

周産期心筋症の遺伝子研究

分担研究者 大谷健太郎 国立循環器病研究センター研究所

研究要旨 近年、周産期疾患におけるナトリウム利尿ペプチド系の病態生理学的役割に注目が集まっている。本研究では、周産期疾患の中でも未だ原因不明かつ母体間接死亡原因の上位疾患である周産期心筋症におけるナトリウム利尿ペプチド系の関与について、周産期心筋症患者ゲノムを用いた遺伝子多型解析により検討した。その結果、正常産婦に比し、周産期心筋症患者ではナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体の2カ所の遺伝子座において高頻度に一塩基変異が存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

周産期心筋症は心疾患既往のない女性が産褥期に心不全を発症する原因不明の母体間接死亡原因の上位疾患であり、現時点での治療法は対症療法に限られている。

心臓で産生・分泌される循環ホルモン ANP・BNP(心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド)は、循環器領域において利尿・ナトリウム利尿、血管拡張等の様々な生理作用を有する。先般、我々は ANP・BNP の共通の受容体 Guanylyl Cyclase-A (GC-A)の遺伝子欠損マウス(GC-A-KO)が、授乳によって有意な心機能低下を伴う心肥大・心線維化を呈する事を見出した。産褥期に母体心に急激な変化が認められることから、GC-A-KO は周産期心筋症のモデルマウスである可能性が考えられ、また、ANP・BNP/GC-A 系は周産期心筋症に対する治療標的となり得る可能性がある。

また、近年の世界的規模のゲノムワイド研究により、ナトリウム利尿ペプチド系関連遺伝子座における遺伝子変異が、妊娠高血圧症候群や子癩前症などの周産期疾患患者で認められることが明らかとなってきており、周産期心筋症にナトリウム利尿ペプチド系が関与している可能性は十分に考えられる。

本研究では、国立循環器病研究センター周産期・婦人科との共同研究により、周産期心筋症患者

ゲノムにおけるナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子の多型解析を行うことで、周産期心筋症におけるナトリウム利尿ペプチド系の関与について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

書面により同意を受けた周産期心筋症患者 22 例および正常産婦 35 例から得られたゲノム DNA を用い、過去に高血圧および心肥大との関連が報告されているナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子(GC-A、Corin、ANP/BNP)の遺伝子型を精査した。

また、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体(NPR3)の遺伝子変異が高血圧・心血管疾患のリスク因子との報告が近年なされているため、周産期心筋症患者ゲノムにおける NPR3 の遺伝子変異についても併せて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針など関連法令・指針などを遵守して実施した。遺伝子解析研究については、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得、患者または家族への十分な説明の上、書面による同意を受けて実施した。また、患者登録施設においても同様に倫理委員会の承

認、書面による同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

< GC-A遺伝子 >

周産期心筋症患者DNA(n=18)にて検討したところ、GC-A遺伝子には過去に報告されている遺伝子変異(CT配列の繰り返し、Insertion/Deletion、一塩基変異)は認められなかった(図1)。

		Genotype	PPCM, n=18
(CT)n		(CT) ₆	0 (0%)
		(CT) ₁₀	16 (89%)
		(CT) ₁₁	2 (11%)
Insertion/Deletion	挿入/欠失ともに検出されず		
		Genotype	PPCM, n=18
SNP (rs13306004)		GG (Major)	18 (100%)
		AG	0 (0%)
		AA (Minor)	0 (0%)

図1. GC-A遺伝子の多型解析結果

< Corin遺伝子 >

Corin遺伝子についても、周産期心筋症患者DNA(n=18)にて過去に高血圧との関連が報告されている遺伝子変異を精査したが、一塩基変異は認められなかった(図2)。

		Genotype	PPCM, n=18
rs75770792		GG (Major)	18 (100%)
		AG	0 (0%)
		AA (Minor)	0 (0%)
rs111253292		TT (Major)	18 (100%)
		CT	0 (0%)
		CC (Minor)	0 (0%)

図2. Corin遺伝子の多型解析結果

< ANP/BNP遺伝子 >

周産期心筋症患者DNA(n=22)および正常産婦DNA(n=35)にて検討したが、ANP/BNP遺伝子の一塩基変異については2群間で有意な差を認めなかった(図3)。

		Genotype	PPCM, n=22	Control, n=35
rs17367504		AA (Major)	19 (86%)	30 (86%)
		GA	3 (14%)	4 (11%)
		GG (Minor)	0 (0%)	1 (3%)

図3. ANP/BNP遺伝子の多型解析結果

< NPR3遺伝子 >

周産期心筋症患者DNA(n=22)および正常産婦DNA(n=35)にて検討したところ、正常産婦群に比し、周産期心筋症患者群では2カ所の遺伝子座において一塩基変異を有する割合が有意に高値であった(図4)。また、正常産婦・周産期心筋症患者とともに、片方の遺伝子座にて一塩基変異を認めた場合は、もう一方の遺伝子座においても一塩基変異を有していた。

		Control (n=35)	PPCM (n=22)	χ^2 検定
rs1173771	AA (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	GA	15 (43%)	8 (36%)	
	GG (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	
rs1173766	TT (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	CT	15 (43%)	8 (36%)	
	CC (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	

図4. NPR3遺伝子の多型解析結果

D. 考察

本研究の結果、周産期心筋症患者では NPR3 遺伝子の 2 カ所の遺伝子座において一塩基変異を有する割合が有意に高値であったことから、周産期心筋症とナトリウム利尿ペプチド系の関与の可能性が示唆された。しかし、周産期心筋症の原因遺伝子としては NPR3 遺伝子単独では説明することは難しく、今後 GC-A-KO を用いた基礎研究の結果を踏まえた上で、更なる検討が必要だと考えられる。現在のところ、GC-A-KO では授乳期に アルドステロンの分泌亢進、心臓での IL-6 の発現亢進といった現象が見つかってきており、周産期心筋症患者における血中のアルドステロンや IL-6 濃度の測定は非常に意義が大きいと考えられる。

E. 結論

これまでの基礎研究の結果、および本研究における遺伝子解析の結果から、ナトリウム利尿ペプチド系が周産期心筋症の治療標的になり得る可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kuwabara A, Horio T, Kawano Y, Kangawa K : Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor for atrial and B-type natriuretic peptides. Clin Exp Nephrol 19(2):197-207、2015.

2) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Horii M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 112(13):4086-91、2015.

3) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Nishimura H, Yamaguchi O, Otsu K, Miyazato M, Kangawa K. Endogenous ghrelin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via a cholinergic anti-inflammatory pathway. Hypertension 65(6):1238-44、2015.

4) Tokudome T, Kishimoto I, Shindo T, Kawakami H, Koyama T, Otani K, Nishimura H, Miyazato M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K. Importance of endogenous atrial and brain natriuretic peptides in murine embryonic vascular and organ development. Endocrinology 157(1):358-67、2016.

2. 学会発表

1) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治：授乳はアルドステロン/ミネラルコルチコイド系を活性化し心臓リモデリングを来す。第88回日本内分泌学会学術総会、東京、4月23-25日、2015年。

2) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、西村博仁、寒川賢治：心臓ナトリウム利尿ペプチドシグナルの欠損は授乳期に産褥心筋症を惹起する。第51回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、大阪、10月30-31日、2015年。

3) 大谷健太郎、徳留健、西村博仁：周産期心筋症の遺伝子解析結果。第2回周産期心筋症ミーティング、仙台、3月19日、2016年。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究協力者：

国立循環器病研究センター研究所 生化学部
徳留 健
西村博仁

国立循環器病研究センター 動脈硬化・糖尿病
内科
岸本一郎

(資料)

周産期心筋症の遺伝子解析結果

国立循環器病研究センター研究所
¹⁾再生医療部、²⁾生化学部

大谷健太郎¹⁾、徳留 健²⁾、西村博仁²⁾

2016,03/25 周産期心筋症ミーティング

ナトリウム利尿ペプチドシグナルの欠損は産褥期に心線維化・心機能低下を伴う心肥大を呈する

野生型マウス(WT) ナトリウム利尿ペプチド受容体欠損マウス (GC-A-KO)

未妊娠 (NP) 1回出産・授乳 (1PP) 2回出産・授乳 (2PP) NP 1PP 2PP

WT WT WT GC-A-KO GC-A-KO

出産・授乳の反復によりGC-A-KOの母体生存率は有意に低下する

未妊娠 5回出産・授乳

WT GC-A-KO

出産・授乳回数に伴う生存率の変化

P<0.0002

GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響

2回連続出産、授乳あり/なしでの検討

P<0.05

P<0.05

→ 内因性 ANP・BNP/GC-A系は授乳期に心保護的に作用。その保護作用の欠損は周産期心筋症(PPCM)様の症状を惹起。

GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響

2回連続出産、授乳あり/なしでの検討

P<0.05

P<0.05

→ 内因性 ANP・BNP/GC-A系は授乳期に心保護的に作用。その保護作用の欠損は周産期心筋症(PPCM)様の症状を惹起。

GC-A遺伝子の遺伝子多型は高血圧・心肥大と関連する

Polymorphisms in the human GC-A gene

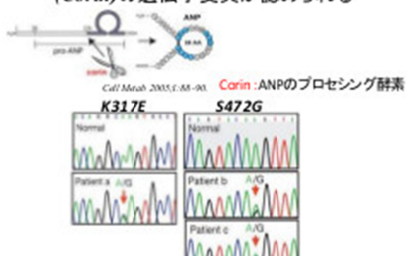
A: dinucleotide repeat polymorphism, (CT)_n
 CT18/10 CT6/6

B: single nucleotide polymorphism(G/A)
 G/G A/A

C: insertion/deletion mutation (8bp deletion)
 CAAGGGGA
 GCTGAGCC

Usami S, Kishimoto I, et al. Hypertens Res 2008

子癩前症患者ではナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子
(Corin)の遺伝子変異が認められる



正常例100人以上、子癩前症患者56人を対象
Position 317のmutationを1人に検出
Position 472のmutationを2人に検出(2人は家系) Nature 2012; 484: 246-258

目的

周産期心筋症におけるナトリウム利尿ペプチド系の
関与について、遺伝子多型解析により検討する。

方法

- 対象
 - 正常産婦 (Control): 35例
 - 周産期心筋症患者 (PPCM患者): 22例
- 評価項目
 - GC-A遺伝子: (CT)_n, Insertion/Deletion, SNP
Hypertens Res 2008;31:89-96
 - Corin遺伝子: SNP
Circulation 2005;112:2403-10
 - ANP/BNP遺伝子: SNP
Nature 2011;478:103-9

GC-A遺伝子の多型解析結果

		Genotype	PPCM, n=18
(CT) _n	(CT) ₆		0 (0%)
	(CT) ₁₀		16 (89%)
	(CT) ₁₁		2 (11%)
Insertion/Deletion	挿入/欠失ともに検出されず		
		Genotype	PPCM, n=18
SNP (rs13306004)	GG (Major)		18 (100%)
	AG		0 (0%)
	AA (Minor)		0 (0%)

Corin、ANP/BNP遺伝子の多型解析結果

Corin		Genotype	PPCM, n=18
rs75770792	GG (Major)		18 (100%)
	AG		0 (0%)
	AA (Minor)		0 (0%)
rs11253292	TT (Major)		18 (100%)
	CT		0 (0%)
	CC (Minor)		0 (0%)

ANP/BNP		Genotype	PPCM, n=22	Control, n=35
rs17367504	AA (Major)		19 (86%)	30 (86%)
	GA		3 (14%)	4 (11%)
	GG (Minor)		0 (0%)	1 (3%)

ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体(NPR3)遺伝子の
変異は高血圧・心血管疾患のリスク因子である



NPR3遺伝子の変異は高血圧のリスク因子である

Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians

東アジア系 19,608人
10,518人
20,247人

near NPR3 (rs1173766)

Yoshida K^{1,2}, Yoshida M^{1,2}, Sanders L^{3,4}, Smith N^{5,6}, Huo Y^{7,8}, He G^{9,10}, He J^{11,12}, Wang Y^{13,14}, Chen H^{15,16}, Li Z^{17,18}, Li J^{19,20}, Li X^{21,22}, Li Y^{23,24}, Li Z^{25,26}, Li X^{27,28}, Li Y^{29,30}, Li Z^{31,32}, Li X^{33,34}, Li Y^{35,36}, Li Z^{37,38}, Li X^{39,40}, Li Y^{41,42}, Li Z^{43,44}, Li X^{45,46}, Li Y^{47,48}, Li Z^{49,50}, Li X^{51,52}, Li Y^{53,54}, Li Z^{55,56}, Li X^{57,58}, Li Y^{59,60}, Li Z^{61,62}, Li X^{63,64}, Li Y^{65,66}, Li Z^{67,68}, Li X^{69,70}, Li Y^{71,72}, Li Z^{73,74}, Li X^{75,76}, Li Y^{77,78}, Li Z^{79,80}, Li X^{81,82}, Li Y^{83,84}, Li Z^{85,86}, Li X^{87,88}, Li Y^{89,90}, Li Z^{91,92}, Li X^{93,94}, Li Y^{95,96}, Li Z^{97,98}, Li X^{99,100}, Li Y^{101,102}, Li Z^{103,104}, Li X^{105,106}, Li Y^{107,108}, Li Z^{109,110}, Li X^{111,112}, Li Y^{113,114}, Li Z^{115,116}, Li X^{117,118}, Li Y^{119,120}, Li Z^{121,122}, Li X^{123,124}, Li Y^{125,126}, Li Z^{127,128}, Li X^{129,130}, Li Y^{131,132}, Li Z^{133,134}, Li X^{135,136}, Li Y^{137,138}, Li Z^{139,140}, Li X^{141,142}, Li Y^{143,144}, Li Z^{145,146}, Li X^{147,148}, Li Y^{149,150}, Li Z^{151,152}, Li X^{153,154}, Li Y^{155,156}, Li Z^{157,158}, Li X^{159,160}, Li Y^{161,162}, Li Z^{163,164}, Li X^{165,166}, Li Y^{167,168}, Li Z^{169,170}, Li X^{171,172}, Li Y^{173,174}, Li Z^{175,176}, Li X^{177,178}, Li Y^{179,180}, Li Z^{181,182}, Li X^{183,184}, Li Y^{185,186}, Li Z^{187,188}, Li X^{189,190}, Li Y^{191,192}, Li Z^{193,194}, Li X^{195,196}, Li Y^{197,198}, Li Z^{199,200}, Li X^{201,202}, Li Y^{203,204}, Li Z^{205,206}, Li X^{207,208}, Li Y^{209,210}, Li Z^{211,212}, Li X^{213,214}, Li Y^{215,216}, Li Z^{217,218}, Li X^{219,220}, Li Y^{221,222}, Li Z^{223,224}, Li X^{225,226}, Li Y^{227,228}, Li Z^{229,230}, Li X^{231,232}, Li Y^{233,234}, Li Z^{235,236}, Li X^{237,238}, Li Y^{239,240}, Li Z^{241,242}, Li X^{243,244}, Li Y^{245,246}, Li Z^{247,248}, Li X^{249,250}, Li Y^{251,252}, Li Z^{253,254}, Li X^{255,256}, Li Y^{257,258}, Li Z^{259,260}, Li X^{261,262}, Li Y^{263,264}, Li Z^{265,266}, Li X^{267,268}, Li Y^{269,270}, Li Z^{271,272}, Li X^{273,274}, Li Y^{275,276}, Li Z^{277,278}, Li X^{279,280}, Li Y^{281,282}, Li Z^{283,284}, Li X^{285,286}, Li Y^{287,288}, Li Z^{289,290}, Li X^{291,292}, Li Y^{293,294}, Li Z^{295,296}, Li X^{297,298}, Li Y^{299,300}, Li Z^{301,302}, Li X^{303,304}, Li Y^{305,306}, Li Z^{307,308}, Li X^{309,310}, Li Y^{311,312}, Li Z^{313,314}, Li X^{315,316}, Li Y^{317,318}, Li Z^{319,320}, Li X^{321,322}, Li Y^{323,324}, Li Z^{325,326}, Li X^{327,328}, Li Y^{329,330}, Li Z^{331,332}, Li X^{333,334}, Li Y^{335,336}, Li Z^{337,338}, Li X^{339,340}, Li Y^{341,342}, Li Z^{343,344}, Li X^{345,346}, Li Y^{347,348}, Li Z^{349,350}, Li X^{351,352}, Li Y^{353,354}, Li Z^{355,356}, Li X^{357,358}, Li Y^{359,360}, Li Z^{361,362}, Li X^{363,364}, Li Y^{365,366}, Li Z^{367,368}, Li X^{369,370}, Li Y^{371,372}, Li Z^{373,374}, Li X^{375,376}, Li Y^{377,378}, Li Z^{379,380}, Li X^{381,382}, Li Y^{383,384}, Li Z^{385,386}, Li X^{387,388}, Li Y^{389,390}, Li Z^{391,392}, Li X^{393,394}, Li Y^{395,396}, Li Z^{397,398}, Li X^{399,400}, Li Y^{401,402}, Li Z^{403,404}, Li X^{405,406}, Li Y^{407,408}, Li Z^{409,410}, Li X^{411,412}, Li Y^{413,414}, Li Z^{415,416}, Li X^{417,418}, Li Y^{419,420}, Li Z^{421,422}, Li X^{423,424}, Li Y^{425,426}, Li Z^{427,428}, Li X^{429,430}, Li Y^{431,432}, Li Z^{433,434}, Li X^{435,436}, Li Y^{437,438}, Li Z^{439,440}, Li X^{441,442}, Li Y^{443,444}, Li Z^{445,446}, Li X^{447,448}, Li Y^{449,450}, Li Z^{451,452}, Li X^{453,454}, Li Y^{455,456}, Li Z^{457,458}, Li X^{459,460}, Li Y^{461,462}, Li Z^{463,464}, Li X^{465,466}, Li Y^{467,468}, Li Z^{469,470}, Li X^{471,472}, Li Y^{473,474}, Li Z^{475,476}, Li X^{477,478}, Li Y^{479,480}, Li Z^{481,482}, Li X^{483,484}, Li Y^{485,486}, Li Z^{487,488}, Li X^{489,490}, Li Y^{491,492}, Li Z^{493,494}, Li X^{495,496}, Li Y^{497,498}, Li Z^{499,500}, Li X^{501,502}, Li Y^{503,504}, Li Z^{505,506}, Li X^{507,508}, Li Y^{509,510}, Li Z^{511,512}, Li X^{513,514}, Li Y^{515,516}, Li Z^{517,518}, Li X^{519,520}, Li Y^{521,522}, Li Z^{523,524}, Li X^{525,526}, Li Y^{527,528}, Li Z^{529,530}, Li X^{531,532}, Li Y^{533,534}, Li Z^{535,536}, Li X^{537,538}, Li Y^{539,540}, Li Z^{541,542}, Li X^{543,544}, Li Y^{545,546}, Li Z^{547,548}, Li X^{549,550}, Li Y^{551,552}, Li Z^{553,554}, Li X^{555,556}, Li Y^{557,558}, Li Z^{559,560}, Li X^{561,562}, Li Y^{563,564}, Li Z^{565,566}, Li X^{567,568}, Li Y^{569,570}, Li Z^{571,572}, Li X^{573,574}, Li Y^{575,576}, Li Z^{577,578}, Li X^{579,580}, Li Y^{581,582}, Li Z^{583,584}, Li X^{585,586}, Li Y^{587,588}, Li Z^{589,590}, Li X^{591,592}, Li Y^{593,594}, Li Z^{595,596}, Li X^{597,598}, Li Y^{599,600}, Li Z^{601,602}, Li X^{603,604}, Li Y^{605,606}, Li Z^{607,608}, Li X^{609,610}, Li Y^{611,612}, Li Z^{613,614}, Li X^{615,616}, Li Y^{617,618}, Li Z^{619,620}, Li X^{621,622}, Li Y^{623,624}, Li Z^{625,626}, Li X^{627,628}, Li Y^{629,630}, Li Z^{631,632}, Li X^{633,634}, Li Y^{635,636}, Li Z^{637,638}, Li X^{639,640}, Li Y^{641,642}, Li Z^{643,644}, Li X^{645,646}, Li Y^{647,648}, Li Z^{649,650}, Li X^{651,652}, Li Y^{653,654}, Li Z^{655,656}, Li X^{657,658}, Li Y^{659,660}, Li Z^{661,662}, Li X^{663,664}, Li Y^{665,666}, Li Z^{667,668}, Li X^{669,670}, Li Y^{671,672}, Li Z^{673,674}, Li X^{675,676}, Li Y^{677,678}, Li Z^{679,680}, Li X^{681,682}, Li Y^{683,684}, Li Z^{685,686}, Li X^{687,688}, Li Y^{689,690}, Li Z^{691,692}, Li X^{693,694}, Li Y^{695,696}, Li Z^{697,698}, Li X^{699,700}, Li Y^{701,702}, Li Z^{703,704}, Li X^{705,706}, Li Y^{707,708}, Li Z^{709,710}, Li X^{711,712}, Li Y^{713,714}, Li Z^{715,716}, Li X^{717,718}, Li Y^{719,720}, Li Z^{721,722}, Li X^{723,724}, Li Y^{725,726}, Li Z^{727,728}, Li X^{729,730}, Li Y^{731,732}, Li Z^{733,734}, Li X^{735,736}, Li Y^{737,738}, Li Z^{739,740}, Li X^{741,742}, Li Y^{743,744}, Li Z^{745,746}, Li X^{747,748}, Li Y^{749,750}, Li Z^{751,752}, Li X^{753,754}, Li Y^{755,756}, Li Z^{757,758}, Li X^{759,760}, Li Y^{761,762}, Li Z^{763,764}, Li X^{765,766}, Li Y^{767,768}, Li Z^{769,770}, Li X^{771,772}, Li Y^{773,774}, Li Z^{775,776}, Li X^{777,778}, Li Y^{779,780}, Li Z^{781,782}, Li X^{783,784}, Li Y^{785,786}, Li Z^{787,788}, Li X^{789,790}, Li Y^{791,792}, Li Z^{793,794}, Li X^{795,796}, Li Y^{797,798}, Li Z^{799,800}, Li X^{801,802}, Li Y^{803,804}, Li Z^{805,806}, Li X^{807,808}, Li Y^{809,810}, Li Z^{811,812}, Li X^{813,814}, Li Y^{815,816}, Li Z^{817,818}, Li X^{819,820}, Li Y^{821,822}, Li Z^{823,824}, Li X^{825,826}, Li Y^{827,828}, Li Z^{829,830}, Li X^{831,832}, Li Y^{833,834}, Li Z^{835,836}, Li X^{837,838}, Li Y^{839,840}, Li Z^{841,842}, Li X^{843,844}, Li Y^{845,846}, Li Z^{847,848}, Li X^{849,850}, Li Y^{851,852}, Li Z^{853,854}, Li X^{855,856}, Li Y^{857,858}, Li Z^{859,860}, Li X^{861,862}, Li Y^{863,864}, Li Z^{865,866}, Li X^{867,868}, Li Y^{869,870}, Li Z^{871,872}, Li X^{873,874}, Li Y^{875,876}, Li Z^{877,878}, Li X^{879,880}, Li Y^{881,882}, Li Z^{883,884}, Li X^{885,886}, Li Y^{887,888}, Li Z^{889,890}, Li X^{891,892}, Li Y^{893,894}, Li Z^{895,896}, Li X^{897,898}, Li Y^{899,900}, Li Z^{901,902}, Li X^{903,904}, Li Y^{905,906}, Li Z^{907,908}, Li X^{909,910}, Li Y^{911,912}, Li Z^{913,914}, Li X^{915,916}, Li Y^{917,918}, Li Z^{919,920}, Li X^{921,922}, Li Y^{923,924}, Li Z^{925,926}, Li X^{927,928}, Li Y^{929,930}, Li Z^{931,932}, Li X^{933,934}, Li Y^{935,936}, Li Z^{937,938}, Li X^{939,940}, Li Y^{941,942}, Li Z^{943,944}, Li X^{945,946}, Li Y^{947,948}, Li Z^{949,950}, Li X^{951,952}, Li Y^{953,954}, Li Z^{955,956}, Li X^{957,958}, Li Y^{959,960}, Li Z^{961,962}, Li X^{963,964}, Li Y^{965,966}, Li Z^{967,968}, Li X^{969,970}, Li Y^{971,972}, Li Z^{973,974}, Li X^{975,976}, Li Y^{977,978}, Li Z^{979,980}, Li X^{981,982}, Li Y^{983,984}, Li Z^{985,986}, Li X^{987,988}, Li Y^{989,990}, Li Z^{991,992}, Li X^{993,994}, Li Y^{995,996}, Li Z^{997,998}, Li X^{999,1000}, Li Y^{1001,1002}, Li Z^{1003,1004}, Li X^{1005,1006}, Li Y^{1007,1008}, Li Z^{1009,1010}, Li X^{1011,1012}, Li Y^{1013,1014}, Li Z^{1015,1016}, Li X^{1017,1018}, Li Y^{1019,1020}, Li Z^{1021,1022}, Li X^{1023,1024}, Li Y^{1025,1026}, Li Z^{1027,1028}, Li X^{1029,1030}, Li Y^{1031,1032}, Li Z^{1033,1034}, Li X^{1035,1036}, Li Y^{1037,1038}, Li Z^{1039,1040}, Li X^{1041,1042}, Li Y^{1043,1044}, Li Z^{1045,1046}, Li X^{1047,1048}, Li Y^{1049,1050}, Li Z^{1051,1052}, Li X^{1053,1054}, Li Y^{1055,1056}, Li Z^{1057,1058}, Li X^{1059,1060}, Li Y^{1061,1062}, Li Z^{1063,1064}, Li X^{1065,1066}, Li Y^{1067,1068}, Li Z^{1069,1070}, Li X^{1071,1072}, Li Y^{1073,1074}, Li Z^{1075,1076}, Li X^{1077,1078}, Li Y^{1079,1080}, Li Z^{1081,1082}, Li X^{1083,1084}, Li Y^{1085,1086}, Li Z^{1087,1088}, Li X^{1089,1090}, Li Y^{1091,1092}, Li Z^{1093,1094}, Li X^{1095,1096}, Li Y^{1097,1098}, Li Z^{1099,1100}, Li X^{1101,1102}, Li Y^{1103,1104}, Li Z^{1105,1106}, Li X^{1107,1108}, Li Y^{1109,1110}, Li Z^{1111,1112}, Li X^{1113,1114}, Li Y^{1115,1116}, Li Z^{1117,1118}, Li X^{1119,1120}, Li Y^{1121,1122}, Li Z^{1123,1124}, Li X^{1125,1126}, Li Y^{1127,1128}, Li Z^{1129,1130}, Li X^{1131,1132}, Li Y^{1133,1134}, Li Z^{1135,1136}, Li X^{1137,1138}, Li Y^{1139,1140}, Li Z^{1141,1142}, Li X^{1143,1144}, Li Y^{1145,1146}, Li Z^{1147,1148}, Li X^{1149,1150}, Li Y^{1151,1152}, Li Z^{1153,1154}, Li X^{1155,1156}, Li Y^{1157,1158}, Li Z^{1159,1160}, Li X^{1161,1162}, Li Y^{1163,1164}, Li Z^{1165,1166}, Li X^{1167,1168}, Li Y^{1169,1170}, Li Z^{1171,1172}, Li X^{1173,1174}, Li Y^{1175,1176}, Li Z^{1177,1178}, Li X^{1179,1180}, Li Y^{1181,1182}, Li Z^{1183,1184}, Li X^{1185,1186}, Li Y^{1187,1188}, Li Z^{1189,1190}, Li X^{1191,1192}, Li Y^{1193,1194}, Li Z^{1195,1196}, Li X^{1197,1198}, Li Y^{1199,1200}, Li Z^{1201,1202}, Li X^{1203,1204}, Li Y^{1205,1206}, Li Z^{1207,1208}, Li X^{1209,1210}, Li Y^{1211,1212}, Li Z^{1213,1214}, Li X^{1215,1216}, Li Y^{1217,1218}, Li Z^{1219,1220}, Li X^{1221,1222}, Li Y^{1223,1224}, Li Z^{1225,1226}, Li X^{1227,1228}, Li Y^{1229,1230}, Li Z^{1231,1232}, Li X^{1233,1234}, Li Y^{1235,1236}, Li Z^{1237,1238}, Li X^{1239,1240}, Li Y^{1241,1242}, Li Z^{1243,1244}, Li X^{1245,1246}, Li Y^{1247,1248}, Li Z^{1249,1250}, Li X^{1251,1252}, Li Y^{1253,1254}, Li Z^{1255,1256}, Li X^{1257,1258}, Li Y^{1259,1260}, Li Z^{1261,1262}, Li X^{1263,1264}, Li Y^{1265,1266}, Li Z^{1267,1268}, Li X^{1269,1270}, Li Y^{1271,1272}, Li Z^{1273,1274}, Li X^{1275,1276}, Li Y^{1277,1278}, Li Z^{1279,1280}, Li X^{1281,1282}, Li Y^{1283,1284}, Li Z^{1285,1286}, Li X^{1287,1288}, Li Y^{1289,1290}, Li Z^{1291,1292}, Li X^{1293,1294}, Li Y^{1295,1296}, Li Z^{1297,1298}, Li X^{1299,1300}, Li Y^{1301,1302}, Li Z^{1303,1304}, Li X^{1305,1306}, Li Y^{1307,1308}, Li Z^{1309,1310}, Li X^{1311,1312}, Li Y^{1313,1314}, Li Z^{1315,1316}, Li X^{1317,1318}, Li Y^{1319,1320}, Li Z^{1321,1322}, Li X^{1323,1324}, Li Y^{1325,1326}, Li Z^{1327,1328}, Li X^{1329,1330}, Li Y^{1331,1332}, Li Z^{1333,1334}, Li X^{1335,1336}, Li Y^{1337,1338}, Li Z^{1339,1340}, Li X^{1341,1342}, Li Y^{1343,1344}, Li Z^{1345,1346}, Li X^{1347,1348}, Li Y^{1349,1350}, Li Z^{1351,1352}, Li X^{1353,1354}, Li Y^{1355,1356}, Li Z^{1357,1358}, Li X^{1359,1360}, Li Y^{1361,1362}, Li Z^{1363,1364}, Li X^{1365,1366}, Li Y^{1367,1368}, Li Z^{1369,1370}, Li X^{1371,1372}, Li Y^{1373,1374}, Li Z^{1375,1376}, Li X^{1377,1378}, Li Y^{1379,1380}, Li Z^{1381,1382}, Li X^{1383,1384}, Li Y^{1385,1386}, Li Z^{1387,1388}, Li X^{1389,1390}, Li Y^{1391,1392}, Li Z^{1393,1394}, Li X^{1395,1396}, Li Y^{1397,1398}, Li Z^{1399,1400}, Li X^{1401,1402}, Li Y^{1403,1404}, Li Z^{1405,1406}, Li X^{1407,1408}, Li Y^{1409,1410}, Li Z^{1411,1412}, Li X^{1413,1414}, Li Y^{1415,1416}, Li Z^{1417,1418}, Li X^{1419,1420}, Li Y^{1421,1422}, Li Z^{1423,1424}, Li X^{1425,1426}, Li Y^{1427,1428}, Li Z^{1429,1430}, Li X^{1431,1432}, Li Y^{1433,1434}, Li Z^{1435,1436}, Li X^{1437,1438}, Li Y^{1439,1440}, Li Z^{1441,1442}, Li X^{1443,1444}, Li Y^{1445,1446}, Li Z^{1447,1448}, Li X^{1449,1450}, Li Y^{1451,1452}, Li Z^{1453,1454}, Li X^{1455,1456}, Li Y^{1457,1458}, Li Z^{1459,1460}, Li X^{1461,1462}, Li Y^{1463,1464}, Li Z^{1465,1466}, Li X^{1467,1468}, Li Y^{1469,1470}, Li Z^{1471,1472}, Li X^{1473,1474}, Li Y^{1475,1476}, Li Z^{1477,1478}, Li X^{1479,1480}, Li Y^{1481,1482}, Li Z^{1483,1484}, Li X^{1485,1486}, Li Y^{1487,1488}, Li Z^{1489,1490}, Li X^{1491,1492}, Li Y^{1493,1494}, Li Z^{1495,1496}, Li X^{1497,1498}, Li Y^{1499,1500}, Li Z^{1501,1502}, Li X^{1503,1504}, Li Y^{1505,1506}, Li Z^{1507,1508}, Li X^{1509,1510}, Li Y^{1511,1512}, Li Z^{1513,1514}, Li X^{1515,1516}, Li Y^{1517,1518}, Li Z^{1519,1520}, Li X^{1521,1522}, Li Y^{1523,1524}, Li Z^{1525,1526}, Li X^{1527,1528}, Li Y^{1529,1530}, Li Z^{1531,1532}, Li X^{1533,1534}, Li Y^{1535,1536}, Li Z^{1537,1538}, Li X^{1539,1540}, Li Y^{1541,1542}, Li Z^{1543,1544}, Li X^{1545,1546}, Li Y^{1547,1548}, Li Z^{1549,1550}, Li X^{1551,1552}, Li Y^{1553,1554}, Li Z¹⁵⁵⁵