

臨床研究実施計画書

研究タイトル：
頭痛領域疾患の遺伝子解析研究
(研究課題：小児期より頭痛を発症している
片頭痛患者に対する薬剤の効果と重症との評価)

研究責任者：河合 拓也

研究代表者：島田 大輔

所属機関名：小山記念病院 脳神経外科学

事務局：島田大輔

小山記念病院医学部 脳神経外科学

〒314-0030 茨城県鹿嶋市厨 5-1-2

TEL 0299-85-1111 (代表)

FAX 0299-85-1112

E-mail: dai-8264@umin.ac.jp

1. 目次

1. 目次	2
2. 背景と研究概略	4
2.1. 選択基準	5
2.2. 研究実施の意義	5
2.3. 研究方法	5
2.3.1. 研究施設	5
2.3.2. 検体の収集	5
2.3.3. 遺伝子解析	6
3.1. 研究期間	6
4. 倫理的配慮/被験者保護	6
4.1. 個人情報保護	6
4.1.1 個人情報保護の方法	6
4.1.2 倫理指針	7
4.2. 研究参加者の利益、社会的利益と被験者の福利	7
4.3. 研究に参加することにより起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態	7
4.4. 試料の利用	7
4.4.1 試料	7
4.4.2 研究期間の間または研究期間の終了後のそれぞれにおいて、研究遂行者が試料等を研究実施機関内で保存する場合には、保存の方法および保存の必要性	7
4.4.3 試料等を廃棄する場合には、廃棄の方法および匿名化の方法	8
4.4.4 データの保存及び廃棄の方法	8
4.5. 解析結果の公開	8
4.5.1 研究成果の学会・論文等での公表及び知的財産権の帰属先	8
4.5.2 解析結果のデータベースへの登録・公開・共有	8
4.6. インフォームド・コンセント	9
4.6.1 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書	9
4.6.2 インフォームド・コンセントのための手続	9
4.6.3 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けないで試料等を利用する場合、研究が公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難である理由。代諾者を選定する場合にはその考え方	9

4.6.4 既提供試料等を研究に用いる場合には、その試料等の提供を受けるときの同意の有無、同意を得ている場合にはその内容、同意がないか若しくは不十分な場合には研究対象として用いる必要性・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

4.7. 補償・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

4.8. 遺伝カウンセリング・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

4.9. 遺伝情報の開示・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

4.10. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応・・・・・・10

5. 研究実施体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10

5.2. 共同研究機関・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10

5.3. 利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11

6. 文書の保管・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11

7. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11

2. 背景と研究概略

頭患者は世界中で年間約30億人、緊張性頭痛が19億人、片頭痛は10億人に達すると報告されており、328の疾患を調査した研究では、それぞれ第3位と第6位に多い疾患と報告されている[1]。

日本でも大規模なアンケート調査がおこなわれており、有病率は片頭痛8.4%、緊張性頭痛は22.3%であり、日本人口で換算すると、片頭痛は1000万人、緊張性頭痛は2900万人に及ぶ[2]。

つまり、頭痛患者は日本で4000万人と推定されており、高血圧患者が4300万人に匹敵する多さである事は重要である。1990年から2016年までの195ヵ国（日本を含む）における328の疾患と傷害について、障害生存年数を約100万人で評価した研究では、神経系の疾患の障害生存年数を年齢別に研究した論文では、10歳～60歳まで最も生活に負担が多い疾患は片頭痛とされており[3]、片頭痛が、どの時代でも日常生活に支障をきたす疾患の第二位であった[1]。頸部痛も第6位と徐々に上がってきており、スマホやパソコンの復旧で、首を曲げて作業することが増えており、ストレートネックも若年化している現代では、緊張性頭痛の要因が増えており、今後も頭痛患者数が多くなっていくと考えられる。

日常生活で問題となることの多い片頭痛は、仕事面、家庭面、人間関係、経済的状況などに影響を及ぼし、悪化すると、仕事面では、仕事の生産性低下（Presenteeism）や早退、休職（Absenteeism）をすることで経済損失につながったり、家庭面では、家事ができず、寝込むことも多く、生活の質が低下したり、医療費増加で家庭にも負担が大きくなったりもする[4]。

清水らのIT企業就労者2,458人（片頭痛群328例）を対象に行われたアンケート調査では、片頭痛の経済的損失額は日本人片頭痛患者だけでも年間約3600億円～2兆3000億円と言われている[5]。しかし、これだけ影響のある疾患ではあるが、十分に治療がなされていない。

日本の片頭痛患者の症状、医療機関への受診状況、診断、治療及び片頭痛の生活に及ぼす影響について片頭痛群17,071例を対象にしたOVERCOME研究では、片頭痛と診断されたのは56.6%であり、急性期薬として、トリプタンを使用していたことのある人は約2割、予防薬まで内服経験のある人は約1割に過ぎないと報告されている。現在はCGRP関連製剤の発明に伴い、治療の選択肢が増えたもの、いままでに重度の頭痛で医療機関を受診したことがある人は57.4%であった[6]。

さらに問題なのは、片頭痛患者に適切なオーダーメイド治療は不明な部分が多い。いままでは片頭痛の誘因として、ストレスや気候などの環境因子のみと考えられていたが[7]、最近では遺伝的要因も示唆されている。そのため片頭痛は、家族歴を伴う高度に障害のある多因子の脳機能疾患と考えられつつある[8]。

1990年代に実施された双生児と家族の研究では、片頭痛における遺伝的要因を示唆し、これらの研究から、片頭痛の推定遺伝率は35%から60%と考えられている[9, 10]。集団ベースの研究では、第一度近親者の片頭痛の相対リスクは、一般集団と比較して1.5倍から4倍であると報告されている[8]。そのリスク因子は、疼痛スコア、発作頻度が高いこと、発症年齢が早いこと、前兆のある片頭痛（MwA）の症例の近親者で高いことが明らかになった。

最近の研究では、片頭痛の遺伝率は約42%と推定されており、片頭痛は遺伝子と環境の間の相互作用、遺伝子間の相互作用、また未知の要因から生じる複雑な疾患であるという考えを報告している[8]。

前兆のない片頭痛（MO）よりも MwA の方が遺伝率は高く[11]、MwA 症例の一部は、中程度の影響を持つ遺伝子変異の組み合わせや、単一遺伝子が関連していると考えられている[12]。稀な疾患ではあるが、単一遺伝子性片頭痛の古典的な例は、家族性片麻痺性片頭痛（FHM）であり、常染色体優性遺伝形式である[13]。皮質下梗塞および白質脳症を伴う大脳常染色体優性動脈症（CADASIL）など、他の遺伝性神経疾患にも片頭痛は見られる[14, 15]。

一方で、多数の患者と対照の対立遺伝子頻度の違いを評価することにより、対象の疾患に有意に関連するSNPを識別するGWAS研究では、片頭痛に関連する感受性遺伝子は約180程度が発見されている[16, 17]。いままでの研究は欧米が中心であったが、アジア人集団では、台湾のGWAS研究があり、片頭痛の発症年齢と相関する8つの新しい感受性遺伝子座が特定されている[18]。しかし日本人でのGWAS研究も含めて、日本人片頭痛の遺伝的評価はされていない。

さらに、どのような片頭痛患者に発症するのか、また、早期発症に関連する遺伝子があるかどうかは不明である。本研究において片頭痛の遺伝的要因と臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

研究デザイン

2.1. 選択基準

対象となる症例は研究に参加する各施設で過去または今後(2025年3月まで)で頭痛症例の症例(後方視的症例も含む)である。対象者は、約400例を目標とする。

2.2. 研究実施の意義

片頭痛は、重度の頭痛で生活の質を低下させる疾患あり、女性の5人に1人、男性の16人の1人、小児にも11人に1人に及ぶ。小児の片頭痛は、不登校につながっている。総じて4世帯に1世帯が片頭痛患者で存在している[19]。しかし、未だ適切なオーダーメイド治療は十分にはわかっておらず、さらにいままでは片頭痛の誘因として、ストレスや気候などの環境因子のみと考えられていたが[7]、最近では遺伝的要因も示唆されている。そのため片頭痛は、家族歴を伴う高度に障害のある多因子の脳機能疾患と考えられつつある。

しかし、小児発症か成人発症かの片頭痛の臨床的違いがあるかどうかは不明で、小児発症の片頭痛の自然歴の把握が求められる。また、遺伝的要因の探索も必要である。さらに、難治性や無効の片頭痛症例と遺伝的関連も不明であり、本研究で初めて明らかとなる。

最終的には頭痛疾患に対する遺伝子関与を検証し、遺伝子アプローチによるオーダーメイド治療に繋がれば経済的にも意義のある研究と考えている。

2.3. 研究方法

2.3.1. 研究施設

研究は、試料等の提供を受ける施設である小山記念病院脳神経外科で行うが、以下(5.1. 研究機関の名称と研究者の項参照)の共同研究解析施設においても、研究内容によって実施する。遺伝子解析施設は今後追加する可能性がある。

資料(試料)等の多型・変異解析を行う施設:

- ・ 東京大学医学部附属病院・脳神経外科(管理研究棟2階脳神経外科研究室)

資料(試料)等の情報解析を行う施設:

- ・ 東京大学医学部附属病院・脳神経外科(管理研究棟2階脳神経外科研究室)

・

検体の収集

○ 研究参加者に対して:

1. 原則として、担当医により、資料1にある説明文書を使用した研究内容の説明を受けた後、同意を表明する。
2. 原則として血液の採取を、通常の方法にて受ける。通常の採血に加えて静脈血を採取される。

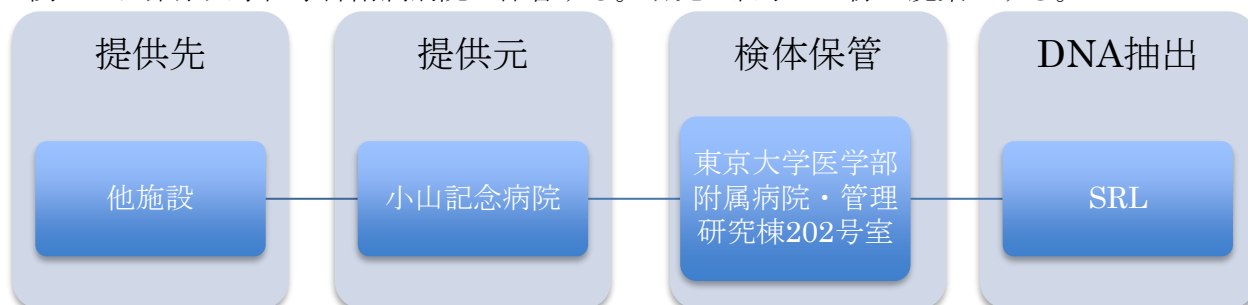
○ 研究参加者が行う検査の回数と拘束時間、侵襲: 血液の採取に関しては、1回のみで5 ml程度の採取を予定している。日常の血液に上乗せして血液採取するため、新たな拘束時間・侵襲はほとんどないと言える。

○ 研究参加者がうける検査を中止する基準:

血液採取は、通常の動脈・静脈血採取の場合に則って行い、更なる特別な中止基準は設けない。

○ 検体採取後の流れ

小山記念病院、研究参加施設からの標本は、各施設で倫理審査を受けて研究計画の承認を得たのち、匿名化した上で血液を小山記念病院（医局：特定の冷蔵庫）に収集する。また、年齢、診断、治療、画像情報（レントゲン、CT、MRI、血管撮影、エコー、心電図）など、日常の血液検査有用性を検証するのに必要な臨床情報を合わせて匿名化し、収集する。その後、遺伝子解析のため、東京大学医学部附属病院・脳神経外科病歴室病歴室（管理研究棟202号室）に匿名化された検体を送付し、解析を依頼する。必要量の血液をDNA抽出のため東大ゲノム医学センターやSRLに委託する。変異解析を東大脳外科、東大ゲノム医学センターとファスマックに委託する。残血に関しては東京大学医学部附属病院で保管する。研究が終了した際に廃棄とする。



試料・情報の授受に関しては、記録を作成し、提供元では5年、提供先では研究終了後5年、保管する。

- ・サンプル⇒従来通りの匿名化
- ・臨床情報⇒従来通りの匿名化
- ・ゲノムデータ⇒要配慮個人情報として扱う。

2.3.2. 遺伝子解析

<解析方法>

- ①既知の片頭痛関連遺伝子変異を Sanger sequence にて解析する。
- ②日本人のまれな片頭痛関連遺伝子を同定するため GWAS (Genome-Wide Association Study) を追加する。

<データ共有>

データについて、承諾が得られた場合、変異の頻度情報や配列情報に関して制限付きアクセスにより研究者が共有できるようにする。過去の検体のデータに関して、個人が特定されないように匿名化した上で頻度情報に関しては公開する可能性がある。

2.4. 研究期間

2025 年 3 月 31 日までとする。ただし、必要な手続きを経て変更する場合があり得る。

4. 倫理的配慮/被験者保護

4.1. 個人情報の保護

4.1.1 個人情報保護の方法

試料については連結可能匿名化を行う。小山記念病院以外の解析を行う共同研究機関では連結を行うための対照表は保持しない。遺伝子情報を保持する研究室は施錠によって研究室への入退室が管理・保護されており、盗難等に対する防止策が施されている。遺伝子情報を保持するコンピューターへのアクセスは情報管理者のみ知りえるパスワードによって保護されており、不正ソフトウェア対策も小山記念病院の総合情報センターシステムにより管理されている。遺伝子情報を

記録した電子ファイルはパスワードにより保護されている。共同研究機関における個人情報の保護もこれに準じて行われる。

4.1.2 倫理指針

遵守すべき諸規則

- 「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)
- 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年3月23日文科省・厚生労働省、経済産業省告示、最終改正：令和5年3月27日一部改正)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf>)
- 個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)
- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成31年2月28日、最終改正：令和5年3月27日一部改正) <https://www.mhlw.go.jp/content/001077219.pdf>

本研究における当該試料の使用は、全て試料が得られた施設における倫理審査の承認を得たうえで集められた既存もしくは新規の試料であるということ、解析においては連結可能匿名化による個人情報保護対応(匿名化)がされること、試料提供者に対して危険・不利益が及ぶ可能性が極めて小さいこと、結果の公表時には個々の試料提供者を特定できないようにすること等、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(以下「統合指針」)：に即している。

4.2. 研究参加者の利益、社会的利益と被験者の福利

本研究は、研究参加者に直接的な利益をもたらすとは限らないが、現在経済損失の大きい原因となっている頭痛疾患を予期できる可能性があり、頭痛診療の新しい診療法の開発に資する情報を提供するものであるため、社会の利益に大きく貢献出来る研究である。具体的に予測される成果として、各頭痛の病型ごとに特徴的な遺伝子異常のパターンが特定されればこれらが診断のマーカーとなる可能性がある。さらに特異的な分子標的となりうる遺伝子異常が発見されれば個別治療の開発にもつながる可能性がある。

4.3. 研究に参加することにより起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態

診療に必要な血液検査に上乗せして血液採取をするため、被験者への身体的な危険は無い。参加施設の個人識別情報管理者により厳重に管理・匿名化された上で、解析施設において遺伝子解析が行われるため、個人識別情報と遺伝子解析情報が研究者により連結されることはない。

4.4. 試料の利用

4.4.1 試料

血液または、検査後残存したもので かつ遺伝子解析をはじめ広く医学研究に用いることの同意が得られている既存試料等については、東京大学医学部附属病院、東京大学医学部脳神経外科学教室等、以下に定める共同研究機関に冷凍保存され、診断目的を終え、今後診断のため再使用を予定していない場合廃棄される。

4.4.2 研究期間の間または研究期間の終了後のそれぞれにおいて、研究遂行者が試料等を研究実施機関内で保存する場合には、保存の方法および保存の必要性

それぞれ匿名化した患者情報、解析結果は、小山記念病院(脳外科外来)に保存される。その所在や使用に関する履歴は研究責任者が厳重に管理する。血液の保管に関しては、東京大学医学部脳神経外科学教室で保管される。研究期間中は研究に使用するため、保存する必要がある。研

究終了後も、発表した成果の確認等、追加の解析の必要性が生じた場合等に対応するため、保存する必要がある。さらに、これらの試料は貴重な研究資源として、国民の健康増進を目指す様々な研究において高い利用価値を持つ。よって研究に用いた試料等は本研究が終了する 2025 年 3 月 31 日以降も引き続き保存され、本研究の趣旨と合致する目的を持つ研究については、適切な手続き・審査を経て二次的に活用される可能性がある。

4.4.3 試料等を廃棄する場合には、廃棄の方法および匿名化の方法

試料等の廃棄が必要になった場合、試料については個人識別情報や検体番号を削除した上で、その試料の種類に応じた適切な方法で廃棄する。臨床情報については、保管されているコンピューターからデータを完全に消去し、プリンター等の出力物があればそれもシュレッダー等で処理して廃棄する。

4.4.4 データの保存及び廃棄の方法

遺伝子情報を含むデータは、研究室の情報管理者のみ知り得るパスワードによってアクセスが保護された、コンピューター及び保存用独立ハードディスクに保存される。小山記念病院の総合情報センター、また東京大学では情報システム管理課によって、施設内ネットワークとコンピューターのセキュリティ及び不正ソフトウェア対策が管理されており、外部からの侵入に対し保護されている。研究室は施錠によって研究室への入退室が管理・保護されており、盗難等に対する防止策が施されている。遺伝子情報を記録した電子ファイルはパスワードにより保護されている。これらのデータは 1.4.2（研究期間の間または研究期間の終了後のそれぞれにおいて、研究遂行者が試料等を研究実施機関内で保存する場合には、保存の方法および保存の必要性）に準じて本研究が終了する 2025 年 3 月 31 日以降も引き続き保存され、本研究の趣旨と合致する目的を持つ研究については、適切な手続き・審査を経て二次的に活用される可能性がある。データの廃棄が必要となった場合は、保管されているコンピューターおよびハードディスクからデータを完全に消去し、プリンター等の出力物があればそれもシュレッダー等で処理して廃棄する。

4.5. 解析結果の公開

4.5.1 研究成果の学会・論文等での公表及び知的財産権の帰属先

遺伝子解析等の結果に関する学会及び論文等での公表は、小山記念病院で行う。多施設共同で行った研究成果は、小山記念病院を中心に、研究参加施設と、また必要に応じて東京大学医学部脳神経外科とも協議し、合意の上共同で行うものとする。遺伝子解析の結果及びそれに基づく派生物などの知的財産権は小山記念病院が管理するものとする。

4.5.2 解析結果のデータベースへの登録・公開・共有

遺伝子解析により得られたデータについては、多くの研究者に提供することにより疾患の原因の解明や治療法・予防法の確立に広く貢献することを目的として、個人情報を含まないデータを公的データベースに登録し、データの公開と共有を、審査を経て承認された研究者に対して行う可能性がある。

4.6. インフォームド・コンセント

4.6.1 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

小山記念病院において新規に提供を受ける場合は、承認後に本研究課題「頭痛疾患の遺伝子解析研究」に対する同意の得られた患者とする。なお、本研究課題とその概要は、小山記念病院脳神経外科学のホームページ(https://www.koyama-mh.or.jp/clinical_research/)に掲示される。他施設において被検者に理解・同意を得る方法は、上記小山記念病院における方法に準じて行われ、当該機関の倫理審査委員会の審査及び機関長の承認を得て、小山記念病院に送付される。

4.6.2 インフォームド・コンセントのための手続、

本研究に用いられる検体は主として研究開始時点ですでに治療及び診断目的で摘出され診療に必要な検査等を終了した血液等の既提供試料である。これらについては研究対象者から遺伝子解析をはじめ広く医学研究に用いることについては上記に準じてインフォームド・コンセントが得られていることを原則とする。ただし、研究対象者の事情その他の理由によりこれによることができない場合には、本研究については「統合指針」第5章第12の6「インフォームド・コンセントの手続き等の簡略化」に示された要件のうち、当該研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと、当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと、当該方法によらなければ、實際上、当該研究を実施できず、又は当該研究の価値を著しく損ねること、研究内容の小山記念病院ホームページ、学会、論文等での公開を通し、研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること、および当該研究の社会的重要性が高いと認められるものであること、を全て満たしているため、各施設の倫理審査委員会の承認を得て研究機関の長の許可を受けた上で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続きを免除することができる。

4.6.3 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けないで試料等を利用する場合、研究が公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難である理由。代諾者を選定する場合にはその考え方

①未成年者

代諾者に、説明文書を用いて説明し、同意のもと被験者として参加していただく。代諾者の候補としては、両親、祖父母、同居の親族とする。

4.7. 補償

本研究では検体採取を行うが、研究対象者の症状や治療経過に影響を与えるものではない。頻度は低いが採血時に血管迷走神経反射がおこった時には、通常の診療と同様に適切に治療を行う。その際の医療費は保険診療にて賄い、金銭での補償金の支払いはない。

4.8. 遺伝カウンセリング

本研究では、本人には情報を開示せず、あくまでも研究目的とする。従って遺伝カウンセリングの必要な事態は基本的に生じないと考えられる。

4.9. 遺伝情報の開示

ゲノムデータの公開に関しては、自由なアクセスが可能な公共データベースへの登録は、個人が特定されないような集団での頻度などの集計された形での胚細胞情報とし、研究者を含めた協

議を行い許可されたものだけに限定的な公開を行う。個々の症例に関する遺伝子解析結果は、その試料等提供者に原則として開示しない。本研究での発見される感受性遺伝子は基本的には影響は比較的少なく、遺伝病でない疾患である。発生については、複数の環境要因も重要な影響を及ぼすと考えられる。従って個々の試料等提供者の解析結果は、多くの場合その人の健康状態などを評価するための情報としての精度や確実性に欠けており、提供者個人または代諾者に知らせるには十分な意義がない。よって個々の試料等提供者には本研究で得られる遺伝情報等の解析結果を原則として開示しない。個々人への解析結果の開示に代えて、将来学術的な意義が明らかになった時点においてその意義を広く社会にわかりやすく公表する予定である。

4. 10. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談に対しては、本項に記載されている内容に準じて対応する。研究参加またはデータベース登録の辞退の申し出に対しては、必要に応じて共同研究機関とも連絡を取り合いながら 1. 4（試料の利用）の記載に準じて試料・データに対し必要な処置を行う。研究対象者等及びその関係者からの相談等へ対応する連絡先は以下の通りである。

小山記念病院 島田大輔

TEL: 0299-85-1111 E-mail: dai-8264@umin.ac.jp

5. 研究実施体制

5. 1. 研究機関の名称と研究者

研究機関の名称：小山記念病院 脳神経外科

研究代表者：小山記念病院 部長 河合 拓也

研究責任（担当）者：小山記念病院 島田 大輔

研究分担者 小山記念病院 脳神経外科

センター長 岡村 耕一

脳神経外科 豊田 研隆

脳神経外科 寺門 利継

その他の解析実施施設：

東京大学医学部 脳神経外科 教授 斉藤延人 講師 宮脇哲

5. 2. 共同研究機関

申請時点での共同研究機関は以下のとおりであるが、今後さらに増えることが予想される

（下記参照、順不同）。

東京大学医学部 脳神経外科 教授 斉藤延人 講師 宮脇哲（遺伝子解析）

河野拓司 水戸ブレインハートセンター脳神経外科・理事長/ブレインピア南太田 院長

畑山徹 水戸ブレインハートセンター脳神経外科・院長

原田洋一 水戸ブレインハートセンター脳神経外科・副院長

5.3. 利益相反

本研究は日本イーライリリー株式会社を資金源として実施する。本研究における利益相反の管理は、小山記念病院倫理委員会、および参加施設の自施設の研究者に関して行っている。

6. 文書の保管

本研究計画書は、研究終了後 5 年間保管する。

同意文書は、小山記念病院を含め、提供元施設において提供終了後 3 年間保管する。

7. 引用文献

- [1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2017; 390: 1211-1259)
- [2] Sakai F, Igarashi H. et al Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997 Feb;17(1):15-22.
- [3] GBD 2016 Neurology Collaborators: Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 Neurology Collaborators. Lancet Neurol 2019; 18: 459-480
- [4] 五十嵐久佳ら：片頭痛慢性化が社会活動に与える影響 臨床神経 2013 ;53:1225-1227
- [5] Shimizu T, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace J Headache Pain. 2021; 22(1): 29
- [6] Hirata K, et al. Comprehensive population-based survey of migraine in Japan: results of the Observational Survey of the Epidemiology, Treatment, and Care Of Migraine (OVERCOME [Japan]) study. Curr Med Res Opin 2021. ;37(11):1945-1955
- [7] 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会監修：「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会編集. 頭痛の診療ガイドライン 2021, 医学書院, 2021, p.108
- [8] Polderman TJC, Benjamin B, de Leeuw CA et al: Meta - analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. Nat Genet 2015 47:702-709
- [9] Russell MB, Hilden J, Sørensen SA et al: Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. Neurology 1993; 43:1369-1373
- [10] Russell MB, Olesen J Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. BMJ 1995; 311:541-544
- [11] Russell MB, Ulrich V, Gervil M et al Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population - based twin survey. Headache 2002; 42:332-336
- [12] Cader MZ (2020) The genetics of migraine and the path to precision medicine. Prog Brain Res 255:403-418
- [13] Russell MB, Ducros A et al Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. Lancet Neurol 2011;10:457-470
- [14] Tan RYY, Markus HS et al CADASIL: migraine, encephalopathy, Stroke and Their Inter - Relationships. PloS One 2016; 11:e0157613
- [15] Adib - Samii P, Brice G, Martin RJ et al Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. Stroke 2010; 41:630-634
- [16] Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE et al Genome - wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype - specific risk alleles. Nat Genet 2022; 54:152-160

- [17]Choquet H, Yin J, Jacobson AS et al New and sex - specific migraine susceptibility loci identified from a multiethnic genome - wide meta - analysis. Commun Biol 2021; 4:864
- [18]Tsai C - K, Liang C - S, Lin G - Y et al Identifying genetic variants for age of migraine onset in a Han Chinese population in Taiwan. J Head - ache Pain 2021; 22:89
- [19] AMERICAN MIGRAINE FOUNDATION <https://americanmigrainefoundation.org/>