

【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26年8月14日(2014.8.14)

【公表番号】特表2013-509870(P2013-509870A)

【公表日】平成25年3月21日(2013.3.21)

【年通号数】公開・登録公報2013-014

【出願番号】特願2012-537410(P2012-537410)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月27日(2014.6.27)

【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】

胎児を身ごもっている女性対象から得られた生物試料中の配列不均衡の出生前診断を行うための方法であって、ここで、生物試料は、核酸配列の部分である核酸分子を含み、該生物試料は胎児及び女性対象由来の核酸分子を含み、該方法は、

生物試料中の複数の核酸分子の各々について、

該核酸分子のサイズを測定し；

該核酸がどの核酸配列に由来するかを同定し；

第1の配列に対応する核酸分子のサイズ分布をコンピュータシステムにより決定し；及び

決定されたサイズ分布に基づいて、配列不均衡が第1の配列に存在するかどうかの分類を決定する

ことを含む方法。

【請求項2】

妊娠女性対象の母親遺伝子型を決定し、ここで、第1の配列が母親遺伝子型の少なくとも一部を含み；及び

妊娠女性対象の母親遺伝子型と決定されたサイズ分布に基づいて、母親遺伝子型と比較して、配列不均衡が生物試料中の第1の配列に存在するかどうかの分類を決定することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記分類を用いて、胎児遺伝子型を決定することをさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

妊娠女性対象の母親ハプロタイプを決定し、ここで、第1の配列は母親ハプロタイプの少なくとも一部を含み；及び

妊娠女性対象の母親ハプロタイプと決定されたサイズ分布に基づいて、母親ハプロタイプと比較して、配列不均衡が生物試料中の第1の配列に存在するかどうかの分類を決定することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

胎児の父親の父親遺伝子型を決定し；及び
父親遺伝子型を用いて、母親ハプロタイプと比較して、試験される配列不均衡が過剰発明又は発現不足であるかどうかを決定する
ことをさらに含み、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記分類を用いて、胎児のハプロタイプを決定することをさらに含む、請求項4に記載の方法。

【請求項7】

第1の配列が染色体であり、配列不均衡が胎児染色体異数性である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

複数の核酸分子がサイズに基づいて予め選択されている、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

複数の核酸分子が200bp未満となるように予め選択されるか、又は150bp未満となるように予め選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

複数の核酸分子が少なくとも2つのグループに予め選択され、各々は異なる範囲のサイズを有し、該方法は、

第1の染色体に対応する各グループの核酸分子のサイズ分布を決定し；

サイズ分布を比較し；及び

該対比に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体に存在するかどうかを決定することをさらに含む、請求項8に記載の方法。

【請求項11】

第1の染色体に対応する核酸分子のサイズ分布を決定することが、

複数の染色体の各々について、染色体に対応する核酸分子のサイズから統計値を計算することを含み；及び

ここで、決定されたサイズ分布に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体に存在するかどうかの分類を決定することが、

第1の染色体の決定されたランキングと参照生物試料から得られた第1の染色体の別のランキングとを比較し；及び

該比較に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体に存在するかどうかの分類を決定する

ことを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項12】

第1の染色体に対応する核酸分子のサイズ分布を決定することが、

第1の染色体に対応する核酸分子のサイズから第1統計値を計算し；

1以上の染色体に対応する核酸分子のサイズからの第2の統計値を計算することを含み、

ことを含み、ここで、決定されたサイズ分布に基づいて、胎児染色体異数性が第1染色に存在するかどうかを決定することが

第1統計値と第2統計値との間の分離値を決定し；

該分離値と1以上のカットオフ値を比較し；及び

該比較に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体に存在するかどうかの分類を決定する

ことを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項13】

分離値が、第1統計値と第2統計値との間の相違、又は該相違に由来する結果である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

第1統計値と第2統計値が、各染色体に対応する核酸分子について測定されたサイズの

平均サイズを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

第 1 統計値と第 2 統計値が、各々、第 1 のサイズカットオフを下回るサイズを有する対応する核酸分子のサイズの第 1 合計を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

第 1 統計値が第 2 の合計で割った第 1 の合計を含み、第 2 の合計が、対応する核酸分子の全てのサイズについてであるか、又は第 2 のサイズカットオフを下回るサイズを有する対応する核酸分子のサイズのものであり、第 2 のサイズカットオフは第 1 のサイズカットオフよりも大きい、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

第 1 の統計値が、第 2 の合計で割った第 1 の合計を含み、第 2 の合計が、第 2 のサイズカットオフよりも大きい、対応する核酸分子のサイズのものである、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

第 2 のサイズカットオフが第 1 のサイズカットオフであり、第 2 の合計が第 3 のサイズカットオフを下回るサイズのものであり、第 3 のサイズカットオフが第 2 のサイズカットオフよりも大きい、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

複数の第 1 のサイズカットオフに対する第 1 の統計値と第 2 の統計値を計算し、及び第 1 のサイズカットオフの各々に対する第 1 と第 2 の統計値との間の分離値を決定することを繰り返し；並びに

該分離値の極値を同定する

ことをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記極値と 1 以上のカットオフ値を比較することをさらに含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記極値に対応する第 1 のサイズカットオフを同定し；及び

該極値に対応する第 1 のサイズカットオフと 1 以上のカットオフ値を比較することをさらに含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 2】

生物試料は、血液、血漿、血清、胎児細胞を含む母親血液、母親血液から得られた胎児細胞、尿、唾液、及び子宮内洗浄液を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 3】

妊娠女性対象から得られた生物試料における配列不均衡の出生前診断を行うための操作を実行するためのプロセッサを制御するための複数の指示を記憶するコンピュータ読み取り可能な媒体を含むコンピュータプログラム製品であって、該生物試料は、核酸配列の一部である核酸分子を含み、該指示が請求項 1 に記載の方法を含むコンピュータプログラム製品。

【請求項 2 4】

胎児を身ごもっている女性対象から得られた生物試料における胎児染色体異数性の出生前診断を行うための方法であって、該生物試料が胎児及び女性対象由来の核酸分子を含み、該方法は、

生物試料中の複数の核酸分子の各々について、

核酸分子のサイズを測定し；

核酸分子がどの染色体に由来するのかを同定し；

複数の染色体の各々について、

染色体に対応する核酸分子のサイズから統計値をコンピュータシステムにより計算し；統計値に対応する染色体のランクを決定し；

第 1 の染色体の決定されたランクと参照生物試料から得られた第 1 の染色体の別の

ランキングとを比較し；及び

該比較に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体について存在するかどうかの分類を決定する

ことを含む方法。

【請求項25】

第1の染色体の決定されたランキングと参照生物試料から得られた第1の染色体の別のランキングとを比較することが、

該染色体の決定されたランキングと生物試料についての参照染色体のランキングとの間の第1の差異を決定し；

染色体の別のランキングと参照生物試料の参照染色体のランキングとの間の第2の差異を決定し；及び

該差異を比較する

ことを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

複数の核酸分子の各々のサイズを測定することが、

生物試料を受入れ；及び

生物使用に含まれる複数の核酸分子の少なくとも一部を配列決定することを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

各核酸分子の配列決定された部分が各核酸分子の両末端を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

統計値が各染色体に対応する核酸分子について測定されたサイズの中央値サイズを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項29】

統計値が各染色体に対応する核酸分子について測定されたサイズの平均サイズを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項30】

測定されたサイズが、長さ若しくは分子量、又はその長さと関連した測定されたパラメータである、請求項24に記載の方法。

【請求項31】

測定されたサイズが該長さに対応する蛍光強度である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

ランキングが統計値の最低から最大である、請求項24に記載の方法。

【請求項33】

ランキングが統計値の最大から最低である、請求項24に記載の方法。

【請求項34】

胎児を身ごもっている女性対象から得られた生物試料における胎児染色体異数性の出生前診断を行うための操作を実行するためのプロセッサを制御するための複数の指示を記憶する一時的でないコンピュータ読み取り可能な媒体を含むコンピュータプログラム製品であって、該生物試料が胎児及び女性対象由来の核酸分子を含み、該指示が、

生物試料中の複数の核酸分子の各々について、

核酸分子のサイズを測定し；

核酸分子がどの染色体に由来するのかを同定し；

複数の染色体の各々について、

染色体に対応する核酸分子のサイズから統計値をコンピュータシステムにより計算し；

統計値に対応する染色体のランキングを決定し；

第1の染色体の決定されたランキングと参照生物試料から得られた第1の染色体の別のランキングとを比較し；及び

該比較に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体について存在するかどうかの分類

を決定する

ことを含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項 3 5】

胎児を身ごもっている女性対象から得られた生物試料における胎児染色体異数性の出生前診断を行うための方法であって、ここで、生物試料は胎児及び女性対象由来の核酸分子を含み、該方法は、

生物試料における複数の核酸分子の各々について、

核酸分子のサイズを測定し；

核酸分子がどの染色体に由来するかを同定し；

第1の染色体に対応する核酸分子のサイズから第1統計値をコンピュータシステムにより計算し；

1以上の第2の染色体に対応する核酸分子のサイズから第2統計値をコンピュータシステムにより計算し；

第1統計値と第2統計値との間の分離値を決定し；

分離値と1以上のカットオフ値とを比較し；及び

該比較に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体について存在するかどうかの分類を決定する

ことを含む方法。

【請求項 3 6】

分離値が第1統計値と第2統計値との間との差異であるか、又は該差異に由来する結果である、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 7】

該分離値が、第1統計値と第2統計値の比であるか、又は該比由来の結果である、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 8】

第1統計値と第2統計値が、各染色体に対応する核酸分子について測定されたサイズの平均サイズを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項 3 9】

第1統計値と第2統計値が、各々、第1のサイズカットオフを下回るサイズを有する核酸分子に対応するサイズの第1合計を含む、請求項35に記載の方法。

【請求項 4 0】

第1統計値が第2合計で割った第1合計を含み、ここで、第2合計が対応する核酸分子の全てのサイズについてのものであるか、又は第2サイズカットオフを下回るサイズを有する対応する核酸分子のサイズについてものであり、第2サイズカットオフが第1サイズカットオフよりも大きい、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 1】

第1統計値が第2合計で割った第1合計を含み、ここで、第2合計が、第2のサイズカットオフより大きい対応する核酸分子のサイズについてのものである、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 2】

複数の第1のサイズカットオフについての第1統計値と第2統計値を計算し、及び第1サイズカットオフについての第1と第2の統計値との間の分離値を決定することを繰り返し；並びに

該分離値の極値を同定する

ことをさらに含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記極値と1以上のカットオフ値を比較することをさらに含む、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記極値に対応する第1サイズカットオフを同定し；及び

該極値に対応する第1のカットオフ値と1以上のカットオフ値を比較することをさらに含む、請求項4-2に記載の方法。

【請求項4-5】

1以上のカットオフ値が、生物試料における胎児DNAの割合の測定に基づいており、請求項3-5に記載の方法。

【請求項4-6】

胎児を身ごもっている女性対象から得られた生物試料における胎児染色体異数性の出生前診断を行うための操作を実行するためのプロセッサを制御するための複数の指示を記憶する一時的でないコンピュータ読み取り可能な媒体を含むコンピュータプログラム製品であって、ここで、該生物試料が胎児及び女性対象由来の核酸分子を含み、該指示が

生物試料における複数の核酸分子の各々について、

核酸分子のサイズを測定し；

核酸分子がどの染色体に由来するかを同定し；

第1の染色体に対応する核酸分子のサイズから第1統計値をコンピュータシステムにより計算し；

1以上の第2の染色体に対応する核酸分子のサイズから第2統計値をコンピュータシステムにより計算し；

第1統計値と第2統計値との間の分離値を決定し；

分離値と1以上のカットオフ値とを比較し；及び

該比較に基づいて、胎児染色体異数性が第1の染色体について存在するかどうかの分類を決定する

ことを含むコンピュータプログラム製品。