

【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28年7月7日(2016.7.7)

【公表番号】特表2015-521482(P2015-521482A)  
 【公表日】平成27年7月30日(2015.7.30)  
 【年通号数】公開・登録公報2015-048  
 【出願番号】特願2015-518621(P2015-518621)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/06 (2006.01)  
 C 1 2 M 1/00 (2006.01)  
 C 1 2 M 1/34 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A  
 C 1 2 Q 1/06  
 C 1 2 M 1/00 A  
 C 1 2 M 1/34 B  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月20日(2016.5.20)

【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】

ゲノム片レベルを胎児における性染色体核型の指標とする方法であって、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと(ii) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定するステップ；

(c) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについての該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を検出するステップ

を含む、方法。

【請求項2】

前記性染色体核型が、XX、XY、XXX、X、XXYおよびXYYから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

(b)における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係であり、および該関係の傾きが、線形回帰により決定される、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項 4】

各実験的バイアスが、実験的バイアス係数であり、前記実験的バイアス係数が、(i) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと(ii) 前記部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の線形関係の傾きである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

(c) における前記フィットさせた関係が線形であり、および該関係の傾きが、線形回帰によって決定される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

(b) における前記フィットさせた関係が線形であり、(c) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

## 【数 27】

$$L_i = (m_i - G_i S) I^{-1} \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記実験的バイアスであり、 $I$  が、(c) における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、(c) における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記マッピング特徴が、GC 含量であり、および前記実験的バイアスが、GC バイアスである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

(c) において算出された前記ゲノム片レベルに対して二次正規化を適用するステップを含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記二次正規化が、GC 正規化を含む、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

(c) において算出された複数のゲノム片レベルから染色体 X 上昇および染色体 Y 上昇を決定するステップを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

二次元グラフ上に、前記染色体 Y 上昇またはその導関数に対して、前記染色体 X 上昇またはその導関数をプロットし、それによりプロット位置を作製するステップを含む、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を検出するステップを含む、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を検出するステップを含まない、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 14】

(b) の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および前記誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について前記配列リードのカウントを除去するか、または重み付け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】

前記閾が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルの間の 3 . 5 以上の標準偏差ギャップに従い選択される、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記誤差の尺度が、R 因子であり、および約 7 % から約 10 % の R 因子を有する前記参

照ゲノムの部分についての配列リードカウントが、(b)の前に除去される、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

前記参照ゲノムの部分が、1つまたは複数の性染色体内にある、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体Yについて約20部分以上である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

染色体Yについての前記部分が、chrY\_\_125、chrY\_\_169、chrY\_\_170、chrY\_\_171、chrY\_\_172、chrY\_\_182、chrY\_\_183、chrY\_\_184、chrY\_\_186、chrY\_\_187、chrY\_\_192、chrY\_\_417、chrY\_\_448、chrY\_\_449、chrY\_\_473、chrY\_\_480、chrY\_\_481、chrY\_\_485、chrY\_\_491、chrY\_\_502、chrY\_\_519、chrY\_\_535、chrY\_\_559、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177、chrY\_\_1178の中から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

染色体Yについての前記部分が、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

染色体Yについての前記部分が、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数を含まない、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

(b)の前に、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数についてのゲノム片レベル、またはそれらの導関数を、chrY\_\_125、chrY\_\_169、chrY\_\_170、chrY\_\_171、chrY\_\_172、chrY\_\_182、chrY\_\_183、chrY\_\_184、chrY\_\_186、chrY\_\_187、chrY\_\_192、chrY\_\_417、chrY\_\_448、chrY\_\_449、chrY\_\_473、chrY\_\_480、chrY\_\_481、chrY\_\_485、chrY\_\_491、chrY\_\_502、chrY\_\_519、chrY\_\_535およびchrY\_\_559の1つまたは複数についてのゲノム片レベル、またはそれらの導関数と、比較し、それにより比較を作製するステップを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項23】

chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数についての配列リードカウントが、前記比較に従い(b)の前に除去されるか、または置き換えられる、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体Xについて約2350部分以上である、請求項17に記載の方法。

【請求項25】

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、請求項1から24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記参照ゲノムの各部分が、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、請求項1から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記所定の長さが、約50キロ塩基である、請求項27に記載の方法。

**【請求項 29】**

ゲノム片レベルを胎児における性染色体異数性の有無の指標とする方法であって、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと (ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン (GC) 含量との間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについての GC バイアスを決定するステップ；

(c) 該 GC バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについての該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を検出するステップ

を含む、方法。

**【請求項 30】**

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、請求項 29 に記載の方法。

**【請求項 31】**

前記性染色体が、X 染色体である、請求項 30 に記載の方法。

**【請求項 32】**

前記性染色体が Y 染色体である、請求項 30 に記載の方法。

**【請求項 33】**

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X 染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y 染色体内にある、請求項 29 から 32 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 34】**

前記参照ゲノムの部分が、性染色体のセグメント内にある、請求項 29 から 33 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 35】**

前記性染色体異数性が、性染色体のセグメントの異数性である、請求項 29 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 36】**

前記性染色体異数性が、XXX、XXY、X、および XYY から選択される、請求項 29 から 33 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 37】**

(b) の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および該誤差の尺度の関に従い前記参照ゲノムの特定の部分について配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、請求項 29 から 36 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 38】**

前記誤差の尺度が、R 因子である、請求項 37 に記載の方法。

**【請求項 39】**

約 7% から約 10% の R 因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b) の前に除去される、請求項 38 に記載の方法。

**【請求項 40】**

(b) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 41】**

前記関係の傾きが、線形回帰により決定される、請求項 40 に記載の方法。

**【請求項 42】**

各 GC バイアスが、GC バイアス係数である、請求項 40 または 41 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

前記 G C バイアス係数が、( i ) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと ( i i ) 前記部分のそれぞれについてのリードカウントおよび G C 含量との間の線形関係の傾きである、請求項 4 2 に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、請求項 2 9 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

各 G C バイアスが、G C 曲率推定値を含む、請求項 4 4 に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

( c ) における前記フィットさせた関係が、線形である、請求項 2 9 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 7】

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、請求項 4 6 に記載の方法。

## 【請求項 4 8】

( b ) における前記フィットさせた関係が線形であり、( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

## 【数 2 8】

$$L_i = (m_i - GS)^I \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記 G C バイアスであり、 $I$  が、( c ) における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、( c ) における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、請求項 2 9 から 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、請求項 2 9 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、請求項 2 9 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 1】

前記性染色体異数性の有無が、8 0 % 以上の感度および 9 8 % 以上の特異性で前記胎児について同定される、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 2】

前記性染色体異数性の有無が、8 0 % 以上の感度および 9 9 % 以上の特異性で前記胎児について同定される、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 3】

前記性染色体異数性の有無が、9 9 % 以上の感度および 9 8 % 以上の特異性で前記胎児について同定される、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 4】

前記性染色体異数性の有無が、9 9 % 以上の感度および 9 9 % 以上の特異性で前記胎児について同定される、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 5】

前記性染色体異数性の有無が、1 0 0 % の感度および 9 8 % 以上の特異性で前記胎児について同定される、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 6】

前記性染色体異数性の有無が、1 0 0 % の感度および 9 9 % 以上の特異性で前記胎児について同定される、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5 7】

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、請求項 29 から 56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、請求項 29 から 57 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記女性被験体が、妊娠女性である、請求項 57 または 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し；

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同定する

よう構成される、システム。

【請求項 63】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し；

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同定する

よう構成される、装置。

【請求項 64】

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品であって、1 つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の

、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのGC)バイアスを決定し；

(c) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同定する

よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項65】

ゲノム片レベルを胎児の性別の指標とする方法であって、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと(ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン(GC)含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定するステップ；

(c) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについての該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を検出するステップを含む、方法。

【請求項66】

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

前記性染色体が、X染色体である、請求項66に記載の方法。

【請求項68】

前記性染色体が、Y染色体である、請求項66に記載の方法。

【請求項69】

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y染色体内にある、請求項65に記載の方法。

【請求項70】

(b)の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および該誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、請求項65から69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

前記誤差の尺度が、R因子である、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

約7%から約10%のR因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b)の前に除去される、請求項71に記載の方法。

【請求項73】

(b)における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係である、請求項65から72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

前記関係の傾きが、線形回帰により決定される、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

各GCバイアスが、GCバイアス係数である、請求項73または74に記載の方法。

【請求項76】

前記GCバイアス係数が、(i)前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた

前記配列リードのカウントと ( i i ) 前記部分のそれぞれについてのリードカウントおよび G C 含量との間の線形関係の傾きである、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、請求項 6 5 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

各 G C バイアスが、G C 曲率推定値を含む、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

( c ) における前記フィットさせた関係が、線形である、請求項 6 5 から 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

( b ) における前記フィットさせた関係が線形であり、( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

【数 2 9】

$$L_i = (m_i - G_i S)^{I-1} \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記 G C バイアスであり、 $I$  が、( c ) における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、( c ) における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、請求項 6 5 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、請求項 6 5 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、請求項 6 5 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

胎児の性別が、9 9 % 以上の感度および 9 9 % 以上の特異性で決定される、請求項 6 5 から 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、請求項 6 5 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、請求項 6 5 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記女性被験体が、妊娠女性である、請求項 8 5 または 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 9 0】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、



( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し ;

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し ; そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される、システム。

【請求項 9 1】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該 1 つま  
たは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンを含み、該配列リードが、  
胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり ; ならびに該 1 つまたは複  
数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し ;

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し ; そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される、装置。

【請求項 9 2】

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1 つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンにアクセスし ;

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し ;

( c ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し ; そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項 9 3】

ゲノム片レベルを胎児における性染色体核型の指標とする方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウンを得るステップ ;

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C バイアスを決定するステップ ;

( c ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
の該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ  
; および

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を検出するステップを含む、方法。

【請求項 94】

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記性染色体が、X 染色体である、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記性染色体が、Y 染色体である、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 97】

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X 染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y 染色体内にある、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 98】

(b) の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および前記誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、請求項 93 から 97 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 99】

前記誤差の尺度が、R 因子である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

約 7% から約 10% の R 因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b) の前に除去される、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

(b) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係である、請求項 93 から 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 102】

前記関係の傾きが、線形回帰により決定される、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

各 GC バイアスが、GC バイアス係数である、請求項 101 または 102 に記載の方法。

。

【請求項 104】

前記 GC バイアス係数が、(i) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと (ii) 前記部分のそれぞれについてのリードカウントおよび GC 含量との間の線形関係の傾きである、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

(b) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、請求項 93 から 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

各 GC バイアスが、GC 曲率推定値を含む、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

(c) における前記フィットさせた関係が、線形である、請求項 93 から 106 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

(b) における前記フィットさせた関係が線形であり、(c) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

【数 3 0】

$$L_i = (m_i - G_i S)^{-1}$$

式 α

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記 GC バイアスであり、 $I$  が、(c)における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、(c)における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、請求項 9 3 から 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、請求項 9 3 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、請求項 9 3 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記性染色体核型が、XX、XY、XXX、X、XXY および XYY から選択される、請求項 9 3 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、請求項 9 3 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、請求項 9 3 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記女性被験体が、妊娠女性である、請求項 1 1 3 または 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

(a) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと (ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン (GC) 含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについての GC バイアスを決定し；

(b) 該 GC バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(c) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される、システム。

【請求項 1 1 9】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複

数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノ  
ムの部分のそれぞれについての G C ) バイアスを決定し ;

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し ; そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い前記胎児についての性染色体核型を決定する  
よう構成される、装置。

【請求項 1 2 0】

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンにアクセスし ;

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノ  
ムの部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し ;

( c ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し ; そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定する  
よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項 1 2 1】

ゲノム片レベルを胎児における性染色体異数性の有無の指標とする方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウンを得るステップ ;

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについて  
フィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実  
験的バイアスを決定するステップ ;

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
の該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステッ  
プ ; および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を検  
出するステップ  
を含む、方法。

【請求項 1 2 2】

前記性染色体異数性が、X X X、X X Y、X、および X Y Y から選択される、請求項 1  
2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記性染色体異数性が、性染色体のセグメントの異数性である、請求項 1 2 1 または 1  
2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

ゲノム片レベルを胎児の性別の指標とする方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウンを得るステップ ;

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン

トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定するステップ；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについての該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を検出するステップを含む、方法。

【請求項 1 2 5】

ゲノム片レベルを胎児における性染色体核型の指標とする方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定するステップ；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについての該ゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児における性染色体核型を検出するステップを含む、方法。

【請求項 1 2 6】

前記性染色体核型が、X X、X Y、X X X、X、X X Y および X Y Y から選択される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係であり、および該関係の傾きが、線形回帰により決定される、請求項 1 2 1 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

各実験的バイアスが、実験的バイアス係数であり、該実験的バイアス係数が、( i ) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと ( i i ) 前記部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の線形関係の傾きである、請求項 1 2 6 または 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、請求項 1 2 1 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

各実験的バイアスが、実験的バイアスの曲率推定値を含む、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

( c ) における前記フィットさせた関係が、線形である、請求項 1 2 1 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

( b ) における前記フィットさせた関係が線形であり、( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式：

【数 3 1】

$$L_i = (m_i - G_i S)^{-1}$$

式 α

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記実験的バイアスであり、 $I$  が、(c)における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、(c)における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、請求項 1 2 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記参照ゲノムの部分の数が、約 40,000 部分以上である、請求項 1 2 1 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記マッピング特徴が、GC 含量であり、および前記実験的バイアスが、GC バイアスである、請求項 1 2 1 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記マッピング特徴が、マッピング性の測定値であり、および前記実験的バイアスが、マッピング性バイアスである、請求項 1 2 1 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

(c)における前記関係が、非線形である、請求項 1 2 1 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

(b)の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および該誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について前記配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、請求項 1 2 1 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記閾が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルの間の 3 . 5 以上の標準偏差ギャップに従い選択される、請求項 1 3 8 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記誤差の尺度が、R 因子である、請求項 1 3 8 または 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

約 7 % から約 10 % の R 因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b)の前に除去される、請求項 1 4 0 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、請求項 1 2 1 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記性染色体が、X 染色体である、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記性染色体が、Y 染色体である、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X 染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y 染色体内にある、請求項 1 2 1 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

染色体 Y についての部分のサブセットが選択される、請求項 1 4 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

染色体 Y についての部分の前記サブセットが、各部分について決定された t 値に従い選択される、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記 t 値が、式 :

【数 3 2】

$$t = \frac{Y_m - Y_f}{\sqrt{\frac{S_m^2}{N_m} + \frac{S_f^2}{N_f}}} \quad \text{式 } \beta$$

に従い各部分について決定され、この式中、t が、所与の Chr Y ピンについての t 値であり； $N_m$  が、男性正倍数体妊娠の数であり； $Y_m$  が、所与の Chr Y ピンについての全ての  $N_m$  男性妊娠について評価された中央値 PER UN 正規化カウントであり； $S_m$  が、所与の Chr Y ピンについての全ての  $N_m$  男性妊娠について評価された MAD PER UN 正規化カウントであり； $N_f$  が、女性正倍数体妊娠の数であり； $Y_f$  が、所与の Chr Y ピンについての全ての  $N_f$  女性妊娠について評価された中央値 PER UN 正規化カウントであり；および  $S_f$  が、所与の Chr Y ピンについての全ての  $N_f$  女性妊娠について評価された MAD PER UN 正規化カウントである、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

5 0 より大きいまたはこれに等しい t 値を有する部分が選択される、請求項 1 4 8 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、請求項 1 2 1 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 0 部分以上である、請求項 1 2 1 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 6 部分である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 3 部分である、請求項 1 5 1 に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記部分が、表 3 のゲノム片の中から選択される、請求項 1 5 1、1 5 2 または 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記部分が、Chr Y\_\_1 1 7 6、Chr Y\_\_1 1 7 7、および Chr Y\_\_1 1 7 6 を含まない、請求項 1 5 1 から 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、請求項 1 2 1 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 3 5 0 部分以上である、請求項 1 2 1 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 3 8 2 部分である、請求項 1 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、請求項 1 2 1 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、請求項 1 2 1 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 1】

前記女性被験体が、妊娠女性である、請求項 1 5 9 または 1 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 2】

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、請求項 1 6 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 3】

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、請求項 1 6 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 4】

前記参照ゲノムの各部分が、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、請求項 1 2 1 から 1 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 5】

前記所定の長さが、約 5 0 キロ塩基である、請求項 1 6 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 6】

( c ) において算出された前記ゲノム片レベルに対して二次正規化を適用するステップを含む、請求項 1 2 1 から 1 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 7】

前記二次正規化が、G C 正規化を含む、請求項 1 6 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 8】

( c ) において算出された複数のゲノム片レベルから染色体 X 上昇および染色体 Y 上昇を決定するステップを含む、請求項 1 2 1 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6 9】

二次元グラフ上に、前記染色体 Y 上昇またはその導関数に対して、前記染色体 X 上昇またはその導関数をプロットし、それによりプロット位置を作製するステップを含む、請求項 1 6 8 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 0】

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を検出するステップを含む、請求項 1 6 9 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 1】

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を検出するステップを含まない、請求項 1 6 9 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 2】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同定する

よう構成される、システム。

## 【請求項 1 7 3】

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、



胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

(a)(i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

(ii) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲ  
ノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

(b) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれにつ  
いてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(c) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される、装置。

【請求項174】

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンにアクセスし；

(b)(i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

(ii) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲ  
ノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

(c) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれにつ  
いてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項175】

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該1  
つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノム  
のゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンを含み、該配列リード  
が、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまた  
は複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

(a)(i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

(ii) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

(b) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれにつ  
いてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(c) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する

よう構成される、システム。

【請求項176】

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つ  
または複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノム  
のゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンを含み、該配列リードが、  
胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複

数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される、装置。

【請求項 177】

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

【請求項 178】

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該1  
つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノム  
のゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンを含み、該配列リード  
が、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまた  
は複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定する  
よう構成される、システム。

【請求項 179】

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つ  
または複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノム  
のゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンを含み、該配列リードが、  
胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは  
複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される、装置。

【請求項 180】

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品であって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

いくつかの態様において、コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品も提供し、該製品は、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；( b ) ( i ) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた配列リードのカウントと( i i ) 前記部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての前記参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；( c ) 前記実験的バイアスと前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、前記参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより前記算出されたゲノム片レベルを提供し；そして( d ) 前記算出されたゲノム片レベルに従い前記胎児についての性染色体異数性の有無を同定する、胎児の性別を決定する、および/または前記胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される命令を含む。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

( 項目 1 )

胎児における性染色体核型を決定する方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン

トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定するステップ；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するステップを含む、方法。

( 項目 2 )

前記性染色体核型が、X X、X Y、X X X、X、X X Y および X Y Y から選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係であり、および該関係の傾きが、線形回帰により決定される、項目 1 または 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

各実験的バイアスが、実験的バイアス係数であり、前記実験的バイアス係数が、( i ) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと ( i i ) 前記部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の線形関係の傾きである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 )

( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および該関係の傾きが、線形回帰によって決定される、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 )

( b ) における前記フィットさせた関係が線形であり、( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式

【数 27】

$$L_i = (m_i - G_i S) I^{-1} \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記実験的バイアスであり、 $I$  が、( c ) における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、( c ) における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 )

前記マッピング特徴が、G C 含量であり、および前記実験的バイアスが、G C バイアスである、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 )

( c ) において算出された前記ゲノム片レベルに対して二次正規化を適用するステップを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 )

前記二次正規化が、G C 正規化を含む、項目 8 に記載の方法。

( 項目 10 )

( c ) において算出された複数のゲノム片レベルから染色体 X 上昇および染色体 Y 上昇を決定するステップを含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 11 )

二次元グラフ上に、前記染色体 Y 上昇またはその導関数に対して、前記染色体 X 上昇またはその導関数をプロットし、それによりプロット位置を作製するステップを含む、項目

10に記載の方法。

(項目12)

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を決定するステップを含む、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を決定するステップを含まない、項目11に記載の方法。

(項目14)

(b)の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および前記誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について前記配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、項目1から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記閾が、第1のゲノム片レベルと第2のゲノム片レベルの間の3.5以上の標準偏差ギャップに従い選択される、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記誤差の尺度が、R因子であり、および約7%から約10%のR因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードカウントが、(b)の前に除去される、項目14に記載の方法。

(項目17)

前記参照ゲノムの部分が、1つまたは複数の性染色体内にある、項目1から16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体Yについて約20部分以上である、項目17に記載の方法。

(項目19)

染色体Yについての前記部分が、chrY\_\_125、chrY\_\_169、chrY\_\_170、chrY\_\_171、chrY\_\_172、chrY\_\_182、chrY\_\_183、chrY\_\_184、chrY\_\_186、chrY\_\_187、chrY\_\_192、chrY\_\_417、chrY\_\_448、chrY\_\_449、chrY\_\_473、chrY\_\_480、chrY\_\_481、chrY\_\_485、chrY\_\_491、chrY\_\_502、chrY\_\_519、chrY\_\_535、chrY\_\_559、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177、chrY\_\_1178の中から選択される、項目18に記載の方法。

(項目20)

染色体Yについての前記部分が、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数を含む、項目19に記載の方法。

(項目21)

染色体Yについての前記部分が、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数を含まない、項目19に記載の方法。

(項目22)

(b)の前に、chrY\_\_1176、chrY\_\_1177およびchrY\_\_1176のうちの1つまたは複数についてのゲノム片レベル、またはそれらの導関数を、chrY\_\_125、chrY\_\_169、chrY\_\_170、chrY\_\_171、chrY\_\_172、chrY\_\_182、chrY\_\_183、chrY\_\_184、chrY\_\_186、chrY\_\_187、chrY\_\_192、chrY\_\_417、chrY\_\_448、chrY\_\_449、chrY\_\_473、chrY\_\_480、chrY\_\_481、chrY\_\_485、chrY\_\_491、chrY\_\_502、chrY\_\_519、chrY\_\_535およびchrY\_\_559の1つまたは複数についてのゲノム片レベル、またはそれらの導関数と、比較し、それにより比較を作製するステップを含む、項目19に記載の方法。

(項目23)

chrY\_1176、chrY\_1177およびchrY\_1176のうちの1つまたは複数についての配列リードカウントが、前記比較に従い(b)の前に除去されるか、または置き換えられる、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体Xについて約2350部分以上である、項目17に記載の方法。

(項目25)

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、項目1から24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、項目1から25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記参照ゲノムの各部分が、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、項目1から26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記所定の長さが、約50キロ塩基である、項目27に記載の方法。

(項目29)

胎児における性染色体異数性の有無を同定する方法であって、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと(ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン(GC)含量との間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定するステップ；

(c) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同定するステップを含む、方法。

(項目30)

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記性染色体が、X染色体である、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記性染色体がY染色体である、項目30に記載の方法。

(項目33)

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y染色体内にある、項目29から32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記参照ゲノムの部分が、性染色体のセグメント内にある、項目29から33のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

前記性染色体異数性が、性染色体のセグメントの異数性である、項目29から34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記性染色体異数性が、XXX、XXY、X、およびXY Yから選択される、項目29から33のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

(b)の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および該誤差の尺度の関に從い前記参照ゲノムの特定の部分について配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、項目 29 から 36 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 38)

前記誤差の尺度が、R 因子である、項目 37 に記載の方法。

(項目 39)

約 7% から約 10% の R 因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b)の前に除去される、項目 38 に記載の方法。

(項目 40)

(b)における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係である、項目 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 41)

前記関係の傾きが、線形回帰により決定される、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

各 GC バイアスが、GC バイアス係数である、項目 40 または 41 に記載の方法。

(項目 43)

前記 GC バイアス係数が、(i)前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと(ii)前記部分のそれぞれについてのリードカウントおよび GC 含量との間の線形関係の傾きである、項目 42 に記載の方法。

(項目 44)

(b)における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、項目 29 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 45)

各 GC バイアスが、GC 曲率推定値を含む、項目 44 に記載の方法。

(項目 46)

(c)における前記フィットさせた関係が、線形である、項目 29 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 47)

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、項目 46 に記載の方法。

(項目 48)

(b)における前記フィットさせた関係が線形であり、(c)における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式

【数 28】

$$L_i = (m_i - GS)I^1 \quad \text{式 } \alpha$$

に從い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記 GC バイアスであり、 $I$  が、(c)における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、(c)における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、項目 29 から 47 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 49)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 220 部分以上である、項目 29 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 50)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2750 部分以上である、項目 29 から 48 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 51)

前記性染色体異数性の有無が、80%以上の感度および98%以上の特異性で前記胎児について同定される、項目29から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

前記性染色体異数性の有無が、80%以上の感度および99%以上の特異性で前記胎児について同定される、項目29から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

前記性染色体異数性の有無が、99%以上の感度および98%以上の特異性で前記胎児について同定される、項目29から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

前記性染色体異数性の有無が、99%以上の感度および99%以上の特異性で前記胎児について同定される、項目29から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

前記性染色体異数性の有無が、100%の感度および98%以上の特異性で前記胎児について同定される、項目29から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

前記性染色体異数性の有無が、100%の感度および99%以上の特異性で前記胎児について同定される、項目29から50のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、項目29から56のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、項目29から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記女性被験体が、妊娠女性である、項目57または58に記載の方法。

(項目60)

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、項目59に記載の方法。

(項目61)

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、項目59に記載の方法。

(項目62)

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

(a)(i)該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと(ii)該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン(GC)含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定し；

(b)該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(c)該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同定する

よう構成される、システム。

(項目63)

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複



数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し；

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される、装置。

( 項目 6 4 )

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C ) バイアスを決定し；

( c ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

( 項目 6 5 )

胎児の性別を決定する方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウンを得るステップ；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノム  
の部分のそれぞれについての G C バイアスを決定するステップ；

( c ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについて  
のゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；  
および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定するステップ  
を含む、方法。

( 項目 6 6 )

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、項目 6 5 に記載の方法。

( 項目 6 7 )

前記性染色体が、X染色体である、項目 6 6 に記載の方法。

( 項目 6 8 )

前記性染色体が、Y染色体である、項目 6 6 に記載の方法。

( 項目 6 9 )

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいく  
つかの部分が、Y染色体内にある、項目 6 5 に記載の方法。

( 項目 7 0 )

( b ) の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および該誤差の尺度の関に従い前記参照ゲノムの特定の部分について配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、項目 6 5 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 1 )

前記誤差の尺度が、R 因子である、項目 7 0 に記載の方法。

( 項目 7 2 )

約 7 % から約 1 0 % の R 因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、( b ) の前に除去される、項目 7 1 に記載の方法。

( 項目 7 3 )

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係である、項目 6 5 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 4 )

前記関係の傾きが、線形回帰により決定される、項目 7 3 に記載の方法。

( 項目 7 5 )

各 G C バイアスが、G C バイアス係数である、項目 7 3 または 7 4 に記載の方法。

( 項目 7 6 )

前記 G C バイアス係数が、( i ) 前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと ( i i ) 前記部分のそれぞれについてのリードカウントおよび G C 含量との間の線形関係の傾きである、項目 7 5 に記載の方法。

( 項目 7 7 )

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、項目 6 5 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 8 )

各 G C バイアスが、G C 曲率推定値を含む、項目 7 7 に記載の方法。

( 項目 7 9 )

( c ) における前記フィットさせた関係が、線形である、項目 6 5 から 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 0 )

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、項目 7 9 に記載の方法。

( 項目 8 1 )

( b ) における前記フィットさせた関係が線形であり、( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

【数 2 9】

$$L_i = (m_i - G_i S)^{-1} \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記 G C バイアスであり、 $I$  が、( c ) における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、( c ) における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、項目 6 5 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 2 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、項目 6 5 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 3 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、項目 6 5 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 4 )

胎児の性別が、9 9 % 以上の感度および 9 9 % 以上の特異性で決定される、項目 6 5 か

ら 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 5 )

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、項目 6 5 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 6 )

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、項目 6 5 から 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 7 )

前記女性被験体が、妊娠女性である、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

( 項目 8 8 )

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、項目 8 7 に記載の方法。

( 項目 8 9 )

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、項目 8 7 に記載の方法。

( 項目 9 0 )

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し；

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する

よう構成される、システム。

( 項目 9 1 )

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについての G C バイアスを決定し；

( b ) 該 G C バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する

よう構成される、装置。

( 項目 9 2 )

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品であって、1 つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン ( G C ) 含量との間の

、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定し；

(c) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する

よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

(項目93)

胎児における性染色体核型を決定する方法であって、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと(ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン(GC)含量との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定するステップ；

(c) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ；および

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するステップ

を含む、方法。

(項目94)

前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、項目93に記載の方法。

(項目95)

前記性染色体が、X染色体である、項目94に記載の方法。

(項目96)

前記性染色体が、Y染色体である、項目94に記載の方法。

(項目97)

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y染色体内にある、項目93に記載の方法。

(項目98)

(b)の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および前記誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、項目93から97のいずれか一項に記載の方法。

(項目99)

前記誤差の尺度が、R因子である、項目98に記載の方法。

(項目100)

約7%から約10%のR因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b)の前に除去される、項目99に記載の方法。

(項目101)

(b)における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係である、項目93から100のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

前記関係の傾きが、線形回帰により決定される、項目101に記載の方法。

(項目103)

各GCバイアスが、GCバイアス係数である、項目101または102に記載の方法。

(項目104)

前記GCバイアス係数が、(i)前記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた

前記配列リードのカウントと ( i i ) 前記部分のそれぞれについてのリードカウントおよび G C 含量との間の線形関係の傾きである、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 0 5 )

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、項目 9 3 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 6 )

各 G C バイアスが、G C 曲率推定値を含む、項目 1 0 5 に記載の方法。

( 項目 1 0 7 )

( c ) における前記フィットさせた関係が、線形である、項目 9 3 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 8 )

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、項目 1 0 7 に記載の方法。

( 項目 1 0 9 )

( b ) における前記フィットさせた関係が線形であり、( c ) における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

【数 3 0】

$$L_i = (m_i - G_i S)^{I-1} \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記 G C バイアスであり、 $I$  が、( c ) における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、( c ) における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、項目 9 3 から 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 0 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、項目 9 3 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 1 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、項目 9 3 から 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 2 )

前記性染色体核型が、X X、X Y、X X X、X、X X Y および X Y Y から選択される、項目 9 3 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 3 )

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、項目 9 3 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 4 )

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、項目 9 3 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 5 )

前記女性被験体が、妊娠女性である、項目 1 1 3 または 1 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 1 6 )

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、項目 1 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 1 7 )

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、項目 1 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 1 8 )

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リード

が、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

(a) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと (ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン (GC) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノ  
ムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定し；

(b) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(c) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定する  
よう構成される、システム。

(項目119)

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つま  
たは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンを含み、該配列リードが、  
胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複  
数のプロセッサにより実行可能な命令が、

(a) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと (ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン (GC) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノ  
ムの部分のそれぞれについてのGC)バイアスを決定し；

(b) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(c) 該算出されたゲノム片レベルに従い前記胎児についての性染色体核型を決定する  
よう構成される、装置。

(項目120)

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行される時に、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウンにアクセスし；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと (ii) 該部分のそれぞれについてのグアニンおよびシトシン (GC) 含量との間の  
、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノ  
ムの部分のそれぞれについてのGCバイアスを決定し；

(c) 該GCバイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

(d) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定する  
よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

(項目121)

胎児における性染色体異数性の有無を同定する方法であって、

(a) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウンを得るステップ；

(b) (i) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと (ii) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについて  
フィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実  
験的バイアスを決定するステップ；

(c) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リー  
ドのカウンとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ

てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ  
；および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定するステップ

を含む、方法。

( 項目 1 2 2 )

前記性染色体異数性が、X X X、X X Y、X、およびX Y Yから選択される、項目 1 2  
1 に記載の方法。

( 項目 1 2 3 )

前記性染色体異数性が、性染色体のセグメントの異数性である、項目 1 2 1 または 1 2  
2 に記載の方法。

( 項目 1 2 4 )

胎児の性別を決定する方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについて  
フィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実  
験的バイアスを決定するステップ；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ  
；および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定するステップ

を含む、方法。

( 項目 1 2 5 )

胎児における性染色体核型を決定する方法であって、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムの部  
分にマッピングされた配列リードのカウントを得るステップ；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと ( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについて  
フィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実  
験的バイアスを決定するステップ；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供するステップ  
；および

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児における性染色体核型を決定するステ  
ップ

を含む、方法。

( 項目 1 2 6 )

前記性染色体核型が、X X、X Y、X X X、X、X X Y および X Y Y から選択される、  
項目 1 2 5 に記載の方法。

( 項目 1 2 7 )

( b ) における前記フィットさせた関係が、フィットさせた線形関係であり、および該  
関係の傾きが、線形回帰により決定される、項目 1 2 1 から 1 2 6 のいずれか一項に記載  
の方法。

( 項目 1 2 8 )

各実験的バイアスが、実験的バイアス係数であり、該実験的バイアス係数が、( i ) 前  
記参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードのカウントと ( i i )

前記部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の線形関係の傾きである、項目 1 2 6 または 1 2 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

(b)における前記フィットさせた関係が、フィットさせた非線形関係である、項目 1 2 1 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

各実験的バイアスが、実験的バイアスの曲率推定値を含む、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

(c)における前記フィットさせた関係が、線形である、項目 1 2 1 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記関係の傾きが、線形回帰によって決定される、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

(b)における前記フィットさせた関係が線形であり、(c)における前記フィットさせた関係が線形であり、および前記ゲノム片レベル  $L_i$  が、式 :

【数 3 1】

$$L_i = (m_i - G_i S)^{I^1} \quad \text{式 } \alpha$$

に従い前記参照ゲノムの部分のそれぞれについて決定され、この式中、 $G_i$  が、前記実験的バイアスであり、 $I$  が、(c)における前記フィットさせた関係の切片であり、 $S$  が、(c)における前記関係の傾きであり、 $m_i$  が、前記参照ゲノムの各部分にマッピングされた測定カウントであり、および  $i$  が、サンプルである、項目 1 2 1 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記参照ゲノムの部分の数が、約 4 0 , 0 0 0 部分以上である、項目 1 2 1 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記マッピング特徴が、GC 含量であり、および前記実験的バイアスが、GC バイアスである、項目 1 2 1 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記マッピング特徴が、マッピング性の測定値であり、および前記実験的バイアスが、マッピング性バイアスである、項目 1 2 1 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 7)

(c)における前記関係が、非線形である、項目 1 2 1 から 1 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 8)

(b)の前に、前記参照ゲノムの部分の一部または全てにマッピングされた配列リードのカウントについての誤差の尺度を算出するステップ、および該誤差の尺度の閾に従い前記参照ゲノムの特定の部分について前記配列リードのカウントを除去するか、または重み付けするステップを含む、項目 1 2 1 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 9)

前記閾が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルの間の 3 . 5 以上の標準偏差ギャップに従い選択される、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 0)

前記誤差の尺度が、R 因子である、項目 1 3 8 または 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

約 7 % から約 1 0 % の R 因子を有する前記参照ゲノムの部分についての配列リードのカウントが、(b)の前に除去される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(項目 1 4 2)



前記参照ゲノムの部分が、性染色体内にある、項目 1 2 1 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記性染色体が、X 染色体である、項目 1 4 2 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記性染色体が、Y 染色体である、項目 1 4 2 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記参照ゲノムのいくつかの部分が、X 染色体内にあり、および前記参照ゲノムのいくつかの部分が、Y 染色体内にある、項目 1 2 1 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 6)

染色体 Y についての部分のサブセットが選択される、項目 1 4 5 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

染色体 Y についての部分の前記サブセットが、各部分について決定された t 値に従い選択される、項目 1 4 6 に記載の方法。

(項目 1 4 8)

前記 t 値が、式 :

【数 3 2】

$$t = \frac{Y_m - Y_f}{\sqrt{\frac{S_m}{N_m} + \frac{S_f}{N_f}}}$$

式 β

に従い各部分について決定され、この式中、t が、所与の Chr Y ビンについての t 値であり； $N_m$  が、男性正倍数体妊娠の数であり； $Y_m$  が、所与の Chr Y ビンについての全ての  $N_m$  男性妊娠について評価された中央値 PER UN 正規化カウントであり； $S_m$  が、所与の Chr Y ビンについての全ての  $N_m$  男性妊娠について評価された MAD PER UN 正規化カウントであり； $N_f$  が、女性正倍数体妊娠の数であり； $Y_f$  が、所与の Chr Y ビンについての全ての  $N_f$  女性妊娠について評価された中央値 PER UN 正規化カウントであり；および  $S_f$  が、所与の Chr Y ビンについての全ての  $N_f$  女性妊娠について評価された MAD PER UN 正規化カウントである、項目 1 4 6 に記載の方法。

(項目 1 4 9)

5 0 より大きいまたはこれに等しい t 値を有する部分が選択される、項目 1 4 8 に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 2 0 部分以上である、項目 1 2 1 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 0 部分以上である、項目 1 2 1 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 6 部分である、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 Y について約 2 3 部分である、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

前記部分が、表 3 のゲノム片の中から選択される、項目 1 5 1、1 5 2 または 1 5 3 に記載の方法。

(項目 1 5 5)

前記部分が、Chr Y\_\_1176、Chr Y\_\_1177、および Chr Y\_\_1176 を

含まない、項目 1 5 1 から 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 6 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 7 5 0 部分以上である、項目 1 2 1 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 7 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 3 5 0 部分以上である、項目 1 2 1 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 8 )

前記参照ゲノムの部分の数が、染色体 X について約 2 3 8 2 部分である、項目 1 5 7 に記載の方法。

( 項目 1 5 9 )

前記参照ゲノムが、男性被験体からのものである、項目 1 2 1 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 6 0 )

前記参照ゲノムが、女性被験体からのものである、項目 1 2 1 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 6 1 )

前記女性被験体が、妊娠女性である、項目 1 5 9 または 1 6 0 に記載の方法。

( 項目 1 6 2 )

前記妊娠女性が、女性胎児を妊娠している、項目 1 6 1 に記載の方法。

( 項目 1 6 3 )

前記妊娠女性が、男性胎児を妊娠している、項目 1 6 1 に記載の方法。

( 項目 1 6 4 )

前記参照ゲノムの各部分が、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、項目 1 2 1 から 1 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 6 5 )

前記所定の長さが、約 5 0 キロ塩基である、項目 1 6 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 6 )

( c ) において算出された前記ゲノム片レベルに対して二次正規化を適用するステップを含む、項目 1 2 1 から 1 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 6 7 )

前記二次正規化が、GC 正規化を含む、項目 1 6 6 に記載の方法。

( 項目 1 6 8 )

( c ) において算出された複数のゲノム片レベルから染色体 X 上昇および染色体 Y 上昇を決定するステップを含む、項目 1 2 1 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 6 9 )

二次元グラフ上に、前記染色体 Y 上昇またはその導関数に対して、前記染色体 X 上昇またはその導関数をプロットし、それによりプロット位置を作製するステップを含む、項目 1 6 8 に記載の方法。

( 項目 1 7 0 )

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を決定するステップを含む、項目 1 6 9 に記載の方法。

( 項目 1 7 1 )

前記プロット位置に従い前記胎児についての性染色体核型を決定するステップを含まない、項目 1 6 9 に記載の方法。

( 項目 1 7 2 )

1 つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該 1 つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該 1 つまた

は複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲ  
ノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれにつ  
いてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される、システム。

( 項目 1 7 3 )

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つま  
たは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、  
胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複  
数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲ  
ノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれにつ  
いてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される、装置。

( 項目 1 7 4 )

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲ  
ノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれにつ  
いてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体異数性の有無を同  
定する

よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

( 項目 1 7 5 )

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該1  
つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノム  
のゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リード  
が、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまた

は複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される、システム。

( 項目 1 7 6 )

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つま  
たは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、  
胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複  
数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される、装置。

( 項目 1 7 7 )

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品で  
あって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲ  
ノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴と

の間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照  
ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リ  
ードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについ  
てのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い胎児の性別を決定する  
よう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。

( 項目 1 7 8 )

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、該メモリが、該1  
つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノム  
のゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リード  
が、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまた  
は複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウン  
トと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される、システム。

( 項目 1 7 9 )

1つまたは複数のプロセッサおよびメモリを含む装置であって、該メモリが、該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令を含み、および該メモリが、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントを含み、該配列リードが、胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードであり；ならびに該1つまたは複数のプロセッサにより実行可能な命令が、

( a ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( b ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( c ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される、装置。

( 項目 1 8 0 )

コンピュータ読み取り可能な媒体に具体化された有形のコンピュータプログラム製品であって、1つまたは複数のプロセッサにより実行されるときに、

( a ) 胎児を妊娠する妊娠女性からの循環無細胞核酸のリードである、参照ゲノムのゲノム片にマッピングされたヌクレオチド配列リードのカウントにアクセスし；

( b ) ( i ) 該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントと

( i i ) 該部分のそれぞれについてのマッピング特徴との間の、各サンプルについてフィットさせた関係から、複数のサンプルについての該参照ゲノムの部分のそれぞれの実験的バイアスを決定し；

( c ) 該実験的バイアスと該参照ゲノムの部分のそれぞれにマッピングされた該配列リードのカウントとの間のフィットさせた関係から、該参照ゲノムの部分のそれぞれについてのゲノム片レベルを算出し、それにより算出されたゲノム片レベルを提供し；そして

( d ) 該算出されたゲノム片レベルに従い該胎児についての性染色体核型を決定するよう構成される命令を含む、コンピュータプログラム製品。