

# Transfer entropy を用いた側坐核・腹側淡蒼球間 の functional connectivity の探索

提 出 者

琉球大学工学部エネルギー環境工学コース

高坂 空男 （175241D）

指 導 教 員

宮田 龍太

令和 2（2021）年 2 月 17 日 提出

# Contents

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Outline of This Thesis</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Materials and Methods</b>	<b>2</b>
3.1	ラットの行動実験 . . . . .	2
3.2	Transfer entropy . . . . .	3
3.3	Methods . . . . .	3
<b>4</b>	<b>Results</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Discussion</b>	<b>5</b>

## List of Figures

1	(A) 実験装置概要図. 実験装置にはラットが鼻を入れる穴 (L,C,R), 反対側の壁にエサ受け取り器 (D) が備わっている. (B) 条件付け行動実験の概略 (詳細は (1) を参照). . . . .	1
2	ラットに挿入された電極跡 (1). (A).NAc 領域, (B).VP 領域. . . . .	2
3	スパイク raw データ (図中棒線) をデジタル時刻データ (0,1) に加工 . . . . .	4
4	(A) ふたつの transfer entropy の champion data. (B) ふたつの Tone 間の同じ向きの TE. (Wilcoxon rank sum test, ***: $p < 0.001$ ) . . . . .	6
5	(A) 同じ Tone 内での TE の population. (B) Tone 間の TE の population. . . . .	7

## List of Tables

# 1 Introduction

報酬系神経回路の研究は、動物・人間の行動や意思決定メカニズムの理解に貢献してきた。先行研究で Ito と Doya (1) は、ラットを用いた行動選択実験により、報酬系回路として知られる側坐核 (nucleus accumbens, NAc) と腹側淡蒼球 (ventral pallidum, VP) にある神経細胞が報酬の獲得可否を知らせる音で発火頻度を変化させることを報告した。杉浦ら (2) は、その報酬の有無で変化する NAc と VP の神経活動が直後のラットの行動選択と関連することを発見した。したがって、これまでの研究ではあるひとつの報酬系回路の神経活動について、報酬の有無または直近の行動選択との相関に着目してきた。しかし、これらの解析では NAc と VP を個々に独立した領域として扱われており、二領域間の functional connectivity(3) などの報酬系回路の構造的な相互作用は明らかになっていない。

本研究では、ラットの条件付き自由選択行動実験中の NAc・VP 間の functional connectivity を、transfer entropy(TE(4)) を用いて探索する。これにより脳の計算処理メカニズムの一端の解明、脳領域間における情報の流れの解析手法確立への貢献をめざす。

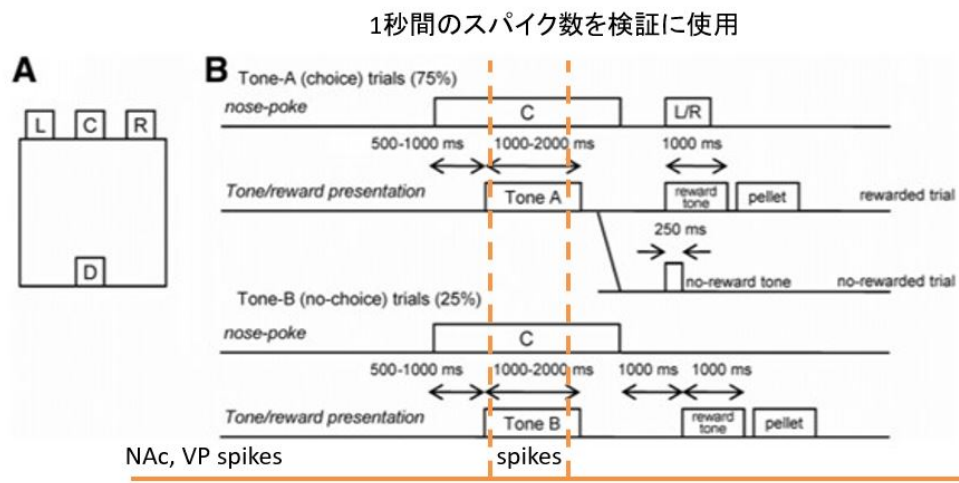


Fig. 1: (A) 実験装置概要図。実験装置にはラットが鼻を入れる穴 (L,C,R)，反対側の壁にエサ受け取り器 (D) が備わっている。(B) 条件付け行動実験の概略 (詳細は (1) を参照)。

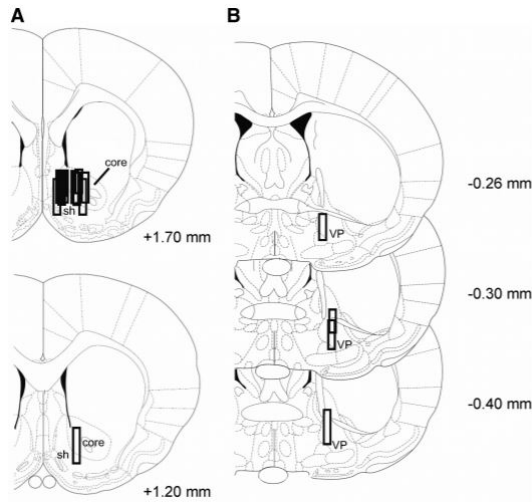


Fig. 2: ラットに挿入された電極跡 (1). (A).NAc 領域, (B).VP 領域.

## 2 Outline of This Thesis

本論文の構成は以下の通りである. Materials and Methods では, 使用したデータと手法について述べる. Results では, Transfer entropy を用いた NAc と VP のスパイク時系列データの解析結果を示す. Discussion では, Results で得られた結果の考察と今後の課題について述べる.

## 3 Materials and Methods

### 3.1 ラットの行動実験

本研究で用いるラットを用いた行動実験 (1) を Fig.1 に示す. 手順は下記の通りである.

- トライアル開始の音が鳴り, それを聞いたラットが中央の穴 C に鼻を入れると 75%の確率で Tone A が, 25%の確率で Tone B が提示される.
- Tone A の提示が提示された場合, ラットは Tone 提示後に C から出て 60 秒以内に L または R の穴に鼻を入れる選択をする. このタスク後, L, R それぞれにあらかじめ設定された 4 通りの確率ブロック  $((L,R)=[(90,50),(50,90),(50,10),(10,50)])$  によって, 報酬獲得の可否が決定される.

- Reward tone が提示された場合, ラットは D から報酬 (エサ) を受け取る一方で, no-reward tone が提示された場合, 報酬はない.
- Tone B が提示された場合, 1 秒間待ったら確定的に報酬が与えられる.

これを 1 セッションあたり平均約 700 トライアル繰り返す. この課題遂行中のラットの NAc または VP 細胞でスパイクが観測された時刻が記録 (Fig.2) されている. 本研究では NAc,VP 間の functional connectivity に着目するために二領域間を同時計測しているデータのみ使用している.

### 3.2 Transfer entropy

TE は, 時系列  $X(t)$  について時刻  $t$  から  $k$  時刻まで遡った計測値の組

$$\mathbf{X}_t^{(k)} = (X(t), X(t-1), \dots, X(t-k+1)) \quad (1)$$

と, 時系列  $Y(t)$  について 1 時刻前まで遡った計測値の組  $\mathbf{Y}_t^{(l)}$  を使って下式で定義できる (詳細は [2] を参照):

$$T_{Y \rightarrow X} = \sum P(X_{t+1}, \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)}) \log \frac{P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)}, \mathbf{Y}_t^{(l)})}{P(X_{t+1} | \mathbf{X}_t^{(k)})} \quad (2)$$

ふたつの時系列データ  $X(t)$ ,  $Y(t)$  に対して TE を適用することによって, データ間の情報の流れを考えることができる. また, TE は定義よりデータ間の情報の流れは不可逆 ( $T_{Y \rightarrow X} \neq T_{X \rightarrow Y}$ ) である. ここでは最もシンプルな場合 ( $k = l = 1$ ) における TE を計算した.

### 3.3 Methods

まず, Fig.3 に示すように NAc と VP が同時計測されている行動実験において, ToneA または ToneB が提示されてから 1 秒間のスパイクデータについて 100 分割 (0.01 秒間隔で分割) し, 間隔内のスパイクの個数を数えた時系列データを作製した.

そして今回この時系列データを用いて次の 2 つを検証した.

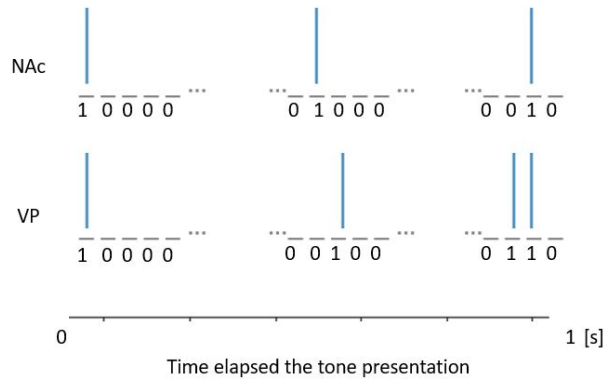


Fig. 3: スパイク raw データ (図中棒線) をデジタル時刻データ (0,1) に加工

- NAc から VP, VP から NAc への情報流のどちらが支配的であるか検討するために, ToneA, ToneB において NAc から VP, VP から NAc への TE に統計的に有意な差がみられるか Wilcoxon の順位和検定を用いて確認した.
- 同じ向きの情報流でも Tone 間で有意な差がみられるか, Tone A と Tone B における NAc から VP の TE に対して Wilcoxon の順位和検定を用いた. 同様に Tone A と Tone B における VP から NAc への TE に対して Wilcoxon の順位和検定を用いて確認した. 本研究では, 22 Events に対して NAc データ数 73, VP データ数 51 個分の全 181 の組み合わせについて検定を行った.

## 4 Results

結果を Fig4 と Fig5 に示す. 2つの結果を得た.

- Tone A における NAc から VP, VP から NAc への情報流の間で有意差が確認できたのは 181 組中 9 組しかなく, 同様に Tone B においても 8 組であって, 両者とも全体の 5%未満しか有意差のあるデータはなかったため, ふたつの向きの情報流のどちらが支配的であるとは言えなかった.
- NAc から VP への TE, Tone をまたいで検定すると有意差が確認できる組が 83, 同様に VP から NAc への TE でも 90 組確認できた. 両者とも約半数のデータで有意差が確認できたため, 同じ向きの情報流は, Tone の違いで変化すると言える.

## 5 Discussion

本研究では、ラットの条件付き自由選択行動実験中の NAc・VP のスパイク時系列データに TE を適用することで二領域間の functional connectivity を探索した。その結果、NAc から VP、または VP から NAc という二つの情報流の間でどちらが支配的かという関係は示されなかったが、同じ向きの情報流においては、Tone の違いによって変化することが示された。

ふたつの情報流の間で支配的關係がみられなかったことについては、スパイク時系列データの時間間隔が細かすぎた可能性がある。本研究ではスパイク時系列データに TE を用いて解析することで、神経細胞から神経細胞へ情報が流れていく解剖学的なつながり (投射) が示されることを期待した。しかし、今回設定した時間間隔 ( $\Delta t = 0.01$ ) が実際の神経細胞間の情報伝達時間スケールよりおそらく小さく、本解析で捉えた情報流は二細胞の同期 (Synchronization) に近いものだった可能性がある。このことより今後の課題として、スパイク時系列データの時間間隔について、解剖学的な知見を活用して適切なスパイクタイミング設定が可能か試みたり、時間間隔の設定の使い分けによって神経細胞間の投射と同期のふたつの性質について解析を使い分けることが可能か検証することが考えられる。

同じ向きの情報流でも Tone 間で有意な差がみられたことについては Tone 提示後のタスクの違いが関係していると解釈している。つまり Tone A 提示後ラットは左右選択をしなければならず、Tone B 提示後には 1 秒間待機しなければならない。このタスクの違いが今回の解析でとらえられた可能性がある。この結果と考察をより細かく検証するため、同データを片側検定にかける等の展開が考えられる。また、今後さらに細かな条件分けでの検定や、決定木を活用して分類することで、解釈可能な結果が得られると期待している。

## References

- [1] Ito M, Doya K (2009). *The Journal of Neuroscience* 29 (31) : 9. 861–9874
- [2] Sugiura I<sup>†</sup>, Irei T<sup>†</sup>, Doya K, Kurata K, Miyata R (2020). *Proceeding of Japanese Neural Network Society* 30 : 46-48.
- [3] He BJ, Snyder AZ, Vincent JL et al (2007). *Neuron* 53 : 905-918.
- [4] Schreiber T(2000). *Physical Review Letter* 85 : 461-464.

- [5] Simon B, Thomas D, Franziska J. P, David J. Z (2019). *SoftwareX*, 10(100265), 1-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.softx.2019.100265>.

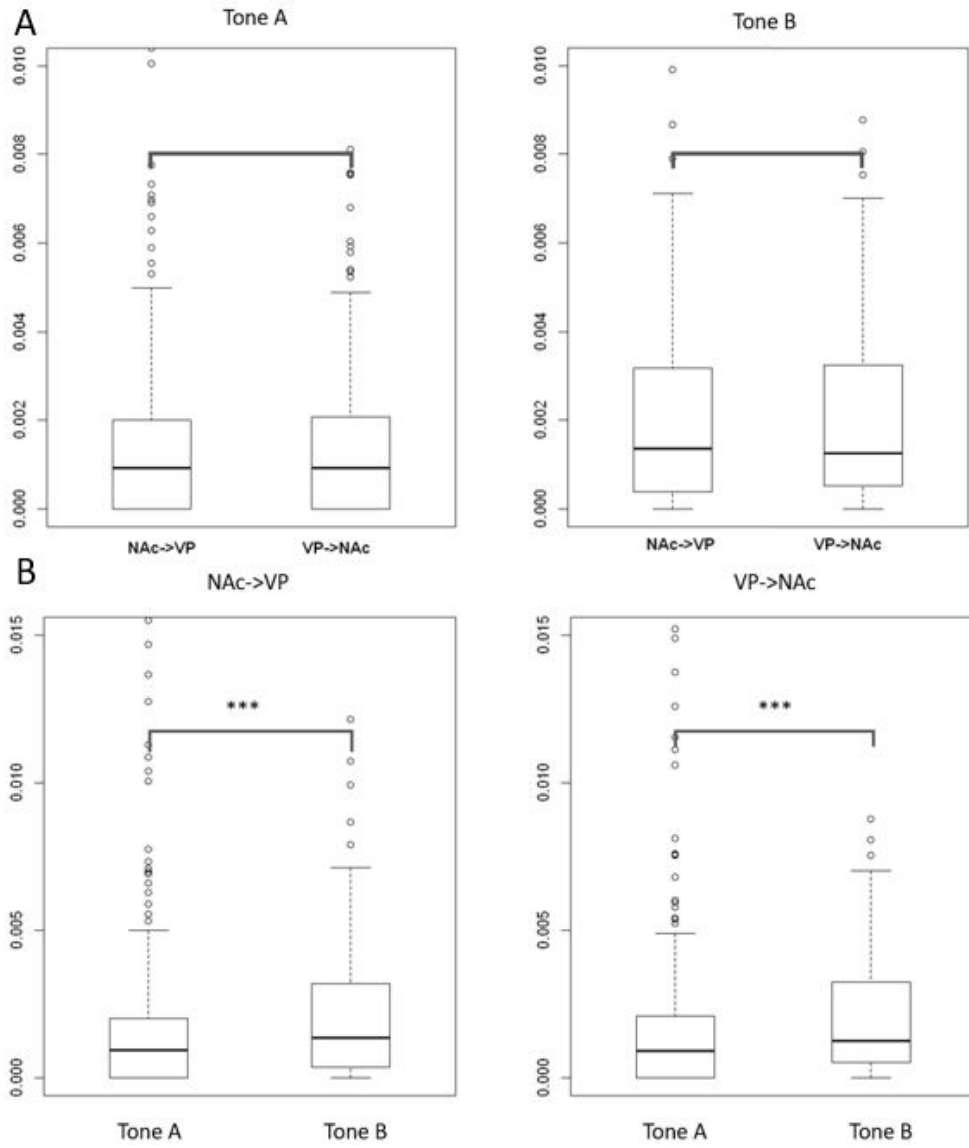


Fig. 4: (A) ふたつの transfer entropy の champion data. (B) ふたつの Tone 間の同じ向きの TE. (Wilcoxon rank sum test, \*\*\* :  $p < 0.001$ )



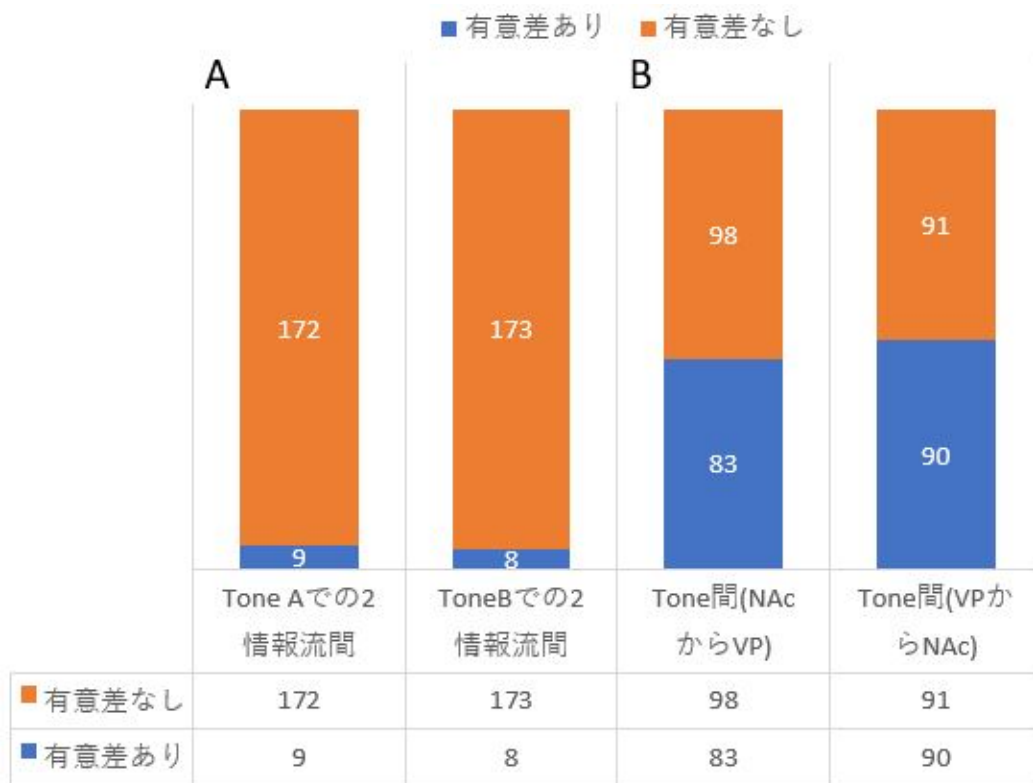


Fig. 5: (A) 同じ Tone 内での TE の population. (B) Tone 間の TE の population.