

1

Transfer entropyを用いた神経回路の解析

立命館大学情報理工学部知識情報学科教授 ■北野勝則

key words:

transfer entropy, mutual information, directional information flow, effective connectivity, electroencephalogram

要旨

abstract:

神経回路の解析, 特に, 神経活動の時空間パターンの解析は, 脳機能の仕組みの理解を目的とするだけでなく, 意識障害などの神経損傷・疾患の客観的診断基準となりうるとして期待を集めている. これまでの時空間パターン解析では, ニューロン間や脳部位間の神経活動の相関, 言い換えれば, 神経活動の同時性を議論することがほとんどであったが, 神経活動間の因果性あるいは情報の流れを同定することで, 脳活動をよりダイナミックに捉えようという試みが増えている. 情報の流れを記述する解析手法はまだ確立されていないが, 本稿では, 最近注目を集めつつある情報理論的観点から情報伝達の因果性を特徴づける解析手法である transfer entropy について紹介する.

におけるネットワークの構成要素が, 特定の脳機能にどう関与するかという機能の局在性を明らかにしようと試みてきた. 近年は, 神経活動の多点計測技術の発展と相まって, このような機能局在の研究から情報伝達の研究へとシフトしつつある. つまり, ニューロン間, あるいは, 脳領域間の情報の流れを解明する研究へ移行しつつある. これまでにも, ニューロン間や脳領域間の活動の關係に着目した研究は行われているが, それらの多くは相関と呼ばれるものである. 相関は, 要素間で直接的な情報伝達がない場合でも生じるため (共通した入力を受ける要素の組など), 必ずしも情報の流れを反映していない. このように, 脳活動をよりダイナミックに捉えようという試みの一方, 情報の流れを抽出する解析手法の確立が重要な課題となっている.

動向

脳機能は, 莫大な数のニューロンと呼ばれる細胞が作るネットワークにより実現されていることは周知の事実である. そのネットワークも, 微小神経回路から視覚野や運動野といった脳領域の領域間ネットワークまで, 様々な階層のネットワークを考えることができる. 従来の研究では, 個々のニューロンや脳部位といった, それぞれの階層

A. 情報理論から見る因果性: transfer entropy

Transfer entropy^注 (以下, TE)¹⁾ は, 情報理論における相互情報量 (2つの確率変数の間の相互の依存度を表す量) を一方の確率変数からもう

^注 Transfer entropy は, 移動エントロピー, もしくは, 輸送エントロピーと訳されることが多い.

一方への因果性を表す量へと拡張したものである。ここでは、相互情報量とTEとの本質的な違いを説明するため、まず情報理論における情報量やエントロピーといった基礎的事項を簡単にまとめ、その発展としてのTEの理論的枠組みを最も基本的なケースに限定して紹介する。

1. 情報量, エントロピー, 相互情報量

信号源から計測される時系列データを $X(t)$ ($t = 0, 1, \dots$) とし、この時系列データのとりうる値 = 計測値は、 x_1, x_2, \dots, x_N のいずれかの値をとるとする。計測値は、計測ノイズなどの確率的な性質を含むため、 $X(t)$ は確率変数として扱う必要がある、つまり、各計測値の出現は、それぞれある確率に従うとする。例えば、 x_1 が計測される確率を $p(x_1)$ 、 x_2 が計測される確率を $p(x_2)$ 、などである。この場合、 $p(x_i)$ ($i = 1, 2, \dots, N$) は、確率変数 $X(t)$ に関する確率分布を表し、 $\sum_i p(x_i) = 1$ を満たす。

x_i が計測された時の情報量は、その確率 $p(x_i)$ によって $-\log p(x_i)$ と定められる ($0 \leq p(x_i) \leq 1$ に注意)。情報量は、 $p(x_i)$ が小さい (= 起こりにくい) ほど大きく、 $p(x_i)$ が大きい (= 起こりやすい) ほど小さい。この情報量を確率分布 $p(x_i)$ ($i = 1, 2, \dots, N$) 全体に対して平均した量 (平均情報)

$$H(X) = -\sum_{i=1}^N p(x_i) \log p(x_i)$$

はエントロピーと呼ばれる。エントロピーは、常に非負の値をとり、その値は確率分布の形によって定まる。一般に、全ての計測値が同じ確率で現れる場合、つまり、 $p(x_1) = p(x_2) = \dots = p(x_N) (= 1/N)$ の時、エントロピーは最大となる。逆に、 $p(x_i) = 1$ で $p(x_j) = 0$ ($j \neq i$) の場合、エントロピーは0となる。全ての確率事象 (この場合、計測値) が同じ確率で生じる場合には、エントロピーは最大となり、確率に偏りがある場合には、小さくなることから、エントロピーは不確かさの程度

を表す尺度として考えることができる。

$X(t)$ とは異なる時系列データ $Y(t)$ ($t = 0, 1, \dots$) についても同様に、計測値を y_j ($j = 1, 2, \dots, M$) とし、それぞれの確率を $q(y_j)$ ($j = 1, 2, \dots, M$) とする。2つの確率変数 $X(t)$ 、 $Y(t)$ の組に対しても、情報量を考えることができる。時刻 t に計測した値が x_i 、 y_j である確率を結合確率 (あるいは同時確率) $P(x_i, y_j)$ ($i = 1, 2, \dots, N, j = 1, 2, \dots, M$) で表すと、この確率分布に対する結合エントロピー

$$H(X, Y) = -\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M P(x_i, y_j) \log P(x_i, y_j)$$

を考えることができる。もし、 $X(t)$ と $Y(t)$ が互いに独立、すなわち、一方の計測値が他方の計測値の現れ方に影響を与えない場合、結合確率は、 $P(x_i, y_j) = p(x_i)q(y_j)$ と積で表せるので、結合エントロピーは、 $H(X, Y) = H(X) + H(Y)$ と $X(t)$ と $Y(t)$ のそれぞれのエントロピーの和に一致する。

確率変数 $X(t)$ と $Y(t)$ の相互依存の度合いは、相互情報量

$$I(X; Y) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M P(x_i, y_j) \log \frac{p(x_i, y_j)}{p(x_i)q(y_j)}$$

で表すことができる。これは、結合確率 $P(x_i, y_j)$ と $X(t)$ と $Y(t)$ のそれぞれ確率の積 $p(x_i)q(y_j)$ との情報量の差 (カルバック・ライブラー情報量という) を意味する。条件付きエントロピー

$$H(X|Y) = -\sum_{j=1}^M q(y_j) \sum_{i=1}^N P(x_i|y_j) \log P(x_i|y_j)$$

を用いると、

$$\begin{aligned} I(X; Y) &= H(X) - H(X|Y) \\ &= H(Y) - H(Y|X) \\ &= H(X) + H(Y) - H(X, Y) \end{aligned}$$

と変形することができる。上式1行目から、相互情報量は、 $X(t)$ のみ着目したエントロピーと $Y(t)$ が既知の条件における $X(t)$ のエントロピーの差で表されることがわかる。これは、 $Y(t)$ を知ることによって減少した $X(t)$ の不確かさを意味し、

$X(t)$ の $Y(t)$ への依存の程度を表す。2行目は、1行目の式において $X(t)$ と $Y(t)$ を入れ替えた形になっており、 $X(t)$ と $Y(t)$ が対称な関係であることを示している。また3行目から、 $X(t)$ と $Y(t)$ が互いに独立な時（つまり、 $P(x_i, y_j) = p(x_i)q(y_j)$ が成立する時）には0となることが分かる。このように、相互情報量は、確率変数間の依存度を表すが、対称な依存度を表し、一方から他方へといった向きを考慮した依存性ではないことに注意をしないといけない。

2. Transfer entropy

時系列データ $X(t)$, $Y(t)$ の間の因果性を厳密に検証することは一般には困難であるが、情報理論的観点に限定した因果性について考える。因果的關係「 Y の結果、 X が起きた」には、時間軸の概念が含まれている。従って、相互情報量のように、同時刻における計測値の間の相互依存性を見るのではなく、時間経過に伴う計測値の経時的変化における確率変数の依存性を見る必要がある。これを踏まえると、 Y から X への因果的な影響の情報理論的な定量化は、次のように考えることができる¹⁾。

時系列 $X(t)$ について、現在（時刻 t とする）から k 時刻まで遡った計測値の組 $\mathbf{X}_t^{(k)} = (X(t), X(t-1), \dots, X(t-k+1))$ を考える。次の時刻 $t+1$ の計測値 $X(t+1) = X_{t+1}$ が、これまでの履歴に依存するなら、 X_{t+1} が得られる確率は、 $P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)})$ と条件付き確率で表せる。これに対し、時系列 $Y(t)$ の l 時刻まで遡った計測値の組 $\mathbf{Y}_t^{(l)}$ を考慮した条件付き確率 $P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)})$ を考える。もし、 X_{t+1} が Y からなんら影響がなく、 X 自身の過去の計測値のみで決定されるのであれば、これらの確率は等しく、 $P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}) = P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)})$ が成り立つ。逆に、 Y が X に対してなんらかの影響をもつ（ Y が X に対し因果関係をもつ）のであれば、過去に計測された Y の値にも依存して

X_{t+1} が決まることになるので、これらの確率は等しくならない。相互情報量の時と同様、これらの確率分布の情報量の差を表す式

$$T_{Y \rightarrow X} = \sum P(X_{t+1}, \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)}) \log \frac{P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)})}{P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)})}$$

が Y から X への情報流を表す transfer entropy と定義される。また、これは条件付きエントロピーを用いて次のように変形できる。

$$T_{Y \rightarrow X} = H(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}) - H(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)})$$

上式第1項の条件付きエントロピーは、 $\mathbf{X}_t^{(k)}$ を既知とした時の X_{t+1} の不確かさを、第2項は、 $\mathbf{X}_t^{(k)}$ だけでなく $\mathbf{Y}_t^{(l)}$ も既知とした時の不確かさを表している。言い換えれば、この差は、 $\mathbf{Y}_t^{(l)}$ を知ることでより減少した不確かさであり、 Y がもつ X に関する情報量と考えることができる（図1）。TEは、相互情報量とは異なり、 X と Y を入れ替えれば一致せず（ $T_{Y \rightarrow X} \neq T_{X \rightarrow Y}$ ）、対称でない。その定義から、自然に依存関係の「向き」が定められている点で、相互情報量とは異なる。

因果性を検証する代表的な手法の1つとして、Granger causality (GC) が知られている。GCは、統計的仮説検定を時系列モデルである自己回帰モデル（の拡張モデル）へ適用した手法であり、時系列データの正規性と因果関係の線形性を仮定

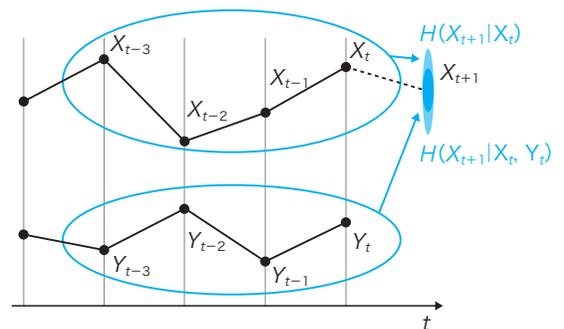


図1 ■ Transfer entropy の概念図 ($k = l = 3$ の場合)

しているので、あらゆるデータに適用することはできない。一方、TEは、特にそのような仮定を必要としていないので、任意の時系列に対して適用可能である。ただし、その計算には、確率分布を求めることが必要になるので、注意を要する。例えば、最もシンプルな場合 ($k = l = 1$) の Y から X へのTEは、

$$T_{Y \rightarrow X} = \sum P(X_{t+1}, X_t, Y_t) \log \frac{P(X_{t+1}|X_t, Y_t)}{P(X_{t+1}|X_t)}$$

と書けるが、これを計算するには (X_{t+1}, X_t, Y_t) の結合確率分布を求める必要がある。この最もシンプルな場合でも、上の例では、 $N \times N \times M$ 通りの状態数 (確率事象の数) の分布を求めなければならず、十分に長い時系列データが必要となる。正規性と線形性が満たされる時系列データについては、GCとTEは等価であることが示されている²⁾。このように、TEの場合は、確率分布を構成するに十分なデータ量があるかどうか、適切な適用であるかの判断の基準になる。

B. TEを用いた神経回路解析の研究例

TEを適用した研究は分野を問わず増加しているが、ここでは脳科学の分野に限定し、最近の研究事例を紹介する。

1. TEによる神経回路解析

TEによる解析結果が、情報伝達の実体を反映するかは重要な問題の1つである。KobayashiとKitano (2013) は、神経回路のシミュレーションモデルを用いて、ニューロン対のスパイク活動に対するTEが、その間のシナプス結合の有無を反映しているかについて検証した³⁾。モデルシミュレーションで生成したスパイクデータから求めたTEを用いて、モデル上のシナプス結合の有無を推定できるかを調べたところ、推定精度は、モ

デルのパラメータ (回路構造の規則性) に依存すると報告している。

また、Kawasakiら (2014) は、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を行い、TMSに誘発された神経活動が脳領域間をどのように伝搬するかについて脳波 (electroencephalogram: EEG) 計測により調べた⁴⁾。EEG信号の振動数帯域毎の位相に着目したところ、 θ リズム (5Hz) の帯域において、TMSによる位相リセットの伝搬時間とTEが優位に上昇する時間遅れがほぼ一致したことから、 θ リズムの位相が、全脳レベルの情報伝達を担っていることを示唆している。

このように、シミュレーション実験や操作刺激を用いた実験のような、実験条件の制御が可能であり、TEの結果と情報伝達の実体との関係が検証しやすい枠組みの研究は、TEの適用限界を把握するという意味において、今後も重要になると思われる。

2. TEによる神経回路解析の応用例

神経回路解析の応用例の一つとして、神経疾患の診断が考えられる。従来の診断方法、例えば意識障害の診断では、多かれ少なかれ、患者の外的な刺激に対する行動反応に基づいている。しかし、脳に軽微でない損傷がある場合、特にそれが運動に関連する領域であるならば、患者側に応答する意志はあっても、応答そのものが困難となることがある。こうした場合、行動応答のレベルと意識障害のレベルは必ずしも相関せず、誤った診断へと導く危険性がある。そのようなケースでなくとも、行動応答を求めることそのものが、患者への大きな負担となる場合もある。脳活動計測データに基づく神経回路解析は、客観性、正確性や負担の軽減という観点から、新たな診断基準になりうると期待されている。以下に、関連研究を紹介する。

Mäki-Marttunenら (2013) は、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) で得た脳活動に対する脳領域間情報流の解析と意識障害との関係について調べた⁵⁾。健常者と植物状態 (vegetative state: VS) や最小意識状態 (minimally conscious state: MCS) と診断された患者に対し、何もタスクを課さない安静状態におけるfMRI (resting-state fMRI: rs-fMRI) のデータに対し、TEを適用した。著者らの解析結果では、半球間ではなく半球内 (特に左半球内) の情報流について、意識障害患者では著しい低下が確認されたと報告している。

Jordanら (2013) は、fMRIとEEGの同時計測を行い、脳領域間情報流の解析を行った⁶⁾。健常者の覚醒時および麻酔下無意識時におけるrs-fMRIデータに対してTEによる情報流の解析を行ったところ、麻酔下無意識時には、前頭葉から後頭葉へのフィードバック方向の情報流が有意に低下したと報告している。

Thulら (2016) は、行動応答に頼らない方法として、EEG脳活動動態に対する脳領域間情報流の解析を提案し、情報流と意識障害の種類や程度の関係について調べた⁷⁾。著者らは、健常者とMCSや無反応覚醒症候群 (unresponsive wakefulness syndrome: UWS) と診断された患者に対し、聴覚刺激呈示時のEEGデータに対して、TEによる情報流の解析を行った。健常な被験者と比べ、MCSやUWSの患者では、前頭葉から後頭葉へのフィードバック方向の情報流が有意に低下し、EEG信号の情報流が意識の神経相関であ

ることを示唆すると報告している。

むすび

TEを用いた神経回路の解析は、脳機能の仕組みの理解に迫るものや、客観的診断基準の策定に向けたものなど、幅広く展開しつつある。一方、TEが因果性解析のツールとして確立するためには、適切な適用方法や範囲についてより詳細に研究を進める必要があり、今後の発展に期待したい。

❖文献

- 1) Schreiber T. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett.* 2000; 85: 461-4.
- 2) Barnett L. Granger causality and transfer entropy are equivalent for Gaussian variables. *Phys Rev Lett.* 2009; 103: 238701.
- 3) Kobayashi R, Kitano K. Impact of network topology on inference of synaptic connectivity from multi-neuronal spike data simulated by a large-scale cortical network model. *J Comput Neurosci.* 2013. 35; 109-24.
- 4) Kawasaki M, Uno Y, Mori J, et al. Transcranial magnetic stimulation-induced global propagation of transient phase resetting associated with directional information flow. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 173.
- 5) Mäki-Marttunen V, Diez I, Cortes JM, et al. Disruption of transfer entropy and inter-hemispheric brain functional connectivity in patients with disorder of consciousness. *Front Neuroinform.* 2013; 7: 124.
- 6) Jordan D, Ilg R, Riedl V, et al. Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology.* 2013; 119: 1031-42.
- 7) Thul A, Lechinger J, Donis J, et al. EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127: 1419-27.