

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第 1 部門第 1 区分  
 【発行日】平成29年6月15日 (2017.6.15)

【公表番号】特表2016-526879(P2016-526879A)  
 【公表日】平成28年9月8日 (2016.9.8)  
 【年通号数】公開・登録公報2016-054  
 【出願番号】特願2016-515122(P2016-515122)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 6 F 19/22 (2011.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 Z

G 0 6 F 19/22

【手続補正書】  
 【提出日】平成29年5月2日 (2017.5.2)  
 【手続補正 1】  
 【補正対象書類名】特許請求の範囲  
 【補正対象項目名】全文  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【特許請求の範囲】  
 【請求項 1】

候補セグメントを、胎児中の染色体の異数性、微小重複または微小欠失の存在または非存在の指標とする方法であって、

( a ) 参照ゲノムの部分に対してマッピングした核酸配列の読取りのカウントを正規化し、それにより、正規化されたカウントを提供するステップであって、これらの配列の読取りが、胎児を出産する妊娠中の雌に由来する試験試料から得られた循環無細胞核酸の読取りであるステップと、

( b ) 該部分の該正規化されたカウントまたは該部分のサブセット中の該正規化されたカウントをセグメント化し、それにより、1つまたは複数の個別のセグメントを提供するステップと、

( c ) 該1つまたは複数の個別のセグメントから該候補セグメントを同定するステップであって、該候補セグメントが、曲線下面積の分析により同定されるステップと、

( d ) 該候補セグメントにより、染色体の異数性、微小重複または微小欠失の存在または非存在を検出するステップとを含む方法。

【請求項 2】

( a ) における前記正規化が、グアニンおよびシトシン ( G C ) の偏りの L O E S S 正規化 ( G C - L O E S S 正規化 ) を含むか、主成分正規化を含むか、またはグアニンおよびシトシン ( G C ) の偏りの L O E S S 正規化 ( G C - L O E S S 正規化 ) 、およびそれに続く、主成分正規化を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記参照ゲノムの1つまたは複数の部分を検討事項からフィルタリングし、該1つまたは複数の部分におけるカウントを減算することを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

( b ) における前記セグメント化が、サーキュラーバイナリセグメンテーションを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記候補セグメントが、同じ染色体上のすべてのセグメントの中で最も大きい曲線下面積を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

対数オッズ比 (LOR) を決定することを含み、LOR が、(i) (1) 遺伝子の変動を有する条件付き確率と (2) 該遺伝子の変動を有する事前確率との第 1 の乗算の積と、(i i) (1) 該遺伝子の変動を有さない条件付き確率と (2) 該遺伝子の変動を有さない事前確率との第 2 の乗算の積との商の対数である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記候補セグメントの定量を行うことを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記定量が、前記候補セグメントについてのカウント表示、前記候補セグメントが位置する染色体の該染色体表示、または前記候補セグメントについてのカウント表示および前記候補セグメントが位置する染色体の該染色体表示である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記定量が、前記カウント表示、前記染色体表示、または前記カウント表示および前記染色体表示の z スコアによる定量であり、

該 z スコアは、任意選択で、前記候補セグメントについて、(i) 試験試料カウント表示から、(i i) 正倍数体カウント表示の中央値を減算して得た差を、(i i i) 該正倍数体カウント表示の MAD で除算して得た減算の結果であり、ここで、該 (i) 試験試料カウント表示が、該試験試料について、全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比であり、該 (i i) 正倍数体カウント表示の中央値が、正倍数体試料について、全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比の中央値であり、

該 z スコアは、任意選択で、前記染色体について、(i) 試験試料カウント表示から、(i i) 正倍数体カウント表示の中央値を減算して得た差を、(i i i) 該正倍数体カウント表示の MAD で除算して得た減算の結果であり、ここで、該 (i) 試験試料カウント表示が、該試験試料について、前記候補セグメントが位置する該染色体中の全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比であり、該 (i i) 正倍数体カウント表示の該中央値が、正倍数体試料について、該候補セグメントが位置する該染色体中の全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比の中央値である

請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、前記試験試料について決定された胎児フラクション、該試験試料について決定された前記セグメントについての前記カウント表示の z スコア、および該セグメントについての該カウント表示についての z スコアの該胎児フラクションに関する分布に従って決定され、

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、任意選択で、等式 23 :

【化 38】

$$Z \sim \text{正規} \left( \frac{\mu_X f}{\sigma_X^2}, 1 \right) \quad (23)$$

[ 式中、f は胎児フラクションであり、X は、該遺伝子の変動をカバーする前記セグメントについての部分のカウントの合計  $X \sim f(\mu_X, \sigma_X^2)$  であり、ここで、 $\mu_X$  および  $\sigma_X^2$  はそれぞれ、X の平均値および標準偏差であり、 $f(\cdot)$  は分布関数である。] に示す関係により決定され、

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、任意選択で、前記セグメントについての前記カウント表示の、前記試験試料に関する前記 z スコアと、該セグメントについての

該カウント表示の z スコアの、前記胎児フラクションに関する分布との交差部分である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記遺伝子の変動を有さない前記条件付き確率が、前記試験試料について決定された前記セグメントについてのカウント表示の z スコアと、正倍数体中の該セグメントについての該カウント表示の z スコアの分布との交差部分である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

前記遺伝子の変動を有する前記事前確率および該遺伝子の変動を有さない該事前確率が、前記試験被験体を含まない複数の試料から決定される、請求項 6、10 または 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記試験試料について、(i) 前記染色体表示の前記 z スコアによる定量結果が、値 3.95 超またはそれに等しく、(ii) 前記 LOR が、ゼロ超である場合に、染色体異数性が存在することを検出すること、および

前記試験試料について、(i) 前記染色体表示の前記 z スコアによる定量結果が、値 3.95 未満であり、かつ/または (ii) 前記 LOR が、ゼロ未満である場合に、染色体異数性が存在しないことを検出すること

を含む、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記染色体異数性が、トリソミーまたはモノソミーである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記試験試料について、(i) 前記候補セグメントについての前記カウント表示の前記 z スコアによる定量結果が、値 3.95 超またはそれに等しく、(ii) 前記 LOR が、ゼロ超である場合に、微小欠失または微小重複が存在することを検出すること、および

前記試験試料について、(i) 前記候補セグメントについての前記カウント表示の前記 z スコアによる定量結果が、値 3.95 未満であり、かつ/または (ii) 前記 LOR が、ゼロ未満である場合に、微小欠失または微小重複が存在しないことを検出すること

を含む、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記核酸配列の読取りがマッピングされた前記参照ゲノムの部分が、ほぼ同じ長さのゲノム配列である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

また、本明細書では、1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、このメモリが、1つまたは複数のプロセッサによる実行可能命令を含み、参照ゲノムの部分に対してマッピングした核酸配列の読取りのカウントを含み、これらの配列の読取りが、妊娠中の雌から得られた循環無細胞核酸の読取りであり、これらの1つまたは複数のプロセッサによる実行可能命令が、(a) 参照ゲノムの部分に対してマッピングした核酸配列の読取りのカウントを得(これらの配列の読取りは、妊娠中の雌から得られた循環無細胞核酸の読取りである)、(b) それぞれの部分に対してマッピングしたカウントを正規化し、それにより、ゲノム区分のレベルの計算を行い、(c) 計算したゲノム区分のレベルに従って、ゲノムのセグメントについてのプロファイルを生成し、(d) このプロファイルをセグメント化し、それにより、2つまたはそれ超の分解レンダリングを得、(e) これらの2つまたはそれ超の分解レンダリングに従って、胎児中の染色体の異数性、

微小重複または微小欠失の存在または非存在を決定して、より少ない擬陰性およびより少ない擬陽性の確定をもたらすように構成される、システムを提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

胎児中の染色体の異数性、微小重複または微小欠失の存在または非存在を決定するための方法であって、

(a) 参照ゲノムの部分に対してマッピングした核酸配列の読取りのカウントを正規化し、それにより、正規化されたカウントを提供するステップであって、これらの配列の読取りが、胎児を出産する妊娠中の雌に由来する試験試料から得られた循環無細胞核酸の読取りであるステップと、

(b) 該部分の該正規化されたカウントまたは該部分のサブセット中の該正規化されたカウントをセグメント化し、それにより、1つまたは複数の個別のセグメントを提供するステップと、

(c) 該1つまたは複数の個別のセグメントから候補セグメントを同定するステップと、

(d) 該候補セグメントにより、染色体の異数性、微小重複または微小欠失の存在または非存在を決定するステップと

を含む方法。

(項目2)

前記セグメント化が閾化を含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記セグメント化がレベル化を含む、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

前記レベル化が、胎児フラクション、カバレッジ、最小セグメント長さ、またはそれらの組合せに従って行われる、項目3に記載の方法。

(項目5)

閾化およびレベル化が行われ、該閾化が、該レベル化の前に行われる、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

(b)における前記セグメント化が、前記部分の前記正規化されたカウントにおいて行われる、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

(b)における前記セグメント化が、前記部分のサブセット中の前記正規化されたカウントにおいて行われる、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記部分の前記サブセットが、染色体の全部分または染色体の全部分のサブセットである、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記正規化されたカウントが、レベルを有するプロファイル中にあり、該プロファイルが、(b)においてセグメント化される、項目1から8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記セグメント化が、前記個別のセグメントを含む分解レンダリングを生成する、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

(a)における前記正規化が、グアニンおよびシトシン(GC)の偏りのLOESS正規化(GC-LOESS正規化)を含む、項目1から10のいずれか一項に記載の方法

。

(項目12)

(a)における前記正規化が、主成分正規化を含む、項目1から11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

( a )における前記正規化が、GC - LOESS 正規化、およびそれに続く、主成分正規化を含む、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 14 )

( a )における前記正規化が、

( 1 ) ( i ) 前記部分のそれぞれに対してマッピングした前記配列の読取りの前記カウントと、( i i ) 該部分のそれぞれについての GC 含有量との間で適合させた関係式に基づいて、前記試験試料についてのグアニンおよびシトシン ( GC ) の偏り係数を決定するステップであって、該 GC の偏り係数が、線形適合関係式の場合の勾配、または非線形適合関係式の場合の曲率の推定値であるステップと、

( 2 ) マイクロプロセッサを使用して、( a ) の該カウント、( b ) の該 GC の偏り係数、および該部分のそれぞれについて、( i ) 複数の試料のそれぞれについての該 GC の偏り係数と、( i i ) 該複数の試料についての、該部分のそれぞれに対してマッピングした該配列の読取りの該カウントとの間で適合させた関係式に基づいて、該部分のそれぞれについてのゲノム区分のレベルを計算し、それにより、計算されたゲノム区分のレベルを提供するステップと

を含む、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 15 )

( b )における前記セグメント化が、2 つまたはそれ超の異なるセグメント化処理の適用を含む、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 16 )

前記 2 つまたはそれ超の異なるセグメント化処理のそれぞれが、ハールウェーブレットセグメンテーション、サーキュラーバイナリセグメンテーション、最大エントロピーセグメンテーション、エッジ検出カーネルを用いるコンボリューション、ジェンセンシャノンダイバージェンス、バイナリ再帰的セグメンテーション、およびフーリエ変換から独立に選択される、項目 15 に記載の方法。

( 項目 17 )

前記 2 つまたはそれ超の異なるセグメント化処理のうちの 1 つが、サーキュラーバイナリセグメンテーションである、項目 15 または 16 に記載の方法。

( 項目 18 )

前記 2 つまたはそれ超の異なるセグメント化処理のうちの 1 つが、ハールウェーブレットセグメンテーションである、項目 15 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 19 )

( b )における前記セグメント化が、ハールウェーブレットセグメント化処理およびサーキュラーバイナリセグメント化処理を含む、項目 15 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 20 )

前記 2 つまたはそれ超のセグメント化処理が、平行して行われる、項目 15 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 21 )

前記セグメント化が、分解レンダリング中の隣接する断片化されたレベルを統合することを含む仕上げ処理を含む、項目 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 22 )

前記候補セグメントの 1 つまたは複数のエッジを決定することを含む、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 23 )

前記候補セグメントがカバーする部分の数を決定することを含む、項目 1 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 24 )

前記候補セグメントのレベルを決定することを含む、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記候補セグメントが、曲線下面積 (AUC) の分析により同定される、項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 AUC 分析が、前記候補セグメントがカバーする部分の数、および / または該候補セグメントについての前記レベルに関する、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記候補セグメントを検証し、それにより、検証された候補セグメントを提供することを含む、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記検証することが、スライディングエッジ処理を行うことを含む、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記検証することが、リーブワンアウト処理を行うことを含む、項目 2 7 または 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記検証することが、前記スライディングエッジ処理および前記リーブワンアウト処理を行うことを含む、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記検証することが、前記候補セグメントについての有意性のレベルを生成することを含む、項目 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記検証することが、複合候補セグメントについての有意性のレベルを生成することを含む、項目 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

第 1 のセグメンテーションから第 1 の候補セグメントを同定し、該第 1 のセグメンテーションとは異なる第 2 のセグメンテーションから第 2 の候補セグメントを同定することを含む、項目 2 7 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記第 1 の候補セグメントと前記第 2 の候補セグメントとが実質的に同じであるまたは実質的に異なるかどうかを決定することを含む、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記第 1 の候補セグメントと前記第 2 の候補セグメントとが実質的に異なる場合に、微小欠失または微小重複が存在しないと決定することを含む、項目 3 3 または 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記候補セグメントまたは前記検証された候補セグメントの定量を行うことを含む、請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記定量が、前記候補セグメントまたは前記検証された候補セグメントについてのカウント表示である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記定量が、前記候補セグメントまたは前記検証された候補セグメントについての前記カウント表示の z スコアによる定量である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記 z スコアが、前記候補セグメントまたは前記検証された候補セグメントについて、  
( i ) 試験試料カウント表示から、( i i ) 正倍数体カウント表示の中央値を減算して得た差を、( i i i ) 該正倍数体カウント表示の MAD で除算して得た減算の結果であり、ここで、該 ( i ) 試験試料カウント表示が、該試験試料について、全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比であり、該 ( i i ) 正倍数体カウント表示の中央値が、正

倍数体試料について、全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比の中央値である、項目 3 8 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記候補セグメントまたは前記検証された候補セグメントが位置する染色体の該染色体表示の定量を行うことを含む、項目 3 6 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記染色体表示の前記定量が、 $z$  スコアによる定量である、項目 4 0 に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記  $z$  スコアが、前記染色体について、(  $i$  ) 試験試料カウント表示から、(  $i i$  ) 正倍数体カウント表示の中央値を減算して得た差を、(  $i i i$  ) 該正倍数体カウント表示の  $M A D$  で除算して得た減算の結果であり、ここで、該 (  $i$  ) 試験試料カウント表示が、該試験試料について、前記候補セグメントが位置する該染色体中の全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比であり、該正倍数体カウント表示の該 (  $i i$  ) 中央値が、正倍数体試料について、該候補セグメントが位置する該染色体中の全カウントを、全常染色体カウントで除算して得た比の中央値である、項目 4 1 に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記候補セグメントまたは前記検証された候補セグメントの前記定量が、前記染色体表示の前記定量と比較される、項目 3 6 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 4 )

第 1 の候補セグメントまたは第 1 の前記検証された候補セグメントの  $z$  スコアによる定量が行われ、第 2 の候補セグメントまたは第 2 の前記検証された候補セグメントの  $z$  スコアによる定量が行われ、該第 1 の候補セグメントおよび該第 2 の候補セグメントが、2 つの異なるタイプのセグメンテーションから同定される、項目 4 3 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

(  $i$  ) 1 未満の係数で乗算した、前記第 1 の候補セグメントまたは前記検証された第 1 の候補セグメントの前記  $z$  スコアによる定量、および (  $i i$  ) 該係数で乗算した、前記第 2 の候補セグメントまたは前記検証された第 2 の候補セグメントの該  $z$  スコアによる定量の最小値を決定することを含む、項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記染色体表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、前記最小値未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決定することを含む、項目 4 5 に記載の方法。

( 項目 4 7 )

前記染色体表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決定することを含む、項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記試験試料について、(  $i$  ) 前記染色体表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 超またはそれに等しく、(  $i i$  ) 該染色体表示の該  $z$  スコアによる定量結果が、前記最小値超またはそれに等しい場合に、染色体異数性が存在すると決定することを含む、項目 4 7 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記試験試料について、(  $i$  ) 前記染色体表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満であり、かつ / または (  $i i$  ) 該染色体表示の該  $z$  スコアによる定量結果が、前記最小値未満である場合に、染色体異数性が存在しないと決定することを含む、項目 4 7 に記載の方法。

( 項目 5 0 )

前記染色体異数性が、トリソミーまたはモノソミーである、項目 4 8 または 4 9 に記載の方法。

( 項目 5 1 )

前記第 1 の候補セグメントまたは前記検証された第 1 の候補セグメントの前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決

定し、前記第 2 の候補セグメントまたは前記検証された第 2 の候補セグメントの前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決定することを含む、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記第 1 の候補セグメントおよび前記第 2 の候補セグメント、または検証されたそれらのセグメントが、実質的に同じであるかどうかを決定することを含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記試験試料について、( i ) 前記第 1 の候補セグメントまたは前記検証された第 1 の候補セグメントの前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 超またはそれに等しく、前記第 2 の候補セグメントまたは前記検証された第 2 の候補セグメントの前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 超またはそれに等しく、( i i ) 該第 1 の候補セグメントおよび該第 2 の候補セグメント、または検証されたそれらのセグメントが、実質的に同じである場合に、微小欠失または微小挿入が存在すると決定することを含む、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記試験試料について、( i ) 前記第 1 の候補セグメントもしくは前記検証された第 1 の候補セグメントの前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満であり、かつ / または前記第 2 の候補セグメントもしくは前記検証された第 2 の候補セグメントの前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満であり、かつ / または ( i i ) 該第 1 の候補セグメントおよび該第 2 の候補セグメント、もしくは検証されたそれらのセグメントが、実質的に同じではない場合に、微小欠失または微小挿入が存在しないと決定することを含む、請求項 5 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記候補セグメントまたは検証された候補セグメントについての前記カウント表示の z スコアによる定量結果を決定し、それが、値 3 . 9 5 未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決定することを含む、項目 3 6 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記染色体表示の z スコアによる定量結果を決定し、それが、値 3 . 9 5 未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決定することを含む、項目 3 6 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

対数オッズ比 ( L O R ) を計算することを含み、L O R が、( i ) ( 1 ) 遺伝子の変動を有する条件付き確率と ( 2 ) 該遺伝子の変動を有する事前確率との第 1 の乗算の積と、( i i ) ( 1 ) 該遺伝子の変動を有さない条件付き確率と ( 2 ) 該遺伝子の変動を有さない事前確率との第 2 の乗算の積との商の対数である、項目 5 5 および / または 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、前記試験試料について決定された胎児フラクション、該試験試料について決定された前記セグメントについての前記カウント表示の z スコア、および該セグメントについての該カウント表示についての z スコアの、該胎児フラクションに関する分布に従って決定される、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、等式 2 3 :

【化 3 8】

$$Z \sim \text{正規} \left( \frac{\mu_X f}{\sigma_X^2}, 1 \right) \quad (23)$$



[ 式中、 $f$  は胎児フラクションであり、 $X$  は、該遺伝子の変動をカバーする前記セグメントについての部分のカウントの合計  $X \sim f(\mu X, X)$  であり、ここで、 $\mu X$  および  $X$  はそれぞれ、 $X$  の平均値および標準偏差であり、 $f(\cdot)$  は分布関数である。 ]  
 に示す関係により決定される、項目 5 8 に記載の方法。

( 項目 6 0 )

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、前記セグメントについての前記カウント表示の、前記試験試料に関する前記  $z$  スコアと、該セグメントについての該カウント表示の  $z$  スコアの、前記胎児フラクションに関する分布との交差部分である、項目 5 8 または 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記遺伝子の変動を有さない前記条件付き確率が、前記試験試料について決定された前記セグメントについての前記カウント表示の前記  $z$  スコアと、正倍数体中の該セグメントについての該カウント表示の  $z$  スコアの分布との交差部分である、項目 5 7 に記載の方法。

( 項目 6 2 )

前記遺伝子の変動を有する前記事前確率および該遺伝子の変動を有さない該事前確率が、前記試験被験体を含まない複数の試料から決定される、項目 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 3 )

前記 L O R が、ゼロ超またはゼロ未満のいずれであることを決定することを含む、項目 5 7 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 4 )

前記試験試料について、( i ) 前記染色体表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 超またはそれに等しく、( i i ) 前記 L O R が、ゼロ超である場合に、染色体異数性が存在すると決定することを含む、項目 5 5 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 5 )

前記試験試料について、( i ) 前記染色体表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満であり、かつ / または ( i i ) 前記 L O R が、ゼロ未満である場合に、染色体異数性が存在しないと決定することを含む、項目 5 5 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 6 )

前記染色体異数性が、トリソミーまたはモノソミーである、項目 6 4 または 6 5 に記載の方法。

( 項目 6 7 )

前記試験試料について、( i ) 前記候補セグメントまたは検証された候補セグメントについての前記カウント表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 超またはそれに等しく、( i i ) 前記 L O R が、ゼロ超である場合に、微小欠失または微小重複が存在すると決定することを含む、項目 5 5 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 8 )

前記試験試料について、( i ) 前記候補セグメントまたは検証された候補セグメントについての前記カウント表示の前記  $z$  スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満であり、かつ / または ( i i ) 前記 L O R が、ゼロ未満である場合に、微小欠失または微小重複が存在しないと決定することを含む、項目 5 5 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 9 )

前記微小欠失が、ディジョージ症候群と関連する、項目 6 7 または 6 8 に記載の方法。

( 項目 7 0 )

前記カウント表示が、正規化されたカウント表示である、項目 1 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 1 )

( a )、( b )、( c )および( d )のうちの1つまたは複数または全てが、システム中のマイクロプロセッサにより行われる、項目1から70のいずれか一項に記載の方法

。

( 項目 7 2 )

( a )、( b )、( c )および( d )のうちの1つまたは複数または全てが、コンピュータにより行われる、項目1から71のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 3 )

( a )、( b )、( c )および( d )のうちの1つまたは複数または全てが、メモリと併せて行われる、項目1から72のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 4 )

( a )に先立って、前記妊娠中の雌から得られた試料中の核酸の配列決定を行い、それにより、該核酸配列の読取りを提供することを含む、項目1から73のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 5 )

( a )に先立って、前記核酸配列の読取りを、前記参照ゲノムの前記部分に対してマッピングすることを含む、項目1から74のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 6 )

胎児中の染色体異数性の存在または非存在を決定するための方法であって、

( a )参照ゲノムの部分に対してマッピングした核酸配列の読取りのカウントにより、染色体カウント表示を決定するステップであって、これらの配列の読取りが、胎児を出産する妊娠中の雌に由来する試験試料についての循環無細胞核酸の読取りであるステップと、

( b )該試験試料について、胎児フラクシオンを決定するステップと、

( c )対数オッズ比( L O R )を計算するステップであって、L O Rが、( i ) ( 1 )染色体異数性を有する条件付き確率と( 2 )該染色体異数性を有する事前確率との第1の乗算の積と、( i i ) ( 1 )該染色体異数性を有さない条件付き確率と( 2 )該染色体異数性を有さない事前確率との第2の乗算の積との商の対数であり、ここで、該染色体異数性を有する該条件付き確率が、( b )の該胎児フラクシオンおよび( a )の該カウント表示に従って決定されるステップと、

( d )該L O Rおよび該染色体カウント表示により、染色体異数性の存在または非存在を同定するステップとを含む方法。

( 項目 7 7 )

前記染色体カウント表示が、前記染色体中の全部分についての前記カウントを、常染色体中の全部分についての該カウントで除算した結果である、項目76に記載の方法。

( 項目 7 8 )

前記染色体カウント表示のzスコアによる定量を行うことを含む、項目76または77に記載の方法。

( 項目 7 9 )

前記zスコアが、( i )試験試料染色体カウント表示から、( i i )正倍数体カウント表示の中央値を減算して得た差を、( i i i )該正倍数体カウント表示のM A Dで除算して得た減算の結果であり、ここで、該( i )試験試料染色体カウント表示が、該染色体中の部分中のカウントを、前記常染色体中の部分中のカウントで除算して得た比であり、該( i i )該正倍数体カウント表示の中央値が、正倍数体について、該染色体中の部分中のカウントを、常染色体中の部分中のカウントで除算して得た比の中央値である、項目78に記載の方法。

( 項目 8 0 )

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、( b )の前記試験試料について決定された胎児フラクシオン、( a )の該試験試料についての前記染色体カウント表示のzスコア、および該染色体カウント表示のzスコアの胎児フラクシオンに特異的な分布に従って

決定される、項目 7 6 から 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、等式 2 3 :

【化 3 9】

$$Z \sim \text{正規} \left( \frac{\mu_X f}{\sigma_X^2}, 1 \right) \quad (23)$$

[ 式中、f は胎児フラクションであり、X は、前記染色体についての部分の合計  $X \sim f(\mu_X, \sigma_X^2)$  であり、ここで、 $\mu_X$  および  $\sigma_X^2$  はそれぞれ、X の平均値および標準偏差であり、 $f(\cdot)$  は分布関数である。]

に示す関係により決定される、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記遺伝子の変動を有する前記条件付き確率が、(a) の前記試験試料染色体カウント表示についての前記 z スコアと、該染色体カウント表示の z スコアの胎児フラクションに特異的な分布との交差部分である、項目 8 0 または 8 1 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記染色体異数性を有さない前記条件付き確率が、(a) の前記染色体カウント表示、および正倍数体についてのカウント表示に従って決定される、項目 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 4)

前記遺伝子の変動を有さない前記条件付き確率が、前記染色体カウント表示の前記 z スコアと、正倍数体中の前記染色体カウント表示の z スコアの分布との交差部分である、請求項 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記遺伝子の変動を有する前記事前確率および該遺伝子の変動を有さない該事前確率が、前記試験被験体を含まない複数の試料から決定される、項目 7 6 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記 L O R が、ゼロ超またはゼロ未満のいずれであることを決定することを含む、項目 7 6 から 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7)

参照ゲノムの部分に対してマッピングした核酸配列の読取りの前記カウントが、正規化されたカウントである、項目 7 6 から 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 8)

前記カウントが、G C - L O E S S 正規化を含む正規化により正規化される、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記カウントが、主成分正規化を含む正規化により正規化される、項目 8 7 または 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0)

カウントが、G C - L O E S S 正規化を含む正規化、およびそれに続く、主成分正規化により正規化される、項目 8 7 から 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記カウントが、

(1) (i) 前記部分のそれぞれに対してマッピングした前記配列の読取りの前記カウントと、(i i) 該部分のそれぞれについての G C 含有量との間で適合させた関係式に基づいて、前記試験試料についてのグアニンおよびシトシン (G C) の偏り係数を決定するステップであって、該 G C の偏り係数が、線形適合関係式の場合の勾配、または非線形適合

関係式の場合の曲率の推定値であるステップと、

( 2 ) マイクロプロセッサを使用して、( a ) の該カウント、( b ) の該 G C の偏り係数、および該部分のそれぞれについて、( i ) 複数の試料のそれぞれについての該 G C の偏り係数と、( i i ) 該複数の試料についての、該部分のそれぞれに対してマッピングした該配列の読取りの該カウントとの間で適合させた関係式に基づいて、該部分のそれぞれについてのゲノム区分のレベルを計算し、それにより、計算されたゲノム区分のレベルを提供するステップと

を含む正規化により正規化される、項目 8 7 から 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 2 )

前記染色体カウント表示の z スコアによる定量結果を決定し、それが、値 3 . 9 5 未満、それ超、またはそれに等しいのいずれであるかを決定することを含む、項目 7 6 から 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 3 )

前記試験試料について、( i ) 前記染色体カウント表示の前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 超またはそれに等しく、( i i ) 前記 L O R が、ゼロ超である場合に、染色体異数性が存在すると決定することを含む、項目 9 2 に記載の方法。

( 項目 9 4 )

前記試験試料について、( i ) 前記染色体表示の前記 z スコアによる定量結果が、値 3 . 9 5 未満であり、かつ / または ( i i ) 前記 L O R が、ゼロ未満である場合に、染色体異数性が存在しないと決定することを含む、項目 9 2 に記載の方法。

( 項目 9 5 )

前記染色体異数性が、トリソミーまたはモノソミーである、項目 9 3 または 9 4 に記載の方法。

( 項目 9 6 )

前記カウント表示が、正規化されたカウント表示である、項目 7 6 から 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 7 )

( a )、( b )、( c ) および ( d ) のうちの 1 つまたは複数または全てが、システム中のマイクロプロセッサにより行われる、項目 7 6 から 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 8 )

( a )、( b )、( c ) および ( d ) のうちの 1 つまたは複数または全てが、コンピュータにより行われる、項目 7 6 から 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 9 )

( a )、( b )、( c ) および ( d ) のうちの 1 つまたは複数または全てが、メモリと併せて行われる、項目 7 6 から 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 0 )

( a ) に先立って、前記妊娠中の雌から得られた試料中の核酸の配列決定を行い、それにより、該核酸配列の読取りを提供することを含む、項目 7 6 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

( a ) に先立って、前記核酸配列の読取りを、前記参照ゲノムの前記部分に対してマッピングすることを含む、項目 7 6 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。