



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I724710 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 11 日

(21) 申請案號：108147515

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 25 日

(51) Int. Cl. : **G16B35/00 (2019.01)**

(30) 優先權：2019/08/16 美國 62/887,869

(71) 申請人：財團法人工業技術研究院 (中華民國) INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE (TW)

新竹縣竹東鎮中興路 4 段 195 號

(72) 發明人：尹書翊 YIN, SHU-YI (TW) ; 潘一紅 PAN, I-HONG (TW)

(74) 代理人：洪澄文

(56) 參考文獻：

TW 201931277A CN 106886688A

CN 109243538A CN 109360604A

審查人員：曾錦豐

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：5 共 45 頁

(54) 名稱

建構數位化疾病模組的方法及裝置

(57) 摘要

一種建構數位化疾病模組的方法，包括：定義基因之基因/蛋白質表現量改變與疾病之關係為第一正負相關性係數；定義該基因之基因突變點發生與該疾病之關係為第二正負相關性係數；定義該基因之基因產物為抑制該疾病的標的物之第三正負相關性係數；定義該基因之基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與該疾病之第四正負相關性係數；定義該基因為訊息傳遞路徑之上游基因與該疾病之第五正負相關性係數；加總該第一至五正負相關性係數中三項或以上為第一係數總和；以及根據該第一係數總和建構數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

A method for constructing a digital disease module is provided. The method includes: determining the relationship between changes of gene/protein expression level of a gene and a disease as a first positive-negative correlation coefficient; determining the relationship between appearance of single nucleotide polymorphisms (Appearance of SNP) and the disease as a second positive-negative correlation coefficient; determining a gene product of the gene which is a target for disease suppression as a third positive-negative correlation coefficient; determining results of text mining for functions/activities of a gene product of the gene and the disease as a fourth positive-negative correlation coefficient; determining whether a gene is the upstream gene of the signaling transduction pathway and the relation with the disease as a fifth positive-negative correlation coefficient; adding any three or more positive-negative correlation coefficients into a first sum of coefficients; and constructing a digital disease module based on the first sum of coefficients to present disease gene information.

指定代表圖：

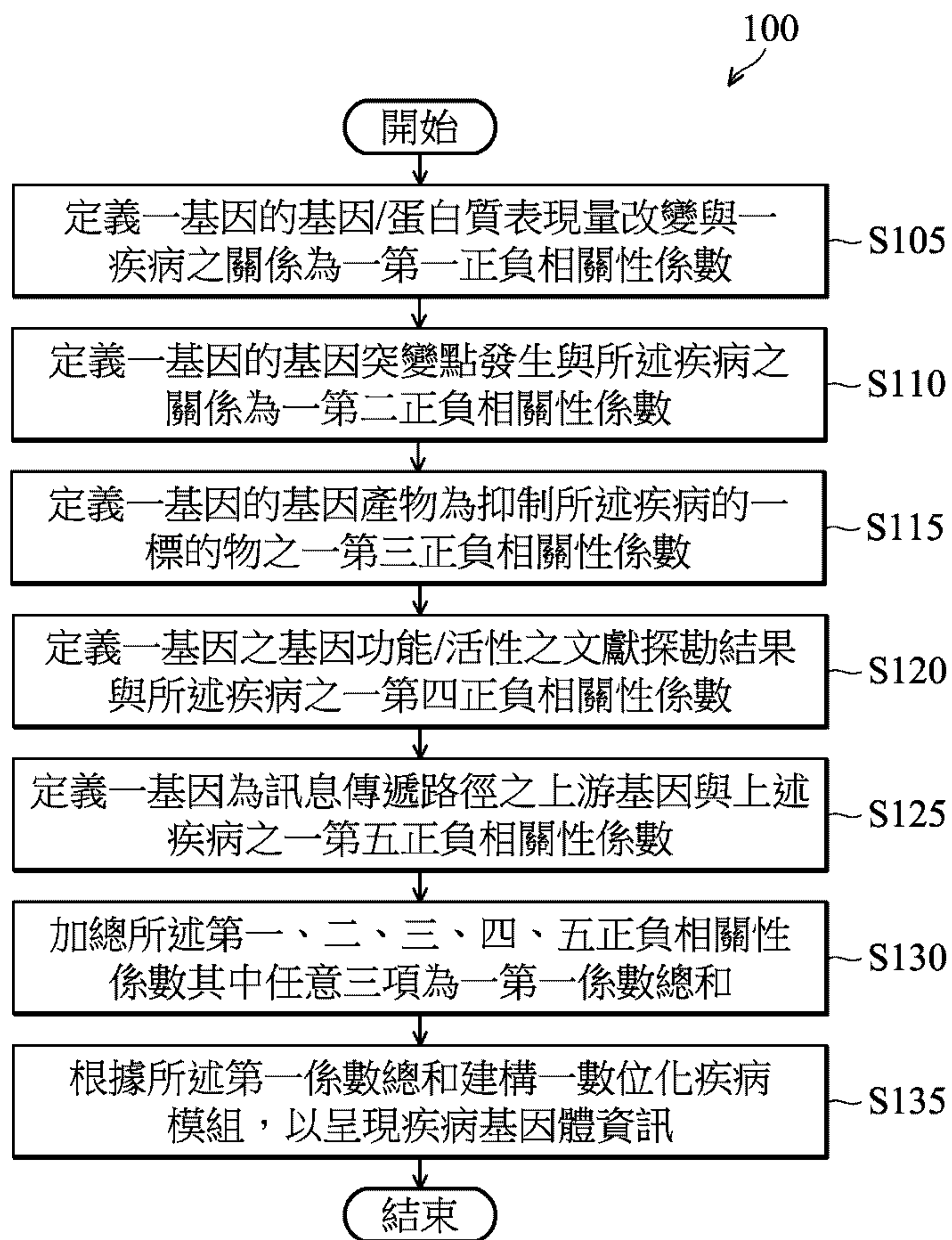
符號簡單說明：

100 方法

S105、S110、S115、

S120、S125、S130、

S135 步驟



第 1 圖



I724710

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 建構數位化疾病模組的方法及裝置**【英文發明名稱】** METHOD AND DEVICE FOR
CONSTRUCTING DIGITAL DISEASE MODULE**【中文】**

一種建構數位化疾病模組的方法，包括：定義基因之基因/蛋白質表現量改變與疾病之關係為第一正負相關性係數；定義該基因之基因突變點發生與該疾病之關係為第二正負相關性係數；定義該基因之基因產物為抑制該疾病的標的物之第三正負相關性係數；定義該基因之基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與該疾病之第四正負相關性係數；定義該基因為訊息傳遞路徑之上游基因與該疾病之第五正負相關性係數；加總該第一至五正負相關性係數中三項或以上為第一係數總和；以及根據該第一係數總和建構數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【英文】

A method for constructing a digital disease module is provided. The method includes: determining the relationship between changes of gene/protein expression level of a gene and a disease as a first positive-negative correlation coefficient; determining the relationship between

appearance of single nucleotide polymorphisms (Appearance of SNP) and the disease as a second positive-negative correlation coefficient; determining a gene product of the gene which is a target for disease suppression as a third positive-negative correlation coefficient; determining results of text mining for functions/activities of a gene product of the gene and the disease as a fourth positive-negative correlation coefficient; determining whether a gene is the upstream gene of the signaling transduction pathway and the relation with the disease as a fifth positive-negative correlation coefficient; adding any three or more positive-negative correlation coefficients into a first sum of coefficients; and constructing a digital disease module based on the first sum of coefficients to present disease gene information.

【指定代表圖】第（1）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

100 方法

S105、S110、S115、S120、S125、S130、S135 步驟

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 建構數位化疾病模組的方法及裝置

【英文發明名稱】 METHOD AND DEVICE FOR
CONSTRUCTING DIGITAL DISEASE MODULE

【技術領域】

【0001】 本揭露一般屬於系統生物、生物訊息、基因/蛋白質處理的領域，且更加具體地說係有關於一種建構數位化疾病模組的方法及裝置。

【先前技術】

【0002】 一般而言，特定人類疾病之基因體相關資料複雜，樣式與單位均不同，因而難以整合分析及快速地運算。而應用在細胞及動物實驗模型中的臨床轉譯效果有限。此外，以目前現有的活體功效測試系統而言，其評估效能、範圍及速度均有限。

【0003】 因此，需要一種建構數位化疾病模組的方法及裝置，以彙整特定疾病/生理現象之多項相關資訊，進而作為評估藥物活性及臨床轉譯性之快速比對依據。

【發明內容】

【0004】 以下揭露的內容僅為示例性的，且不意指以任何方式加以限制。除所述說明方面、實施方式和特徵之外，透過參照附圖和下述具體實施方式，其他方面、實施方式和特徵也將顯而易見。即，以下揭露的內容被提供以介紹概念、重點、益處及本文所描述

新穎且非顯而易見的技术優勢。所選擇，非所有的，實施例將進一步詳細描述如下。因此，以下揭露的內容並不意旨在所要求保護主題的必要特徵，也不意旨在決定所要求保護主題的範圍中使用。

【0005】 因此，本揭露之主要目的即在於提供一種用於建構數位化疾病模組的方法及裝置，以改善上述缺點。

【0006】 本揭露提出一種建構數位化疾病模組的方法，包括：定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(V_m)；定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意三項或三項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【0007】 本揭露提出一種建構數位化疾病模組的裝置，包括：至少一處理器；以及至少一電腦儲存媒體，儲存電腦可讀取指令，其中所述處理器使用所述電腦儲存媒體以執行：定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一

第二正負相關性係數(V_m)；定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意三項或三項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【0008】 本揭露提出一種建構數位化疾病模組的方法，包括：定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(V_m)；定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意兩項或兩項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【0009】 本揭露提出一種建構數位化疾病模組的方法，包括：定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第

一正負相關性係數(Ve)；定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(Vm)；定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(Vt)；定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(Vr)；定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(Vu)；加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意一項或一項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【圖式簡單說明】

【0010】

第1圖係顯示根據本揭露一實施例所述之建構數位化疾病模組的方法之流程圖。

第2圖係顯示根據本發明一實施例所述之數位化疾病模組矩陣轉換為數位化疾病模組之示意圖。

第3圖係顯示根據本發明一實施例所述之僅加總第一、二、五正負相關性係數為一係數總和所建構之數位化失眠疾病模組之示意圖。

第4圖係顯示根據本發明一實施例所述之僅加總第一、二、三、五正負相關性係數為一係數總和所建構之數位化失眠疾病模組之示意圖。

第5圖係顯示用以實現本發明實施例的示例性操作環境。

【實施方式】

【0011】 在下文中將參考附圖對本揭露的各方面進行更充分的描述。然而，本揭露可以具體化成許多不同形式且不應解釋為侷限於貫穿本揭露所呈現的任何特定結構或功能。相反地，提供這些方面將使得本揭露周全且完整，並且本揭露將給本領域技術人員充分地傳達本揭露的範圍。基於本文所教導的內容，本領域的技術人員應意識到，無論是單獨還是結合本揭露的任何其它方面實現本文所揭露的任何方面，本揭露的範圍旨在涵蓋本文中所揭露的任何方面。例如，可以使用本文所提出任意數量的裝置或者執行方法來實現。另外，除了本文所提出本揭露的多個方面之外，本揭露的範圍更旨在涵蓋使用其它結構、功能或結構和功能來實現的裝置或方法。應可理解，其可透過申請專利範圍的一或多個元件具體化本文所揭露的任何方面。

【0012】 詞語「示例性」在本文中用於表示「用作示例、實例或說明」。本揭露的任何方面或本文描述為「示例性」的設計不一定被解釋為優選於或優於本揭露或設計的其他方面。此外，相同的數字在所有若干圖示中指示相同的元件，且除非在描述中另有指定，冠詞「一」和「所述」包含複數的參考。

【0013】 可以理解，當元件被稱為被「連接」或「耦接」至另一元件時，該元件可被直接地連接到或耦接至另一元件或者可存在中間元件。相反地，當該元件被稱為被「直接連接」或「直接耦

接」至到另一元件時，則不存在中間元件。用於描述元件之間的關係的其他詞語應以類似方式被解釋（例如，「在…之間」與「直接在…之間」、「相鄰」與「直接相鄰」等方式）。

【0014】第1圖係顯示根據本揭露一實施例所述之建構數位化疾病模組的方法100之流程圖，其可由一電子裝置所執行。電子裝置的類型範圍從小型手持裝置（例如，行動電話 / 可攜式電腦）到大型主機系統（例如大型電腦）或中央處理器 (Central Processing Unit)。可攜式電腦的示例包括個人數位助理 (PDA)、筆記型電腦等裝置。

【0015】在步驟S105中，電子裝置定義一基因的基因/蛋白質表現量改變 (Changes of gene/protein expression level) 與一疾病之關係為一第一正負相關性係數 (V_e)。更詳細地說明，假設一基因/蛋白質產物發生所述疾病的病人數量為 x ，未因基因/蛋白質產物發生所述疾病的正常人數量為 y 。電子裝置依據此基因/蛋白質產物在所述疾病發生時的一第一表現量統計數值 a_1 、 a_2 、 a_3 、 \dots 、 a_x （以下簡稱為 a_n ）與未發生所述疾病的一第二表現量統計數值 b_1 、 b_2 、 b_3 、 \dots 、 b_y （以下簡稱為 b_n ）定義對應所述基因/蛋白質產物的一基因之所述第一正負相關性係數 (V_e)，其中，第一表現量統計數值 a_1 、 a_2 、 a_3 、 \dots 、 a_x 分別表示病人 $1 \sim x$ 的基因/蛋白質表現量，而第二表現量統計數值 b_1 、 b_2 、 b_3 、 \dots 、 b_y 分別表示正常人 $1 \sim y$ 的基因/蛋白質表現量。更詳細地說明，第一表現量統計數值 (a_1 、

a_2 、 a_3 、 \dots 、 a_x)及第二表現量統計數值(b_1 、 b_2 、 b_3 、 \dots 、 b_y)皆為特定基因/蛋白質表現量的數值(代號)。

【0016】當所述第一表現量統計數值 a_n 的第一平均Average(a_1 : a_x)除以所述第二表現量統計數值 b_n 的第二平均Average(b_1 : b_y)大於或等於2，且所述第一表現量統計數值 a_n 與所述第二表現量統計數值 b_n 之一第一統計差異性顯著(等同獨立雙樣本T test(a_1 : a_x , b_1 : b_y)小於0.05)時，電子裝置給予或定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e1} (即， $V_e=V_{e1}$)，其中 V_{e1} 係為大於0的一正相關評分，例如， $V_{e1}=2$ 。

【0017】當所述第一表現量統計數值 a_n 的第一平均Average(a_1 : a_x)除以所述第二表現量統計數值 b_n 的第二平均Average(b_1 : b_y)小於2且大於1(數學式為： $2 > \text{Average}(a_1: a_x) / \text{Average}(b_1: b_y) > 1$)，且所述第一統計差異性顯著(等同獨立雙樣本T test(a_1 : a_x , b_1 : b_y)小於0.05)時，電子裝置給予或定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e2} (即， $V_e=V_{e2}$)，其中 V_{e2} 係為大於0的一正相關評分，例如， $V_{e2}=1$ 。

【0018】當所述第一統計差異性不顯著時(即，基因/蛋白質表現量趨勢與疾病發生的相關性不顯著)，此時獨立雙樣本大於或等於0.05(數學式： $T \text{ test}(a_1: a_x, b_1: b_y) \geq 0.05$)，電子裝置給予或定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為0(即， $V_e=0$)。

【0019】當所述第一表現量統計數值 a_n 的第一平均Average(a_1 : a_x)除以所述第二表現量統計數值 b_n 的第二平均Average(b_1 :

by) 小於 1 且大於 0.5 (數學式: $1 > \text{Average}(a1:ax) / \text{Average}(b1:by) > 0.5$)，且所述第一統計差異性顯著時 (等同獨立雙樣本 T test(a1:ax, b1:by) 小於 0.05)，電子裝置給予所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e3} (即, $V_e = V_{e3}$)，其中 V_{e3} 係為小於 0 的一負相關評分，例如, $V_{e3} = -1$ 。

【0020】當所述第一表現量統計數值 a_n 的第一平均 $\text{Average}(a1:ax)$ 除以所述第二表現量統計數值 b_n 的第二平均 $\text{Average}(b1:by)$ 小於或等於 0.5 (數學式: $0.5 \geq \text{Average}(a1:ax) / \text{Average}(b1:by)$)，且所述第一統計差異性顯著時 (等同獨立雙樣本 T test(a1:ax, b1:by) 小於 0.05)，電子裝置給予或定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e4} (即, $V_e = V_{e4}$)，其中 V_{e4} 係為小於 0 的一負相關評分，例如, $V_{e4} = -2$ 。

【0021】在此實施例中，基因/蛋白質產物的基因/蛋白質之所述第一正負相關性係數 (V_e) 具有一數值關係： $V_{e1} > V_{e2} > 0 > V_{e3} > V_{e4}$ 。須注意的是，所述 V_{e1} 、 V_{e2} 、 V_{e3} 、 V_{e4} 的數值並不用以限定本揭露，所屬技術領域中具有通常知識者得以根據本實施例作適當更換或調整。

【0022】而關於如何判斷所述第一表現量統計數值 a_n 與所述第二表現量統計數值 b_n 之第一統計差異性是否顯著將說明如下。由於第一表現量統計數值 a_n 與第二表現量統計數值 b_n 的樣本數不同，第一統計差異性可利用一獨立雙樣本 (T test) 算式來計算。當兩群獨立樣本，第一表現量統計數值 a_n 及第二表現量統計數值 b_n ，

分別具有相同或不相同的樣本數 x 與 y ，且第一表現量統計數值 a_n 及第二表現量統計數值 b_n 彼此獨立及來自兩個變異數不相等的常態分配，則獨立雙樣本之公式(1)如下：

$$t = \frac{\overline{an} - \overline{bn} - \mu_0}{\sqrt{\frac{s_1^2}{x} + \frac{s_2^2}{y}}} \quad (1)$$

其中兩群樣本各自的平均數： $\overline{an} = (\sum_{i=1}^x a_i)/x$ ， $\overline{bn} = (\sum_{j=1}^y b_j)/y$ ，兩群樣本之變異數： $s_1^2 = (\sum_{i=1}^x (a_i - \overline{an})^2)/(x - 1)$ ， $s_2^2 = (\sum_{j=1}^y (b_j - \overline{bn})^2)/(y - 1)$ 。當獨立雙樣本T test($a_1:a_x, b_1:b_y$)小於0.05時，電子裝置則判定第一表現量統計數值 a_n 與所述第二表現量統計數值 b_n 之第一統計差異性顯著。當獨立雙樣本T test($a_1:a_x, b_1:b_y$)大於等於0.05時，電子裝置則判定第一表現量統計數值 a_n 與所述第二表現量統計數值 b_n 之第一統計差異性不顯著。

【0023】 接著，在步驟S110中，電子裝置定義一基因的基因突變點發生 (Appearance of Single Nucleotide Polymorphisms, Appearance of SNP，又稱為單核苷酸多態性) 與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(Vm)。更詳細地說明，電子裝置定義所述基因之一基因序列之一突變點發生率統計數值 c_1 、 c_2 、 c_3 、 \dots 、 c_x ，及定義未發生突變點發生率統計數值 d_1 、 d_2 、 d_3 、 \dots 、 d_y 。在一實施例中，突變點發生率可以百分比或分數來表示。

【0024】 當所述基因具有兩個以上突變點發生與所述疾病發生呈現負相關（即，當此基因突變促進或導致所述疾病/生理現象，則判斷為負相關），且所述突變點發生率統計數值的一第三平均 $Average(c1: cx)$ 除以所述未發生突變點發生率統計數值的一第四平均 $Average(d1: dy)$ 大於 1（數學式： $Average(c1: cx) / Average(d1: dy) > 1$ ），且所述突變點發生率統計數值與所述未發生突變點發生率統計數值之一第二統計差異性顯著時（數學式：突變點獨立雙樣本 $T\ test(c1: cx, d1: dy) < 0.05$ ），電子裝置給予所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m1} （即， $V_m = V_{m1}$ ），其中 V_{m1} 係為大於 0 的一正相關評分，例如， $V_{m1} = 2$ 。

【0025】 當所述基因具有一個以上突變點發生與所述疾病發生呈現負相關，且所述第三平均 $Average(c1: cx)$ 除以所述第四平均 $Average(d1: dy)$ 大於 1（數學式： $Average(c1: cx) / Average(d1: dy) > 1$ ），且所述第二統計差異性顯著時（數學式：獨立雙樣本 $T\ test(c1: cx, d1: dy) < 0.05$ ），電子裝置給予或定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m2} （即， $V_m = V_{m2}$ ），其中 V_{m2} 係為大於 0 的一正相關評分，例如， $V_{m2} = 1$ 。

【0026】 當一個基因之任一突變點發生與所述疾病發生之第二統計差異性不顯著時，此時獨立雙樣本大於或等於 0.05（數學式： $T\ test(a1: ax, b1: by) \geq 0.05$ ），電子裝置給予或定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 0（即， $V_m = 0$ ）。

【0027】 當所述基因具有一個以上突變點發生與所述疾病發生呈現正相關（即，當此基因突變降低或抑制目標疾病/生理現象，

則判斷為正相關)，且所述第三平均Average (c1: cx)除以所述第四平均Average (d1: dy)大於1 (數學式： $Average (c1: cx) / Average (d1: dy) > 1$)，且所述第二統計差異性顯著時 (數學式：獨立雙樣本T test (c1: cx, d1: dy) < 0.05)，電子裝置給予或定義所述基因之所述第二正負相關性係數Vm為Vm3 (即，Vm=Vm3)，其中Vm3係為小於0的一負相關評分，例如，Vm3=-1。

【0028】當所述基因具有兩個以上突變點發生與所述疾病發生呈現正相關，且所述第三平均Average (c1: cx)除以所述第四平均Average (d1: dy)大於1 (數學式： $Average (c1: cx) / Average (d1: dy) > 1$)，且所述第二統計差異性顯著時 (數學式：獨立雙樣本T test (c1: cx, d1: dy) < 0.05)，電子裝置給予所述基因之所述第二正負相關性係數Vm為Vm4 (即，Vm=Vm4)，其中Vm4係為小於0的一負相關評分，例如，Vm4=-2。

【0029】在此實施例中，基因突變點發生與所述疾病之第二正負相關性係數Vm具有一數值關係： $Vm1 > Vm2 > 0 > Vm3 > Vm4$ 。須注意的是，所述Vm1、Vm2、Vm3、Vm4的數值並不用以限定本揭露，所屬技術領域中具有通常知識者得以根據本實施例作適當更換或調整。而關於如何判斷所述突變點發生率統計數值與所述表現量數值之第二統計差異性是否顯著可參考公式(1)之說明，在此不再贅述。

【0030】在步驟S115中，電子裝置給予或定義一基因的基因產物為抑制所述疾病的一標的物(Gene product is a target for disease suppression)之一第三正負相關性係數(Vt)。更詳細地說

明，電子裝置判斷一基因產物（基因所衍生而來）是否為一已知拮抗劑 (antagonists) 之一治療標的物 (Target) 或一已知促效劑 (agonists) 之一治療標的物來定義對應所述基因產物之一基因之所述第三正負相關性係數 (V_t)。

【0031】 當所述基因之一基因產物為已知拮抗劑之治療標的物，且所述已知拮抗劑為一已知疾病用藥時，電子裝置定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t1} （即， $V_t = V_{t1}$ ），其中 V_{t1} 係為大於0的一正相關評分，例如， $V_{t1} = 3$ 。

【0032】 當所述基因產物為已知拮抗劑之治療標的物，且所述已知拮抗劑為一臨床試驗用藥（即，進入臨床試驗第一期Phase I 到第三期Phase III之候選用藥）時，電子裝置定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t2} （即， $V_t = V_{t2}$ ），其中 V_{t2} 係為大於0的一正相關評分，例如， $V_{t2} = 2$ 。

【0033】 當所述基因產物為已知拮抗劑之治療標的物，且所述已知拮抗劑並非為一臨床試驗用藥時，電子裝置定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t3} （即， $V_t = V_{t3}$ ），其中 V_{t3} 係為大於0的一正相關評分，例如， $V_{t3} = 1$ 。

【0034】 當所述基因產物並非一特定疾病的一拮抗劑，或所述基因產物並非一促效劑 (agonists) 之一治療標的物時，電子裝置定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為0（即， $V_t = 0$ ）。

【0035】 當所述基因產物為已知促效劑之治療標的物，且所述已知促效劑並非為一臨床試驗用藥時，電子裝置定義所述基因之

所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t4} （即， $V_t=V_{t4}$ ），其中 V_{t4} 係為小於0的一負相關評分，例如， $V_{t4}=-1$ 。

【0036】當所述基因產物為已知促效劑之治療標的物，且所述已知促效劑為一臨床試驗用藥（即，進入臨床試驗第一期Phase I到第三期Phase III之候選用藥）時，電子裝置給予所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t5} （即， $V_t=V_{t5}$ ），其中 V_{t5} 係為小於0的一負相關評分，例如， $V_{t5}=-2$ 。

【0037】當所述基因產物為已知促效劑之治療標的物，且所述已知促效劑為一已知疾病用藥時，電子裝置定義給予所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t6} （即， $V_t=V_{t6}$ ），其中 V_{t6} 係為小於0的一負相關評分，例如， $V_{t6}=-3$ 。

【0038】在此實施例中，一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之第三正負相關性係數 V_t 具有以下關係： $V_{t1}>V_{t2}>V_{t3}>0>V_{t4}>V_{t5}>V_{t6}$ 。須注意的是，所述 V_{t1} 、 V_{t2} 、 V_{t3} 、 V_{t4} 、 V_{t5} 、 V_{t6} 的數值並不用以限定本揭露，所屬技術領域中具有通常知識者得以根據本實施例作適當更換或調整。

【0039】再來，在步驟S120中，電子裝置定義一基因之基因功能/活性之文獻探勘結果(Results of text mining for functions/activities of specific gene)與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)。更詳細地說明，電子裝置藉由一文獻探勘技術彙整關於所述基因功能/活性與所述疾病發生之文字型或敘述型資料，定義對應所述基因功能/活性之一基因之所述第四正負相關評分(V_r)。

【0040】 針對一個基因的基因產物之功能或活性，當具有一文獻（論文或期刊）敘述、推論或實驗證實所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生呈現正相關或不利於該疾病的治療時，詳言之，文獻以文字敘述一個基因或基因產物與疾病發生呈現正相關，或一個基因或基因產物不利於該疾病的治療，利用現有文字探勘檢索或人力方式標註，電子裝置則判斷該基因功能/活性與疾病發生呈現正相關，並定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 V_{r1} （即， $V_r = V_{r1}$ ），其中 V_{r1} 係為大於 0 的一正相關評分，例如， $V_{r1} = 2$ 。

【0041】 針對一個基因的基因產物之功能或活性，當未有一文獻敘述、推論或實驗證實所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生具有相關性，或正負相關性之敘述不明確時，電子裝置定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 0（即， $V_r = 0$ ）。

【0042】 針對一個基因的基因產物之功能或活性，當具有一文獻敘述、推論或實驗證實所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生呈現負相關，或所述基因產物的功能/活性有利於該疾病的治療時，電子裝置定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 V_{r2} （即， $V_r = V_{r2}$ ），其中 V_{r2} 係為小於 0 的一負相關評分，例如， $V_{r2} = -2$ 。

【0043】 在此實施例中，基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之第四正負相關性係數 V_r 具有以下關係： $V_{r1} > 0 > V_{r2}$ 。須注意的是，所述 V_{r1} 、 V_{r2} 的數值並不用以限定本揭露，所屬技術領域中具有通常知識者得以根據本實施例作適當更換或調整。

【0044】 在步驟S125中，電子裝置定義一基因為訊息傳遞路徑之上游基因(Genes are the upstream gene of the signaling transduction pathway)與所述疾病之一第五正負相關性係數(Vu)。更詳細地說明如下。

【0045】 當一基因之所述基因產物為細胞外配體(extracellular ligand)、細胞表面受器(cell surface receptor)、或轉錄因子(transcription factor)時，電子裝置判定所述基因屬於訊息傳遞路徑之上游基因。進一步，電子裝置將加總該基因在步驟S105、S110、S115、S120中所取得之所述第一、二、三及四正負相關性係數Ve、Vm、Vt、Vr為一第二係數總和。

【0046】 當所述基因的第一、二、三及四正負相關性係數Ve、Vm、Vt、Vr之第二係數總和為正數(即， $V_e + V_m + V_t + V_r > 0$)且所述基因屬於所述上游基因時(基因產物為細胞外配體、細胞表面受器、或轉錄因子)，電子裝置給予或定義所述基因之第四正負相關性係數Vu為Vu1(即， $V_u = V_{u1}$)，其中Vu1係為大於0的一正相關評分，例如， $V_{u1} = 1$ 。

【0047】 當所述基因的第一、二、三及四正負相關性係數Ve、Vm、Vt、Vr之第二係數總和為0(數學式： $V_e + V_m + V_t + V_r = 0$)或所述基因不屬於訊息傳遞路徑之上游基因(即，基因產物不是細胞外配體、細胞表面受器或轉錄因子)時，電子裝置給予或定義所述基因之第四正負相關性係數Vu為0(即， $V_u = 0$)。

【0048】 當所述基因的第一、二、三及四正負相關性係數Ve、Vm、Vt、Vr之第二係數總和為負數(即， $V_e + V_m + V_t + V_r < 0$)

且所述基因屬於所述上游基因時（基因產物為細胞外配體、細胞表面受器、或轉錄因子），電子裝置給予所述基因之第四正負相關性係數 V_u 為 V_{u2} （即， $V_u = V_{u2}$ ），其中 V_{u2} 係為小於 0 的一負相關評分，例如， $V_{u2} = -1$

【0049】在此實施例中，基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之第五正負相關性係數 V_u 具有以下關係： $V_{u1} > 0 > V_{u2}$ 。須注意的是，所述 V_{u1} 、 V_{u2} 的數值並不用以限定本揭露，所屬技術領域中具有通常知識者得以根據本實施例作適當更換或調整。

【0050】在步驟 S130 中，電子裝置加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 與 V_u 其中任意三項為一第一係數總和。在另一實施例中，電子裝置亦可加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 與 V_u 其中任意四項或加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 與 V_u 為一第一係數總和 G （即， $G = V_e + V_m + V_t + V_r + V_u$ ）。

【0051】最後，在步驟 S135 中，電子裝置根據所述第一係數總和 G 建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊，其中所述數位化疾病模組係一三維模型。

【0052】在一實施例中，所述正負相關性係數須滿足以下條件，各項正負相關性評分之最大值具有以下不等式關係：

$$(V_{m1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_{e1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_{m1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{r1}) > V_{t1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{t1}) > V_{r1} ; \text{ 以及}$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_u。$$

任三項或四項正負相關性評分之最大值的總和，會大於額外一單項正負相關性評分之最大值。

【0053】 在一實施例中，各項正負相關性評分之最小值具有以下不等式關係：

$$V_{e4} > (V_{m4} + V_{t6} + V_{r2})；$$

$$V_{m4} > (V_{e4} + V_{t6} + V_{r2})；$$

$$V_{t6} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{r2})；$$

$$V_{r2} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{t6})；以及$$

$$V_{u2} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{t6} + V_{r2})。$$

任一項正負相關性評分之最小值，會大於另外三項或四項正負相關性評分之最小值的總和。

【0054】 應可理解，所述不等式的意義在於：第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 、與 V_u 之任何一項並不會主導整個係數總和 G 。執行第1圖中數位化疾病模組的建構方法之電子裝置的每個元件可經由任何類型的計算裝置，例如電腦或微處理器來實現，像是參考第5圖描述的計算裝置500，如第5圖所示。

【0055】 第2圖係顯示根據本發明一實施例所述之數位化疾病模組矩陣210轉換為數位化疾病模組220之示意圖。此實施例係以人類失眠疾病作為範例。假設在此實施例中，具有24200筆基因之係數總和。如圖所示，數位化疾病模組矩陣210係由係數總和 G_1 、 G_2 、 \dots 、 G_{24000} 、 G_{24001} 、 \dots 、 G_{24200} 所組成，各係數總和 G_n 代表：

針對某一特定疾病，各個基因或基因產物的第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 、與 V_u 評分的總和。數位化疾病模組矩陣 210 可藉由電腦軟體轉換為三維模型，如第 2 圖中所示之數位化疾病模組 220。如第 2 圖中所示，峰值 (peak) 往上者 (如 *Adrenergic receptors*) 為正相關，峰值往下者 (如 *GABA receptors*) 為負相關。藉由此數位化疾病模組 220 可統一彙整及計算超過 24000 個人類基因所衍生的基因產物之功能或活性在特定疾病或生理現象之多樣式資訊，以提供病理研究及藥物開發所需之快速比對依據。

【0056】 第 3 圖係顯示根據本發明一實施例所述之僅加總第一、二、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_u 為一係數總和所建構之數位化失眠疾病模組 300 之示意圖。如第 3 圖中所示，峰值往上者 (例如，*Neurotensin Receptor 1 (NTSR1)*、*腫瘤壞死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF)*) 為正相關，峰值往下者 (如 *GABAB3*、*CNR1*、*BDNF*、*CLOCK*) 為負相關。於一些實施例中，電子裝置可加總第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 、與 V_u 其中任意三項以取得其他數位化失眠疾病模組 300，因此本發明並不侷限於第 3 圖所示之示意圖。

【0057】 第 4 圖係顯示根據本發明一實施例所述之僅加總第一、二、三、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、與 V_u 為一係數總和所建構之數位化失眠疾病模組 400 之示意圖。如第 4 圖中所示，峰值

往上者（例如，Hypocretin(HCRT)、SLC6A4、ESR）為正相關，峰值往下者（如GABAB1、Progesterone Receptor (PGR)、BDNF）為負相關。於一些實施例中，電子裝置可加總第一、二、三、四、五正負相關性係數 V_e 、 V_m 、 V_t 、 V_r 、與 V_u 其中任意四項以取得其他數位化失眠疾病模組400，因此本發明並不侷限於第4圖所示之示意圖。

【0058】 如上所述，本揭露之建構數位化疾病模組的方法及裝置可彙整多樣式資料包含與疾病或生理現象相關之基因/蛋白質表現量/基因產物改變、基因產物之活性/功能、基因突變點發生、已知及開發中之疾病治療標的物、文獻探勘結果、上游基因等資料，並應用不同樣式之基因體相關資料與特定疾病或生理現象之正負相關性，統一彙整及計算超過24000個人類基因產物在特定疾病或生理現象之多樣式資訊，以提供病理研究及藥物開發所需之快速比對依據。簡言之，本案針對單一疾病，將所有基因與五種係數（基因產物表現量、突變點資料、治療標的物、文獻探勘指標、上游基因）的關係進行歸納與評分，得到正相關與負相關的趨勢。藉以早期評估潛力素材之應用活性，開發特定疾病之潛力治療標的物，篩選潛力化合物/分子，評估實驗模型之臨床相關性。

【0059】 對於本發明已描述的實施例，下文描述了可以實現本發明實施例的示例性操作環境。具體參考第5圖，第5圖係顯示用以實現本發明實施例的示例性操作環境，一般可被視為計算裝置

500。計算裝置500僅為一合適計算環境的一個示例，並不意圖暗示對本發明使用或功能範圍的任何限制。計算裝置500也不應被解釋為具有與所示元件任一或組合相關任何的依賴性要求。

【0060】 本發明可在電腦程式碼或機器可使用指令來執行本發明，指令可為程式模組的電腦可執行指令，其程式模組由電腦或其它機器，例如個人數位助理或其它可攜式裝置執行。一般而言，程式模組包括例程、程式、物件、元件、數據結構等，程式模組指的是執行特定任務或實現特定抽象數據類型的程式碼。本發明可在各種系統組態中實現，包括可攜式裝置、消費者電子產品、通用電腦、更專業的計算裝置等。本發明還可在分散式運算環境中實現，處理由通訊網路所連結的裝置。

【0061】 參考第5圖。計算裝置500包括直接或間接耦接以下裝置的匯流排510、記憶體512、一或多個處理器514、一或多個顯示元件516、輸入/輸出(I/O)埠口518、輸入/輸出(I/O)元件520以及說明性電源供應器522。匯流排510表示可為一或多個匯流排之元件（例如，位址匯流排、數據匯流排或其組合）。雖然第5圖的各個方塊為簡要起見以線示出，實際上，各個元件的分界並不是具體的，例如，可將顯示裝置的呈現元件視為I/O元件；處理器可具有記憶體。

【0062】 計算裝置500一般包括各種電腦可讀取媒體。電腦可讀取媒體可以是可被計算裝置500存取的任何可用媒體，該媒體同

時包括易揮發性和非易揮發性媒體、可移動和不可移動媒體。舉例但不侷限於：電腦可讀取媒體可包括電腦儲存媒體和通訊媒體。電腦可讀取媒體同時包括在用於儲存像是電腦可讀取指令、資料結構、程式模組或其它數據之類資訊的任何方法或技術中實現的易揮發性和非易揮發性媒體、可移動和不可移動媒體。電腦儲存媒體包括但不侷限於隨機存取記憶體 (Random Access Memory, RAM)、唯讀記憶體 (Read-Only Memory, ROM)、電子抹除式可複寫唯讀記憶體 (Electrically-Erasable Programmable Read-Only Memory, EEPROM)、快閃記憶體或其它記憶體技術、唯讀記憶光碟 (Compact Disc Read-Only Memory, CD-ROM)、數位多功能光碟 (Digital Versatile Disc, DVD) 或其它光碟儲存裝置、磁片、磁碟、磁片儲存裝置或其它磁儲存裝置，或可用於儲存所需的資訊並且可被計算裝置存取的任何媒體。電腦儲存媒體本身不包括信號。

【0063】 通訊媒體一般包含電腦可讀取指令、資料結構、程式模組或其它採用諸如載波或其他傳輸機制之類的模組化數據訊號形式的數據，並包括任何資訊傳遞媒體。術語「模組化數據訊號」係指具有一或多個特徵集合或以在訊號中編碼資訊之一方式更改的訊號。舉例但不侷限於：通訊媒體包括像是有線網路或直接有線連接的有線媒體及無線媒體，像是聲頻、射頻、紅外線以及其它無線媒體。所述媒體的組合包括在電腦可讀取媒體的範圍內。

【0064】 記憶體512包括以易揮發性和非易揮發性記憶體形式的電腦儲存媒體。記憶體可為可移動、不移動或可以為這兩種的組合。示例性硬體裝置包括固態記憶體、硬碟驅動器、光碟驅動器等。計算裝置500包括一或多個處理器，其讀取來自像是記憶體512或I/O元件520各實體的數據。顯示元件516向使用者或其它裝置顯示數據指示，例如監視器或螢幕。示例性顯示元件包括顯示裝置、揚聲器、列印元件、振動元件等。

【0065】 I/O埠口518允許計算裝置500邏輯連接到包括I/O元件520的其它裝置，一些此種裝置為內建裝置。示例性元件包括麥克風、搖桿、遊戲台、碟形衛星訊號接收器、掃描器、印表機、無線裝置等。I/O元件520可提供一自然使用者介面，用於處理使用者生成的姿勢、聲音或其它生理輸入。在一些例子中，這些輸入可被傳送到一合適的網路元件以便進一步處理。網路用戶介面(Network User Interface, NUI)可實現語言識別、觸摸與手寫筆辨識、面部識別、生物識別、在螢幕上以及鄰近螢幕的姿勢識別、空中手勢、頭部及眼部追蹤以及與計算裝置500所顯示相關聯的觸摸識別的任意組合。計算裝置500可裝備有深度照相機，像是立體照相機系統、紅外線照相機系統、RGB照相機系統和這些系統的組合，以偵測與識別姿勢。另外，計算裝置500可以裝備有偵測運動的加速度計或陀螺儀。加速度計或陀螺儀的輸出可被提供給計算裝置500顯示以呈現沉浸式增強現實或虛擬實境。

【0066】此外，計算裝置500中之處理器514也可執行記憶體512中之程式及指令以呈現上述實施例所述之動作和步驟，或其它在說明書中內容之描述。

【0067】在此所揭露程序之任何具體順序或分層之步驟純為一舉例之方式。基於設計上之偏好，必須了解到程序上之任何具體順序或分層之步驟可在此文件所揭露的範圍內被重新安排。伴隨之方法權利要求以一示例順序呈現出各種步驟之元件，也因此不應被此所展示之特定順序或階層所限制。

【0068】申請專利範圍中用以修飾元件之「第一」、「第二」、「第三」等序數詞之使用本身未暗示任何優先權、優先次序、各元件之間之先後次序、或方法所執行之步驟之次序，而僅用作標識來區分具有相同名稱（具有不同序數詞）之不同元件。

【0069】雖然本揭露已以實施範例揭露如上，然其並非用以限定本案，任何熟悉此項技藝者，在不脫離本揭露之精神和範圍內，當可做些許更動與潤飾，因此本案之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0070】

100 方法

S105、S110、S115、S120、S125、S130、S135 步驟

210 數位化疾病模組矩陣

220 數位化疾病模組

- 300 數位化失眠疾病模組
- 400 數位化失眠疾病模組
- 500 計算裝置
- 510 匯流排
- 512 記憶體
- 514 處理器
- 516 顯示元件
- 518 I/O埠口
- 520 I/O元件
- 522 電源供應器

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種建構數位化疾病模組的方法，包括：

定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；

定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(V_m)；

定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；

定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；

定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；

加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意三項或四項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及

根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中定義所述基因之所述基因/蛋白質表現量改變與所述疾病之所述第一正負相關性係數(V_e)之步驟更包括：

定義所述基因之一基因/蛋白質產物在所述疾病發生時的第一一表現量統計數值；

定義所述基因/蛋白質產物未發生所述疾病的一第二表現量統計數值；

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

其中當所述第一表現量統計數值的第一平均除以所述第二表現量統計數值的第一平均大於或等於2，且所述第一表現量統計數值與所述第二表現量統計數值之一第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e1} ，其中所述第一統計差異性顯著係表示所述第一表現量統計數值與所述第二表現量統計數值之一獨立雙樣本 $T\ test < 0.05$ ；

當所述第一表現量統計數值的所述第一平均除以第二表現量統計數值的所述第二平均小於2且大於1，且所述第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e2} ；

當所述第一統計差異性不顯著時，定義所述基因/蛋白質之所述第一正負相關性係數 V_e 為0，其中所述第一統計差異性不顯著係表示所述獨立雙樣本 $T\ test \geq 0.05$ ；

當所述第一表現量統計數值的所述第一平均除以所述第二表現量統計數值的所述第二平均小於1且大於0.5，且所述第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e3} ；以及

當所述第一表現量統計數值的所述第一平均除以所述第二表現量統計數值的所述第二平均小於或等於0.5，且所述第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e4} ；

其中係數關係為 $V_{e1} > V_{e2} > 0 > V_{e3} > V_{e4}$ 。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中定義所述基因之所述基因突變點發生與所述疾病之所述第二正負相關性係數 (V_m) 之步驟更包括：

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

定義所述基因之一基因序列之一突變點發生率統計數值 $c_1 \sim c_x$ ；

定義一未發生所述突變點發生率統計數值 $d_1 \sim d_y$ ；

其中當所述基因具有兩個以上突變點發生與所述疾病發生呈現負相關，且所述突變點發生率統計數值的一第三平均除以所述未發生突變點發生率統計數值的一第四平均大於1，且所述突變點發生率統計數值與所述未發生突變點發生率統計數值之一第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m1} ，其中所述第二統計差異性顯著係表示所述突變點發生率統計數值與所述未發生突變點發生率統計數值之一獨立雙樣本係 T test ($c_1: c_x, d_1: d_y$) < 0.05 ；

當所述基因具有一個以上突變點發生與所述疾病發生呈現負相關，且所述第三平均除以所述第四平均大於1，且所述第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m2} ；

當所述第二統計差異性不顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為0，其中所述第二統計差異性不顯著係表示所述獨立雙樣本係 T test ($c_1: c_x, d_1: d_y$) ≥ 0.05 ；

當所述基因具有一個以上突變點發生與所述疾病發生呈現正相關，且所述第三平均除以所述第四平均大於1，且所述第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m3} ；以及

當所述基因具有兩個以上突變點發生與所述疾病發生呈現正相關，且所述第三平均除以所述第四平均大於1，且所述第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m4} ；

第3頁，共14頁(發明申請專利範圍)

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

其中係數關係為 $V_{m1} > V_{m2} > 0 > V_{m3} > V_{m4}$ 。

【第4項】如申請專利範圍第1項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中定義所述基因之所述基因產物為抑制所述疾病的所述標的物之所述第三正負相關性係數(V_t)之步驟更包括：

當所述基因之一基因產物為一已知拮抗劑之一治療標的物，且所述已知拮抗劑為一已知疾病用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t1} ；

當所述基因產物為所述已知拮抗劑之所述治療標的物，且所述已知拮抗劑為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t2} ；

當所述基因產物為所述已知拮抗劑之所述治療標的物，且所述已知拮抗劑並非為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t3} ；

當所述基因產物並非一特定疾病的一拮抗劑或一促效劑之一治療標的物時，則定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 0；

當所述基因產物為所述已知促效劑之所述治療標的物，且所述已知促效劑並非為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t4} ；

當所述基因產物為所述已知促效劑之所述治療標的物，且所述已知促效劑為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t5} ；以及

當所述基因產物為所述已知促效劑之所述治療標的物，且所述已知促效劑為一已知疾病用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t6} ；

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

其中係數關係為 $V_{t1} > V_{t2} > V_{t3} > 0 > V_{t4} > V_{t5} > V_{t6}$ 。

【第5項】如申請專利範圍第1項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中定義所述基因之基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之所述第四正負相關性係數(V_r)之步驟更包括：

當一文獻敘述所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生呈現正相關時或不利於所述疾病的治療時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 V_{r1} ；

當未有一文獻敘述所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生具有相關性時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 0；以及

當一文獻敘述所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生呈現負相關時或有利於所述疾病的治療時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 V_{r2} ；

其中係數關係為 $V_{r1} > 0 > V_{r2}$ 。

【第6項】如申請專利範圍第1項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之所述第五正負相關性係數(V_u)之步驟更包括：

當所述基因產物為細胞外配體、細胞表面受器或轉錄因子時，判定所述基因屬於所述上游基因；

加總所述第一、二、三及四正負相關性係數為一第二係數總和；

當所述第二正負相關性係數總和為正數且所述基因屬於所述上游基因時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_u 為 V_{u1} ；

當所述第二係數總和為 0 或所述基因不屬於所述上游基因時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_u 為 0；以及

第 5 頁，共 14 頁(發明申請專利範圍)

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

當所述第二係數總和為負數且所述基因屬於所述上游基因時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_u 為 V_{u2} ；

其中係數關係為 $V_{u1} > 0 > V_{u2}$ 。

【第7項】如申請專利範圍第1、2、3、4、5或6項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中所述第一、二、三、四、五正負相關性係數之最大值須滿足以下條件：

$$(V_{m1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_{e1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_{m1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{r1}) > V_{t1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{t1}) > V_{r1} ; \text{ 以及}$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_u .$$

【第8項】如申請專利範圍第1、2、3、4、5或6項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中所述第一、二、三、四、五正負相關性係數之最小值須滿足以下條件：

$$V_{e4} > (V_{m4} + V_{t6} + V_{r2}) ;$$

$$V_{m4} > (V_{e4} + V_{t6} + V_{r2}) ;$$

$$V_{t6} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{r2}) ;$$

$$V_{r2} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{t6}) ; \text{ 以及}$$

$$V_{u2} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{t6} + V_{r2}) .$$

【第9項】如申請專利範圍第1項所述之建構數位化疾病模組的方法，其中所述數位化疾病模組係一三維模型。

【第10項】一種建構數位化疾病模組的裝置，包括：

至少一處理器；以及

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

至少一電腦儲存媒體，儲存電腦可讀取指令，其中所述處理器使用所述電腦儲存媒體以執行：

定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；

定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(V_m)；

定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；

定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；

定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；

加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意三項或四項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及

根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【第11項】 如申請專利範圍第10項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述處理器定義所述基因之所述基因/蛋白質表現量改變與所述疾病之所述第一正負相關性係數(V_e)之步驟更包括：

定義所述基因之一基因/蛋白質產物在所述疾病發生時的一第一表現量統計數值；

定義所述基因/蛋白質產物未發生所述疾病的一第二表現量統計數值；

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

其中當所述第一表現量統計數值的第一平均除以所述第二表現量統計數值的第一平均大於或等於2，且所述第一表現量統計數值與所述第二表現量統計數值之一第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e1} ，其中所述第一統計差異性顯著係表示所述第一表現量統計數值與所述第二表現量統計數值之一獨立雙樣本 $T\ test < 0.05$ ；

當所述第一表現量統計數值的所述第一平均除以第二表現量統計數值的所述第二平均小於2且大於1，且所述第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e2} ；

當所述第一統計差異性不顯著時，定義所述基因/蛋白質之所述第一正負相關性係數 V_e 為0，其中所述第一統計差異性不顯著係表示所述獨立雙樣本 $T\ test \geq 0.05$ ；

當所述第一表現量統計數值的所述第一平均除以所述第二表現量統計數值的所述第二平均小於1且大於0.5，且所述第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e3} ；以及

當所述第一表現量統計數值的所述第一平均除以所述第二表現量統計數值的所述第二平均小於或等於0.5，且所述第一統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第一正負相關性係數 V_e 為 V_{e4} ；

其中係數關係為 $V_{e1} > V_{e2} > 0 > V_{e3} > V_{e4}$ 。

【第12項】如申請專利範圍第10項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述處理器定義所述基因之所述基因突變點發生與所述疾病之所述第二正負相關性係數 (V_m) 之步驟更包括：

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

定義所述基因之一基因序列之一突變點發生率統計數值 $c_1 \sim c_x$ ；

定義一未發生所述突變點發生率統計數值 $d_1 \sim d_y$ ；

其中當所述基因具有兩個以上突變點發生與所述疾病發生呈現負相關，且所述突變點發生率統計數值的一第三平均除以所述未發生突變點發生率統計數值的一第四平均大於1，且所述突變點發生率統計數值與所述未發生突變點發生率統計數值之一第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m1} ，其中所述第二統計差異性顯著係表示所述突變點發生率統計數值與所述未發生突變點發生率統計數值之一獨立雙樣本係 T test ($c_1: c_x, d_1: d_y$) < 0.05 ；

當所述基因具有一個以上突變點發生與所述疾病發生呈現負相關，且所述第三平均除以所述第四平均大於1，且所述第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m2} ；

當所述第二統計差異性不顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為0，其中所述第二統計差異性不顯著係表示所述獨立雙樣本係 T test ($c_1: c_x, d_1: d_y$) ≥ 0.05 ；

當所述基因具有一個以上突變點發生與所述疾病發生呈現正相關，且所述第三平均除以所述第四平均大於1，且所述第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m3} ；以及

當所述基因具有兩個以上突變點發生與所述疾病發生呈現正相關，且所述第三平均除以所述第四平均大於1，且所述第二統計差異性顯著時，定義所述基因之所述第二正負相關性係數 V_m 為 V_{m4} ；

第 9 頁，共 14 頁(發明申請專利範圍)

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

其中係數關係為 $V_{m1} > V_{m2} > 0 > V_{m3} > V_{m4}$ 。

【第13項】如申請專利範圍第10項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述處理器定義所述基因之所述基因產物為抑制所述疾病的所述標的物之所述第三正負相關性係數(V_t)之步驟更包括：

當所述基因之一基因產物為一已知拮抗劑之一治療標的物，且所述已知拮抗劑為一已知疾病用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t1} ；

當所述基因產物為所述已知拮抗劑之所述治療標的物，且所述已知拮抗劑為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t2} ；

當所述基因產物為所述已知拮抗劑之所述治療標的物，且所述已知拮抗劑並非為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t3} ；

當所述基因產物並非一特定疾病的一拮抗劑或一促效劑之一治療標的物時，則定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 0；

當所述基因產物為所述已知促效劑之所述治療標的物，且所述已知促效劑並非為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t4} ；

當所述基因產物為所述已知促效劑之所述治療標的物，且所述已知促效劑為一臨床試驗用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t5} ；以及

當所述基因產物為所述已知促效劑之所述治療標的物，且所述已知促效劑為一已知疾病用藥時，定義所述基因之所述第三正負相關性係數 V_t 為 V_{t6} ；

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

其中係數關係為 $V_{t1} > V_{t2} > V_{t3} > 0 > V_{t4} > V_{t5} > V_{t6}$ 。

【第14項】如申請專利範圍第10項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述處理器定義所述基因之基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之所述第四正負相關性係數(V_r)之步驟更包括：

當一文獻敘述所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生呈現正相關時或不利於所述疾病的治療時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 V_{r1} ；

當未有一文獻敘述所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生具有相關性時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 0；
以及

當一文獻敘述所述基因產物的功能/活性與所述疾病發生呈現負相關時或有利於所述疾病的治療時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_r 為 V_{r2} ；

其中係數關係為 $V_{r1} > 0 > V_{r2}$ 。

【第15項】如申請專利範圍第10項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述處理器定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之所述第五正負相關性係數(V_u)之步驟更包括：

當所述基因產物為細胞外配體、細胞表面受器或轉錄因子時，判定所述基因屬於所述上游基因；

加總所述第一、二、三及四正負相關性係數為一第二係數總和；

當所述第二正負相關性係數總和為正數且所述基因屬於所述上游基因時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_u 為 V_{u1} ；

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

當所述第二係數總和為0或所述基因不屬於所述上游基因時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_u 為0；以及

當所述第二係數總和為負數且所述基因屬於所述上游基因時，定義所述基因之所述第四正負相關性係數 V_u 為 V_{u2} ；

其中係數關係為 $V_{u1} > 0 > V_{u2}$ 。

【第16項】如申請專利範圍第10、11、12、13、14或15項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述第一、二、三、四、五正負相關性係數之最大值須滿足以下條件：

$$V_{m1} + V_{t1} + V_{r1} > V_{e1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_{m1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{r1}) > V_{t1} ;$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{t1}) > V_{r1} ; \text{ 以及}$$

$$(V_{e1} + V_{m1} + V_{t1} + V_{r1}) > V_u .$$

【第17項】如申請專利範圍第10、11、12、13、14或15項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述第一、二、三、四、五正負相關性係數之最小值須滿足以下條件：

$$V_{e4} > (V_{m4} + V_{t6} + V_{r2}) ;$$

$$V_{m4} > (V_{e4} + V_{t6} + V_{r2}) ;$$

$$V_{t6} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{r2}) ;$$

$$V_{r2} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{t6}) ; \text{ 以及}$$

$$V_{u2} > (V_{e4} + V_{m4} + V_{t6} + V_{r2}) .$$

【第18項】如申請專利範圍第10項所述之建構數位化疾病模組的裝置，其中所述數位化疾病模組係一三維模型。

【第19項】一種建構數位化疾病模組的方法，包括：

第 12 頁，共 14 頁(發明申請專利範圍)

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；

定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(V_m)；

定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；

定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；

定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；

加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意兩項或三項以上的正負相關性係數為一第一係數總和；以及

根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【第20項】 一種建構數位化疾病模組的方法，包括：

定義一基因之一基因/蛋白質表現量改變與一疾病之關係為一第一正負相關性係數(V_e)；

定義所述基因之一基因突變點發生與所述疾病之關係為一第二正負相關性係數(V_m)；

定義所述基因之一基因產物為抑制所述疾病的一標的物之一第三正負相關性係數(V_t)；

定義所述基因之一基因產物的功能/活性之文獻探勘結果與所述疾病之一第四正負相關性係數(V_r)；

第 108147515 號 修正日期:110.1.25 修正本

定義所述基因為訊息傳遞路徑之上游基因與所述疾病之一第五正負相關性係數(V_u)；

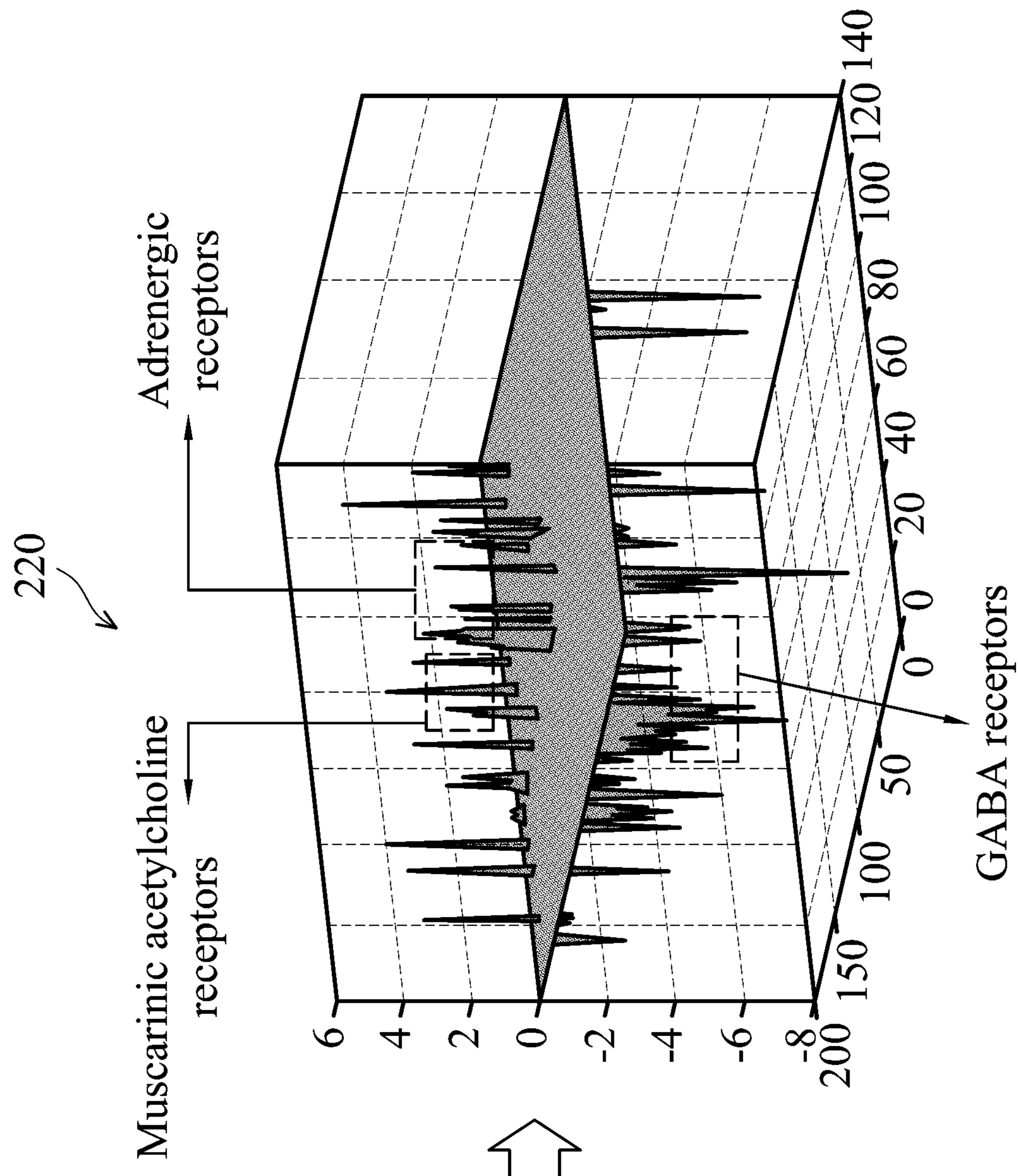
加總所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意兩項以上的正負相關性係數或令所述第一、二、三、四、五正負相關性係數其中任意一項為一第一係數總和；以及

根據所述第一係數總和建構一數位化疾病模組，以呈現疾病基因體資訊。

【發明圖式】



第 1 圖



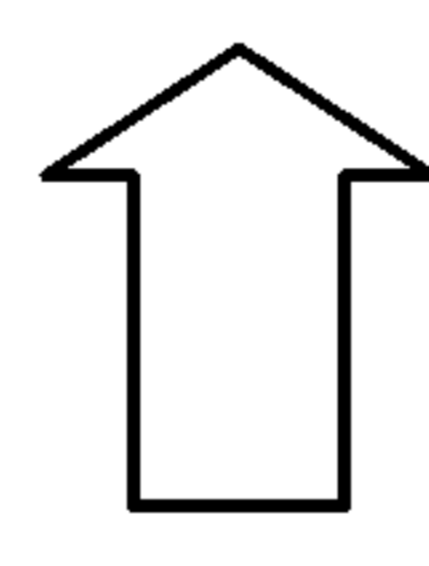
Muscarinic acetylcholine receptors

Adrenergic receptors

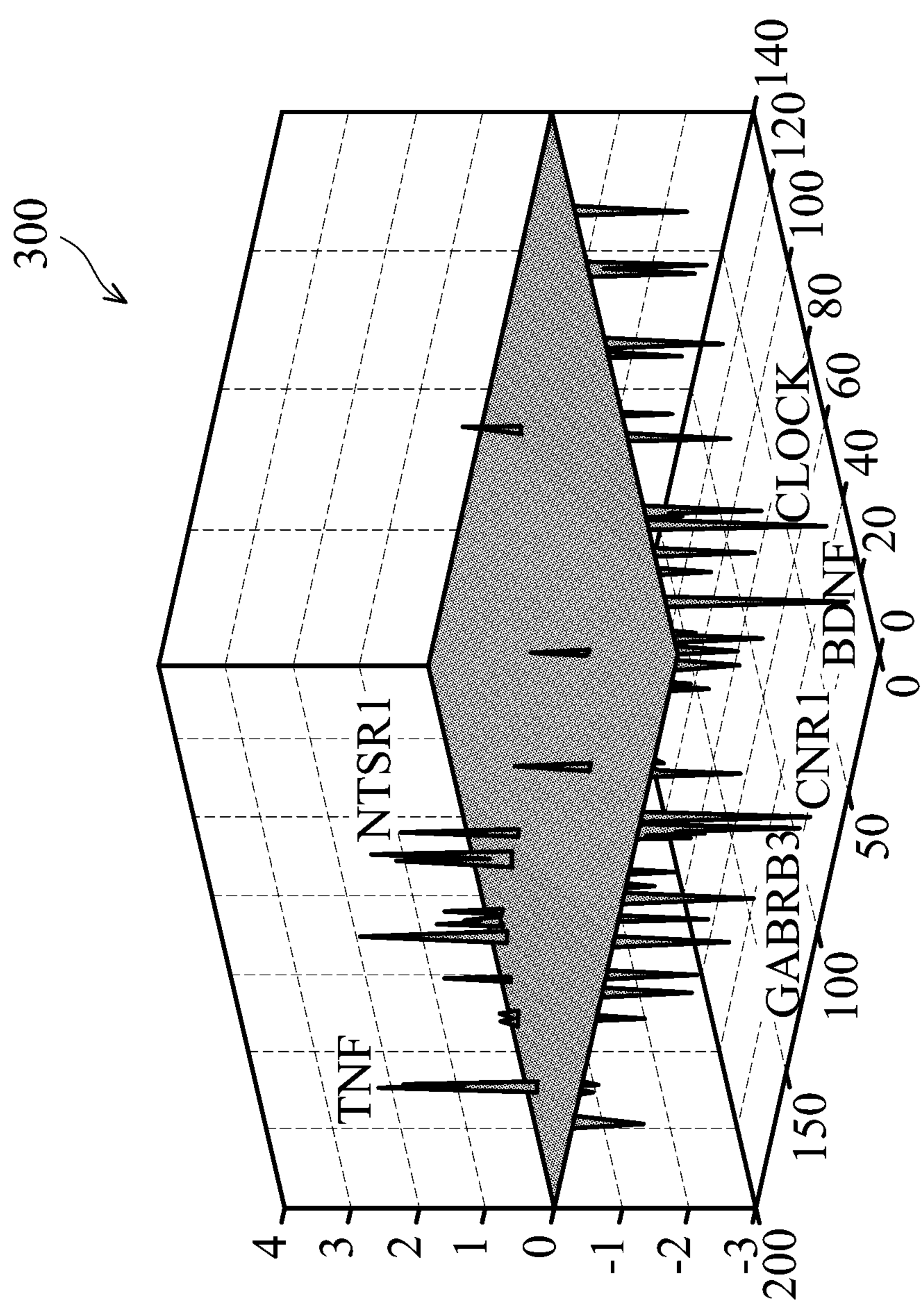
GABA receptors

210

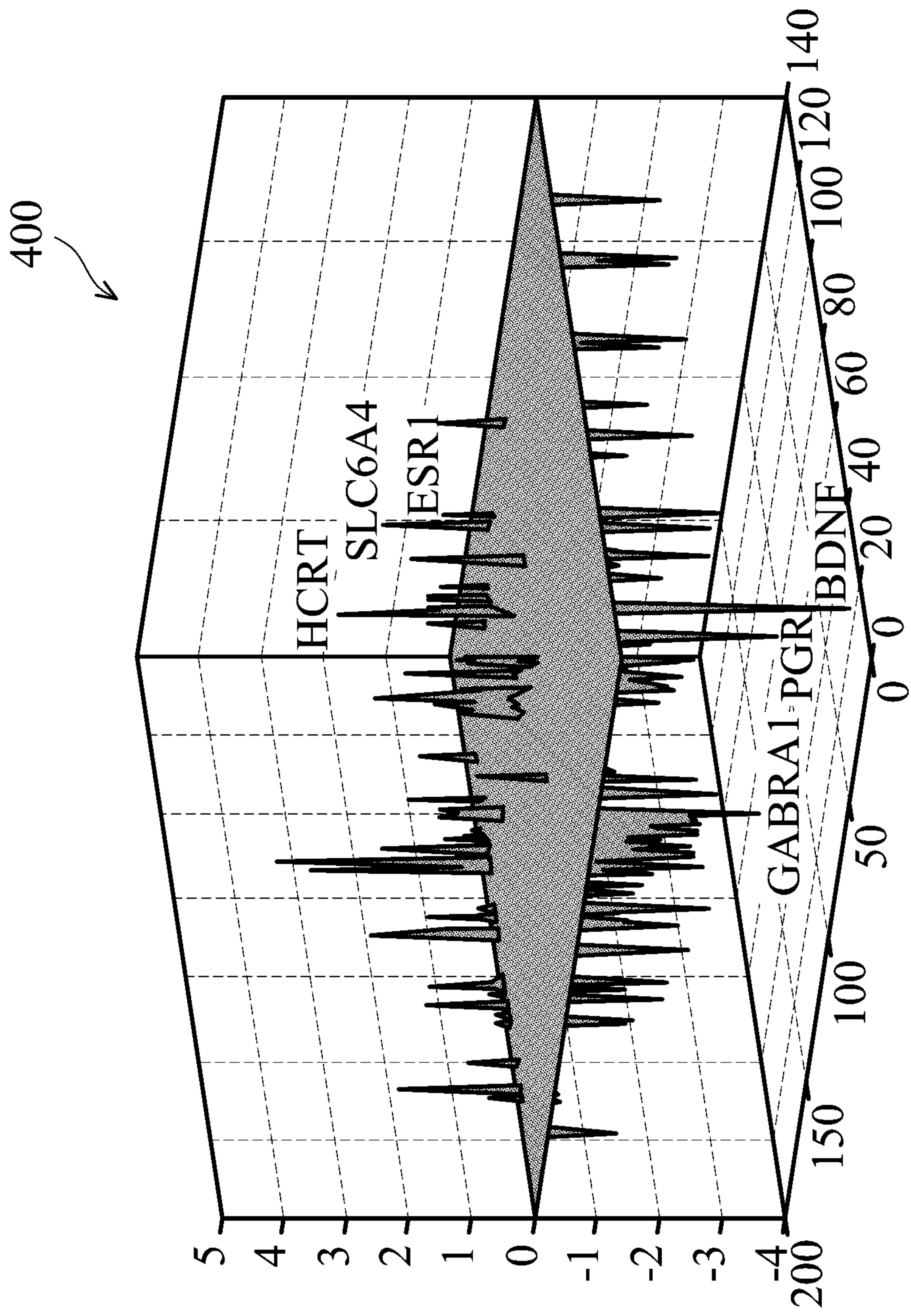
G_1	G_2	G_3	...	G_{200}
G_{201}	G_{202}	G_{203}	...	G_{400}
...
G_{24001}	G_{24002}	G_{24003}	...	G_{24200}



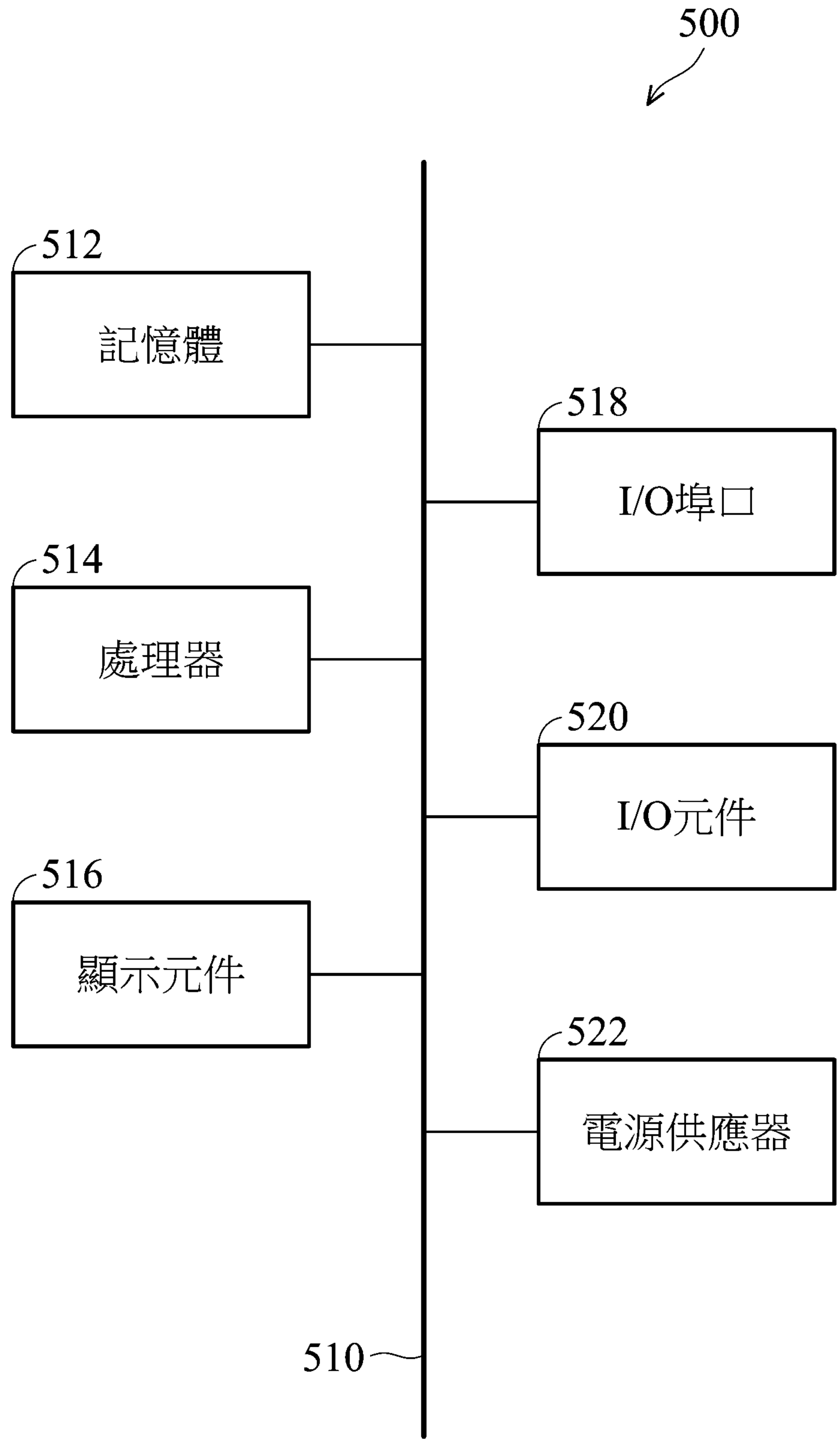
第 2 圖



第3圖



第4圖



第 5 圖