

【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 4 月 13 日 (2017.4.13)

【公表番号】特表 2016-518811 (P2016-518811A)
 【公表日】平成 28 年 6 月 30 日 (2016.6.30)
 【年通号数】公開・登録公報 2016-039
 【出願番号】特願 2015-561932 (P2015-561932)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 6 F 19/18 (2011.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 6 F 19/18

【手続補正書】
 【提出日】平成 29 年 3 月 10 日 (2017.3.10)
 【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】

男性によって受精した女性における 2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法であって、

- ・ 第一の染色体上に ある第一の 遺伝子座を含む第一の群を同定すること、ここで、前記女性 は各第一の遺伝子座について、対応する第一のアレルと対応する第二のアレルのヘテロ接合型であり、第一の母性ハプロタイプは第一のアレルを含み、第二の母性ハプロタイプは第二のアレルを含んでおり；

- ・ 前記 2 人の胎児が、前記第一の遺伝子座の前記対応する第一のアレルを前記男性から受け継いでいることを決定すること；

- ・ 第一の染色体上に ある第二の 遺伝子座を含む第二の群を同定すること、ここで、前記第二の群の第二の遺伝子座のそれぞれについて、前記第一の母性ハプロタイプは対応する第三のアレルを含み、前記第二の母性ハプロタイプは対応する第四のアレルを含んでいる；

- ・ 前記 2 人の胎児が、前記第二の遺伝子座の前記対応する 第四の アレルを前記男性から受け継いでいることを決定すること；

- ・ 前記女性から得られた生体試料に含まれている DNA 断片中の前記第一の遺伝子座に存在する、前記対応する第一のアレルの第一の量および前記対応する第二のアレルの第二の量を測定すること、ここで前記生体試料は前記女性および前記 2 人の胎児に由来する細胞を伴わない DNA を含むものであり；

- ・ 前記生体試料に含まれている DNA 断片上にある前記第二の遺伝子に存在する、前記対応する第三のアレルの第三の量および前記対応する第四のアレルの第四の量を測定すること；

- ・ 以下のように、前記 2 人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定すること；

- (i) 前記第一の量が前記第二の量よりも統計的に高く、かつ、前記第三の量と前記第四の量が統計的に等しい場合、胎児が 2 人とも前記第一の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定すること、

- (i i) 前記第一の量と前記第二の量が統計的に等しく、かつ、前記第四の量が前記第三の量よりも統計的に大きい場合、胎児が 2 人とも前記第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定すること、

でいると同定すること、

または、(i i i) 前記第一の量が前記第二の量よりも統計的に大きく、かつ、前記第四の量が前記第三の量よりも統計的に大きい場合、前記胎児のうちの1人が前記第一の母性ハプロタイプを受け継いでおり、もう1人が前記第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定すること、

を含む、2人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法。

【請求項2】

さらに、前記第一の量が前記第二の量よりも統計的に大きく、かつ、前記第三の量と前記第四の量が統計的に等しいことを、

- ・前記第一の量と前記第二の量に関する第一の比を算出すること、
- ・前記第三の量と前記第四の量に関する第二の比を算出すること、
- ・前記第一の比と前記第二の比に関する第三の比を算出すること、および
- ・前記第三の比をカットオフ値と比較すること

によって決定することを含む、請求項1の方法。

【請求項3】

さらに、前記第一の量が前記第二の量よりも統計的に大きく、かつ、前記第四の量が前記第三の量よりも統計的に大きいことを、

- ・前記第一の量と前記第二の量に関する第一の比を算出すること、
- ・前記第四の量と前記第三の量に関する第二の比を算出すること、
- ・前記第一の比と前記第二の比に関する第三の比を算出すること、および
- ・前記第三の比をカットオフ値と比較すること

によって決定することを含む、請求項1の方法。

【請求項4】

前記第三の比と前記カットオフ値の前記比較することが、前記第三の比が1と統計的に等しいか否かを決定する、請求項1の方法。

【請求項5】

第一の染色体上にある第一の遺伝子座を含んでいる前記第一の群を同定することが、前記生体試料中の前記対応する第一のアレルおよび第二のアレルを検出することを含む、請求項1の方法。

【請求項6】

男性が前記第一の群に含まれている各第一の遺伝子座の前記対応する第一のアレルについてホモ接合型で、かつ、前記男性が前記第二の群に含まれている各第二の遺伝子座の前記対応する第四のアレルについてホモ接合型である、請求項1の方法。

【請求項7】

前記対応する第一のアレルの前記第一の量および前記対応する第二のアレルの前記第二の量を測定することが、

第一の遺伝子座のそれぞれについて：

- ・前記対応する第一のアレルを含んでいるDNA断片の第一の数と、前記対応する第二のアレルを含んでいるDNA断片の第二の数に関する比を決定すること；および
- ・前記比の平均の比を決定すること、

を含む、請求項1の方法。

【請求項8】

前記平均の比をカットオフ値と比較することで、前記第一の量が前記第二の量よりも統計的に大きいことを決定することをさらに含む、請求項7の方法。

【請求項9】

さらに、前記第一の量が前記第二の量よりも統計的に大きいことを、

- ・前記第一の量と前記第二の量から第一の指標を算出すること；および
- ・前記第一の指標をカットオフ値と比較すること、

によって決定することを含む、請求項1の方法。

【請求項10】

前記第一のアレルのうちの1つ以上、前記第二のアレルのうちの1つ以上、前記第三のアレルのうちの1つ以上および/または前記第四のアレルのうちの1つ以上が目的の表現型と関連付けられている、請求項1の方法。

【請求項11】

前記第二のアレルのうちの1つ以上および/または前記第四のアレルのうちの1つ以上が常染色体優性の疾患または疾患感受性と関連付けられている、請求項1の方法。

【請求項12】

前記第一のアレルのうちの1つ以上および/または前記第二のアレルのうちの1つ以上が常染色体劣性の疾患または疾患感受性と関連付けられている、請求項1の方法。

【請求項13】

前記第三のアレルのうちの1つ以上および/または前記第四のアレルのうちの1つ以上が常染色体劣性の疾患または疾患感受性と関連付けられている、請求項1の方法。

【請求項14】

・第一の染色体上の第一の遺伝子座の第一の群を同定することが、生物試料中のDNA断片の各第一のアレル及び各第二のアレルを検出することを含み、

・男性由来の第一の遺伝子座位の各第一のアレルを2人の胎児が受け継いでいると決定することが、当該男性を遺伝子特定して、当該男性がホモ接合型である遺伝子座を同定することを含み、

・第一の染色体上の第一の遺伝子座の第二の群を同定することが、生物試料中のDNA断片の各第三のアレル及び各第四のアレルを検出することを含み、

・男性由来の第二の遺伝子座位の各第四のアレルを2人の胎児が受け継いでいると決定することが、当該男性を遺伝子特定して、当該男性がホモ接合型である遺伝子座を同定することを含む、請求項1の方法。

【請求項15】

2人の胎児において母性ハプロタイプの遺伝型を決定することが、母性遺伝子モジュールを実行するコンピュータシステムを用いて行われ、

当該モジュールが、

第一の量が第二の量よりも統計的に大きく、かつ、第三の量と第四の量が統計的に等しい場合、胎児は2人とも、第一の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定し、

第一の量と第二の量が統計的に等しく、かつ、第四の量が第三の量よりも統計的に大きい場合、胎児は2人とも、第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定し、または

第一の量が第二の量よりも統計的に大きく、かつ、第四の量が第三の量よりも統計的に大きい場合、胎児のうちの1人は第一の母性ハプロタイプを受け継いでおり、もう1人は第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、請求項1の方法。

【請求項16】

男性によって受精した女性における2人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法であって、

・第一の染色体上にある1つ以上の第一の遺伝子座を含む第一の群を同定すること、ここで、前記女性は各第一の遺伝子座について、対応する第一のアレルと対応する第二のアレルのヘテロ接合型であり、第一の母性ハプロタイプは第一のアレルを含み、第二の母性ハプロタイプは第二のアレルを含んでおり、

・前記2人の胎児が、前記第一の遺伝子座の前記対応する第一のアレルを前記男性から受け継いでいることを決定すること、

・前記女性から得られた生体試料に含まれているDNA断片中の前記第一の遺伝子座に存在する、前記対応する第一のアレルの第一の量および前記対応する第二のアレルの第二の量を測定すること、ここで前記生体試料は前記女性および前記2人の胎児に由来する細胞を伴わないDNAを含むものであり、

・前記第一の量と前記第二の量に関する比を算出すること、

・以下のように、前記2人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定すること、

(i) 比が第一のカットオフ値よりも大きい場合、両方の胎児が第一の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、

(i i) 比が第二のカットオフ値よりも小さい場合、両方の胎児が第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、または

(i i i) 比が第三のカットオフ値よりは小さく、かつ、第四のカットオフ値よりは大きく、ここで第三のカットオフ値は第一のカットオフ値と等しいかそれ未満で、さらに、第四のカットオフ値が第二のカットオフ値と等しいかそれより大きく、かつ、第三のカットオフ値よりも小さい場合、胎児のうちの 1 人が第一の母性ハプロタイプを受け継いでいて、もう 1 人が第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、
を含む、2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法。

【請求項 17】

前記第一の量と前記第二の量に関する前記比を算出することが、

- ・第一の遺伝子座のそれぞれについて、前記対応する第一のアレルの量と前記対応する第二のアレルの量に対応する比を算出すること；および
 - ・前記対応する比に基づいて前記比をコンピューターで計算すること
- を含む、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

前記対応する比に基づく比が、前記対応する比の平均または中央値をコンピューターで計算することを含む、請求項 17 の方法。

【請求項 19】

前記女性が 3 人の胎児を妊娠していて、前記 2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定することが、

- ・前記第一の量が前記第二の量と統計的に等しい場合に、前記 1 つ以上第一の遺伝子座に関し前記 3 人の胎児がヘテロ接合型であると同定すること、
 - ・前記比が前記第三のカットオフ値よりも小さく、かつ、前記第四のカットオフ値よりも大きい場合に、前記 1 つ以上の第一の遺伝子座の前記第一のアレルについて、胎児のうちの 2 人がヘテロ接合型で、胎児のうちの 1 人がホモ接合型であると同定すること、または
 - ・前記比が前記第一のカットオフ値よりも大きく、かつ、前記第五のカットオフ値よりも小さい場合に、前記 1 つ以上の第一の遺伝子座の前記第一のアレルについて、胎児のうちの 2 人がホモ接合型で、胎児のうちの 1 人がヘテロ接合型であると同定すること、または
 - ・比が第五のカットオフ値よりも大きい場合、第一のアレルについて胎児が 3 人ともホモ接合型であると同定すること、
- をさらに含む、請求項 16 の方法。

【請求項 20】

前記第一の群に含まれている前記第一のアレルのうちの 1 つ以上が状態または感受性に関連付けられており、

- ・前記ハプロタイプの前記遺伝に基づく前記状態または感受性を、前記胎児のうちの両方が受け継いでいる、どちらも受け継いでいない、または 1 人が受け継いでいるか否かを決定すること、
- をさらに含む、請求項 16 の方法。

【請求項 21】

前記女性が、常染色体劣性の状態または感受性に関連付けられているハプロタイプを有し、かつ、前記胎児のうちの 1 人または両方が、前記状態または感受性の保因者であると決定される、請求項 16 の方法。

【請求項 22】

男性によって受精した女性における 2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法であって、

- ・第一の染色体上にある 1 つ以上の第一の遺伝子座を含む第一の群を同定すること、ここで、前記女性は各第一の遺伝子座について、対応する第一のアレルと対応する第二のアレルのヘテロ接合型であり、第一の母性ハプロタイプは第一のアレルを含み、第二の母性ハ

プロタイプは第二のアレルを含んでおり；

- ・前記 2 人の胎児が、前記第一の遺伝子座の前記対応する第一のアレルを前記男性から受け継いでいることを決定すること；

- ・第一の染色体上にある 1 つ以上の第二の遺伝子座を含む第二の群を同定すること、ここで、前記第二の群の第二の遺伝子座のそれぞれについて、前記第一の母性ハプロタイプは対応する第三のアレルを含み、前記第二の母性ハプロタイプは対応する第四のアレルを含んでいる；

- ・前記 2 人の胎児が、前記第二の遺伝子座の前記対応する第四のアレルを前記男性から受け継いでいることを決定すること；

- ・前記女性から得られた生体試料に含まれている DNA 断片中の前記第一の遺伝子座に存在する、前記対応する第一のアレルの第一の量および前記対応する第二のアレルの第二の量に関する第一の比を算出すること、ここで前記生体試料は前記女性および前記 2 人の胎児に由来する細胞を伴わない DNA を含むものであり；

- ・前記生体試料に含まれている DNA 断片中の前記第二の遺伝子座に存在する、前記対応する第三のアレルの第三の量および前記対応する第四のアレルの第四の量に関する第二の比を算出すること、ここで前記第一、第二、第三および第四の量は、前記生体試料の測定から得られるものであり；

- ・前記第一の比と第二の比に関する第三の比を算出すること；

- ・以下のように、前記 2 人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定すること；

- (i) 第三の比が第一のカットオフ値よりも大きい場合、両方の胎児が第一の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、

- (i i) 第三の比が第二のカットオフ値よりも小さく、ここで第一のカットオフ値が第二のカットオフ値よりも大きい場合、両方の胎児が第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、

- (i i i) 第三の比が第三のカットオフ値よりは小さく、かつ、第四のカットオフ値よりは大きく、ここで第三のカットオフ値は第一のカットオフ値と等しいかそれ未満で、さらに、第四のカットオフ値が第二のカットオフ値と等しいかそれより大きく、かつ、第三のカットオフ値よりも小さい場合、胎児のうちの 1 人が第一の母性ハプロタイプを受け継いでいて、もう 1 人が第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、を含む、2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法。

【請求項 2 3】

前記第三のカットオフ値が前記第一のカットオフ値と等しく、前記第四のカットオフ値が前記第二のカットオフ値と等しい、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 4】

さらに、前記第三の比が第一のカットオフ値よりも大きいことを、

- ・前記第三の比を 1 と比較すること；および

- ・前記第三の比が 1 よりも大きいときに、前記第三の比を前記第一のカットオフ値と比較すること、

によって決定することを含む、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 5】

さらに、前記第三の比が第三のカットオフ値よりも小さく、かつ、第四のカットオフ値よりも大きいことを、

- ・前記第三の比が 1 と統計的に等しいと決定すること、

によって決定することを含む、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 6】

さらに、

- ・第一の胎児が寄与している胎児 DNA パーセンテージの第一の割合 (a %) および第二の胎児が寄与している胎児 DNA パーセンテージの第二の割合 (b %) を決定すること、ここで前記第一、第二、第三、および第四のカットオフ値は、a % および b % に基づいて決定される、

を含む、請求項 2 2 の方法。

【請求項 2 7】

前記第一のカットオフ値が、 $(1 + a\% + b\%) / 1$ と $(50\% + a\% / 2) / (50\% + b\% / 2)$ を区別するものである、請求項 2 6 の方法。

【請求項 2 8】

前記第二のカットオフ値が、 $1 / (1 + a\% + b\%)$ と $(50\% + a\% / 2) / (50\% + b\% / 2)$ を区別するものである、請求項 2 6 の方法。

【請求項 2 9】

工程 (i) が前記第一の比が前記第二の比よりも統計的に大きいかな否かを決定することを含み、工程 (i i) が第二の比が前記第一の比よりも統計的に大きいかな否かを決定することを含み、および工程 (i i i) が前記第一の比と前記第三の比が統計的に等しいと決定することを含む、請求項 2 2 の方法。

【請求項 3 0】

男性によって受精した女性における 2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法であって、

- ・第一の染色体上にある 1 つ以上の第一の遺伝子座を含む第一の群を同定すること、ここで、前記女性は各第一の遺伝子座について、対応する第一のアレルと対応する第二のアレルのヘテロ接合型であり、第一の母性ハプロタイプは第一のアレルを含み、第二の母性ハプロタイプは第二のアレルを含んでいて、かつ、前記男性は前記第一の遺伝子座についてヘテロ接合型であり；

- ・前記女性から得られた生体試料に含まれている DNA 断片中の前記第一の遺伝子座に存在する、前記対応する第一のアレルの第一の量を測定すること、ここで前記生体試料は前記女性および前記 2 人の胎児に由来する細胞を伴わない DNA を含むものであり；

- ・第一の遺伝子座から、生体試料に含まれている DNA 断片の第二の量を測定すること；

- ・前記第一の量と前記第二の量に関する比を算出すること、

- ・以下のように、前記 2 人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定すること：

(i) 比が第一のカットオフ値よりも大きい場合、両方の胎児が第一の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、および

(i i) 比が第二のカットオフ値よりも小さい場合、両方の胎児が第二の母性ハプロタイプを受け継いでいると同定する、

を含む、2 人の胎児の母性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法。

【請求項 3 1】

第一の父性ハプロタイプは第一のアレルを含み、第二の母性ハプロタイプは第二のアレルを含んでいる、請求項 3 0 の方法。

【請求項 3 2】

前記 2 人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定することが、前記比が 50% と統計的に等しい場合に、

- ・前記 1 つ以上の第一の遺伝子座について、胎児が両方ヘテロ接合型である、または

- ・胎児のうちの 1 人が前記第一のアレルについてホモ接合型で、もう 1 人の胎児が前記第二のアレルについてホモ接合型である、

ことの 2 つの可能性を同定することを含む、請求項 3 1 の方法。

【請求項 3 3】

前記 2 人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定することが、

- ・前記比が前記第二のカットオフ値より大きく、第三のカットオフ値より小さく、かつ、前記第三のカットオフ値が前記第一のカットオフ値より小さいときに、胎児のうちの 1 人が前記第二のアレルについてホモ接合型で、もう 1 人の胎児が前記 1 つ以上の第一の遺伝子座についてヘテロ接合型であると同定すること、

を含む、請求項 3 1 の方法。

【請求項 3 4】

前記 2 人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定することが、

・前記比が前記第一のカットオフ値より小さく、第四のカットオフ値より大きく、かつ、前記第四のカットオフ値が前記第三のカットオフ値より大きいときに、胎児のうちの1人が前記第一のアレルについてホモ接合型で、もう1人の胎児が前記1つ以上の第一の遺伝子座についてヘテロ接合型であると同定することを含む、請求項33の方法。

【請求項35】

第一の父性ハプロタイプが対応する第三のアレルを含み、第二の父性ハプロタイプが対応する第四のアレルを含んでいる、請求項30の方法。

【請求項36】

前記2人の胎児における母性ハプロタイプの遺伝を決定することが、前記比が前記第一のカットオフ値より小さく、かつ、前記第二のカットオフ値よりも大きいときに、

・胎児のうちの1人が、前記第一のアレルと、前記第三のアレルまたは第四のアレルのいずれかについてヘテロ接合型である、および

・もう1人の胎児が、前記第二のアレルと、前記第三のアレルまたは第四のアレルのいずれかについてヘテロ接合型である

可能性を同定することを含む、請求項35の方法。

【請求項37】

男性によって受精した女性における2人の胎児の父性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法であって、

・第一の染色体上にある1つ以上の第一の遺伝子座を含む第一の群を同定すること、ここで、前記男性は各第一の遺伝子座について、対応する第一のアレルと対応する第二のアレルのヘテロ接合型であり、第一の父性ハプロタイプは第一のアレルを含み、第二の父性ハプロタイプは第二のアレルを含んでいて、かつ、前記女性は前記第二のアレルのホモ接合型であり；

・前記女性から得られた生体試料に含まれているDNA断片中の前記第一の遺伝子座に存在する、前記対応する第一のアレルの第一の量を測定すること、ここで前記生体試料は前記女性および前記2人の胎児に由来する細胞を伴わないDNAを含むものであり；

・前記第一の量を正規化して、正規化された第一の量を得ること；

・前記正規化された第一の量を、第一のカットオフ値と第二のカットオフ値との少なくとも1つと比較すること；

・前記比較に基づいて、前記第一の父性ハプロタイプを前記胎児のうちの1人が受け継いでいる、胎児両方が受け継いでいる、またはどちらの胎児も受け継いでいない、のいずれかであると決定すること；

・正規化された第一の量が第二のカットオフ値よりも少ない場合に、胎児のいずれも第一の父性ハプロタイプを引き継いだと決定されず；

・正規化された第一の量が第二のカットオフ値よりも大きく、第一のカットオフ値よりも小さい場合に、胎児のいずれか一方が第一の父性ハプロタイプを引き継いだと決定され

；
・正規化された第一の量が第一のカットオフ値よりも大きい場合に、胎児のいずれも第一の父性ハプロタイプを引き継いだと決定されること、

を含む、2人の胎児の父性ハプロタイプの遺伝を決定するための方法。

【請求項38】

さらに、

・前記生体試料における、前記2人の胎児のうちの片方または両方の胎児に由来する胎児DNAのパーセンテージを決定すること；および

・前記胎児DNAのパーセンテージに基づいて、前記1つ以上のカットオフ値を決定すること、

を含む、請求項37の方法。

【請求項39】

前記第一の量を正規化し、正規化された第一の量を得ることが、

・前記生体試料に含まれているDNA断片上にある第一の遺伝子座に存在している、前記対応する第二のアレルの第二の量を測定すること；および

・前記第一の量の前記第二の量に対する比を算出し、前記正規化された第一の量を得ること

を含む、請求項3 7の方法。

【請求項 4 0】

前記比が、第一の量と第二の量の和で割った第一の量である、請求項3 9の方法。

【請求項 4 1】

前記比較に基づいて、前記第一の父性ハプロタイプを前記胎児のうちの1人が受け継いでいる、胎児両方が受け継いでいる、またはどちらの胎児も受け継いでいない、のいずれかであると決定することが、

・前記正規化された第一の量が0よりも統計的に大きい、第一のカットオフ値よりも小さい場合に、前記胎児のうちの1人だけが前記ハプロタイプを受け継いでいると同定すること；または

・前記正規化された第一の量が第二のカットオフ値よりも大きい場合に、前記胎児が2人とも前記ハプロタイプを受け継いでいると同定すること、

を含む、請求項3 7の方法。

【請求項 4 2】

さらに、

・前記第一の染色体上にある1つ以上の第二の遺伝子座を含む第二の群を同定すること、ここで、前記男性は各第二の遺伝子座について、対応する第三のアレルと対応する第四のアレルのヘテロ接合型であり、前記第一の父性ハプロタイプは第三のアレルを含み、前記第二の父性ハプロタイプは第四のアレルを含んでいて、かつ、前記女性は前記第三のアレルについてホモ接合型であり；

・前記生体試料に含まれているDNA断片上にある第二の遺伝子座に存在している、前記対応する第四のアレルの第二の量を測定すること；

・前記第二の量を正規化して、正規化された第二の量を得ること；

・前記正規化された第二の量を1つ以上のカットオフ値と比較すること；

・前記比較に基づいて、前記第二の父性ハプロタイプを前記胎児のうちの1人が受け継いでいる、胎児両方が受け継いでいる、またはどちらの胎児も受け継いでいない、のいずれかであると決定すること、

を含む、請求項3 7の方法。

【請求項 4 3】

さらに、

・前記第一のおよび第二の父性ハプロタイプの遺伝に関する前記決定を利用して、前記第一のおよび第二の父性ハプロタイプを、胎児のうちの1人が受け継いでいる、胎児両方が受け継いでいる、または前記胎児は2人ともそれらを受け継いでいない、のいずれかであると決定すること、

を含む、請求項4 2の方法。

【請求項 4 4】

前記第一のアレルのうちの1つ以上および/または前記第二のアレルのうちの1つ以上が目的の表現型と関連付けられている、請求項3 7の方法。

【請求項 4 5】

前記目的の表現型が疾患または疾患感受性である、請求項3 7の方法。

【請求項 4 6】

前記父性ハプロタイプが常染色体劣性の状態または感受性に関連付けられており、かつ、前記胎児のうちの1人または両方が、前記状態または感受性の保因者であると決定される、請求項3 7の方法。

【請求項 4 7】

前記生体試料が血漿である、請求項 1 ~ 4 6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 8】

測定する工程が、前記生体試料に含まれている D N A の配列決定を含む、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

操作を実施するようにコンピューターシステムを制御するための複数の指示を格納しているコンピューターで読み込み可能なメディアを備えている、コンピュータープログラム製品であって、前記指示は、請求項 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法を含む、コンピュータープログラム製品。

【請求項 5 0】

請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法を実施するように構成された 1 つ以上のプロセッサを含む、システム。

【請求項 5 1】

生体試料に含まれている D N A の配列を決定するように構成されている装置をさらに含む、請求項 5 0 のシステム。