者における卵胞液中ダイオキシン類濃度の測定

ヒト卵胞液中のダイオキシン濃度の測定を行い、子宮内膜症との関連について検討をおこなった。インフォームドコンセント下に不妊患者の体外受精の採卵時に採取した卵胞液を用い、子宮内膜症群 5 例、対照群（非子宮内膜症群）4 例を対象とした。子宮内膜症群はいずれも腹腔鏡にて内膜症と診断された例、対照群は内膜症はないと診断された例を用いた。卵胞液中のダイオキシン類濃度は子宮内膜症群： $0.023 \pm 0.006 \text{ pgTEQ/g fat}$ vs 対照群： $0.019 \pm 0.005 \text{ pgTEQ/g fat}$ と、有意差は認められなかったが、子宮内膜症群で高い傾向を示した。

4) Hepatocyte Growth Factor (HGF) の子宮内膜症発症における関与の検討

子宮内膜症において腹腔内環境が変化することは多く報告されているが、子宮内膜症の有無による腹腔内貯留液 (PF) 中の HGF 濃度を測定した。子宮内膜症 III/IV 期の患者における HGF 濃度は、 0.906 ng/ml ($0.561-1.185$; median, interquartile range) で有意に子宮内膜症のない患者の HGF 濃度 (0.315 ng/ml , $0.251-0.472$) より高く、子宮内膜症 I/II 期の患者ではその中間であった (0.417 ng/ml , $0.310-1.023$)。HGF は正常子宮内膜で産生されることは知られているが、子宮内膜症組織においても産生されていることが推測され、腹腔内においてオートクライン/パラ

クライニ的に子宮内膜症を制御している可能性が示唆された。

5) Tumor Necrosis Factor (TNF) α の子宮内膜症発症における関与の検討

TNF α はアポトーシス誘導因子の代表的なものとして知られている。今回の研究では、TNF α の腹腔内貯留液中濃度には差は認められず、TNF α の作用と拮抗する sTNFR が臨床進行期を問わず子宮内膜症患者の腹腔内で上昇していた。これより、子宮内膜症患者では、腹腔内貯留液中で増加した sTNFR が TNF α の子宮内膜組織・子宮内膜症組織に対するアポトーシス誘導作用に拮抗することで、子宮内膜組織の腹膜への生着を促し、内膜症組織増殖させ、内膜症発症・進展の原因になると推察された。

6) Stem Cell Factor (SCF) の子宮内膜症発症における関与の検討

腹腔鏡下に肉眼所見上、白色病変として認識されることの多い繊維化などの二次的変化にも、腹腔内環境は大きく関与している。一般に、結合組織の代謝や線維化には肥満細胞が関与することが知られている。SCF は肥満細胞を刺激し、その成熟ならびに活性化に寄与する。腹膜の子宮内膜症病変において肥満細胞の数が増加しているという報告と考えると、腹腔内貯留液中の SCF が、子宮内膜症病変の繊維化と関与していることが推測される。研究の結果、子宮内膜症患者の特に初期病変を有する症例の腹腔内貯留液中で SCF は有意に増加していた。このことは初期の子宮内膜症病変を有する患者では子宮内膜症病変を繊維化の方向に導くことにより、重症化を阻止するように腹腔内環境が作用しているとも解釈された。

D. 考察

子宮内膜症は子宮内膜様の組織が子宮外に存在する状態を言い、月経困難症や不妊症の原因として非常に問題となっている。子宮内膜症はこの20ないし30年の間に増加の一途をたどっているといわれ、平成9年度の厚生省研究班の調査報告では約12万人の女性が子宮内膜症の診療を受けていることが確認された。子宮内膜症とダイオキシンとの関連が特に注目を集めたのは、Rierらの報告による。これはサルを用いて4年間ダイオキシンを投与、その後10年間経過を観察したところ無投与群、連日5ppt投与群(126 pg/kg/day相当)、75ppt投与群(630 pg/kg/day相当)で子宮内膜症の発生率は用量反応的に増加し

た。しかし、ダイオキシンとAh受容体を介して作用するとされているコブランナーPCBを同系のサルに投与したArnoldらは無処置群より投与群で子宮内膜症の発生率が低い傾向にあり、投与量と内膜症の進行度との関連も見られなかったと報告した。

子宮内膜症の患者の血液中のダイオキシン濃度を測定したところ、健常者より患者で高いとする報告もある。しかしヒト血中有機塩素量は子宮内膜症と関係ないという否定的データもある。今回の我々の少数例の検討では、子宮内膜症患者の脂肪組織中ダイオキシン類濃度は対照患者と比べて有意差を示唆する所見が得られた。卵胞液中のダイオキシン類濃度は、子宮内膜症群で高い傾向を示した。

子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中で上昇しているサイトカイン・成長因子として HGF, SCF, sTNFR, IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β , VEGF など数多くの物質が報告されている。Sampson の逆流説の立場にたつと子宮内膜症には、逆流血中の子宮内膜細胞の腹膜への生着ならびに増殖の過程が存在すると考えられる。さらに、子宮内膜症病変の二次的な変化として繊維化や癒着があげられる。

月経血の逆流は多くの婦人に共通の現象であり、子宮内膜症の発症のためには、さらに逆流血中の子宮内膜組織の腹膜への生着が必要と考えられる。通常、逆流血中の子宮内膜組織は、免疫学的機序により排除されるか、アポトーシスにより腹腔内より消失することが示唆されている。よって、一つの可能性として、アポトーシスを抑制する因子が子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中で増加していることが推測されてきた。アポトーシス誘導因子の代表的なものとして TNF α がある。TNF α に関して、これまで子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中で高濃度であるという報告と、差がないとする報告がなされてきた。我々の検討では、TNF α の腹腔内貯留液中濃度には差は認められず、TNF の作用と拮抗する soluble TNF receptor が臨床進行期を問わず子宮内膜症患者の腹腔内で上昇していた。これより、子宮内膜症患者では、腹腔内貯留液中で増加した soluble TNF receptor が TNF α の子宮内膜組織・子宮内膜症組織に対するアポトーシス誘導作用に拮抗することで、子宮内膜組織の腹膜への生着を促し、内膜症組織増殖させ、内膜症発症・進展の原因になると推察した。さらに我々は子宮内膜上皮細胞に対する増殖・移動・管腔形成作用を有し、血管新生能も持つ Hepatocyte Growth Factor (HGF) に着目し、非子宮内

膜症婦人にくらべ子宮内膜症を罹患している婦人の腹腔内で濃度が上昇し、臨床進行期との関係では、重症になるに従い濃度が増加していることを示した。HGF は異所性子宮内膜からも分泌されていることも考慮すると、腹腔内の HGF は、子宮内膜症の発症に寄与するだけでなく、病巣自身からのオートクライン的な分泌により、病巣の進展に寄与していると考えられる。一方、腹腔鏡下に肉眼所見上、白色病変として認識されることの多い繊維化などの二次的変化にも、腹腔内環境は大きく関与している。一般に、結合組織の代謝や線維化には肥満細胞が関与することが知られている。Stem Cell Factor (SCF) は肥満細胞を刺激し、その成熟ならびに活性化に寄与する。腹膜の子宮内膜症病変において肥満細胞の数が増加しているという報告と考え合わせると、腹腔内貯留液中の SCF が、子宮内膜症病変の繊維化と関与していることが推測される。事実、子宮内膜症患者の特に初期病変を有する症例の腹腔内貯留液中で SCF は有意に増加しており、このことは初期の子宮内膜症病変を有する患者では子宮内膜症病変を繊維化の方向に導くことにより、重症化を阻止するように腹腔内環境が作用しているとも解釈できる。今後更に症例数を増やし、各種サイトカインの動態とともに、子宮内膜症発症およびその重症度とダイオキシン類濃度との相関について、出産経験の有無や居住地域などを考慮した厳密な controlled study を計画することが急務であると考える。

母体投与されたダイオキシンは胎盤および母乳を介して胎仔、新生仔期に作用しその後の性機能にも現れる。精巣機能に関しては Mably らが妊娠 15 日のラットにダイオキシンを投与し、用量反応的に精子数が減少することを報告した。異常が現れた最小投与量は 64 ng/kg であった。Gray らはさらに 50 ng/kg でも精子の異常を認めた。これらは、毒性量の 1000 分の 1 レベルで生殖異常が惹起されるということと同時に、昨今の人類の精子減少傾向にダイオキシン曝露が関係している可能性を示唆する。今回、男性不妊症患者の血清ダイオキシン類濃度を測定し、35 歳以上の高齢年齢群では明らかな差異は認められなかったが、35 歳未満の低年齢群では乏精子症群で対照よりダイオキシン類濃度が高い傾向を示し、乏精子症、特に若年者のそれにダイオキシン類が関連する可能性が示唆された。今後ライフスタイル等背景の解析を含めた多数例の検討が必要

であり、更にそのメカニズムについて検討を重ねることが不可欠と思われる。

E. 結論

子宮内膜症の発症メカニズムを解析する上で重要な基礎的情報となる、HGF、TNF α 、SCF など各種サイトカインの腹腔内における動態を明らかにした。今後はダイオキシン類などによる身体の汚染状況がこれらサイトカインの動態に及ぼす影響を及ぼし、いかなる相関があるかを検討していくことが必要である。

ヒト脂肪組織、ヒト卵胞液においてダイオキシン類を検出し、子宮内膜症患者ではその濃度が高い傾向が認められた。また、若年の乏精子症例では血清中ダイオキシン類濃度が対照と比べて高い傾向が認められた。今後更に症例を増やし、ライフスタイル、職業、居住地など背景を含めた検討が急務であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiroi H, Momoeda M, Yamauchi N, Abe Y, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y: An earlier menopause as clinical manifestation of granulosa-cell tumor: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 26:9-12, 2000
2. Hiroi H, Kozuma S, Hayashi N, Unno N, Fujii T, Tsutsumi O, Okai T, Taketani Y: A fetus with Prader-Willi syndrome showing normal diurnal rhythm and abnormal ultradian rhythm on heart rate monitoring. *Fetal Diagn Ther* 15:304-7, 2000
3. Ikeda K, Sato M, Tsutsumi O, Tsuchiya F, Tsuneizumi M, Emi M, Imoto I, Inazawa J, Muramatsu M, Inoue S: Promoter analysis and chromosomal mapping of human EBAG9 gene [In Process Citation]. *Biochem Biophys Res Commun* 273:654-60, 2000
4. Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Momoeda M, Suenaga A, Kugu K, Fujiwara T, Takai Y, Yano T, Taketani Y: Evidence for the presence of angiogenin in human follicular fluid and the upregulation of its production by human chorionic gonadotropin and hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3352-5, 2000
5. Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Momoeda M, Yano T, Fujiwara T, Takai Y, Kugu K, Morita Y, Taketani Y: Increased concentrations of soluble tumour necrosis factor receptor (sTNFR) I and II in peritoneal fluid from women with

- endometriosis [In Process Citation]. *Mol Hum Reprod* 6:929-33, 2000
6. Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y: Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. *J Reprod Med* 45:89-93, 2000
 7. Matsumi H, Yano T, Koji T, Ogura T, Tsutsumi O, Taketani Y, Esumi H: Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in the rat ovary: a possible involvement of nitric oxide in the follicular development. *Endocr J* in press, 2000
 8. Matsumi H, Yano T, Osuga Y, Kugu K, Tang X, Xu JP, Yano N, Kurashima Y, Ogura T, Tsutsumi O, Koji T, Esumi H, Taketani Y: Regulation of Nitric Oxide Synthase to Promote Cytostasis in Ovarian Follicular Development. *Biol Reprod* 63:141-146, 2000
 9. Morita Y, Nishii O, Kido M, Tsutsumi O: Parvovirus infection after laparoscopic hysterectomy using fibrin glue hemostasis. *Obstet Gynecol* 95:1026, 2000
 10. Okutsu T, Kuroiwa Y, Kagitani F, Kai M, Aisaka K, Tsutsumi O, Kaneko Y, Yokomori K, Surani MA, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ishino F: Expression and imprinting status of human PEG8/IGF2AS, a paternally expressed antisense transcript from the IGF2 locus, in Wilms' tumors. *J Biochem (Tokyo)* 127:475-83, 2000
 11. Osuga J, Ishibashi S, Oka T, Yagy H, Tozawa R, Fujimoto A, Shionoiri F, Yahagi N, Kraemer FB, Tsutsumi O, Yamada N: Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:787-92, 2000
 12. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Igarashi T, Okagaki R, Takai Y, Matsumi H, Hiroi H, Fujiwara T, Momoeda M, Yano T, Taketani Y: Stem cell factor (SCF) concentrations in peritoneal fluid of women with or without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 44:231-5, 2000
 13. Osuga Y, Tsutsumi O, Fujiwara T, Kugu K, Fujimoto A, Taketani Y: Usefulness of Long Jaw Forceps in Laparoscopic Cornual Resection for Interstitial Pregnancies. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* in press, 2001
 14. Ryo E, Shiotsu H, Takai Y, Tsutsumi O, Okai T, Taketani Y, Takeuchi Y: Effects of pulsed ultrasound on development and glucose uptake of preimplantation mouse embryos. *Ultrasound in Medicine and Biology* in press, 2001
 15. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Taketani Y: Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos [In Process Citation]. *Biochem Biophys Res Commun* 270:918-21, 2000
 16. Takai Y, Tsutsumi O, Harada I, Morita Y, Momoeda M, Fukushima Y, Taketani Y: A case of XY pure gonadal dysgenesis with 46.XYp-/47.XXYp-karyotype whose gonadoblastoma was removed laparoscopically. *Gynecol Obstet Invest* in press, 2000
 17. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Yano T, Taketani Y: Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. *Reprod Toxicol* 15:71-74, 2001
 18. Takeuchi T, Tsutsumi O: Basal leptin concentrations in women with normal and dysfunctional ovarian conditions. *Int J Gynaecol Obstet* 69:127-133, 2000
 19. Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Ono M, Taketani Y: Breast-fed infants, possibly exposed to dioxins in milk, have unexpectedly lower incidence of endometriosis in adult life. *Int J Gynecol Obstet* 68:151-153, 2000
 20. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Kugu K, Momoeda M, Okagaki R, Suenaga A, Fujiwara T, Fujimoto A, Matsumi H, Hiroi H, Taketani Y: Evidence for the presence of keratinocyte growth factor (KGF) in human ovarian follicles. *Endocr J* in press, 2001
 21. 堤 治：内視鏡手術の機器・器具 内視鏡手術 ケアマニュアル オペナリーング 15: 330-334, 2000
 22. 堤 治：特集内分泌攪乱化学物質「内分泌攪乱化学物質の着床前初期胚への直接作用」 日本臨床 58:90-94, 2000
 23. 堤 治、高井泰：母体血清マーカー Lab-Topics 21(1): 4, 2000
 24. 堤 治：特集内分泌 Up-to-Date 月経異常の診断の進め方 内科 85: 50-55, 2000
 25. 堤 治他：ビデオ「GnRH アナログ療法の最前線」、2000
 26. 堤 治、小島俊行：特集「総合的な女性の健康をめざして—プライマリケアで女性を診療する時に必要な知識—」 プライマリケアにおける褥婦の診方 治療, 2000
 27. 堤 治、森田昌敏、紫芝良昌：座談会 内分泌攪乱物質の状況とヒトへの影響 治療学 34(5): 545-555, 2000
 28. 堤 治、生月弓子：内分泌攪乱物質に対する治療学的アプローチ-ダイオキシンの体外排除

- 去の可能性 治療学 34(5): 542-543, 2000
29. 堤 治：内分泌攪乱物質 内分泌攪乱物質とその問題点 Bio Clinica 15.2: 16-17, 2000
 30. 堤 治：母子保健と子宮内膜症 母子保健 489: 7, 2000
 31. 岡垣竜吾、丸山正統、大須賀穰、百枝幹雄、堤治、武谷雄二：内視鏡下手術の術中所見と術後妊娠 臨床婦人科産科 54(4): 590-595, 2000 医学書院
 32. 高井泰、森田豊、亀井良政、堤 治：胚発育と成長因子. 産婦人科の世界 52:141-146, 2000
 33. 高井泰、堤 治：患者の性行動（セクシャリティ）を考慮したインフォームド・コンセント. 先端医学 p.227-234, 2000
 34. 高井泰、堤 治：産婦人科領域における遺伝子診断. 臨床成人病 30:414-20, 2000
 35. 高井泰、堤 治：内分泌攪乱物質とピル. 産婦人科の実際 印刷中, 2000
 36. 高井泰、堤 治：内分泌攪乱物質の卵子、胚への影響. 治療学 34:501-504, 2000
 37. 高井泰、廣井久彦、堤 治：エストロゲン・最近の話題・内分泌攪乱化学物質. Hormone Frontier 7:79-85, 2000
 38. 高井泰、堤 治：内分泌攪乱物質 内分泌攪乱物質の女性性機能への影響 Bio Clinica 15.2: 33-38, 2000
 39. 西井 修、堤 治：特集 症状・症候からみた産婦人科外来診療ガイド ラパロスコーピー（腹腔鏡検査）産婦人科治療 80 増刊, 2000 永井書店
 40. 西井修、堤 治：子宮内膜症の診断と腹腔鏡下手術 救急医学 24(1): 83-86, 2000 ヘルス出版
 41. 堤 治：内分泌攪乱化学物質 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル-2001 年版-医学の世界社 31-34, 2001
 42. 堤 治：多嚢胞性卵巣症候群 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル-2001 年版-医学の世界社 179-181, 2001
 43. 西井 修、堤 治：細径腹腔鏡によるデイスージェリー 医学のあゆみ :196 488-489, 2001
 44. 竹内 亨、堤 治：血清レプチン濃度の性差ならびに性ホルモンとの関連性についての検討 性差医学 No 7:58-63, 2001
 45. 堤 治：婦人科疾患に対する内視鏡下手術 medicina 38: 2001
 46. 堤 治：月経の人工移動 今日の小児治療指針
 47. 堤 治：生殖と環境ホルモン Hormone Frontier in Gynecology 8:55-60, 2001
 48. 堤 治：子宮内膜症の増加と環境因子 臨床と薬物治療 20:8-11, 2001
 49. 堤 治：子宮内膜症と環境因子 日本臨床 59:230-235, 2001
 50. 堤 治：内分泌攪乱物質と生殖機能 Annual Review 2001 内分泌・代謝:47-53, 2001
 51. 堤 治：内分泌総論 内分泌攪乱化学物質 ホルモンと臨床 49:31-34, 2001
 52. 堤 治：ロキタンスキー症候群 臨床婦人科産科 55:251-253, 2001
 53. 堤 治：子宮内膜症と環境因子 組織培養工学 27:80-83, 2001
 54. 堤 治：不妊治療の基礎と臨床—卵子と精子のタイミングよい出会いをいかに演出するか 医学のあゆみ 196:469-472, 2001
 55. 堤 治：これからの内鏡視下手術 婦人科領域 オペナーシング 印刷中
 56. 堤 治：環境ホルモンと人類の未来 三重母性衛生学会会報 印刷中
 57. 堤 治：内分泌攪乱物質と人類の未来 産婦人科の世界増刊号「生殖医療の基礎と臨床」印刷中
 58. 堤 治：特集／リプロダクティブヘルスと内分泌 序文 ホルモンと臨床 印刷中
 59. 堤 治：特集／リプロダクティブヘルスと内分泌 「原発性無月経の診断と治療」ホルモンと臨床 印刷中
 60. 堤 治：特集赤ちゃんの不思議「性分化はどのようにしておこるの」 周産期医学 印刷中
 61. 堤 治：特集「内分泌攪乱化学物質研究の最新の動向」内分泌攪乱化学物質の着床前初期胚への影響 生活と環境 印刷中
 62. 堤 治：環境ホルモンとその問題点 目黒区医師会報 東京 印刷中
 63. 堤 治：XY 型性腺形成不全症 新女性医学大系性の分化とその異常 印刷中
 64. 堤 治：原発性無月経の診断と治療 知っておきたい月経異常の診断と治療 真興交易 東京 印刷中
 65. 堤 治：ホルモン補充療法と環境問題 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン メディカルレビュー 東京 印刷中
 66. 堤 治：内視鏡下手術 今日の産婦人科治療指針 武田佳彦、武谷雄二編 医学書院 印刷中
 67. 堤 治：伴性遺伝 今日の産婦人科治療指針 武田佳彦、武谷雄二編 医学書院 印刷中
 68. 堤 治、武谷雄二：ダイオキシンと子宮内膜症 周産期医学 印刷中
 69. 堤 治：性分化異常 今日の治療指針 医学書院 東京 印刷中
 70. 堤 治：性腺機能低下症 今日の治療と看護 南江堂 印刷中
 71. 堤 治、武谷雄二：婦人科手術におけるバイボ

ーラーシザーズの応用 産婦人科治療 印刷中
72. 竹内亨、堤 治：中毒学—基礎・臨床・社会医学
荒木俊一編 朝倉書店 印刷中

2. 学会発表

1. 堤 治：環境ホルモンと生殖医療 第15回更埴産婦人科医学会学術講演会 2000年5月20日 長野
2. 堤 治：環境ホルモン汚染と問題点 日本産科婦人科学会公開講座 2000年5月27日 金沢
3. 堤 治：環境ホルモンと生殖医療 第5回環境ホルモン学会講演会 2000年6月7日 東京
4. 堤 治：内分泌攪乱化学物質の問題点について 第73回日本内分泌学会 2000年6月16日 京都
5. 堤 治：内分泌攪乱物質の問題点 山口県内分泌研究会 2000年6月30日 山口
6. 堤 治：環境ホルモンと生殖機能 日産婦学会熊本地方部会第174回学術講演会 2000年7月1日 熊本
7. 堤 治：環境ホルモンと生殖機能 茨城県内分泌研究会 2000年8月23日 水戸
8. 堤 治：内分泌攪乱物質と生殖医療 第33回香川臨床内分泌研究会 2000年9月1日 高松
9. 堤 治：子宮内膜症の最近の話題—病因論から最新の治療法まで— 世界産科婦人科学会議シンポジウム 2000年9月6日 ワシントンDC (米国)
10. 堤 治：特別講演「環境ホルモンとウーマンズ・ヘルス」 第5回和歌山ウーマンズ・ヘルス懇話会 2000年9月30日 和歌山
11. 堤 治：「子宮内膜症とダイオキシン」JEMA ミレニアム日米子宮内膜症フォーラム 2000年10月4日 東京
12. 堤 治：特別講演「産婦人科における内視鏡手術の現況と将来」千葉内視鏡フォーラム 2000年10月6日 千葉
13. 堤 治：特別講演「婦人科領域の腹腔鏡下手術の現況と将来」第6回四国婦人科内視鏡懇話会 2000年10月7日
14. 堤 治：環境ホルモンと生殖医療 第51回南信医学会 2000年10月14日 諏訪
15. 堤 治：特別講演「環境ホルモンと人類の未来」第15回三重母性衛生学会総会 2000年10月21日 津
16. 堤 治：ランチョンセミナー「子宮内膜症の最近の話題」日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2000年10月22日 大宮
17. 堤 治：特別講演 内分泌攪乱物質と生殖機能 第45回日本不妊学会 2000年11月23日 神戸
18. 堤 治：内分泌攪乱物質（環境ホルモン）と生殖内分泌学 第19回北陸合同内分泌・代謝談話会 2000年11月25日 金沢
19. 堤 治：最小侵襲手術の婦人科領域における応用とその教育・トレーニング 第6回日本最小侵襲整形外科研究会 2000年12月10日 東京
20. 堤 治：女性性器の解剖と術野の展開 第3回日本内視鏡学会 12月14-15日 大阪
21. 堤 治：環境ホルモンと生殖医療 第3回日本環境ホルモン学会 12月16日 横浜
22. 堤 治：Low dose effects をめぐって 12月18日 第3回日本環境ホルモン学会 横浜
23. 堤 治：子宮内膜症の最近の話題—環境ホルモンから GnRHa の新しい使い方まで— エンドメトリオーシス研究会 ランチョンセミナー 2001年1月19日 大阪
24. 堤 治：内分泌攪乱物質 科学技術財団内分泌攪乱物質研究報告会 2001年1月25日 川口
25. 堤 治：内分泌攪乱化学物質と生殖医療 科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業(CREST)内分泌かく乱物質公開シンポジウム 2001年2月6日 福岡
26. 堤 治：環境ホルモンと人類の未来 江東・千葉西ブロック・江戸川区医師会産婦人科医会合同卒後研修会 2001年2月14日 東京
27. Osamu Tsutsumi: Endometriosis and Dioxins: What is the Connecton? U.S-Japan International Workshop for Endocrine Disrupting Chemicals 2001年3月1日 筑波
28. Osamu Tsutsumi: Effects of Endocrine disruptors on preimplantation embryo development. Recent Progress in Endocrine Disruptor Research March 5th 2001 Oksazaki 2001年3月5日 岡崎
29. 堤 治：21世紀の婦人科腹腔鏡下手術・テレサージャリーの実技とその応用・日本産科婦人科学会総会 2001年5月15日 札幌
30. 堤 治：子宮内膜症 ネットカンファランス 2001年5月24日
31. 堤 治：環境ホルモンと母性？ 第回東京母性衛生学会総会 2001年6月3日 東京
32. 堤 治：環境ホルモンと生殖 2001年6月9日 名古屋
33. 堤 治：環境ホルモンと生殖 豊島区医師会 2001年6月20日 東京
34. 堤 治：環境ホルモンと生殖医療 2001年7月8日 山形
35. 高井泰、堤 治、生月乃子、森田豊、大須賀穰、亀井良政、藤原敏博、百枝幹雄、矢野哲、武谷雄二：内分泌攪乱物質ビスフェノールAがマウス初期胚の発生・発育・生殖能に及ぼす影響の検討。第52回日本産科婦人科学会学術講演会。

2000年4月1日-4日 徳島

36. 廣井久彦、百枝幹雄、黒澤貴子、堤治、武谷雄二；エストロゲン受容体 α および β を介した clomiphene citrate (CC)の作用の検討、第52回日本産科婦人科学会、2000年4月3日 徳島
 37. 黒澤貴子、廣井久彦、百枝幹雄、堤治、武谷雄二；各種組織由来細胞株におけるビスフェノールA(BPA)のエストロゲン agonist/antagonist 作用の比較、第52回日本産科婦人科学会、2000年4月4日 徳島
 38. 高井泰、宇田川義之、末永昭彦、大須賀穰、藤原敏博、百枝幹雄、海野信也、藤井知行、矢野哲、武谷雄二；卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の3例、第99回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会、2000年6月10-11日 東京
 39. 高井泰、堤治、生月弓子、森田豊、大須賀穰、亀井良政、藤原敏博、百枝幹雄、矢野哲、武谷雄二；内分泌攪乱物質ビスフェノールAがマウス初期胚の発生・発育・生殖能に及ぼす影響の検討、第73回日本内分泌学会学術総会、2000年6月16-18日 京都
 40. 小島俊行、堤治、吉田良一、吉田智子、川名尚；トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦の前方視的研究と疫学的検討 第36回日本新生児学会 2000年7月
 41. 西井修、高井泰、関根祐子、木津純子、堤治；婦人科腹腔鏡下手術におけるクリニカルパス導入 内視鏡外科学会
 42. 小島俊行、古田隆久、石山巧、池田誠、高井泰、五十嵐敏雄、木戸道子、竹内亨、西井修、加藤賢朗、堤治；トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦47例における IgG 抗体の avidity の有用性に関する前方視的研究 第60回日本寄生虫学会東日本支部会 2000年10月21日
 43. 廣井久彦、花田信継、樽本祥子、瀧澤慎、福地秀行、所蒸子、横田治重；当科における妊婦の肥満度と分娩予後についての検討、第100回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、2000年10月22日 大宮
 44. 高井泰、西井修、吉田淳、辻内陽子、石山巧、五十嵐敏雄、木戸道子、竹内亨、小島俊行、加藤賢朗、堤治；婦人科腹腔鏡下手術のデイサージェリー化に向けて、第23回日本産婦人科手術学会、2000年11月5日 札幌
 45. 廣井久彦、百枝幹雄、黒澤貴子、堤治、武谷雄二；clomiphene citrate (CC)のエストロゲン受容体 α 、 β を介した作用について、第45回日本不妊学会学術講演会、2000年11月23日 神戸
 46. 高井泰、五十嵐敏雄、末永昭彦、丸山正統、大須賀穰、藤原敏博、百枝幹雄、西井修、矢野哲、堤治、武谷雄二；重症卵巣過剰刺激症候群の amrinoneによる治療、第45回日本不妊学会、2000年11月23-24日 神戸
 47. 高井泰；内分泌攪乱物質と生殖、第5回東京生殖医療懇談会、2000年11月28日 東京
 48. 高井泰、堤治、生月弓子、森田豊、大須賀穰、亀井良政、藤原敏博、百枝幹雄、矢野哲、武谷雄二；内分泌攪乱物質ビスフェノールA着床前被曝の胚発生及び出生後発育への影響、第3回日本内分泌攪乱物質学会、2000年12月15-16日 横浜
 49. 高井泰；生殖医学と内分泌攪乱物質、第5回日研シンポジウム、2001年2月10日 名古屋
 50. 三木明德、菊池昭彦、大須賀穰、藤井知行、堤治、武谷雄二；妊娠例における緊急時の対処 外科系連合学会 シンポジウム 2001年6月28日 東京
 51. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Taketani Y: Estrogen Receptor-mediated Effects of a Xenoestrogen, Bisphenol A, on Development of Preimplantation Mouse Embryos. 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN2000. 2000年8月14-17日 Monterey, USA
(放送等)
1. 堤治；まかせてエキスパ 子宮内膜症 2001年3月9日
 2. 堤治；女性の病気 NHK 健康ホットライン 2000年4月
 3. 堤治；女性の病気 NHK 健康ホットライン 2000年4月
 4. 堤治；環境ホルモン テレビ朝日 東京サイト 2000年6月
 5. 堤治；女性の病気 NHK 健康ホットライン 2000年8月
 6. 堤治；女性の病気 NHK 健康ホットライン 2000年8月
(指導、監修)
1. レタスクリニック 子宮内膜症・前編 2000年1月25日号 14巻2号 p.61
 2. レタスクリニック 子宮内膜症・前編 2000年2月10日号 14巻3号 p.88

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生大臣 坂口 力 殿

住 所 〒174-0071板橋区常盤台2-21-1
 フリガナ ツツミ オサム
 研究者 氏 名 堤 治
 (所属施設 東京大学医学部)

平成 12年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合 研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : ダイオキシン類の汚染状況及び子宮内膜症等健康影響に関する研究 (H10-生活-047)

国庫補助金精算所要額 : 金 18,000,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添1のとおり)
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添2のとおり)
3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名) | 刊行年月日 | 刊行書店名 | 執筆者氏名 |
|---|-------|--|---|
| Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and a dipocyte hypertrophy, but not in obesity. 97 : 787-92 | 2000 | Proc Natl Acad Sci U S A Proc Natl Acad Sci U S A | Osuga Ji, Ishibashi S, Oka T, Y agyu H, Tozawa R, Fujimoto A, Shionoiri F, Yahagi N, Kraemer FB, Tsutsumi O, Yamada N |
| Breast fed infants, possibly exposed to dioxins, unexpectedly have decreased incidence of endometriosis in the later life. 68 : 151-153 | 2000 | International Journal of Gynecology and Obstetrics. | Tsutsumi O, Momoeda M, Taketani Y |
| Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. 45 : 89-93 | 2000 | Journal of Reproductive Medicine | Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y |
| Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. 270 : 918-21 | 2000 | Biochem Biophysics Res Commun. | Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Taketani Y |
| An earlier menopause as clinical manifestation of granulosa-cell tumor: a case report. 273 : 654-60 | 2000 | The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research | Hiroi H, Momoeda M, Yamauchi N, Abe Y, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y |
| Promoter analysis and chromosomal mapping of human EBAG9 gene. 273:654-60 | 2000 | Biochem Biophysics Res Commun | Ikeda K, Sato M, Tsutsumi O, Tsuchiya F, Tsuneizumi M, Emi M, Imoto I, Inazawa J, Muramatsu M, Inoue S |

| | | | |
|---|------|--|---|
| Expression and Imprinting Status of Human PEG8/IGF2AS, a Paternally Expressed Antisense Transcript from the IGF2 Locus, in Wilms' Tumors. 127:475-83 | 2000 | J Biochem (Tokyo) | Okutsu T, Kuroiwa Y, Kagitani F, Kai M, Aisaka K, Tsutsumi O, Kaneko Y, Yokomori K, Surani MA, Kohda T, Kaneko-Ishino T, Ishino F |
| Parvovirus infection after laparoscopic hysterectomy utilizing fibrin glue hemostasis. 95:1026 | 2000 | Obstetrics and Gynecology | Morita Y, Nishii O, Kido M, Tsutsumi O |
| Regulation of Nitric Oxide Synthase to Promote Cytostasis in Ovarian Follicular Development. 63:141-146 | 2000 | Biol Reprod | Matsumi H, Yano T, Osuga Y, Kugu K, Tang X, Xu JP, Yano N, Kurashima Y, Ogura T, Tsutsumi O, Koji T, Esumi H, Taketani Y |
| Do assisted reproductive technologies have effects on the demography of monozygotic twinning? | 2000 | Fertil Steril | Saito H, Tsutsumi O, Noda Y, Ibuki Y, Hiroi M |
| A fetus with Prader-Willi syndrome showing normal diurnal rhythm and abnormal ultradian rhythm on heart rate monitoring. | 2000 | Fetal Diagn Ther | Hiroi H, Kozuma S, Hayashi N, Unno N, Fujii T, Tsutsumi O, Okai T, Taketani Y |
| A case of XY pure gonadal dysgenesis with 46,XYp-/47,XXYp- karyotype whose gonadoblastoma was removed laparoscopically. | 2000 | Gynecologic and Obstetric Investigation. | Takai Y, Tsutsumi O, Harada I, Morita Y, Momoeda M, Fukushima Y, Taketani Y |
| Evidence for the presence of angiogenin in human follicular fluid and the upregulation of its production by human chorionic gonadotropin and hypoxia. 85:3352-5 | 2000 | Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism | Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Momoeda M, Suenaga A, Kugu K, Fujiwara T, Takai Y, Yano T, Taketani Y |
| Increased soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFR) I and sTNFR II levels in peritoneal fluid in women with endometriosis. 6:929-33 | 2000 | Molecular Human Reproduction | Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Momoeda M, Yano T, Fujiwara T, Takai Y, Kugu K, Morita Y, Taketani Y |
| Human NB-2 of the Contactin Subgroup Molecules: Chromosomal Localization of the Gene (CNTN5) and Distinct Expression Pattern from Other Subgroup Members. | 2000 | Genomics | Kamei Y, Takeda Y, Teramoto K, Tsutsumi O, Taketani Y, Watanabe K |
| Stem Cell Factor (SCF) concentration in peritoneal fluid of women with or without endometriosis. | 2000 | American Journal of Reproductive Immunology | Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Igarashi T, Okagaki R, Takai Y, Matsumi H, Hiroi H, Fujiwara T, Momoeda M, Tetsu Yano T, Taketani Y |
| An Estrogen Receptor beta Isoform That Lacks Exon 5 Has Dominant Negative Activity on both ERalpha and ERbeta. | 2000 | Biochem Biophys Res Commun | Inoue S, Ogawa S, Horie K, Hoshino S, Goto W, Hosoi T, Tsutsumi O, Muramatsu M, Ouchi Y |

| | | | |
|---|------|--|---|
| Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in the rat ovary : a possible involvement of nitric oxide in the follicular development. | 2000 | 日本内分泌学会 Endocr J. | Matsumi H, Yano T, Koji T, Ogura T, Tsutsumi O, Taketani Y, and Esumi H |
| Evidence for the presence of keratinocyte growth factor (KGF) in human ovarian follicles. | 2001 | Endocr J in press | Osuga Y., Koga K., Tsutsumi O., Yano T., Kugu K., Momoda M., Okagaki R., Suenaga A., Fujiwara T., Fujimoto A., Matsumi H., Hiroi H., Taketani Y |
| Usefulness of Long Jaw Forceps in Laparoscopic Cornual Resection for Interstitial Pregnancies. | 2001 | J Am Assoc Gynecol Laparosc in press | Osuga Y., Tsutsumi O., Fujiwara T., Kugu K., Fujimoto A., Taketani Y |
| Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. | 2001 | Reproductive Toxicology | Takai Y, Tsutsumi O, Ikezumi Y, Kamei Y, Osuga Y, Yano T, Taketani Y |
| Effects of pulsed ultrasound on development and glucose uptake of preimplantation mouse embryos. | 2001 | Ultrasound in Medicine and Biology. (in press) | Ryo E, Shiotsu H, Takai Y, Tsutsumi O, Okai T, Taketani Y, Takeuchi Y |
| 特集内分泌Up-to-Date 月経異常の診断の進め方 内科 85:50-55 | 2000 | 南江堂 | 堤 治 |
| 母子保健と子宮内膜症 489:7 | 2000 | 母子保健 | 堤 治 |
| 内分泌攪乱物質 内分泌攪乱物質とその問題点 15,2:16-17 | 2000 | Bio Clinica | 堤 治 |
| ヒト（女性）の生殖への影響 ドクターサロン 44:129-132 | 2000 | | 堤 治 |
| 環境ホルモンによる生殖障害 内科診療における 85:569-572 | 2000 | pros.&cons. | 堤 治 |
| 産婦人科における内視鏡下手術の展望 21世紀の内視鏡下手術の展望 5(1):57-60 | 2000 | 日本内視鏡外科学会雑誌 | 堤 治 |
| 母体血清マーカー Lab-Topics 21(1):4 | 2000 | | 堤 治、高井 泰 |
| 内分泌攪乱物質に対する治療学的アプローチ-ダイオキシンの体外排出除去の可能性 治療学 34(5):542-553 | 2000 | ライフサイエンス出版 | 堤 治、生月弓子 |
| 座談会 内分泌攪乱物質の状況とヒトへの影響 治療学 34(5):545-555 | 2000 | ライフサイエンス出版 | 堤 治、森田昌敏、紫芝良昌 |
| 環境ホルモンと妊娠・母乳 8:9-13 | 2000 | 日本産科婦人科学会鹿児島地方部会雑誌 | 堤 治 |

| | | | |
|--|------|-------------------------------------|---|
| 性分化 新女性医学大系 18 卷 思 春期医学 3-13 | 2000 | 中山書店 | 堤 治、難波聡 |
| 低用量ピルののみかた 116-117 | 2000 | きょうの健康 | 堤 治 |
| 吉村泰典 陳瑞東 監修：子宮内膜 症 女性のからだと健康 104-112 | 2000 | | 堤 治 吉村泰典 陳瑞東 監修 |
| 環境ホルモンと生殖医療 日本内分 泌攪乱化学物質学会 10-21 | 2000 | 日本内分泌攪乱 科学物質学会 第五回講演会テ キスト | 堤 治 |
| 特集内分泌攪乱化学物質「内分泌攪 乱化学物質の着床前初期胚への直接 作用」58：2464-2468 | 2000 | 日本臨床 | 堤 治 |
| 生殖医療-assisted reproductive techno logy の現況と将来 特集 21 世紀 に期待される医学・医療 195 卷 13 号 936-939 | 2000 | 医学のあゆみ | 堤 治 |
| 内視鏡の手術の基本手技 腹腔鏡 新女性医学大系 6 産婦人科手術の 基礎 320-332 | 2000 | 中山書店 | 堤 治 |
| 内分泌攪乱物質 内分泌攪乱物質の 女性性機能への影響 15, 2：33-38 | 2000 | Bio Clinica | 高井泰、堤 治 |
| 精液所見に影響する生活習慣および 環境因子の検討 17：241-244 | 2000 | 日本受精着床学 会雑誌 | 広田泰、岡垣竜吾、末永昭 彦、大須賀穰、藤原敏博、百 枝幹雄、武谷雄二、堤 治 |
| 特集 エストロゲン-最近の話題- エストロゲン作働物質/抗エストロ ゲン物質(2) 内分泌攪乱化学物 質 7 (1):79-85 | 2000 | メディカルレビ ュー社 | 高井泰、廣井久彦、堤 治 |
| ラバロスコピー(腹腔鏡検査) 特 集症状・症候からみた産婦人科外来 診療ガイド 産婦人科治療 vol.80 | 2000 | 永井書店 | 西井 修、堤 治 |
| 内分泌攪乱物質の卵子、胚への影響 治療学 34(5)：501-504 | 2000 | ライフサイエン ス出版 | 高井泰、堤 治 |
| 内分泌攪乱物質と性分化異常 特集 内分泌攪乱化学物質(環境ホルモ ン)とその問題点 産婦人科の実際 vol.49(8):1105-1112 | 2000 | 金原出版 | 難波聡、堤 治 |
| エストロゲンによる血管平滑筋 K +チャンネルの活性化 内分泌・糖尿 病科 11:402-406 | 2000 | | 笠井靖代、堤 治 |
| 特集内分泌攪乱化学物質「内分泌攪 乱化学物質と合成ホルモンー DES と経口避妊薬」58:2409-24216 | 2000 | 日本臨床 | 高井泰、堤 治 |

| | | | |
|--|------------|------------|---------|
| 環境ホルモンとその問題点 | 2000 (印刷中) | 目黒区医師会報 | 堤 治 |
| 臨床疾患の研究コーナー「子宮内膜症と環境因子」 組織培養工学 | 2000 | | 堤 治 |
| ホルモン補充療法と環境問題 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン | 2000 | メディカルレビュー社 | 高井泰、堤 治 |
| 原発性無月経の診断と治療 知っておきたい月経異常の診断と治療 | 2000 | 真興交易 | 堤 治 |
| これからの鏡視下手術 婦人科領域 オペナーシング | 2000 | | 堤 治 |
| 内分泌攪乱物質の生殖細胞・胚への影響 Biology of Pregnancy-妊娠の生物学 | 2000 | 永井書店 | 堤 治 |
| 中毒学-基礎・臨床・社会医学 荒木俊一編 | 2000 | 朝倉書店 | 竹内亨、堤 治 |
| 子宮内膜症の増加と環境因子 臨床と薬物治療 | 2000 | | 堤 治 |
| 生殖と環境ホルモン Hormone Frontier in Gynecology vol.8:55-60 | 2001 | | 堤 治 |
| 環境ホルモンと人類の未来 三重母性衛生学会会報 | 2001 | | 堤 治 |
| 内分泌攪乱物質と人類の未来 産婦人科の世界 増刊号生殖医療の基礎と臨床 | 2001 | | 堤 治 |
| 子宮内膜症の増加と環境因子 臨床と薬物治療 vol.20:8-11 | 2001 | | 堤 治 |
| 子宮内膜症と環境因子 vol.59:230-235 | 2001 | 日本臨床 | 堤 治 |
| 特集/リプロダクティブヘルスと内分泌 序文 ホルモンと臨床 | 2001 | | 堤 治 |
| 特集/リプロダクティブヘルスと内分泌 「原発性無月経の診断と治療」 ホルモンと臨床 | 2001 | | 堤 治 |
| 内分泌攪乱物質と生殖機能 Annual Review 2001 内分泌,代謝 47-53 | 2001 | | 堤 治 |
| 内分泌総論 内分泌攪乱化学物質ホルモンと臨床 vol49:31-34 | 2001 | | 堤 治 |
| 子宮内膜症と環境因子 組織培養工学 vol27:80-83 | 2001 | | 堤 治 |

| | | | |
|--|----------------|---------------|----------|
| 不妊治療の基礎と臨床-卵子と精子のタイミングよい出会いをいかに演出するか vol.196:469-472 | 2001 | 医学のあゆみ | 堤 治 |
| 特集赤ちゃんの不思議「性分化はどのようにしておこるの」 周産期医学 | 2001 | | 堤 治 |
| 特集「内分泌攪乱化学物質研究の最新の動向」内分泌攪乱化学物質の着床前初期胚への影響 生活と環境 | 2001 | | 堤 治 |
| 環境ホルモンとその問題点 日黒区医師会報 | 2001 (印刷中)) | | 堤 治 |
| 特集内分泌攪乱化学物質「内分泌攪乱化学物質の着床前初期胚への直接作用」 | 2001 | 日本臨床 | 堤 治 |
| 内分泌攪乱化学物質 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル-2001年版 31-34 | 2001 | 医学の世界社 | 堤 治 |
| 多嚢胞性卵巣症候群 臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル-2001年版 179-181 | 2001 | 医学の世界社 | 堤 治 |
| 臨床疾患の研究コーナー「子宮内膜症と環境因子」 組織培養工学 | 2001 | | 堤 治 |
| 血清レプチン濃度の性差ならびに性ホルモンとの関連性についての検討 性差医学 NO7 : 58-63 | 2001 | | 竹内 亨、堤 治 |
| レタスクリニック子宮内膜症・前編:レタスクラブ,vol.14.P61 東京 | 2000 | SS コミュニケーションズ | 堤 治 |
| レタスクリニック子宮内膜症・前編:レタスクラブ,vol.14.P88 東京 | 2000 | SS コミュニケーションズ | 堤 治 |