

【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30年9月27日(2018.9.27)

【公表番号】特表2018-500876(P2018-500876A)

【公表日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2018-002

【出願番号】特願2017-518990(P2017-518990)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2018.01)

G 01 N 33/48 (2006.01)

G 06 F 19/18 (2011.01)

G 06 F 19/24 (2011.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z

G 01 N 33/48 Z

G 06 F 19/18

G 06 F 19/24

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月17日(2018.8.17)

【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】

参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域を複数の部分に区分化するための方法であつて、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定するステップと；

b) 初期の部分の長さを選択するステップと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化するステップと；

d) (a)において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも2つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成するステップと；

e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて、(d)における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定するステップと；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも1つを複数の部分に、(e)における前記最適化された部分の長さに従って再区分化するステップと

を含む方法。

【請求項2】

(a)における前記配列決定カバレッジの可変性を決定するステップが、参照ゲノムの部分へとマッピングされたヌクレオチド配列の読み取りについてのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読み取りが、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する、複数の試料に由来する、循環型無細胞核酸の読み取りである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

(b)における前記初期の部分の長さが、

i) 前記トレーニングセットについての配列決定の深さ；

ii) 前記トレーニングセットについての平均の胎仔フラクション；または

i i i) 前記トレーニングセットについての配列決定の深さおよび前記トレーニングセットについての平均の胎仔フラクション
に従って選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ゲノムについての部分の総数が、(b)における前記初期の部分の長さに従って決定される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも 2 つのゲノム領域が、第 1 のゲノム領域および第 2 のゲノム領域を含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 のゲノム領域および前記第 2 のゲノム領域のサイズが、実質的に同様である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

(d)における前記配列決定カバレッジの可変性を比較するステップが、比例係数 (P) を以下の式 :

$$P = (\text{var}_1 / \text{var}_2)^{1/3} \quad \text{式 A}$$

[式中、 var_1 は、前記第 1 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性であり、 var_2 は、前記第 2 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性である]

に従って計算することを含む、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第 1 のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第 2 のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第 2 のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記スクレオチド配列の読み取りのカウント数が、正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第 1 のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第 2 のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第 2 のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

各ゲノム領域についての前記平均のスクレオチドの配列決定の読み取りのカウント数が、前記トレーニングセットを使用して決定される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数が、平均の正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

(e)における前記部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも 1 つについて再計算するステップが、前記比例係数と、(b)における前記初期の部分の長さから決定された部分の前記総数とに従って実施される、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

試験試料に由来するスクレオチド配列の読み取りを、再分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたスクレオチド配列の読み取りを生成するステップ、前記マッピングされたスクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップおよび遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含

む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読み取りを、再区分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップおよび遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法をコンピュータに実行させるためのプログラム。

【請求項 17】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法をコンピュータに実行させるためのプログラムを格納した記録メディア。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

図面は、本技術のある特定の実施形態を例示するものであり、限定するものではない。記載を明確にし、また分かりやすくするために、図面は正確な縮尺では作成されず、一部の事例では、特定の実施形態を理解しやすくするために、様々な側面が、誇張または拡大して示される場合もある。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

参照ゲノムの 1 つまたは複数のゲノム領域を複数の部分に区分化するための方法であつて、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定するステップと；
b) 初期の部分の長さを選択するステップと；
c) 少なくとも 2 つのゲノム領域を (b) における前記初期の部分の長さに従って区分化するステップと；
d) (a) において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも 2 つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成するステップと；
e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも 1 つについて、 (d) における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定するステップと；
f) 前記ゲノム領域の少なくとも 1 つを複数の部分に、 (e) における前記最適化された部分の長さに従って再区分化するステップと
を含む方法。

(項目 2)

遺伝子の変動の存在または非存在を識別するための方法であつて、ヌクレオチド配列の読み取りを試験試料について定量化するステップを含み、前記配列の読み取りが、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定することと；
b) 初期の部分の長さを選択することと；
c) 少なくとも 2 つのゲノム領域を (b) における前記初期の部分の長さに従って区分化することと；
d) (a) において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも 2 つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成することと；
e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも 1 つについて、 (d) における前記比較に

従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定すること；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも 1 つを複数の部分に、(e) における前記最適化された部分の長さに従って再分化することと

を含む処理により区分化された、参照ゲノムの 1 つまたは複数のゲノム領域へとマッピングされている方法。

(項目 3)

(a) における前記配列決定カバレッジの可変性を決定するステップが、参照ゲノムの部分へとマッピングされたスクレオチド配列の読み取りについてのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読み取りが、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する、複数の試料に由来する、循環型無細胞核酸の読み取りである、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

(b) における前記初期の部分の長さが、配列決定の深さに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

(b) における前記初期の部分の長さが、平均の胎仔フラクションに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目 3 または 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記平均の胎仔フラクションが、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記初期の部分の長さが、約 1 kb ~ 約 1 0 0 0 kb の間である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記初期の部分の長さが、約 30 kb である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記初期の部分の長さが、約 40 kb である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記初期の部分の長さが、約 50 kb である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記初期の部分の長さが、50 kb ではない、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記初期の部分の長さが、約 60 kb である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記初期の部分の長さが、約 70 kb である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

ゲノムについての部分の総数が、(b) における前記初期の部分の長さに従って決定される、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記少なくとも 2 つのゲノム領域が、第 1 のゲノム領域および第 2 のゲノム領域を含む、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記第 1 のゲノム領域および前記第 2 のゲノム領域のサイズが、実質的に同様である、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

(d) における前記配列決定カバレッジの可変性を比較するステップが、比例係数 (P) を以下の式：

$$P = (var_1 / var_2)^{1/3} \quad \text{式 A}$$

[式中、var₁ は、前記第 1 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性であり、var₂ は、前記第 2 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性である] に従って計算することを含む、項目 15 または 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記第 1 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第 1 のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第 2 のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第 2 のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記第 1 のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第 1 のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第 2 のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第 2 のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 17 に記載の方法。

(項目 20)

各ゲノム領域についての前記平均のスクレオチドの配列決定の読み取りのカウント数が、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記スクレオチド配列の読み取りのカウント数が、正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目 18 に記載の方法。

(項目 22)

前記平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数が、平均の正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目 19 または 20 に記載の方法。

(項目 23)

(e) における前記部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも 1 つについて再計算するステップが、前記比例係数と、(b) における前記初期の部分の長さから決定された部分の前記総数とに従って実施される、項目 17 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

(f) における前記複数の部分が、一定のサイズの部分を含む、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

(f) における前記複数の部分が、変動するサイズの部分を含む、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

(f) における前記複数の部分が、約 1 kb ~ 約 1 0 0 0 kb の間の部分の長さを含む、項目 24 または 25 に記載の方法。

(項目 27)

(f) における前記複数の部分が、約 30 kb の部分を含む、項目 24 または 25 に記載の方法。

(項目 28)

(f) における前記複数の部分が、約 40 kb の部分を含む、項目 24 または 25 に記載の方法。

(項目 29)

(f) における前記複数の部分が、約 50 kb の部分を含む、項目 24 または 25 に記載の方法。

(項目 30)

(f) における前記複数の部分が、50 kb の部分を含まない、項目24または25に記載の方法。

(項目31)

(f) における前記複数の部分が、約60 kb の部分を含む、項目24または25に記載の方法。

(項目32)

(f) における前記複数の部分が、約70 kb の部分を含む、項目24または25に記載の方法。

(項目33)

ヌクレオチド配列決定処理により、試験試料に由来する核酸を配列決定して、ヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目1から32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記核酸が、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する循環型無細胞核酸である、項目33に記載の方法。

(項目35)

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読み取りを、再分化された参考ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目1から34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップを含む、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記正規化するステップが、グアニンおよびシトシン(GC)の偏りについてのLESS正規化(GC-LESS正規化)を含む、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記正規化するステップが、配列の読み取りのカウント数を中央値カウント数に従って調整することを含む、項目36または37に記載の方法。

(項目39)

前記配列の読み取りのカウント数が、中央値の部分のカウント数に従って調整される、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目36から39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記正規化するステップが、GC-LESS正規化、それに続く中央値の部分カウント数に従う正規化、それに続く主成分正規化を含む、項目36から40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目36から41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

染色体構造を、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目36から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記正規化されたカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目36から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目44に記載の方法。

(項目46)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目42から45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化するステップを含まない、項目35に記載の方法。

(項目48)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目47に記載の方法。

(項目49)

染色体構造を、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目47または48に記載の方法。

(項目50)

前記未加工のカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目48または49に記載の方法。

(項目51)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目50に記載の方法。

(項目52)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目48から51のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域を複数の部分に区分化するための方法であつて、

- a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定するステップと；
- b) 初期の部分の長さを選択するステップと；
- c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化するステップと；
- d) (a)において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも2つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成するステップと；
- e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて、(d)における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定するステップと；
- f) 前記ゲノム領域の少なくとも1つを複数の部分に、(e)における前記最適化された部分の長さに従って再分化し、これにより、再分化されたゲノム領域を生成するステップと；
- g) 胎仔フラクションを、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する試験試料について推定するステップと；
- h) 最小のゲノム領域のサイズを決定するステップと；
- i) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも2つの部分を含むように調整し、これにより、精緻化された、再分化されたゲノム領域を生成するステップとを含む方法。

(項目54)

遺伝子の変動の存在または非存在を識別するための方法であつて、ヌクレオチド配列の

読み取りを試験試料について定量化するステップを含み、前記配列の読み取りが、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定することと；

b) 初期の部分の長さを選択することと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化することと；

d) (a)において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも2つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成することと；

e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて、(d)における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定することと；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも1つを複数の部分に、(e)における前記最適化された部分の長さに従って再分化し、これにより、再分化されたゲノム領域を生成することと；

g) 胎仔フラクションを、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する試験試料について推定することと；

h) 最小のゲノム領域のサイズを決定することと；

i) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも2つの部分を含むように調整し、これにより、精緻化された、再分化されたゲノム領域を生成することと

を含む処理により区分化された、参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域へとマッピングされている方法。

(項目55)

(a) における前記配列決定カバレッジの可変性を決定するステップが、参照ゲノムの部分へとマッピングされたヌクレオチド配列の読み取りについてのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読み取りが、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する、複数の試料に由来する、循環型無細胞核酸の読み取りである、項目53または54に記載の方法。

(項目56)

(b) における前記初期の部分の長さが、配列決定の深さに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目55に記載の方法。

(項目57)

(b) における前記初期の部分の長さが、平均の胎仔フラクションに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目55または56に記載の方法。

(項目58)

前記平均の胎仔フラクションが、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目57に記載の方法。

(項目59)

前記初期の部分の長さが、約1kb～約1000kbの間である、項目53から58のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

前記初期の部分の長さが、約30kbである、項目53から59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

前記初期の部分の長さが、約40kbである、項目53から59のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

前記初期の部分の長さが、約50kbである、項目53から59のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

前記初期の部分の長さが、50kbではない、項目53から59のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

前記初期の部分の長さが、約60kbである、項目53から59のいずれか一項に記載

の方法。

(項目65)

前記初期の部分の長さが、約70kbである、項目53から59のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

ゲノムについての部分の総数が、(b)における前記初期の部分の長さに従って決定される、項目53から65のいずれか一項に記載の方法。

(項目67)

前記少なくとも2つのゲノム領域が、第1のゲノム領域および第2のゲノム領域を含む、項目53から66のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

前記第1のゲノム領域および前記第2のゲノム領域のサイズが、実質的に同様である、項目67に記載の方法。

(項目69)

(d)における前記配列決定カバレッジの可変性を比較するステップが、比例係数(P)を以下の式:

$$P = (var_1 / var_2)^{1/3} \quad \text{式 A}$$

[式中、var₁は、前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性であり、var₂は、前記第2のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性である]に従って計算することを含む、項目67または68に記載の方法。

(項目70)

前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第1のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第2のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第2のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目69に記載の方法。

(項目71)

前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第1のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第2のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第2のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目70に記載の方法。

(項目72)

各ゲノム領域についての前記平均のスクレオチドの配列決定の読み取りのカウント数が、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目71に記載の方法。

(項目73)

前記スクレオチド配列の読み取りのカウント数が、正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目70に記載の方法。

(項目74)

前記平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数が、平均の正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目71または72に記載の方法。

(項目75)

(e)における前記部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて再計算するステップが、前記比例係数と、(b)における前記初期の部分の長さから決定された部分の前記総数とに従って実施される、項目69から74のいずれか一項に記載の方法。

(項目76)

(f)における前記複数の部分が、一定のサイズの部分を含む、項目53から75のいずれか一項に記載の方法。

(項目77)

(f)における前記複数の部分が、変動するサイズの部分を含む、項目53から75の

いずれか一項に記載の方法。

(項目78)

(f)における前記複数の部分が、約1kb～約1000kbの間の部分の長さを含む、項目76または77に記載の方法。

(項目79)

(f)における前記複数の部分が、約30kbの部分を含む、項目76または77に記載の方法。

(項目80)

(f)における前記複数の部分が、約40kbの部分を含む、項目76または77に記載の方法。

(項目81)

(f)における前記複数の部分が、約50kbの部分を含む、項目76または77に記載の方法。

(項目82)

(f)における前記複数の部分が、50kbの部分を含まない、項目76または77に記載の方法。

(項目83)

(f)における前記複数の部分が、約60kbの部分を含む、項目76または77に記載の方法。

(項目84)

(f)における前記複数の部分が、約70kbの部分を含む、項目76または77に記載の方法。

(項目85)

(g)における胎仔フラクションを推定するステップが、誤差値を決定することを含む、項目53から84のいずれか一項に記載の方法。

(項目86)

(h)における最小のゲノム領域のサイズを決定するステップが、(g)において推定された胎仔フラクションを有する試料について検出可能な、最小のゲノム領域のサイズを決定することを含む、項目53から85のいずれか一項に記載の方法。

(項目87)

最小のゲノム領域のサイズが、胎仔フラクションの上位95%の信頼区間に従って決定される、項目86に記載の方法。

(項目88)

(j)胎仔フラクションを、前記精緻化された、再分化されたゲノム領域から再推定するステップをさらに含む、項目53から87のいずれか一項に記載の方法。

(項目89)

(g)における推定された胎仔フラクションを、(j)における再推定された胎仔フラクションと比較するステップを含む、項目88に記載の方法。

(項目90)

(g)における推定された胎仔フラクションが、(j)における再推定された胎仔フラクションと、所定のトレランス値だけ異なる場合に、パート(g)、(h)、および(i)を反復するステップを含む、項目89に記載の方法。

(項目91)

前記所定のトレランス値が、約1%～約25%の間である、項目90に記載の方法。

(項目92)

ヌクレオチド配列決定処理により、試験試料に由来する核酸を配列決定して、ヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目53から91のいずれか一項に記載の方法。

(項目93)

前記核酸が、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する循環型無細胞核酸である、項目92に

記載の方法。

(項目94)

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読み取りを、精緻化された、再区分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目53から93のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップを含む、項目94に記載の方法。

(項目96)

前記正規化するステップが、ゲアニンおよびシトシン(GC)の偏りについてのLOESS正規化(GC-LOESS正規化)を含む、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記正規化するステップが、配列の読み取りのカウント数を中央値カウント数に従って調整することを含む、項目95または96に記載の方法。

(項目98)

前記配列の読み取りのカウント数が、中央値の部分カウント数に従って調整される、項目97に記載の方法。

(項目99)

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目95から98のいずれか一項に記載の方法。

(項目100)

前記正規化するステップが、GC-LOESS正規化、それに続く中央値の部分カウント数に従う正規化、それに続く主成分正規化を含む、項目95から99のいずれか一項に記載の方法。

(項目101)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目95から100のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

染色体構造を、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目95から101のいずれか一項に記載の方法。

(項目103)

前記正規化されたカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目95から102のいずれか一項に記載の方法。

(項目104)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目103に記載の方法。

(項目105)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目101から104のいずれか一項に記載の方法。

(項目106)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化するステップを含まない、項目94に記載の方法。

(項目107)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目106に記載の方法。

(項目108)

染色体構造を、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目106または107に記載の方法。

(項目109)

前記未加工のカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目107または108に記載の方法。

(項目110)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目109に記載の方法。

(項目111)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目107から110のいずれか一項に記載の方法。

(項目112)

参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域を複数の部分に区分化するための方法であつて、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定するステップと；

b) 初期の部分の長さを選択するステップと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化するステップと；

d) (a)において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも2つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成するステップと；

e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて、(d)における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定するステップと；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも1つを複数の部分に、(e)における前記最適化された部分の長さに従って再区分化し、これにより、再区分化されたゲノム領域を生成するステップと；

g) 領域特異的胎仔フラクションを各ゲノム領域について、部分1つ当たりのヌクレオチド配列の読み取りのカウント数と加重係数との間の相関に従って決定するステップと；

h) 局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定するステップと；

i) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも2つの部分を含むように調整し、これにより、精緻化された、再区分化されたゲノム領域を生成するステップとを含む方法。

(項目113)

遺伝子の変動の存在または非存在を識別するための方法であつて、ヌクレオチド配列の読み取りを試験試料について定量化するステップを含み、前記配列の読み取りが、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定することと；

b) 初期の部分の長さを選択することと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化することと；

d) (a)において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも2つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成することと；

e) 部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて、(d)における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定することと；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも1つを複数の部分に、(e)における前記最適化された部分の長さに従って再区分化し、これにより、再区分化されたゲノム領域を生成することと；

g) 領域特異的胎仔フラクションを各ゲノム領域について、部分1つ当たりのヌクレオチド配列の読み取りのカウント数と加重係数との間の相関に従って決定することと；

h) 局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定することと；

i) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも 2 つの部分を含むように調整し、これにより、精緻化された、再分化されたゲノム領域を生成することと
を含む処理により分化された、参照ゲノムの 1 つまたは複数のゲノム領域へとマッピングされている方法。

(項目 114)

(a) における前記配列決定カバレッジの可変性を決定するステップが、参照ゲノムの部分へとマッピングされたスクレオチド配列の読み取りのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読み取りが、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する、複数の試料に由来する、循環型無細胞核酸の読み取りである、項目 112 または 113 に記載の方法。

(項目 115)

(b) における前記初期の部分の長さが、配列決定の深さに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目 114 に記載の方法。

(項目 116)

(b) における前記初期の部分の長さが、平均の胎仔フラクションに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目 114 または 115 に記載の方法。

(項目 117)

前記平均の胎仔フラクションが、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目 116 に記載の方法。

(項目 118)

前記初期の部分の長さが、約 1 kb ~ 約 1 0 0 0 kb の間である、項目 112 から 117 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 119)

前記初期の部分の長さが、約 30 kb である、項目 112 から 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 120)

前記初期の部分の長さが、約 40 kb である、項目 112 から 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 121)

前記初期の部分の長さが、約 50 kb である、項目 112 から 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 122)

前記初期の部分の長さが、50 kb ではない、項目 112 から 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 123)

前記初期の部分の長さが、約 60 kb である、項目 112 から 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 124)

前記初期の部分の長さが、約 70 kb である、項目 112 から 118 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 125)

ゲノムについての部分の総数が、(b) における前記初期の部分の長さに従って決定される、項目 112 から 124 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 126)

前記少なくとも 2 つのゲノム領域が、第 1 のゲノム領域および第 2 のゲノム領域を含む、項目 112 から 125 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 127)

前記第 1 のゲノム領域および前記第 2 のゲノム領域のサイズが、実質的に同様である、項目 126 に記載の方法。

(項目 128)

(d) における前記配列決定カバレッジの可変性を比較するステップが、比例係数 (P) を以下の式：

$$P = (var_1 / var_2)^{1/3} \quad \text{式 A}$$

[式中、var₁ は、前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性であり、var₂ は、前記第2のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性である]
に従って計算することを含む、項目126または127に記載の方法。

(項目129)

前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第1のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第2のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第2のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目128に記載の方法。

(項目130)

前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第1のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第2のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第2のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目128に記載の方法。

(項目131)

各ゲノム領域についての前記平均のスクレオチドの配列決定の読み取りのカウント数が、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目130に記載の方法。

(項目132)

前記スクレオチド配列の読み取りのカウント数が、正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目129に記載の方法。

(項目133)

前記平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数が、平均の正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目130または131に記載の方法。

(項目134)

(e) における前記部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて再計算するステップが、前記比例係数と、(b) における前記初期の部分の長さから決定された部分の前記総数とに従って実施される、項目128から133のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

(f) における前記複数の部分が、一定のサイズの部分を含む、項目112から134のいずれか一項に記載の方法。

(項目136)

(f) における前記複数の部分が、変動するサイズの部分を含む、項目112から134のいずれか一項に記載の方法。

(項目137)

(f) における前記複数の部分が、約1kb～約1000kbの間の部分の長さを含む、項目135または136に記載の方法。

(項目138)

(f) における前記複数の部分が、約30kbの部分を含む、項目135または136に記載の方法。

(項目139)

(f) における前記複数の部分が、約40kbの部分を含む、項目135または136に記載の方法。

(項目140)

(f) における前記複数の部分が、約50kbの部分を含む、項目135または136に記載の方法。

(項目141)

(f) における前記複数の部分が、50kbの部分を含まない、項目135または136に記載の方法。

(項目142)

(f) における前記複数の部分が、約60kbの部分を含む、項目135または136に記載の方法。

(項目143)

(f) における前記複数の部分が、約70kbの部分を含む、項目135または136に記載の方法。

(項目144)

(h) における局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定するステップが、平均の胎仔フラクションを有する試料について検出可能な、局所的なゲノム領域のサイズを決定することを含む、項目112から143のいずれか一項に記載の方法。

(項目145)

ヌクレオチド配列決定処理により、試験試料に由来する核酸を配列決定して、ヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目112から144のいずれか一項に記載の方法。

(項目146)

前記核酸が、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する循環型無細胞核酸である、項目145に記載の方法。

(項目147)

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読み取りを、精緻化され、再区分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目112から146のいずれか一項に記載の方法。

(項目148)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップを含む、項目147に記載の方法。

(項目149)

前記正規化するステップが、グアニンおよびシトシン(GC)の偏りについてのLOESS正規化(GC-LOESS正規化)を含む、項目148に記載の方法。

(項目150)

前記正規化するステップが、配列の読み取りのカウント数を中央値カウント数に従って調整することを含む、項目148または149に記載の方法。

(項目151)

前記配列の読み取りのカウント数が、中央値の部分カウント数に従って調整される、項目150に記載の方法。

(項目152)

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目148から151のいずれか一項に記載の方法。

(項目153)

前記正規化するステップが、GC-LOESS正規化、それに続く中央値の部分カウント数に従う正規化、それに続く主成分による正規化を含む、項目148から152のいずれか一項に記載の方法。

(項目154)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目148から153のいずれか一項に記載の方法。

(項目155)

染色体構造を、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目148から154のいずれか一項に記載の方法。

(項目156)

前記正規化されたカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目148から155のいずれか一項に記載の方法。

(項目157)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目156に記載の方法。

(項目158)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目154から157のいずれか一項に記載の方法。

(項目159)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化するステップを含まない、項目147に記載の方法。

(項目160)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目159に記載の方法。

(項目161)

染色体構造を、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目159または160に記載の方法。

(項目162)

前記未加工のカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目160または161に記載の方法。

(項目163)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目162に記載の方法。

(項目164)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目160から163のいずれか一項に記載の方法。

(項目165)

参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域を複数の部分に区分化するための方法であつて、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定するステップと；

b) 初期の部分の長さを選択するステップと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化するステップと；

d) (a)において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも2つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成するステップと；

e) 部分の数を、前記ゲノム領域の少なくとも1つについて、(d)における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定するステップと；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも1つを複数の部分に、(e)における前記最適化された部分の長さに従って再区分化し、これにより、再区分化されたゲノム領域を生成するステップと；

g) 胎仔フラクションを、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する試験試料について推定するステップと；

h) 領域特異的胎仔フラクションを各ゲノム領域について、部分1つ当たりのヌクレオ

チド配列の読み取りのカウント数と加重係数との間に従って決定するステップと；

i) 局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定するステップと；

j) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも 2 つの部分を含むように調整し、これにより、精緻化された、再分化されたゲノム領域を生成するステップとを含む方法。

(項目 166)

遺伝子の変動の存在または非存在を識別するための方法であって、ヌクレオチド配列の読み取りを試験試料について定量化するステップを含み、前記配列の読み取りが、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定することと；

b) 初期の部分の長さを選択することと；

c) 少なくとも 2 つのゲノム領域を (b) における前記初期の部分の長さに従って区分化することと；

d) (a) において決定された前記配列決定カバレッジの可変性を前記少なくとも 2 つのゲノム領域の各々について比較し、これにより、比較を生成することと；

e) 部分の数を、前記ゲノム領域の少なくとも 1 つについて、(d) における前記比較に従って再計算し、これにより、最適化された部分の長さを決定することと；

f) 前記ゲノム領域の少なくとも 1 つを複数の部分に、(e) における前記最適化された部分の長さに従って再分化し、これにより、再分化されたゲノム領域を生成することと；

g) 胎仔フラクションを、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する試験試料について推定することと；

h) 領域特異的胎仔フラクションを各ゲノム領域について、部分 1 つ当たりのヌクレオチド配列の読み取りのカウント数と加重係数との間に従って決定することと；

i) 局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定することと；

j) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも 2 つの部分を含むように調整し、これにより、精緻化された、再分化されたゲノム領域を生成することとを含む処理により分化された、参照ゲノムの 1 つまたは複数のゲノム領域へとマッピングされる方法。

(項目 167)

(a) における前記配列決定カバレッジの可変性を決定するステップが、参照ゲノムの部分へとマッピングされたヌクレオチド配列の読み取りについてのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読み取りが、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する、複数の試料に由来する、循環型無細胞核酸の読み取りである、項目 165 または 166 に記載の方法。

(項目 168)

(b) における前記初期の部分の長さが、配列決定の深さに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目 167 に記載の方法。

(項目 169)

(b) における前記初期の部分の長さが、平均の胎仔フラクションに従って、前記トレーニングセットのために選択される、項目 167 または 168 に記載の方法。

(項目 170)

前記平均の胎仔フラクションが、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目 169 に記載の方法。

(項目 171)

前記初期の部分の長さが、約 1 kb ~ 約 1 0 0 0 kb の間である、項目 165 から 170 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 172)

前記初期の部分の長さが、約 30 kb である、項目 165 から 171 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 173)

前記初期の部分の長さが、約 40 kb である、項目 165 から 171 のいずれか一項に

記載の方法。

(項目174)

前記初期の部分の長さが、約50kbである、項目165から171のいずれか一項に記載の方法。

(項目175)

前記初期の部分の長さが、50kbではない、項目165から171のいずれか一項に記載の方法。

(項目176)

前記初期の部分の長さが、約60kbである、項目165から171のいずれか一項に記載の方法。

(項目177)

前記初期の部分の長さが、約70kbである、項目165から171のいずれか一項に記載の方法。

(項目178)

ゲノムについての部分の総数が、(b)における前記初期の部分の長さに従って決定される、項目165から177のいずれか一項に記載の方法。

(項目179)

前記少なくとも2つのゲノム領域が、第1のゲノム領域および第2のゲノム領域を含む、項目165から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目180)

前記第1のゲノム領域および前記第2のゲノム領域のサイズが、実質的に同様である、項目179に記載の方法。

(項目181)

(d)における前記配列決定カバレッジの可変性を比較するステップが、比例係数(P)を以下の式:

$$P = (var_1 / var_2)^{1/3} \quad \text{式A}$$

[式中、var₁は、前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性であり、var₂は、前記第2のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性である]に従って計算することを含む、項目179または180に記載の方法。

(項目182)

前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第1のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第2のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第2のゲノム領域についてのスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目181に記載の方法。

(項目183)

前記第1のゲノム領域の前記配列決定カバレッジの可変性が、前記第1のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定され、前記第2のゲノム領域の配列決定カバレッジの可変性が、前記第2のゲノム領域についての平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目181に記載の方法。

(項目184)

各ゲノム領域についての前記平均のスクレオチドの配列決定の読み取りのカウント数が、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目183に記載の方法。

(項目185)

前記スクレオチド配列の読み取りのカウント数が、正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目182に記載の方法。

(項目186)

前記平均のスクレオチド配列の読み取りのカウント数が、平均の正規化されたスクレオチド配列の読み取りのカウント数である、項目183または184に記載の方法。

(項目187)

(e) における前記部分の数を前記ゲノム領域の少なくとも1つについて再計算するステップが、前記比例係数と、(b)における前記初期の部分の長さから決定された部分の前記総数とに従って実施される、項目181から186のいずれか一項に記載の方法。

(項目188)

(f) における前記複数の部分が、一定のサイズの部分を含む、項目165から187のいずれか一項に記載の方法。

(項目189)

(f) における前記複数の部分が、変動するサイズの部分を含む、項目165から187のいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

(f) における前記複数の部分が、約1kb～約1000kbの間の部分の長さを含む、項目188または189に記載の方法。

(項目191)

(f) における前記複数の部分が、約30kbの部分を含む、項目188または189に記載の方法。

(項目192)

(f) における前記複数の部分が、約40kbの部分を含む、項目188または189に記載の方法。

(項目193)

(f) における前記複数の部分が、約50kbの部分を含む、項目188または189に記載の方法。

(項目194)

(f) における前記複数の部分が、50kbの部分を含まない、項目188または189に記載の方法。

(項目195)

(f) における前記複数の部分が、約60kbの部分を含む、項目188または189に記載の方法。

(項目196)

(f) における前記複数の部分が、約70kbの部分を含む、項目188または189に記載の方法。

(項目197)

(g) における胎仔フラクションを推定するステップが、誤差値を決定することを含む、項目165から196のいずれか一項に記載の方法。

(項目198)

(i) における局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定するステップが、(g)において推定された胎仔フラクションを有する試料について検出可能な、最小の局所的なゲノム領域のサイズを決定することを含む、項目165から197のいずれか一項に記載の方法。

(項目199)

局所的な最小のゲノム領域のサイズが、胎仔フラクションについての上位95%の信頼間隔に従って決定される、項目198に記載の方法。

(項目200)

(k) 胎仔フラクションを、前記精緻化された、再分化されたゲノム領域から再推定するステップをさらに含む、項目165から199のいずれか一項に記載の方法。

(項目201)

(g) における推定された胎仔フラクションを、(k)における再推定された胎仔フラクションと比較するステップを含む、項目200に記載の方法。

(項目202)

(g) における推定された胎仔フラクションが、(k)における再推定された胎仔フラ

クションと、所定のトレランス値だけ異なる場合に、パート(g)、(h)、(i)、および(j)を反復するステップを含む、項目 201 に記載の方法。

(項目 203)

前記所定のトレランス値が、約 1 % ~ 約 25 % の間である、項目 202 に記載の方法。

(項目 204)

ヌクレオチド配列決定処理により、試験試料に由来する核酸を配列決定して、ヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目 165 から 203 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 205)

前記核酸が、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する循環型無細胞核酸である、項目 204 に記載の方法。

(項目 206)

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読み取りを、精緻化された、再区分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目 165 から 205 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 207)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップを含む、項目 206 に記載の方法。

(項目 208)

前記正規化するステップが、グアニンおよびシトシン(G C)の偏りについての L O E S S 正規化(G C - L O E S S 正規化)を含む、項目 207 に記載の方法。

(項目 209)

前記正規化するステップが、配列の読み取りのカウント数を中央値カウント数に従って調整することを含む、項目 207 または 208 に記載の方法。

(項目 210)

前記配列の読み取りのカウント数が、中央値の部分カウント数に従って調整される、項目 209 に記載の方法。

(項目 211)

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目 207 から 210 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 212)

前記正規化するステップが、 G C - L O E S S 正規化、それに続く中央値の部分カウント数に従う正規化、それに続く主成分正規化を含む、項目 207 から 211 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 213)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目 207 から 212 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 214)

染色体構造を、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目 207 から 213 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 215)

前記正規化されたカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目 207 から 214 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 216)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目 215 に記載の方法。

(項目 217)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の 1 つのコピー、染色体の 2 つのコピー、染色体の 3 つのコピー、染色体の 4 つのコピー

、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目213から216のいずれか一項に記載の方法。

(項目218)

前記マッピングされたスクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化するステップを含まない、項目206に記載の方法。

(項目219)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたスクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目218に記載の方法。

(項目220)

染色体構造を、前記マッピングされたスクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目218または219に記載の方法。

(項目221)

前記未加工のカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目219または220に記載の方法。

(項目222)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目221に記載の方法。

(項目223)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目219から222のいずれか一項に記載の方法。

(項目224)

参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域を複数の部分に区分化するための方法であって、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定するステップと；

b) 初期の部分の長さを選択するステップと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化するステップと；

d) 領域特異的胎仔フラクションを各ゲノム領域について、部分1つ当たりのスクレオチド配列の読み取りのカウント数と加重係数との間の相間に従って決定するステップと；

e) 局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定するステップと；

f) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも2つの部分を含むように調整し、これにより、再区分化されたゲノム領域を生成するステップとを含む方法。

(項目225)

遺伝子の変動の存在または非存在を識別するための方法であって、スクレオチド配列の読み取りを試験試料について定量化するステップを含み、前記配列の読み取りが、

a) 配列決定カバレッジの可変性を参照ゲノムにわたり決定することと；

b) 初期の部分の長さを選択することと；

c) 少なくとも2つのゲノム領域を(b)における前記初期の部分の長さに従って区分化することと；

d) 領域特異的胎仔フラクションを各ゲノム領域について、部分1つ当たりのスクレオチド配列の読み取りのカウント数と加重係数との間の相間に従って決定することと；

e) 局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定することと；

f) 部分の数を各ゲノム領域について、少なくとも2つの部分を含むように調整し、これにより、再区分化されたゲノム領域を生成することと

を含む処理により区分化された、参照ゲノムの1つまたは複数のゲノム領域へとマッピングされる方法。

(項目226)

(a)における前記配列決定カバレッジの可変性を決定するステップが、参照ゲノムの部分へとマッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読み取りが、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する、複数の試料に由来する、循環型無細胞核酸の読み取りである、項目224または225に記載の方法。

(項目227)

(b)における前記初期の部分の長さが、配列決定の深さに従って選択される、項目224または226に記載の方法。

(項目228)

(b)における前記初期の部分の長さが、平均の胎仔フラクションに従って選択される、項目224、226、または227に記載の方法。

(項目229)

前記平均の胎仔フラクションが、前記トレーニングセットを使用して決定される、項目228に記載の方法。

(項目230)

前記初期の部分の長さが、約1kb～約1000kbの間である、項目224から229のいずれか一項に記載の方法。

(項目231)

前記初期の部分の長さが、約30kbである、項目224から230のいずれか一項に記載の方法。

(項目232)

前記初期の部分の長さが、約40kbである、項目224から230のいずれか一項に記載の方法。

(項目233)

前記初期の部分の長さが、約50kbである、項目224から230のいずれか一項に記載の方法。

(項目234)

前記初期の部分の長さが、50kbではない、項目224から230のいずれか一項に記載の方法。

(項目235)

前記初期の部分の長さが、約60kbである、項目224から230のいずれか一項に記載の方法。

(項目236)

前記初期の部分の長さが、約70kbである、項目224から230のいずれか一項に記載の方法。

(項目237)

ゲノムについての部分の総数が、(b)における前記初期の部分の長さに従って決定される、項目224から236のいずれか一項に記載の方法。

(項目238)

前記少なくとも2つのゲノム領域が、第1のゲノム領域および第2のゲノム領域を含む、項目224から237のいずれか一項に記載の方法。

(項目239)

前記第1のゲノム領域および前記第2のゲノム領域のサイズが、実質的に同様である、項目238に記載の方法。

(項目240)

(f)における前記再分化されたゲノム領域が、一定のサイズの部分を含む、項目224から239のいずれか一項に記載の方法。

(項目241)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、変動するサイズの部分を含む、項目224から239のいずれか一項に記載の方法。

(項目242)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、約1kb～約1000kbの間のサイズを有する部分を含む、項目240または241に記載の方法。

(項目243)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、約30kbのサイズを有する部分を含む、項目240または241に記載の方法。

(項目244)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、約40kbのサイズを有する部分を含む、項目240または241に記載の方法。

(項目245)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、約50kbのサイズを有する部分を含む、項目240または241に記載の方法。

(項目246)

前記再分化されたゲノム領域が、50kbの部分を含まない、項目240または241に記載の方法。

(項目247)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、約60kbのサイズを有する部分を含む、項目240または241に記載の方法。

(項目248)

(f) における前記再分化されたゲノム領域が、約70kbのサイズを有する部分を含む、項目240または241に記載の方法。

(項目249)

(e) における局所的な最小のゲノム領域のサイズを決定するステップが、平均の胎仔フラクションを有する試料について検出可能な、局所的なゲノム領域のサイズを識別することを含む、項目224から248のいずれか一項に記載の方法。

(項目250)

(g) 胎仔フラクションを、前記再分化されたゲノム領域から再推定するステップをさらに含む、項目224から249のいずれか一項に記載の方法。

(項目251)

(d) における領域特異的胎仔フラクションを、(g) における再推定された胎仔フラクションと比較するステップを含む、項目250に記載の方法。

(項目252)

(d) における領域特異的胎仔フラクションが、(g) における再推定された胎仔フラクションと、所定のトレランス値だけ異なる場合に、パート(d)、(e)、および(f)を反復するステップを含む、項目251に記載の方法。

(項目253)

前記所定のトレランス値が、約1%～約25%の間である、項目252に記載の方法。

(項目254)

スクレオチド配列決定処理により、試験試料に由来する核酸を配列決定して、スクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目224から253のいずれか一項に記載の方法。

(項目255)

前記核酸が、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する循環型無細胞核酸である、項目254に記載の方法。

(項目256)

試験試料に由来するスクレオチド配列の読み取りを、再分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたスクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目224から255のいずれか一項に記載の方法。

(項目257)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップを含む、項目256に記載の方法。

(項目258)

前記正規化するステップが、グアニンおよびシトシン(GC)の偏りについてのLOSS正規化(GC-LOSS正規化)を含む、項目257に記載の方法。

(項目259)

前記正規化するステップが、配列の読み取りのカウント数を中央値カウント数に従って調整することを含む、項目257または258に記載の方法。

(項目260)

前記配列の読み取りのカウント数が、中央値の部分のカウント数に従って調整される、項目259に記載の方法。

(項目261)

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目257から260のいずれか一項に記載の方法。

(項目262)

前記正規化するステップが、GC-LOSS正規化、それに続く中央値の部分のカウント数に従う正規化、それに続く主成分正規化を含む、項目257から261のいずれか一項に記載の方法。

(項目263)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目257から262のいずれか一項に記載の方法。

。
(項目264)

染色体構造を、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目257から263のいずれか一項に記載の方法。

(項目265)

前記正規化されたカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目257から264のいずれか一項に記載の方法。

(項目266)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目265に記載の方法。

(項目267)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の1つのコピー、染色体の2つのコピー、染色体の3つのコピー、染色体の4つのコピー、染色体の5つのコピー、染色体の1つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の1つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目263から266のいずれか一項に記載の方法。

(項目268)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化するステップを含まない、項目256に記載の方法。

(項目269)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目268に記載の方法。

(項目270)

染色体構造を、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目268または269に記載の方法。

(項目271)

前記未加工のカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目269

または 270 に記載の方法。

(項目 272)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目 271 に記載の方法。

(項目 273)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の 1 つのコピー、染色体の 2 つのコピー、染色体の 3 つのコピー、染色体の 4 つのコピー、染色体の 5 つのコピー、染色体の 1 つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の 1 つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目 269 から 272 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 274)

参照ゲノム、またはそのパートを複数の部分へと区分化するための方法であって、

a) グアニンおよびシトシン (GC) のプロファイルを参照ゲノム、またはそのパートについて生成するステップと；

b) セグメント化処理を、(a)において生成された前記 GC プロファイルへと適用し、これにより、個別セグメントを提供するステップと；

c) 前記参照ゲノム、またはそのパートを複数の部分に、(b)において提供された前記個別セグメントに従って区分化し、これにより、GC 区分化された参照ゲノム、またはそのパートを生成するステップと

を含む方法。

(項目 275)

遺伝子の変動の存在または非存在を識別するための方法であって、ヌクレオチド配列の読み取りを試験試料について定量化するステップを含み、前記配列の読み取りが、

a) グアニンおよびシトシン (GC) のプロファイルを参照ゲノム、またはそのパートについて生成することと；

b) セグメント化処理を、(a)において生成された前記 GC プロファイルへと適用し、これにより、個別セグメントを提供することと；

c) 前記参照ゲノム、またはそのパートを複数の部分に、(b)において提供された前記個別セグメントに従って区分化し、これにより、GC により区分化された参照ゲノム、またはそのパートを生成することと

を含む処理により区分化された参照ゲノム、またはそのパートへとマッピングされる方法。

(項目 276)

染色体、または染色体のセグメントを、前記参照ゲノムから区分化し、これにより、GC 区分化された染色体、または GC 区分化された染色体セグメントを生成するステップを含む、項目 274 または 275 に記載の方法。

(項目 277)

(a) における前記 GC プロファイルが、前記参照ゲノム中の 1 kb ずつのヌクレオチド配列について決定された GC 含有量レベルを含む、項目 274、275、または 276 に記載の方法。

(項目 278)

(b) における前記セグメント化処理が、前記 GC 含有量レベルに対して実施される、項目 277 に記載の方法。

(項目 279)

GC 含有量レベルが類似する、1 kb のヌクレオチド配列が、前記個別セグメントに統合される、項目 278 に記載の方法。

(項目 280)

(b) における、前記セグメント化処理が、前記個別セグメントを含む分解レンダリングを生成する、項目 274 から 279 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 281)

(b)における前記セグメント化処理が、染色体の長さ(L_{chr})および最小の部分の長さ(L_{min})に基づく分解のレベルに従って実施される、項目274から280のいずれか一項に記載の方法。

(項目282)

(b)における前記セグメント化処理が、ハールウェーブレットセグメンテーションを含む、項目274から281のいずれか一項に記載の方法。

(項目283)

前記複数の部分が、変動するサイズの部分を含む、項目274から282のいずれか一項に記載の方法。

(項目284)

前記複数の部分が、約30kb～約300kbの間のサイズを有する部分を含む、項目283に記載の方法。

(項目285)

前記複数の部分が、約32kbの部分を含む、項目283に記載の方法。

(項目286)

前記複数の部分が、約64kbの部分を含む、項目283に記載の方法。

(項目287)

前記複数の部分が、約128kbの部分を含む、項目283に記載の方法。

(項目288)

前記複数の部分が、約256kbの部分を含む、項目283に記載の方法。

(項目289)

前記複数の部分が、50kbの部分を含まない、項目283に記載の方法。

(項目290)

GC含有量を、(b)における前記個別セグメントについて決定するステップを含む、項目274から289のいずれか一項に記載の方法。

(項目291)

スクレオチド配列決定処理により、試験試料に由来する核酸を配列決定して、スクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目274から290のいずれか一項に記載の方法。

(項目292)

前記核酸が、胎仔を有する妊娠中の雌に由来する循環型無細胞核酸である、項目291に記載の方法。

(項目293)

試験試料に由来するスクレオチド配列の読み取りを、GC区分化された参照ゲノムの部分へとマッピングし、これにより、マッピングされたスクレオチド配列の読み取りを生成するステップを含む、項目274から292のいずれか一項に記載の方法。

(項目294)

前記マッピングされたスクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化し、これにより、正規化されたカウント数を生成するステップを含む、項目293に記載の方法。

(項目295)

前記正規化するステップが、グアニンおよびシトシン(GC)の偏りについてのLOESS正規化(GC-LOESS正規化)を含む、項目294に記載の方法。

(項目296)

前記正規化するステップが、配列の読み取りのカウント数を中央値カウント数に従って調整することを含む、項目293または294に記載の方法。

(項目297)

前記配列の読み取りのカウント数が、中央値の部分カウント数に従って調整される、項目296に記載の方法。

(項目298)

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目293から297のいずれか一

項に記載の方法。

(項目 299)

前記正規化するステップが、GC - LOSS 正規化、それに続く中央値の部分カウント数に従う正規化、それに続く主成分正規化を含む、項目 293 から 298 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 300)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目 293 から 299 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 301)

染色体構造を、前記正規化されたカウント数に従って決定するステップを含む、項目 294 から 300 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 302)

前記正規化されたカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目 294 から 301 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 303)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目 302 に記載の方法。

(項目 304)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の 1 つのコピー、染色体の 2 つのコピー、染色体の 3 つのコピー、染色体の 4 つのコピー、染色体の 5 つのコピー、染色体の 1 つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の 1 つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目 300 から 303 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 305)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りのカウント数を正規化するステップを含まない、項目 293 に記載の方法。

(項目 306)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目 305 に記載の方法。

(項目 307)

染色体構造を、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読み取りの未加工のカウント数に従って決定するステップを含む、項目 305 または 306 に記載の方法。

(項目 308)

前記未加工のカウント数が、前記試験試料についての染色体量を表示する、項目 306 または 307 に記載の方法。

(項目 309)

遺伝子の変動の存在または非存在を決定するステップが、前記染色体量に従う、項目 308 に記載の方法。

(項目 310)

遺伝子の変動の存在または非存在を前記試験試料について決定するステップが、染色体の 1 つのコピー、染色体の 2 つのコピー、染色体の 3 つのコピー、染色体の 4 つのコピー、染色体の 5 つのコピー、染色体の 1 つもしくは複数のセグメントの欠失、または染色体の 1 つもしくは複数のセグメントの挿入の存在または非存在を識別することを含む、項目 306 から 309 のいずれか一項に記載の方法。