

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年6月7日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293347

研究課題名(和文) 疾患群間で共通する疼痛および鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Common genetic mechanisms underlying vulnerability to pain and sensitivity to analgesics among different populations of patients with pain.

研究代表者

池田 和隆 (IKEDA, Kazutaka)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・分野長

研究者番号：60281656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：疼痛感受性と鎮痛薬感受性は患者ごとに大きく異なり、疼痛治療を困難にしている。そこで本研究では、下顎枝矢状分割術後疼痛患者350例および開腹術後疼痛患者140例、腹腔鏡補助下結腸切除術後疼痛患者350例におけるDNAサンプルと臨床データを用い、鎮痛薬感受性と関連する遺伝子多型を同定した。また、新規関連多型および既に同定していた関連多型の計5つの多型を用いて、多型判定及び患者属性を入力することで術後鎮痛薬必要量を予測する計算式を構築した。さらに、下顎枝矢状分割術後疼痛患者データを用いて周術期鎮痛薬必要量予測式を構築し、他の症例のデータにおいて検証し、予測値が実測値と有意に相関することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Huge individual differences in vulnerability to pain and in responsibility to its therapy hamper effective therapy for pain. In the present study, we analyzed genetic polymorphism data and clinical data and found polymorphisms associated with responsibility to analgesics. Using these polymorphisms and demographic data of patients, we constructed a formula for predicting adequate amount of analgesic for postoperative pain in individual patients. We further constructed formulas for perioperative pain and verified them in other populations of patients with perioperative pain. Personalized pain treatment has begun using prediction formulas, and improvements in personalized pain treatment are expected as scientific knowledge further expands in the future.

研究分野：精神神経薬理学

キーワード：薬物反応性 ゲノム 薬理学 脳神経疾患 医療・福祉 国際研究者交流

## 1. 研究開始当初の背景

疼痛は人の QOL を低下させる大きな要因である。疼痛感受性や鎮痛薬感受性には大きな個人差があり、効果的な疼痛治療を阻んでいる。このような個人差には、環境要因だけではなく、遺伝的要因があることが経験的に知られていた。そして、近年のゲノム科学の急速な進展により、実際に遺伝的要因が次々と明らかにされている。

研究代表者(池田)は、基盤研究 B(H20-22、H23-25)、厚生労働省研究班(H14-16、H17-19、H21-23)、東京都福祉保健局基金活用事業(H21-24)などにおいて、研究分担者(西澤、福田、笠井)らと共に、疼痛感受性や術後痛に対する鎮痛薬感受性における個人差の遺伝子メカニズムを研究してきた。その結果、オピオイド性鎮痛薬の主要標的であるミューオピオイド受容体や鎮痛薬のシグナルを仲介する G 蛋白質活性型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネルの遺伝子配列の違いによって鎮痛効果が異なることを、ヒト及びマウスで明らかにした。また、ゲノムワイド関連解析により、CREB1 遺伝子の多型が、下顎枝矢状分割術後疼痛と開腹術後疼痛の何れにおいてもオピオイド性鎮痛薬感受性と関連すること、および、依存重症度や CREB1 遺伝子発現とも関連することを見出した。末梢神経障害脆弱性と関連する遺伝子多型もゲノムワイド関連解析により見出した。

上記の研究により、様々な疾患群において、疼痛感受性関連遺伝子多型および鎮痛薬感受性関連遺伝子多型が一通り見出されたが、未解析の臨床データやゲノムワイド多型判定による膨大なゲノムデータが蓄積されている。これらのデータに一部の未判定多型の追加解析によるデータを補充し、これらを統合的に解析することで、疾患群間で共通する疼痛感受性関連遺伝子多型や鎮痛薬感受性関連遺伝子多型が効率的に同定されると着想した。また、副次的に疾患群で特異的な関連遺伝子多型も同定されると期待できる。さらに、これらの知見を基に、疼痛と鎮痛の遺伝子メカニズムが解明され、テーラーメイド疼痛治療のための基盤技術が確立すると考えた。

## 2. 研究の目的

疼痛感受性と鎮痛薬感受性は患者ごとに大きく異なり、疼痛治療を困難にしている。一方、近年のゲノム科学の進歩は著しく、研究代表者らは、いくつもの鎮痛薬感受性関連遺伝子多型を見出している。そこで本研究では、(1) 疼痛と鎮痛薬感受性に関係した既存の 2800 例以上のサンプルと臨床・ゲノムデータを統合的に分析することで、疾患群間で共通あるいは疾患特異的な感受性関連遺伝子多型を見出すこと、(2) 関連遺伝子多型判定を用

いた、患者ごとの鎮痛薬必要量や疼痛感受性を予測する数式を統計学的に構築し、改良することを目的とした。本研究の成果は、疼痛および鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムの解明に繋がるとともに、テーラーメイド疼痛治療の改良、適用拡大に貢献するものである。

## 3. 研究の方法

### 下顎枝矢状分割術後疼痛管理における鎮痛薬必要量予測式の再構築

東京歯科大学水道橋病院にて下顎枝矢状分割術を受けた 360 症例の遺伝子多型データおよび臨床データを対象とする。遺伝子多型は、本研究開始前に判定を終えていた。臨床データも収集済みであった。これらのデータの重回帰分析により、鎮痛薬必要量予測式が構築されていたが、より良い予測式を構築するため、生物統計学を専門とする研究協力者(一宮)の助言を受けて、ステップワイズ法により予測式を構築し直した。

### 鎮痛薬必要量予測式有用性の他の疼痛管理における検証

DNA サンプルと臨床データを収集済みである開腹術後疼痛管理の症例 140 例と腹腔鏡補助下結腸切除術後疼痛管理の症例 350 例について、欠落していた多型データに関しては多型判定した。上記で構築された鎮痛薬必要量予測式が有用であるか否かを統計学的に検証した。

### 予測式の臨床応用と関連遺伝子多型の機能解析の計画立案

研究代表者(池田)が、上記で構築され検証される予測式の臨床応用と、上記で見出される関連遺伝子多型の機能解析の研究計画を立案し、研究成果の活用の準備を行った。

## 4. 研究成果

第一に、下顎枝矢状分割術後疼痛管理における鎮痛薬必要量予測式を再構築するため、研究分担者(福田)が DNA サンプルと臨床データを収集し、研究分担者(西澤、笠井)と研究協力者(長谷川)が多型データを取得した。東京歯科大学水道橋病院にて下顎枝矢状分割術を受けた 360 症例の遺伝子多型データおよび臨床データを対象とし、統計学的解析を行った。既に重回帰分析により、鎮痛薬必要量予測式を構築していたが、より良い予測式を構築するため、生物統計学を専門とする研究協力者(一宮)の助言を受けて、ステップワイズ法により予測式を構築し直した(図 1)。

第二に、上記の術後鎮痛薬必要量予測式を参考に、周術期鎮痛薬必要量予測式を構築した。具体的には、研究分担者(福田)と研究協力者(林田)が DNA サンプルと臨床データ

を収集し、研究分担者（西澤）と研究協力者（長谷川）が多型データベースを構築した。下顎枝矢状分割術周術期疼痛管理の症例 350 例のデータをもとに周術期鎮痛薬必要量予測式を構築し、開腹術周術期疼痛管理の症例 140 例と腹腔鏡補助下結腸切除術後疼痛管理の症例 350 例のデータにおいて検証したところ、予測値が実測値と有意に相関することを見出した（図 1）。

第三に、鎮痛薬必要量予測式有用性を下顎枝矢状分割術後疼痛管理において検証するため、東京歯科大学水道橋病院にて下顎枝矢状分割術を受ける患者を対象に、遺伝子検査によって鎮痛薬必要量を予測して疼痛管理を行う、テーラーメイド疼痛治療を継続した。実施は、研究分担者（福田）と研究協力者（青木、吉田）が担当した。その結果、この疼痛治療法の有用性を検証する上で必要と考えられる合計 400 症例以上のデータが集積された。

また、収集された鎮痛薬使用に関するデータを主に研究分担者（西澤）が解析した結果、テーラーメイド疼痛治療を実施した群では、従来の疼痛治療を行った群と比べて、鎮痛薬投与試行回数の分散が有意に小さいことが明らかとなった。このことは、テーラーメイド疼痛治療法により、鎮痛薬の効果が不十分で頻りに鎮痛薬を投与しようとする患者や、鎮痛薬の効果が強過ぎて投与試行回数が少ない患者の割合が減り、平均的な投与試行回数を示す患者が増えていると考えられ、テーラーメイド疼痛治療の有用性を示すものである。一方、解析症例が多い方がより良いとの助言を学会で得られたことより、症例数の蓄積を継続している。

本研究の成果は、疼痛および鎮痛薬感受性の遺伝子メカニズムの解明に繋がるとともに、テーラーメイド疼痛治療の改良、適応拡大に貢献するものである。

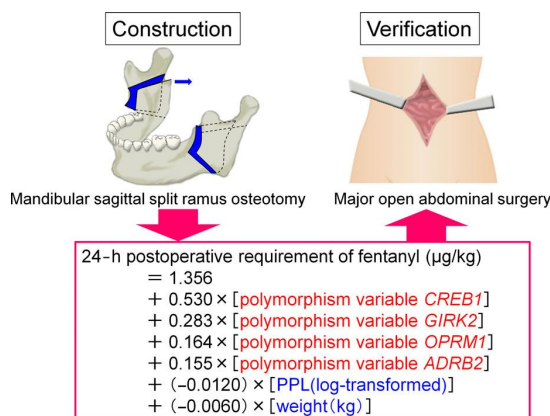


図 1：周術期鎮痛薬適量予測式の構築と検証

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 57 件より抜粋)

1. Ide S, Ikekubo Y, Hua J, Takamatsu Y, Uhl GR, Sora I, \*Ikeda K. Reward-enhancing effect of methylphenidate is abolished in dopamine transporter knockout mice: a model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology Rep* in press. 査読有
2. \*Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, Ikeda K, Yamawaki S, Levine SZ, Goldberg Y, Leucht S, Cipriani A. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual-participant data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* in press. 査読有 doi: 10.1111/acps.12886.
3. Hozumi J, \*Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Kusakabe Y, Yamada Y. Japanese TR-Cancer Pain research Group. Resistin is a novel marker for postoperative pain intensity. *Anesth Analg* in press. 査読有 doi: 10.1213/ANE.0000000000003363.
4. \*Fujita M, Hagino Y, Takamatsu Y, Shimizu Y, Takamatsu Y, Ikeda K, Hashimoto M. Early manifestation of depressive-like behavior in transgenic mice that express dementia with Lewy bodies-linked mutant beta-synuclein. *Neuropsychopharmacology Rep* in press. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12009.
5. Ohka S, Nishizawa D, Hasegawa J, Takahashi K, Nakayama K, Ebata Y, Fukuda K, \*Ikeda K. Association between rs2275913 single-nucleotide polymorphism of the interleukin-17A gene and perioperative analgesic use in cosmetic orthognathic surgery. *Neuropsychopharmacology Rep* in press. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12010.
6. Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, \*Ikeda K. Association between the rs7583431 single-nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 (ATF2) gene and the analgesic effect of fentanyl in the cold pain test. *Neuropsychopharmacology Rep*

- in press. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12012.
7. Fujita M, Ide S, \*Ikeda K. Opioid and non-dopamine reward circuitry and state-dependent mechanisms. *Ann NY Acad Sci* in press. 査読有 doi: 10.1111/nyas.13605.
  8. Narita S, Yoshihara E, Nishizawa D, Numajiri M, Onozawa Y, Ikeda K, \*Iwahashi K. Association between N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit gene polymorphisms and personality traits in a young Japanese population. *East Asian Arch Psychiatry* in press. 査読有
  9. Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Haraguchi A, Umeno M, \*Ikeda K (2018) A randomized controlled study of the effect of ifenprodil on alcohol use in patients with alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology Rep* 38:9-17. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12001.
  10. Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, \*Ikeda K (2018) Genome-wide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test. *J Pharmacol Sci* 136(3):107-113. 査読有 doi: 10.1016/j.jphs.2018.02.002.
  11. Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Nakagawa H, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, \*Ikeda K (2018) Genome-wide scan identifies candidate loci related to remifentanyl requirements during laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 19(2):113-127. 査読有 doi: 10.2217/pgs-2017-0109.
  12. \*Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Ueda H, Yamada Y (2018) Association between polymorphisms in the purinergic P2Y12 receptor gene and severity of both cancer pain and postoperative pain. *Pain Med* 19(2):348-354. 査読有 doi: 10.1093/pm/pnx102.
  13. Yoshida K, Nishizawa D, Ide S, Ichinohe T, Fukuda K, \*Ikeda K (2018) A pharmacogenetics approach to pain management. *Neuropsychopharmacology Rep* 38(1):2-8. 査読有 doi: 10.1002/npr2.12003.
  14. Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, \*Ikeda K (2017) Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects of enantiomers of ketamine. *J Pharmacol Sci* 135(3):138-140. 査読有 doi: 10.1016/j.jphs.2017.11.001.
  15. Tanabe Y, \*Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T, Kawabata H, Tamura K, Fujiwara Y (2017) Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an *ABCB1* single nucleotide polymorphism and older age in Japanese. *Cancer Chemother Pharmacol* 79(6):1179-1186. 査読有 doi: 10.1007/s00280-017-3314-9.
  16. Fujita M, Hagino Y, Takeda T, Kasai S, Tanaka M, Takamatsu Y, Kobayashi K, \*Ikeda K (2017) Light/dark phase-dependent spontaneous activity is maintained in dopamine-deficient mice. *Mol Brain* 10(1):49. 査読有 doi: 10.1186/s13041-017-0329-4.
  17. Narita S, Ikeda K, Nishizawa D, Yoshihara E, Numajiri M, Onozawa Y, Ohtani N, \*Iwahashi K (2017) No association between the polymorphism rs6943555 in the *AUTS2* gene and personality traits in Japanese university students. *Psychiatry Investigation* 14(5):681-686. 査読有 doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.681.
  18. Ide S, Takahashi T, Takamatsu Y, Uhl GR, Niki H, Sora I, \*Ikeda K (2017) Distinct roles of opioid and dopamine systems in lateral hypothalamic intracranial self-stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:403-409. 査読有 doi: 10.1093/ijnp/pyw113.
  19. \*Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Takamatsu Y, Sawada W, Matsuzawa M, Ide S, Yamamoto T, Mishina M, Ikeda K (2017) Loss of GluN2D subunit results in social recognition deficit, social stress, 5-HT2C receptor dysfunction, and anhedonia in mice. *Neuropharmacology* 112(Pt A):188-197. 査読有 doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.036.
  20. Muraoka W, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Wajima K,

- Nakagawa T, \*Ikeda K (2016) Association between *UGT2B7* gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful orthognathic surgery. *Mol Pain* 12:1-12. 査読有 doi: 10.1177/1744806916683182.
21. Amano K, Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Kitamura A, Hasegawa J, Inada E, Hayashida M, Ikeda K (2016) Opposite associations between the rs3845446 single-nucleotide polymorphism of the *CACNA1E* gene and postoperative pain-related phenotypes in gastrointestinal surgery versus previously reported orthognathic surgery. *J Pain* 17(10):1126-1134. 査読有 doi: 10.1016/j.jpain.2016.07.001.
  22. Kasai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, \*Ikeda K (2016) Nociceptin/orphanin FQ receptor gene variation is associated with smoking status in Japanese. *Pharmacogenomics* 17(13):1441-1451. 査読有 doi: 10.2217/pgs.15.184.
  23. Narita S, Nagahori K, Nishizawa D, Yoshihara E, Kawai A, Ikeda K, \*Iwahashi K (2016) Association between AUTS2 haplotypes and alcohol dependence in a Japanese population. *Acta Neuropsychiatrica* 28(4):214-220. 査読有 doi: 10.1017/neu.2015.70.
  24. Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, Tsujita M, Imanishi H, Terao K, Yoshikawa H, Itoh K, Amano K, Tashiro J, Ishii T, Ariyama J, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, \*Ikeda K, Kitamura A, Hayashida M (2016) Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 17:133-145. 査読有 doi: 10.2217/pgs.15.151.
  25. \*Yamamoto T, Nakayama T, Yamaguchi J, Matsuzawa M, Mishina M, Ikeda K, Yamamoto H (2016) Role of the NMDA receptor GluN2D subunit in the expression of ketamine-induced behavioral sensitization and region-specific activation of neuronal nitric oxide synthase. *Neurosci Lett* 610:48-53. 査読有 doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.049.
  26. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Ujiike H, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Yamada M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Ohi K, Hashimoto R, Tanisawa K, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Irukayama-Tomobe Y, Saito YC, Sakurai T, Hayashida M, Sugimura H, \*Ikeda K (2015) Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. *Mol Brain* 8:50. 査読有 doi:10.1186/s13041-015-0142-x.
  27. \*Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K, Dobashi Y (2015) Association between *AKT1* gene polymorphism rs2498794 and smoking-related traits with reference to cancer susceptibility. *BioMed Res Int* 査読有 doi: 10.1155/2015/316829.
  28. Takamatsu Y, Hagino Y, Sato A, Takahashi T, Nagasawa SY, Kubo Y, Mizuguchi M, Uhl GR, Sora I, \*Ikeda K (2015) Improvement of learning and increase in dopamine level in the frontal cortex by methylphenidate in mice lacking dopamine transporter. *Curr Mol Med* 15:245-252. 査読有 doi: 10.2174/1566524015666150330144018.
  29. Yamamoto H, Hagino Y, Kasai S, \*Ikeda K (2015) Specific roles of NMDA receptor subunits in mental disorders. *Curr Mol Med* 15:193-205. 査読有 doi: 10.2174/1566524015666150330142807.
  30. \*Kida S, \*Sawa A, \*Ikeda K (2015) Elucidating mechanisms for mental disorders: from specific molecules to pathology. *Curr Mol Med* 15:191-192. 査読無 doi: 10.2174/1566524015666150330142548.
  31. \*Sawa A, \*Kida S, \*Ikeda K (2015) Microphenotypes of mental disorders: a systematic approach to study disease mechanisms. *Curr Mol Med* 15:109-110. 査読無 doi: 10.2174/156652401566615033001535.

[学会発表](計136件)

[図書](計5件より抜粋)

1. Nishizawa D, \*Ikeda K (2016) Chapter 3: Pharmacology and pathophysiology. In: Addiction Medicine (Second Edition) 【分担執筆】 pp52-53. UK: OXFORD UNIVERSITY PRESS. 査読無
2. Nishizawa D, \*Ikeda K (2016) Genome-wide association studies and human opioid sensitivity. In: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Volume 1(VR Preedy, Ed), pp909-921. Waltham: Academic Press. 査読無
3. \*Yamamoto H, Sawada W, Kamegaya E, Hagino Y, Ikeda K, Sora I, Mishina M, Yamamoto T (2016) Phencyclidine (Angel Dust, PCP) and Fos immunoreactivity. In: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Volume 2 (VR Preedy, Ed), pp604-613. Waltham: Academic Press. 査読無

〔産業財産権〕

取得状況（計5件）

1. 名称：サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価方法  
発明者：池田和隆，西澤大輔，福田謙一  
権利者：(公財)東京都医学総合研究所  
種類：特許  
番号：特許第 6325254 号  
取得年月日：平成 30 年 4 月 20 日  
国内外の別：国内
2. 名称：各種鎮痛関連遺伝子解析による薬物感受性の評価方法  
発明者：池田和隆，西澤大輔，福田謙一  
権利者：(公財)東京都医学総合研究所  
種類：特許  
番号：特許第 6265743 号  
取得年月日：平成 30 年 1 月 5 日  
国内外の別：国内
3. 名称：Method for evaluating drug sensitivity and susceptibility to diseases by analyzing gene for protein capable of binding to cyclic-amp-responsive sequence.  
発明者：Ikeda K，Nishizawa D，Fukuda K  
権利者：(公財)東京都医学総合研究所  
種類：特許  
番号：United States Patent and Trademark Office, 9727691  
取得年月日：平成 29 年 8 月 8 日

国内外の別： 国外

4. 名称：電位依存性カルシウムチャネル遺伝子解析による薬物感受性の評価方法  
発明者：池田和隆，韓文華，西澤大輔，福田謙一  
権利者：(公財)東京都医学総合研究所  
種類：特許  
番号：特許第 6073682  
取得年月日：平成 29 年 1 月 13 日  
国内外の別：国内
5. 名称：アドレナリン受容体遺伝子解析による薬物感受性および疾患脆弱性の評価方法  
発明者：池田和隆，西澤大輔，福田謙一  
権利者：(公財)東京都医学総合研究所  
種類：特許  
番号：特許第 6053267  
取得年月日：平成 28 年 12 月 9 日  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等  
公益財団法人東京都医学総合研究所ホームページ  
<http://www.igakuken.or.jp/>  
依存性薬物プロジェクトホームページ  
<http://www.igakuken.or.jp/abuse/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

池田 和隆 (IKEDA, Kazutaka)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・分野長  
研究者番号：60281656

(2)研究分担者

西澤 大輔 (NISHIZAWA, Daisuke)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員  
研究者番号：80450584

福田 謙一 (FUKUDA, Kenichi)  
東京歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号：80228907

笠井 慎也 (KASAI, Shinya)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員  
研究者番号：20399471