

エピジェネティクス epigenetics

- 見かけ上は、突然変異の発生と同様の変化を伴う現象
- 実際には、突然変異(DNA遺伝暗号の変化)の発生を伴わない(見つからない)
- 突然変異より100倍以上高い頻度で発生する
- さまざまな環境要因による健康影響を引き起こす生体内反応の正体として注目を集めている
- 環境変異原による多段階発ガン現象などをうまく説明できるが、その詳細についてはまだよく分かっていない部分も多い

平成 19 年度第 4 回研究会資料

ゲノム情報の産業利用に向けた経済産業省の取組み ～遺伝子関連検査を中心に～

平成19年11月

経済産業省製造産業局
生物化学産業課事業環境整備室

本日の主題

遺伝子関連検査について

- 1 遺伝子関連検査をめぐる事情
- 2 経済産業省のスタンス
- 3 経済産業省及び産業界のこれまでの取組み
 - (1) 個人遺伝情報保護ガイドラインとその普及啓発
 - (2) 遺伝子関連検査の標準化
 - (3) 民間企業による自主基準の検討
 - (4) OECD関係
- 4 経済産業省及び産業界の今後の取組み

1 検査をめぐる事情

遺伝子関連検査の実施件数（平成16年）

	実施件数	割合
感染症診断（病原体）の遺伝子検査	2,641,380	96.3%
臓器移植に関する個人識別	48,075	1.8%
白血病等腫瘍関係の遺伝子検査	45,352	1.7%
親子鑑定	550	0.02%
薬剤応答性診断	3,995	0.15%
単一遺伝子疾患の診断	1,864	0.07%
生活習慣病等の疾患感受性診断	871	0.03%
家族性腫瘍の診断	799	0.03%
その他個人の診断	305	0.01%
遺伝子関連検査の合計	2,743,191	100%

出典：「（社）日本衛生検査所協会」の16年調査結果を用いて再集計。

3

個人遺伝情報を用いた事業活動

サービス等の種類	事業内容	主な事業者
遺伝子受託解析 ・塩基配列解析 ・一塩基多型解析 ・発現解析	匿名化された試体を用いて次の解析を実施。 ・ゲノムの塩基配列の解読。遺伝子のSNPを解析。 ・既知のSNPの有無、新規SNPの解析。 ・遺伝子の発現状況が転写されたRNAを用いて解析。既製DNAチップやカスタムチップを使用。	・臨床検査会社 ・研究機器製造会社 ・情報関連企業 ・バイオベンチャー
DNA(親子)鑑定	・裁判所、弁護士等の依頼により、DNA多型を解析し、親子関係等を鑑定。	・DNA鑑定会社 ・調査会社
体質遺伝子検査	・肥満遺伝子、アルコール関連遺伝子、毛髪関連遺伝子等を検査。検査だけでなく、食品の販売やエステ等のサービス提供も実施。	・検査会社 ・健康サービス会社
DNA保存	・不測時の個人同定のためにDNAを保存したり、個人の形見や恋人の記念としてDNAをペンダント等に保存。	・DNA保存会社 ・葬儀会社

4

個人遺伝情報の適正な利用がもたらす恩恵

個人遺伝情報は、テーラーメイド医療、ゲノム創薬の基礎となるもので、これらの活用により、効率的な医療や効果的なヘルスケアが可能となり、QOL（生活の質）の向上、健康増進、病気の予防、引いては医療費の削減にも寄与。

今後大きな発展が見込まれる産業分野
医療のみならず、産業界の参画が重要

5

個人遺伝情報を取扱っている企業の業態(平成18年度)

重複回答	個人遺伝情報の取扱い企業			
			うち事業を実施	
	企業数	割合	企業数	割合
ゲノム解析	16	36%	9	32%
体質遺伝子検査	12	27%	11	39%
DNA（親子）鑑定	6	14%	6	21%
DNA保管	6	14%	5	18%
試薬製造	5	11%	3	11%
健康食品販売	5	11%	3	11%
臨床検査	4	9%	3	11%
ダイアグノスティクス・健康コンサルティング	3	7%	3	11%
易罹患性検査	2	5%	2	7%
その他	11	25%	5	18%
合計	44	100%	28	100%

出典：(財) バイオインダストリー協会調査

6

個人情報保護法の目的

保護

- 利用目的の通知又は公表
- セキュリティの確保
- 第三者提供の制限
- 本人関与・苦情処理

★ 目的外利用を制限するとともに、十分なセキュリティの確保を義務付けることにより、消費者の不安を払拭する。

個人の権利利益を保護

利用

- 利用目的自体に制限なし
- 取得時は本人の同意不要

★ 利用目的を対外的に明らかにすることにより不適切な利用を排除する。

個人情報の有用性に配慮

保護と利用の適切なバランス

7

個人遺伝情報の保護に関する考え方

1 個人遺伝情報の有用性

個人遺伝情報は、一人一人の遺伝情報の違いと疾病・体質等の関係を明らかにできる可能性がある情報。今後、疾病の予防・治療や医療機器・医薬品の創出、個別化医療・予防への活用が期待される。

2 個人遺伝情報保護の重要性

- 本人のみならず、血縁者及び所属する集団の遺伝情報を含む。
- 個人遺伝情報は、修正、変更ができない。

→個人遺伝情報は、究極のプライバシー情報である。

提供者の権利保護と個人遺伝情報の有効活用のバランスの確保が必要

【研究】

- 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
- ・2001年3月施行(2004年12月全部改正、2005年6月一部改正)
- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行う研究機関・研究者が、個人遺伝情報保護と倫理性担保のために従うべき指針

【事業】

- 「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(2005年4月施行)
- ・受託解析、DNA鑑定、体質検査などを行う事業者が、個人遺伝情報保護と倫理性担保のために従うべき指針

遺伝子関連検査の産業利用に伴う諸課題への対応

○基本的な考え方

バイオテクノロジーの産業利用を推進するに当たって、発生することが懸念される多様な社会的、倫理的課題について、関係者で議論した上で、民間企業が遵守すべき規範を整備し、それらの普及啓発により、問題発生を未然に防止し、健全な産業発展に寄与。

○遺伝子関連検査を活用した健全な産業の育成

・個人遺伝情報の有用性と情報保護の重要性を勘案し、今後、産業利用の増加が見込まれるこの分野に適応する「個人遺伝情報保護ガイドライン」を策定。

→個人遺伝情報保護ガイドラインを普及啓発

・遺伝子関連検査分野における健全な産業育成のため、検査の精度管理、品質保証の観点から、検査手法の標準化が不可欠。

→遺伝子関連検査の標準化を推進

・遺伝子関連検査において、倫理的、社会的課題について、民間企業が遵守すべき基本事項を整理し、消費者への的確な情報提供、技術的側面から見た精度管理のあり方等について一定の基準が不可欠。

→民間企業が遵守すべき自主基準の検討

9

3 経済産業省及び産業界のこれまでの取組み

(1) 個人遺伝情報保護ガイドラインとその普及啓発

個人遺伝情報をめぐる各種指針の位置づけ

	事業者が対象		研究が対象
	産業利用	医療	
	遺伝情報		
	個人情報保護法		
法の規定義務	個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン (経済産業分野ガイドライン) 経済産業省	医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン 厚生労働省	(ゲノム指針)
努力義務(上乗せ規定)	経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン (経済産業省個人遺伝情報保護ガイドライン)		ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 文部科学省・厚生労働省・経済産業省

10

個人遺伝情報保護ガイドラインの特徴

- ①個人情報保護法に基づくガイドライン
- ②個人遺伝情報を扱う事業者が対象
- ③遺伝情報の産業利用可能範囲の線引きと条件の明確化
- ④法的義務と努力義務

個人遺伝情報取扱事業者の責務

- ①利用目的の厳密な特定
- ②機微情報の取得禁止
- ③インフォームド・コンセント
- ④匿名化を含む安全管理措置
- ⑤個人遺伝情報取扱審査委員会の設置
- ⑥第三者提供の原則禁止
- ⑦遺伝カウンセリング体制の構築

11

個人遺伝情報保護ガイドラインの普及啓発

JBA個人遺伝情報取扱審査委員会の設置

(財)バイオインダストリー協会が、個人遺伝情報取扱審査委員会を設置(平成17年6月)。

人文科学、自然科学、一般の立場から委員を選出し、委員会設置が困難な事業者等のために審査委員会を運営。委員会では、事業者が申請する事業を、科学的、倫理的、法的、社会的、技術的観点から審査。

委員名簿(平成19年4月現在)

◎位田 隆一	京都大学公共政策大学院教授 (◎:委員長)
○高芝 利仁	弁護士(○:副委員長)
奥本 武城	株産原製作所ライフサイエンス事業部担当部長
勝又 義直	警察庁科学警察研究所長
佐々 義子	NPOくらしとバイオプラザ21次長
高田 史男	北里大学大学院 医療系研究科准教授
田代 英俊	(財)日本科学技術振興財団企画広報部次長
都河 龍一郎	(財)バイオインダストリー協会顧問
武藤 香織	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター准教授
吉田 輝彦	国立がんセンター腫瘍ゲノム解析・情報研究部長

12

個人遺伝情報取扱審査委員会の活動

- 個人遺伝情報取扱審査委員会は、平成17年に審査に当たっての「基本的な考え方」、「体質検査事業に関する審査の考え方」を取りまとめ、平成18年6月、平成19年2月に適正な事業内容として2社を認定。
- 本委員会は、事業者の申請事業が適正な内容であるか否かを審査するとともに、適正な事業内容と認識されるための条件や安全管理上の技術水準等についても、可能な限り対外的に明らかにすることにより、それらの条件の水準形成にも一定の役割を果たし、本事業内容の健全な発展に寄与することも期待。

NPO個人遺伝情報取扱協議会

- 個人遺伝情報の厳格な保護の下で適切に事業を実施するためには、企業自らの取組みも重要であるとの認識が広まった結果、個人遺伝情報を取扱う初の事業者団体「個人遺伝情報取扱協議会」が平成18年4月4日設立。平成19年2月にNPO法人化。

活動内容

個人遺伝情報を利用する事業の健全な発展を目指し、個人情報及び個人遺伝情報の厳格な保護、関係省庁及び関連学会ガイドラインの徹底、各種学会、有識者等との交流・情報交換等の活動を推進。

- ・ 個人遺伝情報取扱事業者に関する情報収集
- ・ 法学・倫理学・医学等の専門家と事業者との交流促進
- ・ 各種ガイドラインや技術に関する研修会の開催
- ・ 検査技術等に関する業界指針の検討

NPO個人遺伝情報取扱協議会 参加企業

[DNA (親子) 鑑定]

- ・日本ジェノミクス ・ローカス
- ・テイタン(個人会員)
- ・日本総合鑑定センター(個人会員)

[DNA 保管]

- ・日本歯科DNA研究会

[試薬]

- ・ロシュダイアグノステックス
- ・ベックマンコールター ・日本製粉

[機器]

- ・凸版印刷 ・日本ガイシ ・PSS
- ・オリンパス ・富士フイルム
- ・日立製作所(個人会員)

[ソフトウェア]

- ・NTTデータ
- ・日立ソフトウェアエンジニアリング

[体質遺伝子検査]

- ・ジェネシスヘルスケア
- ・イービーエス ・デーエヌイーバンク

[易罹患性検査]

- ・サインポスト
- ・G&Gサイエンス

[ゲノム解析]

- ・ヒュービットジェノミクス
- ・東洋紡ジーンアナリシス
- ・J-Bio21 ・セラノスティック研究所

[臨床検査]

- ・エスアールエル(DNA(親子)鑑定)
- ・ビーエムエル
- ・ファルコバイオシステムズ

28社(個人会員含む)【平成19年9月現在】

個人遺伝情報保護ガイドラインの普及啓発



NPO個人遺伝情報取扱協議会 評価委員会

- 松田 一郎 北海道医療大学学長(○印は委員長)
- 甲斐 克則 早稲田大学大学院法務研究科教授
- 玉木 敬二 京都大学大学院医学研究科 法医学教授
- 三木 哲郎 愛媛大学医学部老年医学講座教授
- 武藤 香織 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター准教授
- 山田 良広 神奈川歯科大学社会医歯学系社会歯科学講座教授(法医学分野)
- 横野 恵 早稲田大学社会科学部専任講師

(2) 遺伝子関連検査の標準化



JCCLS 遺伝子関連検査標準化専門委員会

遺伝子関連検査の精度管理に関する国内外の情勢を踏まえて、遺伝子関連検査の全体像を広くカバーし、検査の標準化に向けて幅広い視野から我が国が対処すべき方策等を検討。

①国内状況の把握

- ・遺伝子関連検査の実施状況の把握（医療、民間企業）
- ・国内における遺伝子関連検査に関する規格、ガイドライン、マニュアル等の策定状況や検討状況の把握（策定主体、規格等の種類、対象範囲、対象者、主な内容等）

②海外状況の把握

- ・OECD、ISO、WHO、JCTLM、米国CDC、欧州ヨーロッパ等、海外の遺伝子関連検査をめぐる各種規格等の情報収集と実態把握

③全体像の把握と課題の抽出

- ・①と②の成果をマッピングし、我が国の（潜在的）技術能力、社会環境等を考慮して、今後取り組むべき事項・課題・分野等の課題抽出を行い、検討のロードマップを策定。

17



JCCLS 遺伝子関連検査標準化専門委員会

委員長 渡辺清明 国際医療福祉大学教授
副委員長 堤 正好 みらかホールディングス(株)CSR推進グループ長
副委員長 東海大学医学部臨床検査学教授
宮地勇人 神戸常盤短大大学長
上田國寛 国際臨床病理センター所長
河合 忠 東京大学医学教育国際協力研究センター教授
北村 聖 京都大学医学部教授
小杉眞司 ロシュ・ダイアグノスティックス(株)MD事業部長
田澤義明 (株)ディーエヌエバンク社長
竹内康二 (独)産業技術総合研究所計測標準部門副部門長
千葉光一 三重大学医学部臨床検査医学講座教授
登 千葉大学大学院医学研究科教授
野村文夫 信州大学医学部教授
福岡義光 京都大学医学部教授
松渡忠男 (財)バイオインダストリー協会技術企画部長
堀 友繁 (株)三菱化学BCL遺伝子検査部長
山森俊治 東京大学検査部臨床検査技師長
横田浩充 厚生労働省参与・前国立感染症研究所長
吉倉 廣

オブザーバー

経済産業省生物化学産業課
経済産業省知的基盤課
厚生労働省医政局経済課

事務局

JCCLS

(NPO日本臨床検査標準協議会)

18



(3) 民間企業による自主基準の検討



NPO個人遺伝情報取扱協議会自主基準(案) 策定の背景

- 個人遺伝情報を取扱う民間サービスについて、サービスそのものの妥当性や消費者への情報提供のあり方に、一部の医療関係者、学会等から厳しい見解。
- 特に、体質遺伝子検査については、消費者への情報提供や科学的根拠(エビデンス)の取扱いについて十分な検討が必要との意見あり。



- 「個人遺伝情報保護ガイドライン」に加え、倫理的・社会的観点について、個人遺伝情報取扱協議会として、自ら遵守すべき基本事項を整理し、消費者に対するサービスについての情報提供のあり方、技術的な側面から見た精度管理のあり方等についての考え方をまとめた「個人遺伝情報取扱事業者自主基準(案)」を策定。



- 協議会自主基準(案)の的確な実行により、民間企業自らが行う事業の社会的意義が明らかになり、自主的な事業に対する国民の信頼感を醸成

20

個人遺伝情報を取扱う企業が遵守すべき自主基準（案）の構成

第2 基本的な考え方

第3 遵守事項

- 1 倫理的・法的・社会的課題への対応
- 2 精度管理等の技術的課題への対応

第4 事業分野の特性に応じた遵守事項

- | | |
|---|---|
| 1 親子(DNA)鑑定分野
(DNA鑑定事業)
(1)基本的な考え方
(2)受託の要件
(3)品質保証の仕組み | 2 体質遺伝子検査分野
(検査事業/取次事業)
(1)基本的な考え方
(2)受託の要件
(3)品質保証の仕組み |
|---|---|

- | | |
|---|--|
| 3 受託解析分野(受託解析事業)
(1)基本的な考え方 (2)品質保証の仕組み | |
|---|--|

第3 遵守事項

1 倫理的・法的・社会的課題への対応

- (1) 消費者への情報提供（ラベリング）
 不当表示に関する規定等、商品の表示に関する法令の遵守、情報の提供
 - 1) 提供するサービス、商品の質に関する情報
 - 2) 得られた結果の解釈に関する情報（医療行為ではない点に注意が必要）
 - 3) サービスや商品及び得られた結果等に関する問合せ、相談窓口等の設置
- (2) 検査・商品等の広告
 検査・商品等に関する広告は、内容により消費者に誤解を招き、誤用される危険性もあることから、医師法、薬事法、健康増進法等関連法令等を遵守。
- (3) インフォームドコンセント（説明と同意）
 サービス内容について、消費者が十分に納得し適正な判断を行うために必要な

情報を文書で提供し、消費者の同意を得る。また、DNA鑑定・親子鑑定等の場合は、対面で同意を得ること。

- (4) 個人遺伝情報利用目的の厳密な特定
- (5) 機微情報の取得の原則禁止
- (6) 匿名化を含む安全管理措置
- (7) カウンセリングの実施

消費者から、サービス、検査結果の解釈、商品に係る専門的知識、遺伝情報の取扱い等に関して説明を求められた場合には、自社又は医師・栄養士・弁護士等

各分野の専門家の協力により、サービスの提供の前後及び消費者との対応プロセスの間等の如何を問わず、総合的に対応できる体制を整備。

第3 遵守事項

2 精度管理等の技術的課題への対応

- (1) 検査実施施設においては、各検査工程の標準化のための標準作業手順書（マニュアル）の整備、機器の保守点検マニュアル等を整備。
- (2) 検査の実施、内部精度管理の状況、機器の保守点検の実施、教育・技術試験の実施等に関する記録を作成。
- (3) 消費者からのクレームに関する記録（内容、対応、改善方策等）を作成。
- (4) 個人遺伝情報を取扱う事業において、安全性及び健康上の問題が生じた場合には、当該業務を即時停止するとともに、関係省庁に報告。

第4 事業分野の特性に応じた遵守事項

2 体質遺伝子検査分野（検査事業/取次事業）

(1) 基本的な考え方

- ① 遺伝子検査に関する情報は、消費者が検査結果を誤用するような有害な情報を提供する危険性もあることから、消費者への適切な情報提供は極めて重要。
- ② 検査の科学的根拠（エビデンス）の明確化は、今後の研究成果を待たなければ

ならない側面もあることから、それを前提に、消費者に対して検査とサービス提供の意義を明確にした上で、情報発信することが必要。

- ③ 科学的根拠（エビデンス）の提供には、体質と遺伝子型の関係を示した検査に関わる科学的根拠（エビデンス）の提供と、検査を受けた消費者に二次的サービスとして提供する商品等に関する科学的根拠（エビデンス）の提供がある。

第4 事業分野の特性に応じた遵守事項

2 体質遺伝子検査分野（検査事業/取次事業）

(1) 基本的な考え方

○ 二次的サービスとして提供する商品等に関するエビデンス

検査を受けた消費者に二次的サービスとして各種商品等を提供する際には、検査の結果だけでなく、血液検査等各種の調査や生活習慣等の聞き取り調査の結果を踏まえ、それらを医師や栄養士等の資格を持つ専門家が総合的に判断して、消費者にサービス提供を行うことが必要。

(2) 品質保証の仕組み【科学的根拠（エビデンス）の明確化】

品質保証のための仕組みとして科学的根拠（エビデンス）を明確化する際に必要

な要件を、JBA個人遺伝情報取扱審査委員会における「体質検査の意義を示す客

観的データ選定及び内容」を参考に、①客観的データの望ましい選択方法と②客観

的データに含まれることが望ましい内容として整理。

今後、事業者において、これらを踏まえ科学的根拠（エビデンス）の明確化に努めるとともに、個人遺伝情報取扱協議会でもそれを支援。

第4 事業分野の特性に応じた遵守事項

3 受託解析分野（受託解析事業）

（1）基本的な考え方

- 1) 受託解析分野では、原則、個人遺伝情報を取扱うことはないが、例外的に匿名化されていない場合も予想されるため、事業所はそれに対応可能な自主運用システムを持ち、個人遺伝情報保護ガイドラインに従って匿名化を行う。
- 2) 例外的に匿名化されていない試料を取り扱う場合には、事業所内に匿名化管理者を設置し、試料入手後速やかに匿名化。
- 3) 標準化、精度管理の自主基準を設けて解析の過誤を防止。
- 4) 本項の品質保証の仕組みは、親子（DNA）鑑定分野及び体質遺伝子検査分野における検査／解析においても適用可能。

（4）OECD関係

個人遺伝情報研究用データベースのマネジメントとガバナンスに関するガイドライン

- 2004年2月、東京において、遺伝子データに関する運用状況に係る理解の共有、遺伝子データの運用に関する課題の明確化等を目的に、13か国・3国際機関から約60名の専門家等が参加し、「個人遺伝情報研究用データベースに関するOECDワークショップ」（東京ワークショップ）が開催され、この場でデータベースガイドラインの作成が提案された。
- その後、東京ワークショップの議論も踏まえ、「個人遺伝情報研究用データベースのマネジメントとガバナンスに関するベスト・プラクティス・ガイドライン」を作成するための検討が開始された。各国の専門家による議論を踏まえ、ガイドラインの素案が提出され、2007年10月に行われた専門家会合ではガイドラインの範囲（Scope）の検討のみであったが、今後、専門家による更なる検討を行い、2008年中に「勧告」として理事会の承認を得ることを目指している。
- 我が国からは、専門家として、京都大学公共政策大学院 位田隆一教授に参加いただいている。

健全な産業発展のために

事業者と消費者とのインターフェース
(消費者への的確な情報提供)

個人遺伝情報

信頼されるデータ提供

物差しを作る、目盛りをきざむ = 自主基準の設定、標準化の推進

- NPO個人遺伝情報取扱協議会を中心に、遺伝情報というセンシティブな情報を、消費者の信頼を得て産業利用するノウハウ、基準を熟知したプロ集団になることが必要(協議会自主基準(案)の普及と更なる改良)。
- 協議会自主基準(案)を的確に実施し、消費者からの信頼の下、円滑に事業展開することが、健全な産業発展に不可欠。

遺伝子関連検査の産業利用の推進(平成19年度の取組)

○遺伝子関連検査の標準化の推進(JCGCS遺伝子関連検査標準化専門委員会)

- ① OECD分子遺伝学的検査の品質保証に関するガイドラインを踏まえ、我が国の遺伝子関連検査の現状と今後の方向を見極めつつ、ISOへの提案も視野に入れて日本版ガイドラインの策定に向け検討。
- ② 遺伝子関連検査については、試料の採取、輸送、処理等のプレアナリシスについては、検査間で共通で、測定自体の質及び測定結果を大きく左右することから、プレアナリシス分野に焦点を当てて検査の標準化を検討。

○民間企業が遵守すべき自主基準の検討(NPO個人遺伝情報取扱協議会)

- ① 科学的エビデンスの構築に関連して、遺伝子検査やサービスの根拠となる論文を選定するとともに、科学的エビデンスの構築体制について検討。
- ② DNA親子鑑定、体質遺伝性検査分野において、消費者への情報提供のひな形を作成。
- ③ 自主基準案について、学会等の各種団体や外部有識者から意見を徴し、内容の充実を図るとともに、これを基に認証制度の運用体制や枠組みについて検討。

○個人遺伝情報保護ガイドラインの普及啓発

- ① JBA個人遺伝情報取扱審査委員会で引き続き、事業者の審査を実施。
- ② JBAによる普及啓発活動、個人遺伝情報取扱協議会による事業者研修会の開催、事業者向け、消費者向けリーフレットを活用した普及。

ご静聴ありがとうございました。

平成 19 年度第 5 回研究会・

国際ワークショップ資料

Greetings from Manchester



MANCHESTER
1824

www.manchester.ac.uk

CIGMR



MANCHESTER
1824

www.manchester.ac.uk

CIGMR

www.medicine.manchester.ac.uk/cigmr



3

MANCHESTER
1824

www.manchester.ac.uk

CIGMR

www.medicine.manchester.ac.uk/cigmr



www.dna-network.ac.uk



4