

シンポジウム 胎児の行動 (fetal behavior) —その基礎と臨床—

高次神経機構成熟との連関からみたヒト胎児の
行動の発達過程に関する研究

九州大学医学部附属病院周産母子センター (主任: 中野仁雄教授)

小 柳 孝 司

Ontogeny of Behavioral Patterns in Relation to the Concurrent Development
of Central Nervous System Function, Focusing on REM Sleep,
NREM Sleep and Waking States in the Human Fetus

Takashi KOYANAGI

Maternity and Perinatal Care Unit, Kyushu University Hospital, Fukuoka

共同研究者

前田 博敬, 坂井 和裕, 佐藤 昌司, 鍋倉 淳一, 堀本 直幹, 吉里 俊幸
白水 浩明, 永田 秀昭, 松本 直通, 高島 健, 井上 充

緒 言

オーストリアの動物行動学者, Lorenz は, 1930年代, 彼の著書のなかで「地面に残った足跡の特徴から, それがどんな動物のものであるかを推測できるように, 行動の観察から諸種の動物の中樞神経系機能の発現も窺い知ることができる」と述べている¹⁾. このような観点は, 彼がハイイログサの雛が孵化後最初に接したヒトや物をまるで自らの親であるかのごとく認知する事実を基礎に, 出生直後の体験が脳に刻印され, その動物の一生の行動に影響を与えるインプリンティング (刷り込み) と称される現象に気付く契機となった¹⁾. そして, この発見はその後, エソロジー (動物行動学) として体系付けられる学問の源になった.

このように行動とは, 中枢神経系の機能とその表現型である動作とを対にして捉えることをいう. 巨視的な意味では, 中枢神経系は解剖学的には下位から上位へ, 機能的には低次から高次へと発達することが知られている⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾.

ところで, 今日, 超音波電子スキャンを用いれば, ヒト胎児においても諸種の生活現象を観察することが可能である²⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾.

このような行動学の概念を踏まえ, 本研究では, ヒト胎児の個々の動作が独自にたどる発達過程と複数の動作が互いに統合されてゆく過程の観察を介して, 胎児の行動の個体発生過程を明らかにすることを目的に

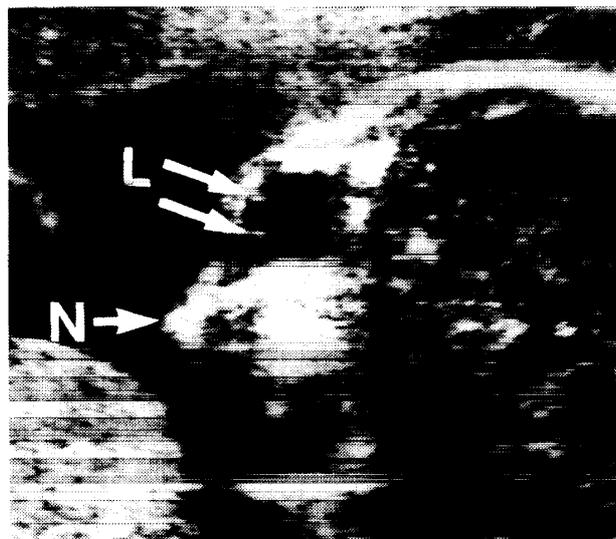


図1 胎児眼球運動の観察断面
L: レンズ, N: 鼻

五つの研究課目を設けて検討を加えた.

対象と成績

I. 眼球運動期と無眼球運動期の妊娠の進行に伴う推移:

図1は筆者らが胎児眼球運動の観察に用いている児頭横断面の超音波像を示す. レンズはその遠近両端が眼球赤道部の前極側に位置する一対の点として描写されるので, 眼球運動を定量的に記述する格好のマーカ



図2 眼球運動期と無眼球運動期の記述法
中段：時間軸上に並んだ個々の眼球運動，下段：眼球運動を記述するための1分間刻みの時刻

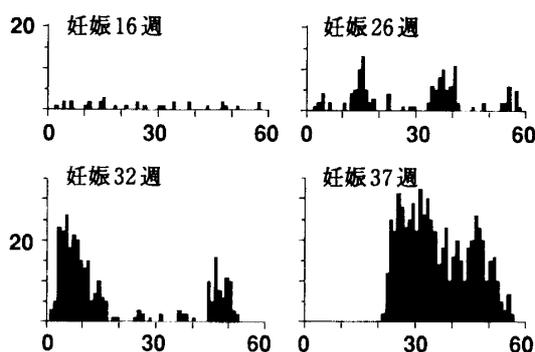


図3 眼球運動期と無眼球運動期の推移
横軸：1分間刻みの時刻，縦軸：眼球運動の頻度

となる。

筆者らは眼球運動の一単位をレンズが静止した状態から移動し、再び静止するまでの動きと定義した。そして、1分間を単位として、個々の1分間に観察される運動の頻度を求めて、眼球運動の経時的な変化を記述した。さらに、この時間の刻みのなかに1回以上の運動が認められる状態を眼球運動ありとみなして、眼球運動のありとなしの並びが持続する期間を各々眼球運動期と無眼球運動期とした(図2)。

眼球運動は妊娠14～16週頃から観察できるようになるが、運動の頻度は少なく散発的である。妊娠24～25週前後になると、眼球運動は徐々に群を形成してくる。そして、妊娠29～30週を過ぎれば、眼球運動の頻度が増加するとともに眼球運動期と無眼球運動期との区別が明瞭になってくる¹⁴⁾(図3)。

ついで、妊娠の進行に伴う両期のこのような推移を定量的で、普遍性のある記述に変換することを試みた。

図4はこの目的に沿って無作為に抽出された240例を対象に個々の症例において、観察開始後最初に出現した眼球運動期と無眼球運動間の持続時間を求めた成績である。この散布図を「折れ線回帰」を用いて解析

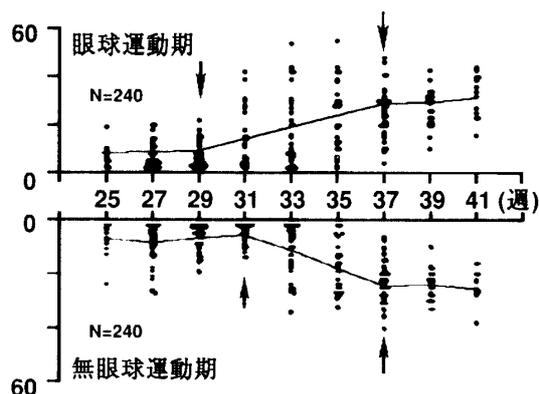


図4 眼球運動期と無眼球運動期の持続時間の妊娠の進行に伴う推移

上段：眼球運動期，下段：無眼球運動期，横軸：妊娠週数，縦軸：持続時間(分)，折れ線：平均値，矢印：統計学的に有意な変極点

した結果、眼球運動期の持続時間については、妊娠29～30週と妊娠37～38週に、無眼球運動期については、妊娠31～32週と妊娠37～38週に、各々に統計学的に有意な二つの変極点が存在することが分かった。

眼球運動期の持続時間は第1と第2変極点の間では、7分前後のほぼ一定の値を示すが、その後、第2変極点に至るまでの期間では、単調に延長する。一方、無眼球運動期の持続時間も第1と第2変極点の間では、6～10分とほぼ一定の範囲の値に留まるが、この期を境に以降、次第に延長する。そして、第2変極点の、妊娠37～38週を過ぎれば、眼球運動期、無眼球運動期の両者とも各々27～30分、23～24分とほぼ一定の持続時間を保ちながら、交代性に出現するようになる。

このように両期が迎える最初の臨界期は眼球運動期が無眼球運動期に2～3週ほど先行すること、そして、これを境に両期の持続時間はともに延長しはじめることが明らかとなった。このことは背景にあつて眼球運動期を発動する機構と眼球を静止させて無眼球運動期を形成する機構とは相互に独立であることを示唆する。

これはまた、ヒト胎児におけるREM (rapid eye movement) 期ならびにNREM (non-rapid eye movement) 期の起源が各々の第1変極点である妊娠29～30週と妊娠31～32週に存在すると推定することに対して生物学的な根拠を与える現象である。

II. REM睡眠の存否と発達過程：

成人では、急速眼球運動 (rapid eye movement)、筋緊張の低下、およびPGO波と称される脳波パター

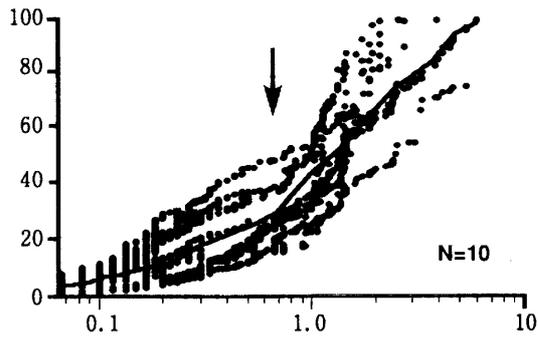


図5 個々の眼球運動の持続時間と累積時間との関連
横軸：個々の眼球運動の持続時間(秒)，縦軸：個々の症例における基準化された眼球運動持続時間の累積時間(%)，折れ線：平均値，矢印：統計学的に有意な変極点

ンがREM睡眠の三徴と理解されている¹⁰⁾。したがって、胎児においてREM睡眠の存在を確かめるためには、これら三者の共存を明確にしなければならないが、子宮内の胎児から脳波を採ることは、現時点では不可能である。ところで、Aserinsky et al.によれば、睡眠中に観察される緩速眼球運動(slow eye movement)は筋緊張の低下を反映する鋭敏な指標であるという⁴⁾。

そこで、本研究では、REM期のなかに急速眼球運動と緩速眼球運動の共存を証明することがREM睡眠の必要条件であるとみなして検討をすすめた。

ここに、個々の症例において、60～90分間の観察によつてビデオテープに記録されている情報のなかから無作為にREM期の一つを選び、このREM期のなかに含まれる全眼球運動を対象に、眼球運動一単位ごとの持続時間を求めて、急速眼球運動と緩速眼球運動の分離を試みた。個々の眼球運動の持続時間はビデオテープを再生しながら、1回当りの運動に要したビデオ信号のフレーム数を用いて計測した。

図5は妊娠33週から36週に至る期間の正常胎児10例から得られた成績である。個々の眼球運動の持続時間は0.06秒から3～4秒の範囲に分布している。この散布図を「折れ線回帰」を用いて解析すると、持続時間が0.62秒の値を示す点に統計学的に有意な一つの変極点が存在することが分かった。このことは、眼球運動のなかには、この変極点を境として、特性の異なる2種類のも存在することを意味する。持続時間の長短から、変極点未満の持続時間を示す眼球運動は急速眼球運動に、変極点以上の値を示す眼球運動は緩速眼球運動に対応する。さらに、妊娠37～41週の症例を対

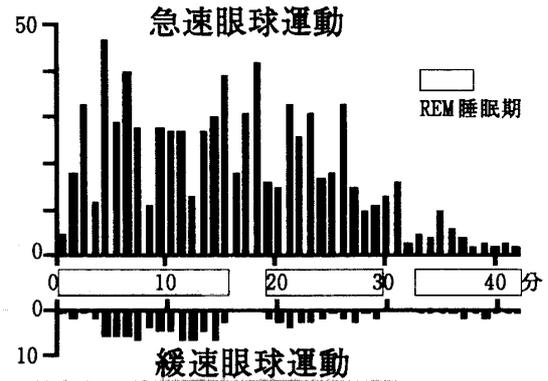


図6 REM期のなかににおけるREM睡眠の出現様式
上段：急速眼球運動，下段：緩速眼球運動，横軸：1分間刻みの時刻，縦軸：眼球運動の頻度，中段の帯：急速眼球運動と緩速両眼球運動の双方が共存している時間帯

象とした解析においても、ほぼ同一の結果が得られた¹³⁾。

図6は妊娠38週の1例において、急速眼球運動と緩速眼球運動の相互の出現様式の関係調べた成績である。図上段の急速眼球運動はREM期を通して万遍なく出現しているが、図下段の緩速眼球運動については、それが観察される期間と数分間の観察されない期間の両時相が認められる。図中段の帯は急速と緩速両眼球運動の双方が共存している時相を示す。本症例では、この時間帯のREM期全体に占める割合は約86%であった。

以上の成績をまとめると、REM期のなかで、急速眼球運動と緩速眼球運動が共存する時間帯はREM睡眠の状態といえる。ヒト胎児では、REM睡眠は遅くとも妊娠33週頃までには出現してくる。

III. NREM睡眠の存否と発達過程：

新生児においては、NREM睡眠期に限って規則的な口唇運動が生起することが知られている²¹⁾。そこで、口唇運動を指標として、規則的な口唇運動とNREM期との同期性からヒト胎児におけるNREM睡眠の存否を検討した。

図7は眼球と口唇の双方の運動を同時に観察するために、筆者らが設定している胎児頭部から顔面にかけての超音波像である。

眼球運動については、既に述べた方法に沿って、1分間を単位として記述した(図2)。口唇運動については、口唇が閉じた状態から開き、再び閉じるまでの一往復の運動を1回の運動単位と定義した。解析には、隣合つた二つの運動間のインターバルを指標とした

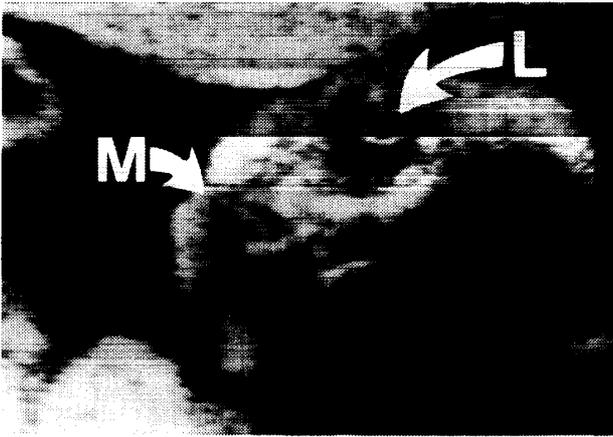


図7 眼球運動と口唇運動の観察断面
L: レンズ, M: 口唇

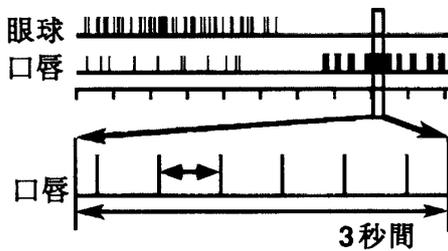


図8 口唇運動一単位の定義

上段: 1分間刻みの時間軸上に併記された眼球運動と口唇運動, 下段: 上段の口唇運動の拡大図, 矢印: 隣合った二つの運動間のインターバル

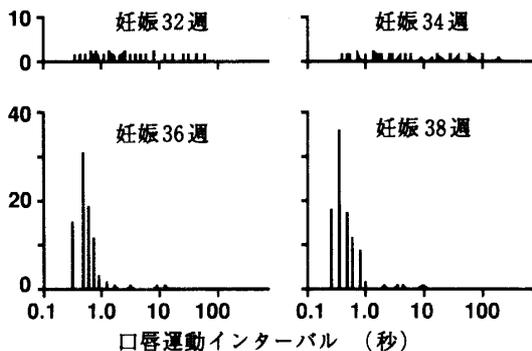


図9 口唇運動と妊娠週数との関連

上段: 妊娠32週と34週の症例, 下段: 妊娠36週と妊娠38週の症例, 横軸: 口唇運動のインターバル値, 縦軸: 口唇運動の度数

(図8).

図9は口唇運動と妊娠週数との関連を調べる目的で集めた症例のなかの4例の成績である。図上段の妊娠32週と34週の例では、口唇運動インターバルの度数分布はほぼ一様に近い分布型を示す。他方、図下段の妊

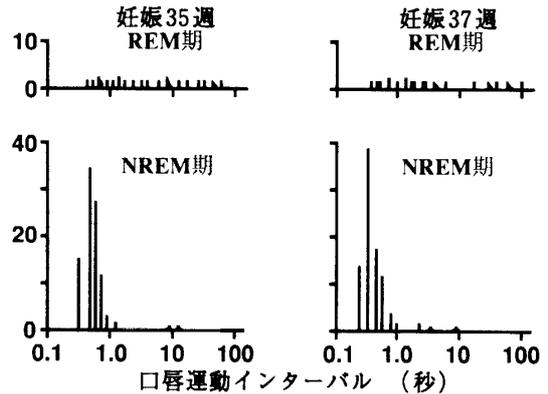


図10 口唇運動とREM期/NREM期との同期性

左側: 妊娠35週の症例, 右側: 妊娠37週の症例, 上段: REM期, 下段: NREM期, 横軸: 口唇運動のインターバル値, 縦軸: 口唇運動の度数

娠36週と38週の例から分かるように妊娠のこの時期になれば、0.3~0.6秒のインターバルを有する口唇運動が分布の大部分を占めるようになってくる。

ついで、このような口唇運動の妊娠週数に対する出現様式の特徴を考慮して、妊娠35週以降の症例11例を対象に、規則的な口唇運動とREM期とNREM期との関連について検討した。

対象とした全例の全観察期間をREM期とNREM期の二つの状態に区分した後、両期の各々において、口唇運動インターバルのヒストグラムを作成した。

図10はそのなかの妊娠35週と37週の2例の成績である。図上段のREM期においては、口唇運動インターバルは一様分布を示しているが、図下段のNREM期では、口唇運動は0.3~0.6秒に集中する分布パターンを示すことが分かる。ここに、この11例から得られた両期における口唇運動の分布パターンの違いには、統計学的な有意差が認められた¹¹⁾。

以上の成績をまとめると、口唇運動は妊娠34週以前では不規則に、妊娠35週以降では規則的に起こること、また、規則的な口唇運動はNREM期に限って出現してくることが明らかとなった。

未熟児の脳波の発達過程に関する研究から、NREM睡眠が同定できるようになるのは、妊娠35~36週相当の時期であると報告されている⁹⁾。

これらを参照すれば、ヒト胎児においても妊娠35週以降になれば、NREM睡眠と呼べる状態が実在するということができる。

IV. 覚醒状態の存否と発達過程:

諸家の暗所における実験の成績によれば、成人では、

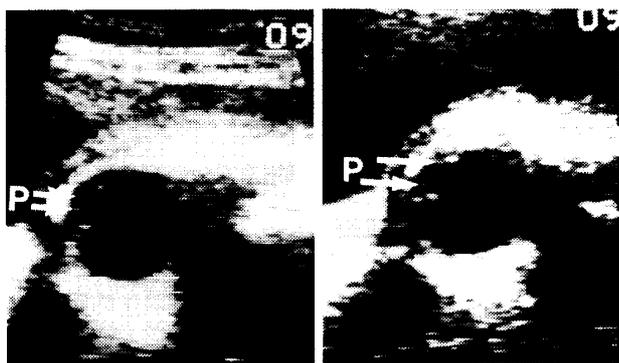


図11 瞳孔の超音波像
左側：縮瞳，右側：散瞳，P：瞳孔縁

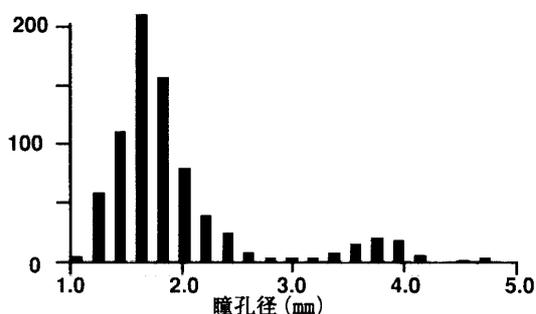


図12 瞳孔径のヒストグラム
横軸：瞳孔径の測定値，縦軸：度数

瞳孔は覚醒時には散瞳を示すが，睡眠時には覚醒時の40%前後にまで縮小するといわれている²⁵⁾。

そこで，ヒト胎児における覚醒状態の存否を明らかにするために，妊娠36週以降の胎児を対象に，眼球運動と同時に瞳孔径の変化を観察した。

先に述べた胎児眼球運動と同一断面で観察すると，瞳孔縁はレンズの前極側にあつて眼球軸を中心として対称性に位置する一対の点として表現される(図11)。ここでは，瞳孔縁を表わす2点間の距離を瞳孔径と定義し，1秒間に1回ずつ計測して，解析の指標とした。眼球運動については，既に述べた方法に沿つて，1分間を単位として記述した(図2)。

図12は妊娠36週の1例において約60分間の観察から得られた瞳孔径のヒストグラムである。測定値は左側の大きな分布と右側の小さな分布の二峰性パターンを示している³⁾。これは瞳孔径には大小二つの状態，すなわち散瞳状態と縮瞳状態が存在することを示唆している。

そこで，この両状態を数理的な手法を用いて，識別することを試みた。

図13はこの目的に沿つて得られた妊娠38週の1例の

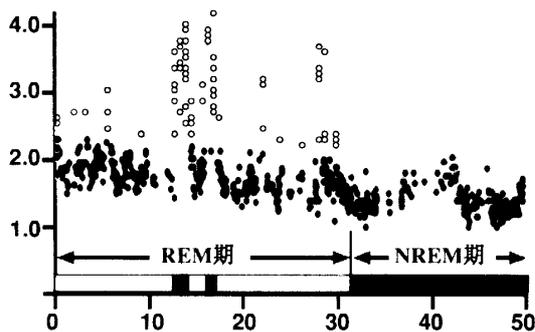
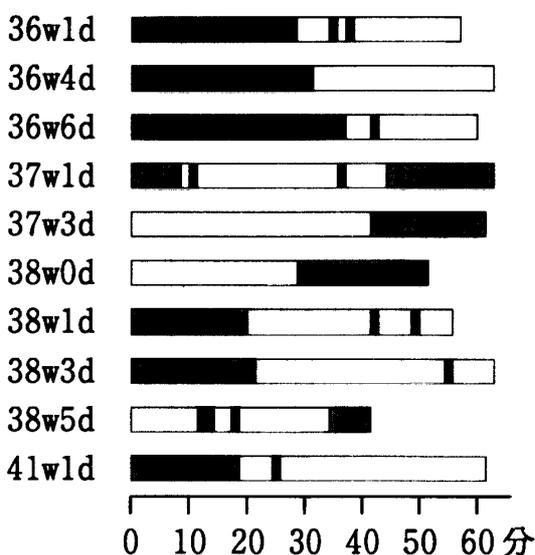


図13 瞳孔径の経時的な変化
○：散瞳，●：縮瞳，横軸：経過時間，縦軸：瞳孔径の計測値 (mm)



■NREM睡眠 □REM睡眠 ■覚醒状態
図14 REM睡眠/NREM睡眠/覚醒状態の経時的な変化
横軸：観察経過時間，縦軸：症例の妊娠週数

成績である。この瞳孔径の経時的な変化を「最小二乗メディアン回帰分析」を用いて解析した。その結果，瞳孔径は統計的な有意差をもつて大小2種の特性の異なる群に分離できることが分かつた。また，図のなかを示すREM期/NREM期と散瞳・縮瞳の二つの指標の相互の関連から，本症例では，REM期で散瞳している期間とREM期で縮瞳している期間およびNREM期で縮瞳している期間の三つの状態に区分されることも明らかとなつた。しかしながら，NREM期で散瞳している状態は認められなかつた。

図14は，上記と同一の解析によつて得られた10症例

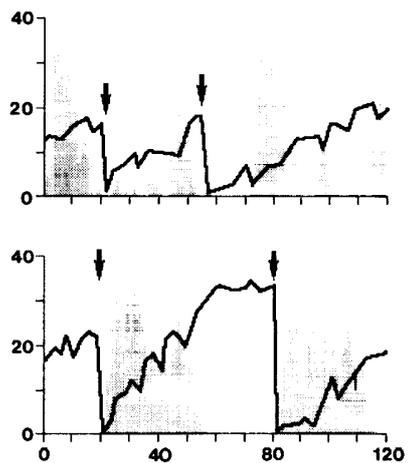


図15 排尿とREM期開始との関連

上段：妊娠32週，下段：妊娠37週，横軸：経過時間（分），縦軸：1分間刻みの眼球運動の頻度ならびに膀胱貯留尿量(ml)，矢印：排尿時刻，折れ線：膀胱貯留尿量の経時的な変化，灰色の時間帯：REM期

の成績を，症例ごとにまとめて示したものである。REM期のなかで散瞳している期間，REM期のなかで縮瞳している期間およびNREM期で縮瞳している期間の全観察時間に占める割合の平均値は，各々6.4%，52.6%，41.0%であった。

瞳孔径のみで，ヒト胎児における覚醒状態を定義することは十分条件とはいえず，必要条件としても難しい一面も認められる。しかしながら，新生児の対光反射試験によれば，妊娠35週以降に出生した児はすべて瞳孔を散大縮小させる機能を獲得していることが知られている¹⁰⁾。新生児におけるこのような事実や前述した成人における散瞳/縮瞳と覚醒/睡眠との関連に触れた報告を参照すれば，妊娠36週以降のヒト胎児において，REM期のなかで散瞳状態を示す約6%の期間は覚醒とみなされる状態である。また，散瞳はREM期の期間にのみ観察されたことから，覚醒はREM期のなかから芽生えてくるものと推察される。

V. 胎児の中中枢神経系機能の特異性—排尿とREM期開始との同期性をモデルとして—

胎児期における中中枢神経系機能の特異な現象として「排尿とREM期開始との同期性」を取り上げて検討した。

この目的に対して，二人の検者が2台の電子スキャンを用いて眼球運動と膀胱を同時に観察した。胎児の膀胱は妊娠12週を過ぎた頃から観察できる。筆者らは膀胱の形状を楕円体と仮定して，直行する三径線を5分ごとに計測し，貯留尿量の経時的な変化を調べた。

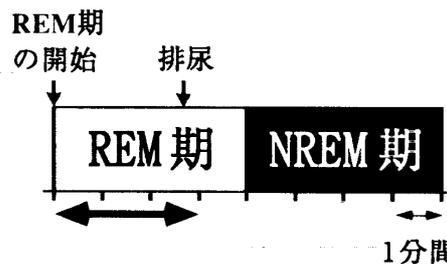


図16 排尿とREM期開始との同期性の指標
矢印：両事象の1分間単位の開始時刻の差分値

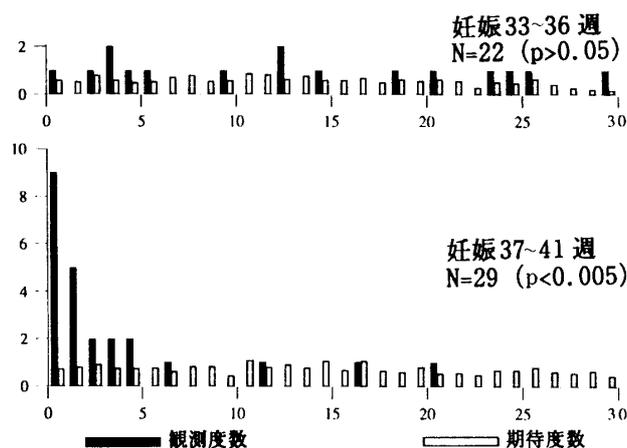


図17 排尿とREM期との同期性

上段：妊娠33～36週（22例），下段：妊娠37～41週（29例），横軸：両事象の時刻差，縦軸：度数，■：観測度数，□：統計的に推定される期待度数

排尿の時刻は実時間の連続的な観察下で，膀胱が急激に縮小を開始する最初の時刻が含まれる1分間刻みの時間単位で表わした。眼球運動については，前述の方法に従って，1分間を単位として記述した。

図15は対象とした症例のなかの2例を示す。図上段の妊娠32週の例では，排尿とREM期開始とは互いに無関係に生起しているが，図下段の妊娠37週の例においては，連続して2回認められた排尿のいずれも最寄りのREM期開始とほとんど同時に起こっていることが分かる¹⁷⁾。

そこで，排尿とREM期開始との同期性を定量的に評価することを試みた。これに対して，筆者らは両事象の1分間単位の開始時刻の差分値を指標として用いた（図16）。

図17は，上段が妊娠33～36週の22例から，下段が妊娠37～41週の29例から得られた両事象の差分値の度数分布図を示す。これらのデータを基に，各々の群において両者が無関係に起こるとみなしたときに統計的に推定される期待度数を求め，この期待度数と観測度

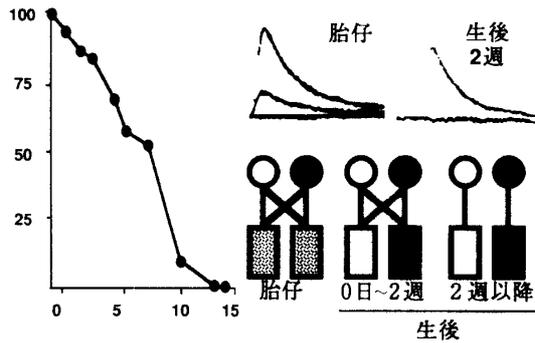


図18 胎仔および新生仔マウスにおけるシナプス連絡の特性

上段右：電気刺激に対するシナプス後電位の変化，
左側：胎仔の発達に伴う余剰神経連絡の脱落過程，
横軸：日齢，縦軸：脱落の比率，下段右：余剰神経
連絡の脱落過程の模式図

数との適合度を χ^2 検定によつて解析した。その結果，
図下段の妊娠37～41週の群にのみ，統計学的な有意差
が認められた。この有意差は両者の差分値が0～2分
に対応する階級の観測度数（52%）に起因することが
分かった。

このことは妊娠37週以降になると，排尿とREM期
開始とが生物学的に意味のある同期性を有するよう
になることを表わしている。

Sakaiによれば，REM睡眠の中樞は橋の青斑核あ
るいは青斑核周囲の Peri- α と呼ばれる領域に存在す
るという²²⁾。一方，Barringtonはネコを用いた破壊実
験から，橋に正常排尿に必須の中樞が存在することを
報告した⁵⁾。この中樞はその後，ネコでは青斑核に，
ラットでは青斑核の内側端に相当することが明らかに
されて，今日では，Barrington核と呼ばれるようにな
っている²³⁾。ヒトにおける Barrington核の局在部位
はいまだ明らかではないが，少なくとも青斑核の近傍
に存在するとは推定されている。

図18はマウスを用いた実験によつて，神経接合部
における神経連絡の脱落過程を観察した成績である。図
右上段は電気生理学的な手法を用いて，発達脳におけ
る余剰の機能連絡を調べたものである。電気刺激に対
して，完成脳では一種類のシナプス後電位しか認めら
れないが，発達期脳では複数の種類の電位変化が起こ
っていることが分かる。図左側は余剰の入力を持つ神
経細胞が胎仔の発達に伴つて，どのような割合で減少
してゆくかを検討した成績である。比較的未熟な状態
で生まれるマウスでは，胎仔期においてはすべての神
経細胞は余剰の神経連絡を有しているが，出生直後よ

り急激に脱落して生後15日では残された余剰入力
の割合は10%未満の域に達することが分かる¹⁹⁾。図右下
段は機能的な神経連絡の脱落過程を模式的に示したも
のである。発達脳においては，成熟脳では認められない
神経細胞および神経核間の連絡が存在すること，そし
てそれらは生体内で機能しているという点が重要であ
る。

上述したように，1) 排尿とREM睡眠の各々の発現
中樞は橋の青斑核および青斑核を含めた近傍に存在
し，両者は解剖学的には極めて近接した位置関係にあ
ること，2) 発達期脳においては，完成脳ではみられな
い神経細胞あるいは神経核間の余剰伝達が存在する
ことを参考にすれば，排尿がREM期開始と同期する
事実はヒト胎児における中枢神経系の神経核間の余剰
伝達のモデルと考えられる。ところで，この余剰な神
経連絡は児の発達に伴う内的あるいは外的要因によつ
て選択的に脱落して完成脳に近付いてゆく²⁾。このこ
とを筆者らのモデルに置き換えて述べれば，排尿と
REM期開始の同期性は，確かに妊娠早期の胎児に比
べれば，発達のすすんだ段階といえるが，このことが
幼児期まで続けば，それは夜尿症として病的とみなさ
れる可能性がある。一見すれば，奇異に感ずるこのよ
うな現象のなかに，我々は胎児に特異な行動の個体発
生過程を垣間みているのかも知れない。

まとめ

本研究の目的は，諸種の動作の観察を介して，ヒト
胎児における行動の個体発生過程を明らかにすること
であつた。しかしながら，個々の行動の依つてきたる
起源からはじめて連続的に発達過程を論ずることは，
今後に残された課題である。したがつて，ここでは今
回の研究で明らかとなつた幾つかの臨界期を節目とし
て，諸事象の発達過程を中枢神経系の，なかでも脳幹
機能の発現と解剖学的な局在との関連に留意しなが
ら，大まかにまとめることに留める。

1) REM期，NREM期と呼べるようになるのは，
各々妊娠29～30週と妊娠31～32週頃からである。

2) REM睡眠およびNREM睡眠が発現する時期は
各々，妊娠33週と妊娠35週前後である。REM睡眠の中
樞は橋の青斑核あるいは青斑核周囲の Peri- α に存在
するので，妊娠33週頃までには橋のレベルの機能が発
動していると考えられることができる。また，NREM睡眠
の中樞は新生児の脳波の研究から，橋から視床皮質投
射を経て大脳皮質に至る領域であると推測されてい
る²⁴⁾。したがつて，ヒト胎児でも，妊娠35～36週以降に

なれば、橋のみならずそれより上位も含めた広い範囲の中樞神経系の機能が発動してくるといえる。

3) 筆者らが覚醒とみなした状態は、REM睡眠やNREM睡眠とは別個の独立したものとして遅くとも妊娠35～36週頃までには識別できるようになる。また、この状態はREM期のなかから、起こってくるのが示唆された。しかしながら、これが真に覚醒へと連なつてゆくか否かについては今後、胎児期から新生児期にわたる連続的な観察によつて明らかにされるべき対象である。

4) 妊娠37週以降になれば、排尿がREM期開始と同期する現象は発達途上にあるヒト胎児における中樞神経系における神経核間の余剰伝達のモデルとみなせる。これはCowan et al.がラットを用いた実験によつてEctopic projectionと呼んだ現象に対応する⁹⁾。

本研究で述べた諸事象は、中樞神経系が解剖学的には下位から上位へと、機能的には低次から高次へと発達してゆくことを示唆している。これはまた、個々に独自にたどる諸種の動作が児の発達に伴つて互いが統合されゆく過程とも考えることができる。

結 語

Lorenzが動物行動学の研究を遂行するうえで最も重視したことは動物の「あるがままの姿」を先入観なしで観察することであつた¹⁾。このことが彼の手になるエソロジーの確立に大きく寄与したことはいうまでもない。

筆者らも、今後、エソロジーの観点から、電子スキャンを子宮内の諸種の動作を観察する目に例え、ヒト胎児行動の個体発生過程に係わる事実を、帰納法的に積み上げてゆけば、ゆくゆくはヒト胎児行動学とも称すべき学問の体系に通じると考えている。

謝 辞

本研究を発表する機会を与えて頂いた会長岡田弘二教授ならびに座長の労をとつて頂いた中野仁雄教授、武田佳彦教授に深甚なる謝意を表す。

文 献

1. コンラート・ローレンツ(三島憲一訳): 生命は学習なり。思索社、東京、1976。
2. 堀本直幹、小柳孝司、佐藤昌司、白水浩明、永田秀昭、坂井和裕、中野仁雄: 眼球運動・瞳孔径ならびに陰茎勃起の三者を指標としたヒト胎児におけるREM/NREM睡眠および覚醒状態の存否に関する検討。日超医論文集, 17 (Suppl. II): 387, 1990。
3. 津本忠治: 脳と発達。朝倉書店、東京、1986。

4. Aserinsky, E. and Kleitman, N.: Two types of ocular motility occurring in sleep. J. Appl. Physiol., 8: 1, 1955.
5. Barrington, F.J.F.: The relationship of the hind-brain to micturition. Brain, 44: 23, 1921.
6. Birnholz, J.C.: The development of human fetal eye movement patterns. Science, 213: 679, 1981.
7. Bloom, F.E. and Lazerson, A.: Brain, Mind and Behavior. 2nd W.H. Freeman Co., New York, 1988.
8. Cowan, W.M., Fawcett, J.W., O'Leary, D.D.M. and Stanfield, B.B.: Regressive events in neurogenesis. Science, 225: 1258, 1984.
9. Dreyfus-Brisac, C.: Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptional age. Dev. Psychobiol., 3: 91, 1970.
10. Hobson, J.A. and Steriade, M.: Neuronal basis of behavioral state control. In: Intrinsic Regulatory Systems (ed. Bloom, F.E.), Bethesda: American Physiological Society, 701 (Handbook of Physiology; sect 1, vol. IV). 1981.
11. Horiomoto, N., Koyanagi, T., Nagata, S., Nakahara, H. and Nakano, H.: Concurrence of mouthing movement and rapid eye movement/non-rapid eye movement phases with advance in gestation of the human fetus. Am. J. Obstet. Gynecol., 161: 344, 1989.
12. Horimoto, N., Koyanagi, T., Satoh, S., Yoshizato, T. and Nakano, H.: Fetal eye movement assessed with real-time ultrasonography: Are there rapid and slow eye movements? Am. J. Obstet. Gynecol., 163: 1480, 1990.
13. Humphrey, T.: Function of the nervous system during prenatal life. In: Perinatal Physiology (ed. S. Uwe), 651. Plenum, New York, 1978.
14. Inoue, M., Koyanagi, T., Nakahara, H., Hara, K., Nakahara, H. and Nakano, H.: Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real-time ultrasound. Am. J. Obstet. Gynecol., 155: 170, 1986.
15. Kandel, E.R. and Schwartz, J.H.: Principles of Neural Science. 2nd ed., Elsevier Scientific Publishing Co., New York, Amsterdam, Oxford, 1985.
16. Koyanagi, T., Horimoto, N., Hirose, K. and Nakano, H.: A multiple and comprehensive study of fetal behavior. The fetus as a patient '87. (ed. K. Maeda), 71. Excerpta Medica ICS 752. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987.

17. *Koyanagi, T., Horimoto, N. and Nakano, H.* : REM sleep determined using in utero penile tumescence in the human fetus at term. *Biol. Neonate*, 59. 1991. (in press)
18. *Nabekura, J., Oomura, Y., Minami, T., Mizuno, Y. and Fukuda, A.* : Mechanism of the rapid effect of 17β -estradiol on medial amygdala neurons. *Science*, 233 : 226, 1986.
19. *Nijhuis, J.G., Prechtl, H.F.R., Martin, C.B. Jr. and Bots, R.S.G.M.* : Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum. Dev.*, 6 : 177, 1982.
20. *Prechtl, H.F.R.* : The behavioural states of the newborn infant (A review). *Brain Res.*, 76 : 185, 1974.
21. *Robinson, J. and Fielder, A.R.* : Pupillary diameter and reaction to light in preterm neonates. *Arch. Dis. Childhood*, 65 : 35, 1990.
22. *Sakai, K.* : Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In: *Brain Mechanisms of Sleep* (eds. D.J. McGuinty, R. Drucker-Collin, A. Morrison, et al.), 111. Raven Press, New York, 1985.
23. *Satoh, K., Shimizu, N., Tohyama, M. and Maeda, T.* : Localization of the micturition reflex center at dorsolateral pontine tegmentum of the rat. *Neurosci. Lett.*, 8 : 27, 1978.
24. *Watanabe, K. and Iwase, K.* : Spindle-like fast rhythms in the EEGs of low birthweight infants. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 14 : 373, 1972.
25. *Yoss, R.E., Moyer, N.J. and Hollenhorst, R.W.* : Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness and sleep. *Neurol.*, 20 : 545, 1970.

Synopsis

Behavior is considered a one to one match between the manifestation of a particular individual motor activity (movement) and its correlated brain function. Each motor activity can be seen to run on its own developmental course with advance in gestation, while various movements also develop in concurrence with one another during intrauterine life, gradually integrating into complex and accommodated movements. I emphasized the present study, under real-time ultrasound observation, for investigating whether or not three states: REM (rapid eye movement) sleep, NREM (non-rapid eye movement) sleep and the waking state actually exist in utero, and if so, when the development of these states begins.

1. Examined for 30–40 minutes were 21 fetuses, including 10 from 33 to 36 weeks of gestation and 11 from 37 to 41 weeks of gestation. As parameters, the duration of each eye movement unit and the cumulative duration of this movement, from the shortest to a given duration, per individual case, were observed. A scattergram of cumulative duration vs. given duration obtained from all cases, for each age-group, were analyzed using “piecewise linear regression”. Critical points were noted, with statistical significance, at 0.62 second for the earlier group and at 0.76 second for the later group. These findings reveal two different types of eye movement: rapid and slow eye movements. The fact that the rapid eye movement coexists with the slow eye movement during REM period indicates that REM sleep exists in utero at the latest at 33 weeks of gestation.

2. Observed for 60 minutes were 26 fetuses from 28 to 41 weeks of gestation. Regular mouthing movement every 300 to 600 msec concurred significantly only with the NREM period from 35 weeks of gestation onwards. Random mouthing movements were observed predominantly during REM sleep and were unrelated to the advance in gestational age. This concurrence between the NREM period and regular mouthing indicates the existence of NREM sleep in utero at this age of gestation.

3. To evaluate whether the waking state is present, 10 fetuses at 36 weeks or more of gestation were examined for a concurrence between miosis/mydriasis and the REM/NREM periods. Using pupil diameter as a parameter, miosis and mydriasis were distinguished from each other, statistically, by means of “least median of squares regression”. Accordingly, the NREM period was occupied only by miosis (41.0% of total observation period), while the REM period was divided into two conditions: 52.6% with miosis and 6.4% with mydriasis. The latter state can be considered as the in utero waking state, observed at 36 weeks or more of gestation, springing up during the REM period.

4. To assess the possibility of whether micturition could occur, temporally related to the onset of REM sleep in the human fetus in utero, a study was made on 51 fetuses: 22 from 33 to 36 weeks' gestation and 29 from 37 to 41 weeks' gestation. Using the time lag between the onset of REM sleep and the first micturition thereafter as a parameter, discrepancies between frequency (F_{exp}) statistically expected (when occurring in random fashion) and frequency (F_{obs}) observed were analyzed using “ χ^2 test of goodness of fit”. No statistical significance between F_{exp} and F_{obs} were noted from 33 to 36 weeks of gestation, however, between 37 and 41 weeks of gestation, statistical difference become evident. About 52% of all first micturition were found to occur during 0–2 one-minute epochs, indicating a temporal relationship between the onset of REM sleep and first micturition in the human fetus at term. This suggests an ectopic projection peculiar to the human fetus between the neural centers controlling both functions.

The findings obtained enable one to view the ontogeny of behavior in the developing human fetus.
