

【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 1 2 Q 1/68 (2018.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 6 F 19/18 (2011.01)

G 0 6 F 19/24 (2011.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z

G 0 1 N 33/48 Z

G 0 6 F 19/18

G 0 6 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) (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、前記配列の読取りが、胎子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、 $\text{var}_1$  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、 $\text{var}_2$  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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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】

前記ヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、正規化されたヌクレオチド配列の読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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチドの配列決定の読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】

前記平均のヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、平均の正規化されたヌクレオチド配列の読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ヌクレオチド配列の読取りを、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取りを生成するステップ、前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読取りを、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 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 から 1 5 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 1 7】**

請求項 1 から 1 5 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】**0 0 1 3

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0 0 1 3】**

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) (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って、ヌクレオチド配列の読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ヌクレオチド配列の読取りについてのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読取りが、胎子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、平均の胎子フラクシオンに従って、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)

前記平均の胎子フラクシオンが、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1000 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：

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

[ 式中、 $\text{var}_1$  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、 $\text{var}_2$  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、項目 1 5 または 1 6 に記載の方法。

( 項目 1 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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 1 7 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 1 7 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

各ゲノム領域についての前記平均のヌクレオチドの配列決定の読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 1 9 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記ヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記平均のヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、平均の正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 1 9 または 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 3 )

( 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 1 7 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

( 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 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

( 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 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 )

( f )における前記複数の部分が、約 1 k b ~ 約 1 0 0 0 k b の間の部分の長さを含む、項目 2 4 または 2 5 に記載の方法。

( 項目 2 7 )

( f )における前記複数の部分が、約 3 0 k b の部分を含む、項目 2 4 または 2 5 に記載の方法。

( 項目 2 8 )

( f )における前記複数の部分が、約 4 0 k b の部分を含む、項目 2 4 または 2 5 に記載の方法。

( 項目 2 9 )

( f )における前記複数の部分が、約 5 0 k b の部分を含む、項目 2 4 または 2 5 に記載の方法。

( 項目 3 0 )

( 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、胎子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 ( 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 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、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 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 4 6 )

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 4 7 )

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 4 8 )

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 4 9 )

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 5 0 )

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 5 1 )

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 5 2 )

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 5 3 )

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) (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) 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 5 4 )

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) 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1 kb ~ 約1000 kb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30 kb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40 kb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50 kb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、50 kb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60 kbである、項目53から59のいずれか一項に記載



の方法。

(項目 6 5)

前記初期の部分の長さが、約 7 0 k b である、項目 5 3 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

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 5 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

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 5 3 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

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 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

(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、 $var_1$ 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、項目 6 7 または 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

各ゲノム領域についての前記平均のヌクレオチドの配列決定の読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 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記ヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記平均のヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、平均の正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 7 1 または 7 2 に記載の方法。

(項目 7 5)

(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 6 9 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6)

(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 5 3 から 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7)

(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 5 3 から 7 5 の

いずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8 )

( f )における前記複数の部分が、約 1 k b ~ 約 1 0 0 0 k b の間の部分の長さを含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9 )

( f )における前記複数の部分が、約 3 0 k b の部分を含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 0 )

( f )における前記複数の部分が、約 4 0 k b の部分を含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 1 )

( f )における前記複数の部分が、約 5 0 k b の部分を含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 2 )

( f )における前記複数の部分が、5 0 k b の部分を含まない、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 3 )

( f )における前記複数の部分が、約 6 0 k b の部分を含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 4 )

( f )における前記複数の部分が、約 7 0 k b の部分を含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の方法。

(項目 8 5 )

( 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 5 3 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 6 )

( 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 5 3 から 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7 )

最小のゲノム領域のサイズが、胎仔フラクションの上位 9 5 % の信頼区間に従って決定される、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8 )

( j )胎仔フラクションを、前記精緻化された、再区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 5 3 から 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 9 )

( 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 8 8 に記載の方法。

(項目 9 0 )

( 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 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1 )

前記所定のトレランス値が、約 1 % ~ 約 2 5 % の間である、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2 )

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取りを生成するステップを含む、項目 5 3 から 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 3 )

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 9 2 に

記載の方法。

(項目 9 4 )

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読取りを、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取りを生成するステップを含む、項目 5 3 から 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 5 )

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6 )

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 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7 )

前記正規化するステップが、配列の読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 9 5 または 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8 )

前記配列の読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 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9 )

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目 9 5 から 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 0 )

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 9 5 から 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 1 )

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 9 5 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 2 )

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 9 5 から 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 3 )

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 9 5 から 1 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 4 )

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 1 0 3 に記載の方法。

(項目 1 0 5 )

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 1 0 1 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 6 )

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 9 4 に記載の方法。

(項目 1 0 7 )

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 1 0 6 に記載の方法。

(項目 1 0 8 )

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 1 0 6 または 1 0 7 に記載の方法。

( 項目 1 0 9 )

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 1 0 7 または 1 0 8 に記載の方法。

( 項目 1 1 0 )

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 1 0 9 に記載の方法。

( 項目 1 1 1 )

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 1 0 7 から 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 2 )

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 1 1 3 )

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、前記配列の読取りが、

a ) 配列決定カバレッジの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ヌクレオチド配列の読取りのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読取りが、胎子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1kb～約1000kb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30kb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40kb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50kb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、50kb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60kb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70kb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：

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

[ 式中、 $\text{var}_1$  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、 $\text{var}_2$  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、項目 1 2 6 または 1 2 7 に記載の方法。

( 項目 1 2 9 )

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 1 2 8 に記載の方法。

( 項目 1 3 0 )

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 1 2 8 に記載の方法。

( 項目 1 3 1 )

各ゲノム領域についての前記平均のヌクレオチドの配列決定の読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 1 3 0 に記載の方法。

( 項目 1 3 2 )

前記ヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 1 2 9 に記載の方法。

( 項目 1 3 3 )

前記平均のヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、平均の正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 1 3 0 または 1 3 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 4 )

( 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 1 2 8 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 5 )

( 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 1 2 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 6 )

( 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 1 2 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 7 )

( f )における前記複数の部分が、約 1 k b ~ 約 1 0 0 0 k b の間の部分の長さを含む、項目 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

( 項目 1 3 8 )

( f )における前記複数の部分が、約 3 0 k b の部分を含む、項目 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

( 項目 1 3 9 )

( f )における前記複数の部分が、約 4 0 k b の部分を含む、項目 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

( 項目 1 4 0 )

( f )における前記複数の部分が、約 5 0 k b の部分を含む、項目 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

( 項目 1 4 1 )

( 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 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 60 kb 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 70 kb 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 ( 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 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、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 1 4 8 から 1 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 7)

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 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

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 1 5 4 から 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 6 0)

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 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

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 1 5 9 または 1 6 0 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

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 1 6 0 または 1 6 1 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

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 1 6 2 に記載の方法。

(項目 1 6 4)

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 1 6 0 から 1 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 5)

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；

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) 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；

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、再区分化されたゲノム領域を生成するこ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1000 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 1 7 4 )

前記初期の部分の長さが、約 5 0 k b である、項目 1 6 5 から 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 7 5 )

前記初期の部分の長さが、5 0 k b ではない、項目 1 6 5 から 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 7 6 )

前記初期の部分の長さが、約 6 0 k b である、項目 1 6 5 から 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 7 7 )

前記初期の部分の長さが、約 7 0 k b である、項目 1 6 5 から 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 7 8 )

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 6 5 から 1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 7 9 )

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 6 5 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 8 0 )

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 1 7 9 に記載の方法。

( 項目 1 8 1 )

( 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、 $\text{var}_1$  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、 $\text{var}_2$  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、項目 1 7 9 または 1 8 0 に記載の方法。

( 項目 1 8 2 )

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 1 8 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 3 )

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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、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ヌクレオチド配列の読取りのカウント数、またはその誘導値から決定される、項目 1 8 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 4 )

各ゲノム領域についての前記平均のヌクレオチドの配列決定の読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 1 8 3 に記載の方法。

( 項目 1 8 5 )

前記ヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 1 8 2 に記載の方法。

( 項目 1 8 6 )

前記平均のヌクレオチド配列の読取りのカウント数が、平均の正規化されたヌクレオチド配列の読取りのカウント数である、項目 1 8 3 または 1 8 4 に記載の方法。

( 項目 1 8 7 )

( 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 1 8 1 から 1 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 8 8 )

( 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 6 5 から 1 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 8 9 )

( 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 6 5 から 1 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 0 )

( f ) における前記複数の部分が、約 1 k b ~ 約 1 0 0 0 k b の間の部分の長さを含む、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 1 )

( f ) における前記複数の部分が、約 3 0 k b の部分を含む、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 2 )

( f ) における前記複数の部分が、約 4 0 k b の部分を含む、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 3 )

( f ) における前記複数の部分が、約 5 0 k b の部分を含む、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 4 )

( f ) における前記複数の部分が、5 0 k b の部分を含まない、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 5 )

( f ) における前記複数の部分が、約 6 0 k b の部分を含む、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 6 )

( f ) における前記複数の部分が、約 7 0 k b の部分を含む、項目 1 8 8 または 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 7 )

( 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 1 6 5 から 1 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 8 )

( 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 1 6 5 から 1 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 9 )

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 9 5 % の信頼間隔に従って決定される、項目 1 9 8 に記載の方法。

( 項目 2 0 0 )

( k ) 胎仔フラクションを、前記精緻化された、再区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 1 6 5 から 1 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 0 1 )

( 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 2 0 0 に記載の方法。

( 項目 2 0 2 )

( 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 2 0 1 に記載の方法。

( 項目 2 0 3 )

前記所定のトレランス値が、約 1 % ~ 約 2 5 % の間である、項目 2 0 2 に記載の方法。

( 項目 2 0 4 )

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取りを生成するステップを含む、項目 1 6 5 から 2 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 0 5 )

前記核酸が、胎子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 2 0 4 に記載の方法。

( 項目 2 0 6 )

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読取りを、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取りを生成するステップを含む、項目 1 6 5 から 2 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 0 7 )

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 2 0 6 に記載の方法。

( 項目 2 0 8 )

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 2 0 7 に記載の方法。

( 項目 2 0 9 )

前記正規化するステップが、配列の読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 2 0 7 または 2 0 8 に記載の方法。

( 項目 2 1 0 )

前記配列の読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 2 0 9 に記載の方法。

( 項目 2 1 1 )

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目 2 0 7 から 2 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 2 )

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 2 0 7 から 2 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 3 )

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 2 0 7 から 2 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 4 )

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 2 0 7 から 2 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 5 )

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 2 0 7 から 2 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 6 )

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 2 1 5 に記載の方法。

( 項目 2 1 7 )

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ヌクレオチド配列の読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ヌクレオチド配列の読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ヌクレオチド配列の読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つ当たりのヌクレオチド配列の読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；

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、ヌクレオチド配列の読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つ当たりのヌクレオチド配列の読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；

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 2 2 6)

( 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取りのトレーニングセットの使用を含み、前記配列の読取りが、胎子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取りである、項目 2 2 4 または 2 2 5 に記載の方法。

(項目 2 2 7)

( 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 2 2 4 または 2 2 6 に記載の方法。

(項目 2 2 8)

( 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 2 2 4、2 2 6、または 2 2 7 に記載の方法。

(項目 2 2 9)

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 2 2 8 に記載の方法。

(項目 2 3 0)

前記初期の部分の長さが、約 1 k b ~ 約 1 0 0 0 k b の間である、項目 2 2 4 から 2 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 1)

前記初期の部分の長さが、約 3 0 k b である、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 2)

前記初期の部分の長さが、約 4 0 k b である、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 3)

前記初期の部分の長さが、約 5 0 k b である、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 4)

前記初期の部分の長さが、5 0 k b ではない、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 5)

前記初期の部分の長さが、約 6 0 k b である、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 6)

前記初期の部分の長さが、約 7 0 k b である、項目 2 2 4 から 2 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 7)

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 2 2 4 から 2 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 8)

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 2 2 4 から 2 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 9)

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 2 3 8 に記載の方法。

(項目 2 4 0)

( f )における前記再区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 2 2 4 から 2 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 1)

( f ) における前記再区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 2 2 4 から 2 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 2 )

( f ) における前記再区分化されたゲノム領域が、約 1 k b ~ 約 1 0 0 0 k b の間のサイズを有する部分を含む、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 3 )

( f ) における前記再区分化されたゲノム領域が、約 3 0 k b のサイズを有する部分を含む、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 4 )

( f ) における前記再区分化されたゲノム領域が、約 4 0 k b のサイズを有する部分を含む、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 5 )

( f ) における前記再区分化されたゲノム領域が、約 5 0 k b のサイズを有する部分を含む、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 6 )

前記再区分化されたゲノム領域が、5 0 k b の部分を含まない、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 7 )

( f ) における前記再区分化されたゲノム領域が、約 6 0 k b のサイズを有する部分を含む、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 8 )

( f ) における前記再区分化されたゲノム領域が、約 7 0 k b のサイズを有する部分を含む、項目 2 4 0 または 2 4 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 9 )

( 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 2 2 4 から 2 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 0 )

( g ) 胎仔フラクションを、前記再区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 2 2 4 から 2 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 1 )

( 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 2 5 0 に記載の方法。

( 項目 2 5 2 )

( 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 2 5 1 に記載の方法。

( 項目 2 5 3 )

前記所定のトレランス値が、約 1 % ~ 約 2 5 % の間である、項目 2 5 2 に記載の方法。

( 項目 2 5 4 )

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取りを生成するステップを含む、項目 2 2 4 から 2 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 5 )

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 2 5 4 に記載の方法。

( 項目 2 5 6 )

試験試料に由来するヌクレオチド配列の読取りを、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取りを生成するステップを含む、項目 2 2 4 から 2 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 7 )

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 2 5 6 に記載の方法。

( 項目 2 5 8 )

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 2 5 7 に記載の方法。

( 項目 2 5 9 )

前記正規化するステップが、配列の読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 2 5 7 または 2 5 8 に記載の方法。

( 項目 2 6 0 )

前記配列の読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 2 5 9 に記載の方法。

( 項目 2 6 1 )

前記正規化するステップが、主成分正規化を含む、項目 2 5 7 から 2 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 2 )

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 2 5 7 から 2 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 3 )

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 2 5 7 から 2 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 4 )

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 2 5 7 から 2 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 5 )

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 2 5 7 から 2 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 6 )

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 2 6 5 に記載の方法。

( 項目 2 6 7 )

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 2 6 3 から 2 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 8 )

前記マッピングされたヌクレオチド配列の読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 2 5 6 に記載の方法。

( 項目 2 6 9 )

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 2 6 8 に記載の方法。

( 項目 2 7 0 )

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 2 6 8 または 2 6 9 に記載の方法。

( 項目 2 7 1 )

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 2 6 9



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、またはその部分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、またはその部分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、またはその部分を複数の部分に、(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、またはその部分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、またはその部分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、またはその部分を複数の部分に、(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、またはその部分を生成することと

を含む処理により区分化された参照ゲノム、またはその部分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)

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、胎子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ヌクレオチド配列の読取りを、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、マッピングされたヌクレオチド配列の読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ヌクレオチド配列の読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 - 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。