

【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 6 部門第 3 区分

【発行日】平成 27 年 10 月 29 日 (2015.10.29)

【公表番号】特表 2014-534507 (P2014-534507A)

【公表日】平成 26 年 12 月 18 日 (2014.12.18)

【年通号数】公開・登録公報 2014-070

【出願番号】特願 2014-534806 (P2014-534806)

【国際特許分類】

G 0 6 F 19/18 (2011.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

G 0 6 F 19/18

C 1 2 M 1/00 A

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 9 月 4 日 (2015.9.4)

【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】

試験サンプルについて、バイアスゲノム片レベルの減少を用いて算出するための方法であって、前記方法は：

(a) 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工程であって、前記配列リードは、試験サンプルからの循環無細胞核酸のリードである、工程；

(b) (i) 前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントと、(i i) 前記部分のそれぞれにおける G C 含量との間の、フィットさせた関係に基づいて、前記試験サンプルについてのグアニンおよびシトシン (G C) バイアス係数を決定する工程であって、前記 G C バイアス係数が、線形フィットさせた関係の傾きまたは非線形フィットさせた関係の曲率の推定値である、工程、

(c) マイクロプロセッサを使用して、(a) の前記カウント、(b) の前記 G C バイアス係数、および (i) 複数のサンプルのそれぞれについての前記 G C バイアス係数と、(i i) 前記複数のサンプルについての前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントとの間の、前記部分のそれぞれについてフィットさせた関係に基づいて、前記部分のそれぞれにおける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工程であって、ここで前記参照ゲノムの前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントにおけるバイアスが、前記算出されたゲノム片レベルにおいて減少する、工程を包含する、方法。

【請求項 2】

(b) の前記フィットさせた関係および (c) の前記フィットさせた関係が線形のものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(b) の前記フィットさせた関係および (c) の前記フィットさせた関係のそれぞれが、独立して線形回帰によりフィットされる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(c) (i) における前記複数のサンプルのそれぞれについての前記 GC バイアス係数が、(i) 前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントと、(i i) 前記部分のそれぞれにおける GC 含量との間の、前記複数のサンプルのそれぞれについてフィットさせた線形関係の傾きである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

算出されたゲノム片レベル L が、式 B :

$$L = (M - GS) / I \quad \text{式 B}$$

に従い、前記参照ゲノムのそれぞれの部分に関して、前記試験サンプルについて決定され、ここで式中、M は、前記試験サンプルについて前記部分にマッピングされた前記配列リードの前記カウントであり、G は前記試験サンプルについての前記 GC バイアス係数であり、I は、前記部分について (c) の前記フィットさせた線形関係の切片であり、S は、前記部分について (c) の前記フィットさせた線形関係の傾きである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

(b) の前記フィットさせた関係が非線形のものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記参照ゲノムの前記部分のそれぞれが、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

(a) の前に、試験被験体から循環無細胞核酸をシーケンシングすることによって前記配列リードを決定する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

(a) の前に、前記参照ゲノムの前記部分に前記配列リードをマッピングする工程を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記算出されたゲノム片レベルにしたがって、前記試験サンプルについて胎児の染色体異数性の有無が検出される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記胎児の染色体異数性がトリソミーである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記トリソミーが、第 21 番染色体のトリソミー、第 18 番染色体のトリソミー、第 13 番染色体のトリソミーまたはこれらの組み合わせから選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記トリソミーの有無が、96% もしくはそれより高い感度または 96% もしくはそれより高い特異性、あるいは 96% もしくはそれより高い感度および 96% もしくはそれより高い特異性で検出される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

(b) の前に、前記参照ゲノムの前記部分の一部または全てにマッピングされた前記配列リードのカウントにおける誤差の測定値を算出する工程、および前記誤差の測定値の閾値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工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記閾値が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルとの間の、3.5 またはそれより大きい標準偏差の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】

前記誤差の測定値が R 因子である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

約 7 % ~ 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前記配列リードのカウントが (b) の前に除去される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

1 つまたはそれより多いマイクロプロセッサおよびメモリを含むシステムであって、前記メモリは、前記 1 つまたはそれより多いマイクロプロセッサによって実行可能な命令を含み、前記 1 つまたはそれより多いマイクロプロセッサによって実行可能な前記命令は、以下：

(a) (i) 参照ゲノムのそれぞれの部分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おける G C 含量との間の、フィットさせた関係に基づいて、試験サンプルについてのグアニンおよびシトシン (G C) バイアス係数を決定することであって、ここで前記 G C バイアス係数が、線形フィットさせた関係の傾きまたは非線形フィットさせた関係の曲率の推定値であり、そして前記配列リードは、前記試験サンプルからの循環無細胞核酸のリードである、決定すること；ならびに

(b) 前記試験サンプルについての前記カウント、(a) の前記 G C バイアス係数、および (i) 複数のサンプルのそれぞれについての前記 G C バイアス係数と、(i i) 前記複数のサンプルについての前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントとの間の、前記部分のそれぞれについてフィットさせた関係に基づいて、前記部分のそれぞれにおける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ことであって、ここで前記参照ゲノムの前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントにおけるバイアスが、前記算出されたゲノム片レベルにおいて減少する、提供することを行うように構成される、システム。

【請求項 1 9】

(a) の前記フィットさせた関係および (b) の前記フィットさせた関係が線形のものである、請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

(a) の前記フィットさせた関係および (b) の前記フィットさせた関係のそれぞれが、独立して線形回帰によりフィットされる、請求項 1 9 に記載のシステム。

【請求項 2 1】

(b) (i) における前記複数のサンプルのそれぞれについての前記 G C バイアス係数が、(i i) 前記部分のそれぞれにマッピングされた前記配列リードの前記カウントと、(i i i) 前記部分のそれぞれにおける G C 含量との間の、前記複数のサンプルのそれぞれについてフィットさせた線形関係の傾きである、請求項 2 0 に記載のシステム。

【請求項 2 2】

算出されたゲノム片レベル L が、式 B：

$$L = (M - G S) / I \quad \text{式 B}$$

に従い、前記参照ゲノムのそれぞれの部分に関して、前記試験サンプルについて決定され、ここで式中、M は、前記試験サンプルについて前記部分にマッピングされた前記配列リードの前記カウントであり、G は前記試験サンプルについての前記 G C バイアス係数であり、I は、前記部分について (b) の前記フィットさせた線形関係の切片であり、S は、前記部分について (b) の前記フィットさせた線形関係の傾きである、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 3】

(a) の前記フィットさせた関係が非線形のものである、請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

前記 1 つまたはそれより多いマイクロプロセッサによって実行可能な前記命令が、前記算出されたゲノム片レベルにしたがって、前記試験サンプルについて胎児の染色体異数性

の有無を決定するように構成される、請求項 1 8 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

前記胎児の染色体異数性がトリソミーである、請求項 2 4 に記載のシステム。

【請求項 2 6】

前記トリソミーが、第 2 1 番染色体のトリソミー、第 1 8 番染色体のトリソミー、第 1 3 番染色体のトリソミーまたはこれらの組み合わせから選択される、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

前記トリソミーの有無が、9 6 % もしくはそれより高い感度または 9 6 % もしくはそれより高い特異性、あるいは 9 6 % もしくはそれより高い感度および 9 6 % もしくはそれより高い特異性で決定される、請求項 2 6 に記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 0】

図面は、技術の実施形態を図示し、限定されるものではない。図示を簡潔および容易にするため、図面は一定の尺度ではなく、いくつかの例において、種々の態様が、具体的な実施形態の理解を容易にするため、誇張または拡大して示され得る。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目 1)

メモリおよび 1 つまたはそれより多いマイクロプロセッサを含むシステムであって、上記 1 つまたはそれより多いマイクロプロセッサは、上記メモリ内の命令にしたがって、試験サンプルについて、バイアスゲノム片レベルの減少を用いて算出するためのプロセスを実行するように構成され、上記プロセスは：

(a) 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工程であって、上記配列リードは、試験サンプルからの循環無細胞核酸のリードである、工程；

(b) (i) 上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントと、(ii) 上記部分のそれぞれにおける GC 含量との間の、フィットさせた関係に基づいて、上記試験サンプルについてのグアニンおよびシトシン (GC) バイアス係数を決定する工程、

(c) (a) の上記カウント、(b) の上記 GC バイアス係数、および (i) 複数のサンプルのそれぞれについての上記 GC バイアス係数と、(ii) 上記複数のサンプルについての上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントとの間の、上記部分のそれぞれについてフィットさせた関係に基づいて、上記部分のそれぞれにおける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工程であって、ここで上記参照ゲノムの上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントにおけるバイアスが、上記算出されたゲノム片レベルにおいて減少する、工程を包含する、システム。

(項目 2)

上記 GC バイアス係数が、線形フィットさせた関係の傾きまたは非線形フィットさせた関係の曲率の推定値である、項目 1 に記載のシステム。

(項目 3)

(b) の上記フィットさせた関係および (c) の上記フィットさせた関係が線形のものである、項目 1 または 2 に記載のシステム。

(項目 4)

(b) の上記フィットさせた関係および (c) の上記フィットさせた関係のそれぞれが

、独立して線形回帰によりフィットされる、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 5)

(c) (i) における上記複数のサンプルのそれぞれについての上記 GC バイアス係数が、(i) 上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントと、(i i) 上記部分のそれぞれにおける GC 含量との間の、上記複数のサンプルのそれぞれについてフィットさせた線形関係の傾きである、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 6)

上記算出されたゲノム片レベル L が、式 B :

$$L = (M - GS) / I \quad \text{式 B}$$

に従い、上記参照ゲノムのそれぞれの部分に関して、上記試験サンプルについて決定され、ここで式中、M は、上記試験サンプルについて上記部分にマッピングされた上記配列リードの上記カウントであり、G は上記試験サンプルについての上記 GC バイアス係数であり、I は、上記部分について (c) の上記フィットさせた線形関係の切片であり、S は、上記部分について (c) の上記フィットさせた線形関係の傾きである、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 7)

(b) の上記フィットさせた関係が非線形のものである、項目 1 または 2 に記載のシステム。

(項目 8)

上記参照ゲノムの上記部分のそれぞれが、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 9)

上記プロセスが、(a) の前に、上記試験サンプルから循環無細胞核酸をシーケンシングすることによって上記配列リードを決定する工程を含む、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 10)

上記プロセスが、(a) の前に、上記参照ゲノムの上記部分に上記配列リードをマッピングする工程を含む、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 11)

上記試験サンプルが、ヒト妊娠女性に由来し、かつ上記プロセスが、上記算出されたゲノム片レベルにしたがって、上記試験サンプルについて胎児の染色体異数性の有無を決定する工程を含む、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 12)

上記胎児の染色体異数性がトリソミーである、項目 11 に記載のシステム。

(項目 13)

上記トリソミーが、第 21 番染色体のトリソミー、第 18 番染色体のトリソミー、第 13 番染色体のトリソミーまたはこれらの組み合わせから選択される、項目 12 に記載のシステム。

(項目 14)

上記トリソミーの有無が、96% もしくはそれより高い感度または 96% もしくはそれより高い特異性、あるいは 96% もしくはそれより高い感度および 96% もしくはそれより高い特異性で決定される、項目 12 または 13 に記載のシステム。

(項目 15)

上記プロセスが、(b) の前に、上記参照ゲノムの上記部分の一部または全てにマッピングされた上記配列リードのカウントにおける誤差の測定値を算出する工程、および上記誤差の測定値の閾値に従い上記参照ゲノムの特定の部分について上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工程を含む、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 1 6)

上記閾値が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルとの間の、3 . 5 またはそれより大きい標準偏差のギャップに従い選択される、項目 1 5 に記載のシステム。

(項目 1 7)

上記誤差の測定値が R 因子である、項目 1 5 または 1 6 に記載のシステム。

(項目 1 8)

約 7 % またはそれより大きい R 因子を有する上記参照ゲノムの部分についての上記配列リードのカウントが (b) の前に除去される、項目 1 7 に記載のシステム。

(項目 1 9)

試験サンプルについて、バイアスゲノム片レベルの減少を用いて算出するための方法であって、上記方法は：

(a) 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工程であって、上記配列リードは、試験サンプルからの循環無細胞核酸のリードである、工程；

(b) (i) 上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントと、(i i) 上記部分のそれぞれにおける G C 含量との間の、フィットさせた関係に基づいて、上記試験サンプルについてのグアニンおよびシトシン (G C) バイアス係数を決定する工程；ならびに

(c) マイクロプロセッサを使用して、(a) の上記カウント、(b) の上記 G C バイアス係数、および (i) 複数のサンプルのそれぞれについての上記 G C バイアス係数と、(i i) 上記複数のサンプルについての上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントとの間の、上記部分のそれぞれについてフィットさせた関係に基づいて、上記部分のそれぞれにおける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工程であって、ここで上記参照ゲノムの上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントにおけるバイアスが、上記算出されたゲノム片レベルにおいて減少する、工程を包含する、方法。

(項目 2 0)

上記 G C バイアス係数が、線形フィットさせた関係の傾きまたは非線形フィットさせた関係の曲率の推定値である、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

(b) の上記フィットさせた関係および (c) の上記フィットさせた関係が線形のものである、項目 1 9 または 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

(b) の上記フィットさせた関係および (c) の上記フィットさせた関係のそれぞれが、独立して線形回帰によりフィットされる、項目 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

(c) (i) における上記複数のサンプルのそれぞれについての上記 G C バイアス係数が、(i) 上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントと、(i i) 上記部分のそれぞれにおける G C 含量との間の、上記複数のサンプルのそれぞれについてフィットさせた線形関係の傾きである、項目 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

上記算出されたゲノム片レベル L が、式 B：

$$L = (M - G S) / I \quad \text{式 B}$$

に従い、上記参照ゲノムのそれぞれの部分に関して、上記試験サンプルについて決定され、ここで式中、M は、上記試験サンプルについて上記部分にマッピングされた上記配列リードの上記カウントであり、G は上記試験サンプルについての上記 G C バイアス係数であり、I は、上記部分について (c) の上記フィットさせた線形関係の切片であり、S は、上記部分について (c) の上記フィットさせた線形関係の傾きである、項目 1 9 ~ 2 3 の

いずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 5)

(b) の上記フィットさせた関係が非線形のものである、項目 1 9 または 2 0 に記載の方法。

(項目 2 6)

上記参照ゲノムの上記部分のそれぞれが、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、項目 1 9 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 7)

(a) の前に、上記試験サンプルから循環無細胞核酸をシーケンシングすることによって上記配列リードを決定する工程を含む、項目 1 9 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 8)

(a) の前に、上記参照ゲノムの上記部分に上記配列リードをマッピングする工程を含む、項目 1 9 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

上記試験サンプルが、ヒト妊娠女性に由来し、かつ上記方法が、上記算出されたゲノム片レベルにしたがって、上記試験サンプルについて胎児の染色体異数性の有無を決定する工程を含む、項目 1 9 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 0)

上記胎児の染色体異数性がトリソミーである、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

上記トリソミーが、第 2 1 番染色体のトリソミー、第 1 8 番染色体のトリソミー、第 1 3 番染色体のトリソミーまたはこれらの組み合わせから選択される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

上記トリソミーの有無が、9 6 % もしくはそれより高い感度または 9 6 % もしくはそれより高い特異性、あるいは 9 6 % もしくはそれより高い感度および 9 6 % もしくはそれより高い特異性で決定される、項目 3 0 または 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

(b) の前に、上記参照ゲノムの上記部分の一部または全てにマッピングされた上記配列リードのカウントにおける誤差の測定値を算出する工程、および上記誤差の測定値の閾値に従い上記参照ゲノムの特定の部分について上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工程を含む、項目 1 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

上記閾値が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルとの間の、3 . 5 またはそれより大きい標準偏差のギャップに従い選択される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

上記誤差の測定値が R 因子である、項目 3 3 または 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

約 7 % またはそれより大きい R 因子を有する上記参照ゲノムの部分についての上記配列リードのカウントが (b) の前に除去される、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

シーケンシング装置および 1 つまたはそれより多い演算装置を含むシステムであって、

上記シーケンシング装置は、上記シーケンシング装置にロードされた核酸のヌクレオチド塩基に対応するシグナルを生成するよう構成され、上記核酸は、胎児を有する妊娠したヒト女性からの試験サンプルに由来する循環無細胞核酸である、あるいは上記シーケンシング装置にロードされる上記循環無細胞核酸は、処理または改変され、そして

上記 1 つまたはそれより多い演算装置は、メモリおよび 1 つまたはそれより多いプロセッサを含み、上記メモリは、上記 1 つまたはそれより多いプロセッサによって実行可能な

命令を含み、上記 1 つまたはそれより多いプロセッサによって実行可能な上記命令は、以下：

(a) 上記シグナルから配列リードを生成して、上記配列リードを参照ゲノムにマッピングし；

(b) 上記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；

(c) (i) 上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントと、(i i) 上記部分のそれぞれにおける G C 含量との間の、フィットさせた関係に基づいて、上記試験サンプルについてのグアニンおよびシトシン (G C) バイアス係数を決定し；そして

(d) (b) の上記カウント、(c) の上記 G C バイアス係数、および (i) 複数のサンプルのそれぞれについての上記 G C バイアス係数と、(i i) 上記複数のサンプルについての上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントとの間の、上記部分のそれぞれについてフィットさせた関係に基づいて、上記部分のそれぞれにおける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よう構成され、ここで上記参照ゲノムの上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントにおけるバイアスが、上記算出されたゲノム片レベルにおいて減少する、システム。

(項目 3 8)

上記 G C バイアス係数が、線形フィットさせた関係の傾きまたは非線形フィットさせた関係の曲率の推定値である、項目 3 7 に記載のシステム。

(項目 3 9)

(c) の上記フィットさせた関係および (d) の上記フィットさせた関係が線形のものである、項目 3 7 または 3 8 に記載のシステム。

(項目 4 0)

(c) の上記フィットさせた関係および (d) の上記フィットさせた関係のそれぞれが、独立して線形回帰によりフィットされる、項目 3 7 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 4 1)

(d) (i) における上記複数のサンプルのそれぞれについての上記 G C バイアス係数が、(i) 上記部分のそれぞれにマッピングされた上記配列リードの上記カウントと、(i i) 上記部分のそれぞれにおける G C 含量との間の、上記複数のサンプルのそれぞれについてフィットさせた線形関係の傾きである、項目 3 7 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 4 2)

上記算出されたゲノム片レベル L が、式 B：

$$L = (M - G S) / I \quad \text{式 B}$$

に従い、上記参照ゲノムのそれぞれの部分に関して、上記試験サンプルについて決定され、ここで式中、M は、上記試験サンプルについて上記部分にマッピングされた上記配列リードの上記カウントであり、G は上記試験サンプルについての上記 G C バイアス係数であり、I は、上記部分について (d) の上記フィットさせた線形関係の切片であり、S は、上記部分について (d) の上記フィットさせた線形関係の傾きである、項目 3 7 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 4 3)

(c) の上記フィットさせた関係が非線形のものである、項目 3 7 または 3 8 に記載のシステム。

(項目 4 4)

上記参照ゲノムの上記部分のそれぞれが、所定の長さのヌクレオチド配列を含む、項目 3 7 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 4 5)

上記メモリが、上記算出されたゲノム片レベルにしたがって、上記試験サンプルについ

て胎児の染色体異数性の有無を決定するよう構成された命令を含む、項目 3 7 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 4 6)

上記胎児の染色体異数性がトリソミーである、項目 4 5 に記載のシステム。

(項目 4 7)

上記トリソミーが、第 2 1 番染色体のトリソミー、第 1 8 番染色体のトリソミー、第 1 3 番染色体のトリソミーまたはこれらの組み合わせから選択される、項目 4 6 に記載のシステム。

(項目 4 8)

上記トリソミーの有無が、9 6 % もしくはそれより高い感度または 9 6 % もしくはそれより高い特異性、あるいは 9 6 % もしくはそれより高い感度および 9 6 % もしくはそれより高い特異性で決定される、項目 4 6 または 4 7 に記載のシステム。

(項目 4 9)

上記メモリが、(c)の前に、上記参照ゲノムの上記部分の一部または全てにマッピングされた上記配列リードのカウントにおける誤差の測定値を算出し、そして上記誤差の測定値の閾値に従い上記参照ゲノムの特定の部分について上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よう構成された命令を含む、項目 3 7 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載のシステム。

(項目 5 0)

上記閾値が、第 1 のゲノム片レベルと第 2 のゲノム片レベルとの間の、3 . 5 またはそれより大きい標準偏差のギャップに従い選択される、項目 4 9 に記載のシステム。

(項目 5 1)

上記誤差の測定値が R 因子である、項目 4 9 または 5 0 に記載のシステム。

(項目 5 2)

約 7 % またはそれより大きい R 因子を有する上記参照ゲノムの部分についての上記配列リードのカウントが (c) の前に除去される、項目 5 1 に記載のシステム。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 1】

【図 1】図 1 は、正倍数体の Z 値とトリソミーの Z 値とのギャップを減少させることもあるゲノム領域内のピンカウントの不確定要素の上昇の仕方について図示する。実験の詳細および結果については実施例 1 を参照のこと。

【図 2】図 2 は、Z スコアの予測指数を減少させることもあるゲノム領域内のカウントの 3 倍体と正倍数体との差の低下の仕方についてグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例 1 を参照のこと。

【図 3】図 3 は、第 2 1 番染色体内のゲノムピンの位置における p 値の従属度を図示する。実験の詳細および結果については実施例 1 を参照のこと。

【図 4】図 4 は、ピンのフィルタリング法を概略的に表す。多数の正倍数体サンプルを列挙し、ピンカウント不確定要素 (SD または MAD 値) を評価し、最大の不確定要素を含むピンをフィルタリングすることもある。実験の詳細および結果については実施例 1 を参照のこと。

【図 5】図 5 は、2 例の患者の第 2 1 番染色体におけるカウントプロファイルをグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例 1 を参照のこと。

【図 6】図 6 は、第 1 8 番染色体からの無益のピンをフィルタリングするために使用される患者のカウントプロファイルをグラフにより図示する。図 6 において、下の 2 つのトレ

ースは、第18番染色体に大きな欠失がある患者を示す。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図7】図7は、第18番染色体内のゲノムビンの位置におけるP値の従属度をグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図8】図8は、ピンカウント正規化を概略的に表す。本手法は、まず既知の正倍数体カウントプロファイルデータをデータセットから列挙し、カウント合計に対してそれらを正規化する。各ビンにおいて、中央値カウントおよび中央値からの偏差を評価する。かなり分散性のあるビン（3平均絶対偏差を超える（例えば、MAD））は排除されることもある。残りのビンを残りのカウント合計に対して再度正規化し、いくつかの実施形態において、中央値を再正規化の後に再評価する。最後に、得られた参照プロファイル（下のトレース、左パネルを参照のこと）を使用して、試験サンプルのピンカウントを正規化し（上部のトレース、左パネルを参照のこと）、カウントの曲線を平滑化し（右部のトレースを参照のこと）、無益のビンを考慮にいれていないギャップをそのままにする。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図9】図9は、正規化されたカウントプロファイルの挙動期待値を図示する。大部分の正規化ピンカウントは多くの場合、無作為なノイズが重なり、1に集中する。欠失および重複（例えば、母体もしくは胎児、または母体および胎児の欠失および重複）は、0.5の正数倍への上昇にシフトすることもある。3倍体の胎児染色体に対応するプロファイル上昇は、多くの場合、胎児画分に比例して上方にシフトする。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図10】図10は、第18番染色体のヘテロ接合の母体の欠失のある正規化T18カウントプロファイルをグラフにより図示する。トレースしたグラフの薄灰色の線分は、トレースしたグラフの黒色の線分より高い平均の上昇を示す。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図11】図11は、第18番染色体のヘテロ接合の母体の欠失のある同じ患者から採取した2つのサンプルにおける正規化ピンワイズカウントプロファイルをグラフにより図示する。実質的に同一のトレースを使用して、2つのサンプルが同じドナーからのものであるかどうかを決定することができる。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図12】図12は、これまでの試験からの2つのサンプルと比較し、1つの試験からのサンプルの正規化ピンワイズカウントプロファイルをグラフにより図示する。第22番染色体の重複は、一義的に患者の同一性を指摘している。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図13】図13は、図12に示された同じ3例の患者の第4番染色体の正規化ピンワイズカウントプロファイルをグラフにより図示する。第4番染色体の重複により、図12で確立した患者の同一性を確認した。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図14】図14は、正倍数体サンプルからの第5番染色体の正規化ピンカウントの分布をグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図15】図15は、これらの正規化されたカウントプロファイルの異なるノイズレベルの2つのサンプルをグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図16】図16は、ピーク上昇の信頼度を決定する因子：ノイズ標準偏差（例えば、 σ ）および参照基準値からの平均の偏差（例えば、 μ ）を概略的に表す。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図17】図17は、相関関数を正規化ピンカウントに適用する結果をグラフにより図示する。図17に示される相関関数を使用し、任意に選択した正倍数体患者の第5番染色体のピンカウントを正規化した。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図18】図18は、サンプル推定値（ $\hat{\mu}$ のデータ点）として評価し、平均値の標準誤差（ $\hat{\sigma}$ のデータ点）と比較し、自己相関 $r = 0.5$ において相関された推定値（ $\hat{\mu}$ のデータ

点)を含む、第5番染色体の平均の伸長上昇における標準偏差をグラフにより図示する。図18に示される異常は約18ピン長である。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図19】図19は、第4番染色体の平均のピーク上昇において算出されたZ値をグラフにより図示する。患者は、第4番染色体にヘテロ接合の母体の重複を有する(図13を参照のこと)。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図20】図20は、図19からのt検定およびZ値に基づき、平均のピーク上昇におけるp値をグラフにより図示する。t分布の次数は、異常の長さにより決定される。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図21】図21は、異なるサンプルからの一致する異常間の端比較を概略的に表す。図21に、オーバーラップ、封じ込め、および隣り合う偏差を示す。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図22】図22は、関連のないサンプルのカロウじて接触する異常(中間のトレース)と対比して、第4番染色体の一致するヘテロ接合の重複(上部のトレースおよび下部のトレース)をグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図23】図23は、数字により評価された、カウントプロファイルの第1の導関数による端検出を概略的に表す。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図24】図24は、実際のデータから得られたカウントプロファイルの第1の導関数をノイズと区別することが難しいことをグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図25】図25は、ノイズを抑制し、信号を増強させるために、1分だけシフトしたカウントプロファイルの第3の指数をグラフにより図示する(上部のトレースを参照のこと)。図25にも(下部のトレースを参照のこと)、上部のトレースの第1の導関数が示される。端は間違いなく検出可能である。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図26】図26は、種々の患者の第21番染色体上昇の中央値のヒストグラムをグラフにより図示する。点付きのヒストグラムは、86例の正倍数体患者における第21番染色体上昇の中央値を示す。斜線付きのヒストグラムは、35例のトリソミー21患者における第21番染色体上昇の中央値を示す。カウントプロファイルを、上昇の中央値を評価する前に正倍数体参照に対して正規化した。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図27】図27は、トリソミーサンプルの第21番染色体における正規化されたカウントの分布をグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図28】図28は、種々の患者の面積比をグラフにより図示する。点付きのヒストグラムは、86例の正倍数体患者の第21番染色体の面積比を図示する。斜線付きのヒストグラムは、35例のトリソミー21患者の第21番染色体の面積比を図示する。カウントプロファイルを、面積比を評価する前に正倍数体参照セットに対して正規化した。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図29】図29は、正規化されたカウント上昇の中央値に対してプロットした第21番染色体の面積比を図示する。白抜きの円は、約86例の正倍数体サンプルを表す。黒塗りの円は、約35例のトリソミー患者を表す。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図30】図30は、トリソミー患者のセットにおいて評価する場合の異なる9個の分類基準の関係をグラフにより図示する。基準は、Zスコア、正規化されたカウント上昇の中央値、面積比、測定された胎児画分、フィットさせた胎児画分、フィットさせた胎児画分と測定値の比、フィットさせた胎児画分の残差二乗和、胎児画分の固定値および倍数性の固定値の残差二乗和、およびフィットさせた倍数性を含む。実験の詳細および結果については実施例1を参照のこと。

【図 3 1】図 3 1 は、トリソミー例（破線）および正倍数体（実線、下部）の例におけるファイ関数プロファイルのシミュレーション値をグラフにより図示する。

【図 3 2】図 3 2 は、トリソミーの測定値（黒塗りの円）および正倍数体のデータセット（白抜き）の円から得られたファイ関数値をグラフにより図示する。実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 3】図 3 3 は、測定された胎児画分の関数として、線形化した二乗差の和をグラフにより図示する。図 3 3 ~ 3 5 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 4】図 3 4 は、胎児数量アッセイ（例えば、FQA）の胎児画分値から得られた値に対してプロットされた Y カウントに基づき、胎児画分の推定値をグラフにより図示する。図 3 3 ~ 3 5 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 5】図 3 5 は、FQA 測定された胎児画分に対してプロットした T21 患者における Z 値をグラフにより図示する。図 3 3 ~ 3 5 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 6】図 3 6 は、測定された胎児画分に対してプロットされた Y 染色体に基づき、胎児画分の推定値をグラフにより図示する。図 3 6 ~ 3 9 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 7】図 3 7 は、測定された胎児画分に対してプロットされた第 21 番染色体（Chr 21）に基づき、胎児画分の推定値をグラフにより図示する。図 3 6 ~ 3 9 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 8】図 3 8 は、測定された胎児画分に対してプロットされた X 染色体カウントから得られた胎児画分の推定値をグラフにより図示する。図 3 6 ~ 3 9 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 3 9】図 3 9 は、測定された胎児画分に対してプロットされた T21 の症例における正規化ピンカウントの中央値をグラフにより図示する。図 3 6 ~ 3 9 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 0】図 4 0 は、誤差の固定値 $F = + / - 0.2\%$ の F_0 の関数としてフィットさせた 3 倍体の倍数性（例えば、X）のプロファイルシミュレーション値をグラフにより図示する。図 4 0 および 4 1 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 1】図 4 1 は、測定された胎児画分の関数として 3 倍体のフィットさせた倍数性をグラフにより図示する。図 4 0 および 4 1 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 2】図 4 2 は、測定された胎児画分内の異なる誤差レベルでのフィットさせた倍数性の確率分布をグラフにより図示する。図 4 2 の上部パネルは、測定された胎児画分の誤差を 0.2% に設定する。図 4 2 の中央のパネルは、測定された胎児画分の誤差を 0.4% に設定する。図 4 2 の下部のパネルは、測定された胎児画分の誤差を 0.6% に設定する。実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 3】図 4 3 は、患者サンプルから得られたデータセットにおけるフィットさせた倍数性の正倍数体およびトリソミーの分布をグラフにより図示する。図 4 3 および 4 4 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 4】図 4 4 は、測定された胎児画分に対してプロットされたフィットさせた胎児画分をグラフにより図示する。図 4 3 および 4 4 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 5】図 4 5 は、測定された胎児画分の関数として、フィットさせた胎児画分における正倍数体とトリソミーとの残差二乗和の差の予測値を概略的に図示する。図 4 5 ~ 4 7 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 6】図 4 6 は、患者サンプルから得られたデータセットを使用して、測定された胎児画分の関数として正倍数体とトリソミーとの残差二乗和の差をグラフにより図示する。データ点は、測定された胎児画分内の不確定要素の固定値を仮定して胎児画分値を当て嵌

めることにより得られる。図 4 5 ~ 4 7 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 7】図 4 7 は、測定された胎児画分の関数として、正倍数体とトリソミーとの残差二乗和の差をグラフにより図示する。データ点は、測定された胎児画分内の不確定要素が胎児画分 $F = 2 / 3 + F_0 / 6$ に比例することを仮定して胎児画分値を当て嵌めることにより得られる。図 4 5 ~ 4 7 について、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 8】図 4 8 は、参照カウントの体系的オフセットにおける測定された胎児画分のプロファイルに対してプロットされたフィットさせた胎児画分の従属度の予測値を概略的に図示する。下部および上部の平行枝は、それぞれ正倍数体および 3 倍体の例を表す。図 4 8 および 4 9 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 4 9】図 4 9 は、実際のデータに人工的に重ねた体系的誤差のシミュレーション値の影響をグラフにより表す。上部パネルの主要な斜線および下部の右パネルの上部の斜線は理想的な一致を表す。全てのパネルの濃灰色の線は、それぞれ正倍数体および 3 倍体の例の式 (5 1) および (5 3) を表す。データ点は、種々のレベルの人工的な体系的シフトを組み込んだ実際の測定値を表す。体系的シフトは、各パネル上部のオフセットとして記載される。図 4 8 および 4 9 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 5 0】図 5 0 は、正倍数体および 3 倍体のデータセット用に得られた、体系的オフセットの関数としてのフィットさせた胎児画分をグラフにより図示する。図 5 0 および 5 1 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 5 1】図 5 1 は、実際のデータのフィットさせた胎児画分に沿って、式 (6 1) に基づき、シミュレーションをグラフにより図示する。黒色の線は、式 (4 0) の上下の 2 つの標準偏差 (式 (6 1) の平方根として得られる) を表す。 F は $2 / 3 + F_0 / 6$ に設定される。図 5 0 および 5 1 において、実験の詳細および結果については実施例 2 を参照のこと。

【図 5 2】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 2 は、第 1 2 番染色体、ピン 1 4 5 7 のヘテロ接合の母体の微小欠失に対する累積和アルゴリズムの適用の一例をグラフにより図示する。左右の線形モデルに関連する切片の差は 2 . 9 2 であり、ヘテロ接合欠失が 6 ピン幅であることを示す。

【図 5 3】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 3 は、仮想的ヘテロ接合欠失、およそ 2 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の切片の差は - 1 である。

【図 5 4】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 4 は、仮想的ホモ接合欠失、およそ 2 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の切片の差は - 2 である。

【図 5 5】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 5 は、仮想的ヘテロ接合欠失、およそ 6 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の切片の差は - 3 である。

【図 5 6】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 6 は、仮想的ホモ接合欠失、およそ 6 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の切片の差は - 6 である。

【図 5 7】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 7 は、仮想的ヘテロ接合重複、およそ 2 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の切片の差は 1 である。

【図 5 8】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 8 は、仮想的ホモ接合重複、およそ 2 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の切片の差は 2 である。

【図 5 9】実施例 3 は、図 5 2 ~ 6 1 F を扱う。図 5 9 は、仮想的ヘテロ接合重複、およそ 6 ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルをグラフにより図示する。左右の

切片の差は3である。

【図60】実施例3は、図52～61Fを扱う。図60は、仮想的ホモ接合重複、およそ6ゲノム片幅およびその関連する累積和プロファイルグラフにより図示する。左右の切片の差は6である。

【図61-1】実施例3は、図52～61Fを扱う。図61A～Fは、胎児画分が高値(40～50%)の女性および幼児臨床研究から得られたデータの胎児ヘテロ接合重複における候補をグラフにより図示する。異常が母親由来であり、胎児ではない可能性を除外するため、独立母体プロファイルを使用した。罹患した領域のプロファイル上昇は、胎児画分の推定値に従い、およそ1.25である。

【図61-2】実施例3は、図52～61Fを扱う。図61A～Fは、胎児画分が高値(40～50%)の女性および幼児臨床研究から得られたデータの胎児ヘテロ接合重複における候補をグラフにより図示する。異常が母親由来であり、胎児ではない可能性を除外するため、独立母体プロファイルを使用した。罹患した領域のプロファイル上昇は、胎児画分の推定値に従い、およそ1.25である。

【図61-3】実施例3は、図52～61Fを扱う。図61A～Fは、胎児画分が高値(40～50%)の女性および幼児臨床研究から得られたデータの胎児ヘテロ接合重複における候補をグラフにより図示する。異常が母親由来であり、胎児ではない可能性を除外するため、独立母体プロファイルを使用した。罹患した領域のプロファイル上昇は、胎児画分の推定値に従い、およそ1.25である。

【図62】図62は、正倍数体の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約55750～約56750)およびChr22における上昇のプロファイルを示す。

【図63】図63は、トリソミー21の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約55750～約56750)およびChr22における上昇のプロファイルを示す。

【図64】図64は、正倍数体の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約55750～約56750)およびChr22における未処理カウントのプロファイルを示す。

【図65】図65は、トリソミー21の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約55750～約56750)およびChr22における未処理カウントのプロファイルを示す。

【図66】図66は、正倍数体の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約55750～約56750)およびChr22における正規化されたカウントのプロファイルを示す。

【図67】図67は、トリソミー21の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約55750～約56750)およびChr22における正規化されたカウントのプロファイルを示す。

【図68】図68は、正倍数体の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約47750～約48375)およびChr22における正規化されたカウントのプロファイルを示す。

【図69】図69は、トリソミー21の胎児を妊娠する妊娠女性から得られたChr20、Chr21(約47750～約48375)およびChr22における正規化されたカウントのプロファイルを示す。

【図70】図70は、LOESS GC補正前(上部パネル)およびLOESS GC後(下部パネル)のカウント(y軸)対GC含量(x軸)のグラフを示す。

【図71】図71は、第1番染色体の複数のサンプルにおける、LOESS GC(y軸)により正規化されたカウント(y軸)対GC画分のグラフを示す。

【図72】図72は、第1番染色体の複数のサンプルにおける、LOESS GCにより正規化させ、かつ傾きを補正したカウント(y軸)対GC画分(x軸)のグラフを示す。

【図73】図73は、第1番染色体における、傾斜前(黒塗りの円)および傾斜後(白抜

きの円)の分散(Y軸)対GC画分(X軸)のグラフを示す。

【図74】図74は、染色体における、頻度(Y軸)対GC画分(X軸)ならびに中央値(左の垂直線)および平均値(右の垂直線)のグラフを示す。

【図75-1】図75A~Fは、左パネルのLOESS GCにより正規化され、かつ傾斜において補正したカウント(Y軸)対GC画分(X軸)(左パネル)と、第4番染色体、第15番染色体およびX染色体(図75A、上部~下部に記載)の、第5番染色体、第6番染色体および3(図75B、上部~下部に記載)の、第8番染色体、第2番染色体、第7番染色体および第18番染色体(図75C、上部~下部に記載)の、第12番染色体、第14番染色体、第11番染色体および第9番染色体(図75D、上部~下部に記載)の、第21番染色体、第1番染色体、第10番染色体、第15番染色体および第20番染色体(図75E、上部~下部に記載)の、および第16番染色体、第17番染色体、第22番染色体および第19番染色体(図75F、上部~下部に記載)の頻度(Y軸)対GC画分(X軸)(右パネル)のグラフを示す。中央値(左の垂直線)および平均値(右の垂直線)を右パネルに示す。

【図75-2】図75A~Fは、左パネルのLOESS GCにより正規化され、かつ傾斜において補正したカウント(Y軸)対GC画分(X軸)(左パネル)と、第4番染色体、第15番染色体およびX染色体(図75A、上部~下部に記載)の、第5番染色体、第6番染色体および3(図75B、上部~下部に記載)の、第8番染色体、第2番染色体、第7番染色体および第18番染色体(図75C、上部~下部に記載)の、第12番染色体、第14番染色体、第11番染色体および第9番染色体(図75D、上部~下部に記載)の、第21番染色体、第1番染色体、第10番染色体、第15番染色体および第20番染色体(図75E、上部~下部に記載)の、および第16番染色体、第17番染色体、第22番染色体および第19番染色体(図75F、上部~下部に記載)の頻度(Y軸)対GC画分(X軸)(右パネル)のグラフを示す。中央値(左の垂直線)および平均値(右の垂直線)を右パネルに示す。

【図75-3】図75A~Fは、左パネルのLOESS GCにより正規化され、かつ傾斜において補正したカウント(Y軸)対GC画分(X軸)(左パネル)と、第4番染色体、第15番染色体およびX染色体(図75A、上部~下部に記載)の、第5番染色体、第6番染色体および3(図75B、上部~下部に記載)の、第8番染色体、第2番染色体、第7番染色体および第18番染色体(図75C、上部~下部に記載)の、第12番染色体、第14番染色体、第11番染色体および第9番染色体(図75D、上部~下部に記載)の、第21番染色体、第1番染色体、第10番染色体、第15番染色体および第20番染色体(図75E、上部~下部に記載)の、および第16番染色体、第17番染色体、第22番染色体および第19番染色体(図75F、上部~下部に記載)の頻度(Y軸)対GC画分(X軸)(右パネル)のグラフを示す。中央値(左の垂直線)および平均値(右の垂直線)を右パネルに示す。

【図76】図76は、第19番染色体における、LOESS GCにより正規化され、かつ傾斜において補正したカウント(Y軸)対GC画分(X軸)のグラフを示す。染色体の転換点(pivot)を、右の四角の領域に示し、ゲノムの転換点を左の四角の領域に示す。

【図77】図77は、第13番染色体(上部右)、第21番染色体(上部中央)、および第18番染色体(上部右)における、p値(Y軸)対ピン(X軸)のグラフを示す。特定のピンの染色体の位置を、下部パネルに示す。

【図78】図78は、無益なピンをZスコア算出から除外した場合の第21番染色体のZスコア(Y軸)および全てのピンにおける第21番染色体のZスコア(X軸)を示す。トリソミー21の例を黒丸により示す。正倍数体を白丸により示す。

【図79】図79は、無益なピンをZスコア算出から除外した場合の第18番染色体のZスコア(Y軸)および全てのピンにおける第18番染色体のZスコア(X軸)を示す。

【図80】図80は、第18番染色体における、選択されたピン(Y軸)対全てのピン(X軸)のグラフを示す。

【図 8 1】図 8 1 は、第 2 1 番染色体における、選択されたピン（Y 軸）対全てのピン（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 2】図 8 2 は、7 サンプルにおける、カウント（Y 軸）対 GC 含量（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 3】図 8 3 は、未処理カウント（Y 軸）対 GC バイアス係数（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 4】図 8 4 は、頻度（Y 軸）対切片（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 5】図 8 5 は、頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 6】図 8 6 は、ログ中央値カウント（Y 軸）対ログ切片（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 7】図 8 7 は、頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 8】図 8 8 は、頻度（Y 軸）対 GC 含量（X 軸）のグラフを示す。

【図 8 9】図 8 9 は、傾き（Y 軸）対 GC 含量（X 軸）のグラフを示す。

【図 9 0】図 9 0 は、ピン chr 2 __ 2 4 0 4 における交差検証誤差（Y 軸）対 R ワーク（X 軸）のグラフを示す。

【図 9 1】図 9 1 は、ピン chr 2 __ 2 3 4 5 における交差検証誤差（Y 軸）対 R ワーク（X 軸）（上部左）、未処理カウント（Y 軸）対 GC バイアス係数（X 軸）（上部右）、頻度（Y 軸）対切片（X 軸）（下部左）および頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）（下部右）のグラフを示す。

【図 9 2】図 9 2 は、ピン chr 1 __ 3 1 における交差検証誤差（Y 軸）対 R ワーク（X 軸）（上部左）、未処理カウント（Y 軸）対 GC バイアス係数（X 軸）（上部右）、頻度（Y 軸）対切片（X 軸）（下部左）および頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）（下部右）のグラフを示す。

【図 9 3】図 9 3 は、ピン chr 1 __ 1 0 における交差検証誤差（Y 軸）対 R ワーク（X 軸）（上部左）、未処理カウント（Y 軸）対 GC バイアス係数（X 軸）（上部右）、頻度（Y 軸）対切片（X 軸）（下部左）および頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）（下部右）のグラフを示す。

【図 9 4】図 9 4 は、ピン chr 1 __ 9 における交差検証誤差（Y 軸）対 R ワーク（X 軸）（上部左）、未処理カウント（Y 軸）対 GC バイアス係数（X 軸）（上部右）、頻度（Y 軸）対切片（X 軸）（下部左）および頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）（下部右）のグラフを示す。

【図 9 5】図 9 5 は、ピン chr 1 __ 8 における交差検証誤差（Y 軸）対 R ワーク（X 軸）（上部左）、未処理カウント（Y 軸）対 GC バイアス係数（X 軸）（上部右）、頻度（Y 軸）対切片（X 軸）（下部左）および頻度（Y 軸）対傾き（X 軸）（下部右）のグラフを示す。

【図 9 6】図 9 6 は、頻度（Y 軸）対最大値（ R_{cv} 、 R_{work} ）（X 軸）のグラフを示す。

【図 9 7】図 9 7 は、技術的複製物（X 軸）対ログ 1 0 交差検証誤差（X 軸）のグラフを示す。

【図 9 8】図 9 8 は、chr 2 1 における Z スコアギャップ分離（Y 軸）対交差検証誤差閾値（X 軸）のグラフを示す。

【図 9 9】図 9 9 A（全てのピン）および図 9 9 B（交差検証ピン）は、実施例 4 に記載のピン選択により、おもにマッピング性の低いピンを除去されることを例証する。

【図 1 0 0】図 1 0 0 は、chr 1 8 __ 6 における、正規化されたカウント（Y 軸）対 GC（X 軸）バイアスのグラフを示す。

【図 1 0 1】図 1 0 1 は、chr 1 8 __ 8 における、正規化されたカウント（Y 軸）対 GC バイアス（X 軸）のグラフを示す。

【図 1 0 2】図 1 0 2 は、頻度（Y 軸）対切片誤差（X 軸）のヒストグラムを示す。

【図 1 0 3】図 1 0 3 は、頻度（Y 軸）対傾き誤差（X 軸）のヒストグラムを示す。

【図 1 0 4】図 1 0 4 は、傾き誤差（Y 軸）対切片（X 軸）のグラフを示す。

【図 1 0 5】図 1 0 5 は、上昇（Y 軸）およびピン数（X 軸）を含む chr 4（約 1 2 4

00 ~ 約 15750) を含む正規化プロファイルを示す。

【図 106】図 106 は、Chr 20、Chr 21 および Chr 22 における、未処理カウント（上部パネル）および正規化されたカウント（下部パネル）のプロファイルを示す。また、PERUN 正規化前（上部）および後（下部）のプロファイルにおける、標準偏差（X 軸）対頻度（Y 軸）の分布を示す。

【図 107】図 107 は、未処理カウント（上部）、リピートマスキング（中央）および正規化されたカウント（下部）における、正倍数体およびトリソミーの例の染色体表現の分布を示す。

【図 108】図 108 は、Chr 13 における、線形加法モデル（Y 軸）対 GCRM を用いて得られた結果のグラフを示す。

【図 109】図 109 は、Chr 18 における、線形加法モデル（Y 軸）対 GCRM を用いて得られた結果のグラフを示す。

【図 110】図 110 は、Chr 21 における線形加法モデル（Y 軸）対 GCRM を用いて得られた結果のグラフを示す。

【図 111】図 111 は、Chr 21 における線形加法モデル（Y 軸）対 GCRM を用いて得られた結果のグラフを示す。

【図 112】図 112 A ~ C は、正倍数体 WI サンプルの正規化常染色体プロファイルのパディングを図示する。図 112 A は、パディングされていないプロファイルの一例である。図 112 B は、パディングされたプロファイルの一例である。図 112 C は、パディング補正の一例である（例えば、調節されたプロファイル、調節された上昇）。

【図 113】図 113 A ~ C は、正倍数体 WI サンプルの正規化常染色体プロファイルのパディングを図示する。図 113 A は、パディングされていないプロファイルの一例である。図 113 B は、パディングされたプロファイルの一例である。図 113 C は、パディング補正の一例である（例えば、調節されたプロファイル、調節された上昇）。

【図 114】図 114 A ~ C は、トリソミー 13 WI サンプルの正規化常染色体プロファイルのパディングを図示する。図 114 A は、パディングされていないプロファイルの一例である。図 114 B は、パディングされたプロファイルの一例である。図 114 C は、パディング補正の一例である（例えば、調節されたプロファイル、調節された上昇）。

【図 115】図 115 A ~ C は、トリソミー 18 WI サンプルの正規化常染色体プロファイルのパディングを図示する。図 115 A は、パディングされていないプロファイルの一例である。図 115 B は、パディングされたプロファイルの一例である。図 115 C は、パディング補正の一例である（例えば、調節されたプロファイル、調節された上昇）。

【図 116】図 116 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 117】図 117 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 118】図 118 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 119】図 119 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 120】図 120 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 121】図 121 は、プロファイル内の母体の欠失を示す。

【図 122】図 122 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 123】図 123 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 124】図 124 は、プロファイル内の母体の欠失を示す。

【図 125】図 125 は、プロファイル内の母体の欠失を示す。

【図 126】図 126 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 127】図 127 は、プロファイル内の母体の欠失を示す。

【図 128】図 128 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 129】図 129 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【図 130】図 130 は、プロファイル内の母体の欠失を示す。

【図 131】図 131 は、プロファイル内の母体の重複を示す。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 4 5 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 4 5 7 】

ピーク端

サンプルの異常の平均の上昇の比較に加え、比較された伸長の開始および終了も、統計学的分析に有用な情報を提供することができる。ピーク端の比較における分解能の上限を、多くの場合、ピンの大きさ（例えば、本明細書に記載の実施例の 5 0 k b p）により決定する。図 2 1 は、3 つの考えられるピーク端のシナリオ；（ a ） 1 つのサンプルからのピークを、別のサンプルからの一致するピーク内に完全に含有することができ、（ b ） 1 つのサンプルからの端が別のサンプルからの端に部分的にオーバーラップすることができ、または（ c ） 1 つのサンプルからの主要な端は、別のサンプルの末端にほんのわずかに接触し、またはオーバーラップすることができることを図示する。図 2 2 は、（ c ）に記載のシナリオの一例（ a n d e x a m p l e ）を図示する（例えば、中間のトレースの末端が上部のトレースの主要な末端にほんのわずかに接触する、中間のトレースを参照のこと）。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 4 6 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 4 6 1 】

染色体上昇中央値

正倍数体患者の標的染色体内の正規化された上昇中央値は、胎児画分に関わらず、1 に近いままであることが期待される。しかし、図 9 および 1 0 に示されるように、トリソミー患者の上昇中央値は、胎児画分とともに増加する。この増加は、一般に、傾き 0 . 5 の実質的な線形である。実験測定値により、これらの期待値を確認する。図 2 6 は、8 6 個の正倍数体のサンプル（図 2 6 の点付きの棒で示す）における上昇中央値のヒストグラムを図示する。中央値は、1 前後に緊密に集められている（中央値 = 1 . 0 0 0 0、中央絶対偏差（M A D）= 0 . 0 0 4 2、平均値 = 0 . 9 9 9 6、標準偏差（S D）= 0 . 0 0 4 6）。図 2 6 に示されるヒストグラムに示されるように、1 . 0 1 2 を超える正倍数体の上昇中央値はない。対照的に、図 2 6 に示される 3 5 個のトリソミーサンプルの中から（斜線付きの棒）、1 つを除いて全てが、正倍数体の範囲のかなり上の 1 . 0 2 を超える上昇中央値を有する。この例の 2 群の患者間のギャップは、正倍数体または異数体としての分類を可能にするのに十分大きいものである。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 4 6 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 4 6 3 】

面積比

正規化されたカウントの分布の中央値は、一般に、点推定値であり、それ自体は、多くの場合、積分推定値に比べ、あまり信頼性のない推定値、例えば、分布下面積（例えば、曲線下面積）である。高値の胎児画分を含有するサンプルは、点推定値を使用することにより影響される程ではないが、低値の胎児画分にて、不規則誤差によるわずかに増加した

中央値カウントを有する正倍数体サンプルからの実際に上昇した正規化されたプロファイルを区別することが困難になる。胎児画分が相対的に低い（例えば、 $F = \text{約} 7\%$ 、 $F(7\%)$ ）トリソミー例からの正規化されたカウントの分布の中央値を図示するヒストグラムを、図 27 に示す。分布の中央値は、 $1 + F / 2 = 1.035$ から遠くない 1.021 である。しかし、分布の幅（ $MAD = 0.054$ 、 $SD = 0.082$ ）は、正倍数体値の 1 からの中央値の偏差をかなり超え、サンプルが異常であるという任意の主張は除外される。分布の視覚的に判断し、代替えの分析を提案する：ピークの右へのシフトは相対的に小さいが、1 の正倍数体期待値から左への面積（右肩下がりの斜線付き）と右への面積（右肩上がりの斜線付き）との間の均衡をかなり損動させる。したがって、2 つの面積間の比は、積分推定値であり、分類が胎児画分の低値により困難である例において有利となり得る。曲線下の 右肩上がりの斜線付き および 右肩下がりの斜線付き の面積における積分推定値の計算を、以下にさらに詳細に説明する。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0493

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0493】

【化 32】

$$\phi = F(\Xi_{ff} - \Xi_{ff}) - \frac{1}{4}F^2\Xi_{ff} = -\frac{1}{4}F^2\Xi_{ff} \quad \left(\begin{array}{c} \text{正倍数体} \end{array} \right) \quad (17)$$

トリソミー（破線）および正倍数体（実線、下部）の例において、典型的なモデルパラメータ値におけるファイ関数プロファイルのシミュレート値を、図 31 に示す。図 32 は、実際のデータを使用する例を示す。図 31 および 32 において、横座標の下の子データ点は、一般に、正倍数体として分類される例を表す。横座標より上のデータ点は、一般にトリソミー 21（T21）の例として分類される例を表す。図 32 において、第 4 象限（例えば、中央下部の象限）の孤立のデータ点は、1 例が罹患した胎児の双胎妊娠である。図 32 を作製するために利用されたデータセットは、他の罹患した双胎サンプルを同様に含み、横座標への T21 のデータ点の広がりを説明する。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0503

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0503】

測定された胎児画分の誤差：フィットさせた胎児画分の質

Y 染色体にマッピングされた配列タグの数（例えば、Y カウント）に基づいた胎児画分の推定値は、FQA 胎児画分値に対して相対的に大きな偏差を示すこともある（図 34 を参照のこと）。3 倍体における Z 値も、多くの場合、図 35 に示される斜線の周りに相対的な広がりを示す。図 35 の斜線は、トリソミー 21 の例における胎児画分の増加を伴う、第 21 番染色体における染色体表現の理論的増加の期待値を表す。胎児画分を、適切な方法を使用して評価することができる。胎児画分を推定するために利用することができる方法の非限定的な例は、胎児数量アッセイ（例えば、FQA）である。胎児画分を推定する他の方法は、当技術分野において公知である。胎児画分を推定するために利用される種々の方法も、図 36 ~ 39 に示されるように中央斜線の周りに実質的に同様な広がりを示

すこともある。図 3 6 において、偏差は、フィットさせた胎児画分において観察されるものと実質的に類似する（例えば、高値の F_0 において負）（式（3 3）を参照のこと）。いくつかの実施形態において、0 % ~ 2 0 % の範囲の平均の染色体 Y（例えば、染色体 Y）の胎児画分（図 3 6 の 中間のヒストグラム の線を参照のこと）に対する線形の近似値の傾きは、約 3 / 4 である。特定の実施形態において、標準偏差に対する線形の近似値（図 3 6、上部および下部のヒストグラム の線を参照のこと）は、約 $2 / 3 + F_0 / 6$ である。いくつかの実施形態において、第 2 1 番染色体（例えば、第 2 1 番染色体）に基づく胎児画分の推定値は、胎児画分を当て嵌めることにより得られたものに実質的に類似する（図 3 7 を参照のこと）。性別に基づく胎児画分の推定値の別の定量的に類似のセットを、図 3 8 に示す。図 3 9 は、T 2 1 の例における正規化されたピンカウントの中央値を図示し、これは、線形の近似値が $1 + F_0 / 2$ に実質的に類似する傾きを有すると期待される（図 3 9 のグラフにおける起点から上部の中間点までの灰色の線を参照のこと）。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 1 8】

いくつかの例において、F の誤差が高値のときに顕著となることもある、より高い倍数性値に向かうバイアスは、多くの場合、図 4 2 のパネル A ~ C に示されるように、密度関数の非対称形状：相対的に長く、右側の垂直線の右にゆっくり低下する尾部、X の線に垂直であり、X 軸に沿っている形状に反映される。いくつかの実施形態において、F の任意の値に対して、右側の垂直線（ $X_v = 3 / 2$ ）の左の、確率密度関数の下の面積は、右側の垂直線の右の面積に等しい。すなわち、全てのフィットさせた倍数性の半分が、多くの場合、過大推定値であるが、全てのフィットさせた倍数性のもう半分は、過小推定値であることもある。いくつかの例において、バイアスは、一般に、一方の、または他方の方向の広がりではなく、X の誤差の範囲を考慮するにすぎない。いくつかの実施形態において、分布の中央値は、 X_v に等しい。図 4 3 は、実際のデータにおいて得られた正倍数体およびトリソミーの分布を図示している。測定された胎児画分における不確定要素は、3 倍体についてフィットさせた倍数性の値に見られる分散の一部を説明することもあるが、正倍数体における X の推定値の誤差は、多くの場合、ピンカウントからの誤差伝播を試験することを必要とする。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 7 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 7 1】

図 7 2 は、転換点の周りの染色体特異的 L O E S S 曲線を、これらのサンプルにおいて測定された G C バイアス係数に比例する角度で傾斜させることにより、曲線全てを融合させたことを示す。染色体特異的 L O E S S 曲線を、サンプル特異的 G C バイアス係数により傾斜させることにより、図 7 3 に示されるように、複数のサンプルにおいて得られた L O E S S 曲線のファミリーの広がりを顕著に減少させた（黒塗りの円（傾斜前）および白抜きの円（傾斜後））。黒塗りの円および白抜きの円が接触する点は、転換点と一致した。さらに、染色体特異的転換点の G C 含量の軸上の位置は、所与の染色体の G C 含量の中央値と一致したことが明らかとなった（図 7 4、左の垂直線：中央値、右の垂直線：平均

値)。同様の結果を、図 7 5 A ~ 図 7 5 F に示されるように、全ての染色体において得られた（左の垂直線：中央値、右の垂直線：平均値）。全ての常染色体および X 染色体を、G C 含量の中央値に従い、順序付けた。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 9 2】

I：線形モデルの切片（図 8 3 の斜線）。このモデルパラメータを、所与の実験設定において、サンプルに独立し、ピン特異的に固定する。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 9 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 9 3】

S：線形モデルの傾き（図 8 3 の斜線）。このモデルパラメータを、所与の実験設定において、サンプルに独立し、ピン特異的に固定する。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 1 0】

図 9 7 は、交差検証誤差と、技術的反復物のセットから推定されたピン当たりの相対的誤差を相関させる。中央領域のデータ点（すなわち、2 本の垂直線の間に位置するデータ点）は、7 % ~ 1 0 % の交差検証誤差に対応する。2 本の垂直線の右側の領域のデータ点は、1 0 % を超える交差検証誤差を含むピンを示す。2 本の垂直線の左側の領域のデータ点（誤差 < 7 %）は、ピンの塊を表す。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 1 】

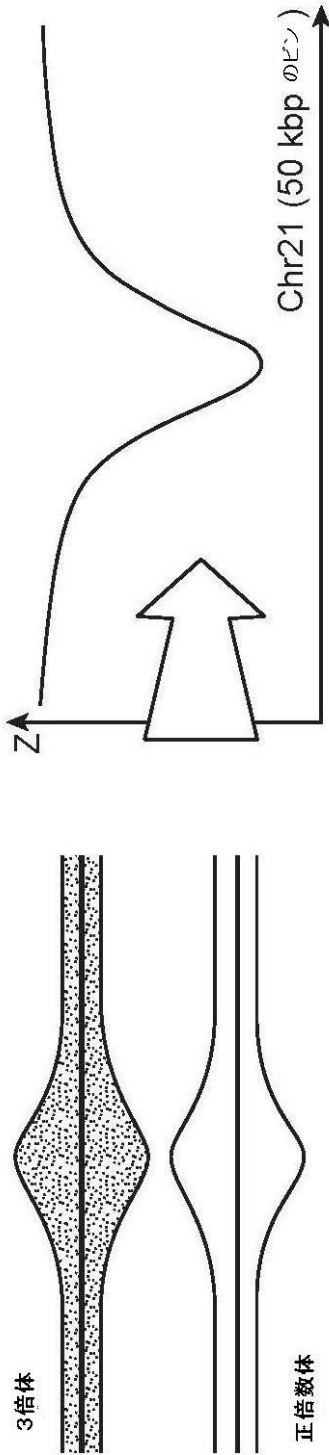


FIG. 1

【 図 2 】

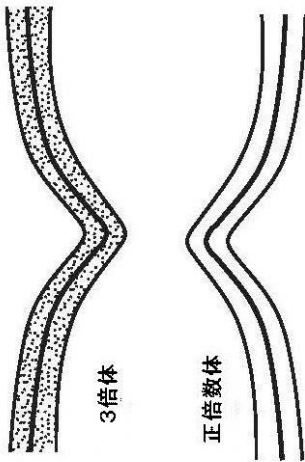
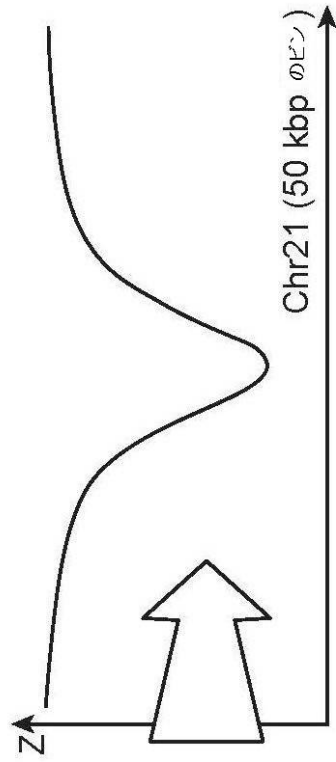


FIG. 2

【 図 3 】

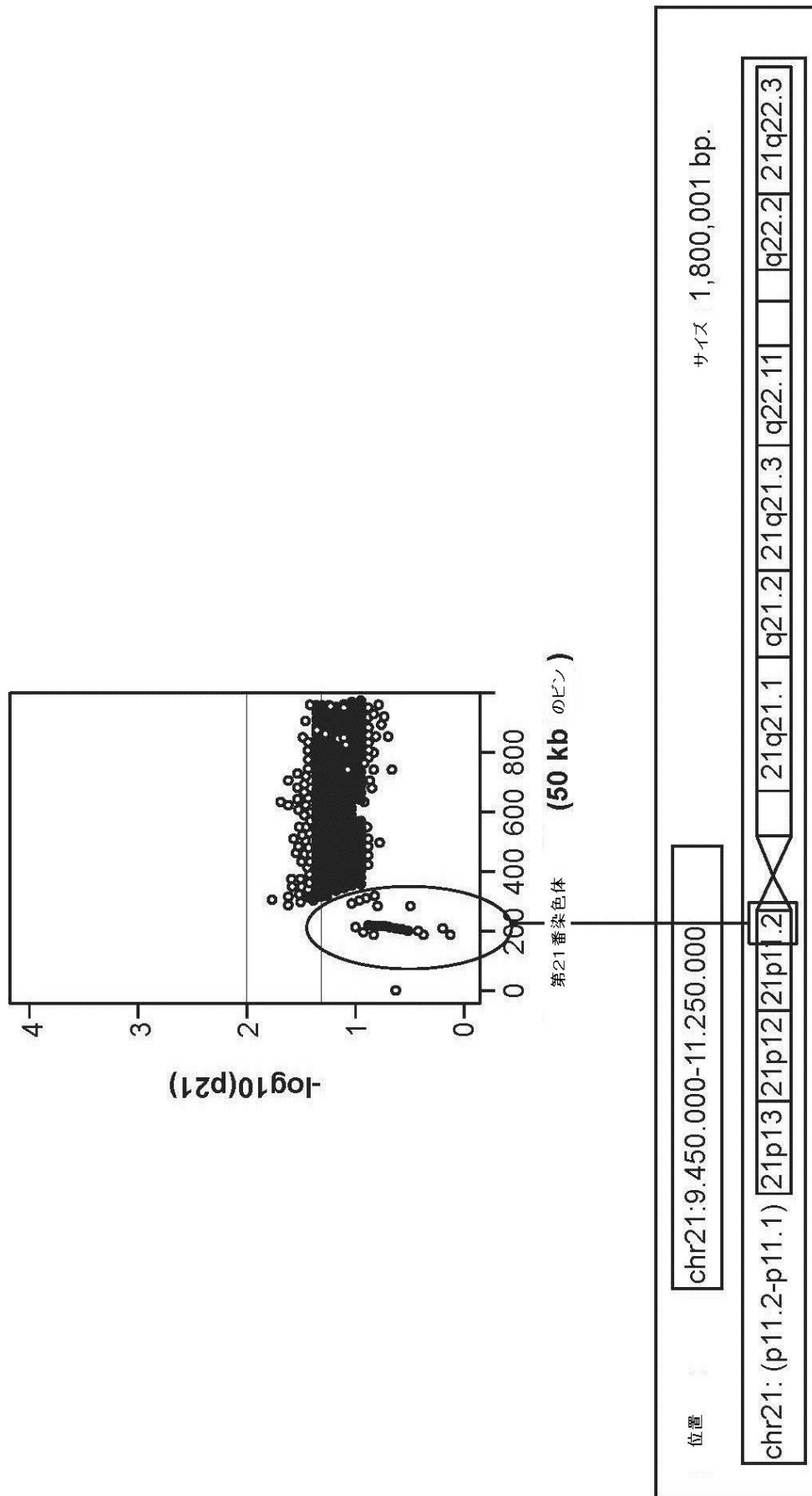


FIG. 3

【 図 4 】

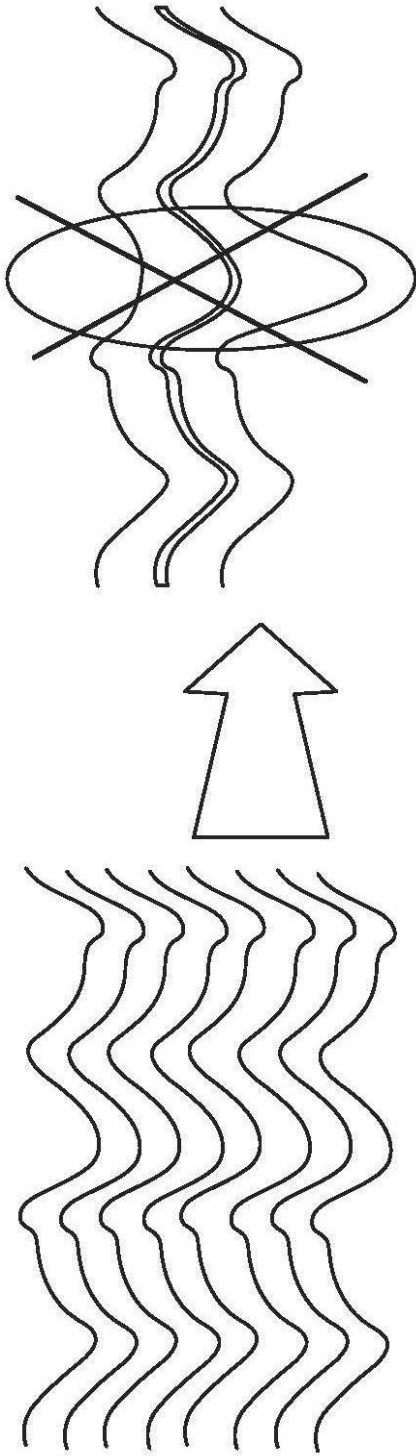


FIG. 4

【 図 5 】

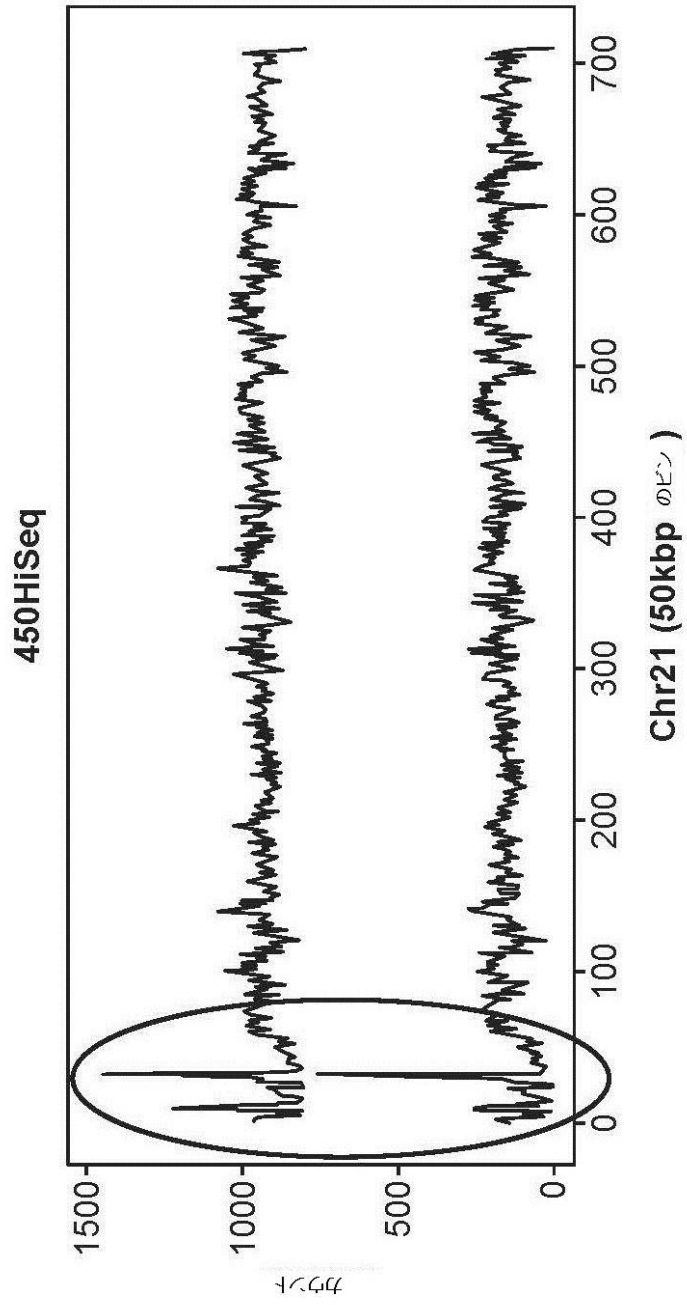


FIG. 5

【図 6】

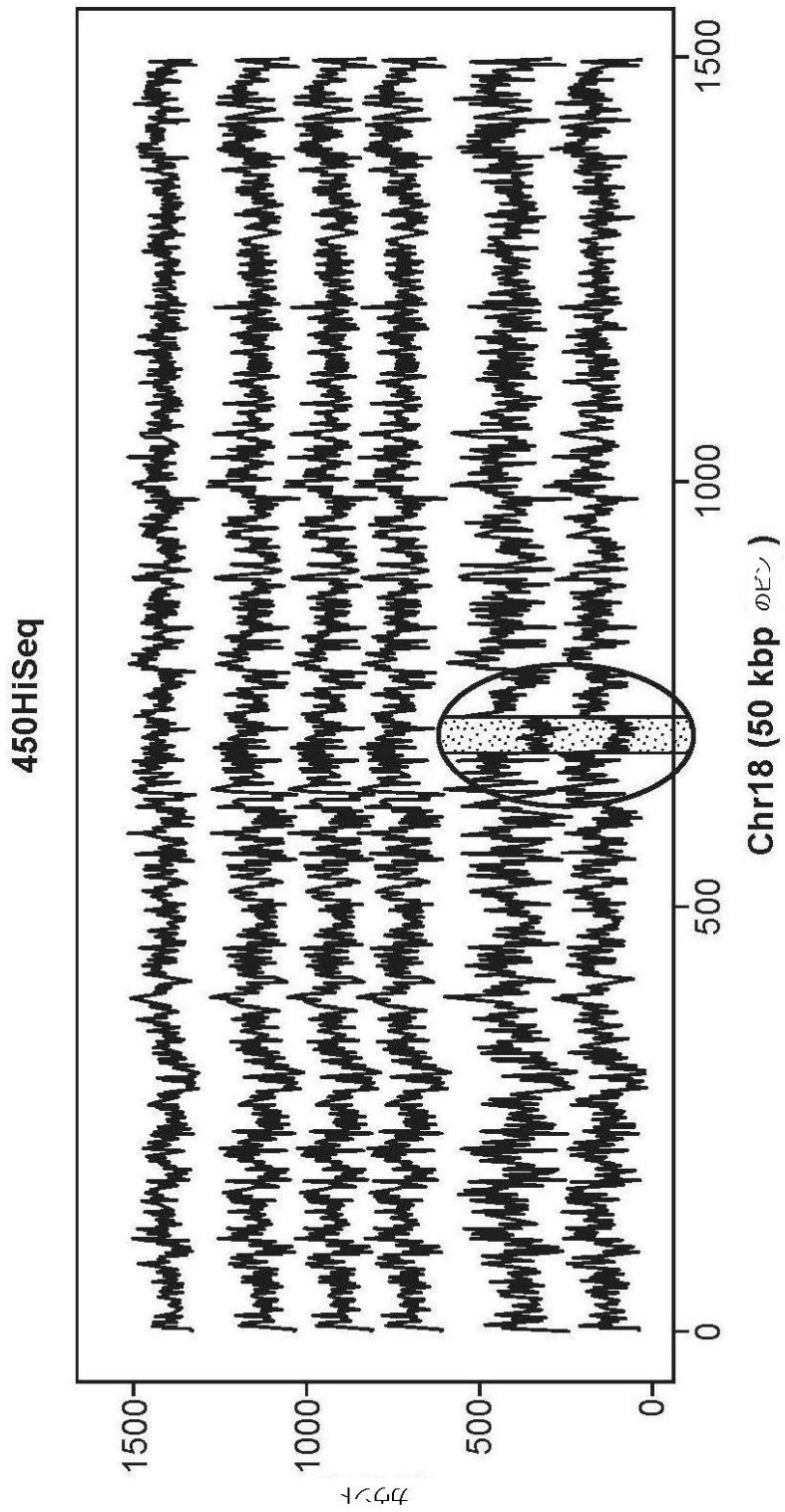


FIG. 6

【 図 7 】

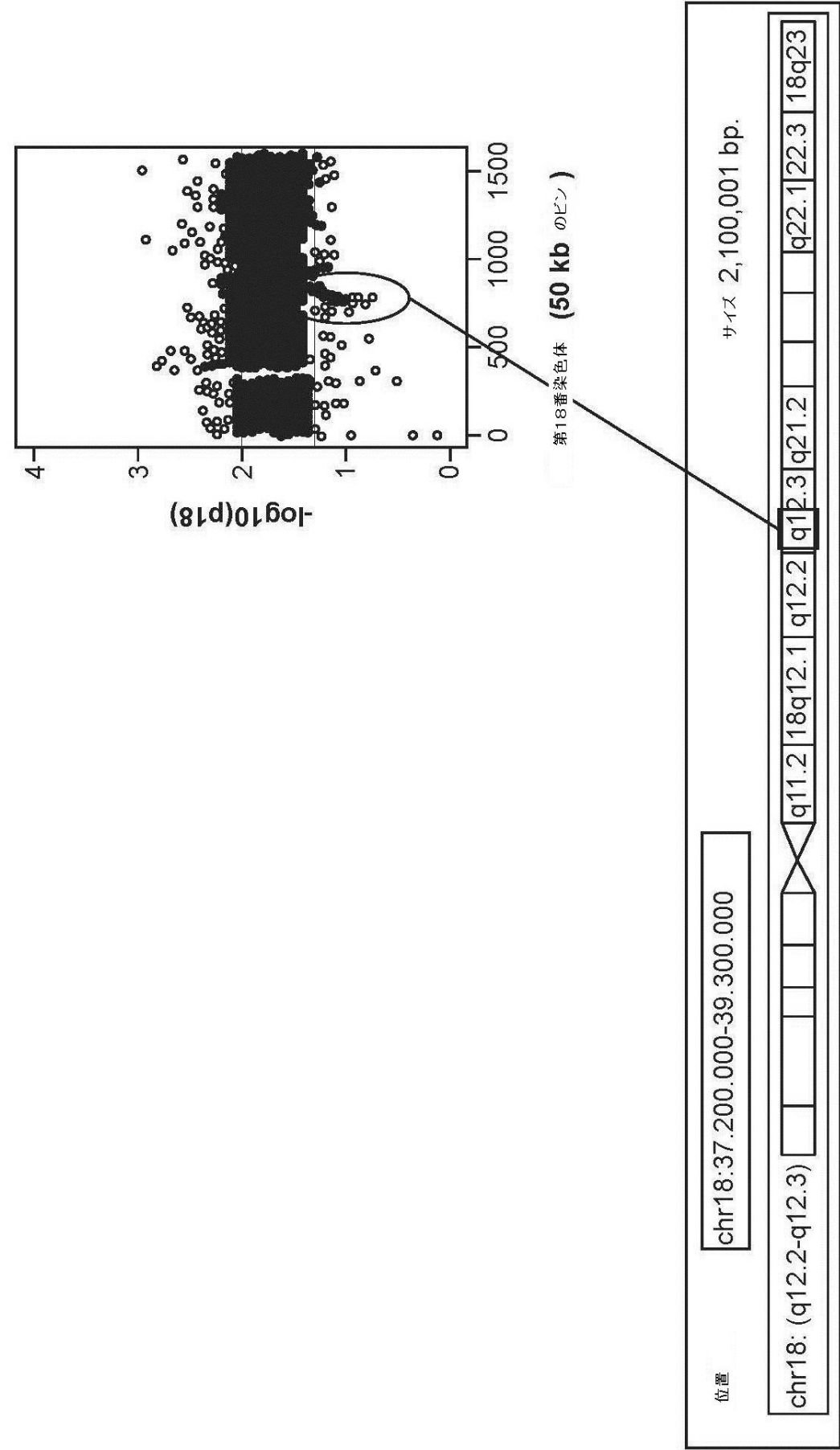
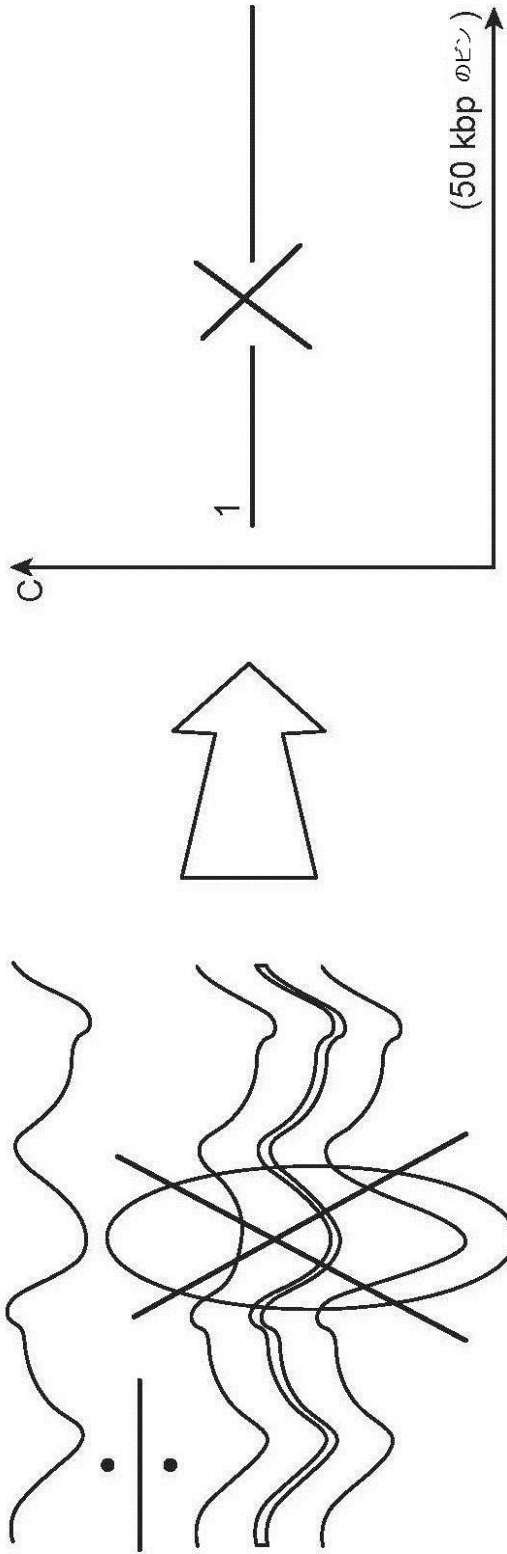


FIG. 7

【 図 8 】



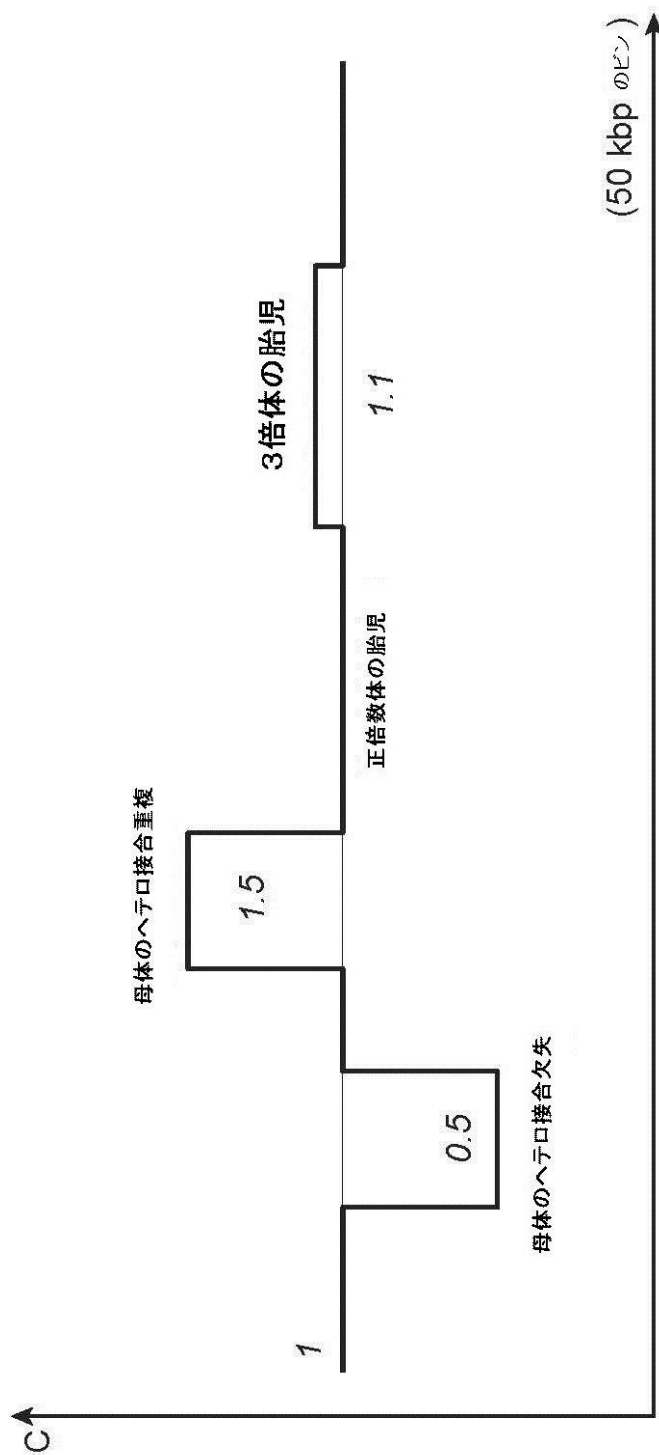


FIG. 9

【図 10】

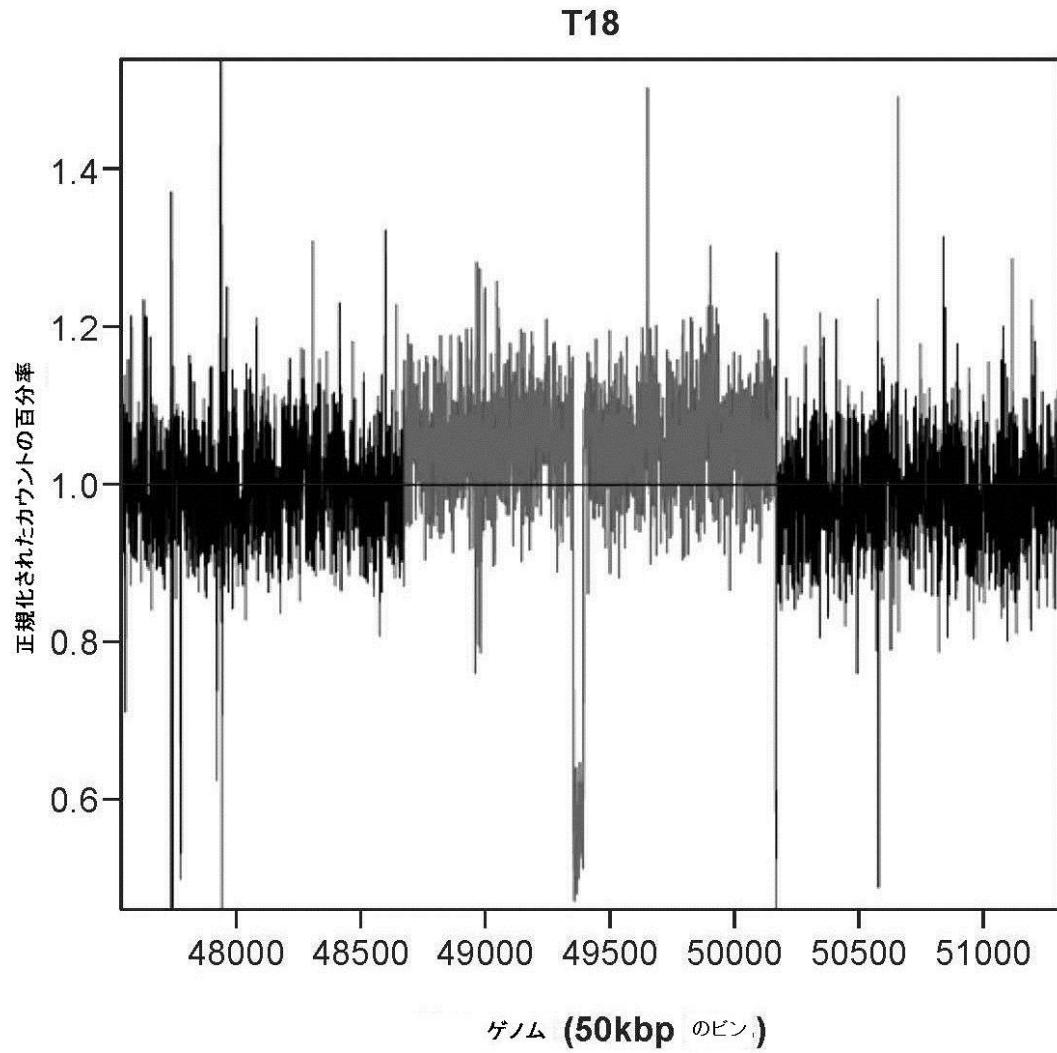


FIG. 10

【図 11】

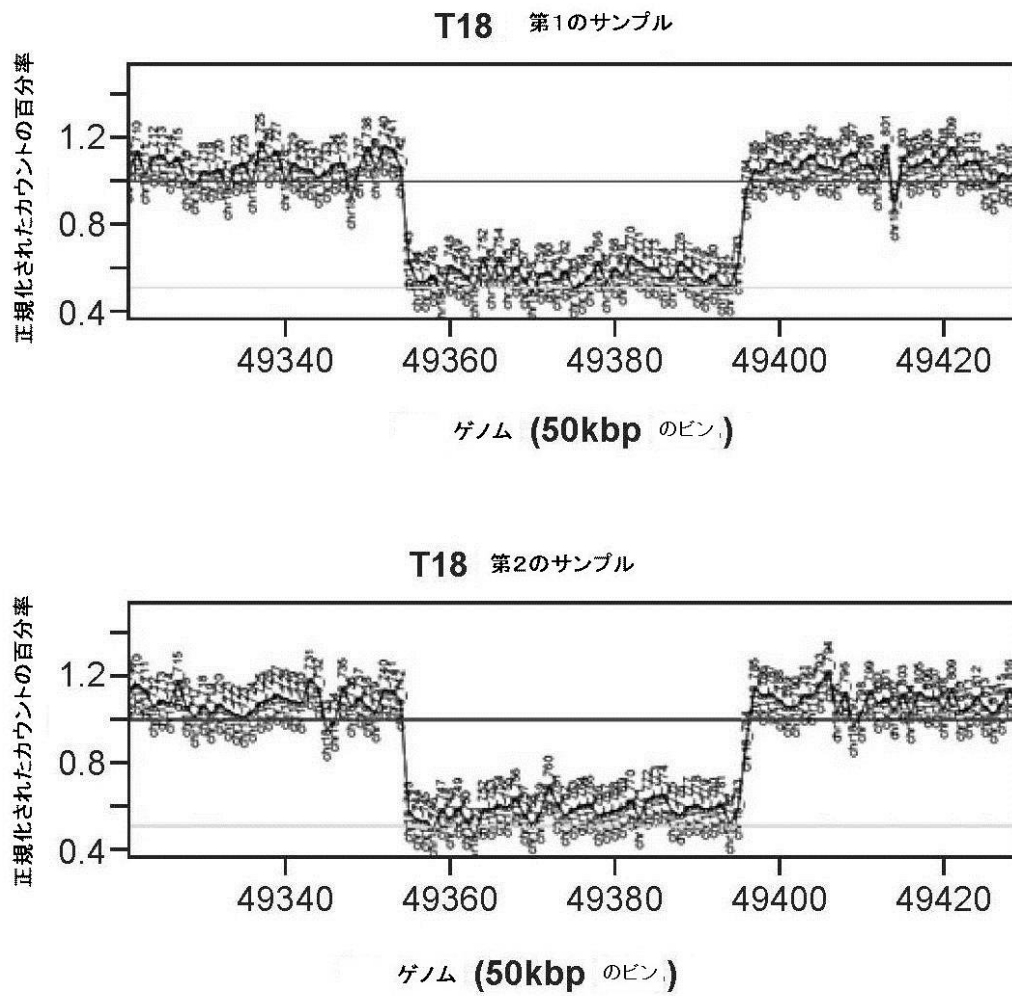


FIG. 11

【図 12】

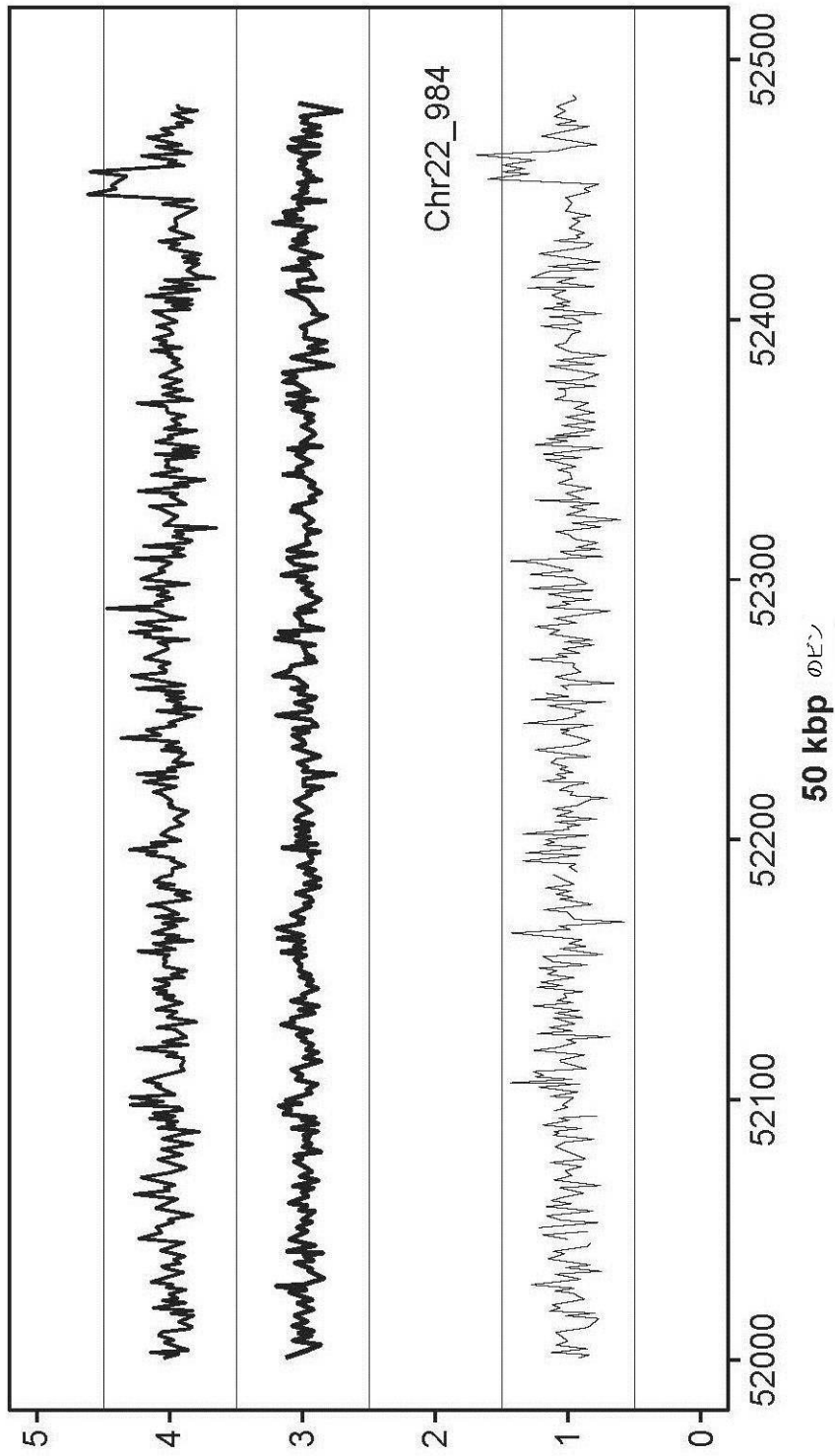


FIG. 12

【図 13】

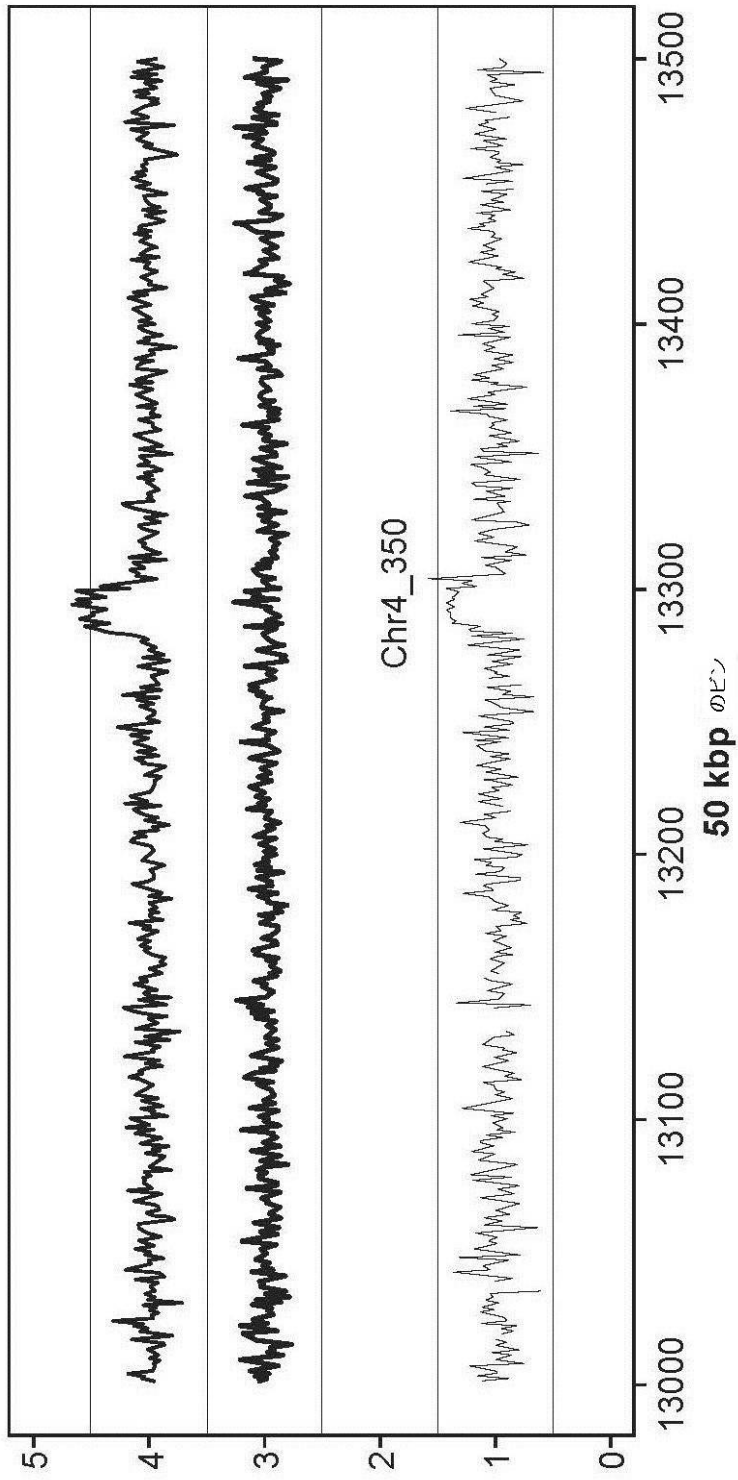


FIG. 13

【 図 1 4 】

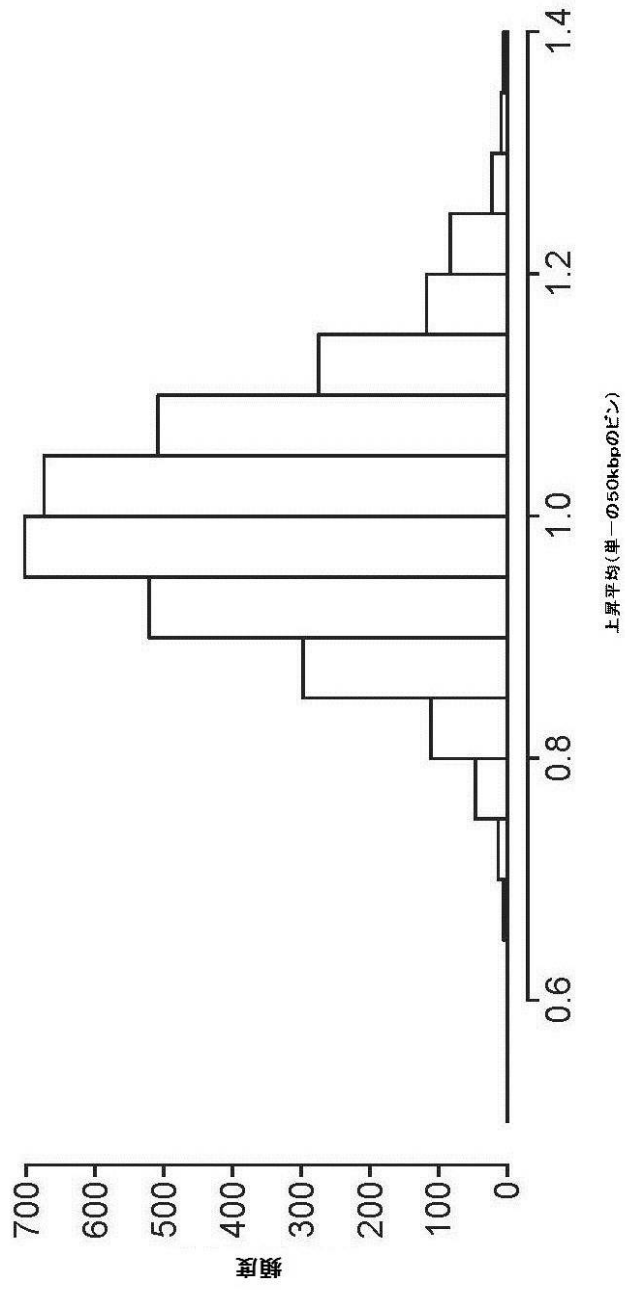


FIG. 14

【 図 1 5 】

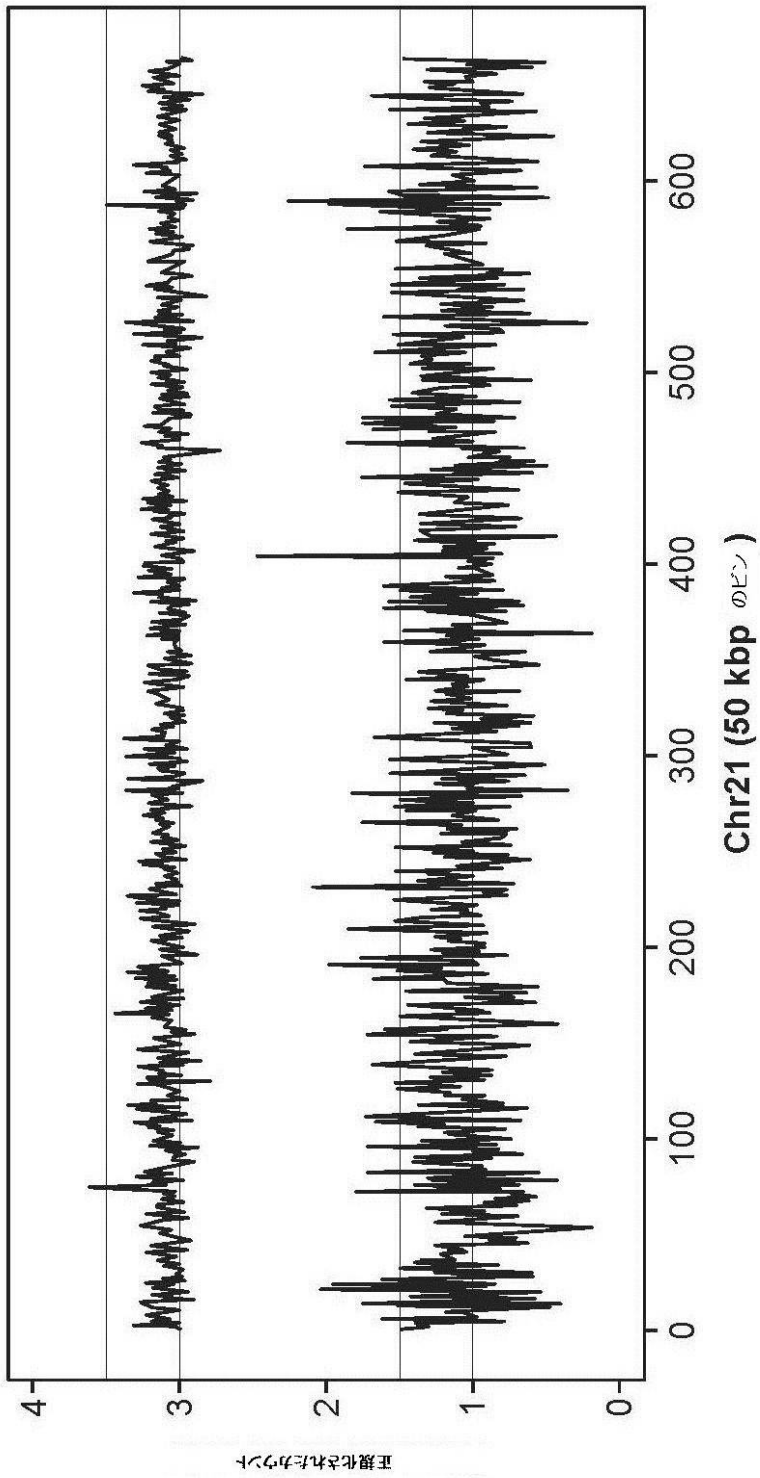


FIG. 15

【図 16】

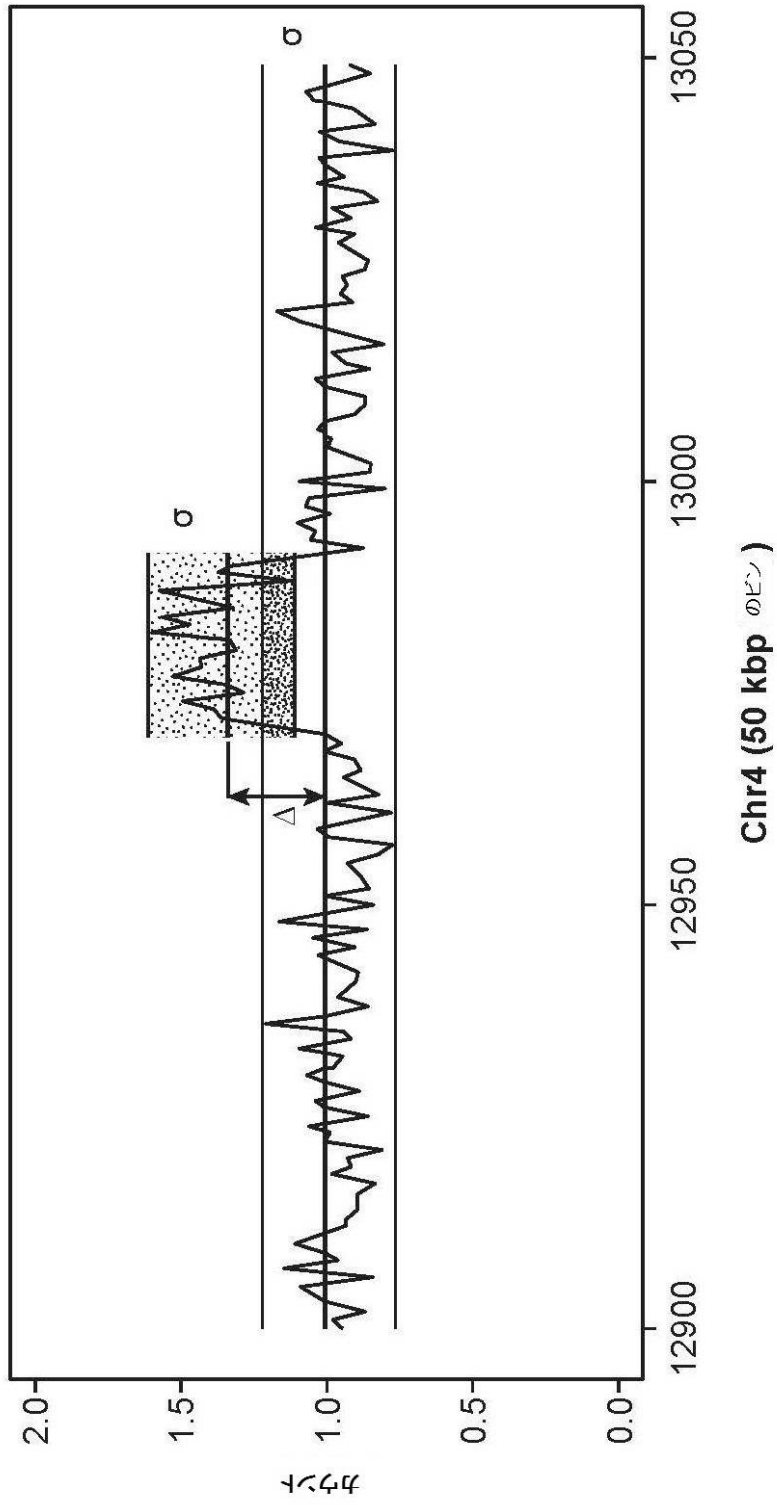


FIG. 16

【 図 1 7 】

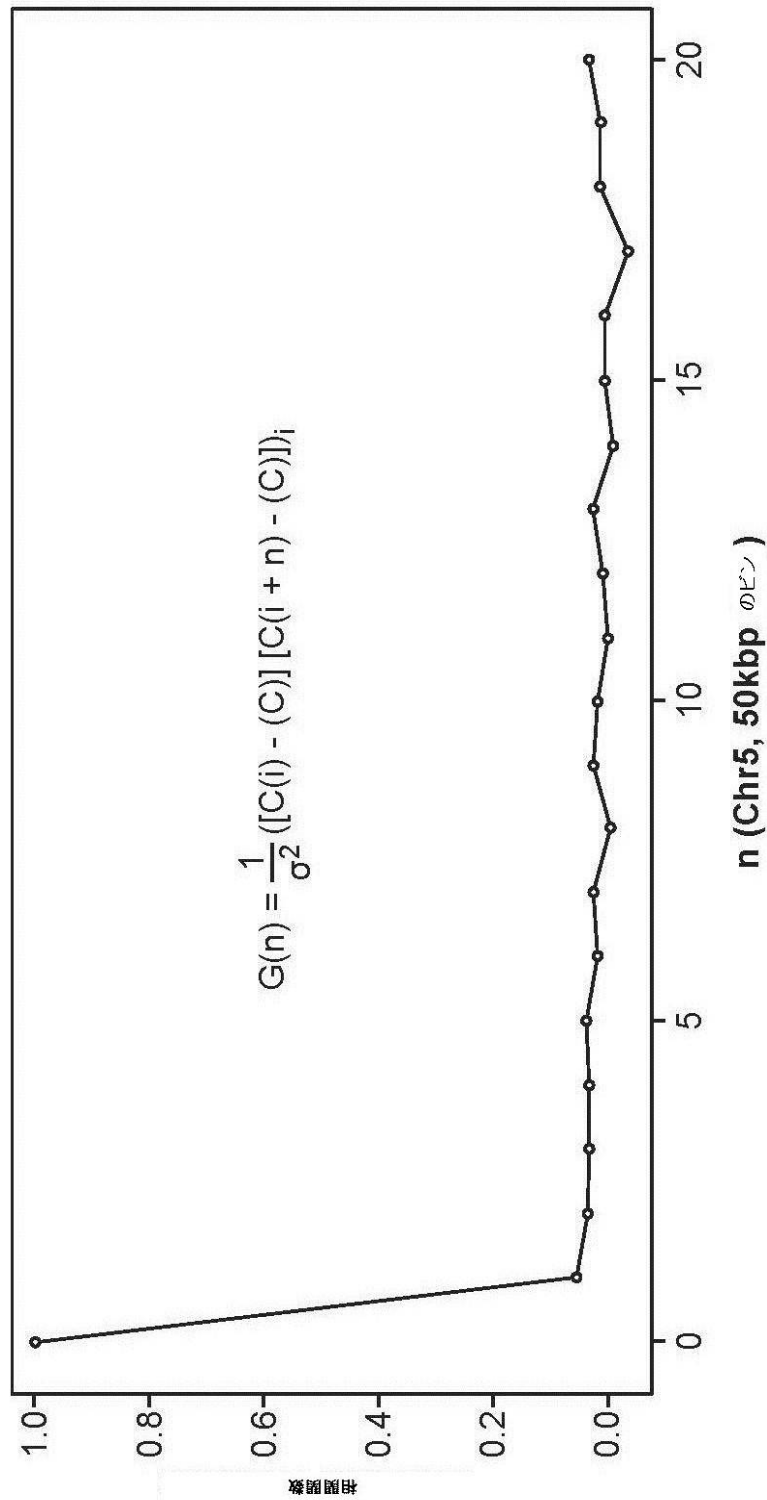


FIG. 17

【 図 1 8 】

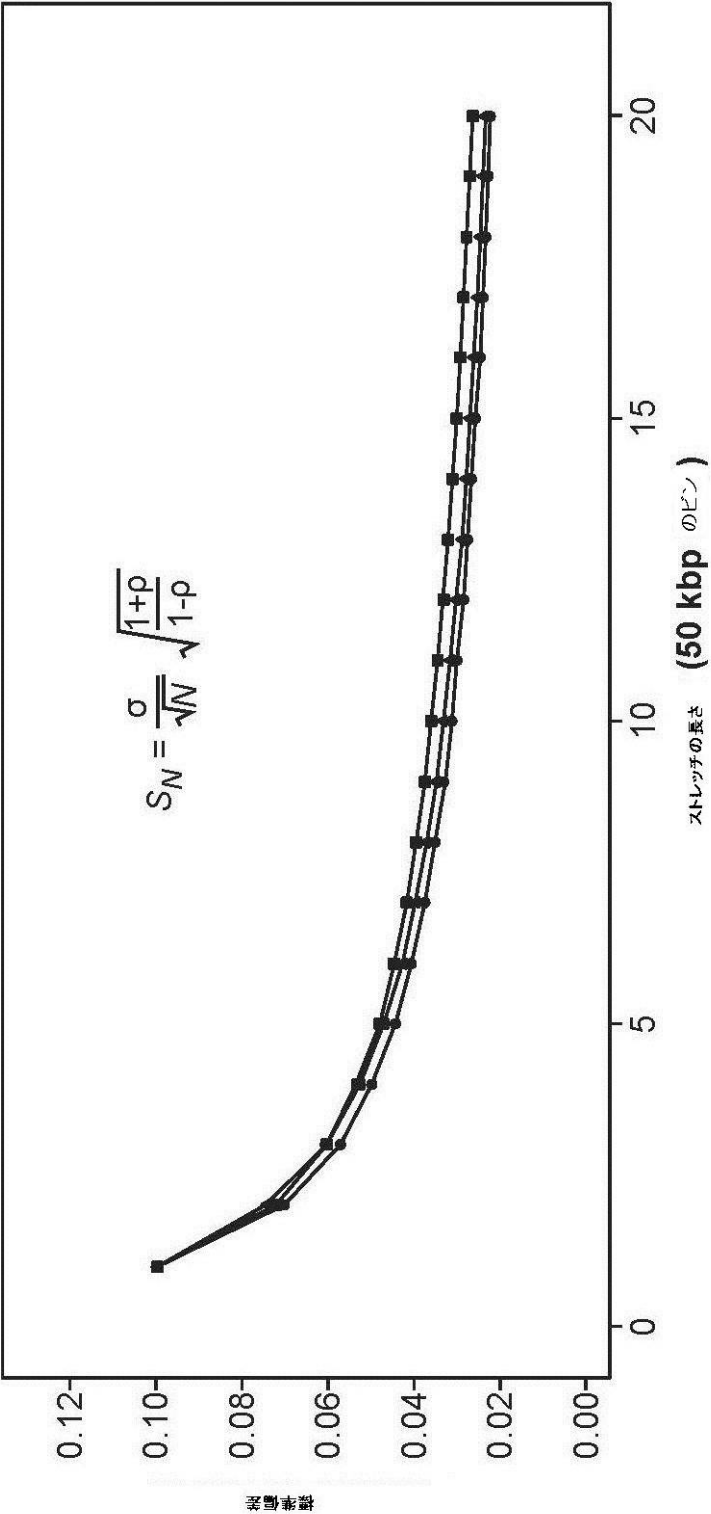


FIG. 18

【図 19】

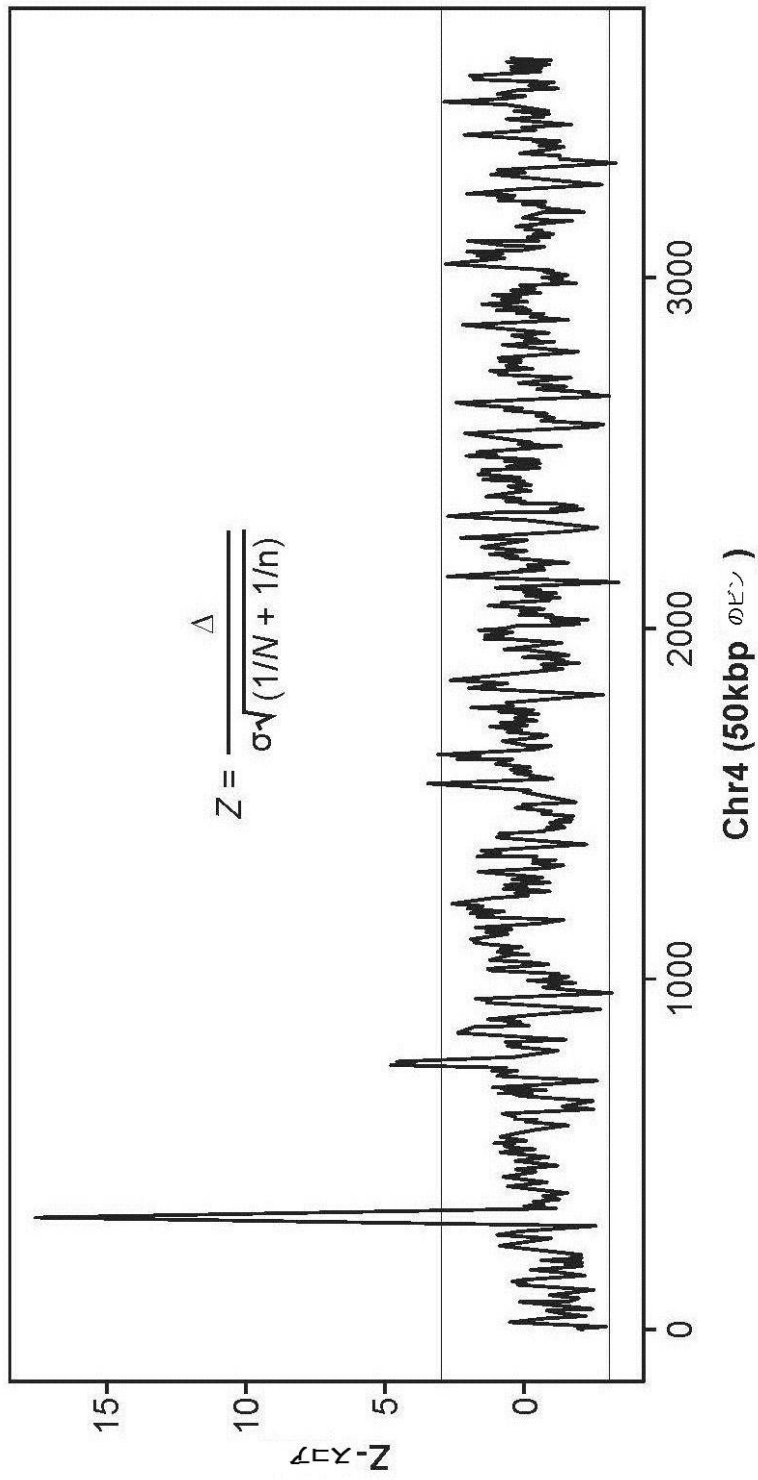


FIG. 19

【 図 2 0 】

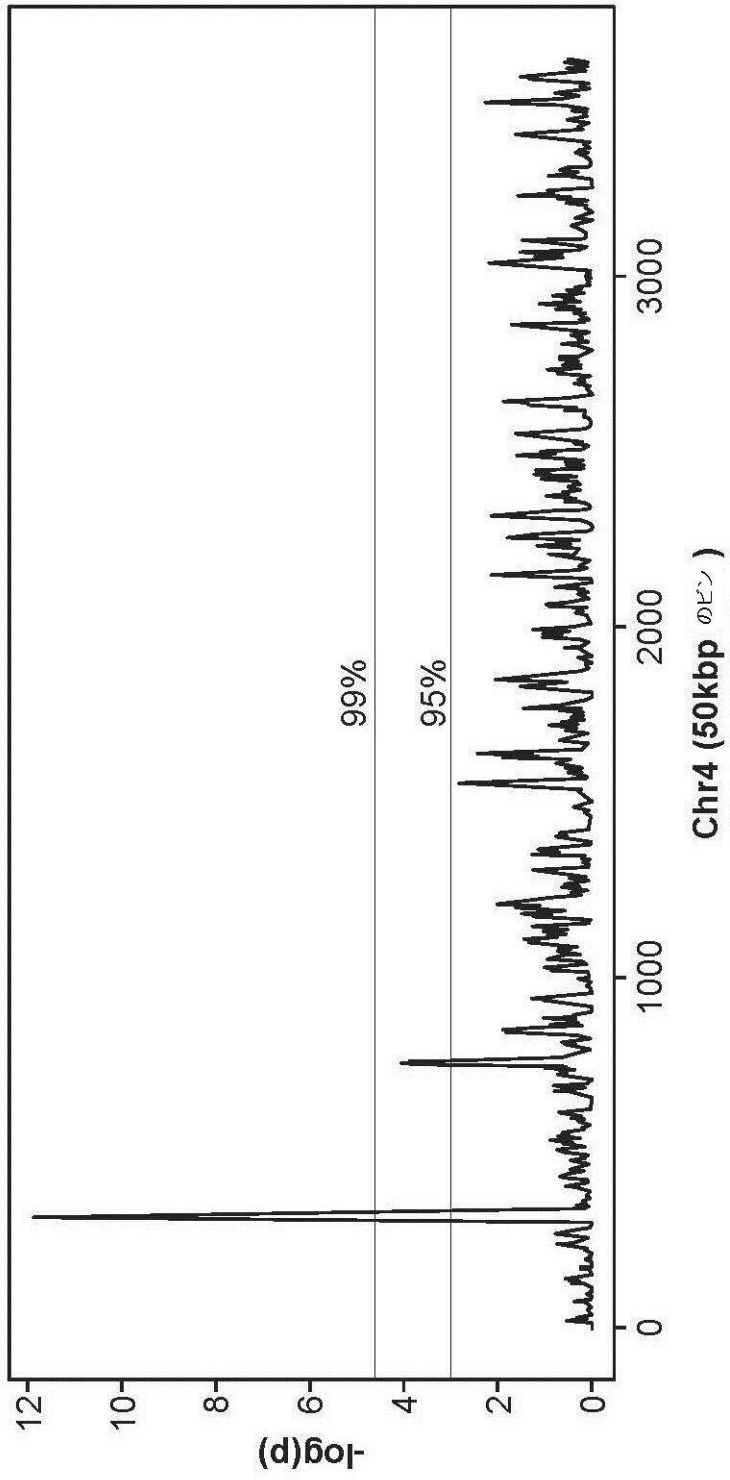


FIG. 20

【図 21】

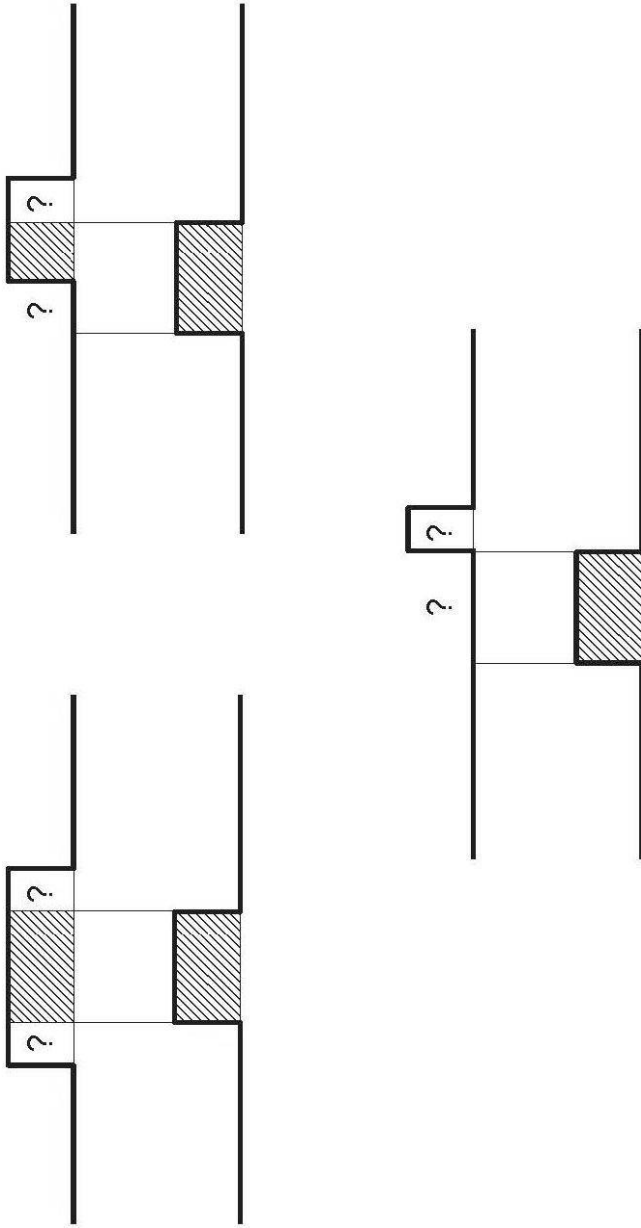


FIG. 21

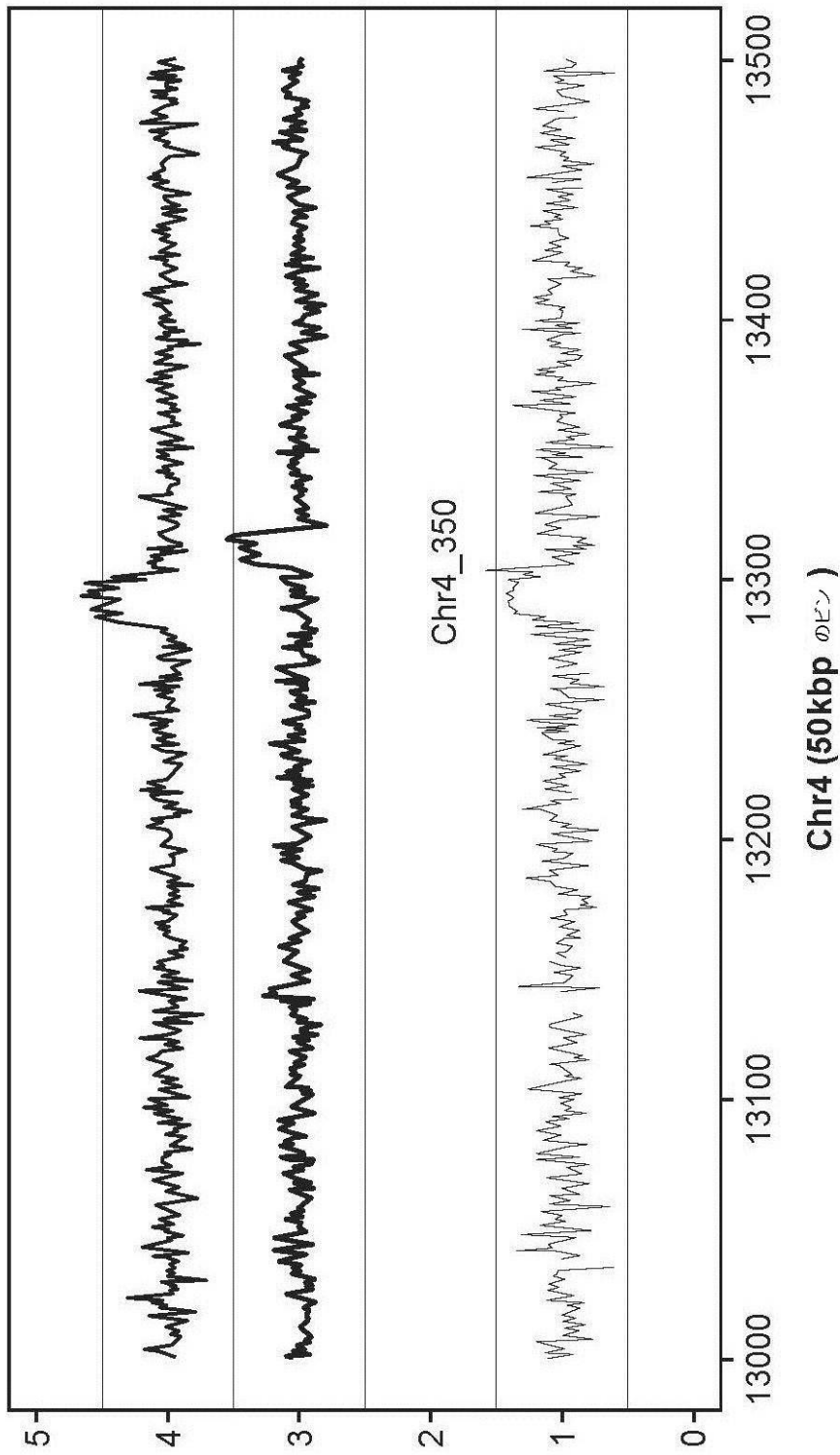


FIG. 22

【 図 23 】

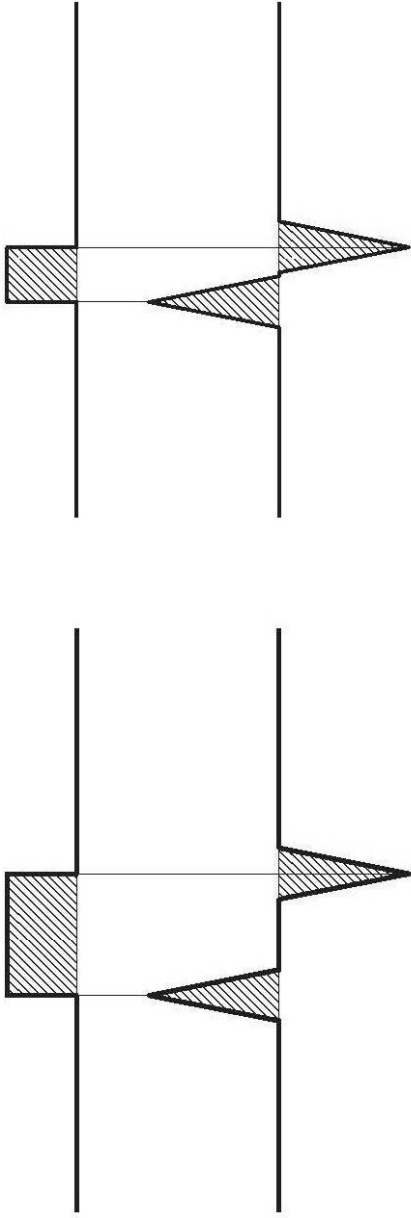


FIG. 23

【 図 2 4 】

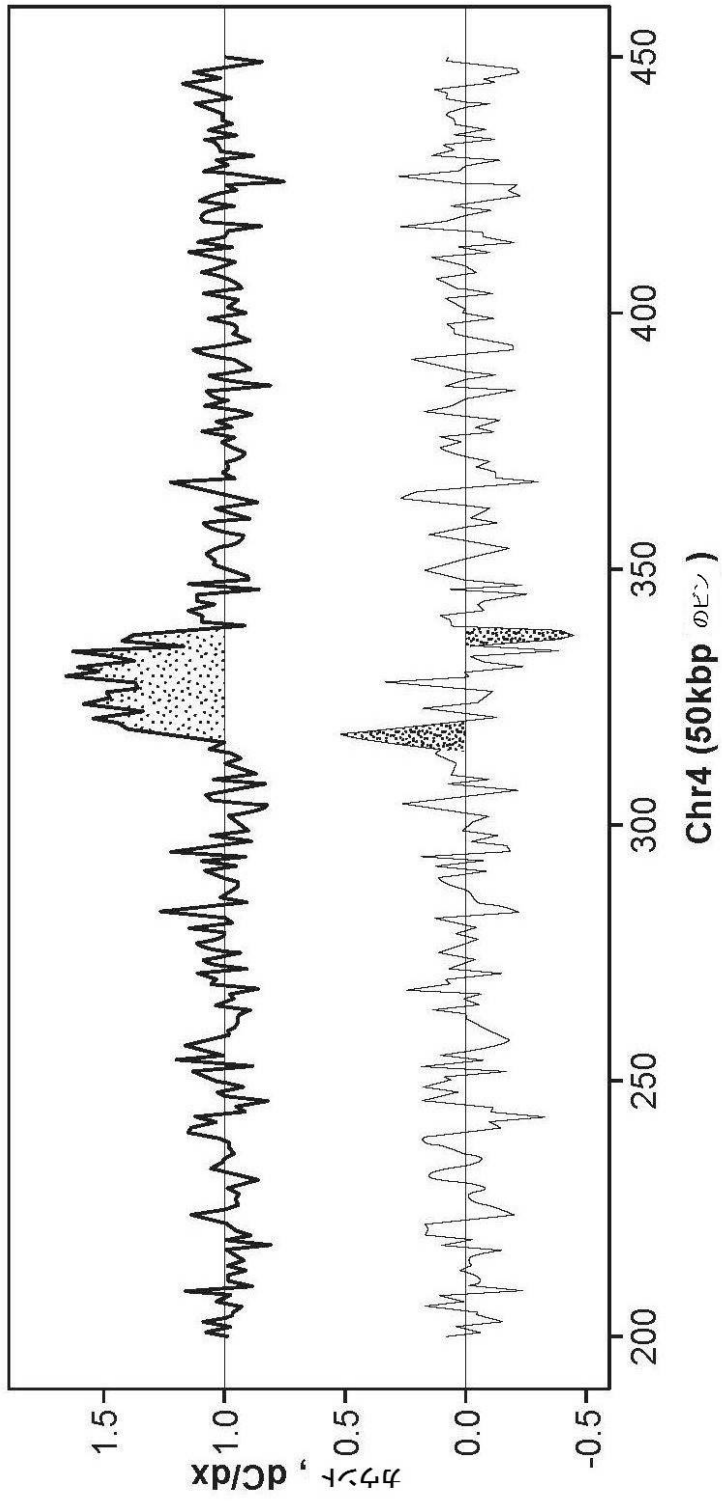


FIG. 24

【 図 25 】

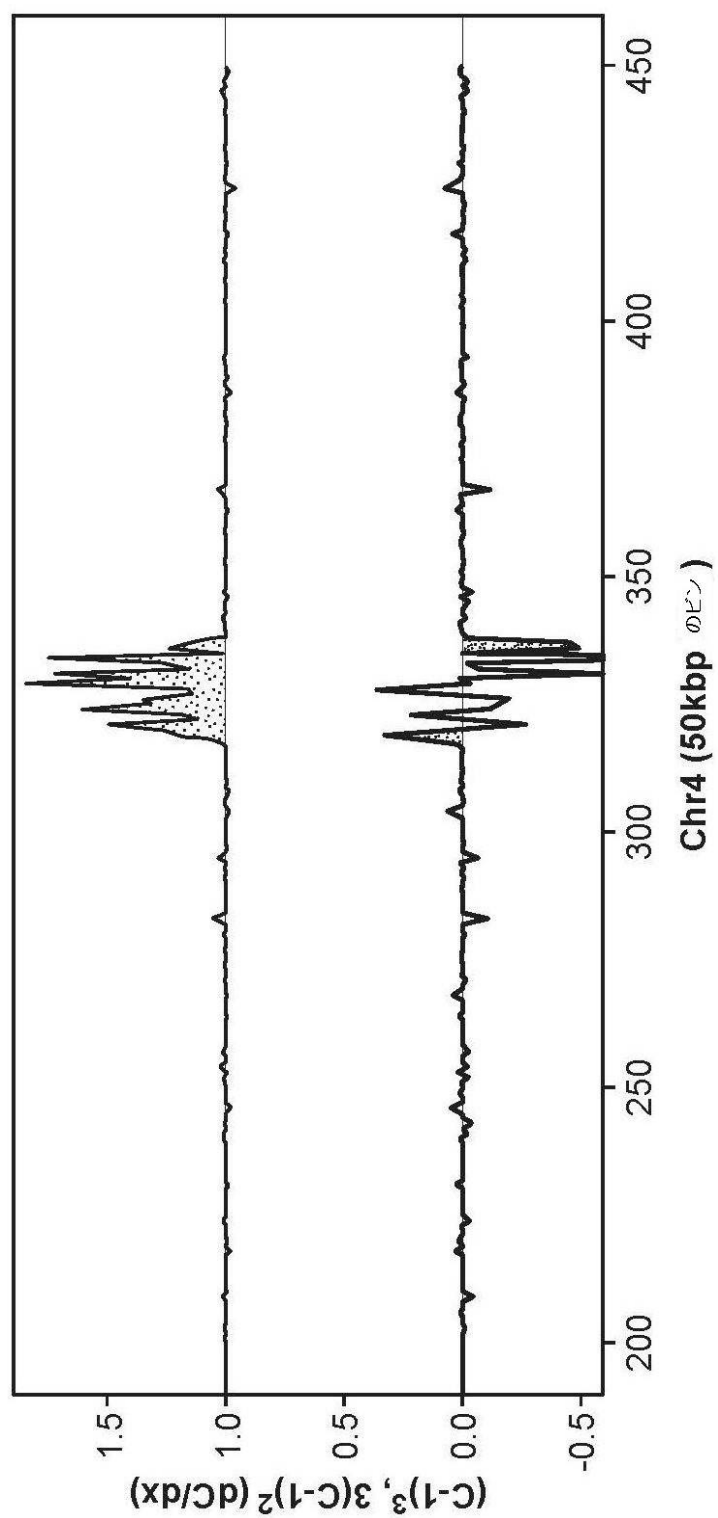


FIG. 25

【図 26】

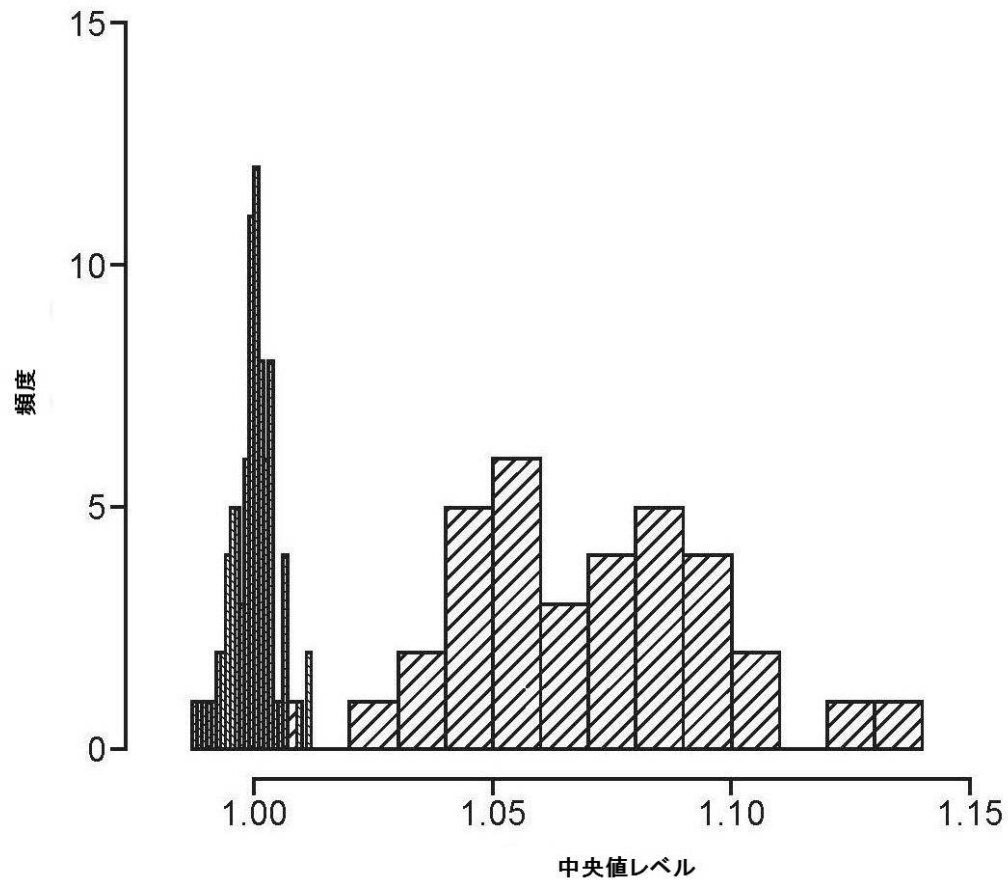


FIG. 26

【 図 2 7 】

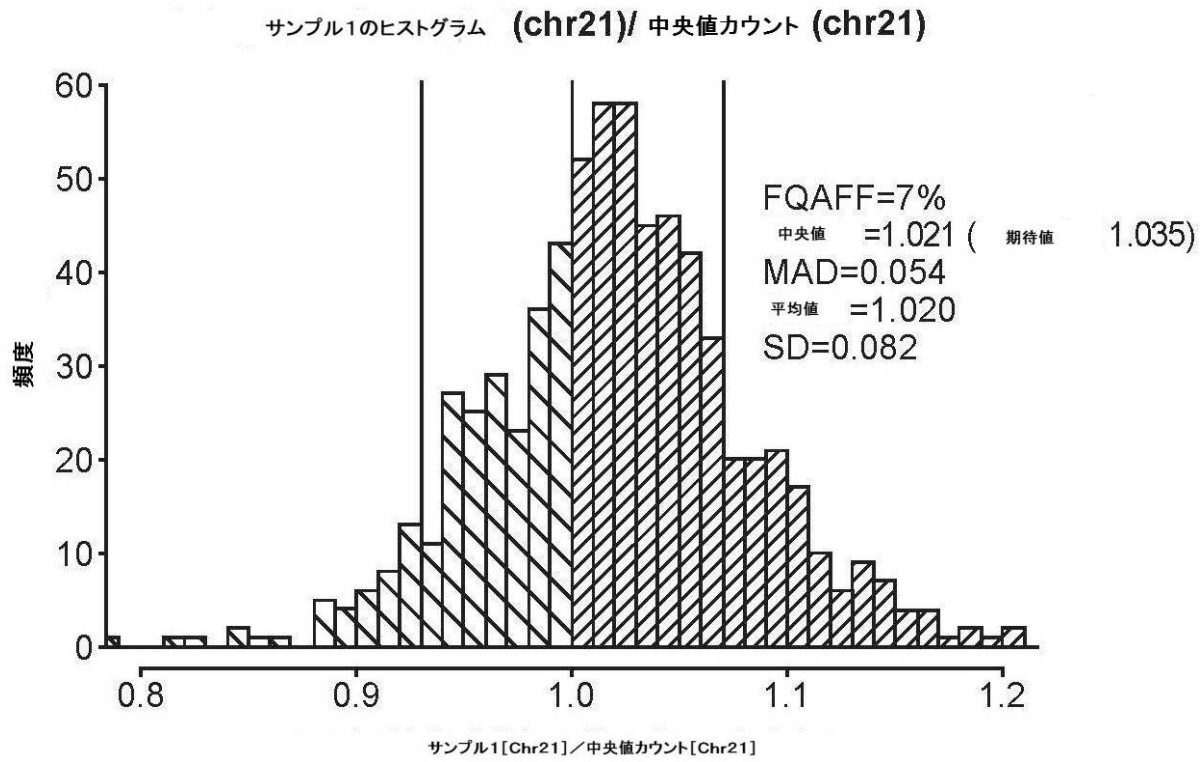


FIG. 27

【 図 28 】

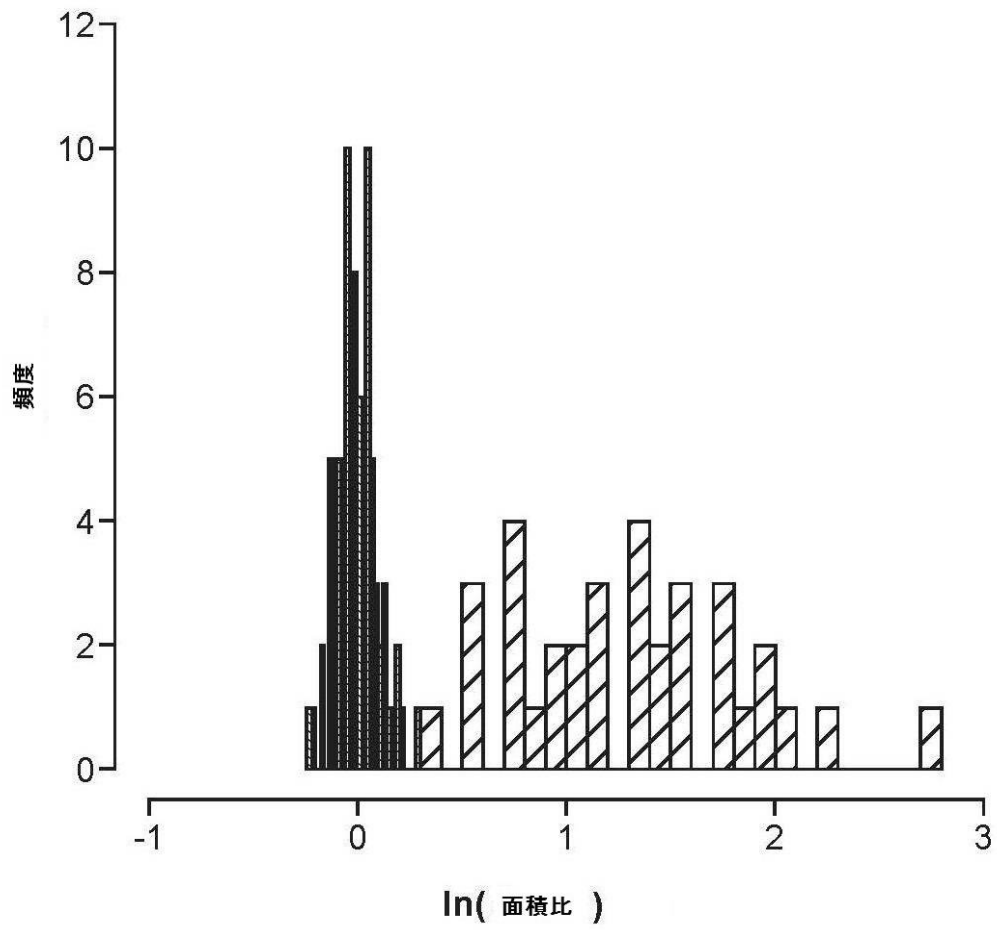


FIG. 28

【図 29】

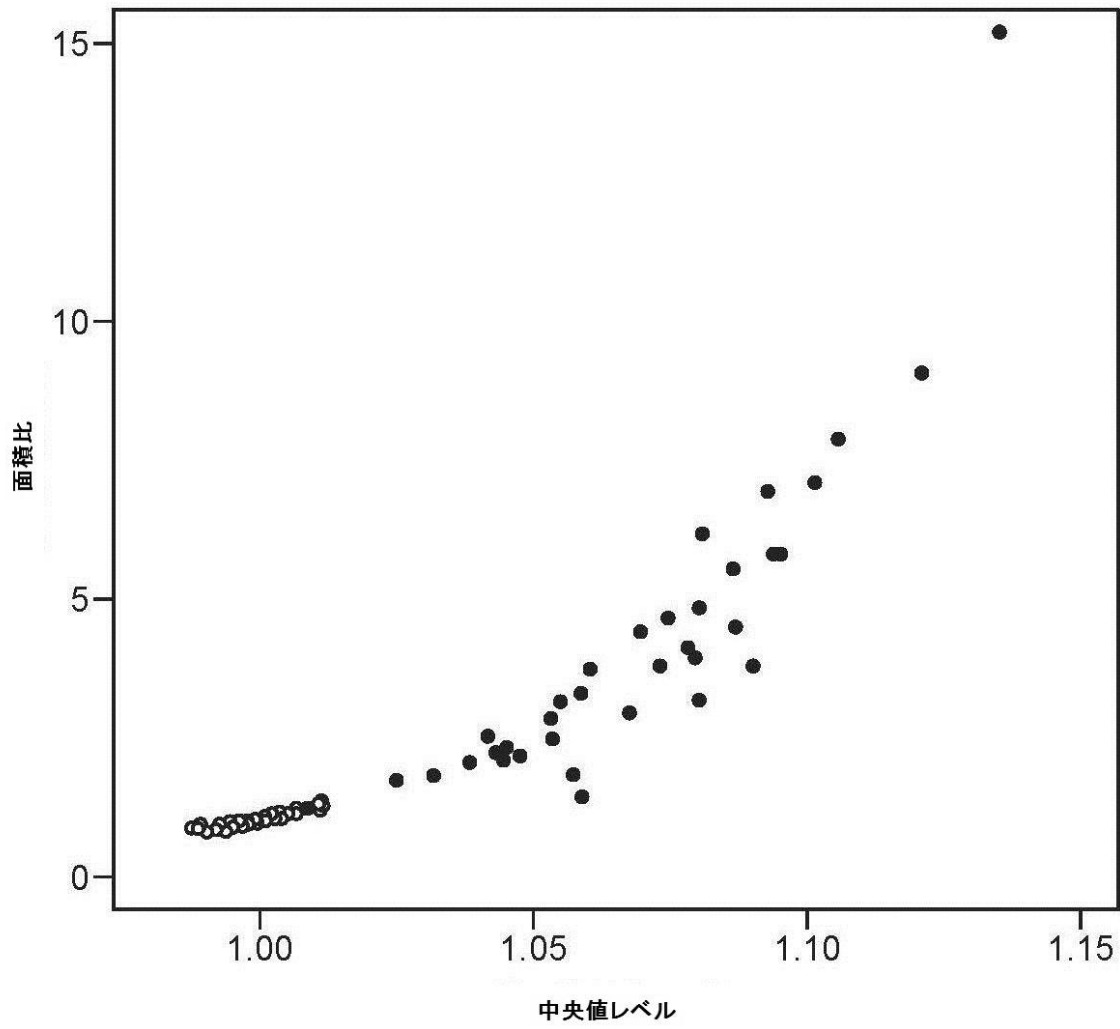


FIG. 29

【図 30】

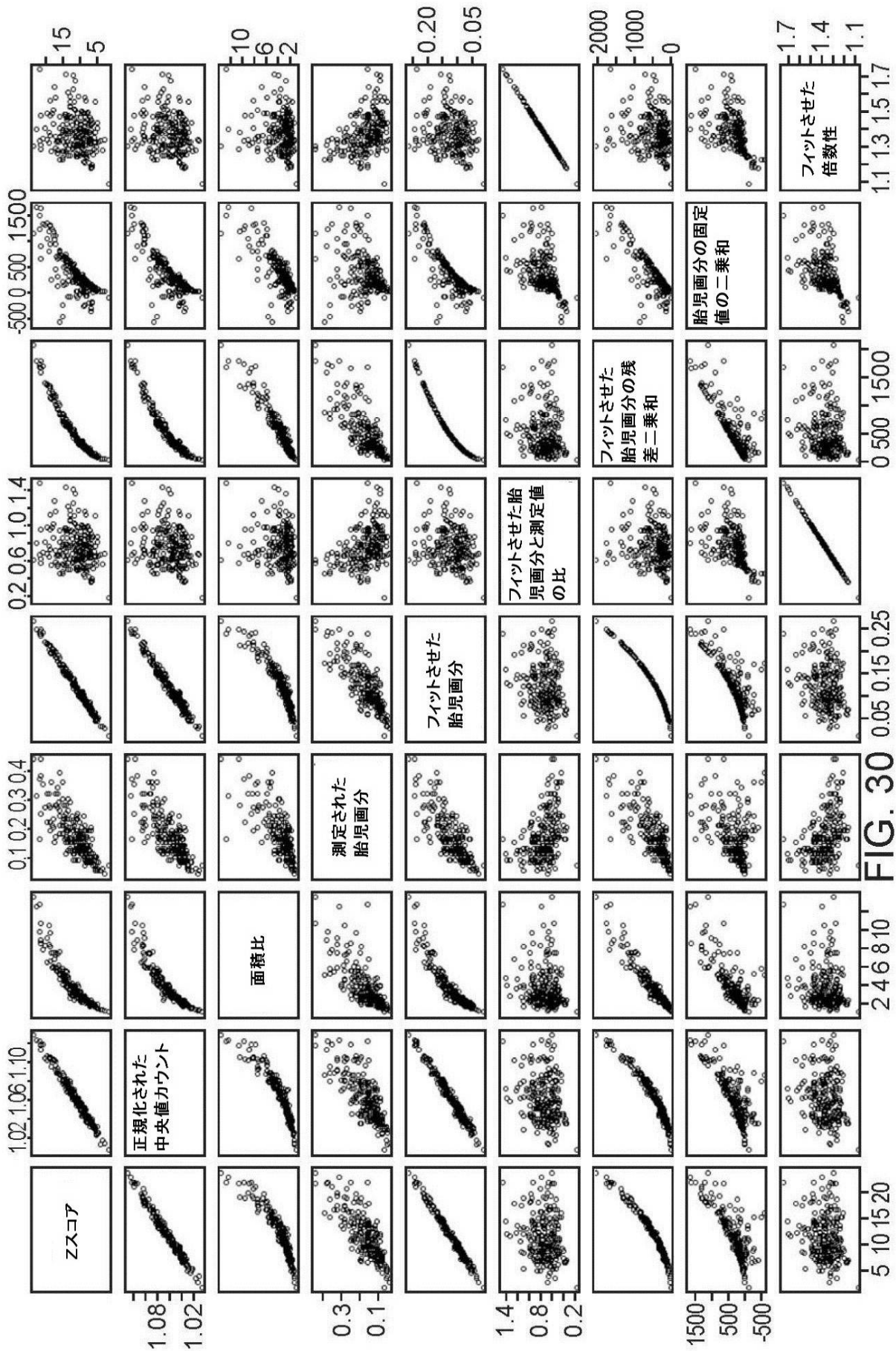


FIG. 30

【図 31】

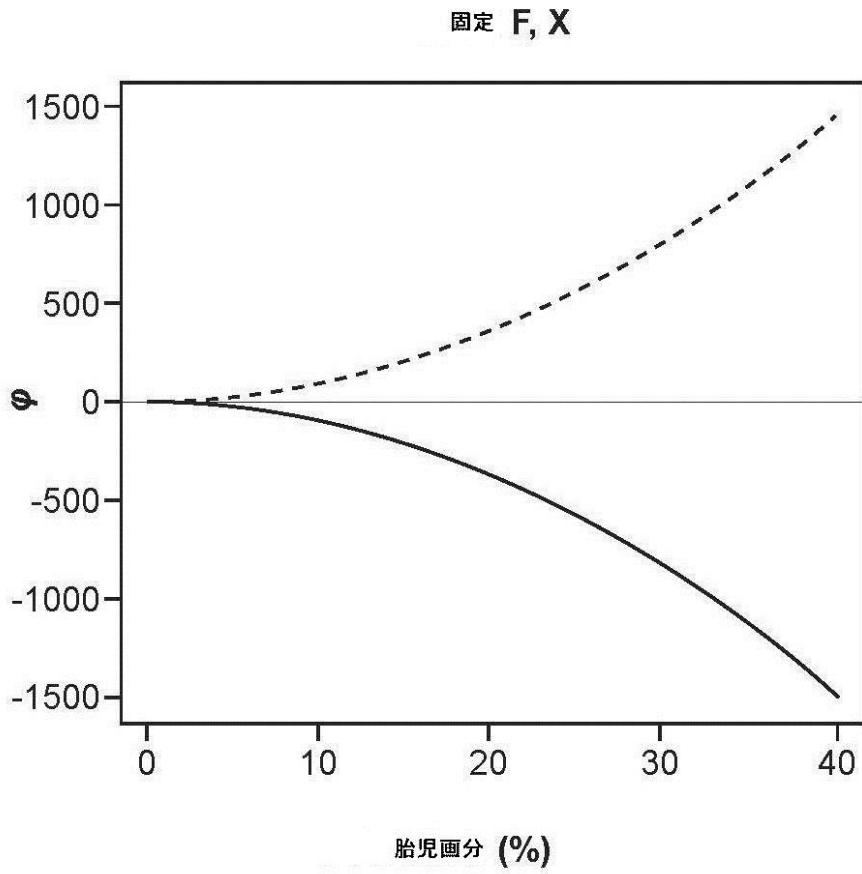


FIG. 31

【 図 3 2 】

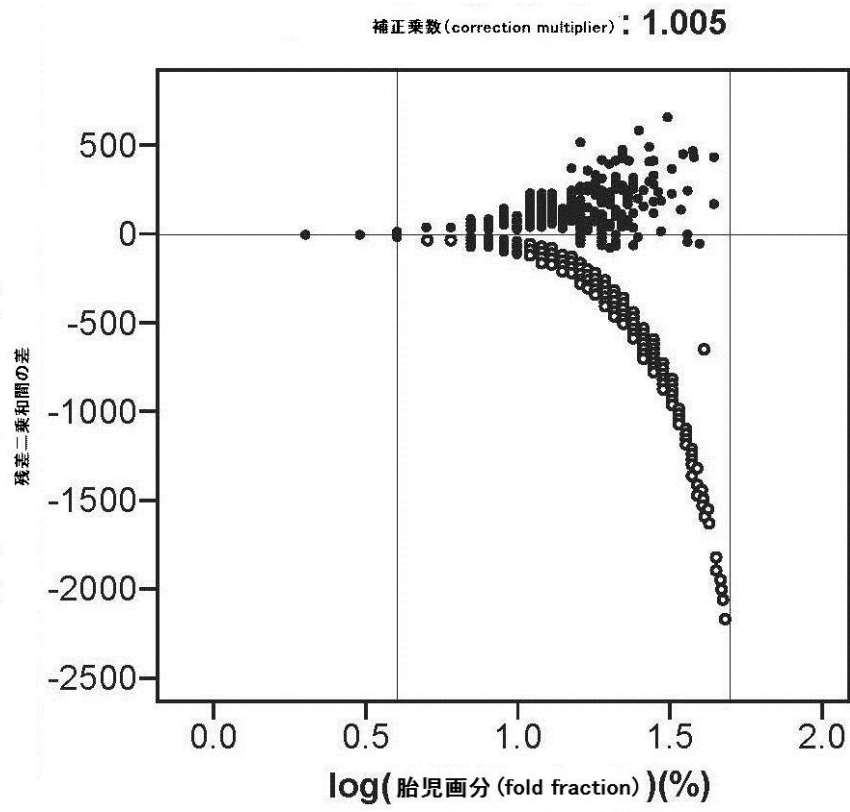


FIG. 32

【図 3 3】

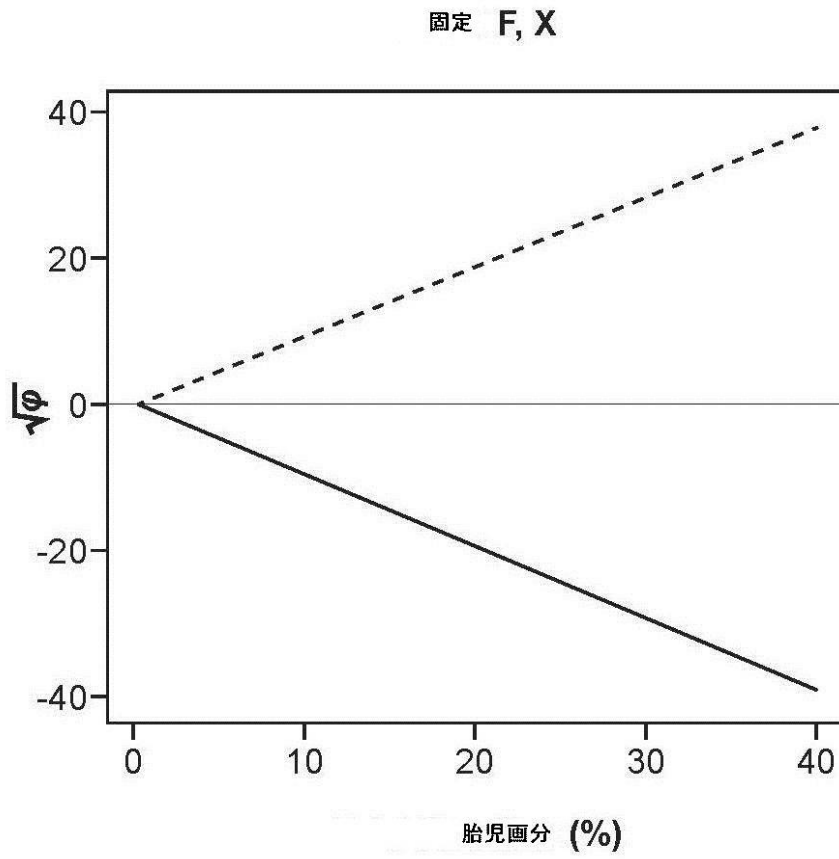


FIG. 33

【図 34】

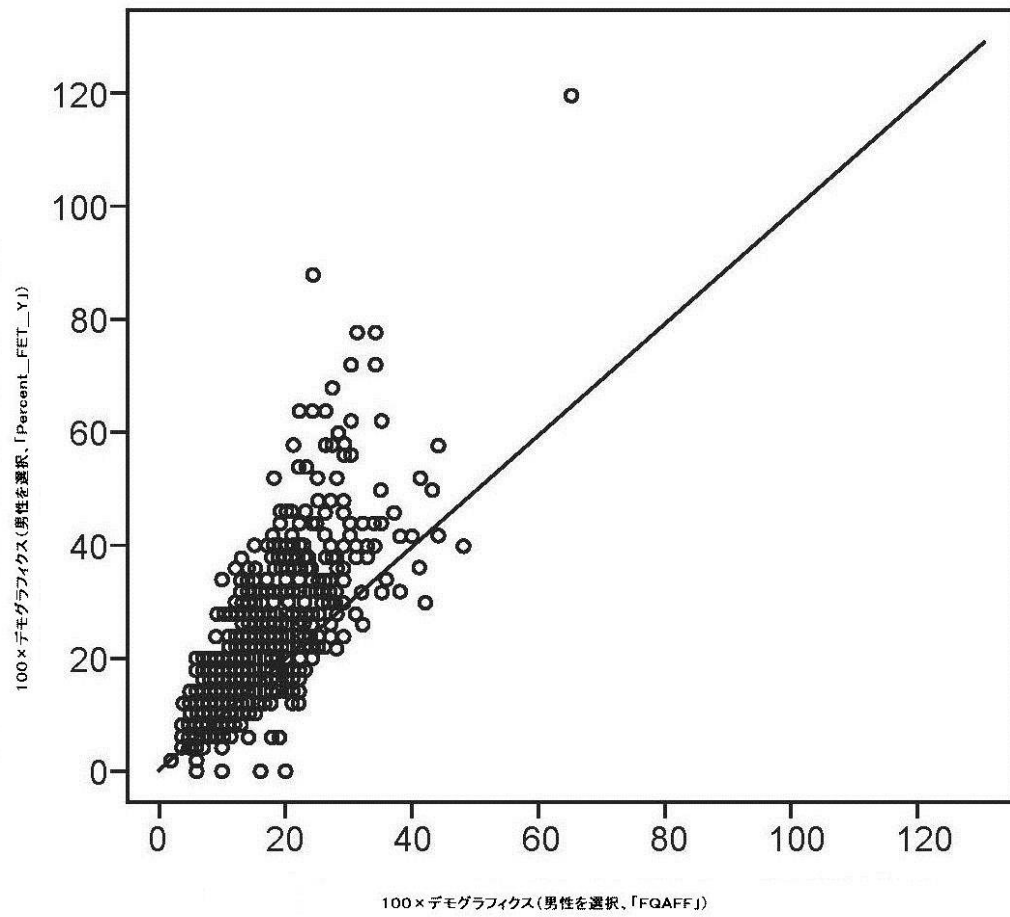


FIG. 34

【 図 3 5 】

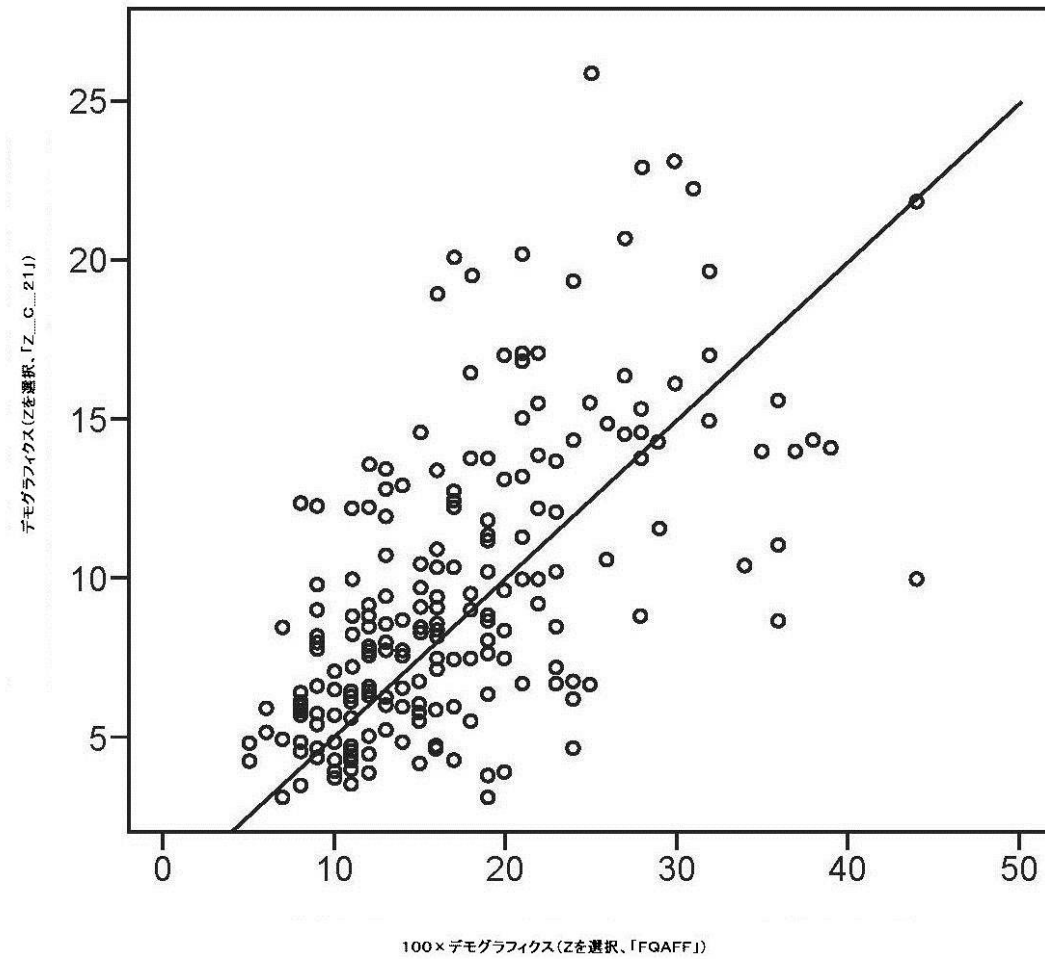


FIG. 35

【図 36】

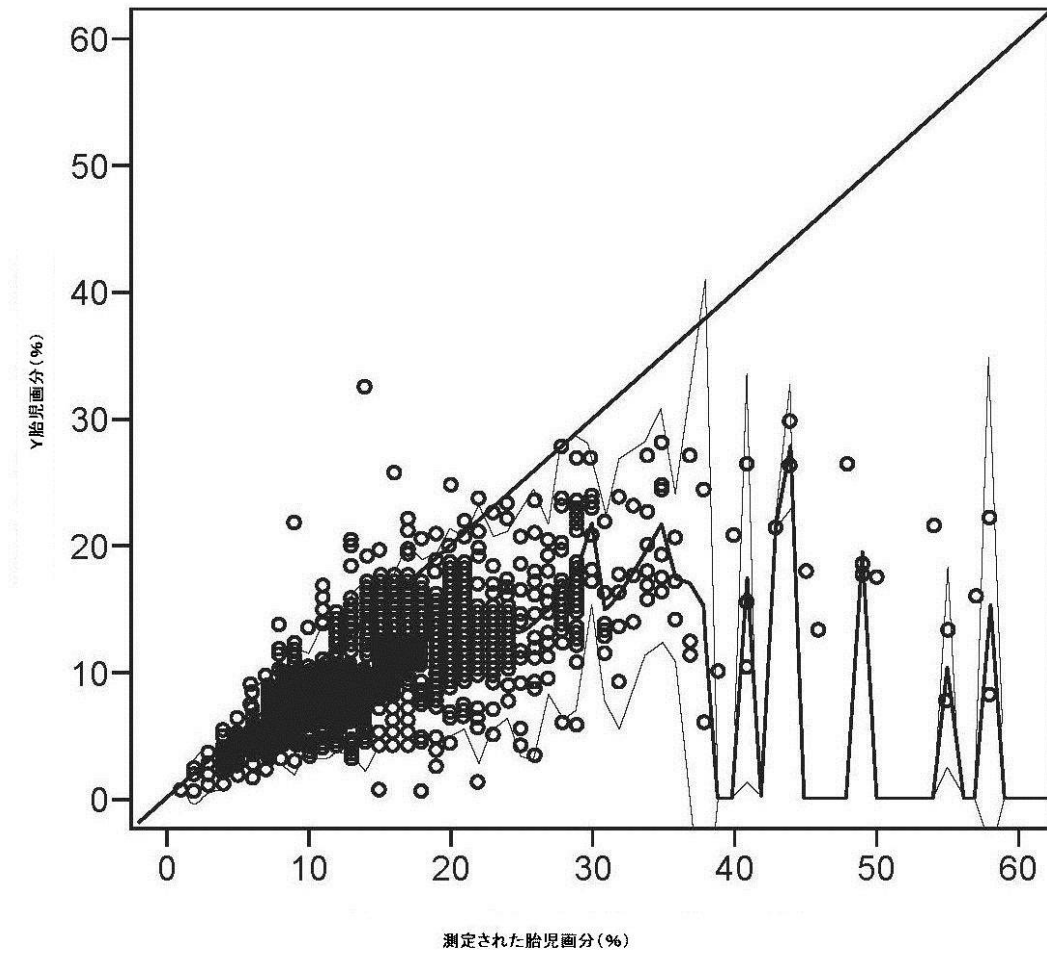
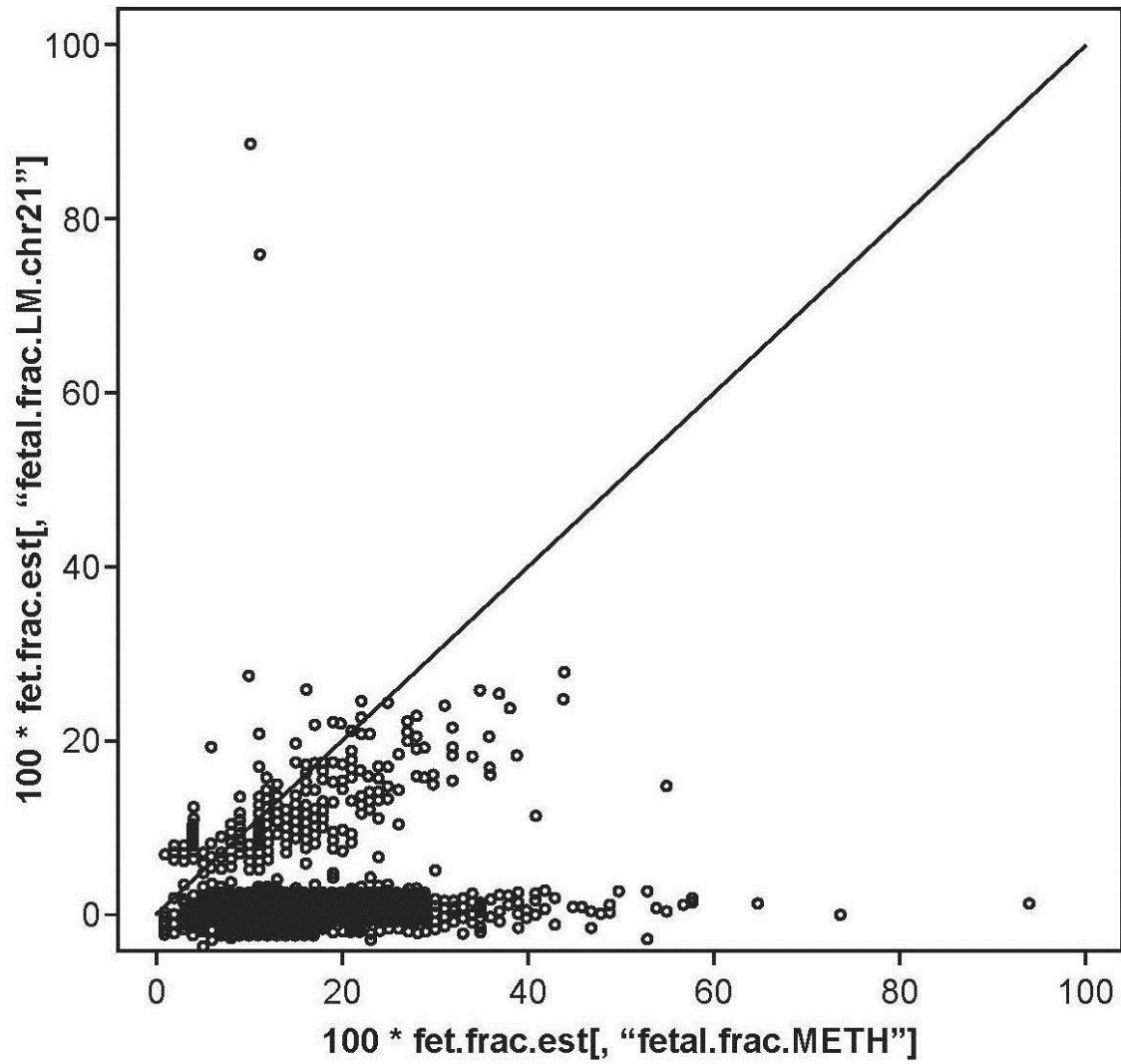


FIG. 36

【図 37】



Chr21に基づく胎児画分の推定値 対 測定された胎児画分

FIG. 37

【 図 38 】

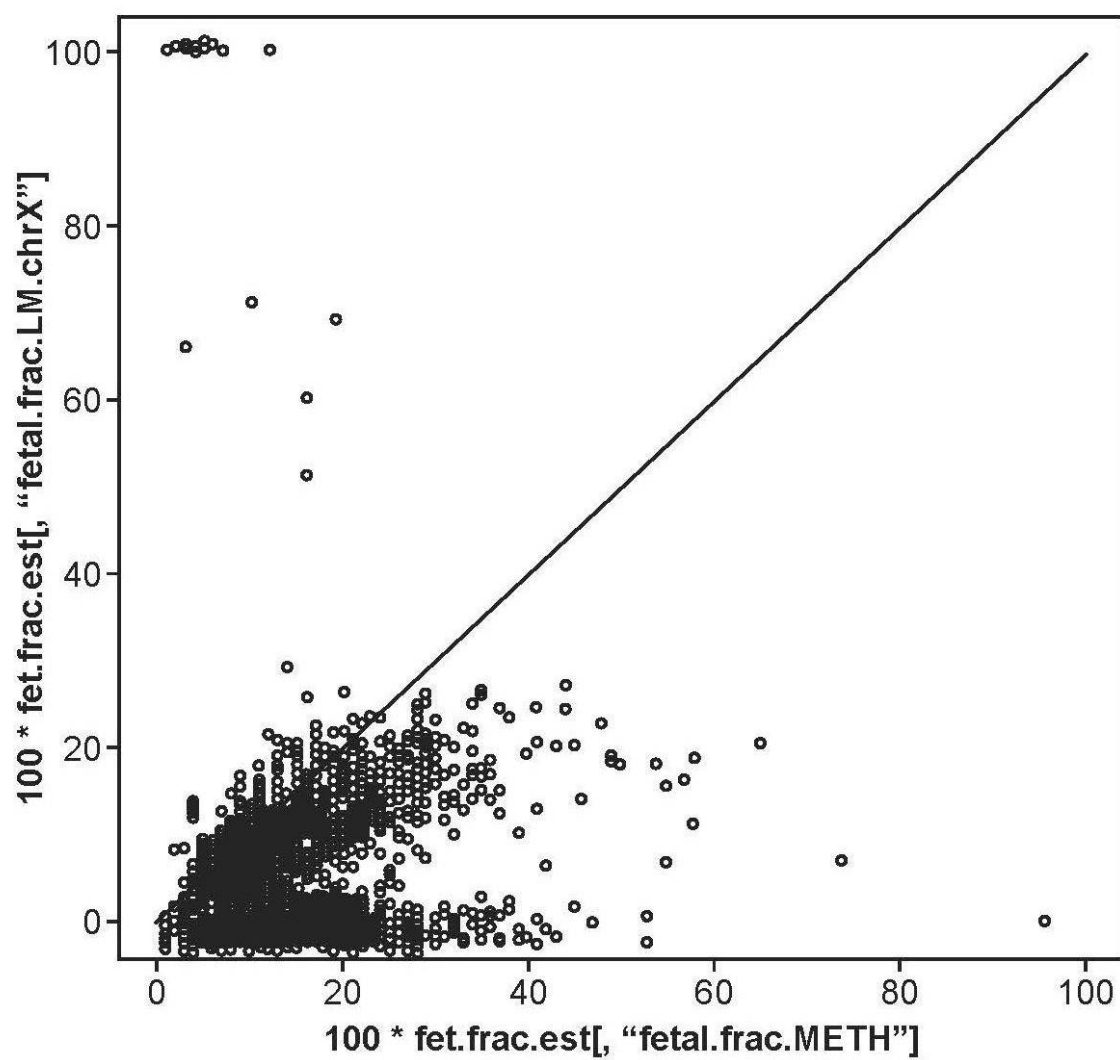


FIG. 38

【図 39】

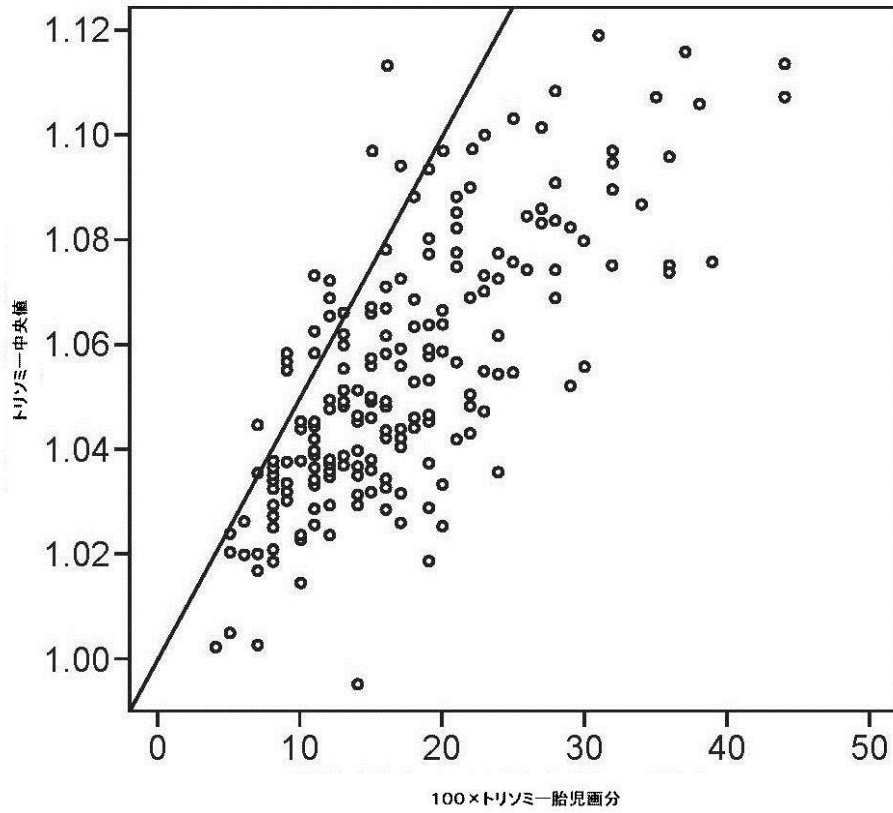


FIG. 39

【図 40】

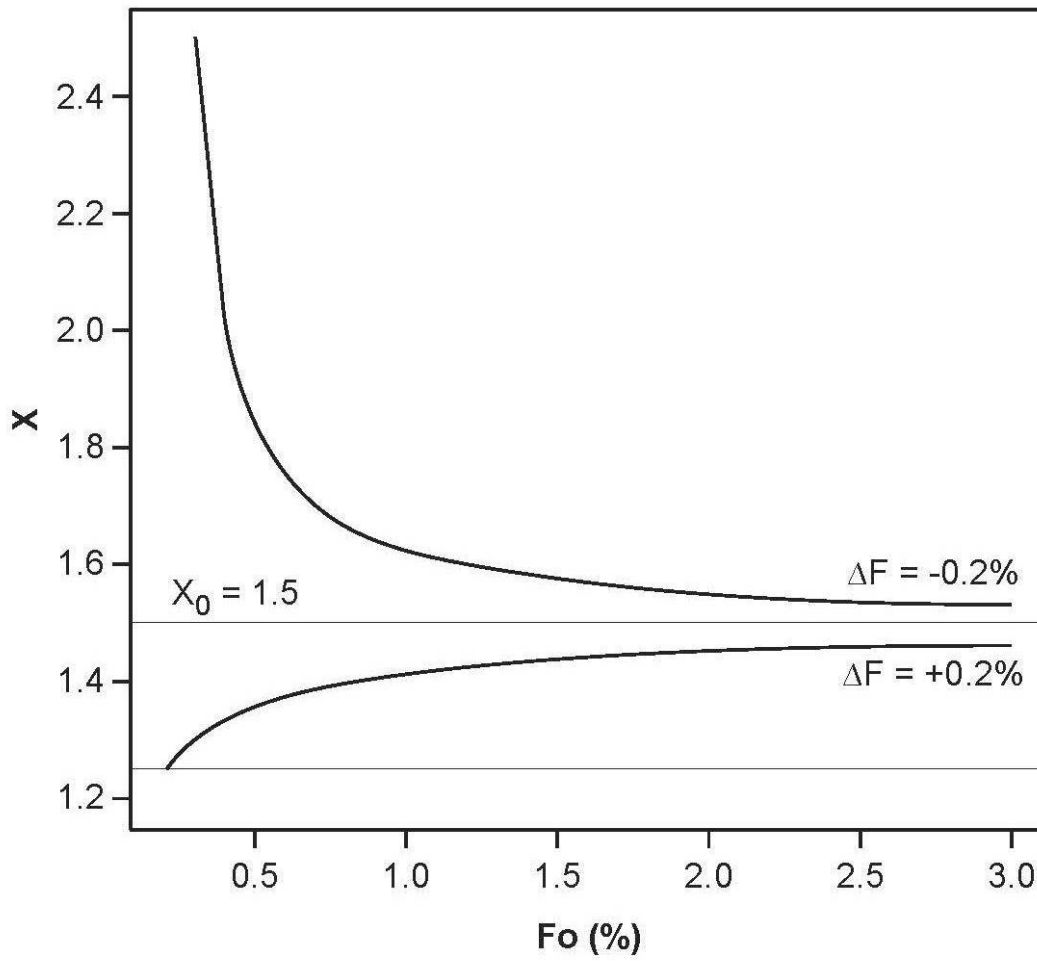


FIG. 40

【図 41】

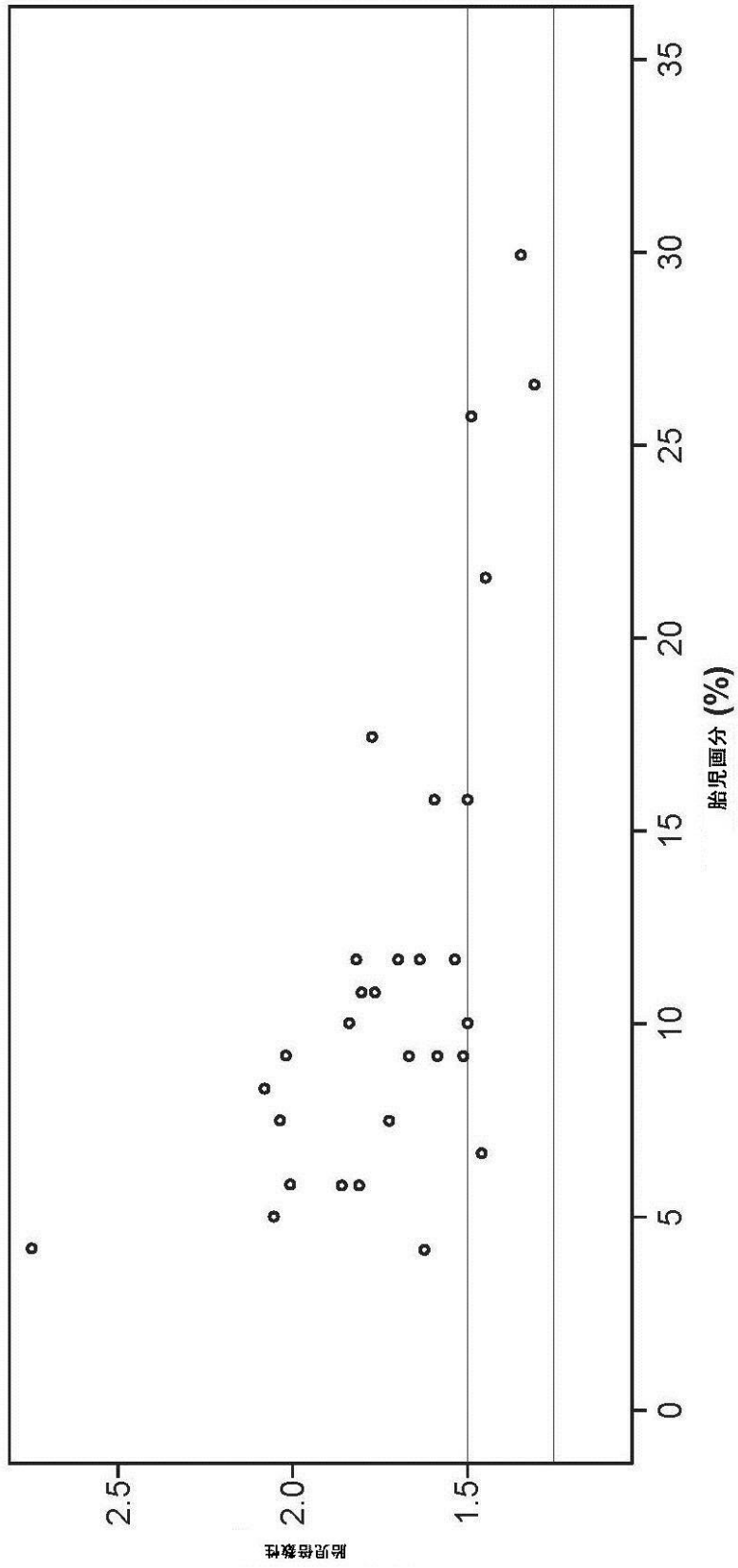


FIG. 41

【図 42】

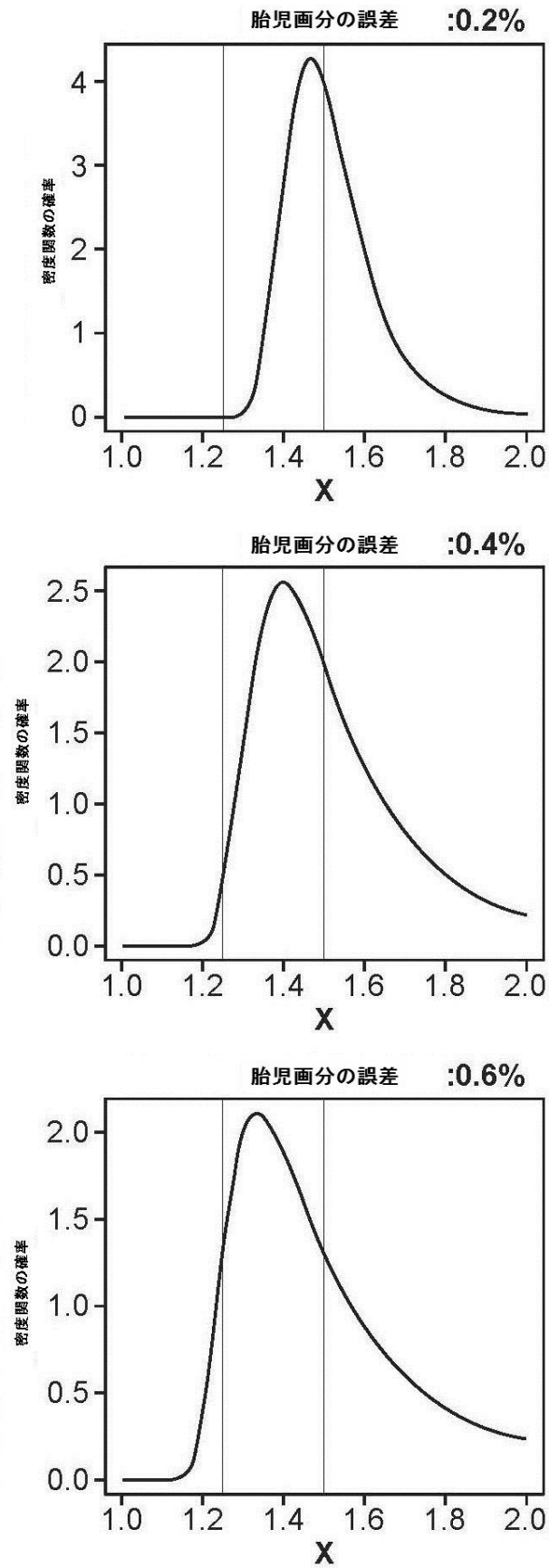
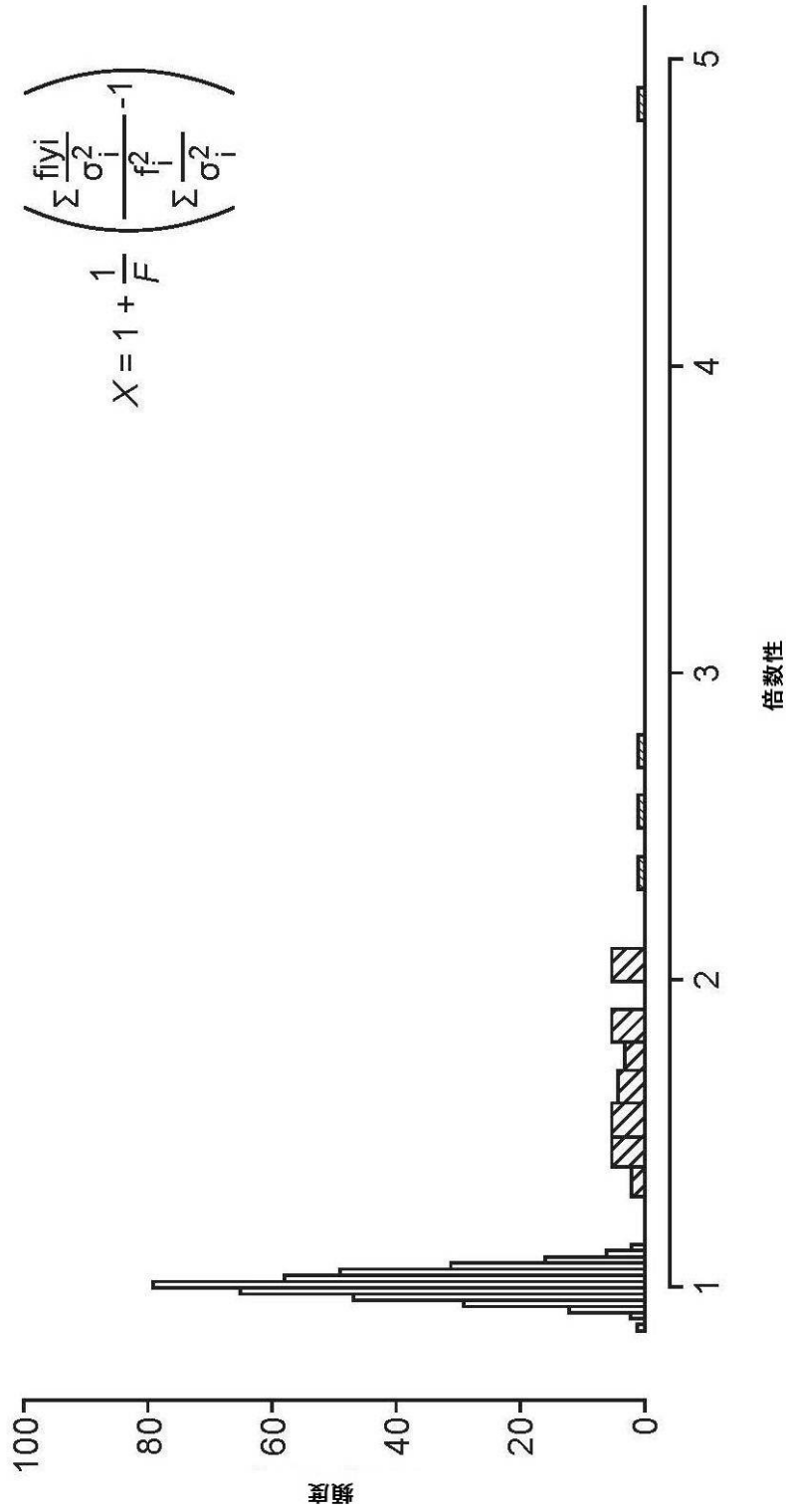


FIG. 42

【図 43】

480v2



$$X = 1 + \frac{1}{F} \left(\frac{\sum \frac{f_i y_i}{\sigma_i^2}}{f_1^2} - 1 \right)$$

FIG. 43

【図 4 4】

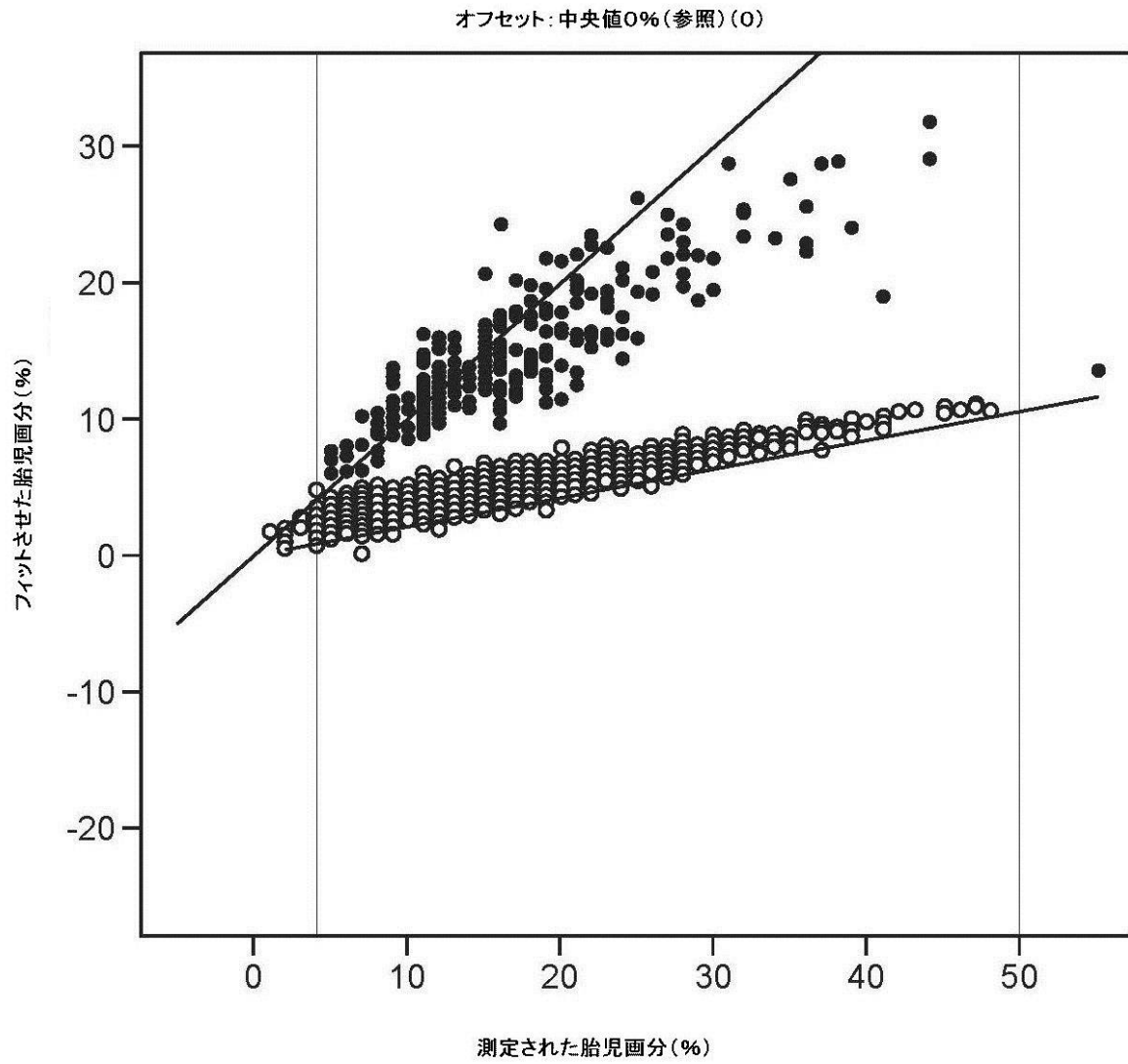


FIG. 44

【図 45】

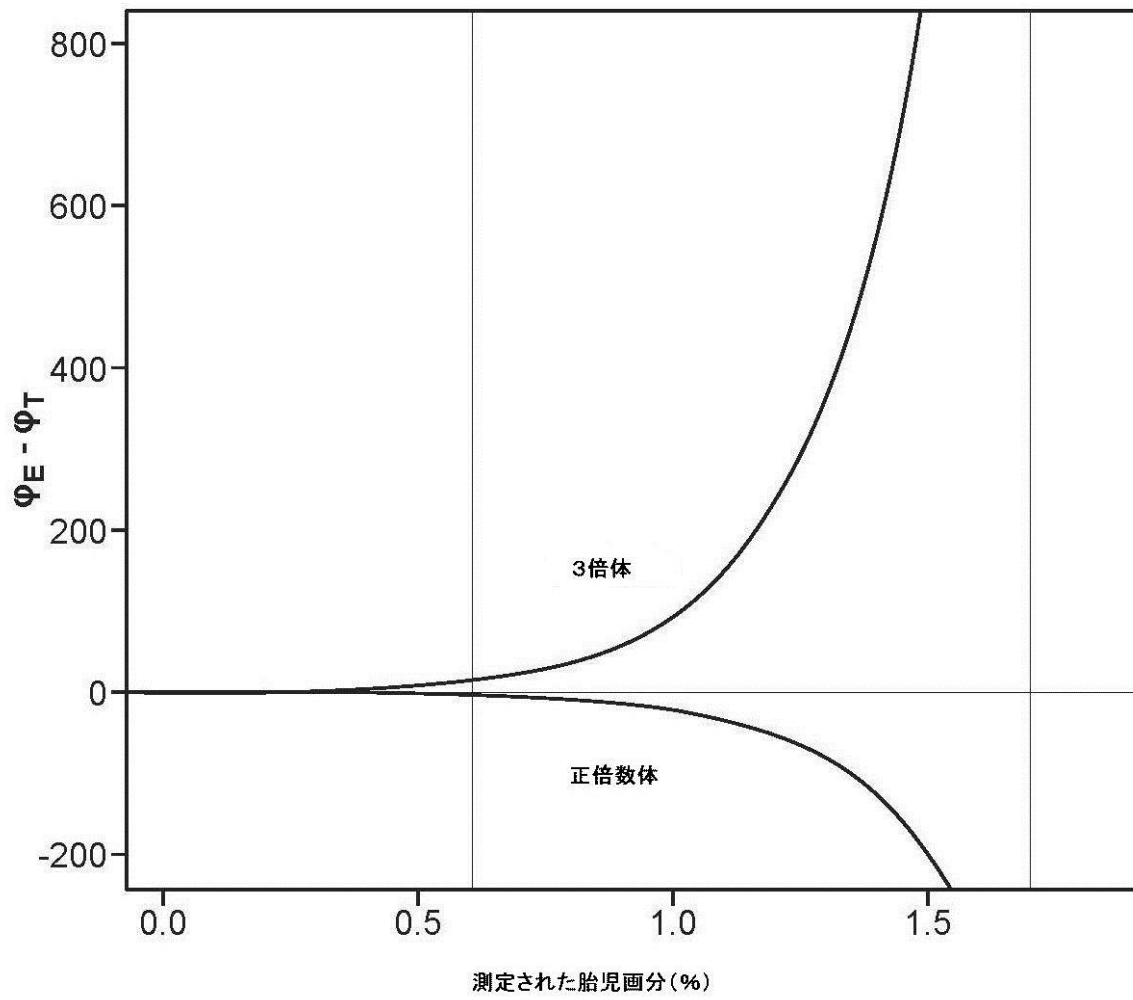


FIG. 45

【 図 4 6 】

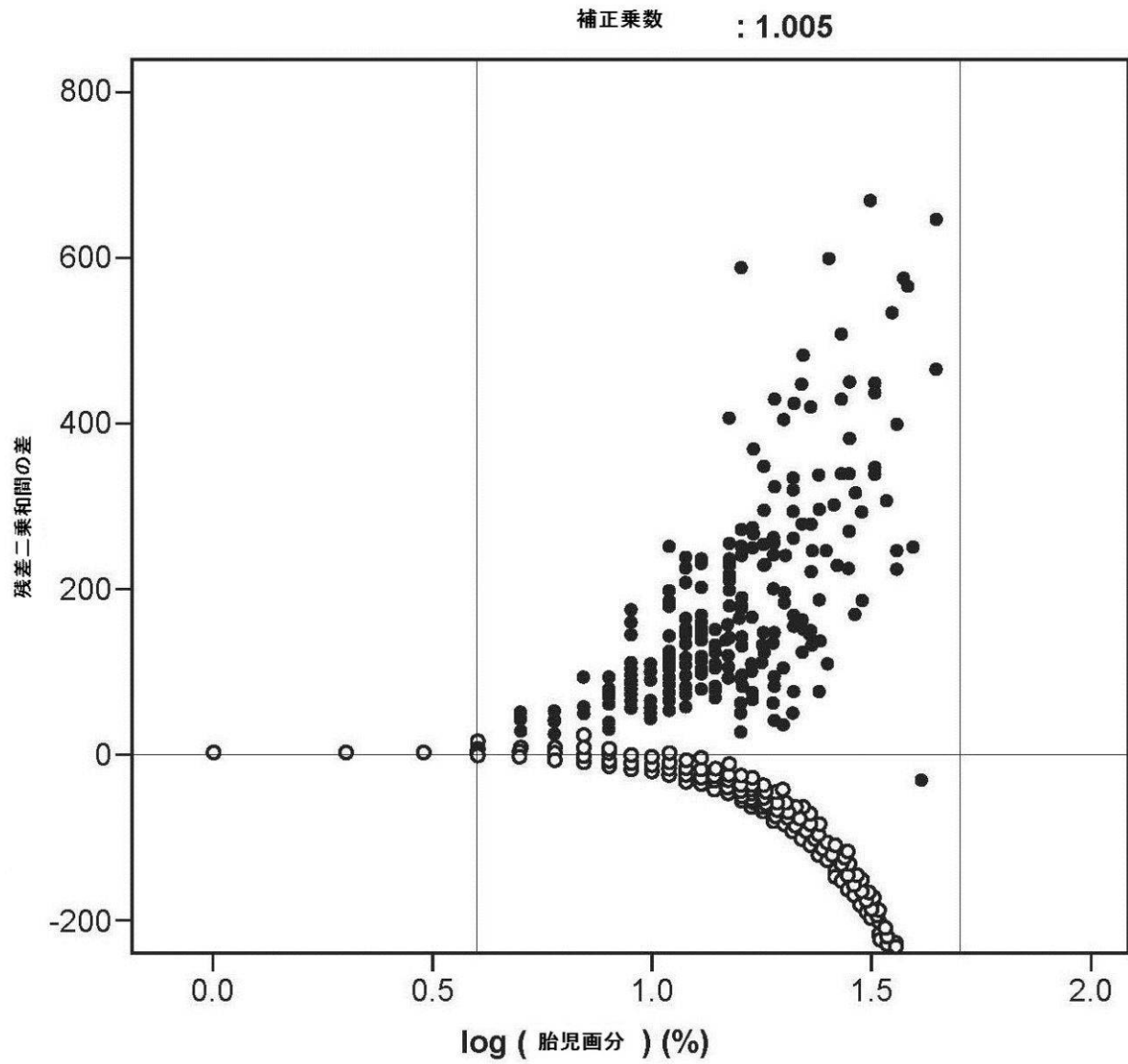


FIG. 46

【 図 4 7 】

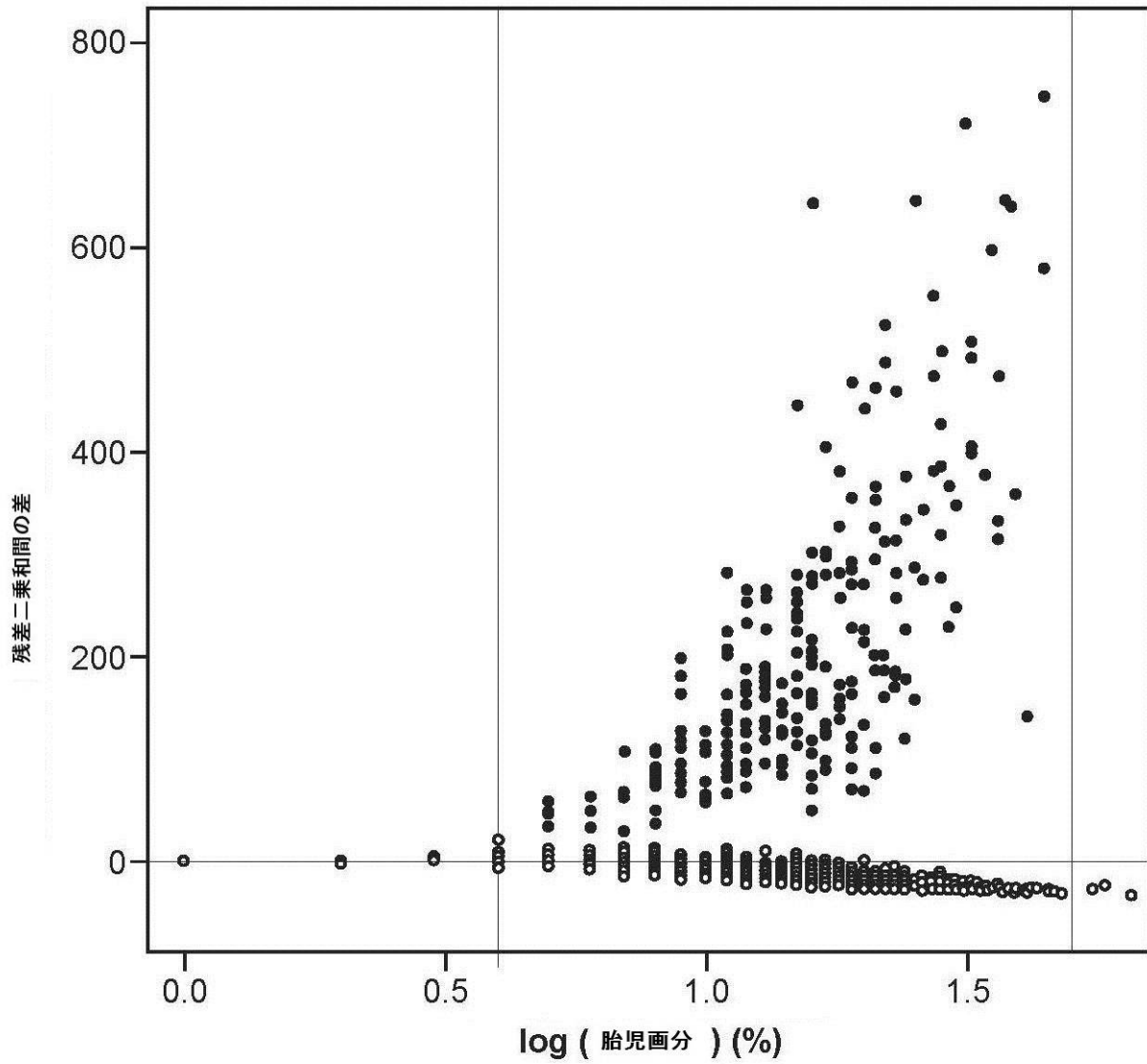


FIG. 47

【図 48】

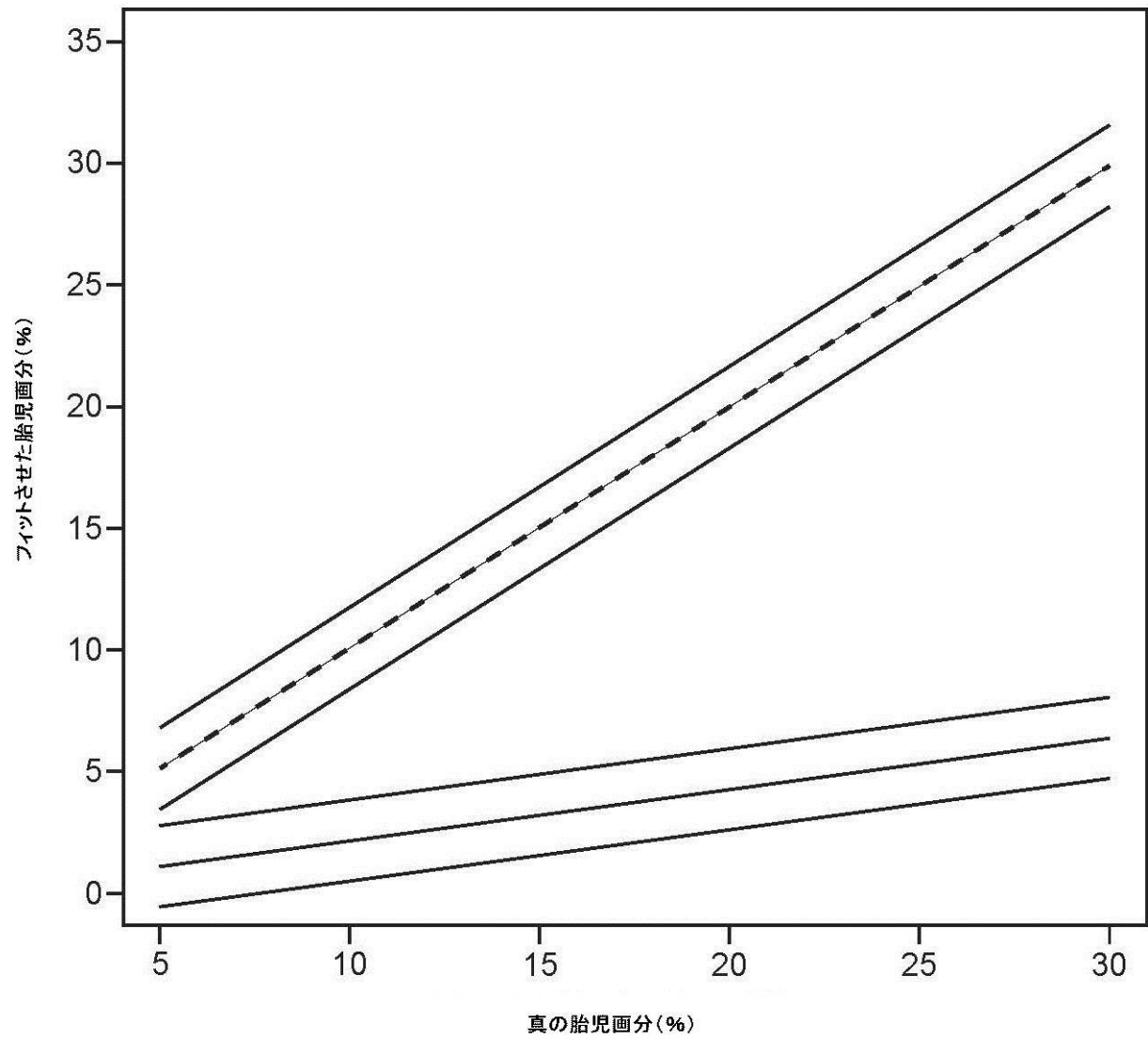
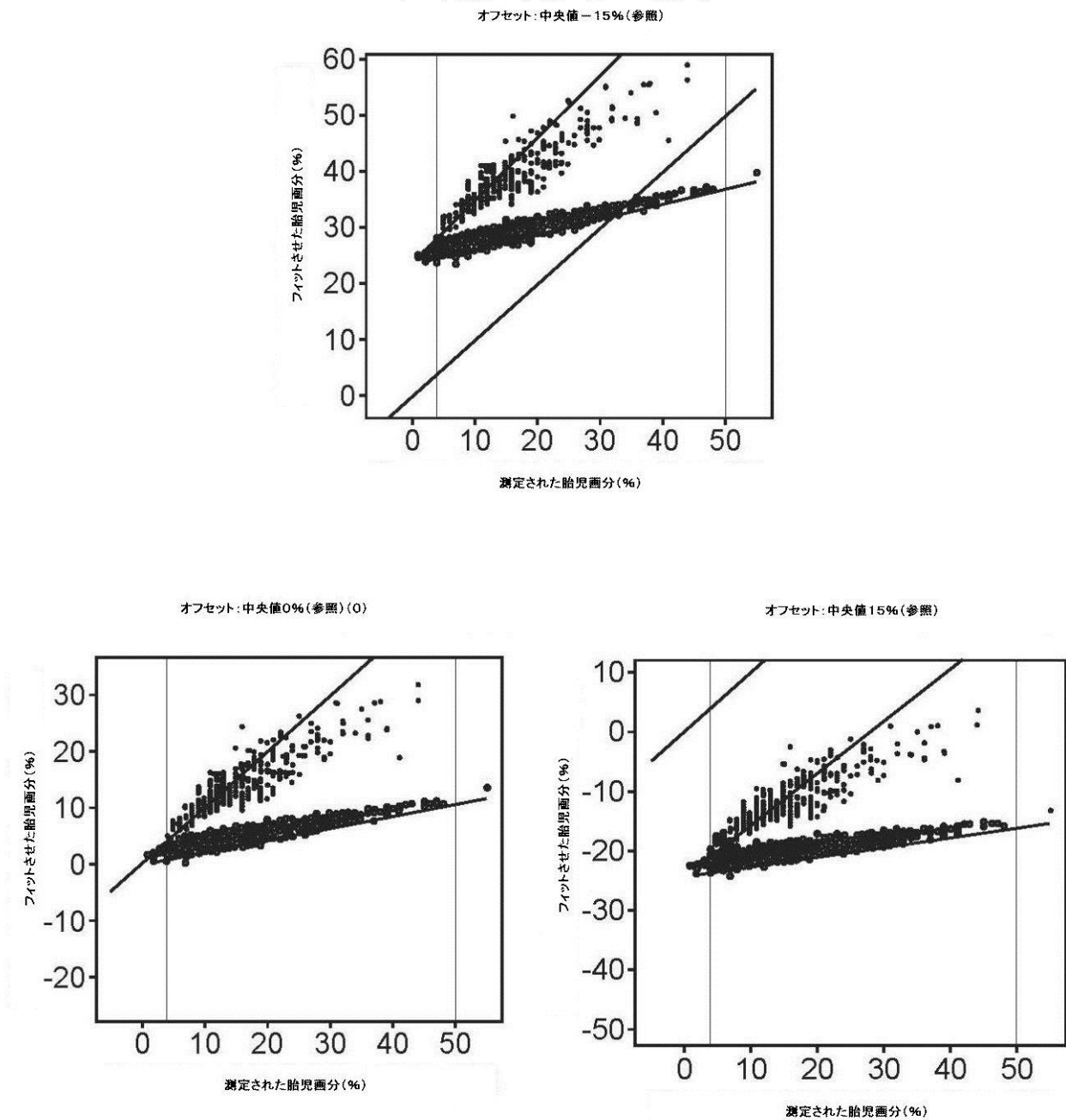


FIG. 48

【図 49】



【図 50】

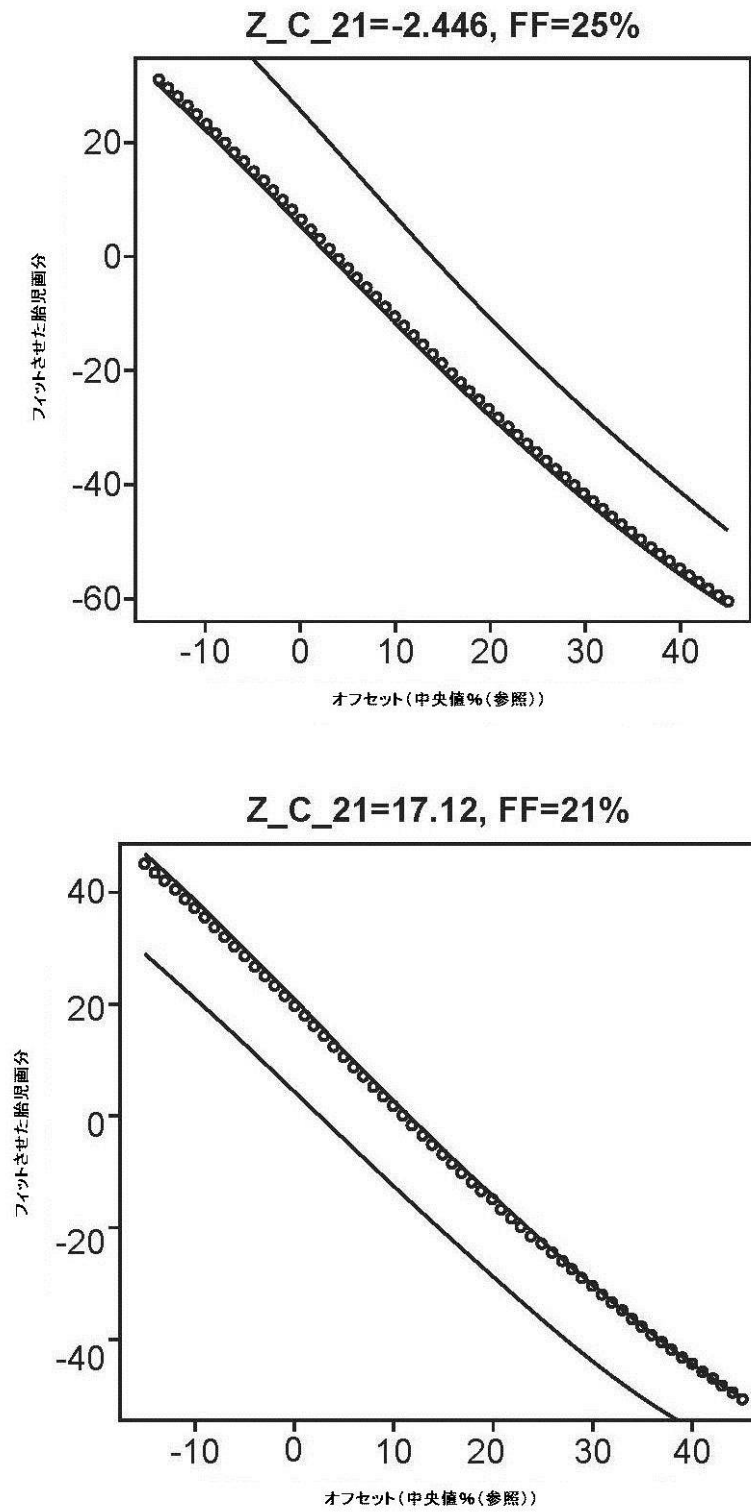


FIG. 50

【図 51】

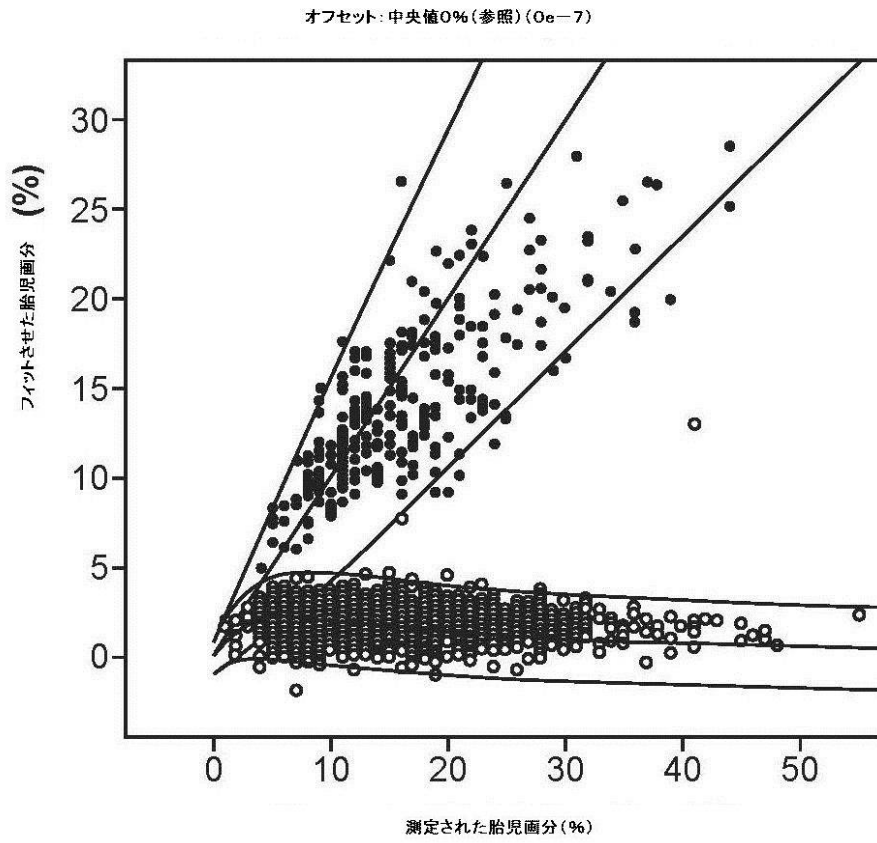


FIG. 51

【図 52】

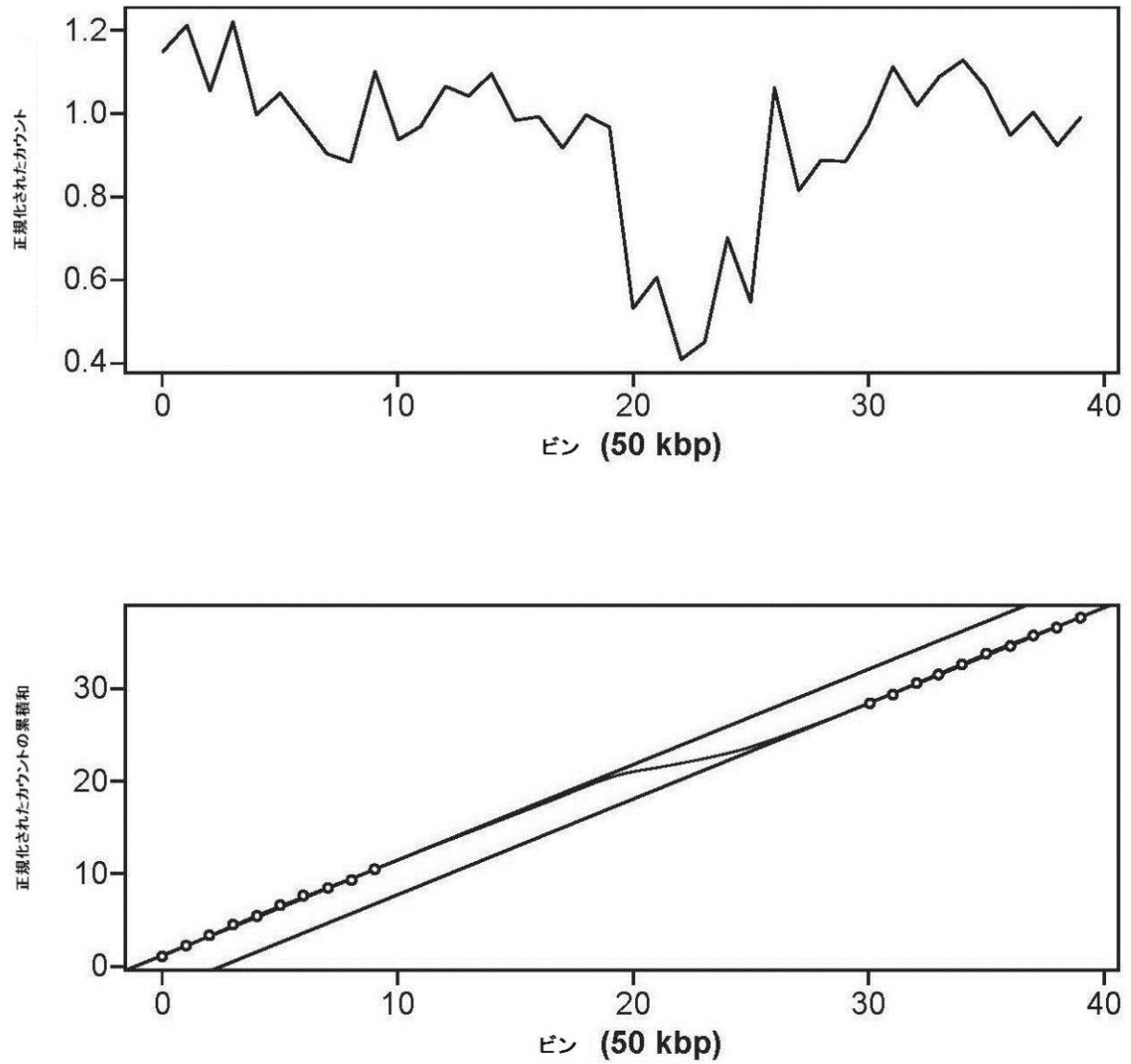


FIG. 52

【図 53】

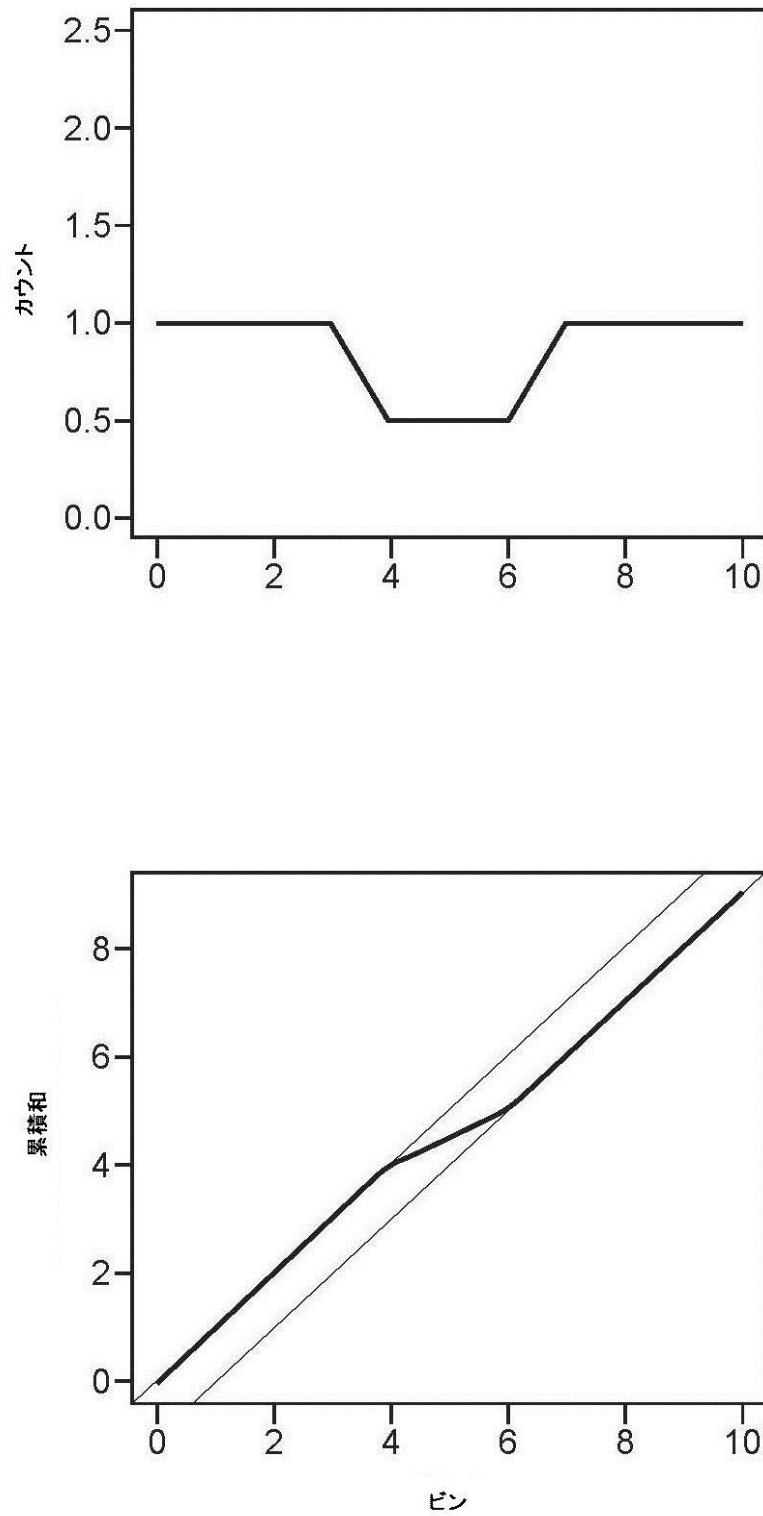


FIG. 53

【図 54】

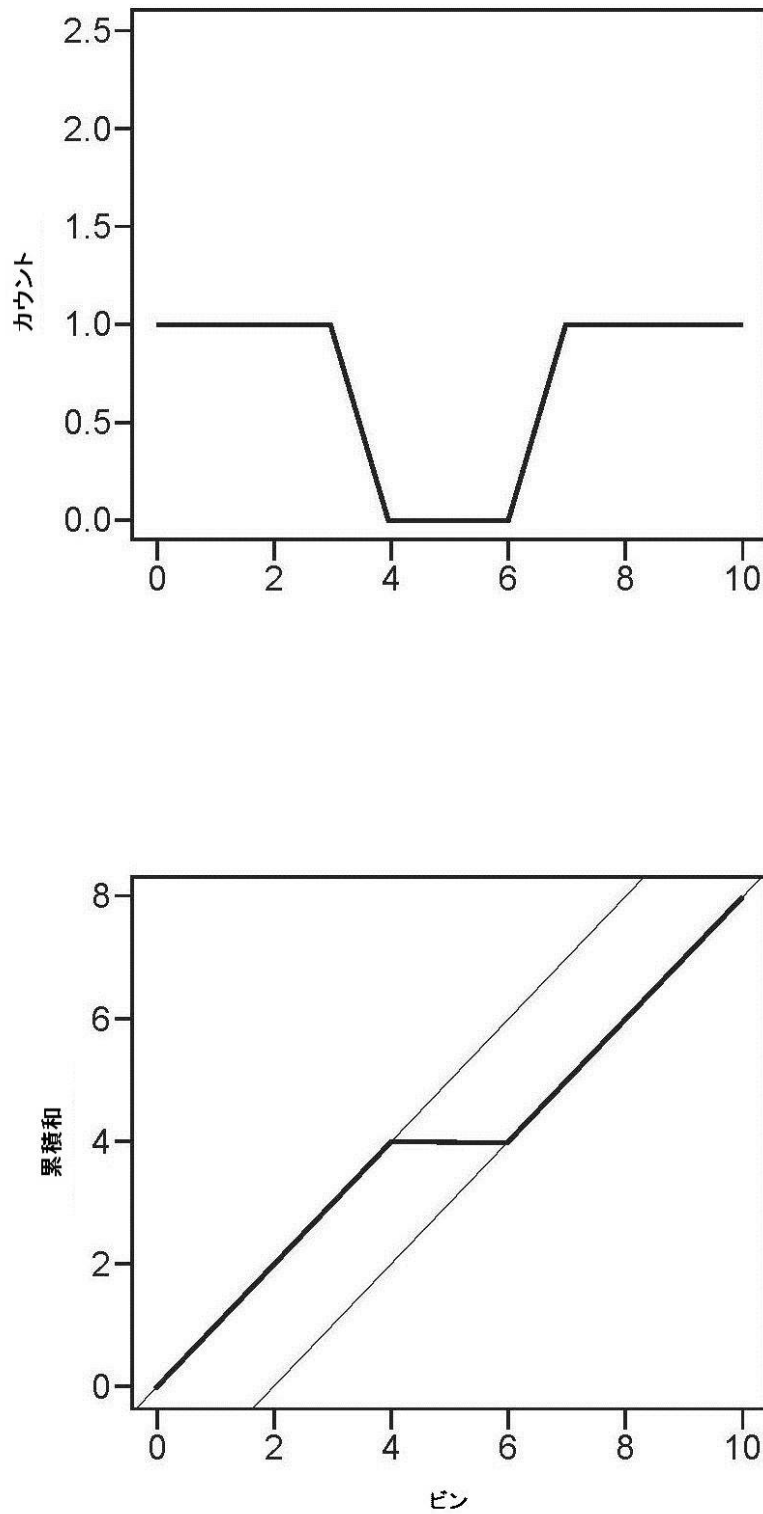


FIG. 54

【図 55】

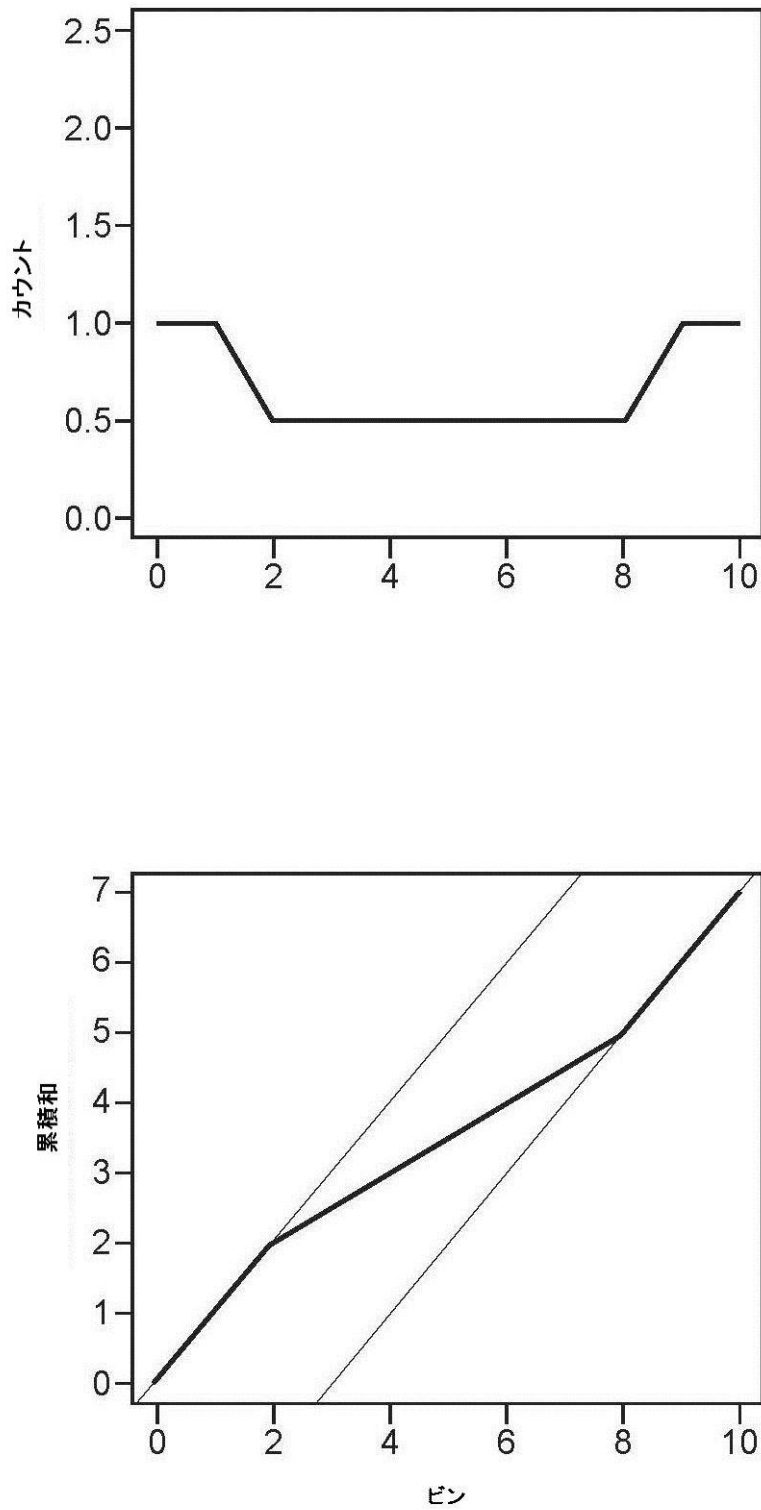


FIG. 55

【図 56】

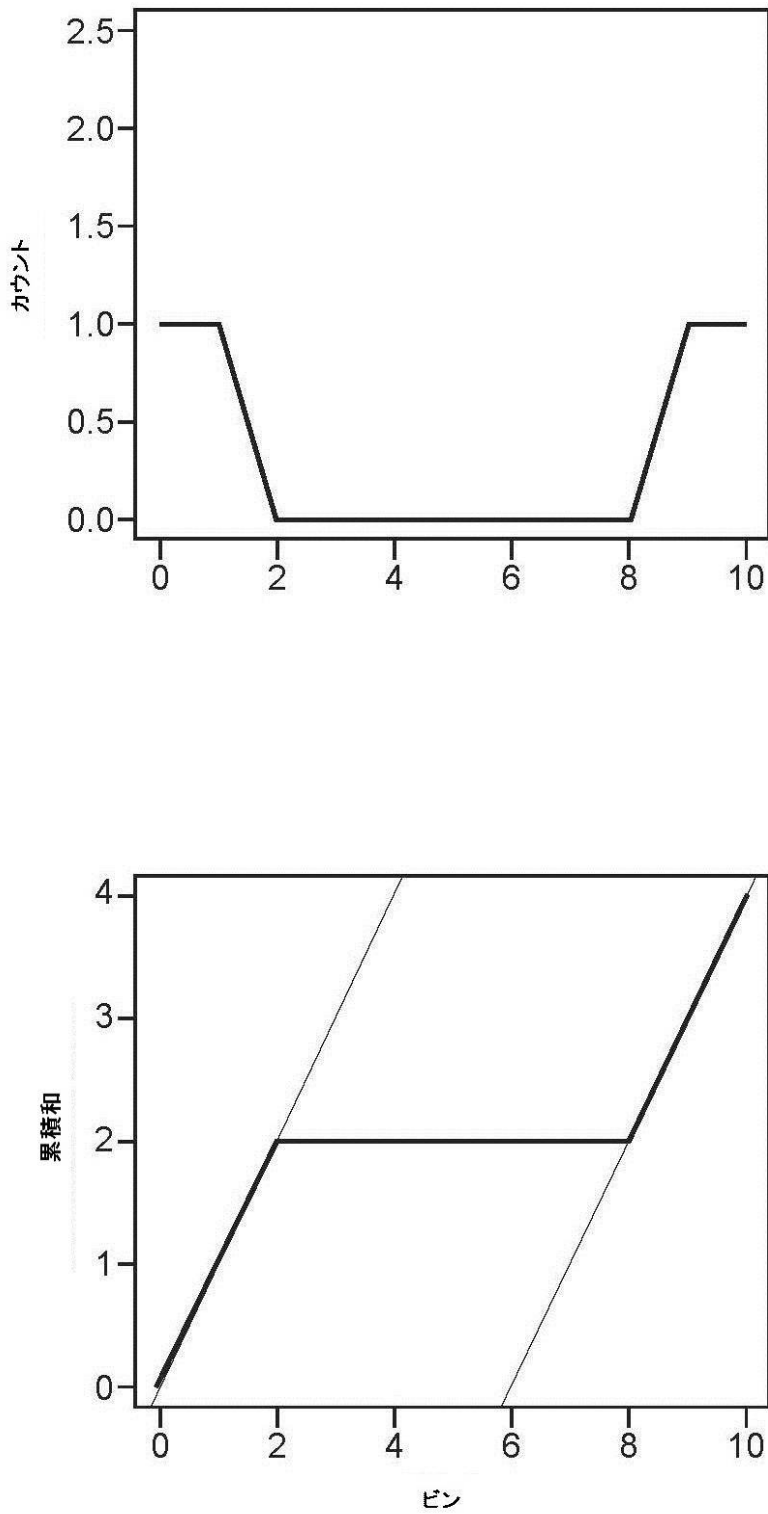


FIG. 56

【図 57】

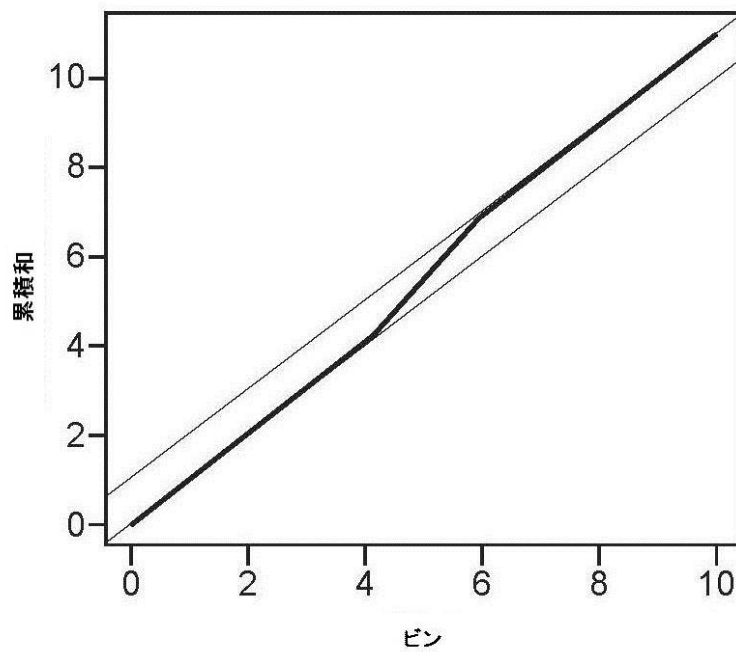
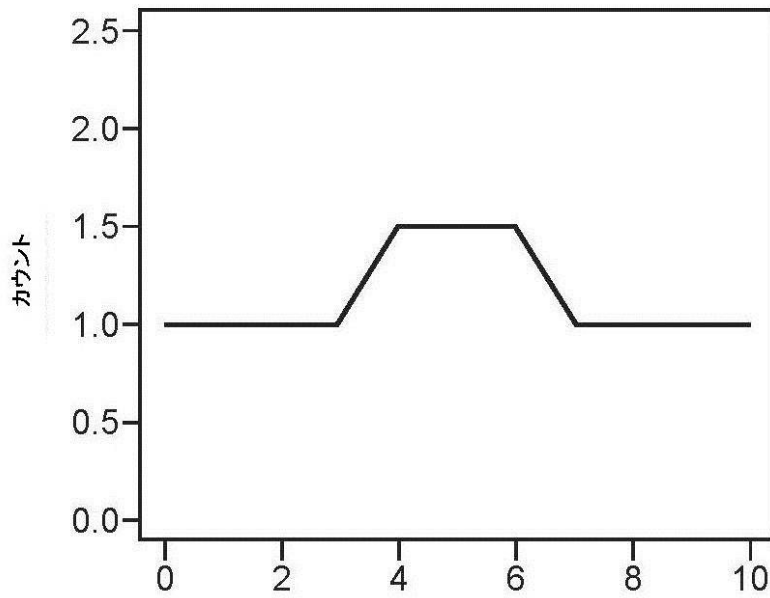


FIG. 57

【図 58】

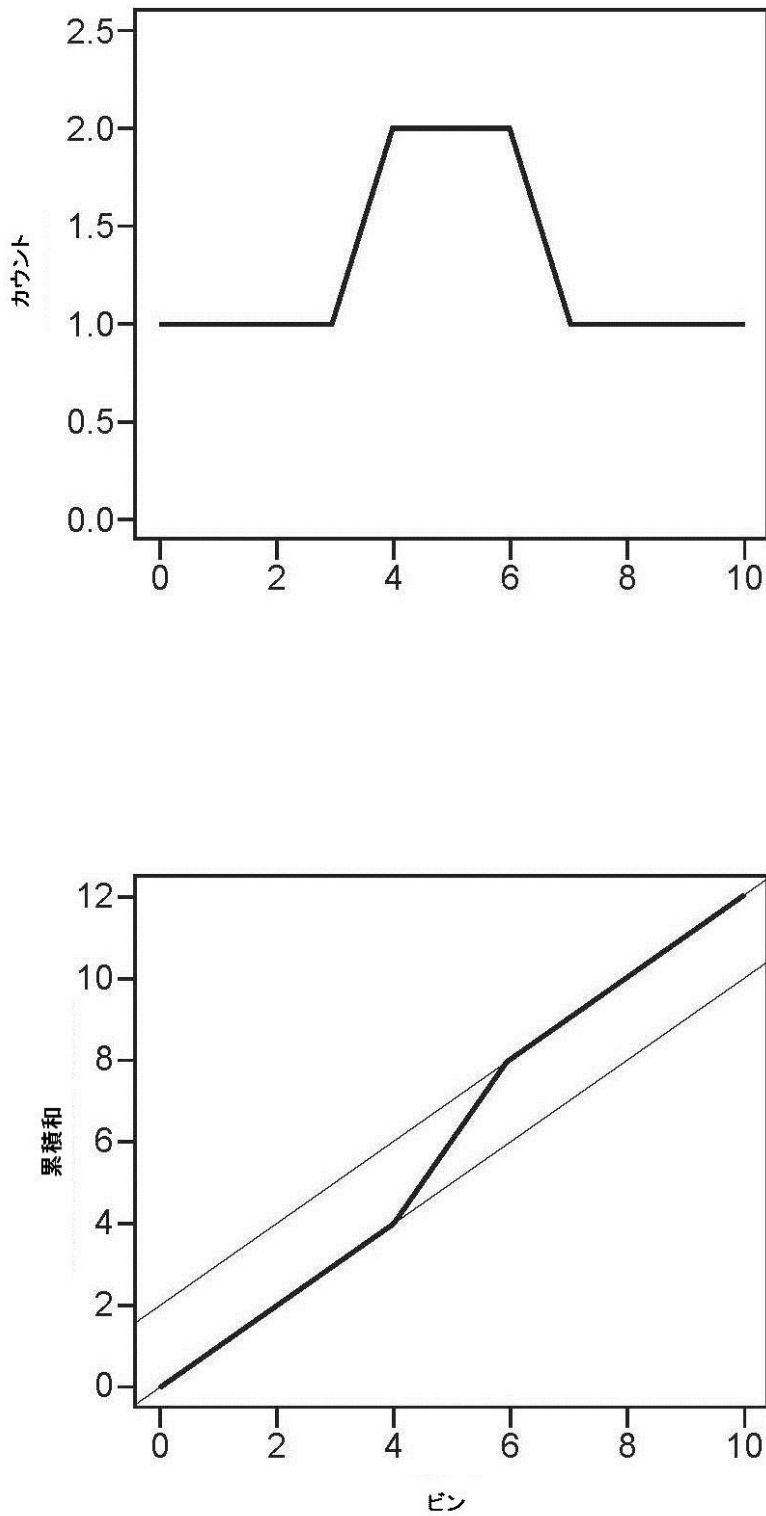


FIG. 58

【図 59】

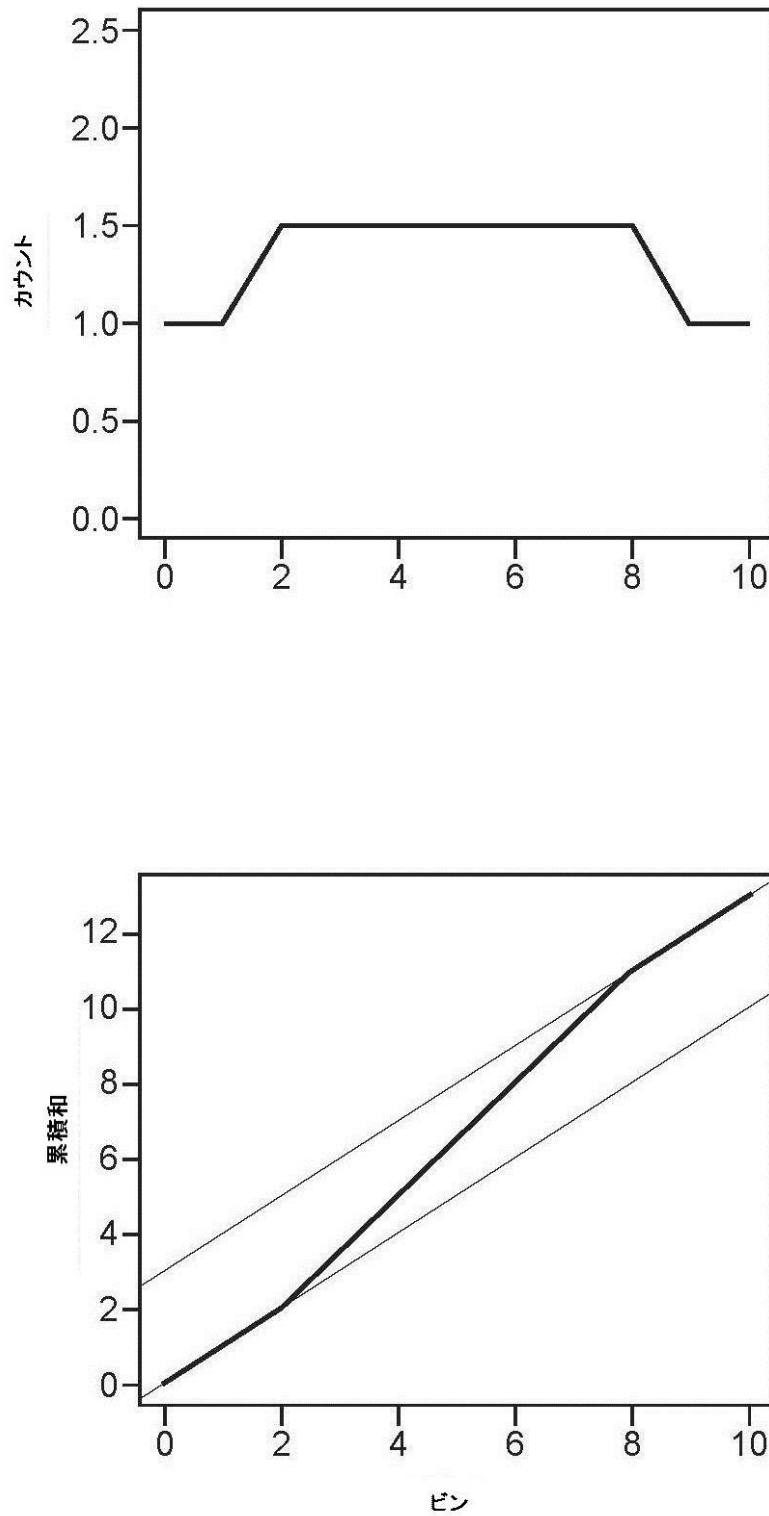


FIG. 59

【図 60】

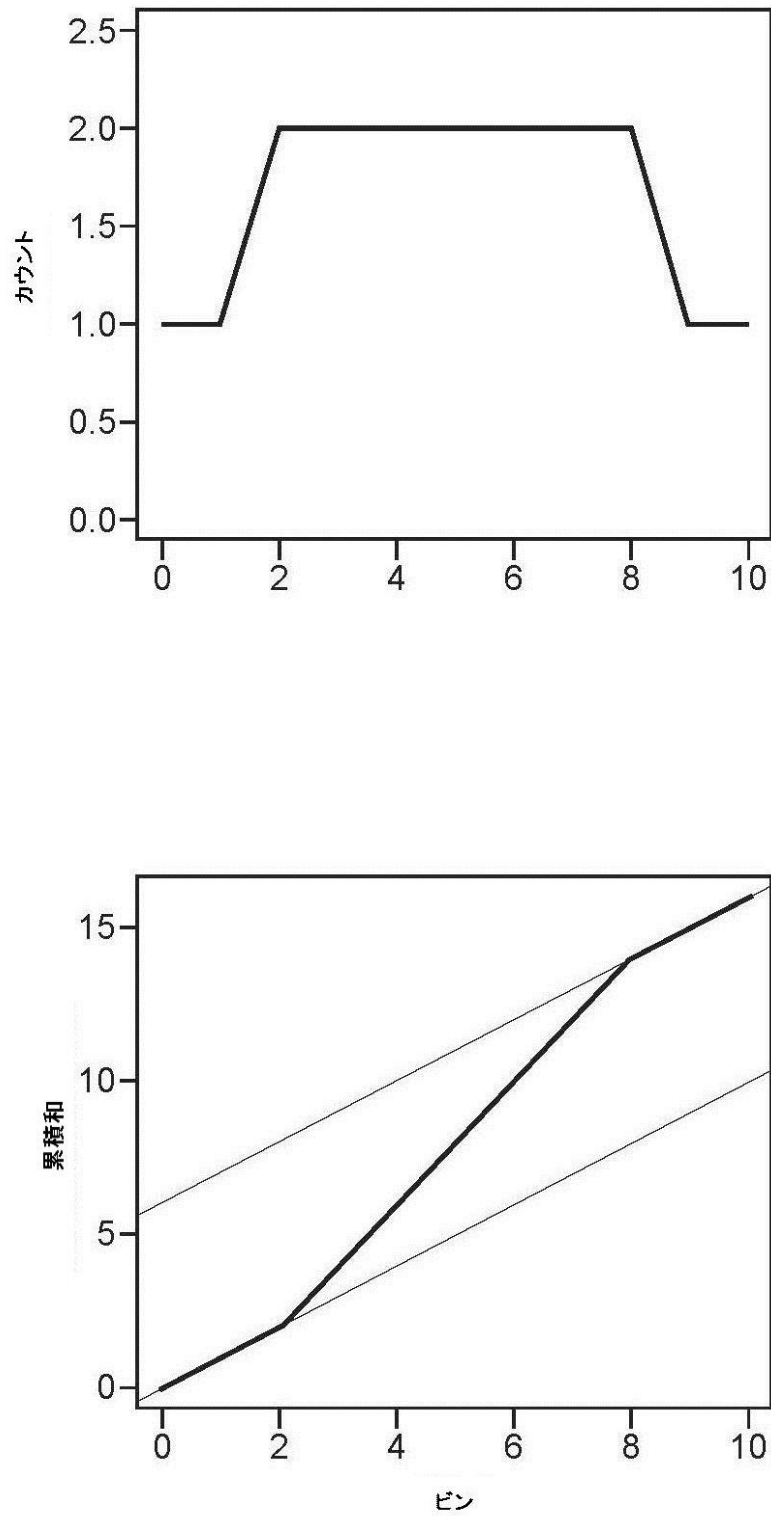


FIG. 60

【図 6 1 A】

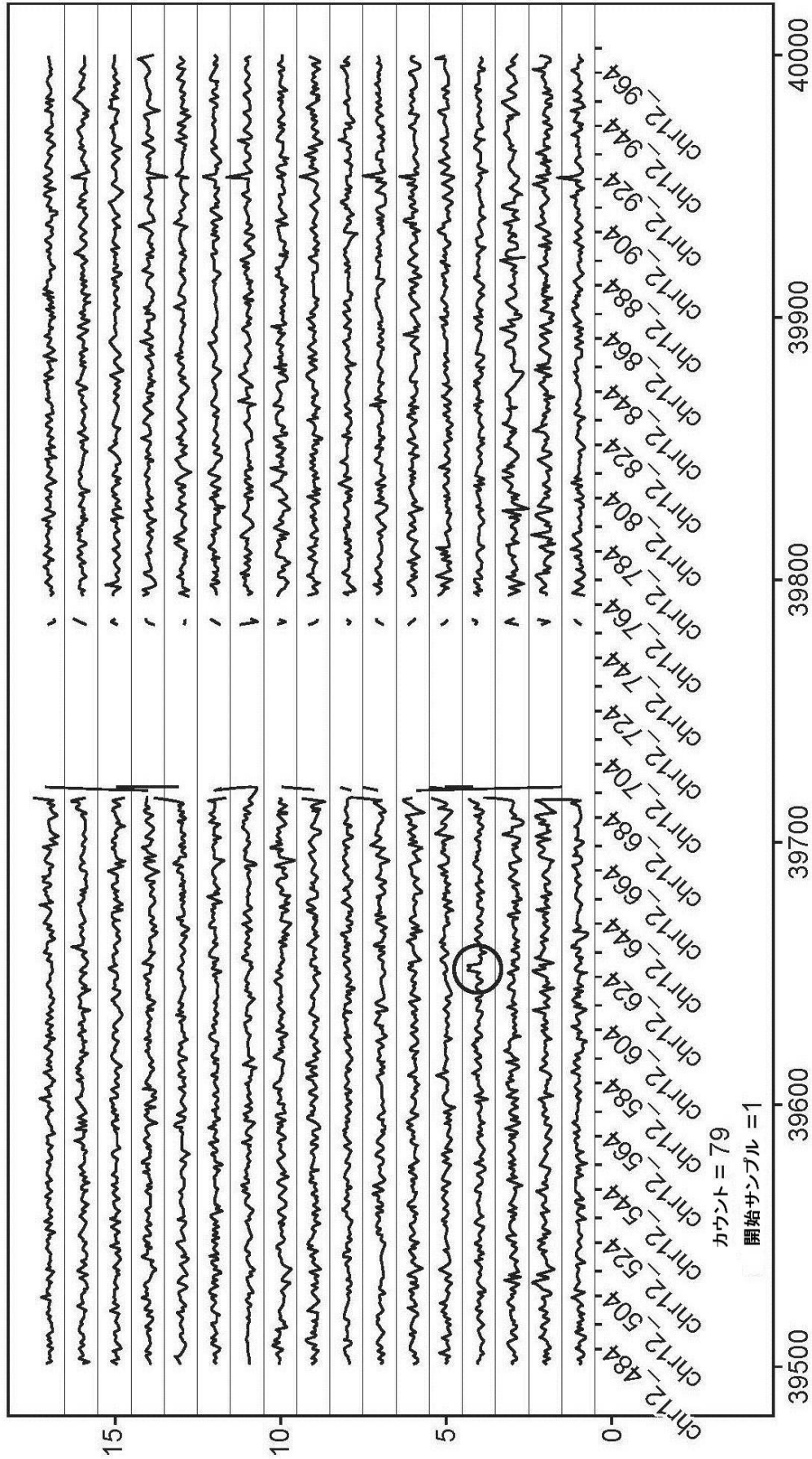


FIG. 61A

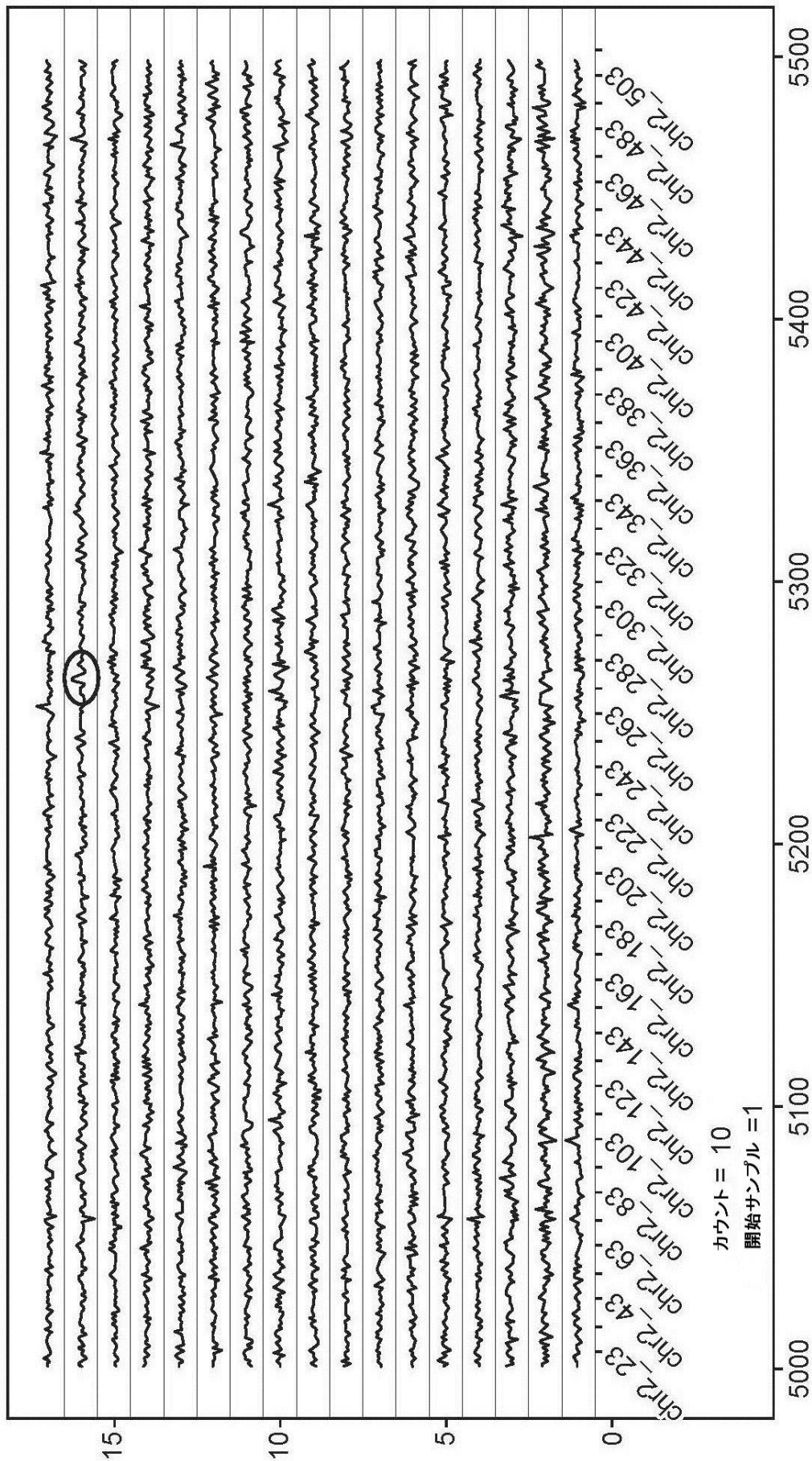


FIG. 61B

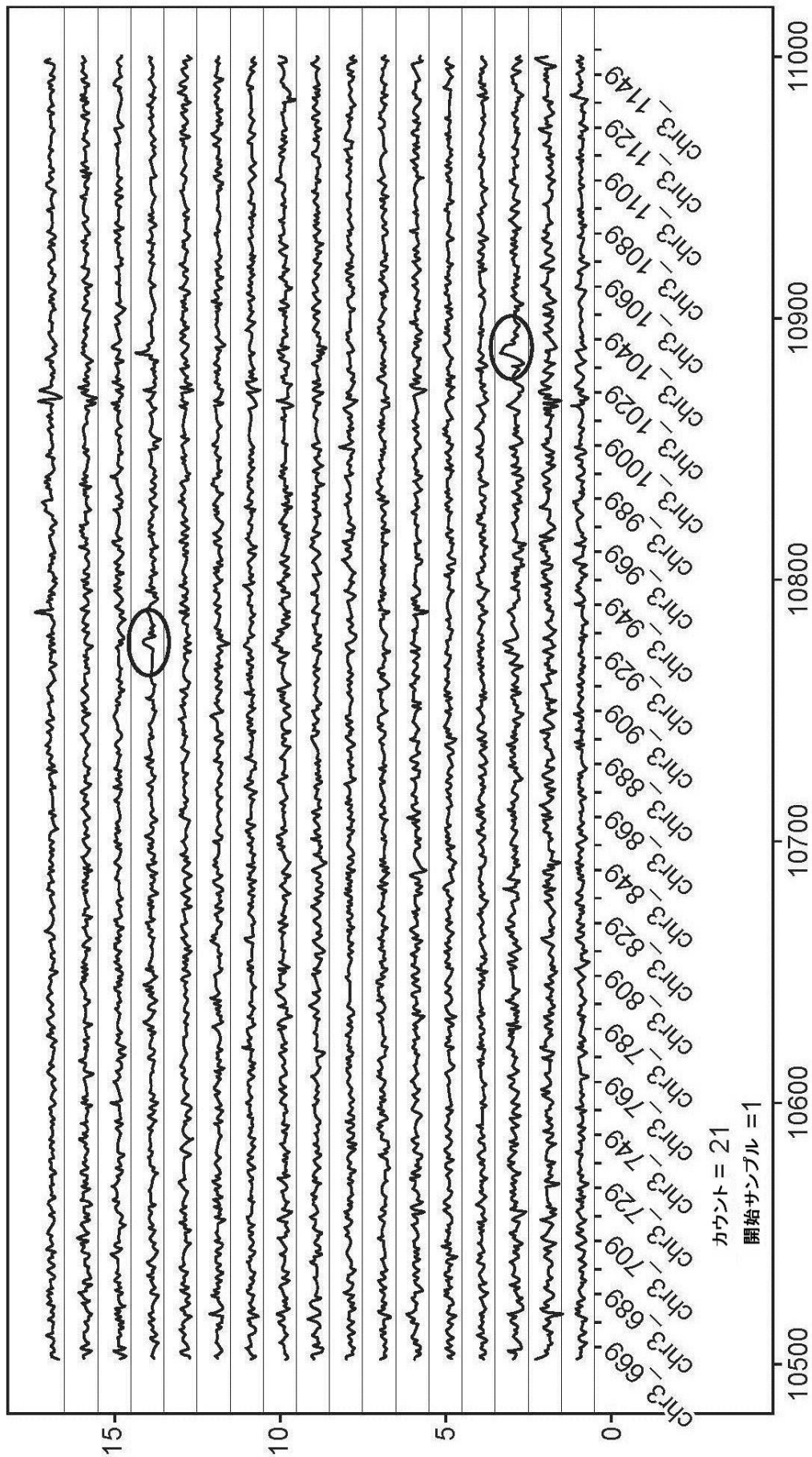


FIG. 61C

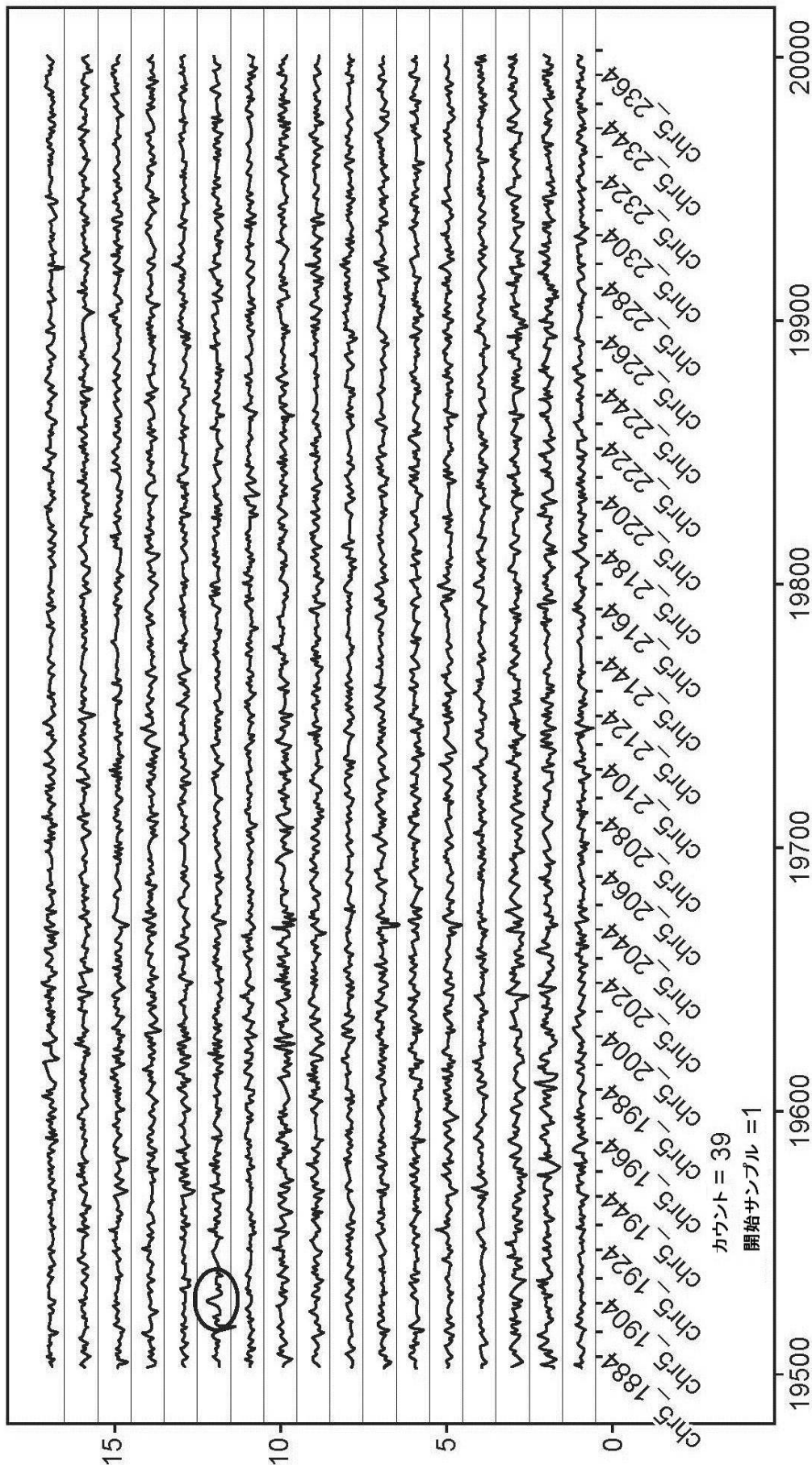


FIG. 61D

【図 61E】

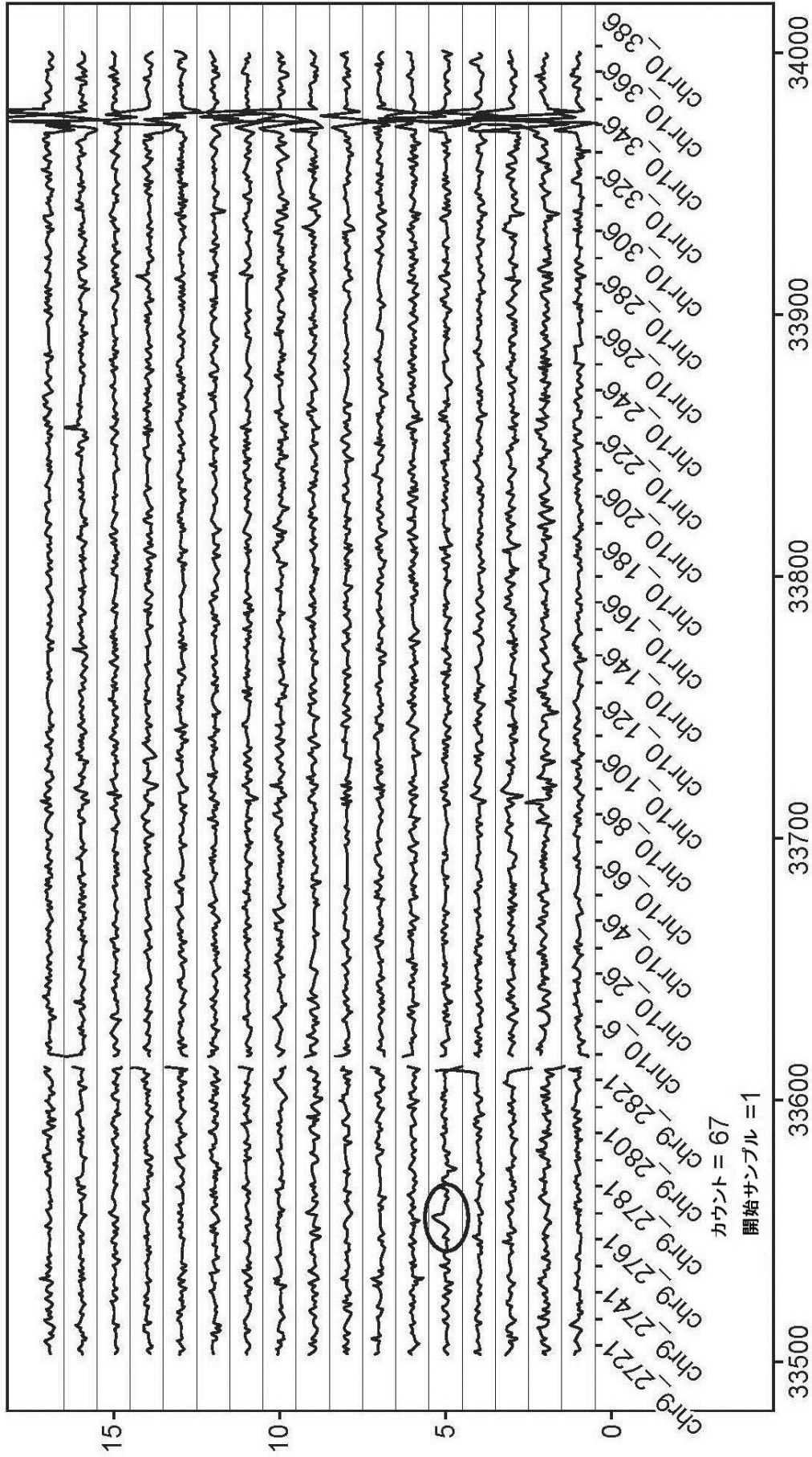


FIG. 61E

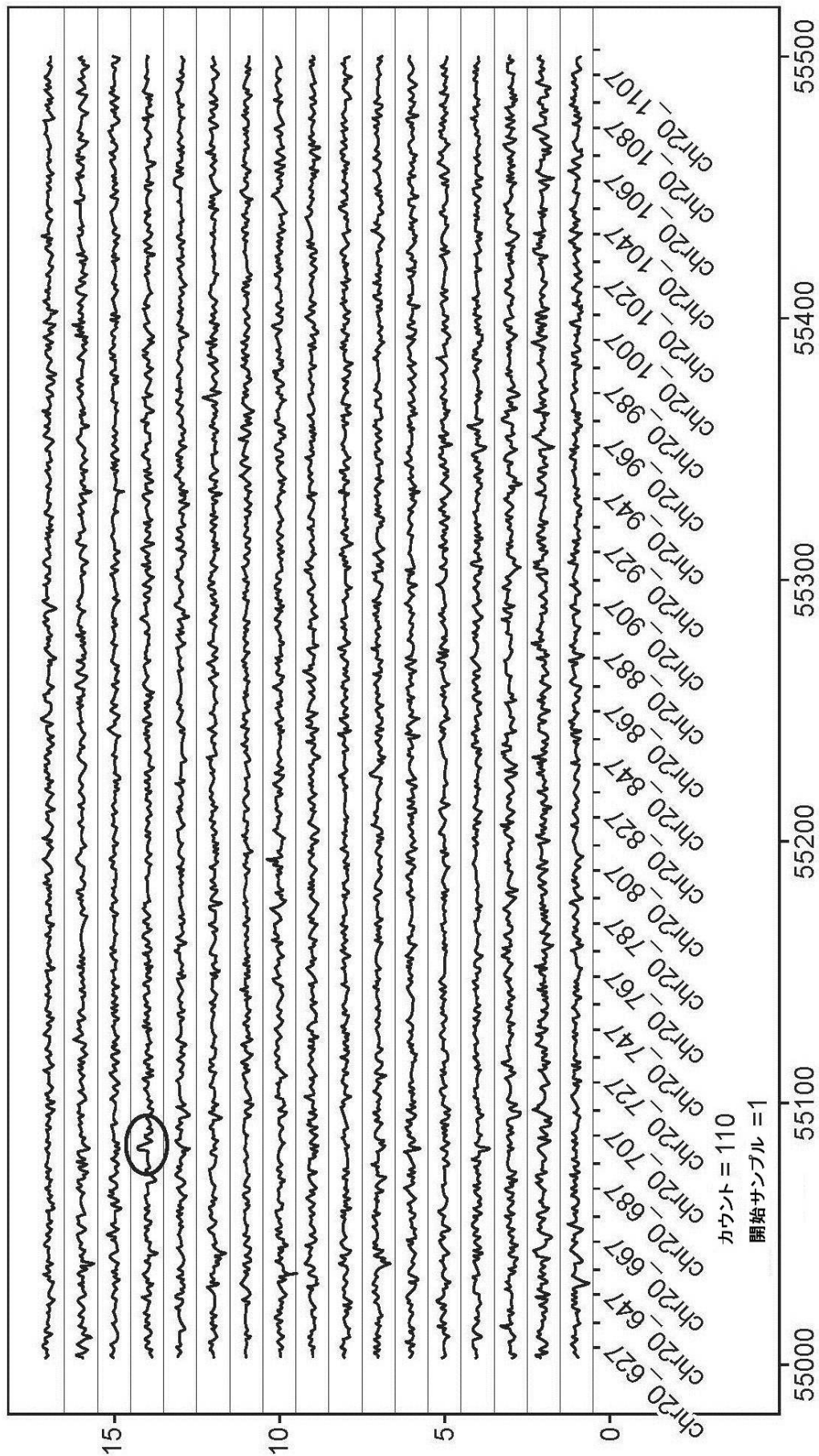


FIG. 61F

【 図 6 2 】

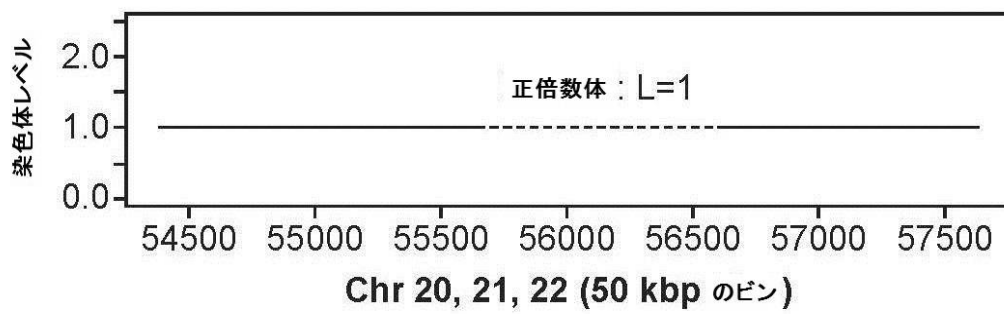


FIG. 62

【 図 6 3 】

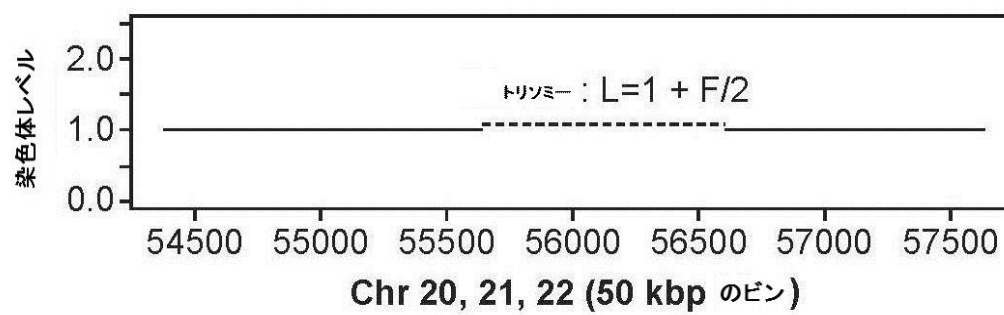


FIG. 63

【 図 6 4 】

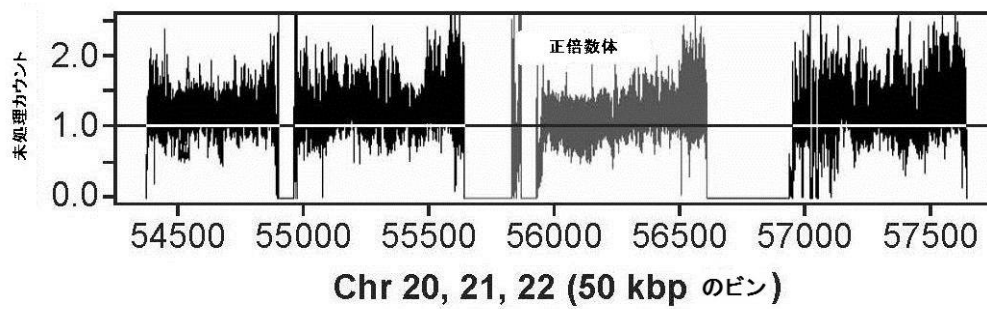


FIG. 64

【 図 6 5 】

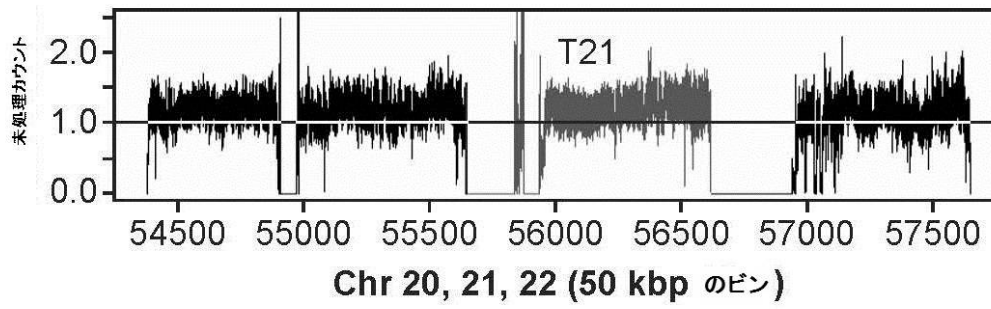


FIG. 65

【 図 6 6 】

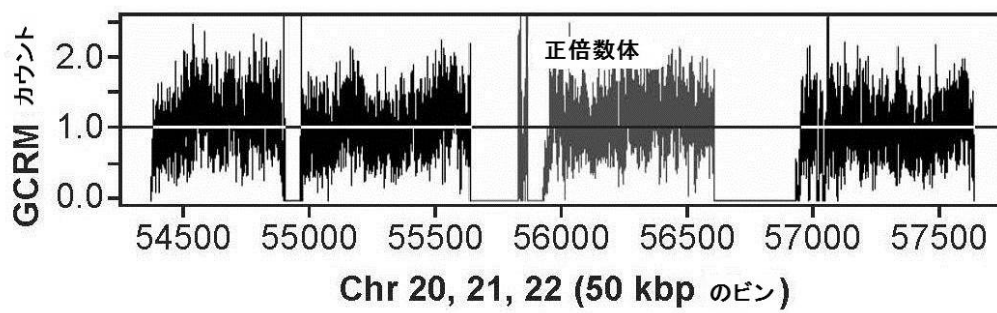


FIG. 66

【 図 6 7 】

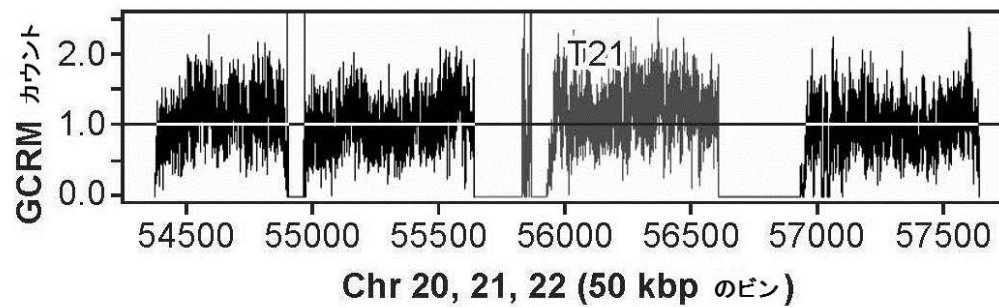


FIG. 67

【図 68】

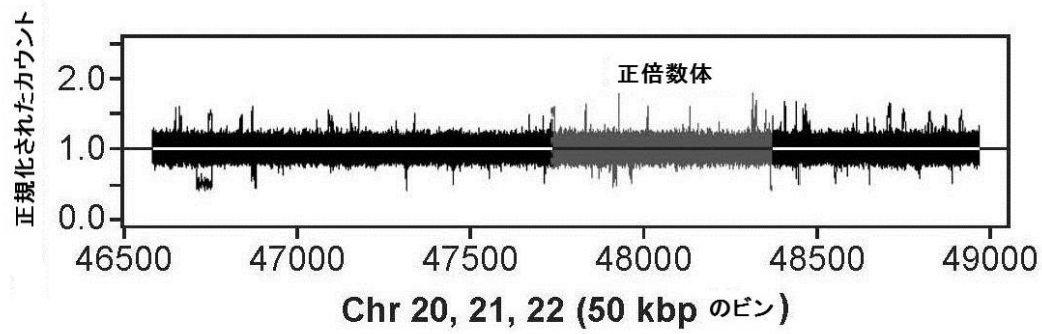


FIG. 68

【図 69】

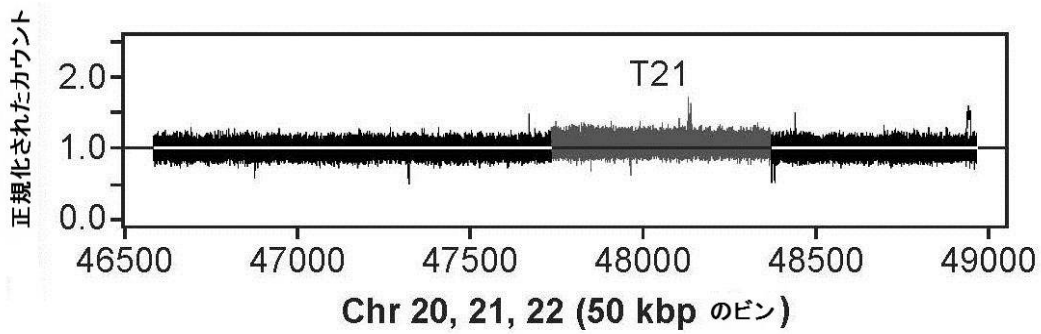


FIG. 69

【図 70】

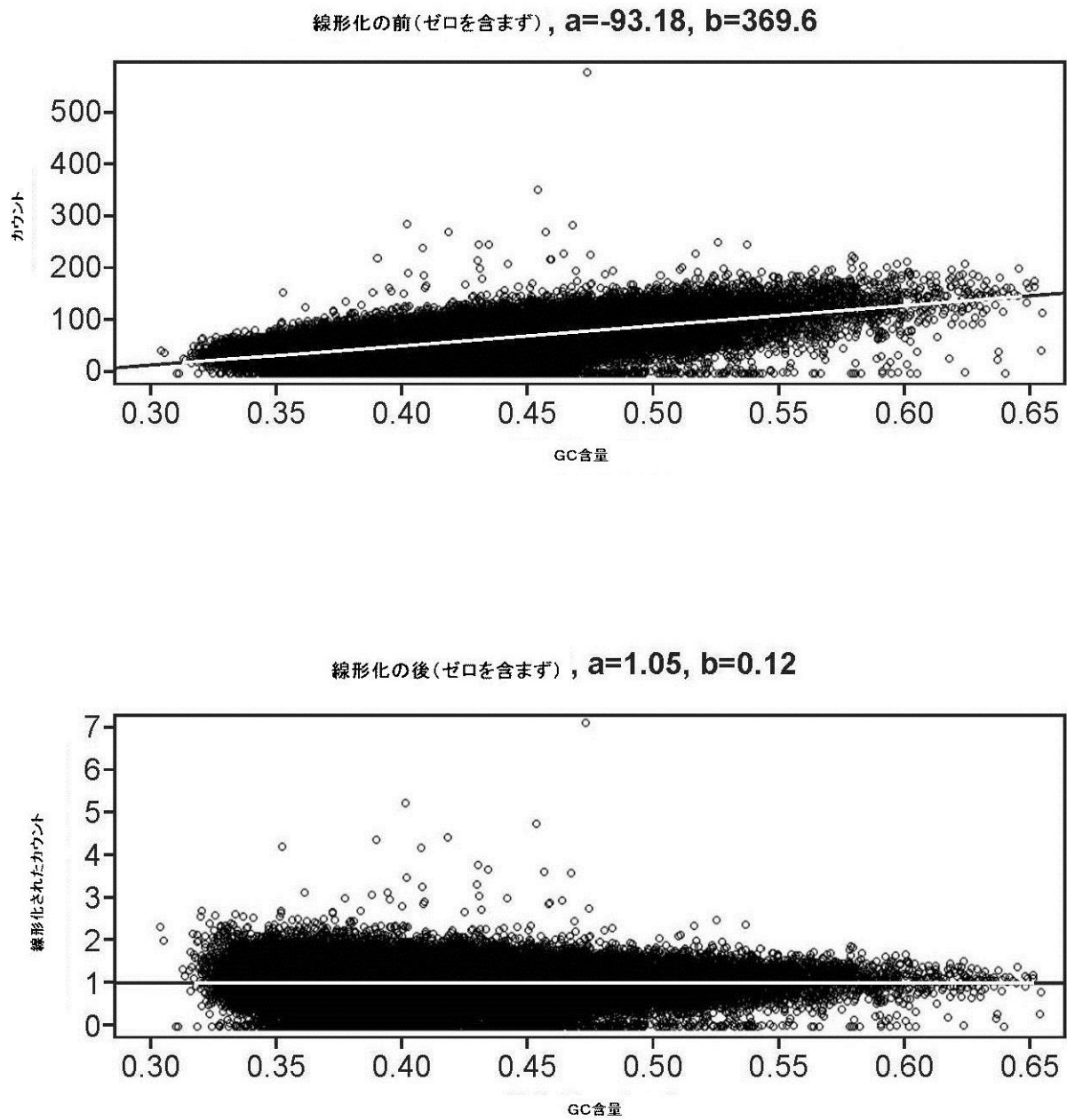


FIG. 70

【図 7 1】

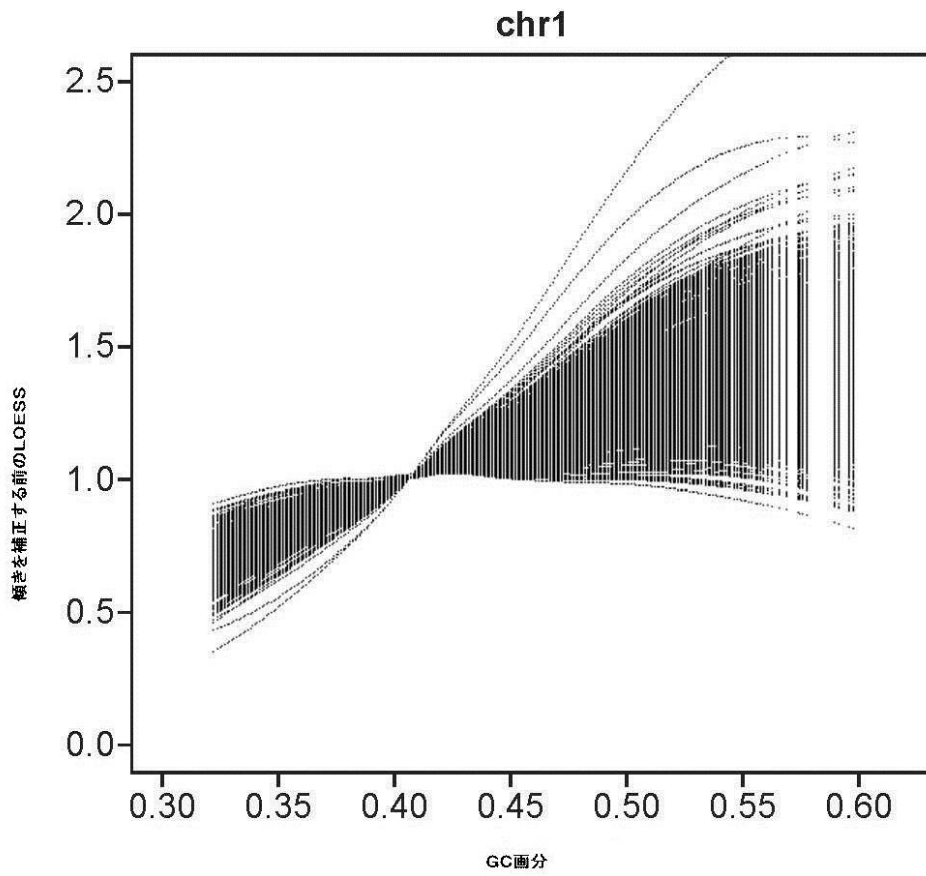


FIG. 71

【図 72】

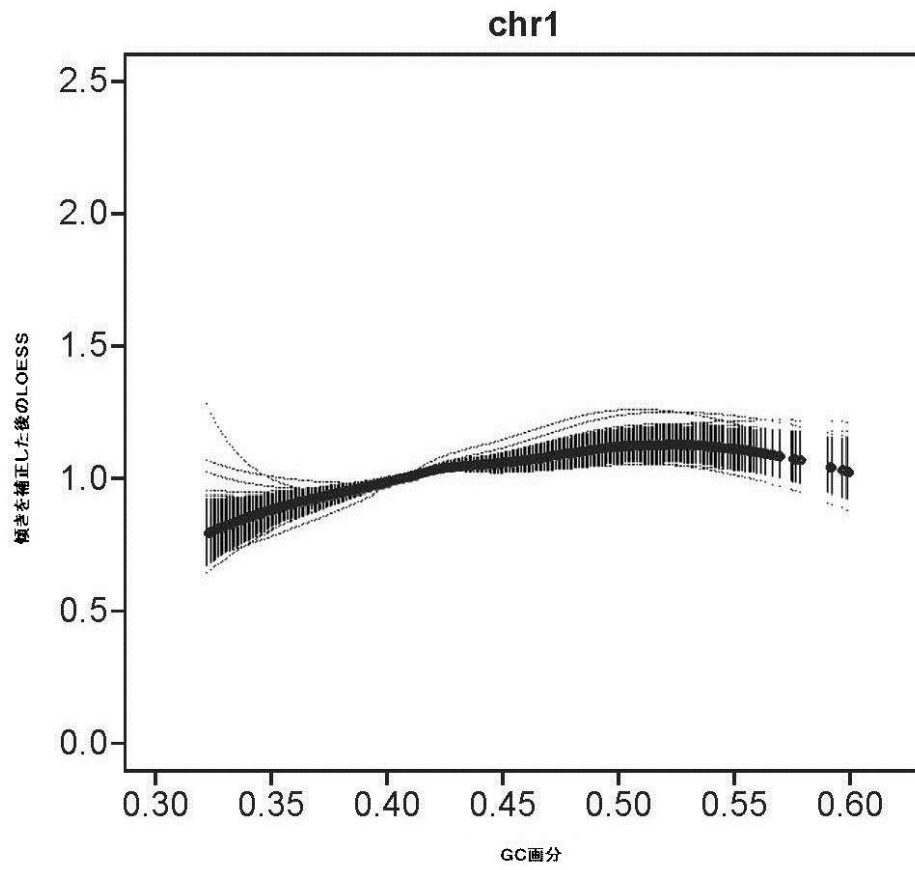


FIG. 72

【 図 7 3 】

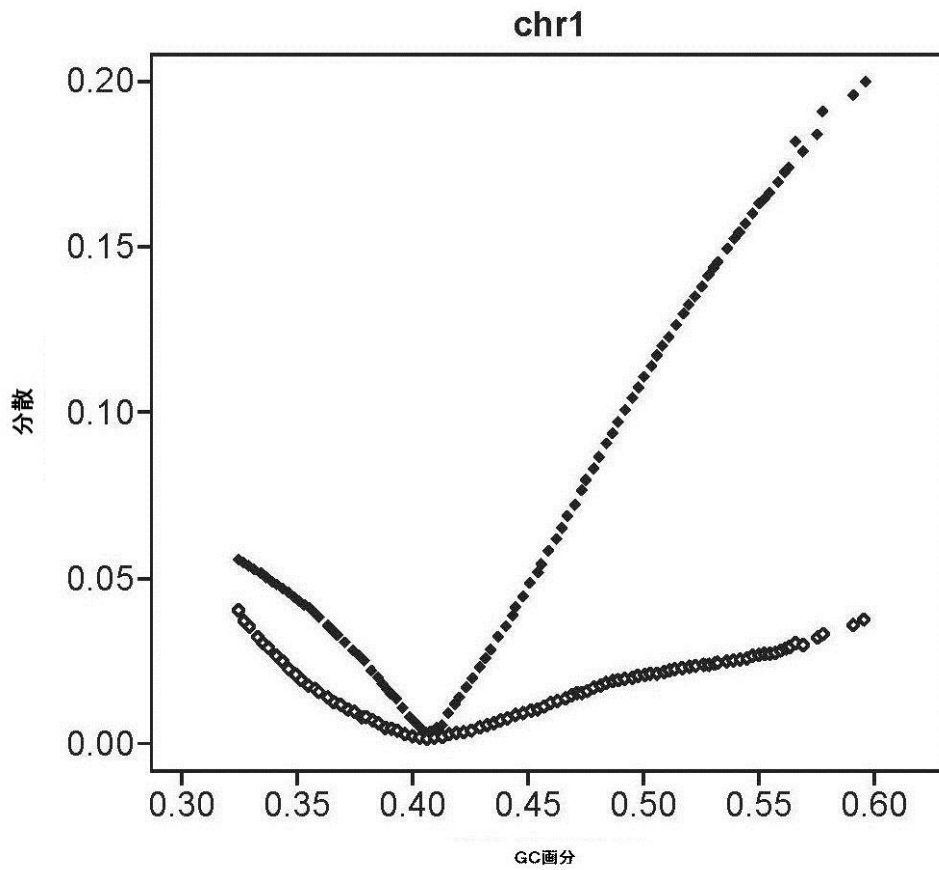


FIG. 73

【 図 7 4 】

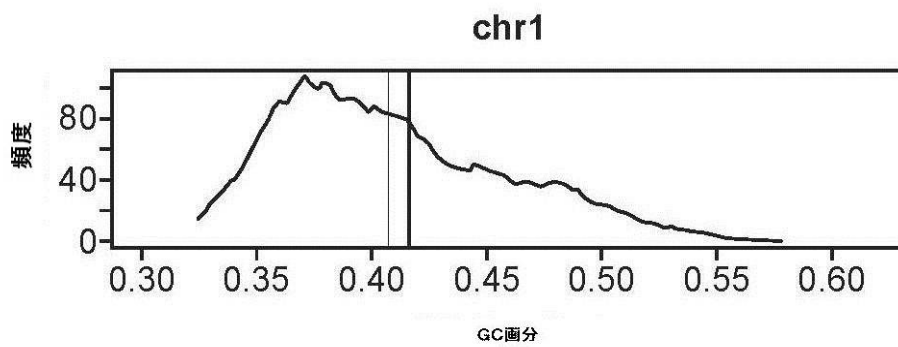


FIG. 74

【図 75 - 1】

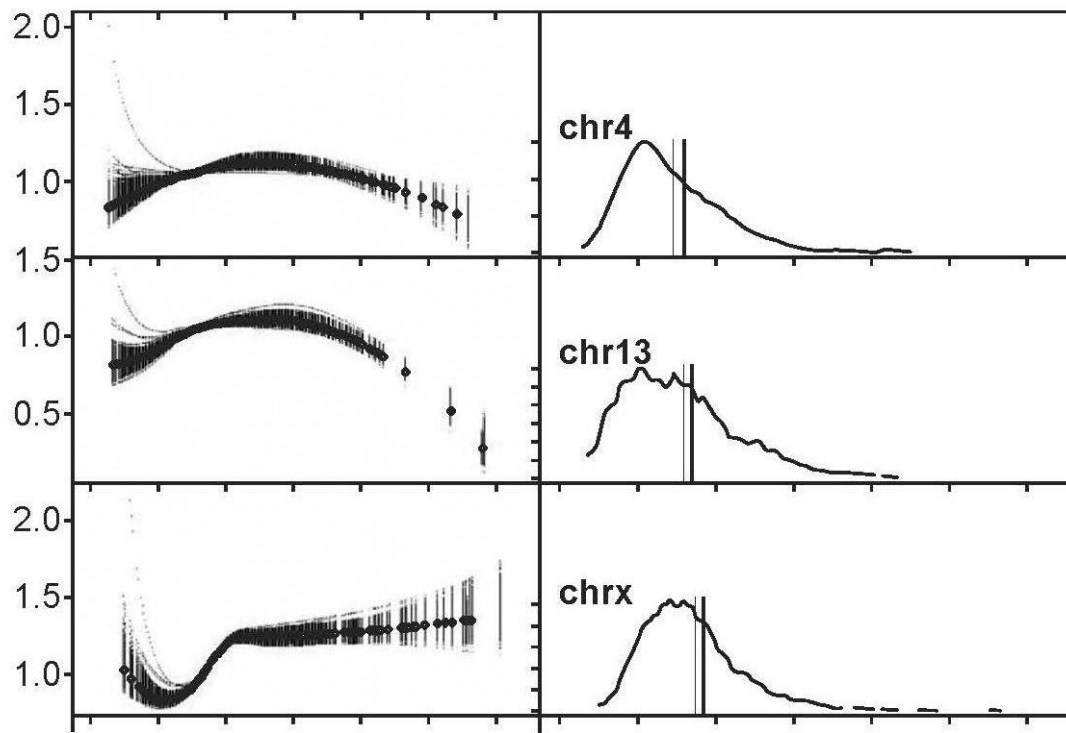


FIG. 75A

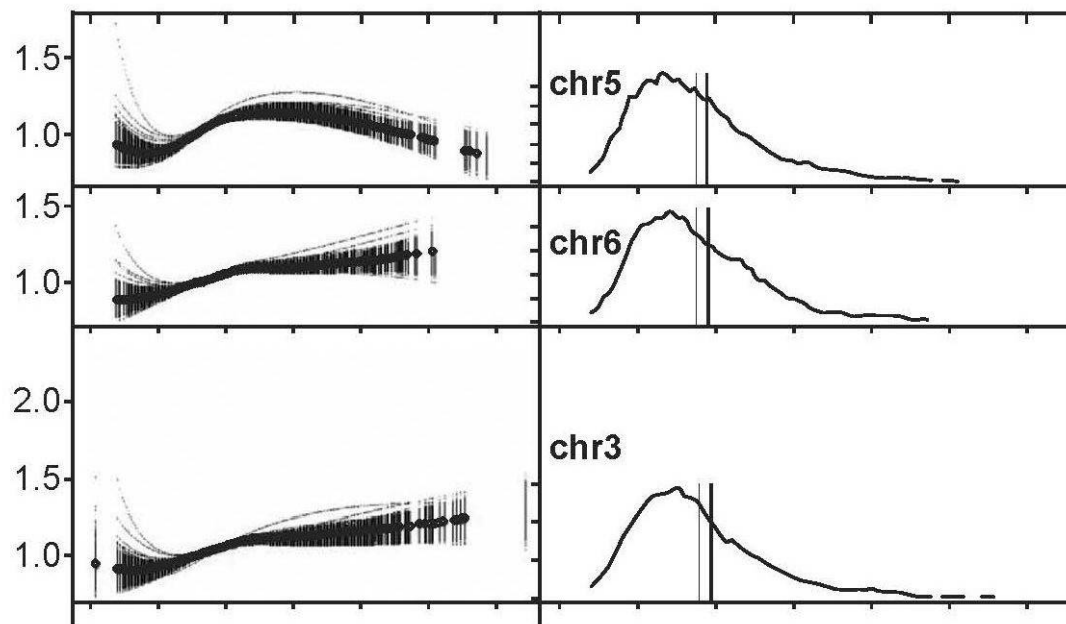


FIG. 75B

【図 75 - 2】

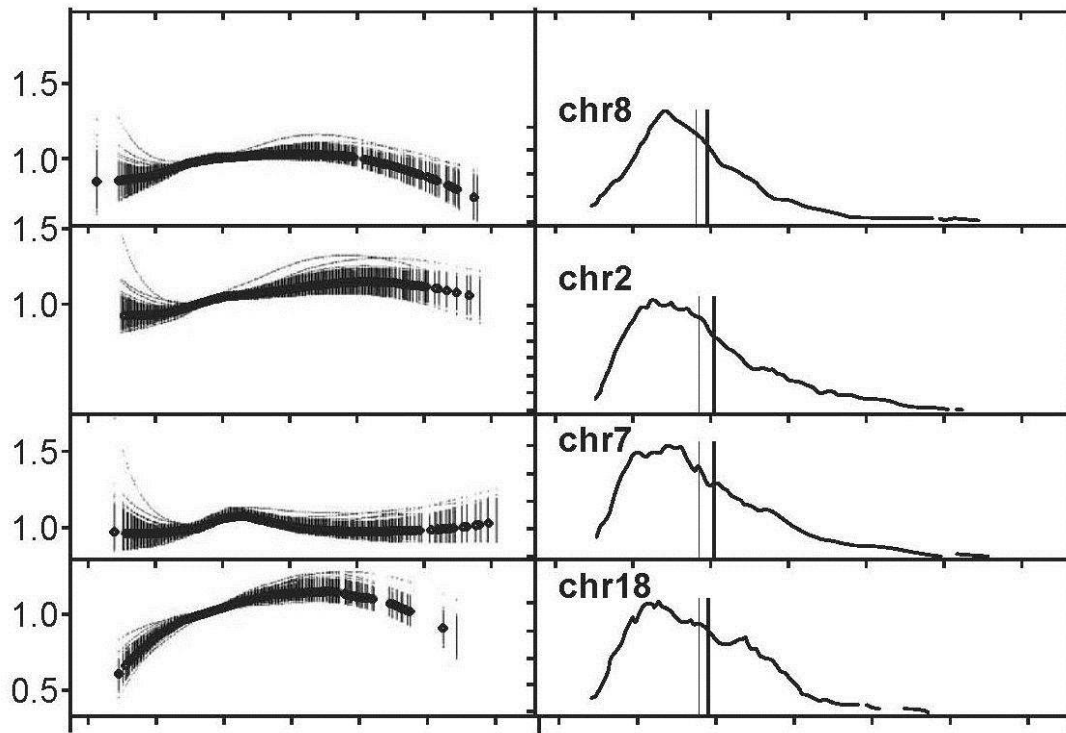


FIG. 75C

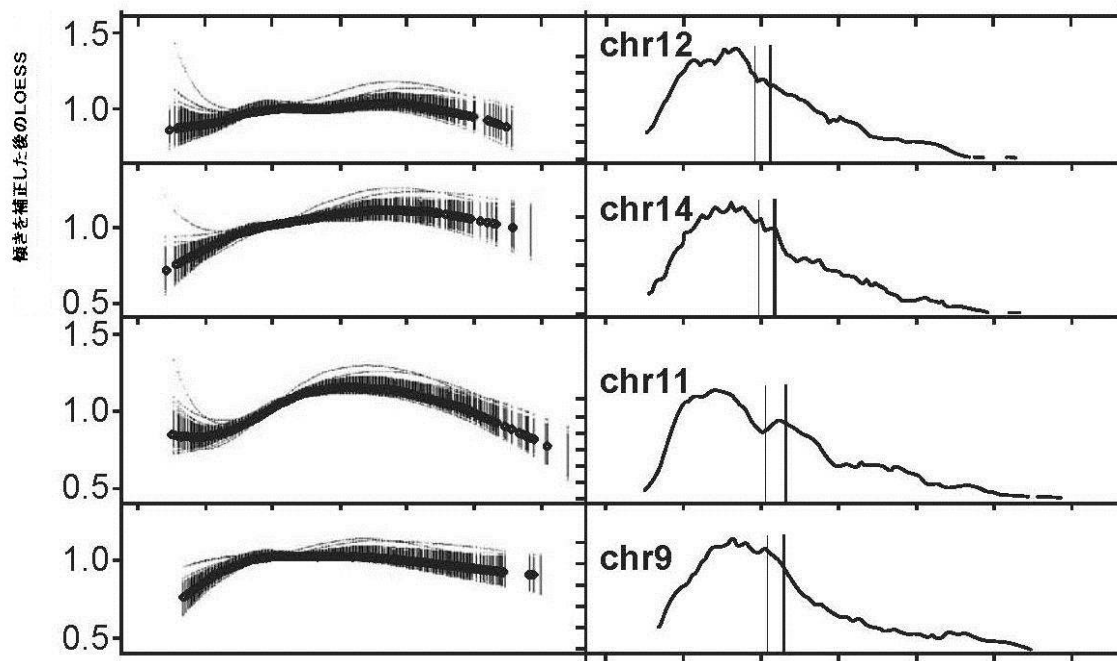


FIG. 75D

【図 75 - 3】

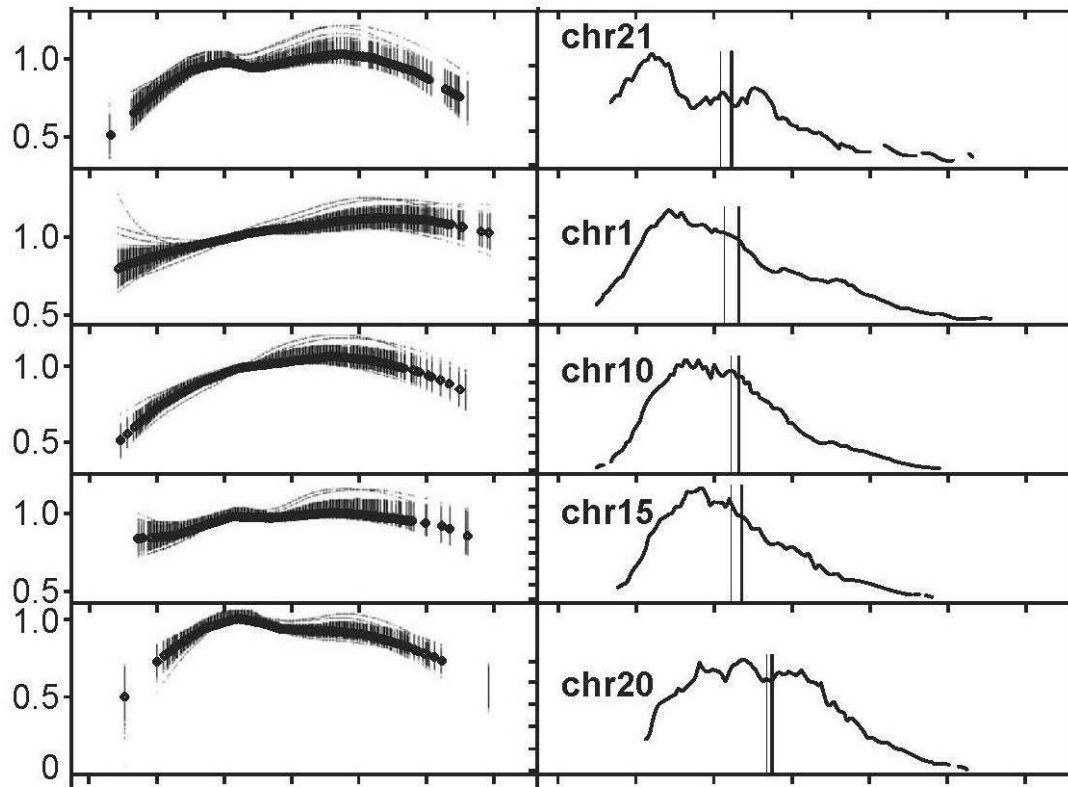


FIG. 75E

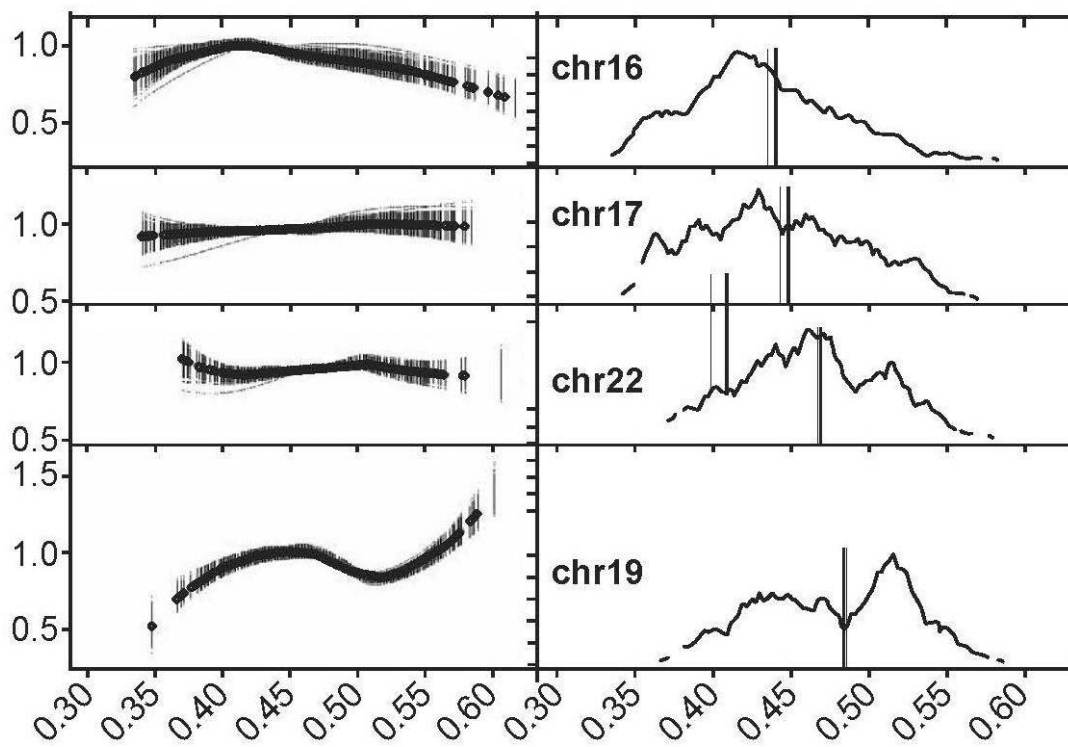


FIG. 75F

【図 76】

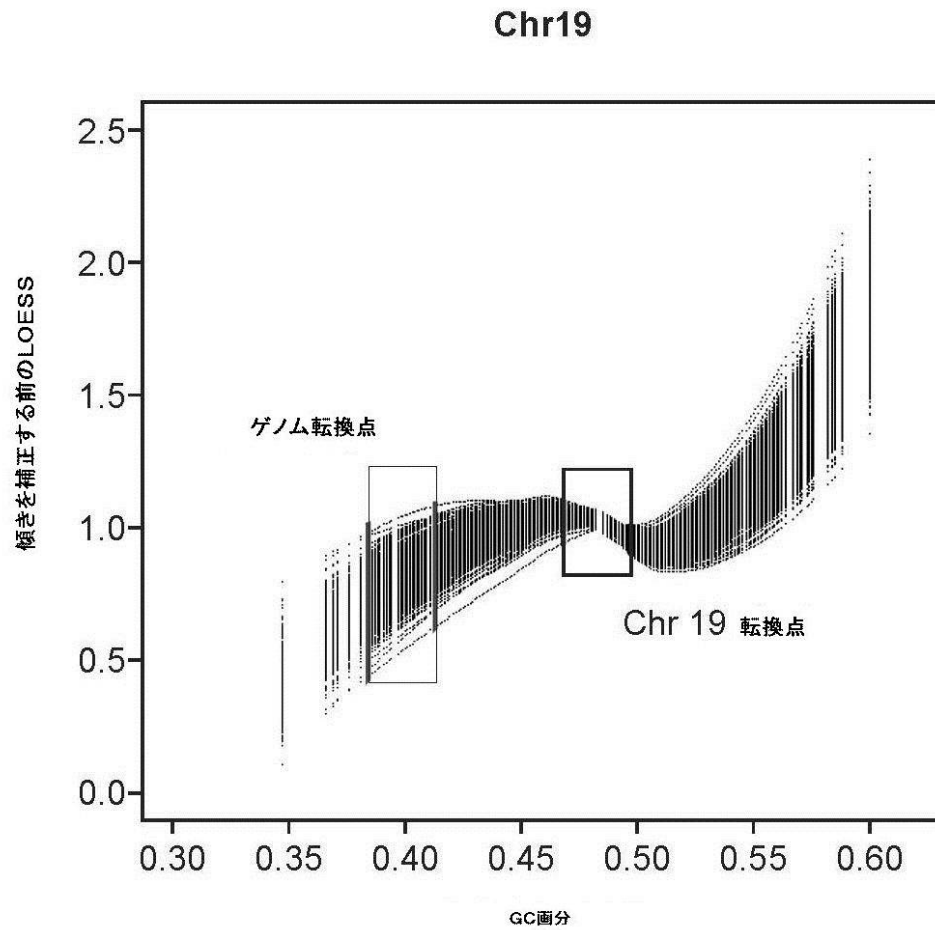


FIG. 76

【 図 7 7 】

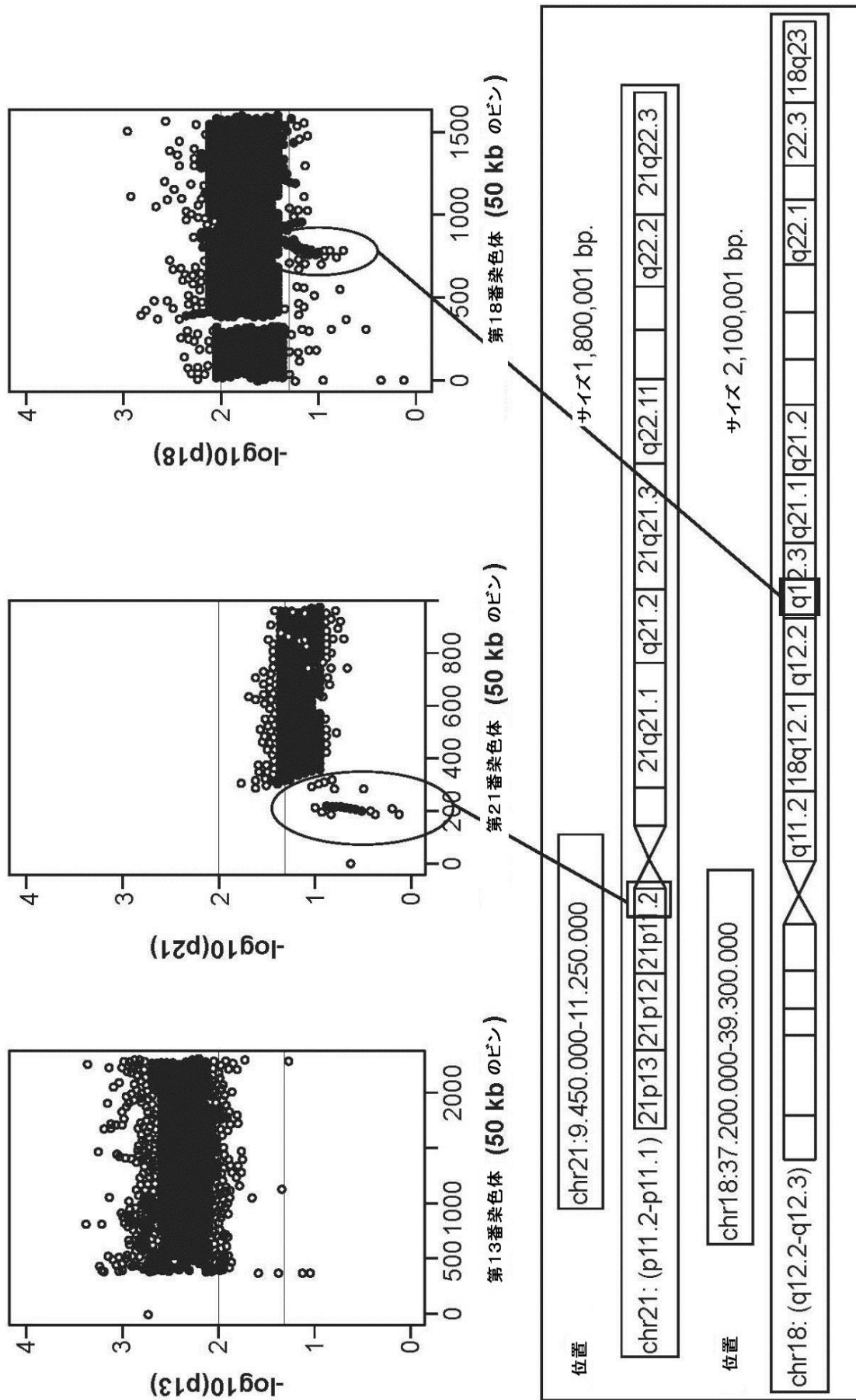


FIG. 77

【 図 7 8 】

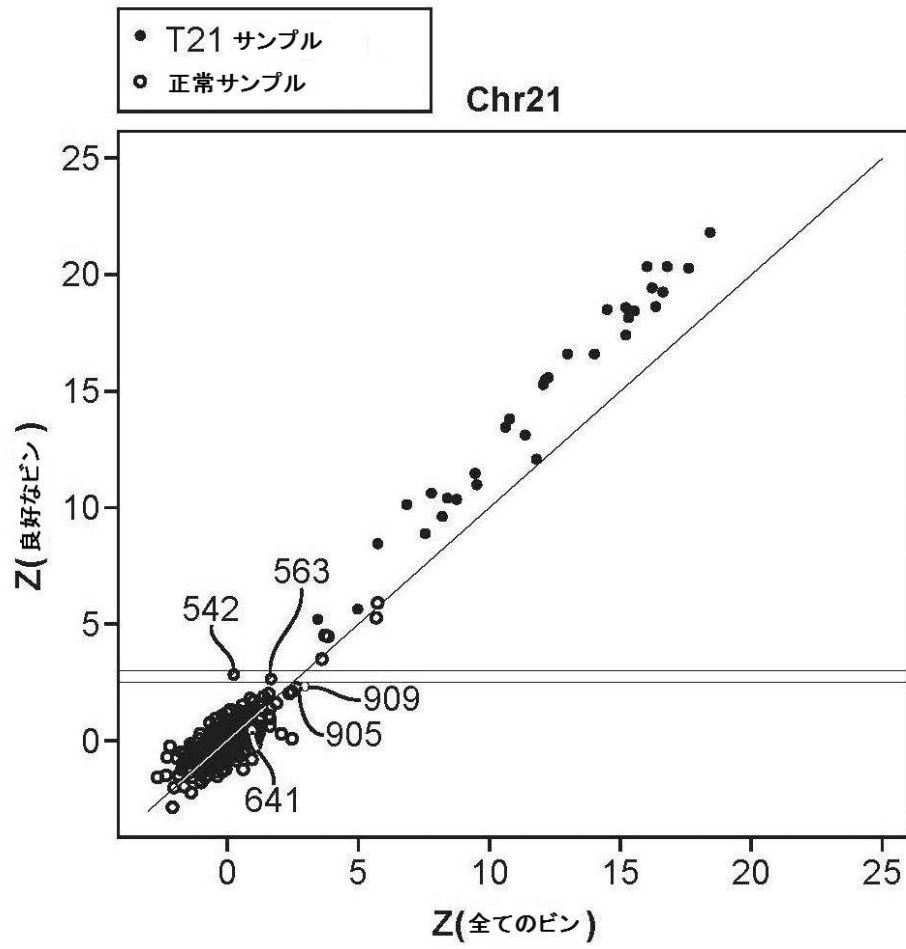


FIG. 78

【図 79】

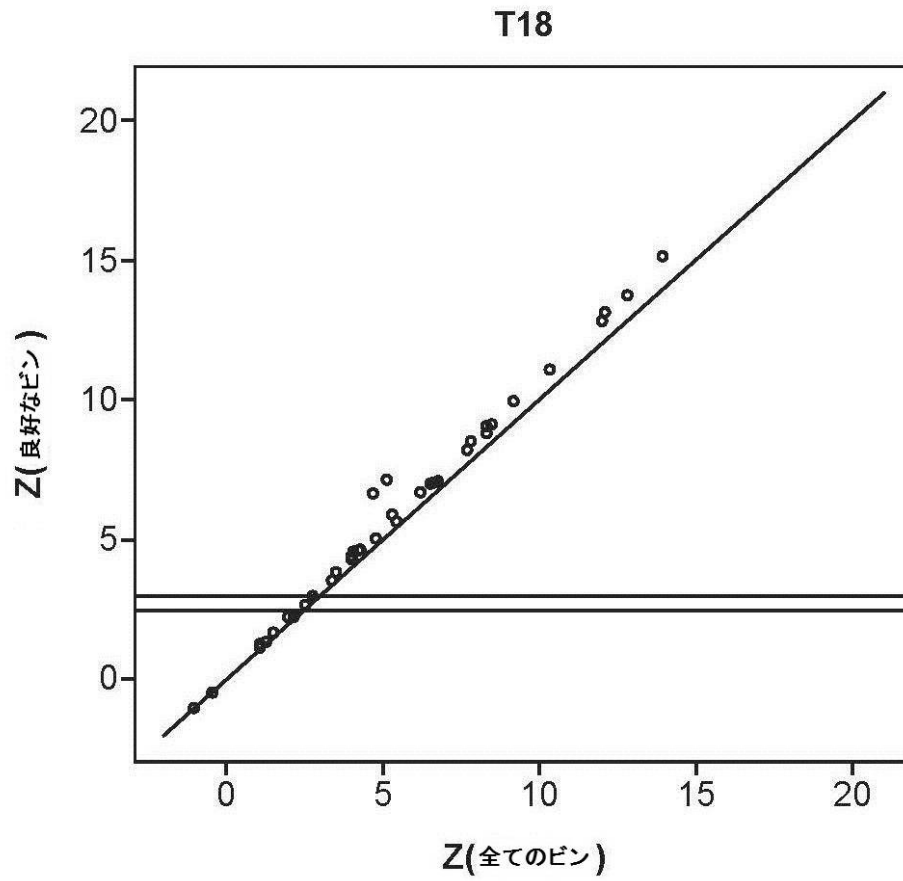


FIG. 79

【図 80】

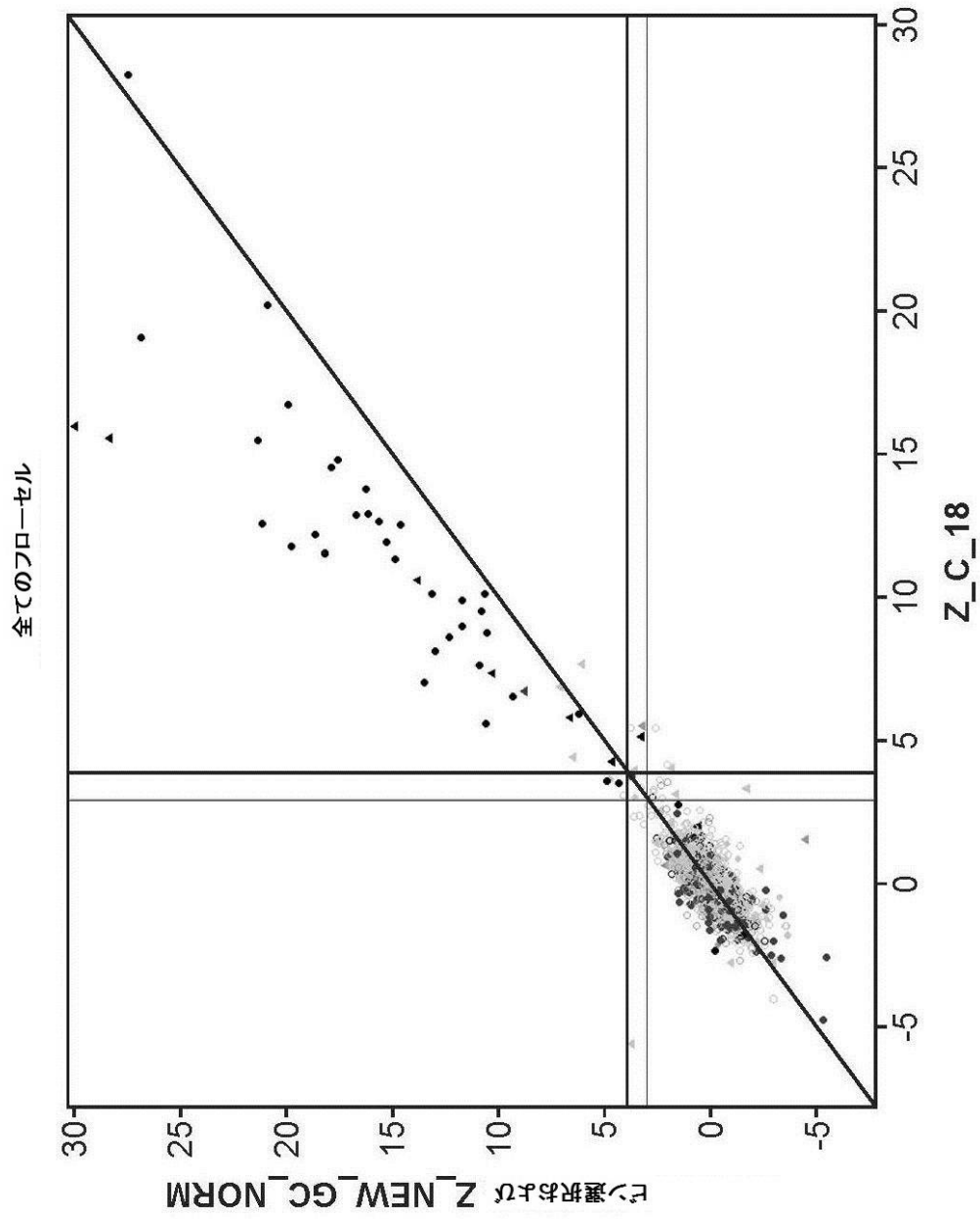


FIG. 80

【図 81】

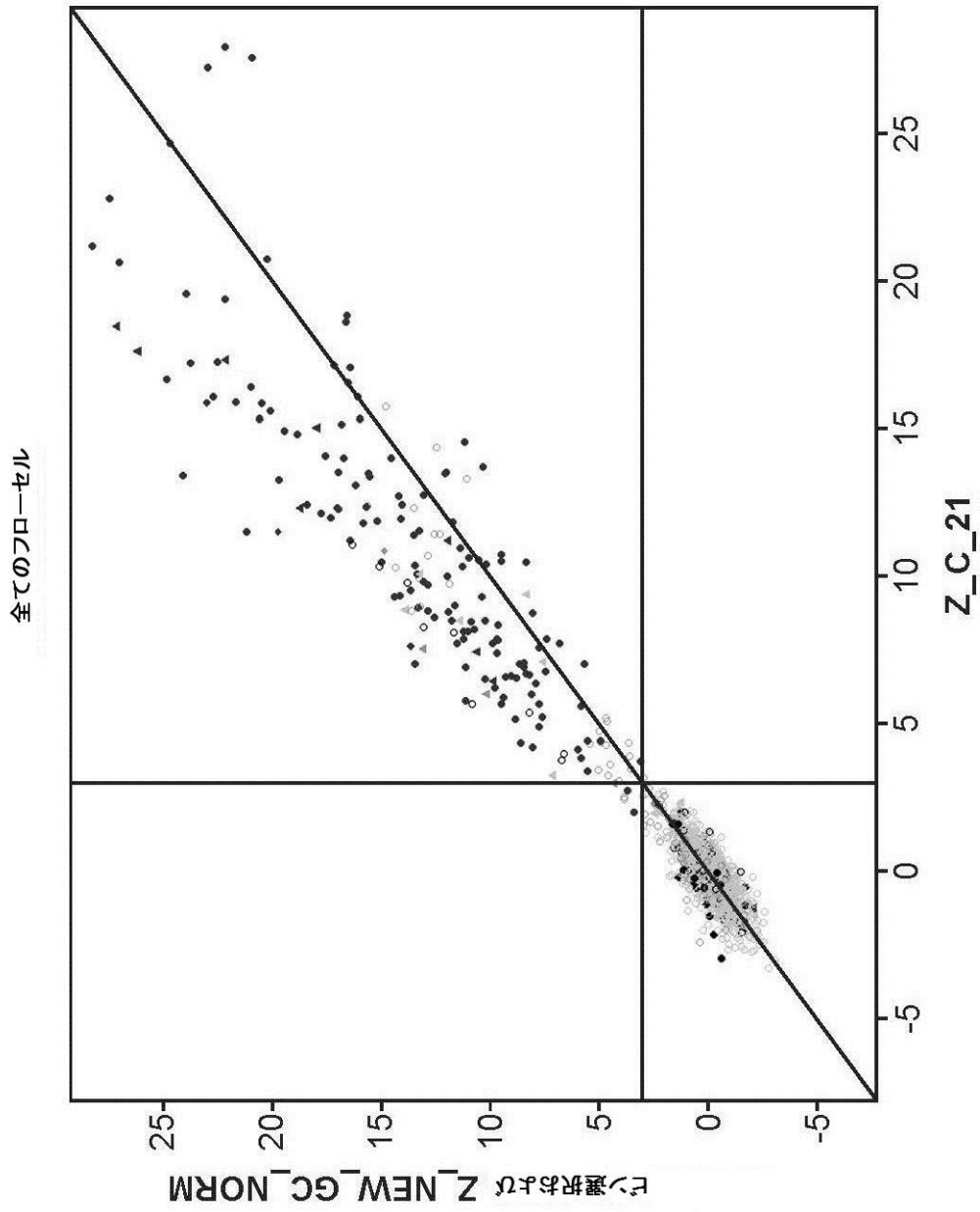


FIG. 81

【図 82】

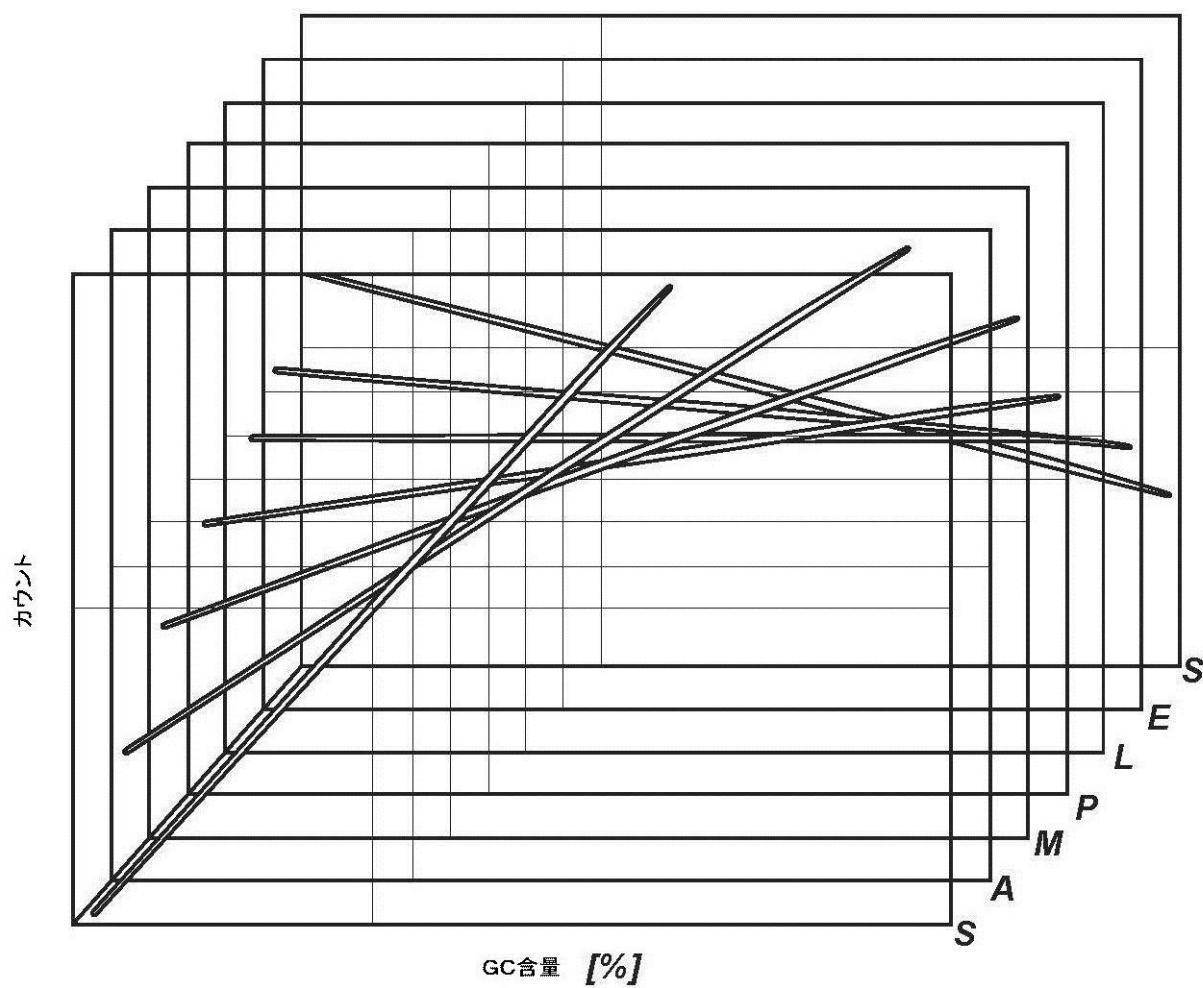


FIG. 82

【図 8 3】

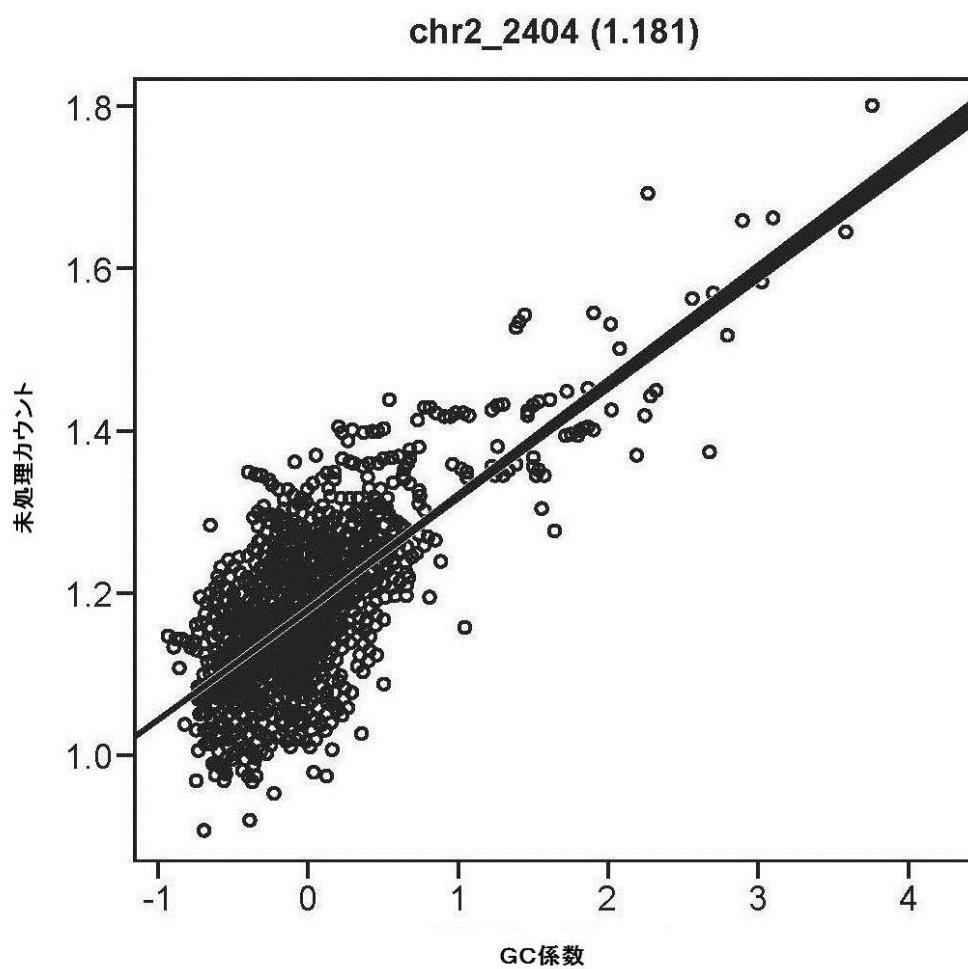


FIG. 83

【図 8 4】

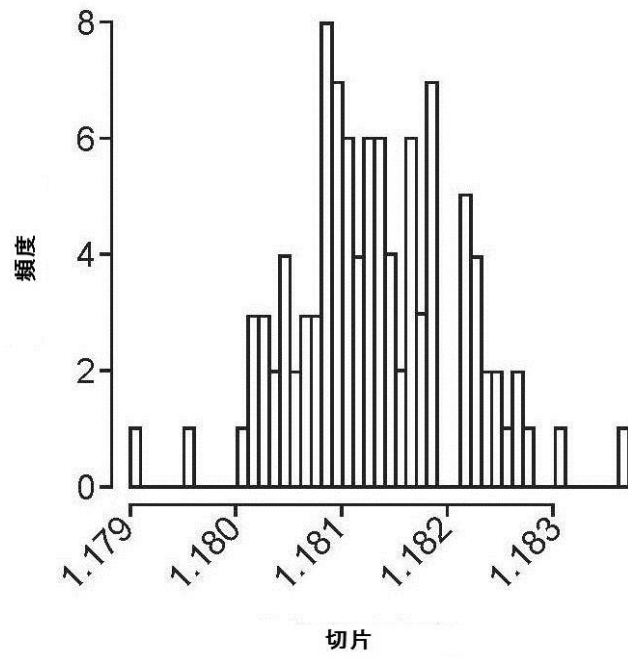


FIG. 84

【図 8 5】

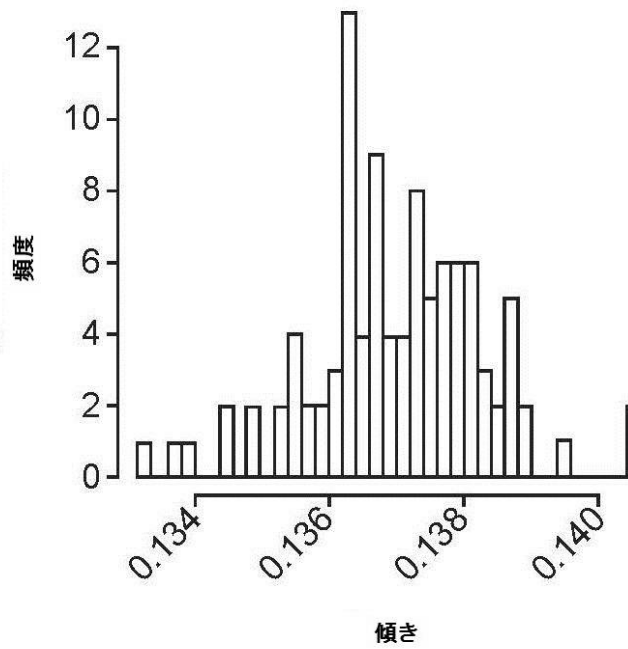


FIG. 85

【図 86】

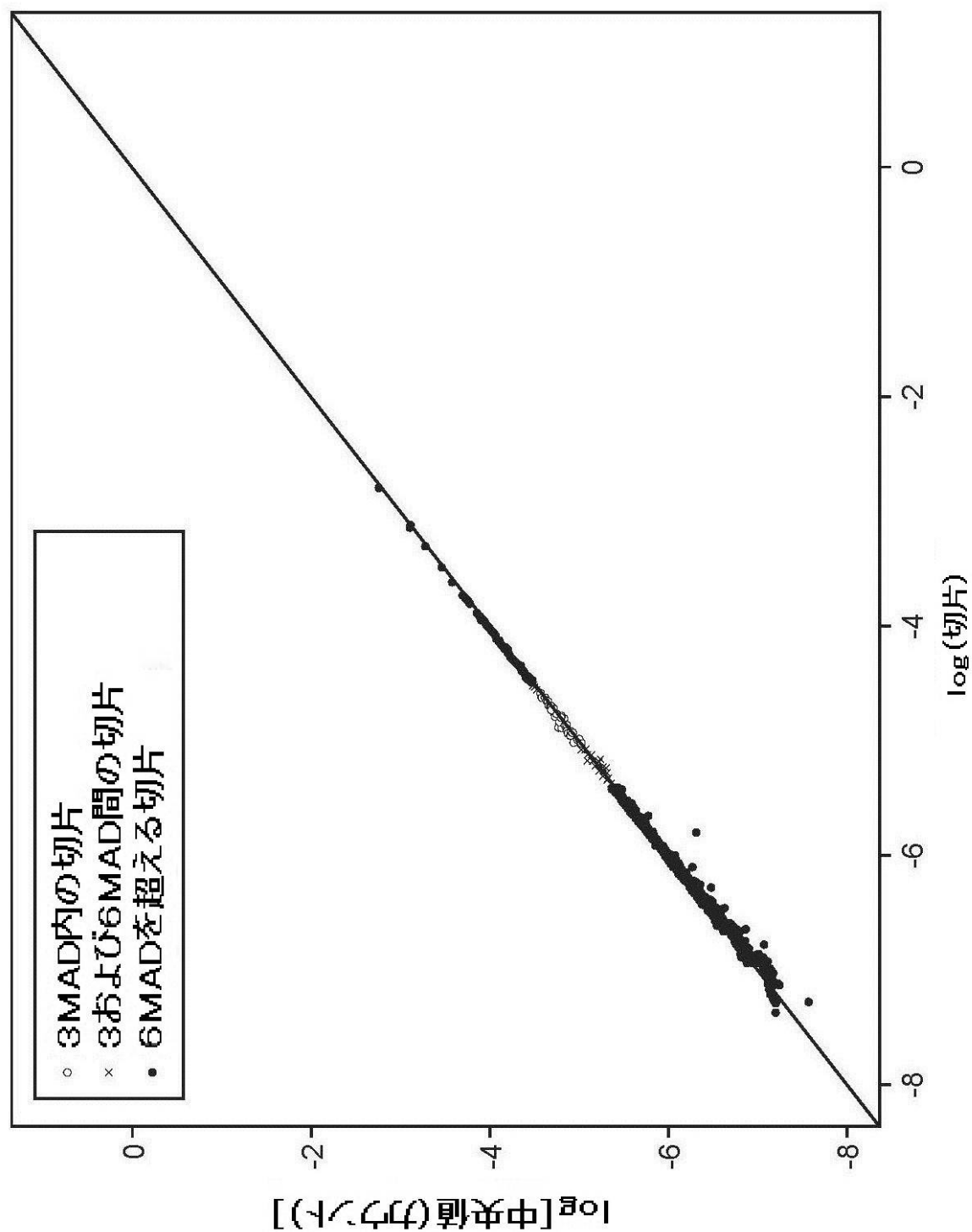


FIG. 86

【図 87】

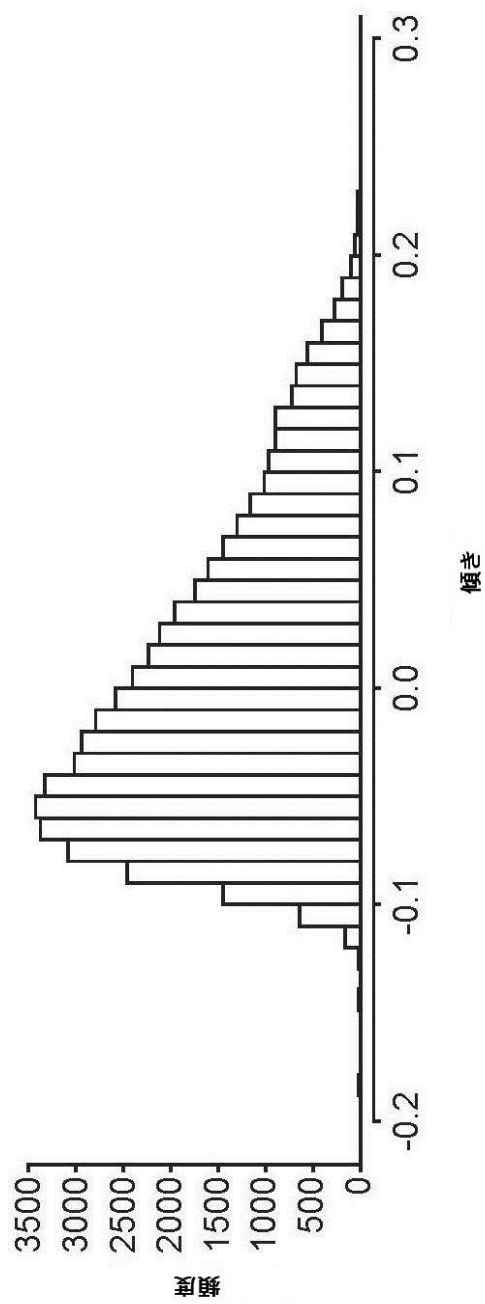


FIG. 87

【図 88】

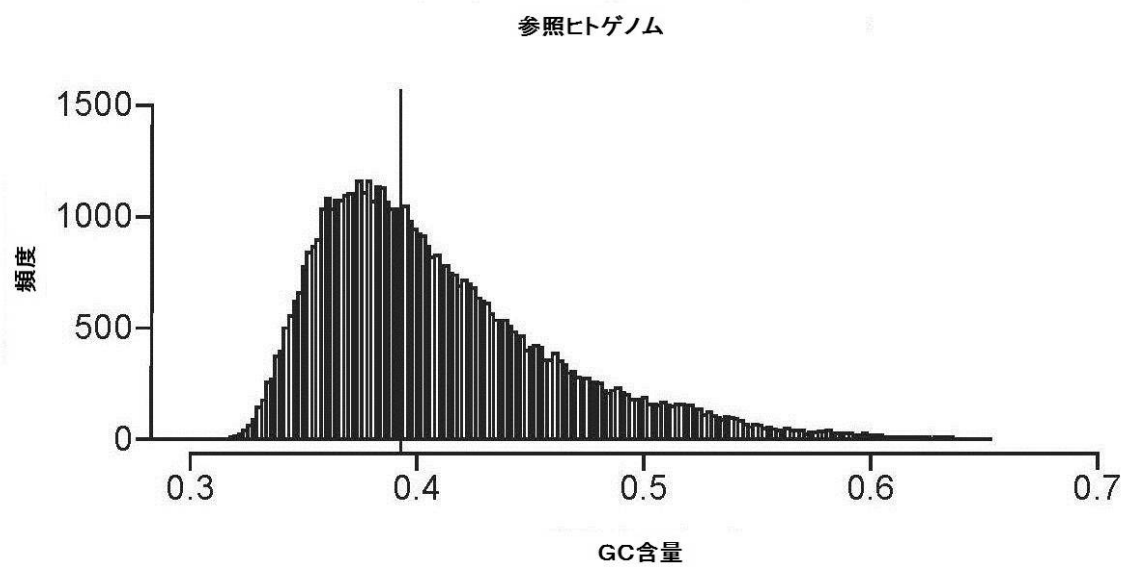


FIG. 88

【図 89】

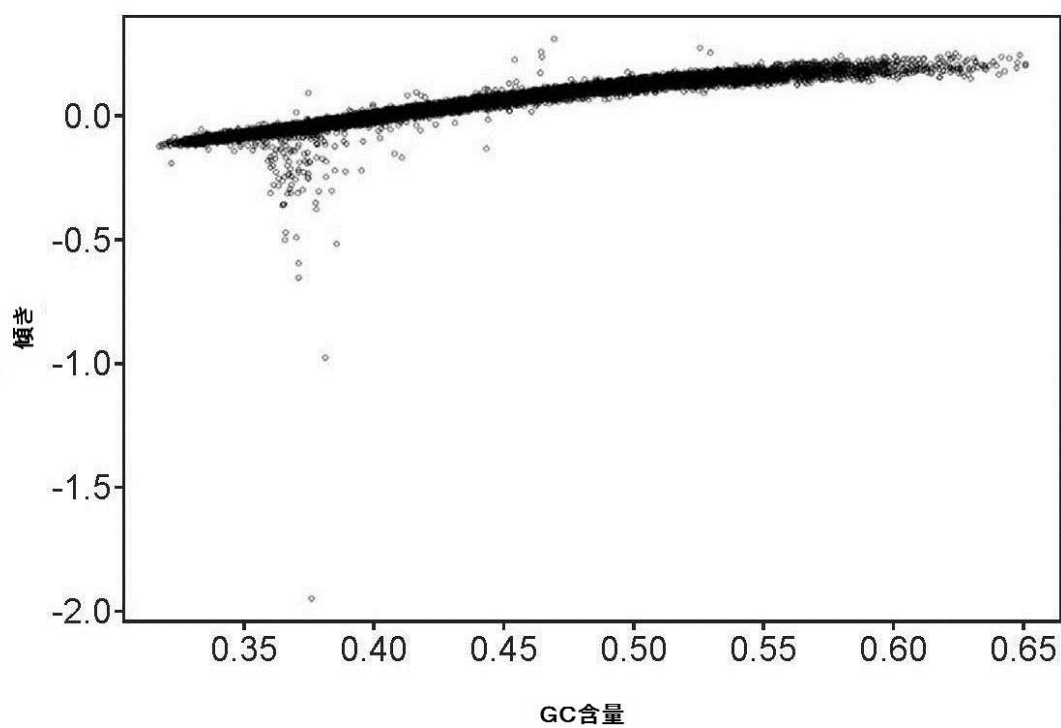


FIG. 89

【図 90】

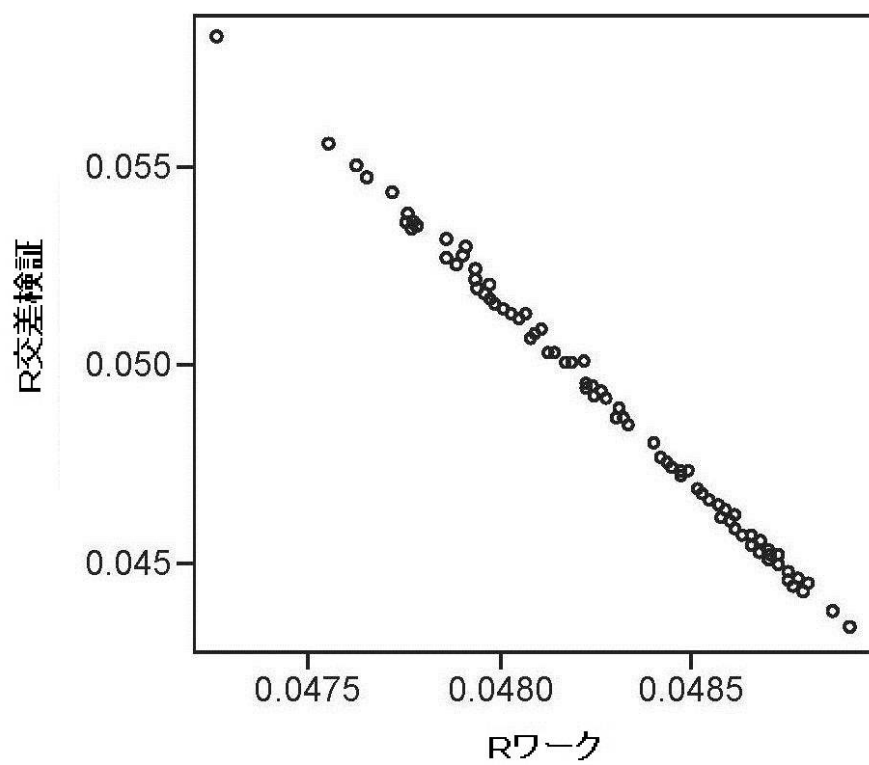


FIG. 90

【 図 9 1 】

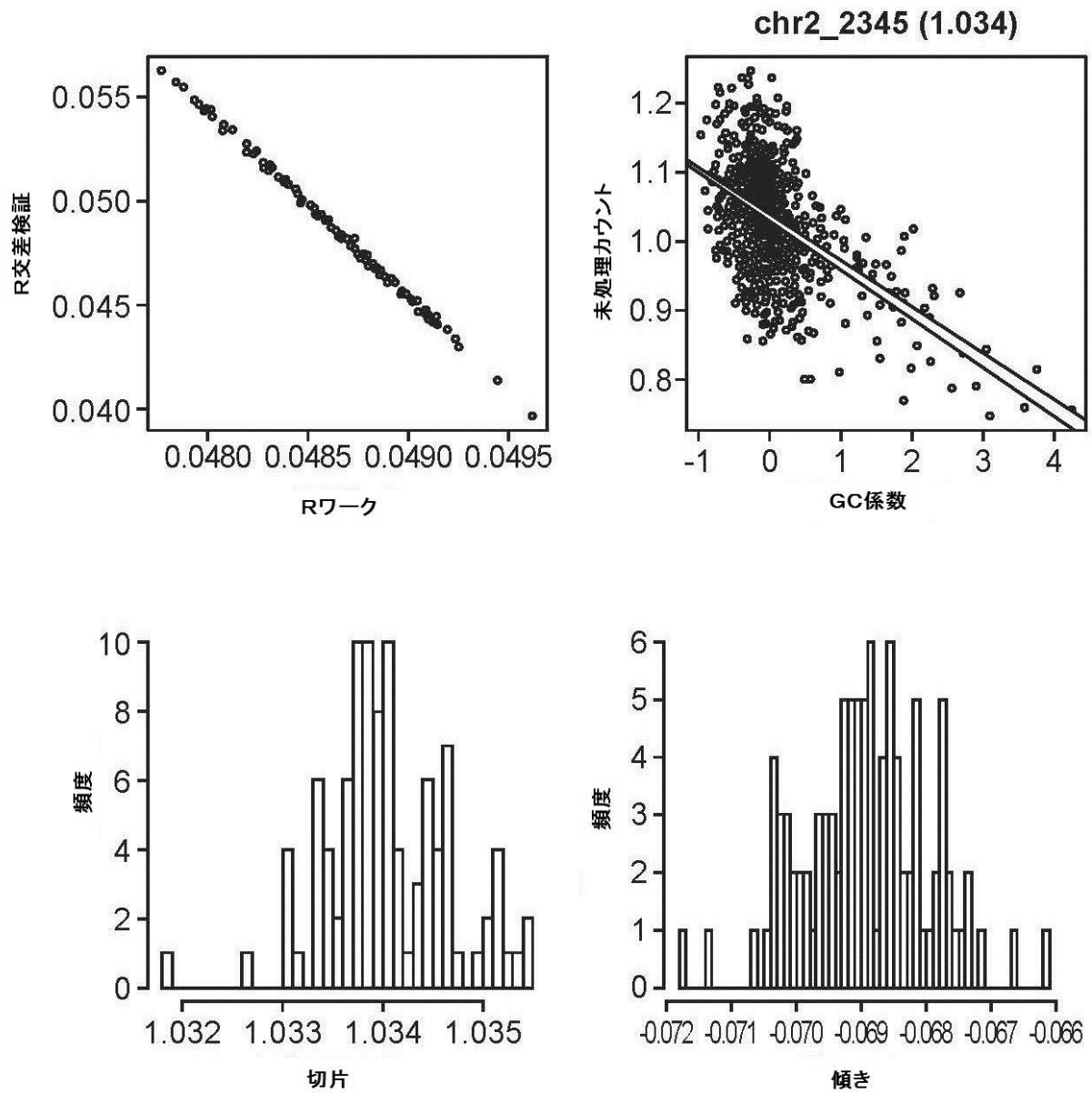


FIG. 91

【 図 9 2 】

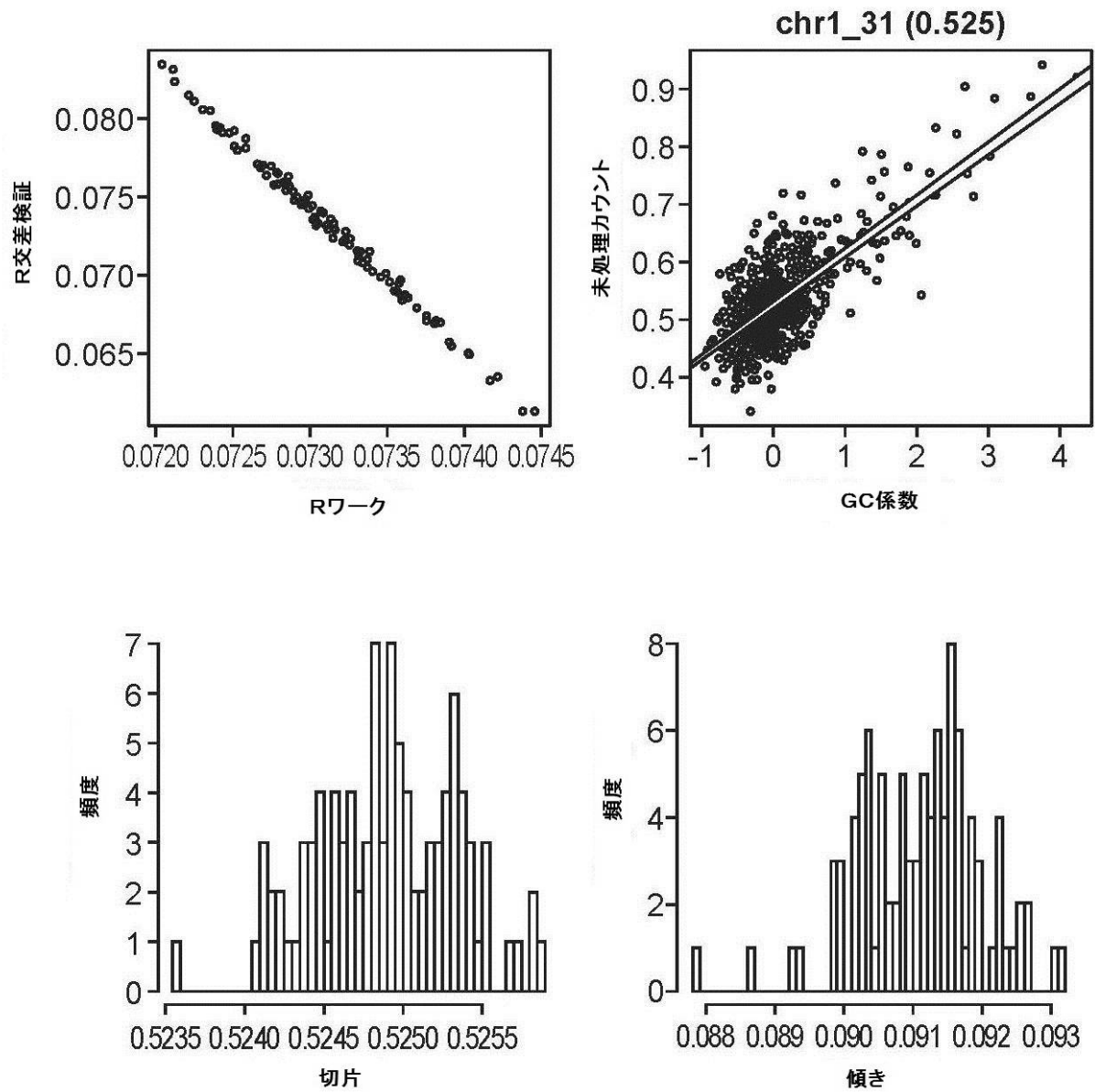


FIG. 92

【 図 9 3 】

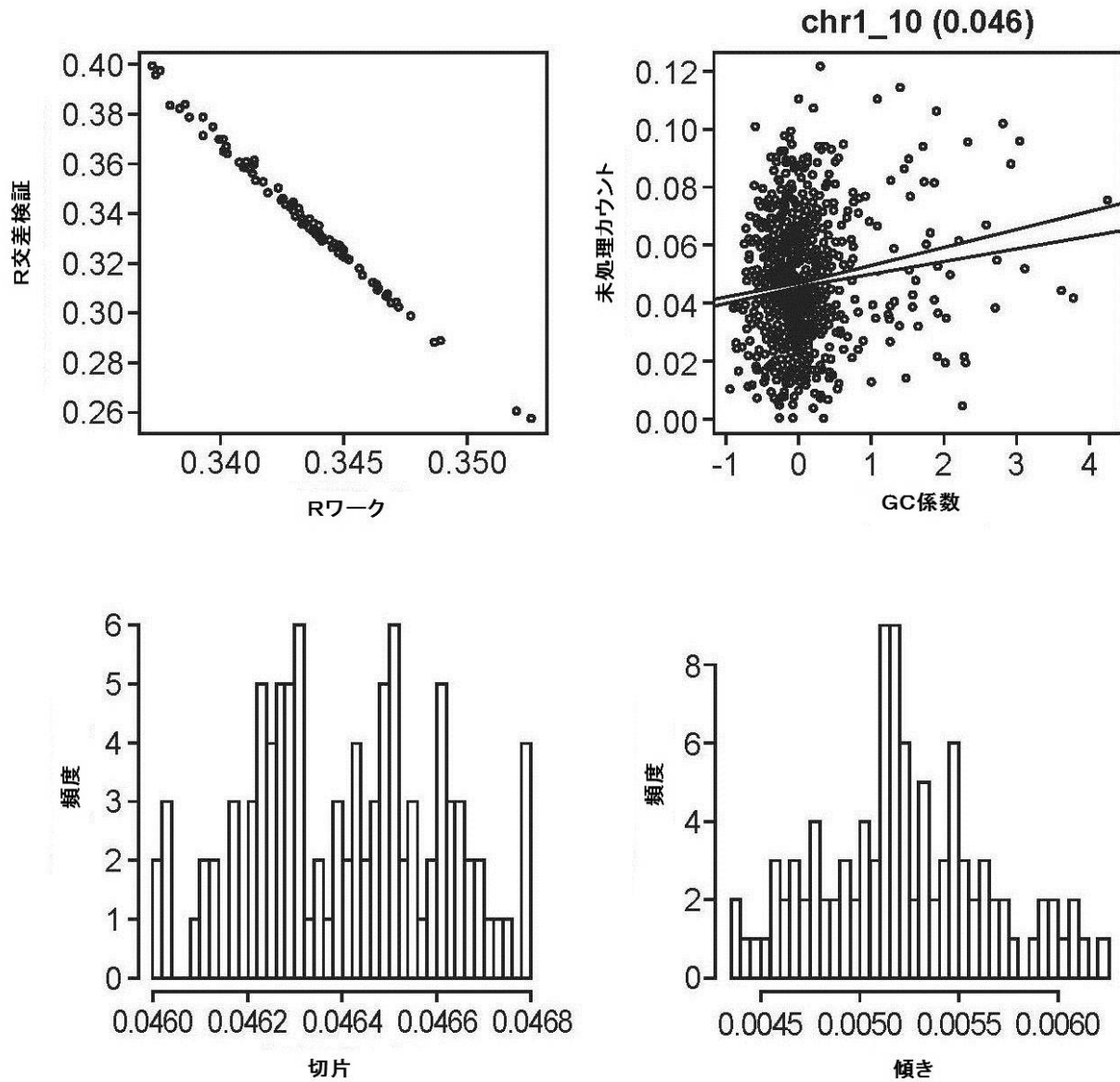


FIG. 93

【 図 9 4 】

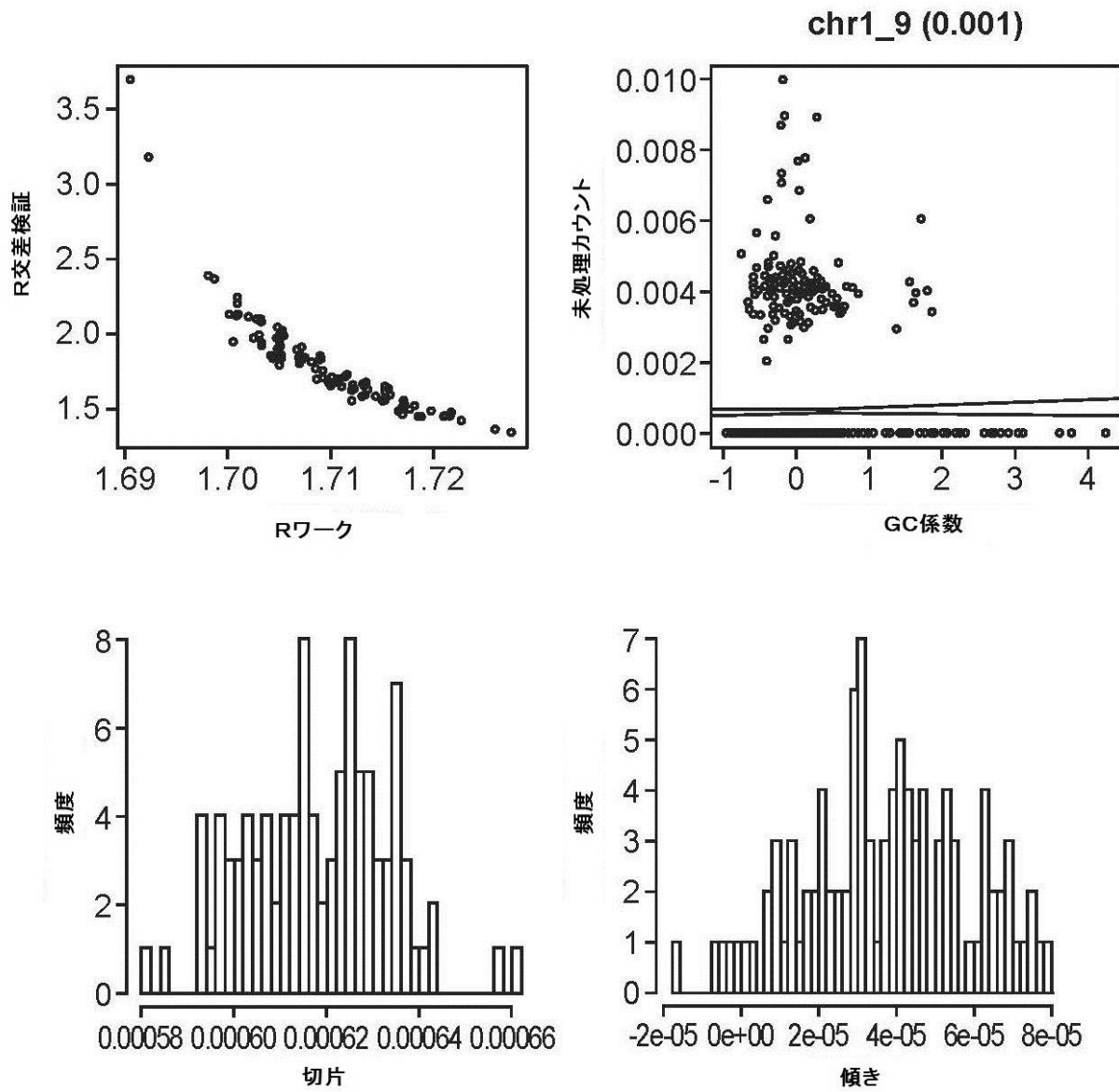


FIG. 94

【 図 9 5 】

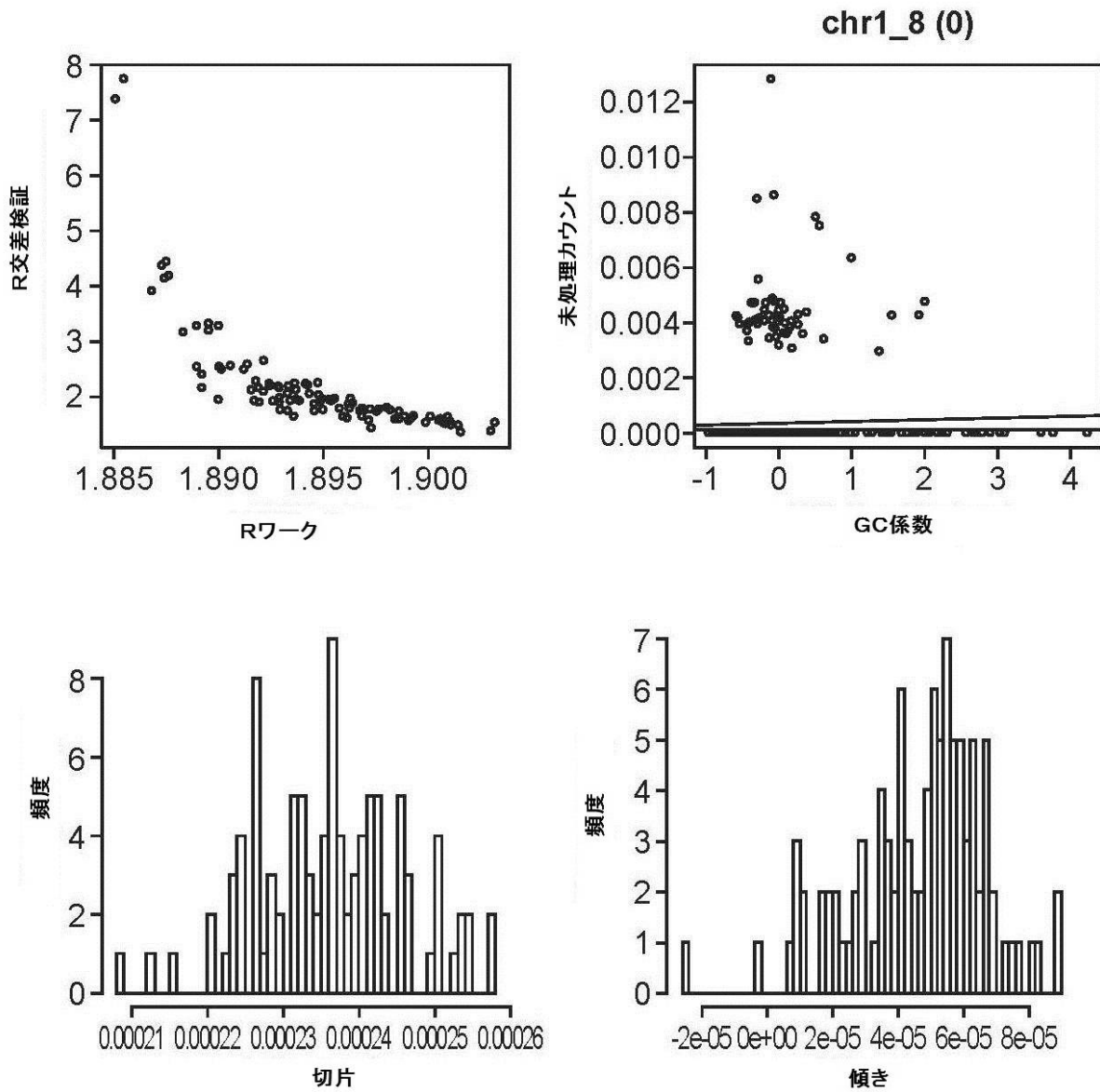


FIG. 95

【図 96】

ピンパラメータの交差検証誤差

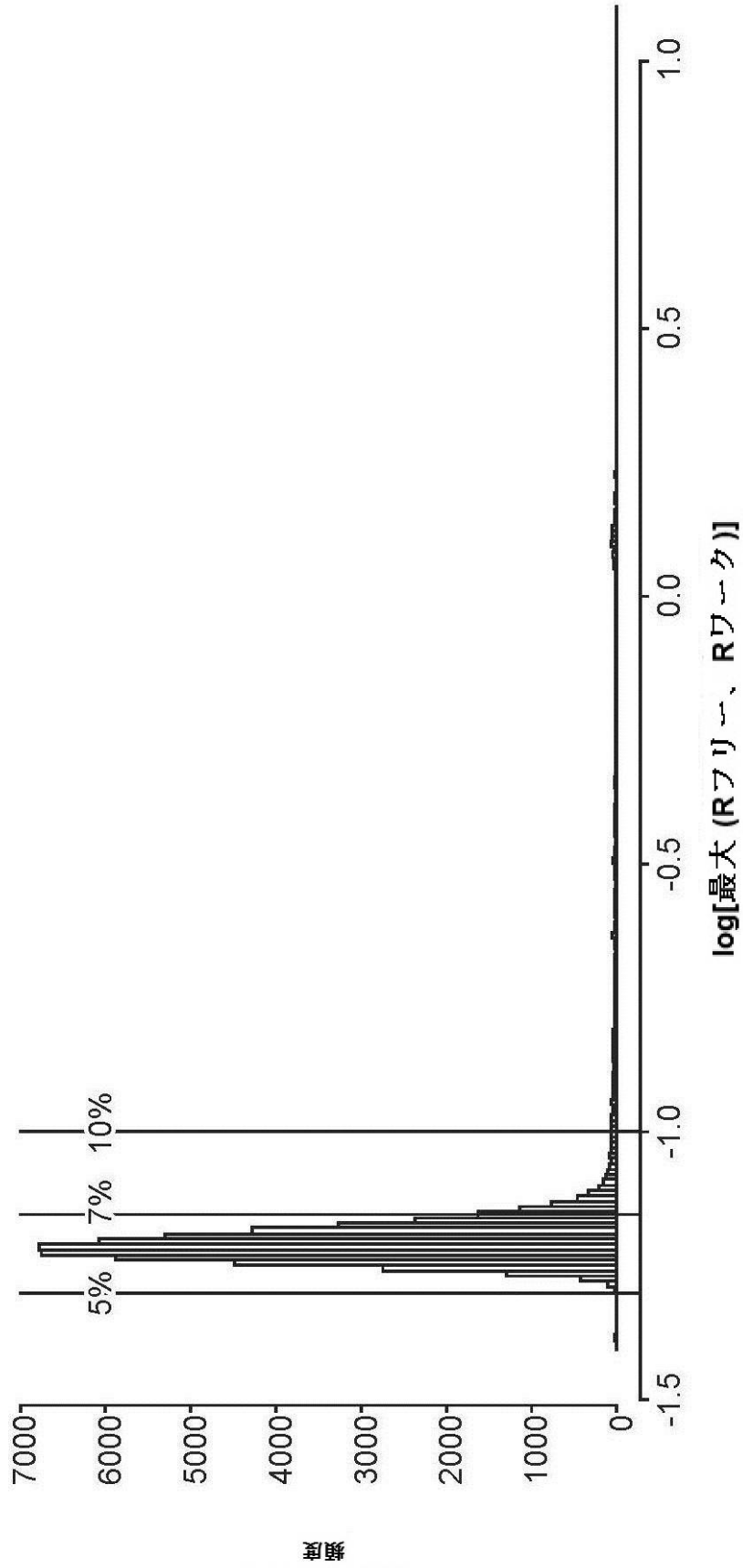


FIG. 96

【図 97】

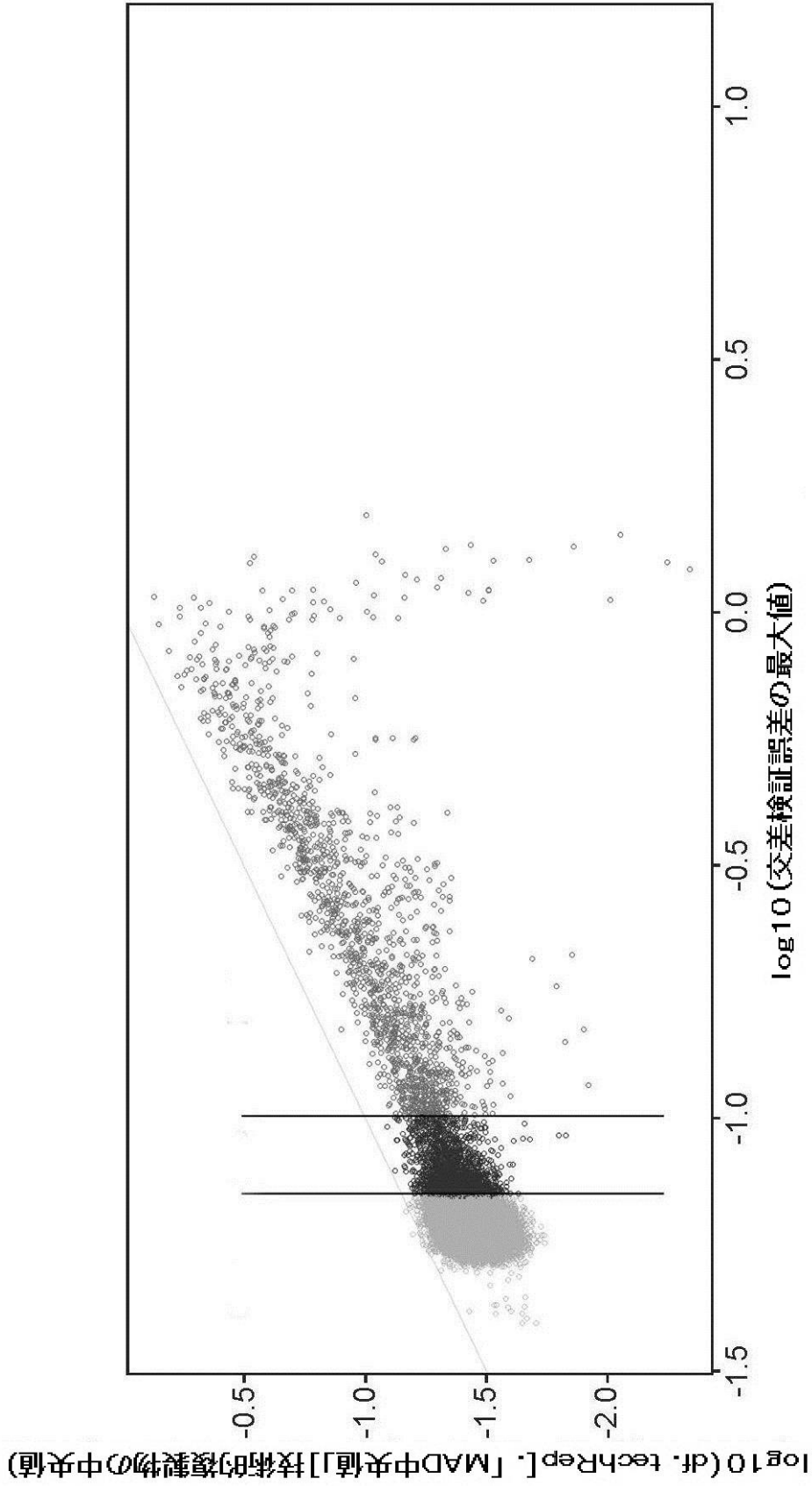


FIG. 97

【図 98】

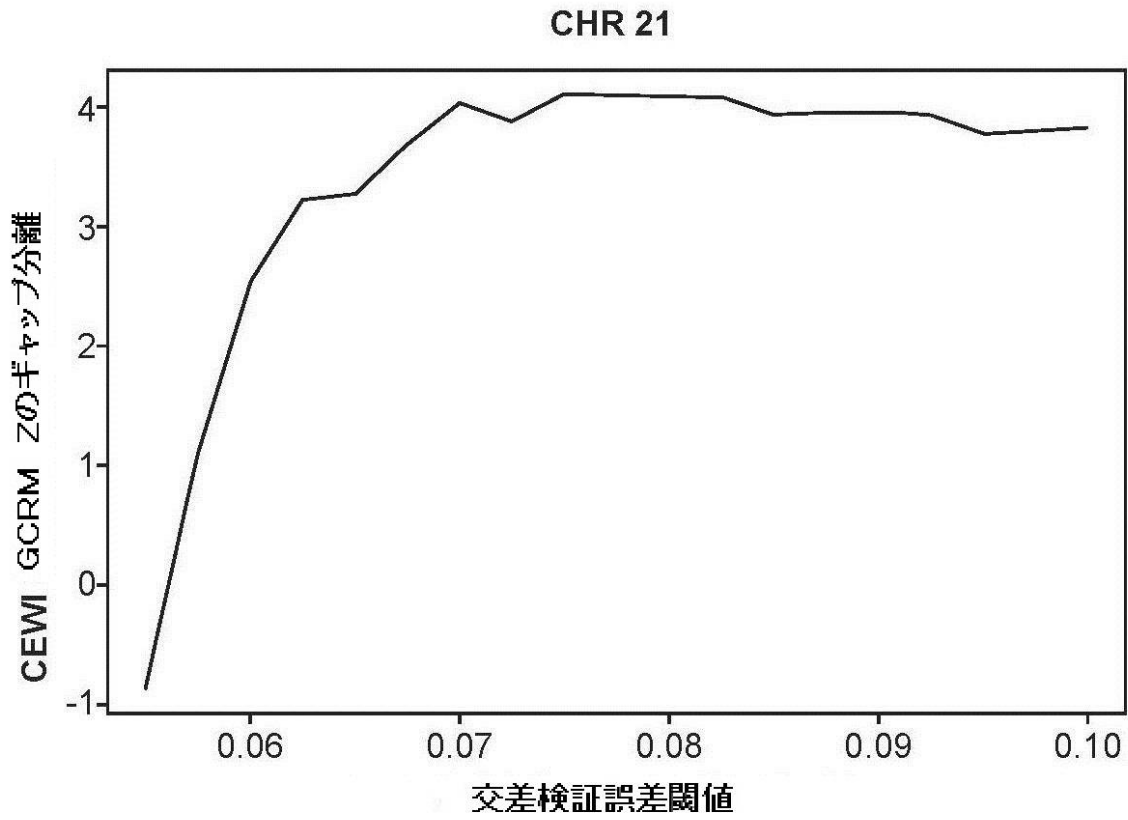


FIG. 98

【 図 99 】

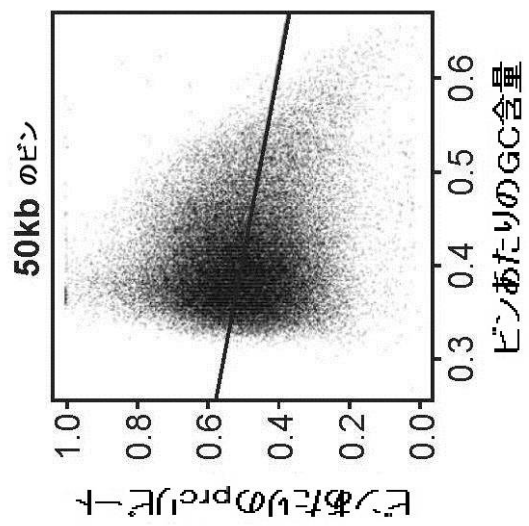
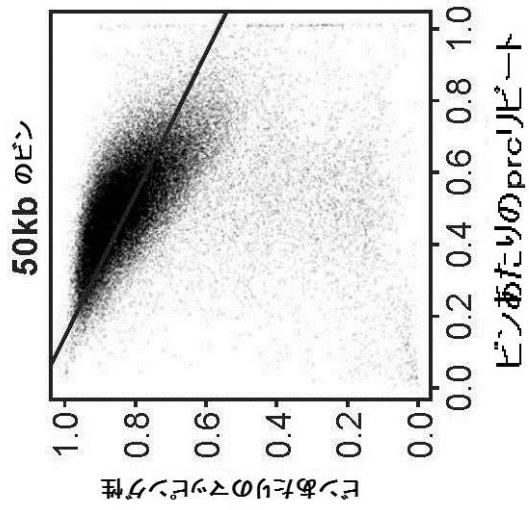


FIG. 99A

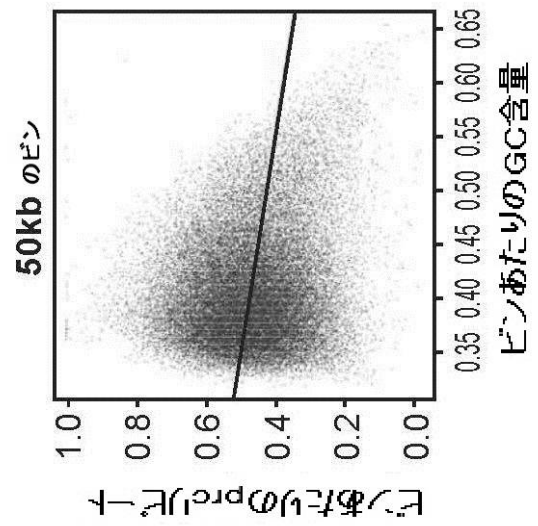
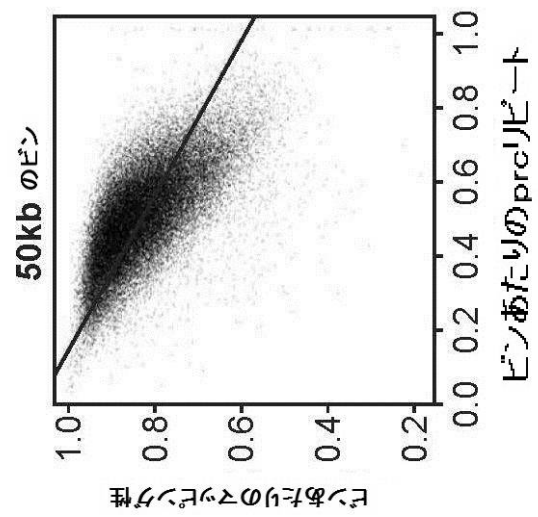
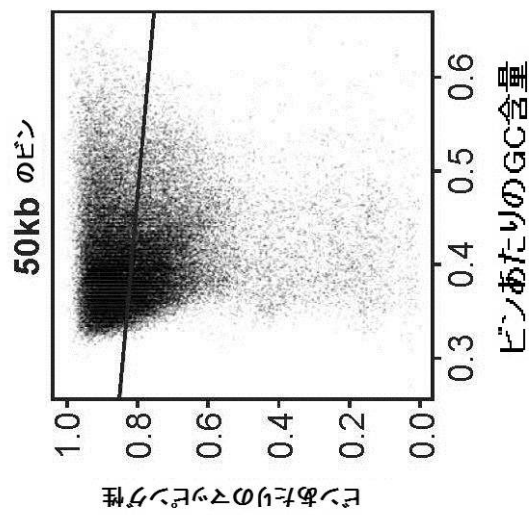
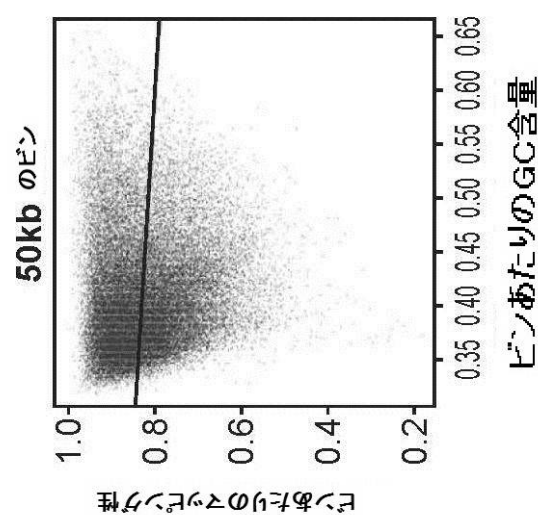


FIG. 99B



【図 100】

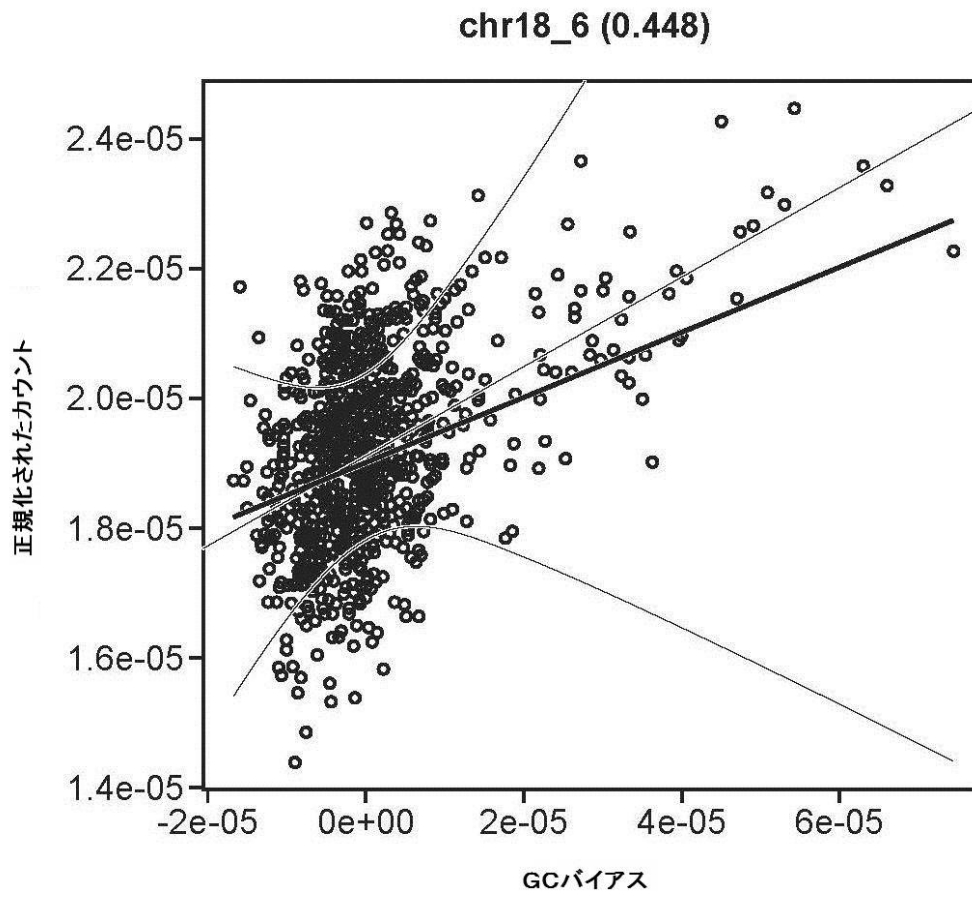


FIG. 100

【図 101】

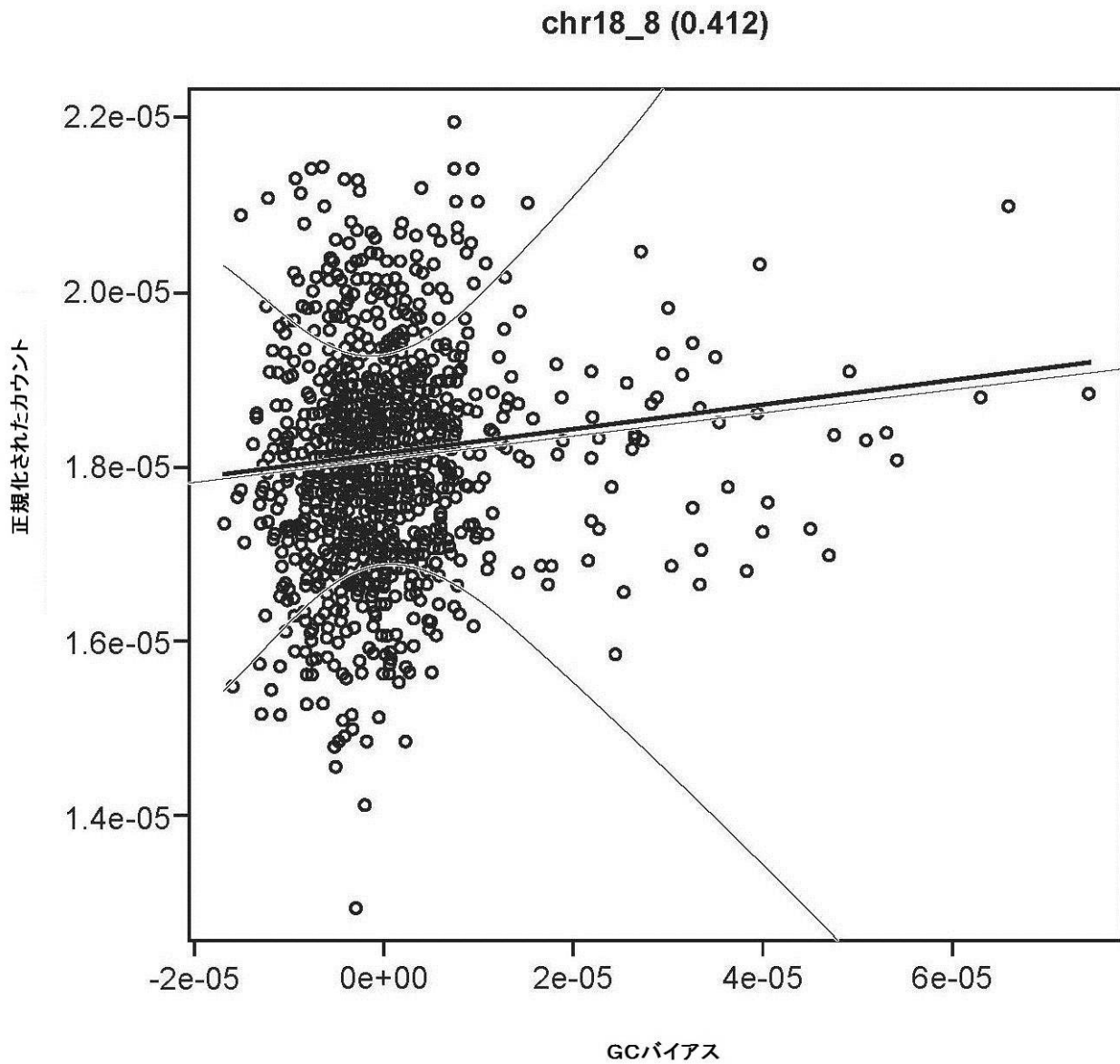


FIG. 101

【図 102】

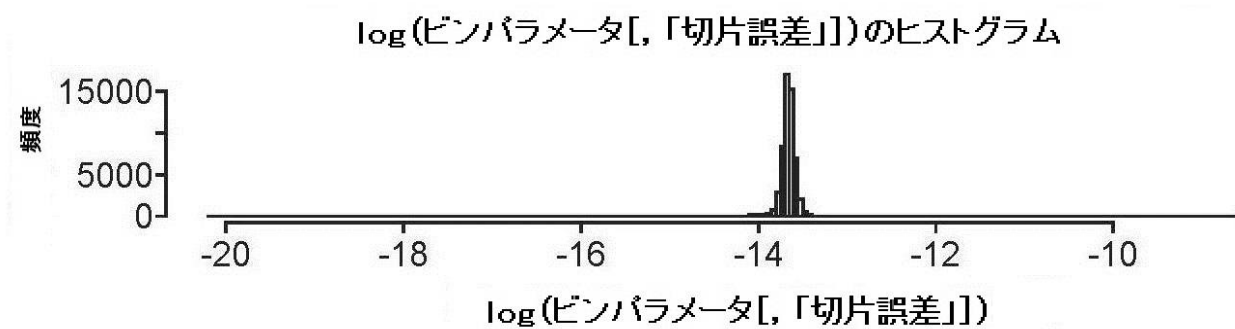


FIG. 102

【図 103】

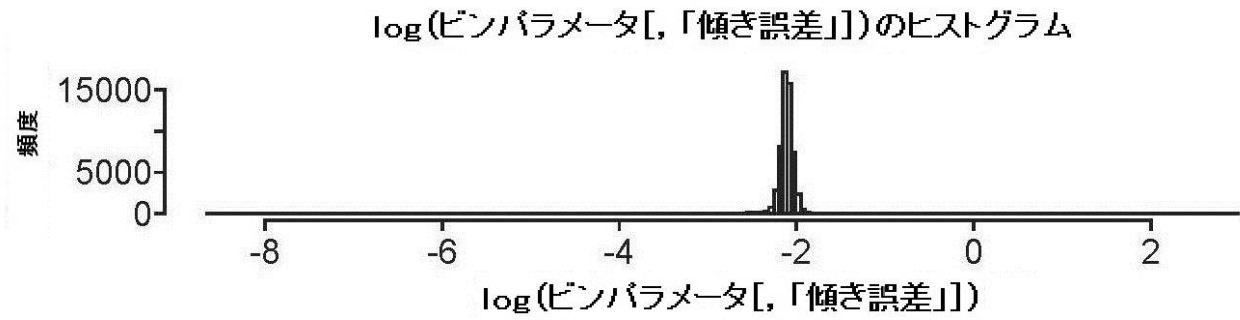


FIG. 103

【図 104】

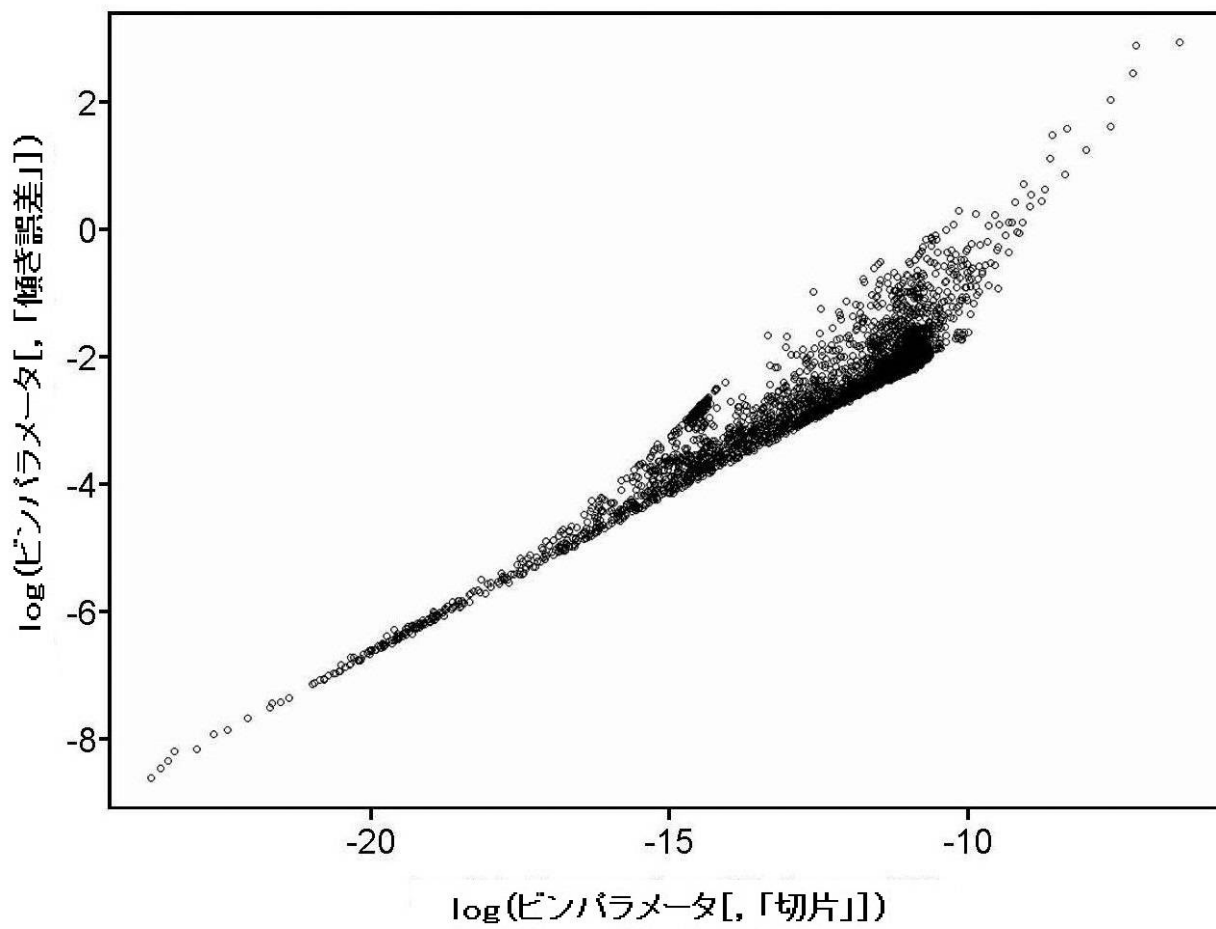


FIG. 104

【図 105】

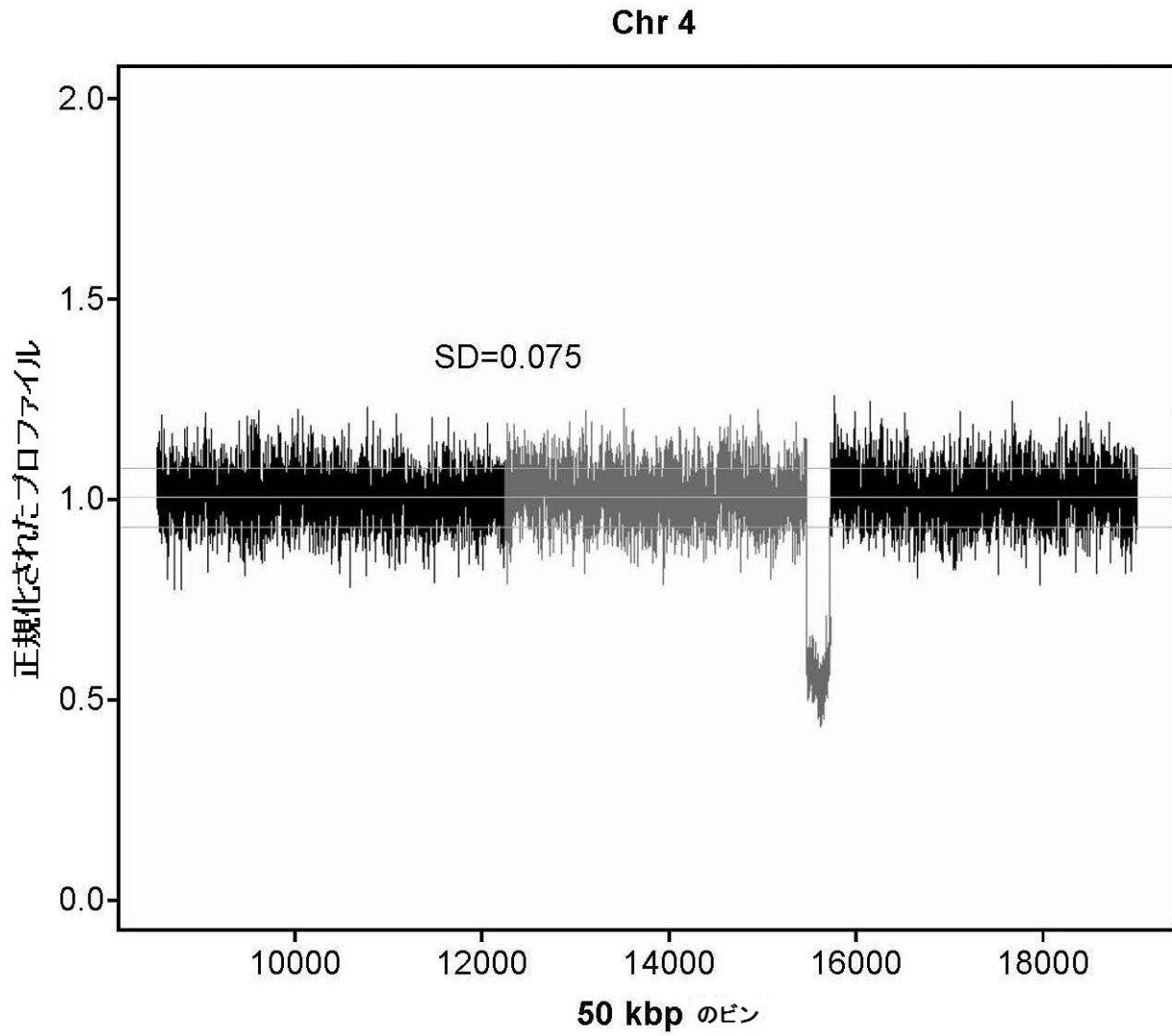


FIG. 105

【図 106】

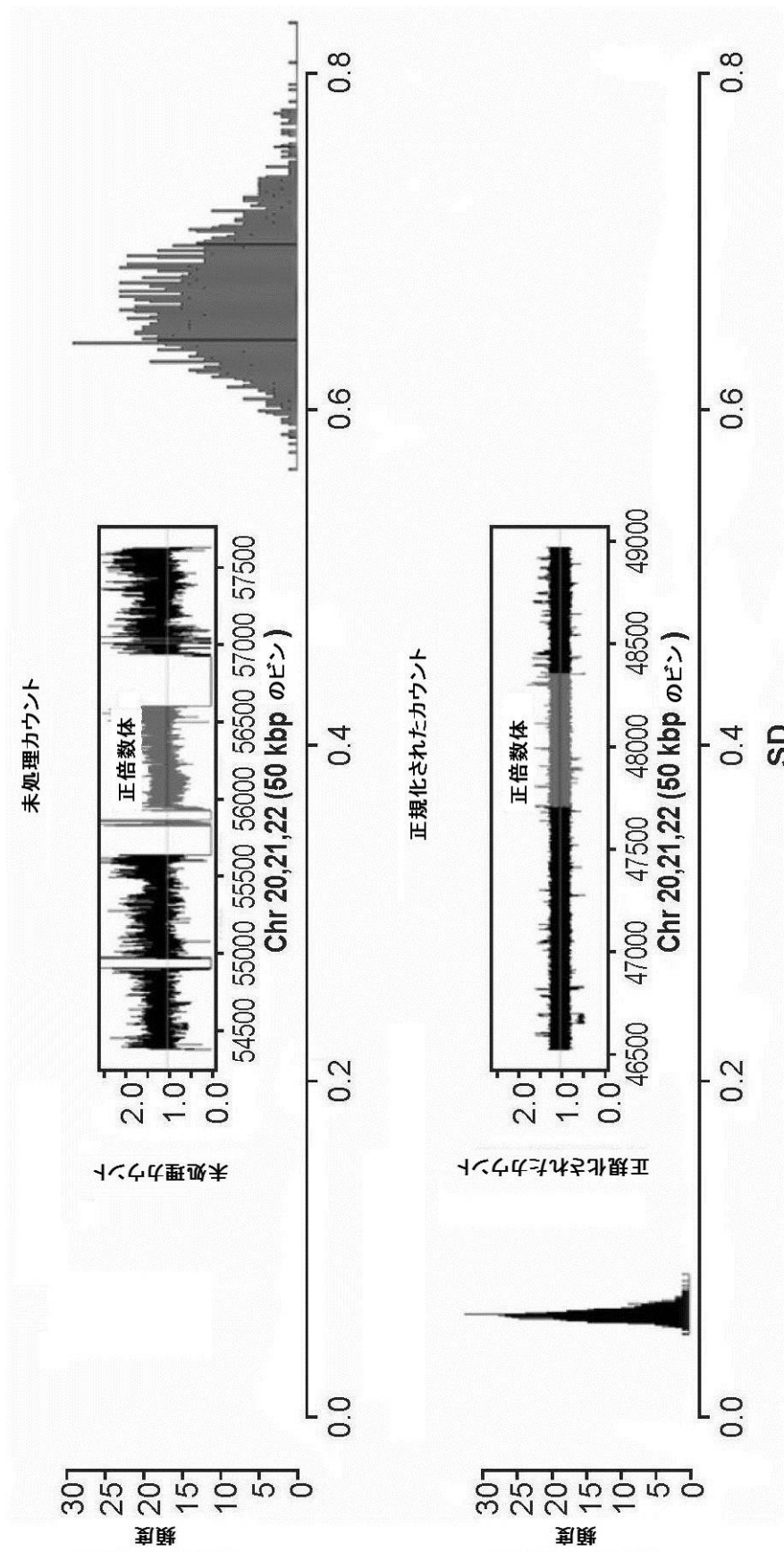


FIG. 106

【図 107】

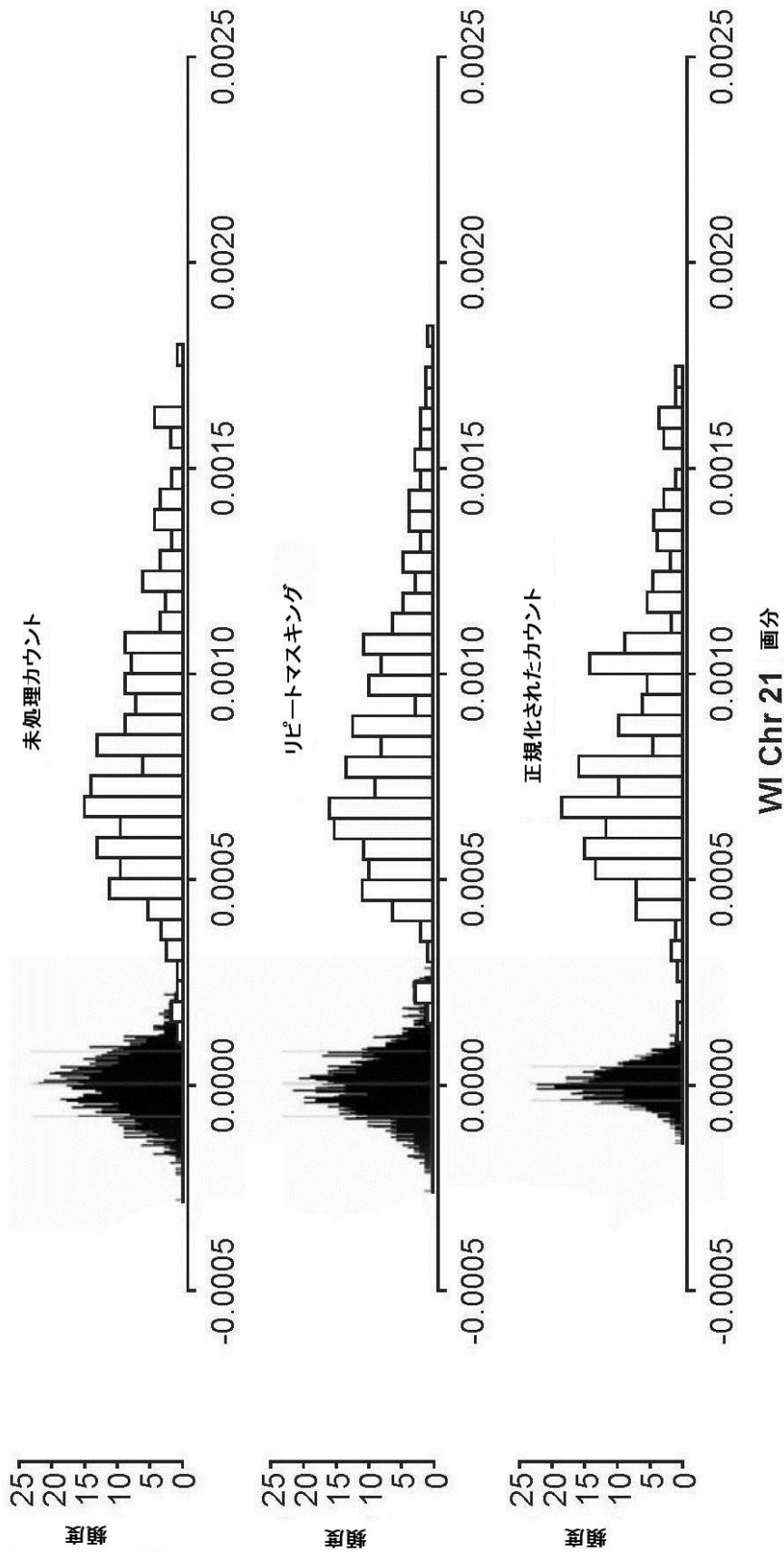


FIG. 107

【図 108】

交差検証誤差 : 7%

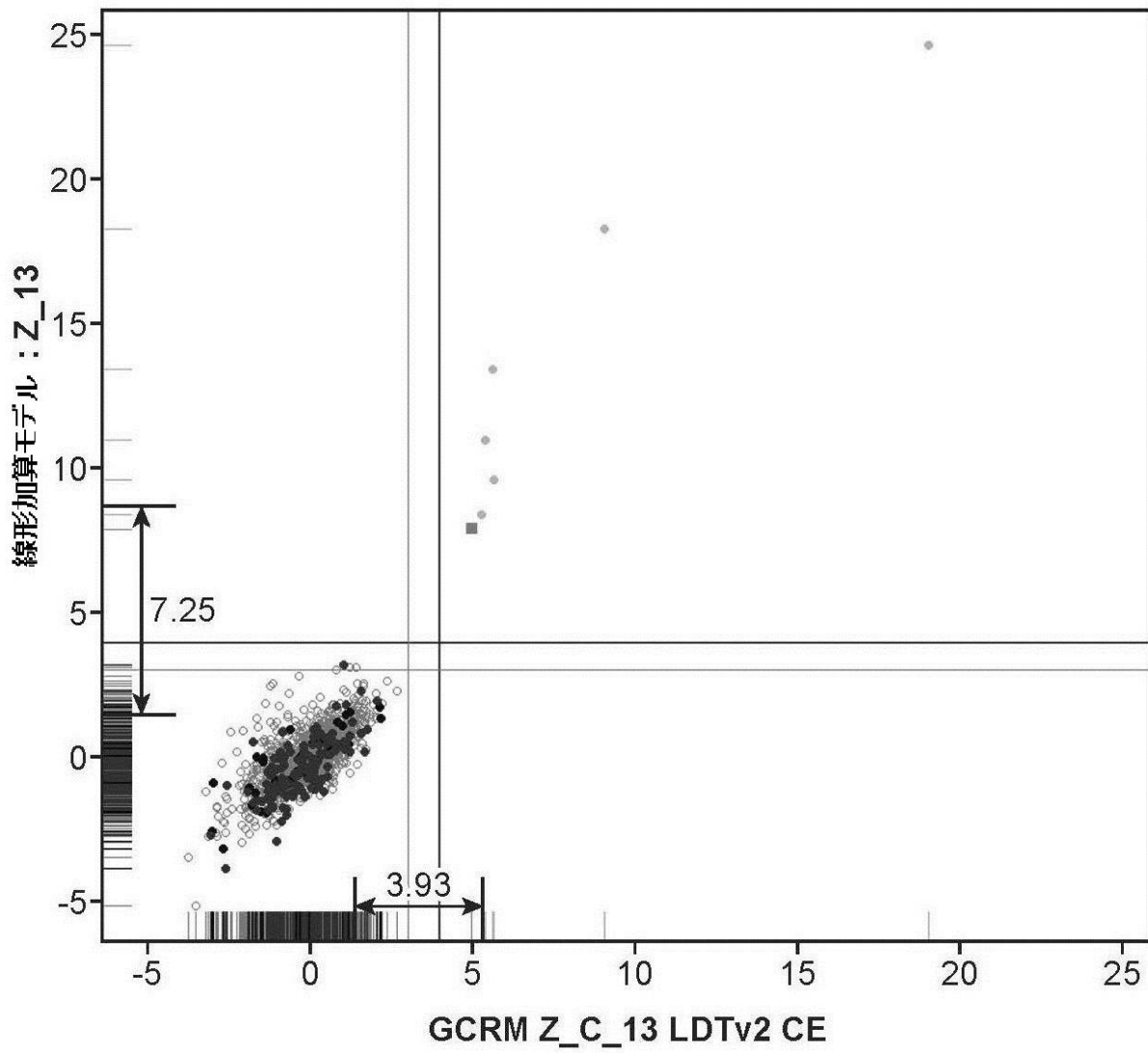


FIG. 108

【図 109】

交差検証誤差 : 7%

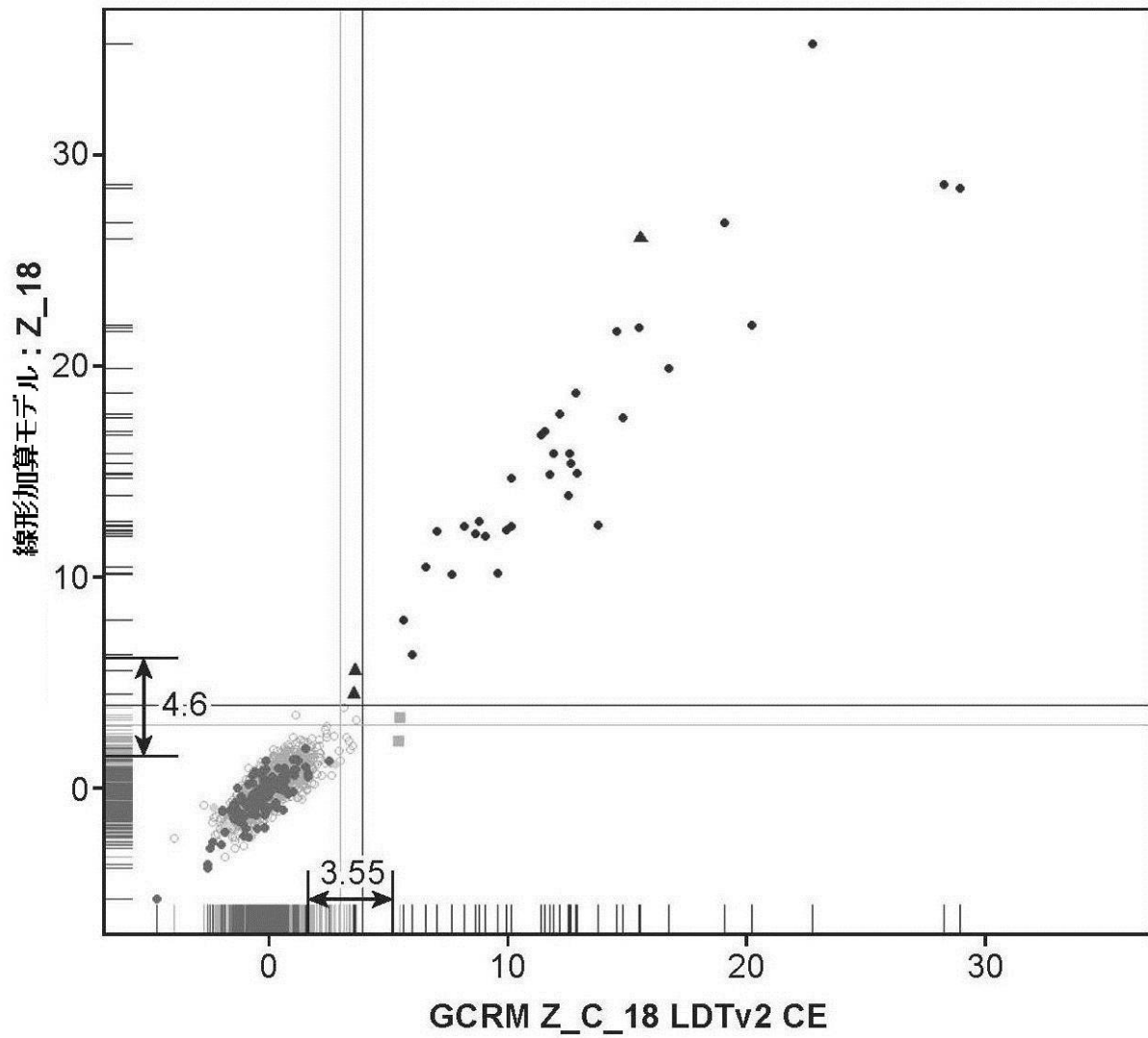


FIG. 109

【図 110】

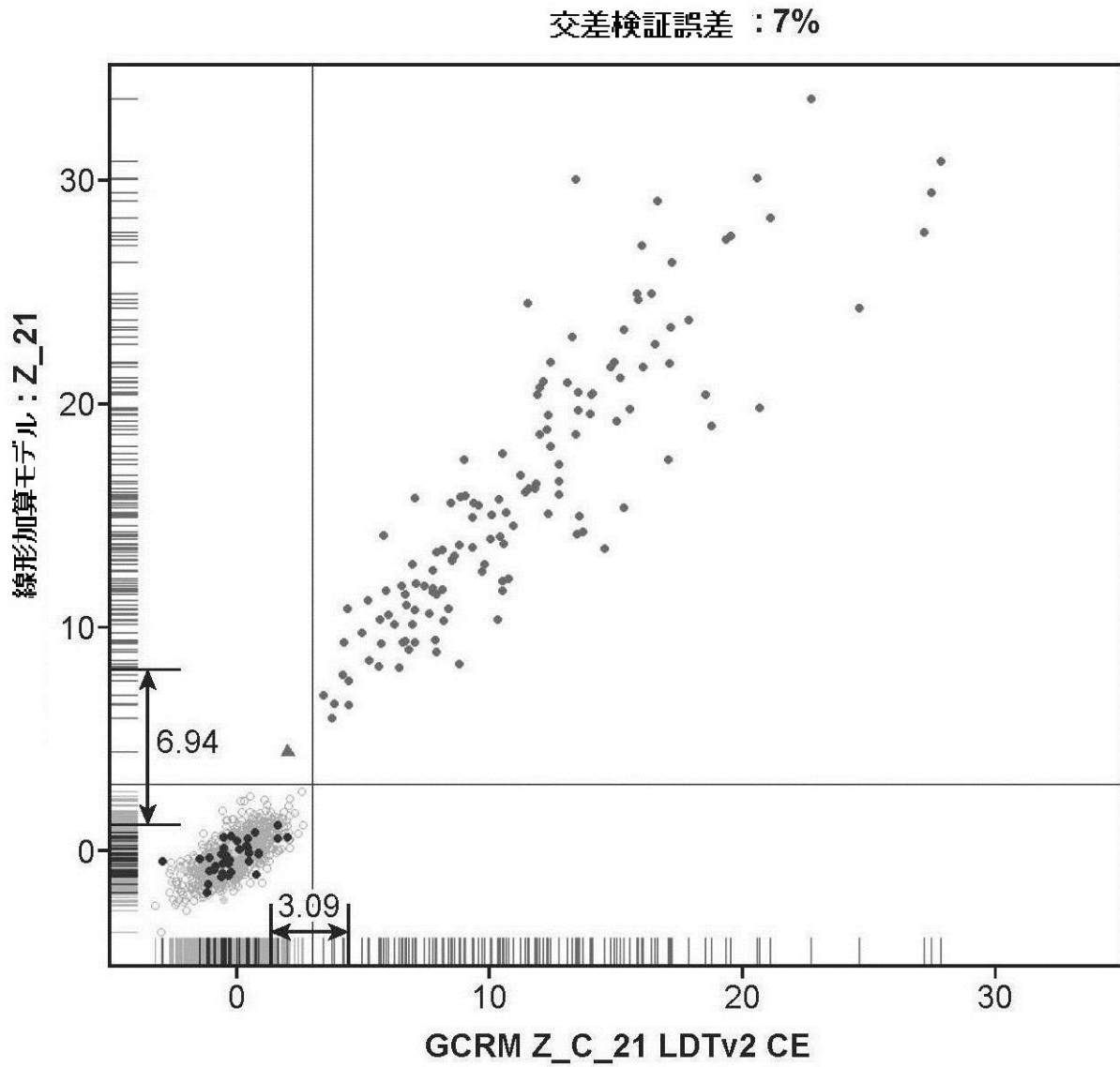


FIG. 110

【図 1 1 1】

3より大きい陰性対照、Zスコアが境界線である、低い胎児百分率

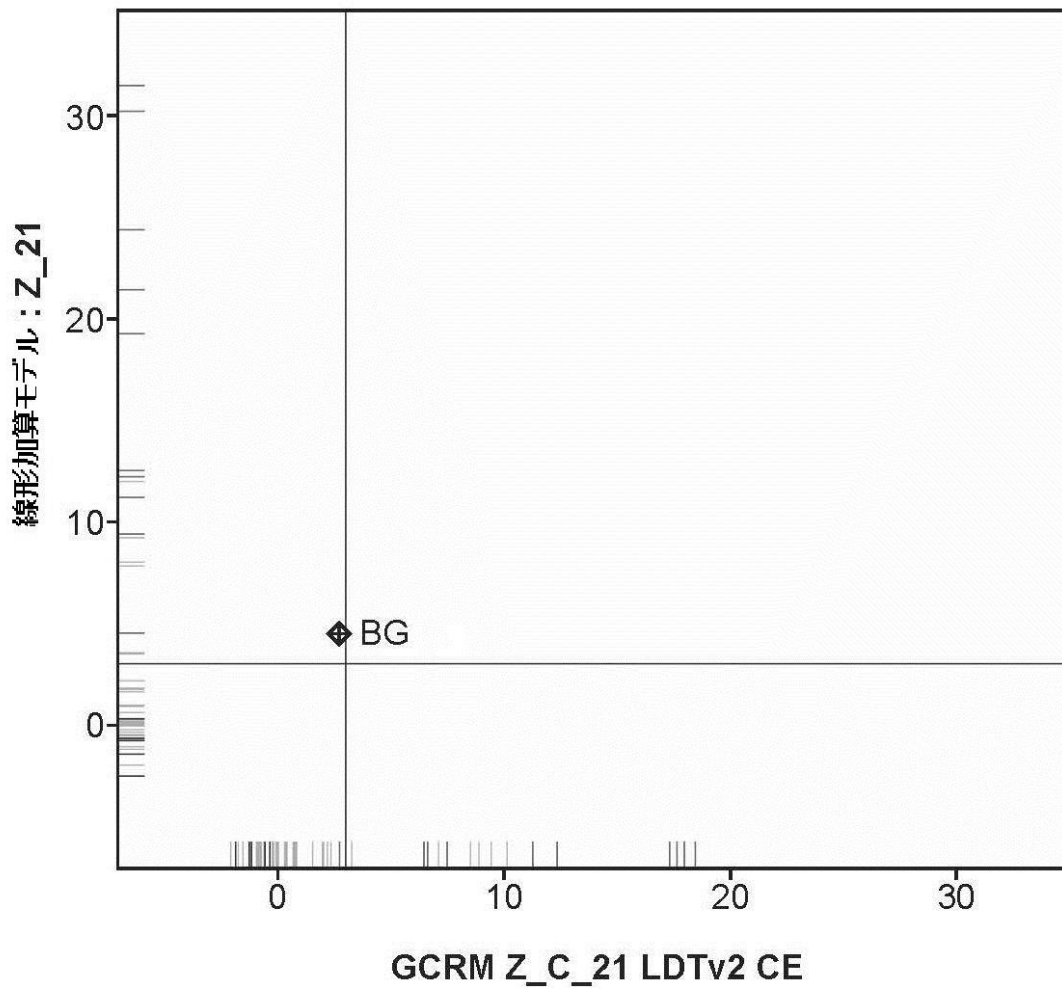


FIG. 111

【図 1 1 2】

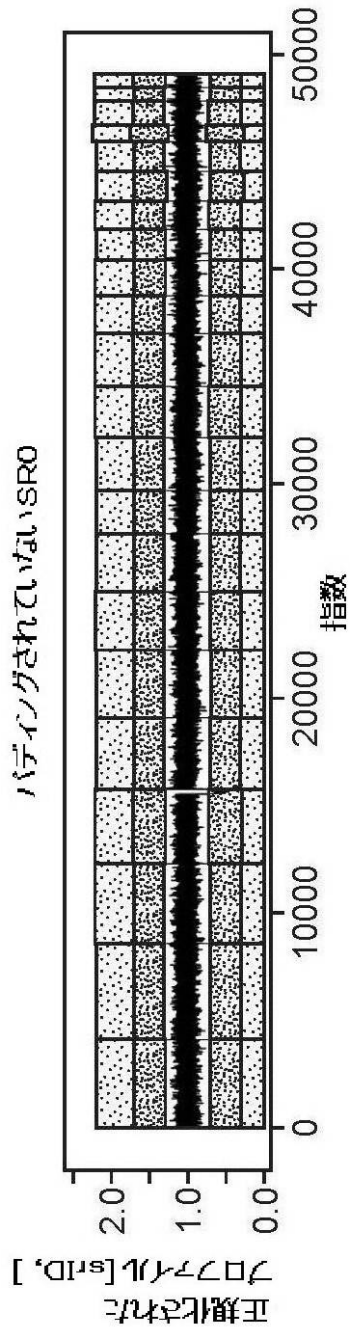


FIG. 112A

バデイングされたSR0

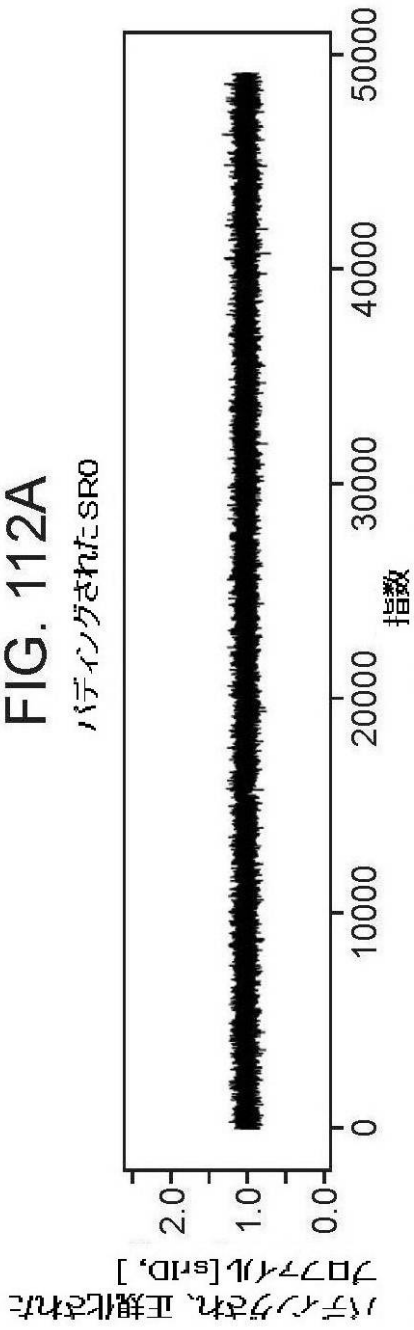


FIG. 112B

バデイング

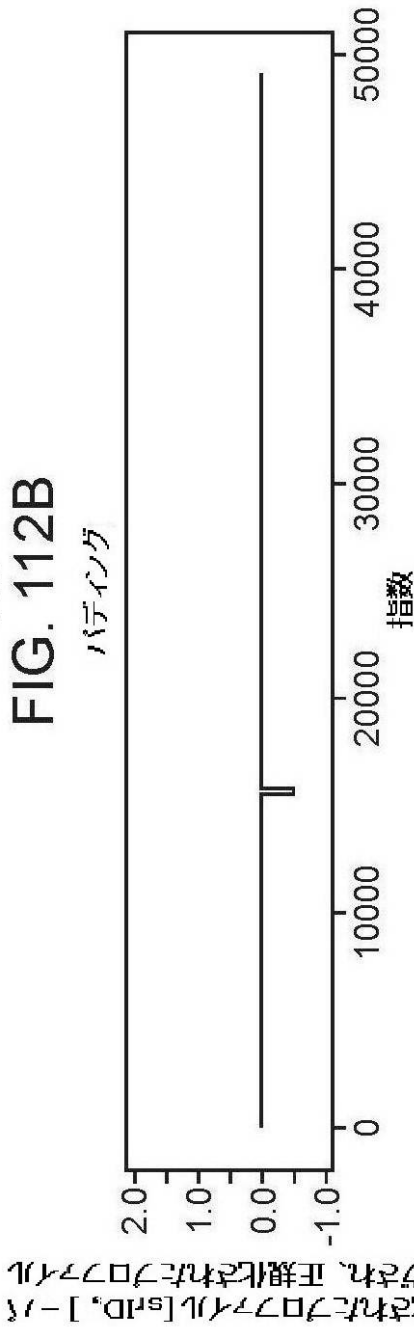
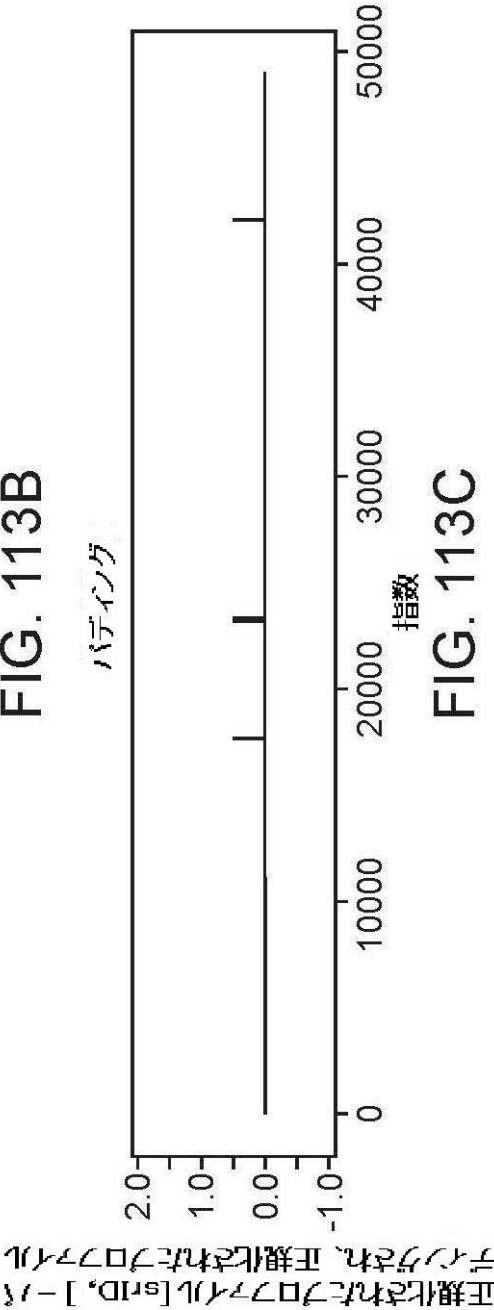
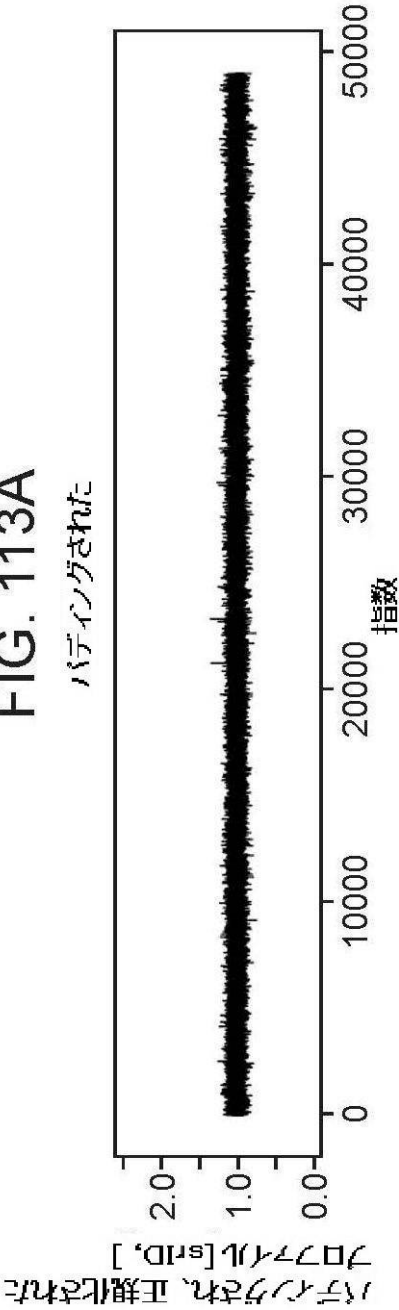
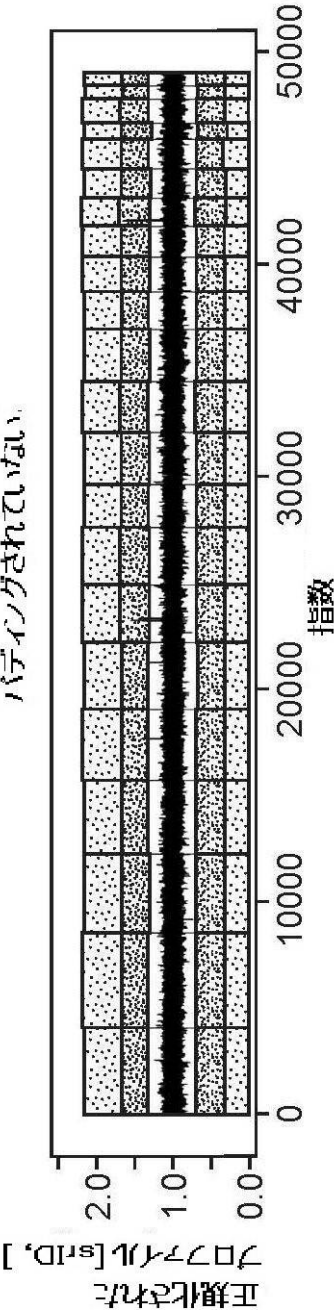
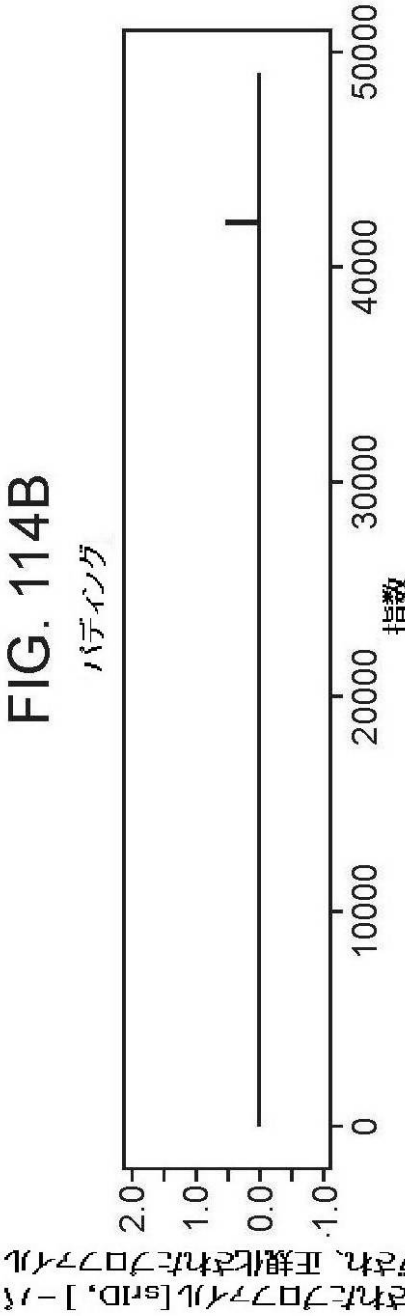
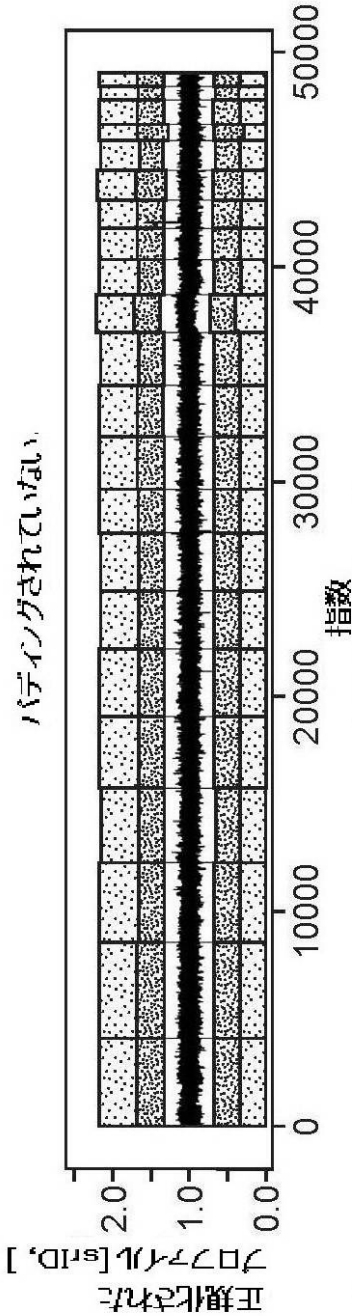


FIG. 112C

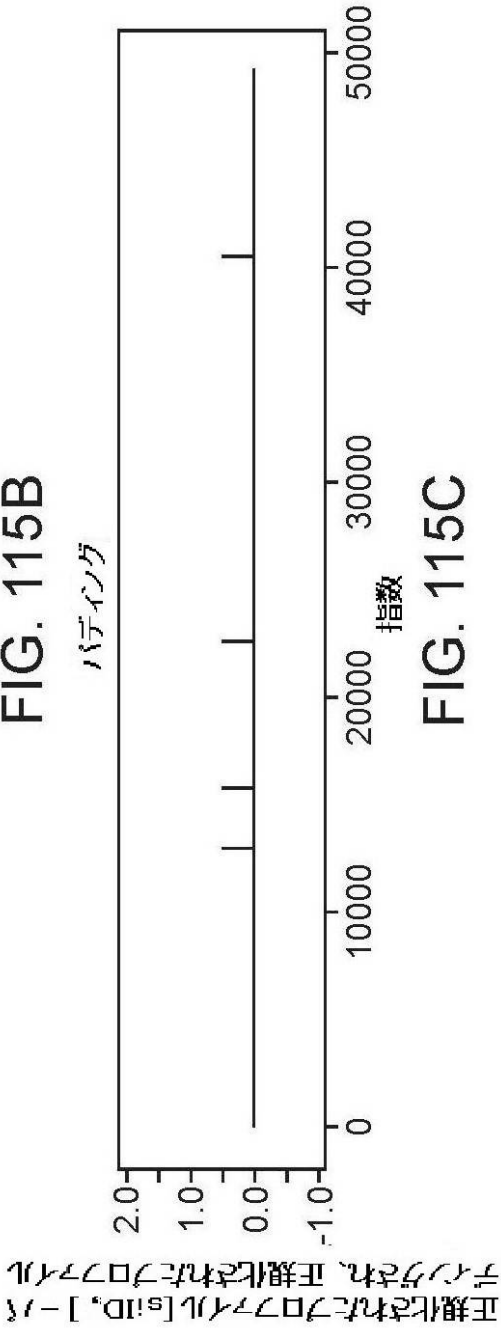
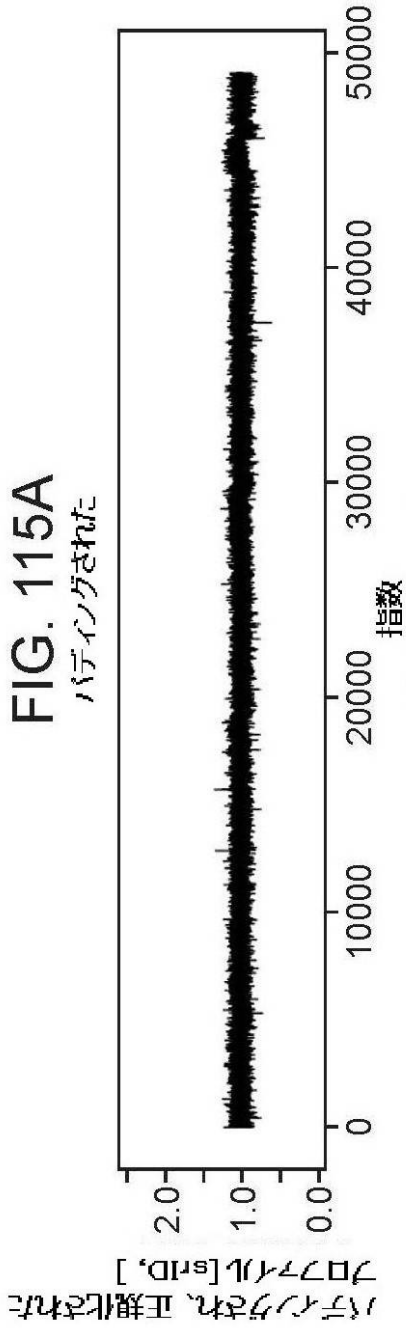
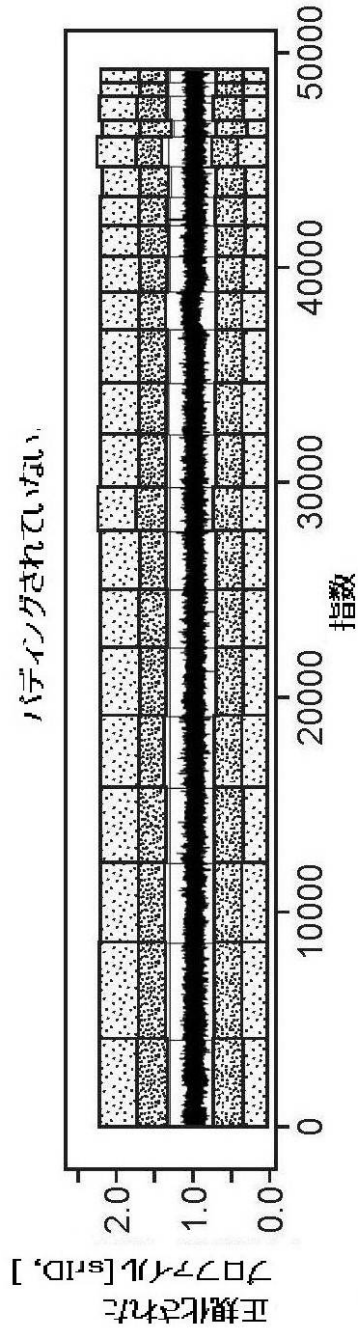
【図 1 1 3】



【図 1 1 4】



【図 115】



【図 116】

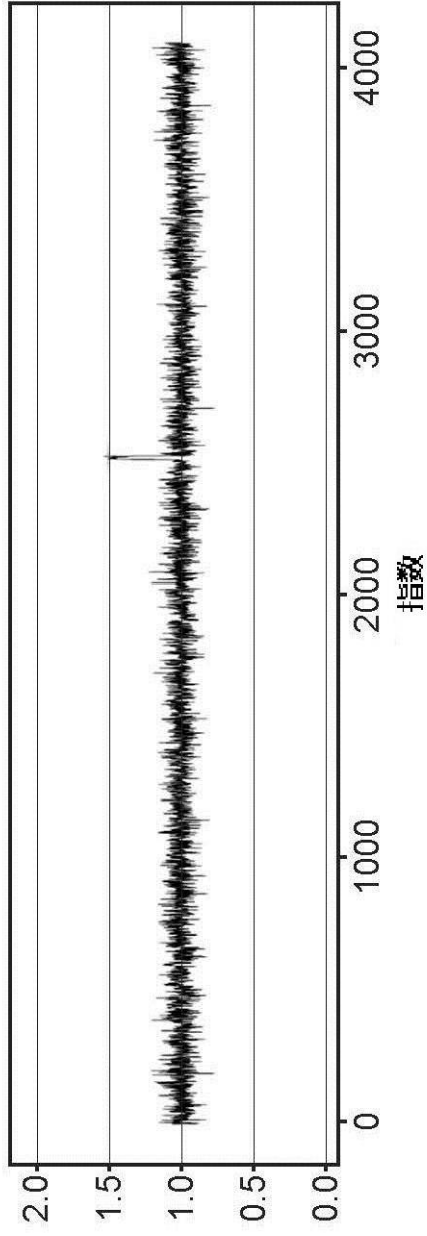


FIG. 116

【図 117】

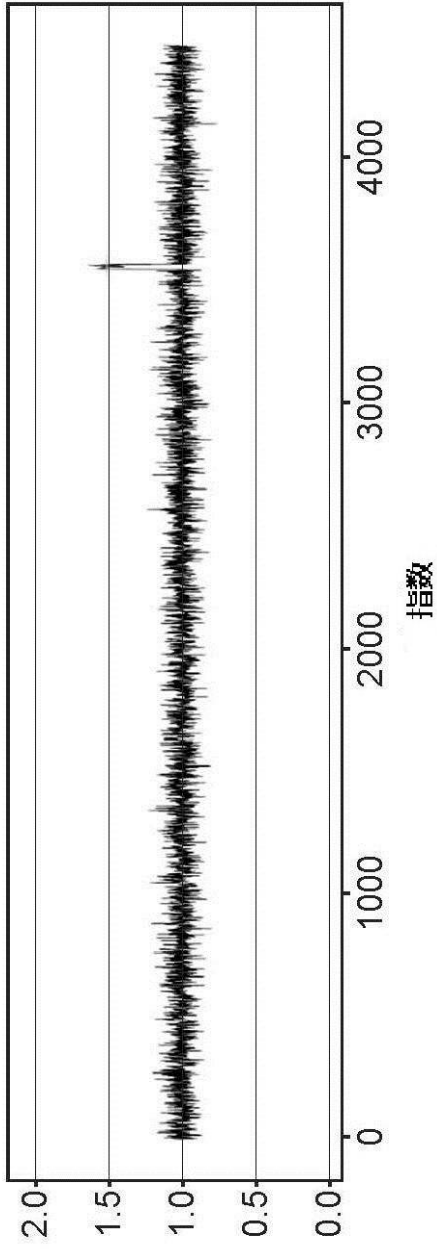


FIG. 117

【図 118】

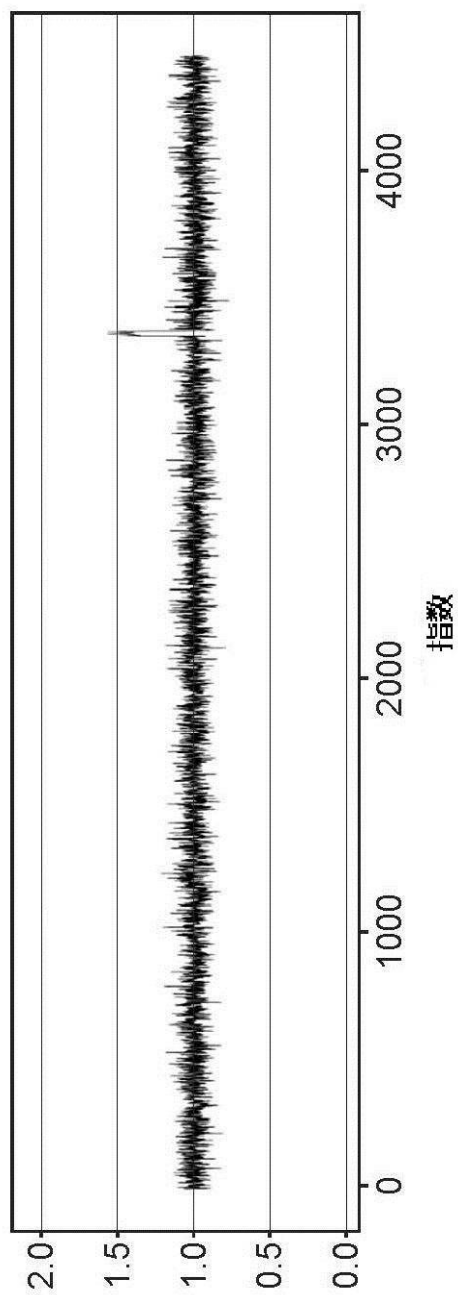


FIG. 118

【図 119】

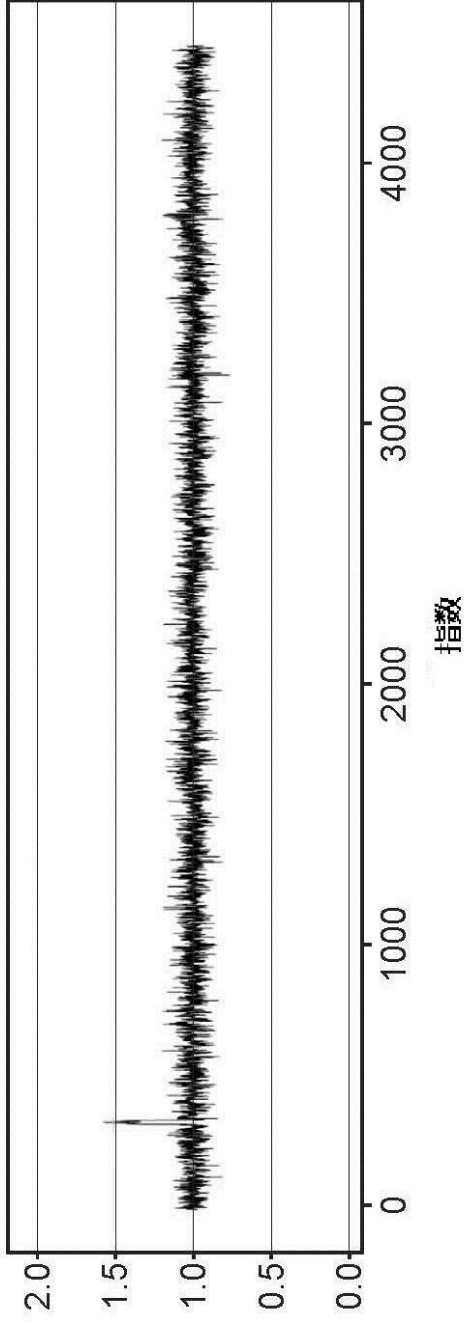


FIG. 119

【図 120】

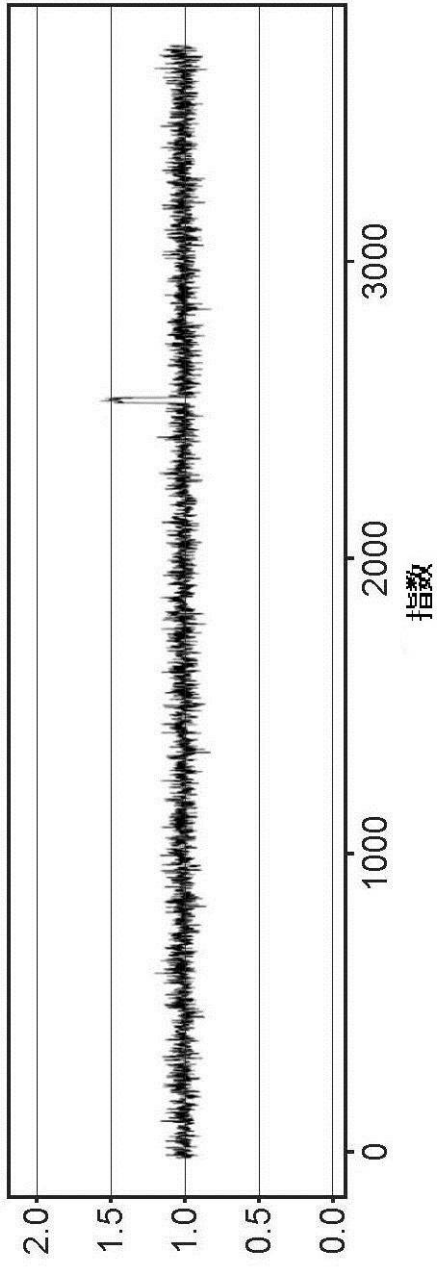


FIG. 120

【図 121】

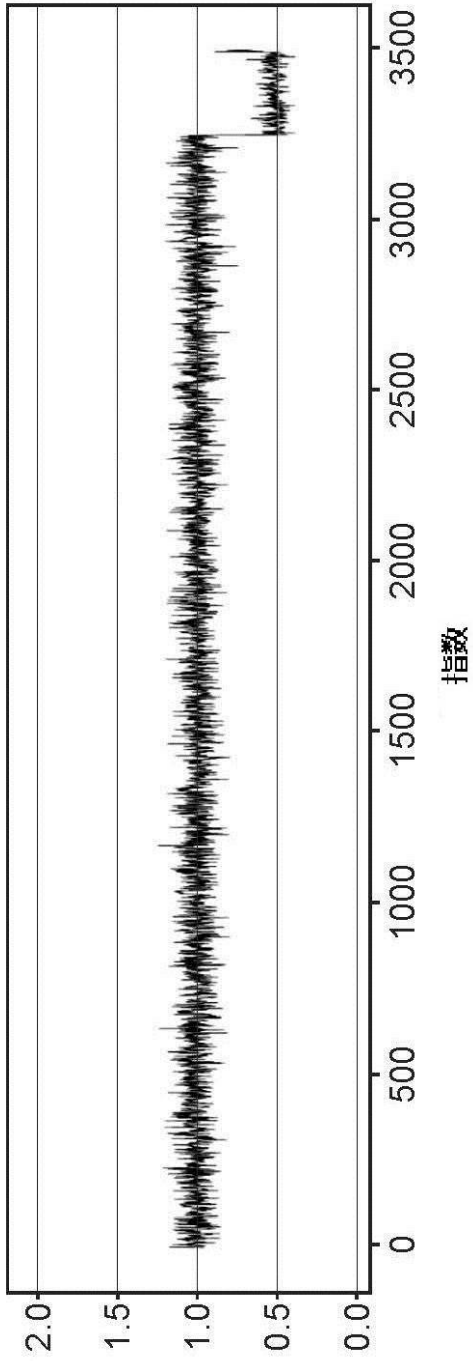


FIG. 121

【図 1 2 2】

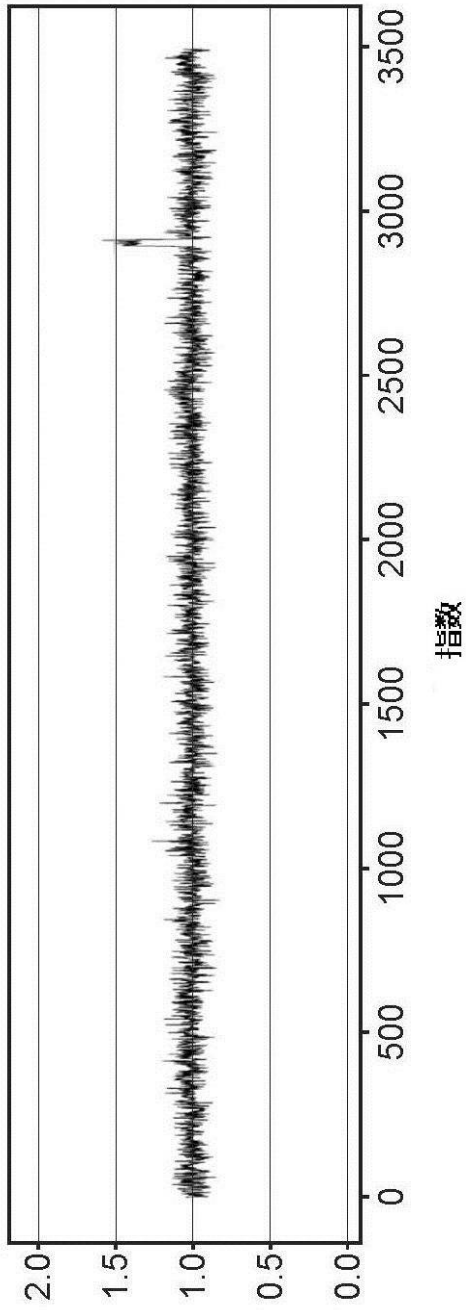


FIG. 122

【図 1 2 3】

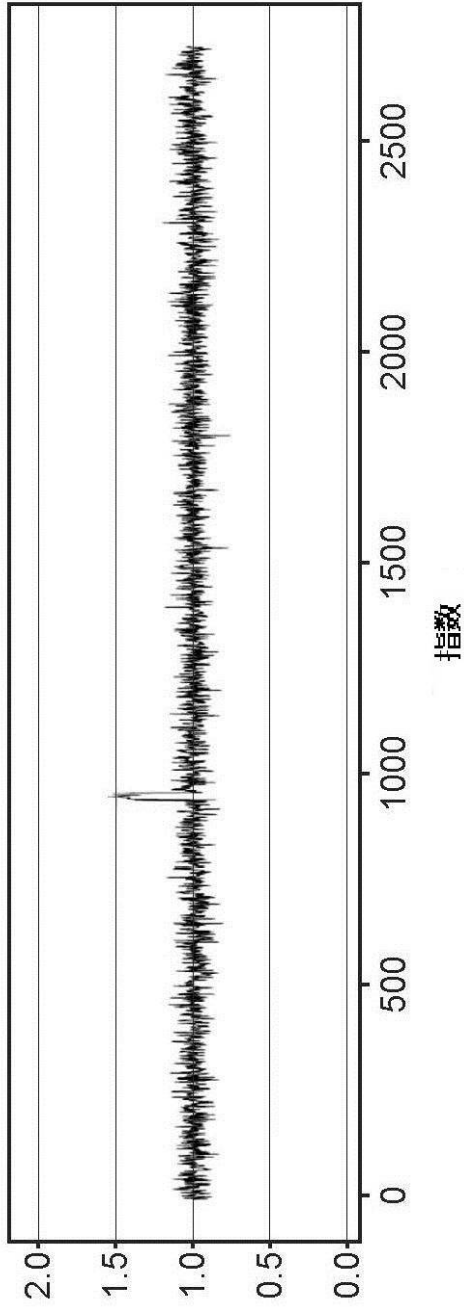


FIG. 123

【図 1 2 4】

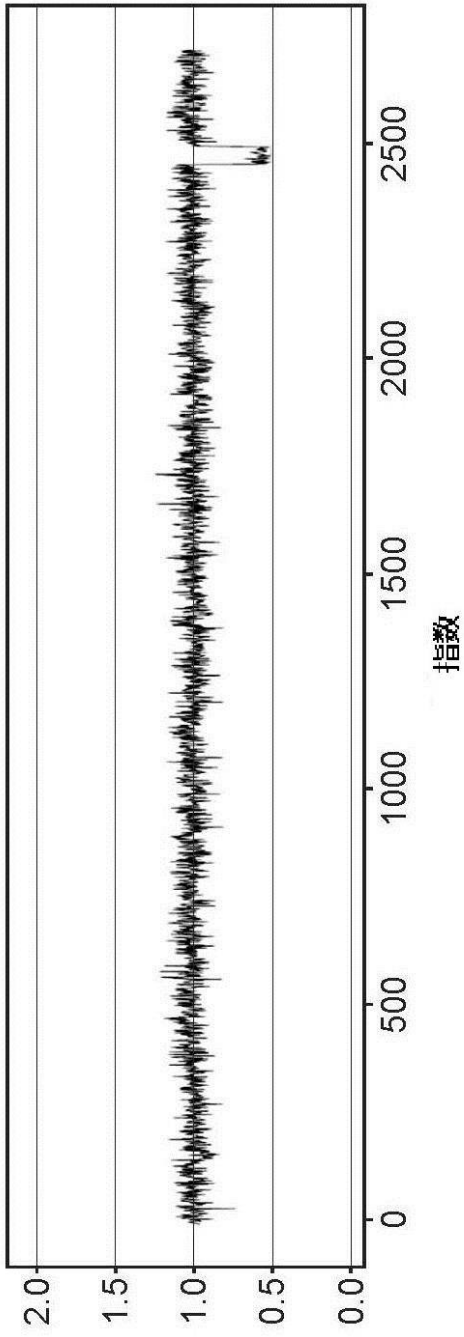


FIG. 124

【図 125】

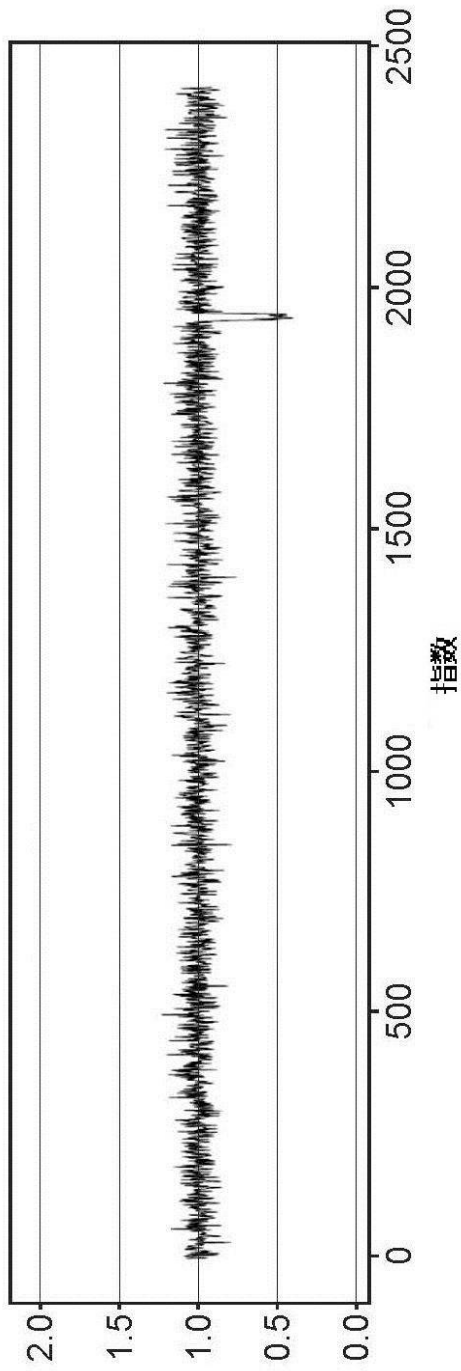


FIG. 125

【図 126】

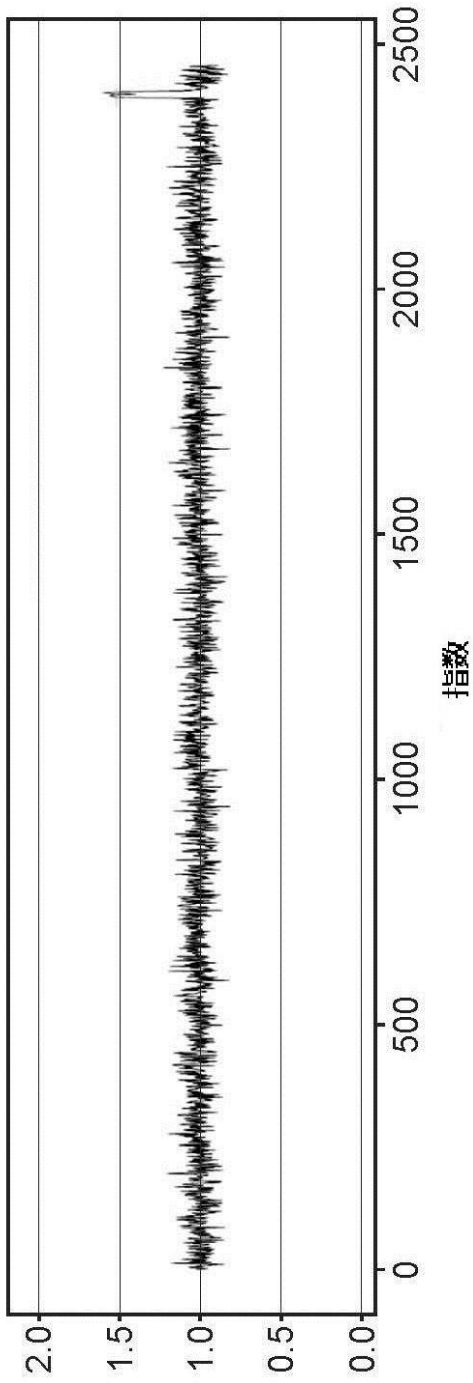


FIG. 126

【 図 1 2 7 】

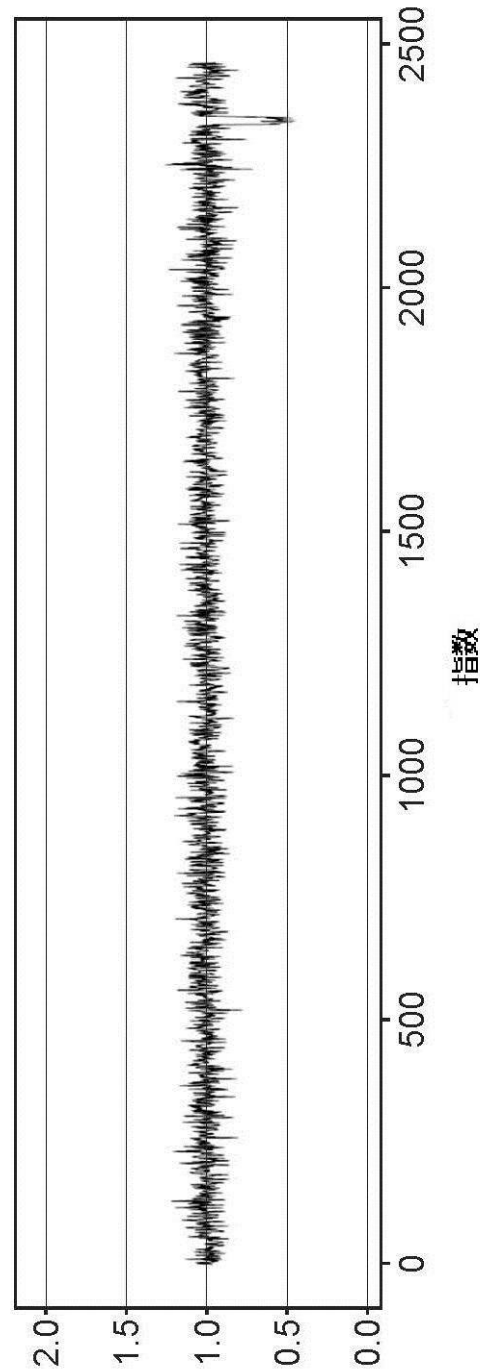


FIG. 127

【図 128】

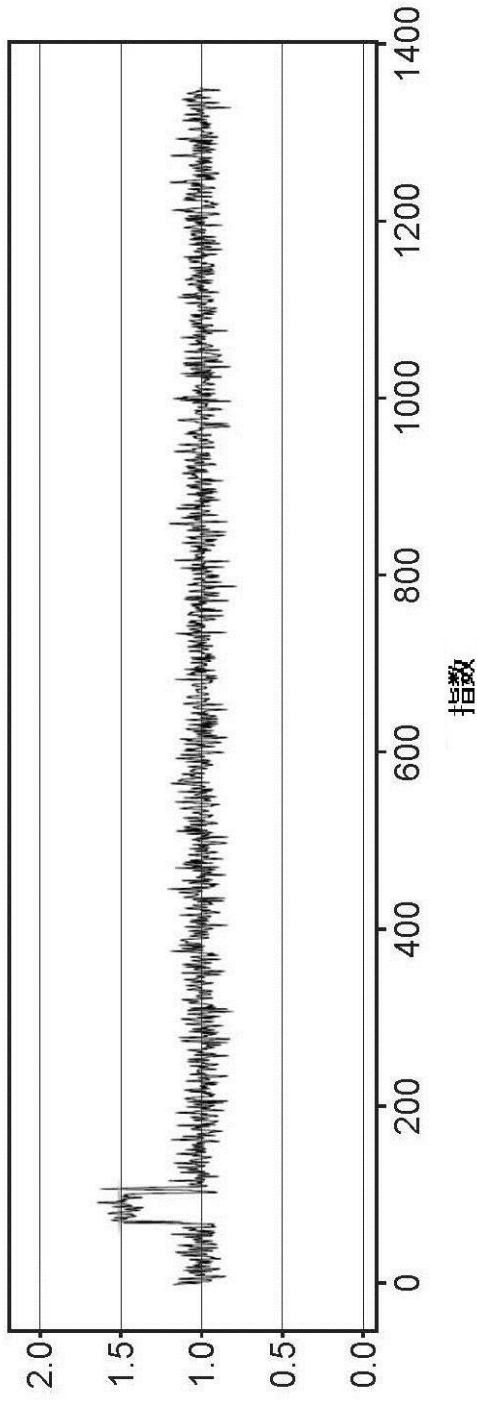


FIG. 128

【図 129】

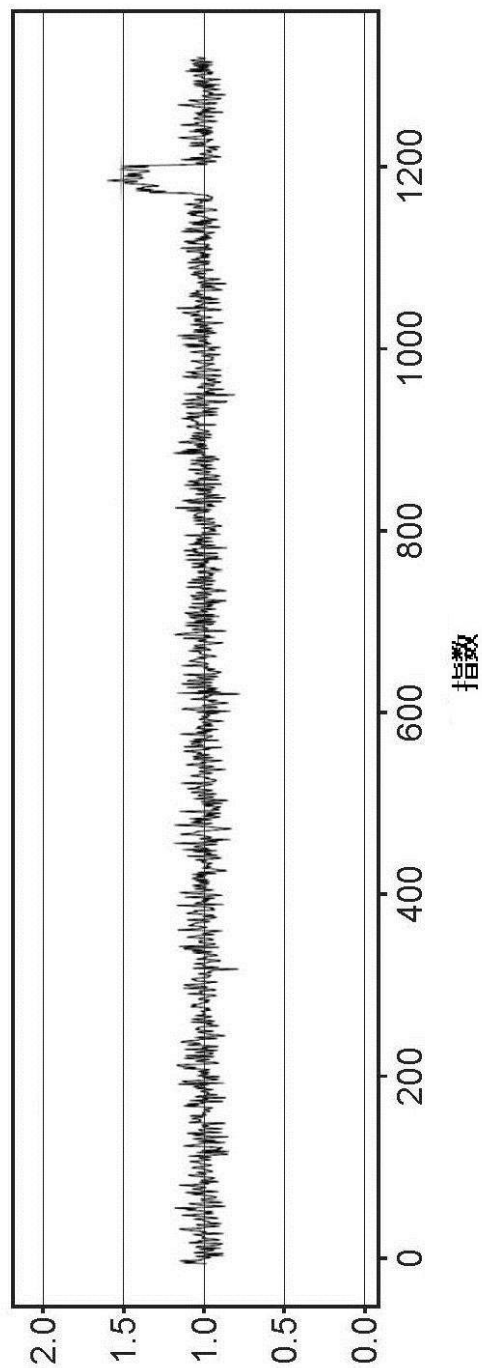


FIG. 129

【図 130】

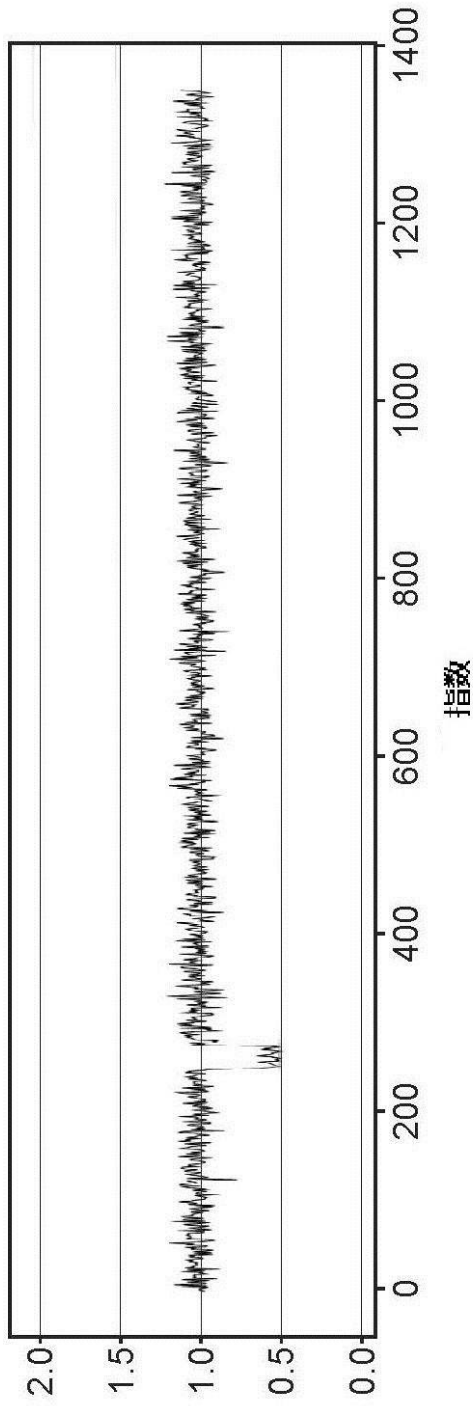


FIG. 130

【図 131】

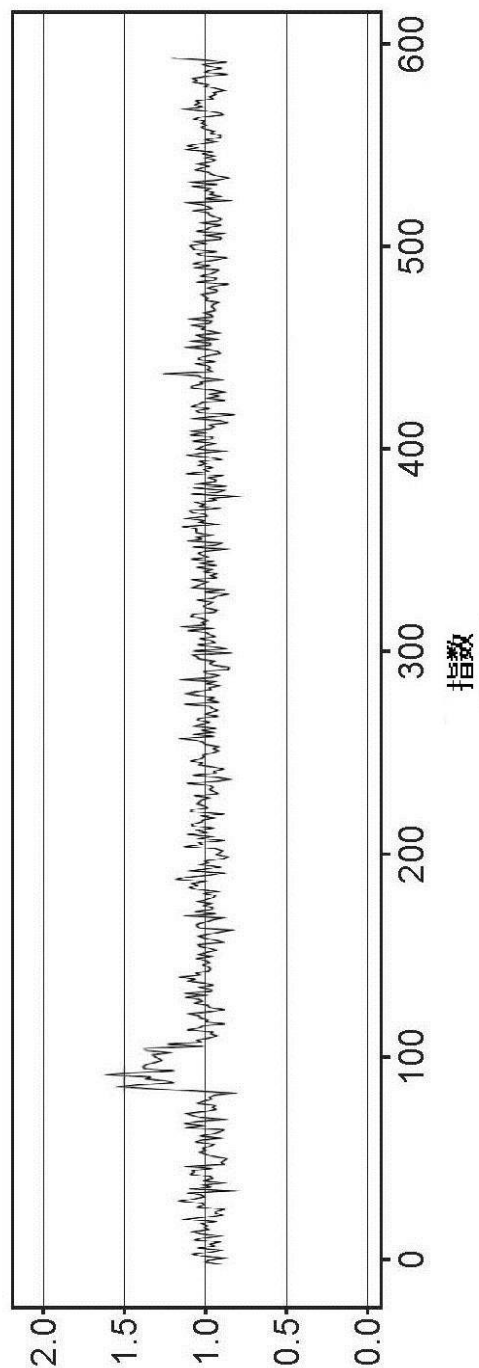


FIG. 131