

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究(A)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19680030  
 研究課題名(和文) 健康長寿の基盤となる新たな栄養シグナルの発見と  
 疾病予防における役割  
 研究課題名(英文) Identification of a novel nutrient signal related on health  
 and longevity: role in the prevention of common diseases.  
 研究代表者  
 竹谷 豊 (TAKETANI YUTAKA)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授  
 研究者番号：30263825

## 研究成果の概要(和文)：

生体機能が正常に作動できるように、体内の必要な栄養素量は常に一定の範囲に調節されている。不適切な食生活により、この栄養素の調節機能が破綻すると糖尿病などの生活習慣病が発症する。本研究では、老化や生活習慣病発症に重要な栄養素であるリンの代謝調節に関わる栄養シグナル(リンシグナル)とその破綻による生活習慣病発症機構の解明を目指したものである。過剰なリン摂取は、リンシグナルを介して血管内皮細胞機能障害を引き起こし、生活習慣病の主要な病態の1つである動脈硬化性疾患発症のリスクとなることが明らかとなった。

## 研究成果の概要(英文)：

Nutrients and their metabolites are balanced within adequate levels to maintain normal physiological functions. Impairment of the balance of nutrient metabolism by unfavorable diet causes life-style related diseases such as diabetes, cardiovascular disease, etc. In this research, we investigated the role of nutrient signal, especially focused on "phosphate signal" that is closely related on aging and some life-style related diseases. Hyperphosphatemia caused by high phosphate intake can induce endothelial dysfunction through the phosphate signal, and it would be a risk factor for cardiovascular disease.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2008年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	12,400,000	3,720,000	16,120,000

研究分野：栄養学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：シグナル伝達、リン、血管内皮細胞、高リン血症、心血管疾患、慢性腎臓病、予防栄養学



## 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病は、長期にわたる食生活の影響により生体内の栄養素の恒常性が破綻し、糖尿病や心血管障害を引き起こすものである。生体内での栄養素の代謝は、生体の恒常性維持機構により厳密にコントロールされている。このため、ある栄養素の過剰が一定の調節範囲を超える、あるいは長期間持続すると生体の恒常性維持機構が破綻し、様々な障害を引き起こすことになる。これまでにエネルギー、糖質、脂質の過剰摂取が生活習慣病を引き起こすことはよく知られているが、他の栄養素の過不足による生活習慣病の発症メカニズムについては未だ不明な点が多い。研究開始当初には、糖質や脂質などと同様に摂取過剰の健康への影響が懸念されている栄養素であるリンの生体内における代謝調節機構の解明と、生活習慣病との関係について研究が進展してきていた。

1つは、Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) と呼ばれる新たなリン代謝調節ホルモンの発見である。FGF23は、血清リン濃度の変化に応じて骨より分泌され、強力なリン再吸収抑制作用を有し、血清リンレベルの恒常性維持に重要な役割を果たしている。当時、我々は、健康人での高リン食摂取後のリン恒常性維持におけるFGF23の役割について明らかにしていた。一方で驚くべきことに、FGF23は、寿命決定遺伝子の産物の一つであるKlothoと結合し、標的組織に発現するFGF受容体に結合し作用することが明らかになった。Klothoの発現も、血清リン濃度により調節されており、FGF23-Klotho経路は、リン代謝調節の重要な調節因子である。老化促進モデル動物であるKlothoマウスでは、その発現低下により複数の生活習慣病を発症し短命となる。FGF23-Klotho経路は、リン代謝と生活習慣病の密接な関連を示唆するものであった。

2つめは、高リン血症と動脈硬化の関係と発症機構についての研究の進歩である。特に腎不全時の高リン血症は、独立した動脈硬化および心血管イベントの危険因子であることが疫学的研究で明らかである。また、高リン血症は、血管平滑筋の石灰化を促進し動脈硬化を引き起こすとされている。一方、我々は、高リンが酸化ストレスの産生を亢進すること、また血管内皮由来一酸化窒素合成酵素(eNOS)の活性を抑制することを見出し、動脈硬化の発症に関与することを見出していた。この作用には、細胞内へのリン流入と、細胞内シグナル伝達機構(PKC $\alpha$ およびNAD(P)Hオキシダーゼ)の活性化が必要である。リンそのものによる細胞内シグナル活性化機構は、生体機能調節に必要なリン独自の栄養素シ

グナルすなわち「リンシグナル」と考えられるが、一方で、過剰なリンシグナルは酸化ストレスを増加し、複数の疾患を伴う生活習慣病の発症と密接に関連すると考えられた。

3つめは、リン代謝と寿命との関係である。カロリー制限では、インスリン/IGF-1シグナル系とNAD<sup>+</sup>/PGC-1 $\alpha$ /Sir2シグナル系が協調してFOXOの活性化に働き、糖代謝抑制と酸化ストレス耐性能亢進を介して老化抑制・寿命延長に作用する。Klothoシグナルは、FOXOを活性化させる。また、リン制限では、Klothoの発現が増加する。実際、老化モデルマウスであるklothoマウスでは、高リン血症・高ビタミンD血症を示すが、リン制限により血管病変の改善や糖代謝の改善などを介して寿命が延長する。これらのことから、高リン血症を示すようなリン代謝調節の破綻が多様な老化現象を示す病態発現に関与していることが示唆される。すなわち、リン代謝調節とFGF23/Klotho経路が、糖代謝異常や血管病変の発症、ひいては寿命の決定に重要な役割を果たしていることが推測された。

## 2. 研究の目的

リン代謝調節シグナルは、糖・エネルギー代謝調節シグナルとともに、健康長寿を規定する重要なシグナルであり、これらのシグナルの相互作用が生体内の栄養素代謝の恒常性維持に重要であると考えられた。リンの過剰摂取は、これらのシグナルの破綻を引き起こし、生活習慣病を発症させると考えられる。本研究では、(1)リン過剰のシグナルを伝達するリンシグナルの分子実態を明らかにする。(2)疾患モデル動物の解析を通じてリン代謝と糖・エネルギー代謝など他の栄養素代謝との相互作用を明らかにする。(3)動物およびヒト試験により生体内リン恒常性維持機構の破綻による生活習慣病発症機構を明らかにする。の3点を中心に研究を進めることとした。

## 3. 研究の方法

(1)リンシグナルの実体解明については、Blue-Native PAGEを用いたリン酸トランスポーター複合体の検出とLC-MS/MS等を用いたシグナル分子の検出を試みた。また、血管内皮細胞においてリン酸トランスポーターを介した細胞内へのリン酸流入をリン酸トランスポーター阻害剤あるいはトランスポーターsiRNAを用い細胞内シグナルあるいは細胞内活性酸素種産生を指標に、その役割について検討した。(2)他の栄養素代謝経路との相互作用については、リン酸化抗体アレイを用いたシグナルの網羅的な解析法を用いて検討した。(3)動物およびヒト試験による



リン代謝恒常性維持機構の破綻による生活習慣病発症機構の解明については、動物モデルとして高リン食摂取ラットおよび高アデニン食負荷腎不全誘発モデル、ヒト試験では高リン食負荷試験を行い、生活習慣病の重要な終末病変である心血管疾患の初期病変である血管内皮機能障害の発症・進展における高リン食ならびに高リン血症の影響について検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) リンシグナルの実体解明

リン酸トランスポーター複合体について Blue-Native PAGE を用い分離し、LC-MS/MS を用いた質量分析により分子同定を試みた。その結果、腎臓ではリン酸トランスポーター複合体は少なくとも2種類存在し、細胞外リン濃度の変化に応じて複合体間を移行し、細胞膜に留まるか細胞内へ輸送されるか選別されていると考えられた。さらに、高分子複合体には、エンドサイトーシスに関わるクラスリンならびにメガリンが含まれることを見出した。このことは、高分子複合体がリン酸トランスポーターの細胞内へのエンドサイトーシスに重要であることを示唆するものである。細胞外リン濃度の上昇は、リン酸トランスポーターのエンドサイトーシスを惹起するが、このような複合体の構造変化がリンシグナルの起因の1つとして想定された。

一方、細胞内へのリン流入がリンシグナル惹起要因として重要であることは、血管内皮細胞を用いた検討により明らかになった。すなわち、血管内皮細胞に3mMのリン酸を含む培地を添加すると細胞内における活性酸素種(ROS)の産生が亢進する。リン酸トランスポーター阻害剤である phosphonoformic acid (PFA)あるいは内皮細胞に発現する III 型リン酸トランスポーターの siRNA を用いて輸送活性を阻害したところ、ROS 産生が抑制されたことから、細胞内へのリン流入がリンシグナル惹起要因として重要であることを明らかにした。細胞内へのリン流入の増加は、ATP 合成の基質が増加することから細胞内 ATP/AMP 比の上昇を招き、AMP 依存性キナーゼの抑制に働くことが示唆され、AMP 依存性キナーゼカスケードもリンシグナルの構成因子であると考えられた。

##### (2) リンシグナルと他の栄養素代謝調節シグナルとの相互作用

細胞外リン濃度の変化が、AMP 依存性キナーゼカスケードを惹起することから、糖・エネ

ルギー代謝経路をはじめとする細胞内栄養素代謝調節シグナルとの関与が示唆された。そこで、リン酸化シグナルアレイを用い、検討した結果、細胞外リン濃度の上昇により、Akt/PKB の活性化、p70S6 キナーゼの活性化、ERK1/2 の活性化が生じることを見出した。これらのシグナルカスケードは、糖・エネルギー代謝調節系とも密接に関わっており、実際に、AMP 依存性キナーゼの抑制とともに糖代謝の重要な鍵酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼのリン酸化が抑制されること、肝臓ではコレステロール代謝に関わる CYP7A1 の活性化を引き起こすことを見出した。

##### (3) リンシグナルの生活習慣病発症における役割解明

糖尿病・高血圧・脂質異常症など多くの生活習慣病の主要な病態である心血管疾患の初期病変として重要な血管内皮機能障害を指標に、リンシグナルの役割について検討した。正常ラットに高リン食を負荷すると血管内皮依存性血管弛緩反応が低下することを見出した。また、低リン食と高リン食を交互に投与すると、持続的な高リン食に匹敵する血管弛緩反応の低下を認めた。さらに、このような現象が実際にヒトにおいても見られるかどうかについて健常者を対象に高リン食負荷試験を行い血管内皮機能障害が生じるかどうかを検討した。Flow-mediated dilation 法により血管内皮機能を評価したところ、高リン食摂取後2時間で有意な血管内皮機能の低下を認めた。また、血管内皮機能の低下は、400mg のリンを含む食事では見られなかったが、800mg および1200mg のリンを含む食事で有意な低下が見られた。本研究成果は、過剰なリン摂取が血管内皮機能障害を惹起することを分子レベルからヒトにおいて証明したものであり、その成果は腎・泌尿器科領域において最もインパクトファクターの高い J Am Soc Nephrol 誌に掲載された他、同論文が New Engl J Med など超一流誌の review に引用されるなど国際的にも高く評価されている。

今回得られた成果からは、過剰なリン摂取の環境下では、血管内皮機能の低下を招くこと、すなわち、リンの過剰摂取が動脈硬化の発症に関与する可能性を示唆するものである。一方、高アデニン食誘発性腎不全モデルラットでは、著明な血管内皮機能の低下が認められるが、低リン食を摂取させることにより血清リン濃度の改善を認めると共に、血管内皮機能も改善することを見出した。したがって、



血清リン濃度を低く保つことにより、腎不全患者における心血管疾患のリスクを低減できる可能性が示唆された。また、リンを過剰に摂取しない食生活を指導することで、健常者においても将来の心血管疾患のリスクを低減できる可能性が考えられる。すなわち、食事あるいはリンシグナルを標的とした薬剤などを開発によってリンシグナルをコントロールすることで、将来の心血管疾患の発症を予防できる可能性が考えられる。今後、血管内皮機能を指標とした適切なリン摂取量の上限値の策定が求められる。さらには、健常者においても血清リン濃度には個人差が見られることから、遺伝学的な背景と食生活などの環境要因の両方について解析し、血清リン濃度あるいは食後高リン血症に関与する因子を同定することで、将来のテーラーメイド栄養学・予防医学に基づく栄養管理法の開発に結びつくものと期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, Nashiki K, Amo K, Yamamoto H, Higashi Y, Nakaya Y, Takeda E. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol*, 20(7):1504-1512, 2009 (査読有)
- ② Uebanso T, Taketani Y, Fukaya M, Sato K, Takei Y, Sato T, Sawada N, Amo K, Harada N, Arai H, Yamamoto H, Takeda E. Hypocaloric high protein diet improves fatty liver and hypertriglyceridemia in sucrose-fed obese rats via two pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297(1):E76-84, 2009 (査読有)
- ③ Takei Y, Yamamoto H, Masuda M, Sato T, Taketani Y, Takeda E. Stanniocalcin 2 is positively and negatively controlled by 1,25(OH)(2)D(3) and PTH in renal proximal tubular cells. *J Mol Endocrinol* 42:261-268, 2009 (査読有)
- ④ Yoshida M, Harada N, Yamamoto H, Taketani Y, Nakagawa T Yin Y, Hattori A, Zenitani T, Hara S, Yonemoto H, Nakamura A, Nakano M, Mawatari K, Teshigawara K, Arai H, Hosaka T, Takahashi A, Yoshimoto K, and Nakaya Y. Identification of cis-acting promoter sequences required for expression of the glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 gene in mice. *Biochim Biophys Acta*, 1791:39-52, 2009

(査読有)

- ⑤ Sakuma M, Yamanaka-Okumura H, Naniwa Y, Matsumoto D, Tsunematsu M, Yamamoto H, Taketani Y, Takeda E. Dose-dependent effects of barley cooked with white rice on postprandial glucose and desacyl ghrelin levels. *J Clin Biochem Nutr*, 44:151-159, 2009 (査読有)
- ⑥ Sato K, Arai H, Miyazawa Y, Fukaya M, Uebanso T, Koganei M, Sasaki H, Sato T, Yamamoto H, Taketani Y, Takeda E. Palatinose and oleic acid act together to prevent pancreatic islet disruption in nondiabetic obese Zucker rats. *J Med Invest* 55: 183-195, 2008 (査読有)
- ⑦ Taniguchi A, Yamanaka-Okumura H, Nishida Y, Yamamoto H, Taketani Y, Takeda E. Natto and viscous vegetables in a Japanese style meal suppress postprandial glucose and insulin responses. *Asia Pac J Clin Nutr*. 17:663-668, 2008 (査読有)
- ⑧ Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Taketani Y, Miyamoto KI. Parathyroid hormone dependent endocytosis of renal type IIc Na/Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 292(1): F395-F403, 2007 (査読有)
- ⑨ Arai H, Mizuno A, Sakuma M, Fukaya M, Matsuo K, Muto K, Sasaki H, Matsuura M, Okumura H, Yamamoto H, Taketani Y, Doi T, Takeda E. Effects of a palatinose-based liquid diet (Inslow) on glycemic control and the second-meal effect in healthy men. *Metabolism* 56(1):115-121, 2007 (査読有)
- ⑩ Taketani Y, Shuto E, Nishida Y, Tanaka R. Advantage of low glycemic index and low phosphate diet on diabetic nephropathy and aging-related diseases. *J Med Invest* 54: 359-365, 2007 (査読有)
- ⑪ Sawada N, Taketani Y, Amizuka N, Ichikawa M, Ogawa C, Nomoto K, Nashiki K, Sato K, Arai H, Isshiki M, Segawa H, Yamamoto H, Miyamoto K, Takeda E. Caveolin-1 in extracellular matrix vesicles secreted from osteoblasts. *Bone* 41(1): 52-58, 2007 (査読有)
- ⑫ Tani Y, Sato T, Yamanaka-Okumura H, Yamamoto H, Arai H, Sawada N, Genjida K, Taketani Y, Takeda E. Effects of Prolonged High Phosphorus Diet on Phosphorus and Calcium Balance in Rats. *J Clin Biochem Nutr* 40(3): 221-228, 2007 (査読有)
- ⑬ Sato K, Arai H, Mizuno A, Fukaya M, Sato T, Koganei M, Sasaki H, Yamamoto H, Taketani Y, Doi T, Takeda E. Dietary Palatinose and Oleic Acid Ameliorates Disorders of Glucose and Lipid



Metabolism in Zucker Fatty Rats. *J Nutr* 137(8): 1908-1915, 2007 (査読有)

⑭ Fukaya M, Mizuno A, Arai H, Muto K, Uebanso T, Matsuo K, Yamamoto H, Taketani Y, Doi T, Takeda E. Mechanism of rapid-phase insulin response to elevation of portal glucose concentration. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293(2): E515-E522, 2007 (査読有)

⑮ Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Kumagaya S, Taketani Y, Kamiya A, Ando J. Involvement of cell-surface ATP synthase in flow-induced ATP release by vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(3): H1646-H1653, 2007 (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

① Yutaka Taketani. Sodium-dependent phosphate transporter and cardiovascular disease 日本薬学会第130年会 (シンポジウム・招待講演) 2010年3月28日~30日, 岡山市

② 竹谷豊 高リン血症と心血管疾患: 血管機能障害におけるリン摂取の問題 腎臓病と栄養・代謝・食事フォーラム2010 (シンポジウム・招待講演) 2010年3月27日, 東京都

③ Asuka Shiota, Yutaka Taketani, Ayako Tanimura, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda Over-Intake of Dietary Phosphorus Accelerates Progression of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Deficient Mice 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology 2009 年 10 月 27 日~11 月 1 日, San Diego, California, USA

④ Emi Shuto, Yutaka Taketani, Wakana Kusunose, Terumi Tanaka, Daisuke Horie, Kikuko Amo, Hironori Yamamoto, Tohru Sakai, Eiji Takeda Excessive Dietary Phosphorus Acutely Impairs Endothelial Function in Healthy Men. 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology 2009 年 10 月 27 日~11 月 1 日, San Diego, California, USA

⑤ Eriko Watari, Tomoyo Kitamura, Yutaka Taketani, Ayako Tanimura, Asuka Shiota, Emi Shuto, Tan Vu Van, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda Fluctuation of Serum Phosphorus Levels Impairs Endothelial Function in Rats. 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology 2009 年 10 月 27 日~11 月 1 日, San Diego, California, USA

⑥ Taketani Y, Shuto E, Shiota A,

Tanimura A, Watari E, Kitamura T, Yamamoto H, Takeda E.

Dual Role of Type III Sodium-Dependent Phosphate Transporter in the Pathogenesis of Arteriosclerosis Caused by Hyperphosphatemia. 31st Annual Meeting of American Society of Bone and Mineral Research. 2009 年 9 月 11 日~9 月 15 日, Denver, Colorado, USA

⑦ Taketani Y, Shuto E, Shiota A, Watari E, Kitamura T, Harada N, Nakaya Y, Miyamoto K, Takeda E. Acute effect of elevation of serum phosphorus on endothelial function with reference to oxidative stress and NO production. 36th International Congress of Physiological Sciences. 2009 年 7 月 27 日~8 月 1 日, 京都市

⑧ Taketani Y, Shuto E, Tanaka R, Isshiki M, Miyamoto K, Takeda E. Sodium-dependent phosphate transporter in the cardiovascular dysfunction. 第 82 回 日本薬理学会年会 (シンポジウム・招待講演). 2009 年 3 月 16 日~18 日, 横浜市

⑨ Yutaka Taketani, Emi Shuto, Rieko Tanaka, Masashi Isshiki, Kikuko Amo, Hironori Yamamoto, Ken-ichi Miyamoto, Eiji Takeda. Effects of Postprandial Hyperphosphatemia on Endothelial Function. 41nd Annual Meeting of American Society of Nephrology 2008 年 11 月 4 日~11 月 9 日, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⑩ Mikiko Ito, Aya Sakurai, Akiko Ohi, Keiji Hayashi, Takashi Nishiyama, Natsumi Kangawa, Sakiko Sugino, Sawako Tatsumi, Hiroko Segawa, Yutaka Taketani, Ken-ichi Miyamoto. Mutation of Type IIc Na<sup>+</sup>-Dependent Phosphate Cotransporter (NaPi-IIc) and Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH) 41nd Annual Meeting of American Society of Nephrology 2008 年 11 月 4 日~11 月 9 日, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⑪ Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Tanimura A, Uebanso T, Isshiki M, Harada N, Yamamoto H, Nakaya Y, Takeda E. Postprandial Hyperphosphatemia is a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease by Involving Endothelial Dysfunction. 30th Annual Meeting of American Society for Bone and



Mineral Research, 2008年9月16日~19日,  
Montreal, Quebec, Canada

⑫ Shuto E, Taketani Y, Tanaka R,  
Tanimura A, Isshiki M, Harada N,  
Yamamoto H, Takeda  
E. Hyperphosphatemia Mediates Oxidative  
Stress in Bovine Aortic Endothelial Cells  
29th Annual Meeting of American Society  
for Bone and Mineral Research, 2007年9  
月16日~19日, Honolulu, Hawaii, USA

〔図書〕(計2件)

1) 宮本賢一、瀬川博子、伊藤美紀子、辰巳佐和子、  
竹谷豊 「リントランスポーターと疾患」 最新ト  
ランスポーター研究 2009 (編集: 杉山雄一、金井  
好克) 株式会社メディカルドゥ 2009年, 243-247  
ページ

2) 宮本賢一、竹谷豊、桑波田雅士、伊藤美紀  
子、瀬川博子、辰巳佐和子 「栄養素トラン  
スポーターの分子制御とホルモン代謝: リン  
酸トランスポーターをめぐる話題」 トラン  
スポーター科学最前線 (総編集: 辻彰) 京  
都廣川書店 2008年, 245-262 ページ

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

竹谷 豊 (TAKETANI YUTAKA)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・准教授  
研究者番号: 30263825

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

首藤 恵泉 (SHUTO EMI)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生  
田中 理恵子 (TANAKA RIEKO)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生  
渡里 恵梨子 (WATARI ERIKO)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生  
北村 知世 (KITAMURA TOMOYO)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生  
塩田 あすか (SHIOTA ASUKA)  
徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生

#### TAN VU VAN

徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生

上番増 喬 (UEBANSO TAKASHI)

徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生

阿望 幾久子 (AMO KIKUKO)

徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生

谷村 綾子 (TANIMURA AYAKO)

徳島大学大学院・栄養生命科学教育部・大  
学院生