

【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】令和 3 年 8 月 26 日 (2021.8.26)

【公表番号】特表 2020-527946 (P2020-527946A)

【公表日】令和 2 年 9 月 17 日 (2020.9.17)

【年通号数】公開・登録公報 2020-038

【出願番号】特願 2020-502329 (P2020-502329)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6837 (2018.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/06

G 0 1 N 33/48 M

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/68

C 1 2 M 1/34 D

C 1 2 Q 1/6837 Z

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 16 日 (2021.7.16)

【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】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

(a) 複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることと、

(b) 前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイルを生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、生成することと、

(c) デコンボリューションモジュールを使用して、前記特徴プロファイルを処理して、前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも 1 つの存在量を定量化することであって、前記存在量を定量化することが、一括修正手順を適用して前記定量化における技術的変動を除去することを含む、定量化することと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記生体試料を得ることが、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル (G E P) を含み、前記複数の G E P のそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記複数の G E P が、前記複数の異なる細胞型のそれぞれの複数の細胞の単一細胞遺伝子発現測定値から生成される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記単一細胞遺伝子発現測定値が、単一細胞 R N A 配列決定 (s c R N A - S e q) によって生成される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記存在量が、前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの前記少なくとも 1 つの部分的存在量である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記存在量を定量化することが、前記特徴プロファイルと、第 2 の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルが、前記参照マトリックスの線形結合としてモデル化される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記回帰を最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを解くことを含み、その解が、線形損失関数および L_2 - ノルムペナルティ関数を最小化する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記線形損失関数が線形 ϵ 不感度損失関数である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記最適化することが、サポートベクトル回帰 (S V R) または非負行列因子分解 (N M F) を使用することを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 S V R が、 ϵ - S V R または ν (n u) - S V R である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋 (F F P E) 組織または凍結組織を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項 14に記載の方法。

【請求項 16】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、代謝産物、炭水化物、糖、脂質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記核酸が R N A 分子である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記核酸が D N A 分子である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記一括修正手順が、単一細胞参照モード (S モード) で適用される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記一括修正手順が、バルク参照モード (B モード) で適用される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

- (a) 複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることと、
- (b) 前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイルを生成することと、
- (c) デコンボリューションモジュールを使用して、前記特徴プロファイルを処理して、
- (i) 前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも1つを同定し、(i i) 前記同定された前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも1つに対して細胞型状態を生成することと、を含む、方法。

【請求項 2 3】

前記デコンボリューションモジュールを使用して、前記特徴プロファイルを処理して、前記生体試料中の前記同定された前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも1つの存在量を定量化することをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記生体試料を得ることが、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル (G E P) を含み、前記複数の G E P のそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応し、前記細胞型状態が、細胞型 G E P を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記複数の G E P が、前記複数の異なる細胞型のそれぞれの複数の細胞の単一細胞遺伝子発現測定値から生成される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記単一細胞遺伝子発現測定値が、単一細胞 R N A 配列決定 (s c R N A - S e q) によって生成される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記存在量が、前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの前記少なくとも1つの部分的存在量である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記存在量を定量化することが、前記特徴プロファイルと、第 2 の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルが、前記参照マトリックスの線形結合としてモデル化される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記回帰を最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを解くことを含み、その解が、線形損失関数および L_2 - ノルムペナルティ関数を最小化する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記線形損失関数が線形 ϵ 不感度損失関数である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記最適化することが、サポートベクトル回帰 (S V R) または非負行列因子分解 (N M F) を使用することを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 S V R が、 ϵ - S V R または ν (n u) - S V R である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項 2 2 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋 (F F P E) 組織または凍結組織を含む、請求項 2 2 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、代謝産物、炭水化物、糖、脂質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 2 2 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記核酸が R N A 分子である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記核酸が D N A 分子である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記存在量を定量化することが、一括修正手順を適用して前記定量化における技術的変動を除去することを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記一括修正手順が、単一細胞参照モード（S モード）で適用される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記一括修正手順が、バルク参照モード（B モード）で適用される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記細胞型状態が、高解像度の細胞型状態である、請求項 2 2 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記細胞型状態が、群レベルの細胞型状態である、請求項 2 2 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

（a）第 1 の複数の異なる細胞型からの生体高分子を含む複数の生体試料を得ることと、
（b）前記複数の生体試料のそれぞれについて、前記生体試料を処理して前記生体高分子の特徴プロファイルを生成することであって、前記特徴プロファイルのそれぞれが、前記第 1 の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含み、それによって第 1 の複数の特徴プロファイルを生成することと、

（c）デコンボリューションモジュールを使用して、前記第 1 の複数の特徴プロファイルを処理して、前記複数の生体試料のそれぞれについて、前記第 1 の複数の異なる細胞型の中から選択される第 2 の複数の異なる細胞型の第 2 の複数の特徴プロファイルを決定し、それによって、前記複数の生体試料を、前記第 2 の複数の異なる細胞型の前記第 2 の複数の特徴プロファイルにデコンボリューションすることと、を含む、方法。

【請求項 4 8】

前記デコンボリューションモジュールを使用して、前記特徴プロファイルを処理して、前記生体試料中の前記第 2 の複数の異なる細胞型のそれぞれの存在量を定量化することをさらに含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記存在量が、前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの前記少なくとも 1 つの部分的存在量である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記生体試料を得ることが、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記第 1 の複数の特徴プロファイルおよび前記第 2 の複数の特徴プロファイルが、遺伝子発現プロファイル (G E P) を含み、前記 G E P のそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 G E P が、前記複数の異なる細胞型のそれぞれの複数の細胞の単一細胞遺伝子発現測定値から生成される、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記単一細胞遺伝子発現測定値が、単一細胞 R N A 配列決定 (s c R N A - S e q) によって生成される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記存在量を定量化することが、前記特徴プロファイルと、第 2 の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルが、前記参照マトリックスの線形結合としてモデル化される、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記回帰を最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを解くことを含み、その解が、線形損失関数および L_2 - ノルムペナルティ関数を最小化する、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記線形損失関数が線形 ε 不感度損失関数である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記最適化することが、サポートベクトル回帰 (S V R) または非負行列因子分解 (N M F) を使用することを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記 S V R が、 ε - S V R または ν (n u) - S V R である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項 4 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋 (F F P E) 組織または凍結組織を含む、請求項 4 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、代謝産物、炭水化物、糖、脂質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 4 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記核酸が R N A 分子である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記核酸が D N A 分子である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記決定された第 2 の複数の特徴プロファイルを使用して、異なる細胞型特異的特徴を同定することをさらに含み、前記同定することが生物学的または機能的グループ化の予備知識を含まない、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記存在量を定量化することが、一括修正手順を適用して前記定量化における技術的変動を除去することを含む、請求項４８に記載の方法。

【請求項６９】

前記一括修正手順が、単一細胞参照モード（Ｓモード）で適用される、請求項６８に記載の方法。

【請求項７０】

前記一括修正手順が、バルク参照モード（Ｂモード）で適用される、請求項６８に記載の方法。

【請求項７１】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

（ａ）第１の複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることであって、前記生体試料を得ることが、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、得ることと、

（ｂ）前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイル m を生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記第１の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、生成することと、

（ｃ）前記特徴プロファイル m と、第２の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックス B との間の回帰を最適化することであって、前記特徴プロファイル m が、 B の線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含む f を解くことを含む、最適化することと、

（ｄ）少なくとも前記回帰係数のセットに基づいて、前記第２の複数の異なる細胞型の中から選択される異なる細胞型の存在量を前記生体試料中で定量化することと、を含む、方法。

【請求項７２】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

（ａ）第１の複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることであって、前記生体試料がアーカイブ組織を含む、得ることと、

（ｂ）前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイル m を生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記第１の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、生成することと、

（ｃ）前記特徴プロファイル m と、第２の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックス B との間の回帰を最適化することであって、前記特徴プロファイル m が、 B の線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含む f を解くことを含む、最適化することと、

（ｄ）少なくとも前記回帰係数のセットに基づいて、前記第２の複数の異なる細胞型の中から選択される異なる細胞型の存在量を前記生体試料中で定量化することと、を含む、方法。

【請求項７３】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

（ａ）第１の複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることと、

（ｂ）前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイル m を生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記第１の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、生成することと、

（ｃ）前記特徴プロファイル m と、第２の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックス B との間の回帰を最適化することであって、前記特徴プロファイル m が、 B の線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含む f を解くことを含む、最適化することと、

（ｄ）少なくとも前記回帰係数のセットに基づいて、前記第２の複数の異なる細胞型の中から選択される異なる細胞型の存在量を前記生体試料中で定量化することであって、前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル（ＧＥＰ）を含み、前記複数のＧＥ

Pのそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、定量化することと、を含む、方法。

【請求項 7 4】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリーのための方法であって、

(a) 第 1 の複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることと、

(b) 前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイル m を生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記第 1 の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、生成することと、

(c) 前記特徴プロファイル m と、第 2 の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックス B との間の回帰を最適化することであって、前記特徴プロファイル m が、 B の線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含む f を解くことを含む、最適化することと、

(d) 一括修正手順を使用して、少なくとも前記回帰係数のセットに基づいて、前記第 2 の複数の異なる細胞型の中から選択される異なる細胞型の存在量を前記生体試料中で定量化することであって、前記一括修正手順が、前記参照マトリックス B と前記生体試料との間の技術的変動を除去する、定量化することと、を含む、方法。

【請求項 7 5】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項 7 1、7 3 および 7 4 のいずれか 一項 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋 (FFPE) 組織または凍結組織を含む、請求項 7 1 から 7 4 のいずれか一項 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、代謝産物、炭水化物、糖、脂質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 7 1 から 7 4 のいずれか一項 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記核酸が RNA 分子である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記核酸が DNA 分子である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル (GEP) を含み、前記複数の GEP のそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項 7 1、7 2 及び 7 4 のいずれか 一項 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記複数の GEP が、前記第 1 の複数の異なる細胞型のそれぞれの複数の細胞の単一細胞遺伝子発現測定値から生成される、請求項 7 3 または 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記単一細胞遺伝子発現測定値が、単一細胞 RNA 配列決定 (scRNA-Seq) によって生成される、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記一括修正手順が、単一細胞参照モード (Sモード) で適用される、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記一括修正手順が、バルク参照モード（Bモード）で適用される、請求項74に記載の方法。

【請求項88】

対象からの生体試料のデジタル分析のための方法であって、

（a）第1の複数の異なる細胞型からの生体高分子を含む複数の生体試料Mのそれぞれについて、前記生体高分子の特徴プロファイルmを得ることであって、前記特徴プロファイルmのそれぞれが、前記第1の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、得ることと、
（b）複数のセットの係数Fを含むマトリックスを得ることと、
（c）ノイズ閾値手順を使用して、前記複数の生体試料Mから、少なくとも前記複数のセットの係数Fに基づいて、前記第1の複数の異なる細胞型の中から選択された第2の複数の異なる細胞型の複数の代表的特徴Gを決定することであって、前記ノイズ閾値手順が、前記複数の代表的特徴Gの前記特徴決定におけるノイズを低減する、決定することと、を含む、方法。

【請求項89】

（b）が、前記特徴プロファイルmのそれぞれと、前記第2の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスBとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルmが、Bの線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含むfを解くことを含み、それによって前記複数のセットの係数Fを提供する、請求項88に記載の方法。

【請求項90】

前記特徴決定が、信頼できない細胞型特異的遺伝子発現決定を含む、請求項88に記載の方法。

【請求項91】

前記生体試料のそれぞれがバルク組織を含む、請求項89に記載の方法。

【請求項92】

（a）が、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項90または91に記載の方法。

【請求項93】

前記生体試料のそれぞれがアーカイブ組織を含む、請求項91に記載の方法。

【請求項94】

前記生体試料のそれぞれが、ホルマリン固定、パラフィン包埋（FFPE）組織または凍結組織を含む、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

前記生体試料のそれぞれが、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項91に記載の方法。

【請求項96】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項95に記載の方法。

【請求項97】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、代謝産物、炭水化物、糖、脂質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項90に記載の方法。

【請求項98】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項97に記載の方法。

【請求項99】

前記核酸がRNA分子である、請求項98に記載の方法。

【請求項100】

前記核酸がDNA分子である、請求項98に記載の方法。

【請求項101】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル（GEP）を含み、前記複数のGEPのそれぞれが、前記第1の複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項90に記載の方法。

【請求項 102】

前記複数の遺伝子発現プロファイルが、前記第1の複数の異なる細胞型のそれぞれの複数の細胞の単一細胞遺伝子発現測定値から生成される、請求項101に記載の方法。

【請求項 103】

前記単一細胞遺伝子発現測定値が、単一細胞RNA配列決定 (scRNA-Seq) によって生成される、請求項102に記載の方法。

【請求項 104】

対象からの生体試料のデジタル分析のための方法であって、

(a) 第1の複数の異なる細胞型からの生体高分子を含む複数の生体試料Mのそれぞれについて、前記生体高分子の特徴プロファイルmを得ることであって、前記特徴プロファイルmのそれぞれが、前記第1の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、得ることと、

(b) 複数のセットの係数Fを含むマトリックスを得ることと、

(c) 前記複数の生体試料Mのそれぞれについて、非負行列因子分解 (NMF) を実行して、少なくとも前記複数のセットの係数Fに基づいて、前記第1の複数の異なる細胞型の中から選択される第2の複数の異なる細胞型の複数の特徴プロファイルGを決定し、それによって、前記Fおよび前記Mを考慮して、前記複数の生体試料Mを前記Gにデコンボリューションすることと、を含む、方法。

【請求項 105】

(b) が、前記特徴プロファイルmのそれぞれと、前記第2の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスBとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルmのそれぞれが、Bの線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含むfを解くことを含み、それによって前記複数のセットの係数Fを提供する、請求項104に記載の方法。

【請求項 106】

対象からの生体試料のデジタル分析のための方法であって、

(a) 第1の複数の異なる細胞型からの生体高分子を含む複数の生体試料Mのそれぞれについて、前記生体高分子の特徴プロファイルmを得ることであって、前記特徴プロファイルmのそれぞれが、前記第1の複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、得ることと、

(b) 複数のセットの係数Fを含むマトリックスを得ることと、

(c) 前記複数の生体試料Mのそれぞれについて、少なくとも前記複数のセットの係数Fに基づいて、前記第1の複数の異なる細胞型の中から選択される第2の複数の異なる細胞型の複数の細胞存在量Gを決定することであって、前記決定することが、非負行列因子分解 (NMF) を実行することを含み、前記Fおよび前記Mを考慮して、前記複数の生体試料Mを前記Gに分離する、決定することと、を含む、方法。

【請求項 107】

(b) が、前記特徴プロファイルmのそれぞれと、前記第2の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスBとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルmのそれぞれが、Bの線形結合としてモデル化され、前記最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを含むfを解くことを含み、それによって前記複数のセットの係数Fを提供する、請求項106に記載の方法。

【請求項 108】

前記NMFモデルが部分的観察を含む、請求項104から107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項104から107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 110】

(a) が、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項104から107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 111】

前記生体試料がアーカイブ組織を含む、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 112】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋（FFPE）組織または凍結組織を含む、請求項 111 に記載の方法。

【請求項 113】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 114】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項 113 に記載の方法。

【請求項 115】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 104 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 116】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 115 に記載の方法。

【請求項 117】

前記核酸が RNA 分子である、請求項 116 に記載の方法。

【請求項 118】

前記核酸が DNA 分子である、請求項 116 に記載の方法。

【請求項 119】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル（GEP）を含み、前記複数の GEP のそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項 104 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 120】

前記 NMF モデルが分割統治アプローチを含む、請求項 104 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 121】

マトリックス Z が前記 G および前記 F の積を含み、前記 G および前記 Z の非対角要素が不明である、請求項 104 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 122】

前記決定された複数の特徴プロファイル G を使用して、異なる細胞型特異的特徴を同定することをさらに含み、前記同定することが生物学的または機能的グループ化の予備知識を含まない、請求項 104 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 123】

前記複数の特徴プロファイル G を決定することが、一括修正手順を適用して前記決定における技術的変動を除去することを含む、請求項 104 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 124】

前記一括修正手順が、単一細胞参照モード（Sモード）で適用される、請求項 123 に記載の方法。

【請求項 125】

前記一括修正手順が、バルク参照モード（Bモード）で適用される、請求項 123 に記載の方法。

【請求項 126】

対象からの生体試料のデジタル精製のための方法であって、

（a）複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることと、

（b）前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイルを生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記複数の異なる細胞型に関連する特徴の組み合わせを含む、生成することと、

（c）前記複数の異なる細胞型の中から選択される異なる細胞型に対応する前記特徴プロファイルの断片部分を同定することと、を含む、方法。

【請求項 1 2 7】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

(a) が、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項 1 2 6 または 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記生体試料がアーカイブ組織を含む、請求項 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋 (F F P E) 組織または凍結組織を含む、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 1 3 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記核酸が R N A 分子である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記核酸が D N A 分子である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル (G E P) を含み、前記複数の G E P のそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

1 つ以上のプログラムを格納する非一時的なコンピュータ可読記憶媒体であって、前記 1 つ以上のプログラムが、コンピュータシステムの 1 つ以上のプロセッサによって実行されると、前記 1 つ以上のプロセッサに、請求項 7 1、8 8 及び 1 0 4 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法を実行させる命令を含む、非一時的なコンピュータ可読記憶媒体。

【請求項 1 3 9】

1 つ以上のプロセッサと、1 つ以上のプログラムを格納するメモリとを含むシステムであって、前記 1 つ以上のプログラムが、コンピュータシステムの 1 つ以上のプロセッサによって実行されると、前記 1 つ以上のプロセッサに請求項 7 1、8 8 及び 1 0 4 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法を実行させる命令を含む、システム。

【請求項 1 4 0】

対象からの生体試料のデジタルサイトメトリのための方法であって、

(a) 複数の異なる細胞型から生体高分子を含む生体試料を得ることと、

(b) 前記生体試料を処理して、前記生体高分子の特徴プロファイルを生成することであって、前記特徴プロファイルが、前記複数の異なる細胞型に関連する特徴を含む、生成することと、

(c) 前記特徴プロファイルを処理して、前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも 1 つを同定することと、

(d) デコンボリューションモジュールを使用して、前記特徴プロファイルを処理して、前記同定された前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも 1 つに対して細胞型状態を生成することと、を含む、方法。

【請求項 1 4 1】

前記生体試料中の前記同定された前記複数の異なる細胞型のうちの少なくとも1つの存在量を定量化することをさらに含む、請求項140に記載の方法。

【請求項142】

前記生体試料を得ることが、前記生体試料からの細胞の物理的単離を含まない、請求項140に記載の方法。

【請求項143】

前記特徴プロファイルが、複数の遺伝子発現プロファイル(GEP)を含み、前記複数のGEPのそれぞれが、前記複数の異なる細胞型のうちの異なる細胞型に対応する、請求項140に記載の方法。

【請求項144】

前記複数のGEPが、前記複数の異なる細胞型のそれぞれの複数の細胞の単一細胞遺伝子発現測定値から生成される、請求項143に記載の方法。

【請求項145】

前記単一細胞遺伝子発現測定値が、単一細胞RNA配列決定(scRNA-Seq)によって生成される、請求項144に記載の方法。

【請求項146】

前記存在量が、前記生体試料中の前記複数の異なる細胞型のうちの前記少なくとも1つの部分的存在量である、請求項141に記載の方法。

【請求項147】

前記存在量を定量化することが、前記特徴プロファイルと、第2の複数の異なる細胞型についての特徴シグネチャーの参照マトリックスとの間の回帰を最適化することを含み、前記特徴プロファイルが、前記参照マトリックスの線形結合としてモデル化される、請求項141に記載の方法。

【請求項148】

前記回帰を最適化することが、前記回帰の回帰係数のセットを解くことを含み、その解が、線形損失関数および L_2 -ノルムペナルティ関数を最小化する、請求項147に記載の方法。

【請求項149】

前記線形損失関数が線形 ϵ -不感度損失関数である、請求項148に記載の方法。

【請求項150】

前記最適化することが、サポートベクトル回帰(SVR)または非負行列因子分解(NMF)を使用することを含む、請求項147に記載の方法。

【請求項151】

前記SVRが、 ϵ -SVRまたは ν (nu)-SVRである、請求項150に記載の方法。

【請求項152】

前記生体試料がバルク組織を含む、請求項140から145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項153】

前記生体試料が、ホルマリン固定、パラフィン包埋(FFPE)組織または凍結組織を含む、請求項140から145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項154】

前記生体試料が、血液試料を含むか、または固形組織試料に由来する、請求項153に記載の方法。

【請求項155】

前記固形組織試料が、腫瘍試料を含む、請求項154に記載の方法。

【請求項156】

前記生体高分子が、核酸、タンパク質、代謝産物、炭水化物、糖、脂質、またはそれらの組み合わせを含む、請求項140から145のいずれか一項に記載の方法。

【請求項157】

前記生体高分子が核酸を含む、請求項 1 5 6に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記核酸がRNA分子である、請求項 1 5 7に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記核酸がDNA分子である、請求項 1 5 7に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記一括修正手順が、単一細胞参照モード（Sモード）で適用される、請求項 1 4 0 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記一括修正手順が、バルク参照モード（Bモード）で適用される、請求項 1 4 0 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記細胞型状態が、高解像度の細胞型状態である、請求項 1 4 0 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記細胞型状態が、群レベルの細胞型状態である、請求項 1 4 0 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。