

## 妊娠期の母体ストレスと脳機能形成異常

宇田川 潤, 日野 広大

滋賀医科大学解剖学講座生体機能形態学部門

### Impact of Maternal Stress in Pregnancy on Brain Function of the Offspring

Jun UDAGAWA and Kodai HINO

*Division of Anatomy and Cell Biology, Department of Anatomy, Shiga University of Medical Science*

**Abstract** Epidemiological studies suggest that exposure to prenatal stressors, including malnutrition, maternal immune activation (MIA), and adverse life events, is associated with increased risks of schizophrenia, autism spectrum disorder (ASD), and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). However, the underlying pathophysiological mechanisms are unclear. The first trimester of pregnancy is particularly a vulnerable period. During this period, the self-renewal of neural stem cells and neurogenesis vigorously occur, and synaptic connections are partially formed in the telencephalon. Disturbance of this neuronal proliferation and migration during the first trimester may underlie the increased susceptibility to these disorders. Epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modification, are critical mechanisms for regulating gene expression. They can be affected by stress and are associated with an increase in susceptibility to schizophrenia and developmental disabilities. Injection of polyinosinic–polycytidylic acid or lipopolysaccharide induces MIA, enhances the expression of proinflammatory cytokines, and leads to the activation of microglia and the subsequent epigenetic modification of neurons or glia in the offspring. Furthermore, maternal high-fat diet and obesity similarly induce MIA and therefore may increase the risk of developmental disabilities. In addition, maternal stress reprograms the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, which regulates the stress response in the offspring. Thus, exposure to prenatal stress may increase the susceptibility to schizophrenia, ASD, or ADHD in the offspring through epigenetic modifications, MIA, and alteration of the HPA axis.

**Key words:** maternal stress (母体ストレス), neurogenesis (神経発生), schizophrenia (統合失調症), developmental disability (発達障害)

#### はじめに

妊娠中の低栄養を含む様々なストレスへの曝露が胎児の発育、および生後の糖尿病や高血圧、虚血性心疾患など生活習慣病の発症素因と関わっていることが示唆されている(1)。Susser や St Clair らは妊娠中に低栄養状態

に曝されると、児の統合失調症のリスクが高くなると報告しており(2, 3)、胎生期の低栄養ストレスと精神疾患発症との関連を指摘している。日本の低出生体重児の割合は2013年時点で9.6%となっており、OECD加盟国の平均値の6.6%よりはるかに高い状況が続いている(4)。低出生体重児の割合の増加には様々な要因があげられるが、日本では女性のやせ願望もその背景にあると考えられている(5)。これらの疫学研究は、日本において今後生活習慣病発症率増加の可能性を予測させるものであり、早急に対応が必要と思われる。ところで近年、低栄養だけでなく母体の肥満や感染症、あるいは精神的ストレスも精神疾患や自閉症などの発達障害の発症率を

受付 2016 年 3 月 9 日, 受理 2016 年 5 月 13 日

Reprint requests to: Jun UDAGAWA

Division of Anatomy and Cell Biology, Department of Anatomy, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga 520-2192, Japan

FAX: +81(77)548-2135

E-mail: udagawa@belle.shiga-med.ac.jp

増加させる原因の一つとして考えられるようになってきた(6, 7)。一方、胎生期のストレスが生後の疾患の発症リスクを高めるメカニズムとして、胎生期の細胞に生じるエピゲノムの変化が大きな役割を演じていると考えられる。妊娠時のストレスにより子の細胞のヒストンメチル化やアセチル化、あるいは DNA メチル化などのエピゲノムの修飾が引き金となって、生後の遺伝子発現が変化し、疾患の発症リスクが高まることが指摘されている(8)。胚発生では各臓器によって細胞増殖あるいは分化の活発な時期が異なっている。また各臓器内でも時期によって存在する細胞の分化段階および種類が異なる。このことは、疾患の発症素因を形成する上で、環境因子やストレスに対し感受性のある時期が臓器あるいは疾患ごとに異なってくることを示している。ここでは、神経発生と妊娠期の様々なストレスと精神疾患や発達障害との関連に焦点を当て、そのメカニズムについて考察する。

## 妊娠期のストレスと脳の発生異常

### 1. ヒトの脳の発生

ヒトでは在胎第 2 週に神経胚形成がはじまり、第 3 週中に神経管の閉鎖がほぼ完了する(9)。第 4 週には神経管の吻側部分が前脳胞・中脳胞・菱脳胞の 3 つの膨らみをつくり、第 5 週にはさらに前脳胞が大腦皮質や大腦基底核をつくる終脳胞、および視床・視床下部をつくる間脳胞に、中脳胞は中脳に、菱脳胞は延髄・橋・小脳に分化する(図 1)(9)。終脳の脳室層では神経幹細胞が盛んに分裂し自己複製を行っているが、発生 33 日ごろからは神経発生がはじまり、まずは最初の皮質であるプレプレート形成する(図 2a)(10)。統合失調症と関連の深い前頭前野で神経発生が始まるのは在胎 8 週頃である(11)。大腦皮質の脳室層で産生されたニューロンは放射状グリアに沿って表層へと移動しながらプレプレー

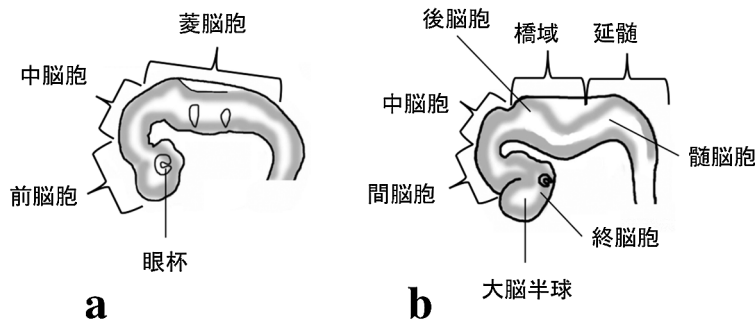


図 1 脳胞の形成。(a) 発生第 28 日ごろの脳胞。前脳胞・中脳胞・菱脳胞から成る。(b) 発生第 35 日ごろの脳胞。前脳胞は終脳胞と間脳胞に、中脳胞は中脳に、菱脳胞は延髄・橋・小脳に分化する。

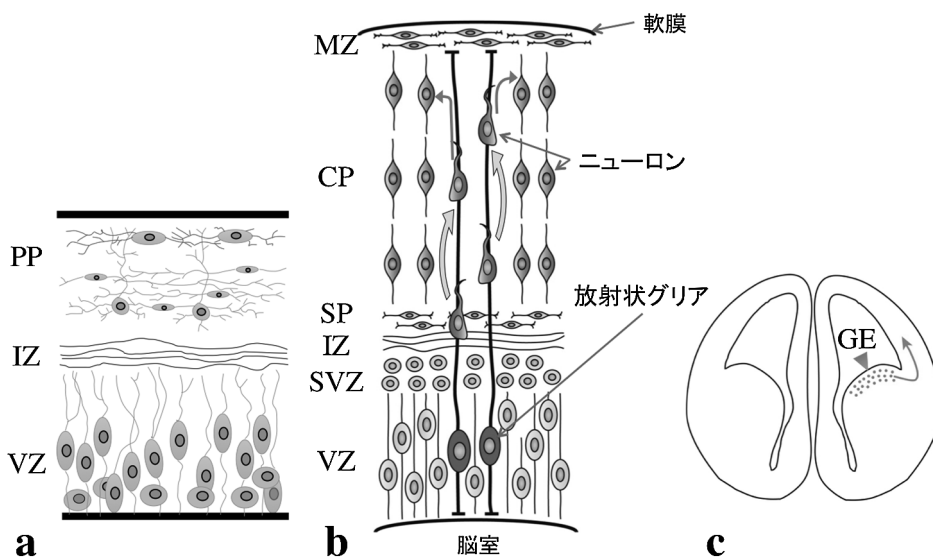


図 2 神経発生(文献 13 より引用)。(a) ヒトでは発生 33 日頃に神経発生が始まり、まずはじめにプレプレートが形成される。プレプレートは最初の皮質である。(b) 脳室層で産生されたニューロンは、放射状グリアの突起に沿って表層へと移動しながらプレプレートを辺縁層と皮質下板(サブプレート)に分け、それらの間に皮質板を形成する。放射状グリアは神経幹細胞であり、自己複製を行うだけでなくニューロンも産生する。(c) 抑制性介在ニューロンは、主に基底核原基で産生され、接線方向の経路(矢印)をとり、大腦皮質まで移動する。CP: 皮質板, GE: 基底核原基, IZ: 中間層, MZ: 辺縁層, PP: プレプレート, SP: 皮質下板, SVZ: 脳室下層, VZ: 脳室層

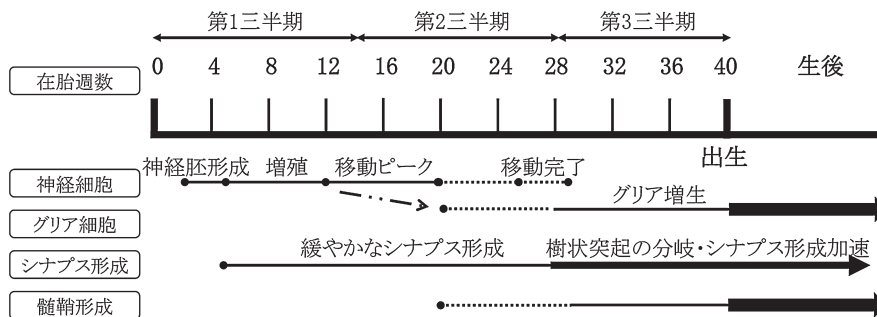


図3 胎生期の脳皮質の発生。第1三半期には神経幹細胞の増殖により神経胚が形成され、神経発生が始まる。神経発生と同時にシナプスの形成も始まる。第2三半期には引き続き神経発生および移動が生じ、髓鞘形成も始まる。第3三半期には樹状突起の分岐やシナプス形成、および髓鞘形成が加速する。生後はさらにグリアの増生やシナプス形成が活発になる。

トを辺縁層とサブプレートに2つに分け、脳皮質を形成していく(図2b)(12, 13)。一方、GABA作動性ニューロンなど抑制性の介在ニューロンは主に基底核原基から発生し、脳皮質や視床に移動する(図2c)(12, 13)。GABA作動性ニューロンは発生43日頃に背側終脳に認められるようになる(10)。ニューロンの移動は在胎12週から20週にピークを迎え、大部分は26~29週頃に完了する(9)。在胎28週ごろにニューロン数は最大に達し、このうち約半数は思春期までに死滅する(14)。移動を終えたニューロンは軸索や樹状突起を伸ばし始めるが、プレプレートのニューロンでは早くも在胎5週頃にシナプス結合が形成される(9)。脳皮質におけるシナプス密度は、在胎約26~28週になるまで1週間に約4%ずつ増加するが、妊娠第3三半期には樹状突起の分岐やシナプス形成がさらに加速し、脳皮質はその厚さを増す(9)。一方で成熟した髓鞘は在胎20週から28週ごろ皮質下領域に認められるようになる(14)。また、ニューロンの突起伸長、シナプス形成、髓鞘形成、グリア細胞の増生に伴い、胎生5か月頃、大脳半球側壁にまず外側溝が形成され、その後中心溝、鳥距溝、頭頂後頭溝などが7か月までに順次形成されていく(15)。

以下には、妊娠第1・第2・第3三半期における脳皮質発生の概略を示す(図3)。

- a) 第1三半期：神経幹細胞の発生・分裂、神経発生・移動、シナプス結合形成開始
- b) 第2三半期：神経発生・移動、軸索・樹状突起の形成やシナプス結合形成、髓鞘形成開始
- c) 第3三半期：軸索伸長・樹状突起の分岐やシナプス形成促進、グリア増生および髓鞘形成

## II. 妊娠期のストレスと精神疾患・発達障害

### i) 統合失調症

統合失調症の発症に関して感受性の高い時期は妊娠第1三半期および思春期と考えられている(11)。そのうち、第1三半期のストレスによる生後の統合失調症の発症リスク増加を示唆する疫学的研究成果がこれまでにいくつか報告されている。Susserらは1945年から55年にか

て起こった Dutch famine のコホート研究により、当時妊娠第1三半期であった女性から生まれた子どもの統合失調症罹患率が約2倍高くなることを見出した(2)。同様に、Chinese famine (1959~1961) のコホート研究でも、1960年および1961年に生まれた子ども、すなわち胎生期に低栄養に曝された子どもは、後に統合失調症を発症するリスクが約2倍であると報告されている(3)。また、第1三半期に近親の死あるいは重病といった大きな心理的ストレスに接したとき、生まれた子どもの統合失調症リスクが増加する(11)。同様に、第1三半期のインフルエンザの感染(16)や受胎前後の生殖系系の感染(11)も子の統合失調症のリスクを高めるとの報告がある。一方、第2三半期の呼吸器系感染症(11)など他の時期のストレスと生後の統合失調症のリスクとの関連を示す研究結果も散見されるが、第1三半期との関連を示す報告例が多い。前頭前野の機能異常は統合失調症の重要な原因の一つと考えられているが、脳皮質では第1三半期に神経幹細胞の自己複製およびニューロンの産生・移動、またシナプス結合形成が起こっている。したがって、第1三半期におけるストレスは脳皮質の発生や機能構築に影響を与え、統合失調症発症リスクを高めていると考えられる(11)。

統合失調症患者の死後脳では reelin および GAD1 (GAD67) の発現減少が報告されている。reelin は胎生初期にプレプレートの Cajal-Retzius 細胞から分泌されニューロンの移動に関わる分子であるが、成体の脳では GABA 作動性介在ニューロンに強く発現しシナプス可塑性に関わっている(11)。GAD1 は GABA 合成酵素であり、統合失調症患者の脳では reelin および GAD1 遺伝子のプロモーター領域共に高メチル化が報告されている(17)。また、統合失調症患者の脳ではヒストン脱アセチル化酵素 1 (HDAC1) の発現増加が報告されている(17)。HDAC1 はヒストンを脱アセチル化し GAD1 の発現を抑制するため、統合失調症患者の脳での GAD1 遺伝子発現減少は、HDAC1 の発現増加が原因である可能性も考えられる(17)。これらの結果は、エピゲノムの変化が統合失調症発症に関連していることを強く示唆している。

一方、動物実験から妊娠期のストレスによるエピゲノムの変化と子の行動異常との関連を示唆する実験結果が示された (18)。Matrisciano らによると、妊娠 7 日から 21 日のマウスを毎日 2 回 10 cm×3 cm のプラスチックチューブの中で 30 分間の拘束したとき、生まれた子どもは多動や社会的行動異常を呈し、プレパルスインヒビションの低下が認められた (18)。本ラットの前頭皮質では *reelin* および *GAD1* の発現低下と同時にプロモーター領域の高メチル化がみられた。また、DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT1) の発現、および *reelin* や *GAD1* 遺伝子プロモーター領域への DNMT1 および MeCP2 の結合増加が認められた (18)。MeCP2 は DNMT1 によってメチル化された遺伝子プロモーターの 5-メチルシトシンに結合し、HDAC などをリクルートして転写を抑制する因子である (19)。よって、マウス母獣の拘束ストレスは仔の前頭皮質のエピゲノム修飾を介して *reelin* および *GAD1* の発現を抑制している可能性が考えられる。本ラットの脳ではヒトの統合失調症にみられるエピゲノム修飾と同様の変化が生じており、妊娠期のストレスが子の精神疾患あるいは発達障害の発症リスクを高めることを示唆している。

## ii) 自閉症スペクトラム (ASD) および注意欠如・多動性障害 (ADHD)

### A) 葉酸

Surén らによるノルウェーでの前向きコホート研究は、妊娠の 4 週前から妊娠 8 週までの葉酸摂取により ASD 罹患リスクが減少することを示唆している (20)。また、Schmidt らは妊娠第 1 ヶ月の葉酸の摂取量が 600 μg/日以上のとき子の ASD 罹患リスクが減少すること (21)、さらに血中のホモシステイン濃度が高くなる MTHFR 677 C>T 変異遺伝子型でその傾向が強いことを報告している (20)。マウスを用いた動物実験でも、妊娠中の母獣に葉酸欠乏食を与えると、子は生後 9～12 週の行動試験において不安様行動をとる (22)。葉酸は核酸の合成に必要であり、アミノ酸代謝、DNA メチル化にも関わっているため、葉酸欠乏は細胞分裂の低下やエピゲノムの修飾をもたらし、行動異常が生ずるのかもしれない。

### B) ビタミン D

Whitehouse らにより、妊娠 18 週の血清 25(OH) ビタミン D 濃度の低い母親から生まれた子どもは自閉症リスクが高くなるという疫学研究結果が示された (23)。また、母親の血中 25(OH) ビタミン D 濃度が高いと子の ADHD のリスクが低下するとの報告もなされている (24)。一方、動物実験でもビタミン D 欠乏食群の母獣から生まれた仔ラットに多動が認められた (25)。ビタミン D 欠乏食で飼育された母獣から生まれた新生仔ラットでは、脳室下層由来のニューロスフィア数は対照群より多くなり (26)、生後 1 週における大脳基底核の分裂細胞比率は増加する (27)。ビタミン D 欠如は、神経幹細胞の性質や脳の組織形成にも影響を与え、生後の行動

異常を引き起こしていると考えられる。

### C) 心理的ストレス

統合失調症と同様、妊婦の心理的なストレスによっても子の発達障害のリスクは増大する。1980 年から 1995 年の間にルイジアナで台風による災害に見舞われた妊婦から産まれた子どもに関し、自閉症のリスクが増加した (28)。また、離婚や転居などによる妊娠中の心理的ストレス、あるいは妊娠中の重度の不安状態は、生まれてくる子どもの ADHD 発症リスクを増大させる (29)。一方、妊娠マウスに対し拘束ストレスおよび高輝度光曝露を行うと、仔の海馬において IL-1β や TNF-α などの炎症性サイトカインの発現やミクログリア数を増加するばかりでなく、生後の LPS 投与により TNF-α 免疫反応の増強、およびアストロサイト数増加が認められる (30)。妊娠中のストレスは、生後の脳における炎症性反応を惹起する、または惹起しやすくすることにより、脳機能や行動異常を誘発している可能性も考えられる。

### D) 肥満

妊娠中や妊娠前の母親の肥満により、子の ASD 罹患リスクが高くなると指摘されている (31, 32)。妊娠中の肥満女性ではレプチンの血中濃度が高く、一方、ASD の子どものレプチン血漿濃度も高いとの報告がある (33)。また、後述するように高脂肪食は炎症を惹起し、血中の炎症性サイトカインのレベルを上昇させる。したがって、肥満や妊娠中の高脂肪食は、レプチンや炎症性サイトカインなどを介して胎児の神経系の発達にネガティブな影響を与える可能性が考えられる (33)。

## 母体および胎児のストレス応答機構と疾患との関わり

### I. 視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis)

生体がストレスに曝されると視床下部-下垂体-副腎系が活性化する。慢性的な妊娠期のストレスは、血中コルチゾールおよび胎盤からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン分泌を増加させ、胎児の神経前駆細胞の分裂や神経分化の抑制、あるいは HPA axis の発達異常を引き起こすことが知られている (34)。胎盤には 11-β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 (11-β-HSD2) が存在し、コルチゾールを不活性なコルチゾンに変換しているが、母体のストレスにより本酵素がダウンレギュレートされると、胎児がより高濃度のコルチゾールに曝露される (35)。グルココルチコイドはグルココルチコイド応答性エレメントに結合し、ミエリン塩基性タンパク質やシナプトフィジンなどの転写に影響を与えるが (36)、一方、DNA のメチル化やクロマチンのリモデリングなどエピゲノムの修飾に関わって遺伝子の転写調節を行う (36)。以上のようなメカニズムにより、妊娠期のストレスは胎児のストレス応答系や脳の発生に影響を与え、生後のうつや不安、統合失調症、発達障害のリスクを増加させると考えられている。



## II. 母体免疫系の活性化

妊娠中の母体感染や肥満は子どもの生後の統合失調症や ASD, および ADHD 発症リスクと関連している。感染あるいは肥満による母体免疫系の活性化が、胎児脳内に炎症性サイトカインを誘導し、脳の発生異常、ひいては発達障害などのリスクを増大させると考えられている (7)。母体の感染および肥満と、子の行動異常との関連について、これまでに数多くの研究が積み重ねられ、そのメカニズムが少しずつ明らかになってきている。

### i) 母体感染

妊娠 9.5 日 (神経発生の起こる前, 神経幹細胞が細胞分裂を繰り返している時期) のマウスにインフルエンザウイルス感染, または Poly (I:C) 投与による疑似ウイルス感染状態を引き起こすと, 生まれた仔にプレパルスインヒビションや自発運動の低下, ならびに社会行動異常が認められる (37)。妊娠中のアカゲザルに Poly (I:C) を投与しても, 子ザルが反復行動の増加や社会行動異常を呈するようになるため, 霊長類においても母体免疫系活性化が子の脳の発生に大きな影響を与えると考えられる (38)。妊娠 15 日 (神経発生が起こっている時期) のラットに Poly (I:C) を投与すると, 仔は記憶の低下や社会行動異常がみられ, 側坐核では細胞外ドーパミンのレベル増加, およびドーパミンニューロンの自発発火の減少などが観察される (39)。同様に, 擬似細菌感染状態を引き起こすリポ多糖類 (LPS) も妊娠ラットへの投与により仔の行動異常が生じる。妊娠 10 日のラットに LPS を投与すると産仔がうつ様行動を示し, 脳内のドーパミン作動性およびセロトニン作動性ニューロンが減少する (40)。一方, 妊娠 15 日のマウスに LPS を投与すると, 仔の海馬で若年期に NMDA 受容体機能低下が起こる (41)。また, LPS を投与された母親から生まれたハムスターは, ストレスに対するコルチゾール反応性が亢進していた (42)。本結果は, 妊娠中の LPS 投与を契機とする胎児プログラミングにより, 仔においてストレスに対する HPA axis の応答性に変化が生じることを示唆している。

### ii) 肥満・高脂肪食

母体の肥満や糖尿病などの代謝疾患も子の ADHD, ASD, 不安, うつ, 統合失調症などのリスクを増加させる (43)。感染と同様, 高 BMI は炎症と強く関連しており, 肥満では様々な炎症性マーカーが高値となっている (6)。過去の研究により, 高脂肪食を与えられた母体より生まれた仔は不安行動などの行動異常を呈することが明らかとなっている (44)。不安行動を呈したマウスでは, シナプス可塑性に関与する脳由来神経因子 (BDNF) や, GABAA  $\alpha 2$  receptor あるいは 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT1A) receptor の発現が海馬で増加しており, 神経伝達に変化が生じていると考えられる (44)。

また, 妊娠ラットへの高飽和脂肪食投与により, 仔の海馬において CD11b, TLR4 や IL-1 $\beta$  など炎症関連因子の発現が上昇し, 活性化ミクログリアの密度が増加する

(45)。Sakaki らの報告によると, 高脂肪食を投与されたラットから生まれた仔は不安様行動を呈し, 扁桃体において炎症性の NF $\kappa$ B および IL-6 遺伝子の発現増加, および海馬において抗炎症性の I $\kappa$ B $\alpha$  および IL-1Ra 遺伝子の発現減少が認められた (46)。炎症性反応に加え, 本ラットでは扁桃体でグルココルチコイド受容体の発現が増加しており, コルチコステロンの基礎値も上昇している (46)。扁桃体は認知情動や脅威に応答した HPA axis の活性化に重要な部位である (47)。扁桃体の免疫系活性化は HPA axis を介してストレス応答にも関わっている可能性がある。

## 最後に

妊娠第 1 三半期の脳では神経幹細胞の自己複製や神経発生・移動が起こっており, 第 2 三半期では神経発生・移動に加えて徐々にシナプス結合やネットワークが形成されていく。それ以降ではグリアの増生もはじまり, 神経突起の伸長や樹状突起の分枝とあいまって, 複雑なネットワークと脳機能が形成されていく。特に第 1 三半期の低栄養や感染・心理的負担などのストレスは, 神経幹細胞やニューロンのエピゲノムに変化を生じさせ, 発達障害や精神疾患の発症リスクに関わる“胎児プログラミング”が起こると考えられる。したがって, 脳の形態形成のみならず, 脳機能の形成にも第 1 三半期は非常に重要な時期である。しかしながら, 神経幹細胞や未熟なニューロンに生じるどのようなエピゲノムの変化が, 成熟ニューロンやグリアの遺伝子発現変化あるいは脳機能ネットワーク異常に引き継がれていくのか詳細は依然として不明である。幹細胞に生じた変化が後の脳機能形成異常に結びつくメカニズムの解明は, 病気の根本的な予防策を立てるのに欠かせないと考えられ, 何世代もの将来にわたって人々が健康に暮らすために, 本領域の研究の発展が望まれる。

利益相反なし

## 文 献

- (1) Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health* 2012;11:42.
- (2) Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: the story of the Dutch famine study. *Am J Epidemiol* 1998;147:213–216.
- (3) St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *JAMA* 2005;294:557–562.
- (4) OECD (2015), Low birth weight infants, 2013 (or nearest year), in *Health at a Glance 2015*, OECD Publishing, Paris. DOI:

- [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-graph30-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-graph30-en)
- (5) 佐田文宏. DOHaD と疫学. 日本衛生学雑誌 2016;71: 41–46.
  - (6) Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:5.
  - (7) Marques AH, Bjørke-Monsen AL, Teixeira AL, Silverman MN. Maternal stress, nutrition and physical activity: Impact on immune function, CNS development and psychopathology. *Brain Res* 2015;1617:28–46.
  - (8) Baura S, Juaid MA. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics* 2015;7:85–102.
  - (9) Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:147–168.
  - (10) Bystron I, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:110–122.
  - (11) Selemon LD, Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry* 2015;5:e623.
  - (12) Schoenwolf GC, et al. (eds) Larsen's Human Embryology fifth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015, 87–95.
  - (13) 宇田川潤. 胎児プログラミングと脳の形成. 最新医学社, 2015.
  - (14) Matt S, et al. Role of epigenetics in the brain. In: Peedicayil J, et al. (eds), *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier, 2014.
  - (15) 塩田浩平. 人体発生学講義ノート. 京都: 金芳堂, 2015.
  - (16) Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774–780.
  - (17) Abdolmaleky HM, Thiagalingam S. Pathogenic histone modifications in schizophrenia are targets for therapy. In: Peedicayil J, et al (eds), *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier, 2014.
  - (18) Matrisciano F, Tueting P, Dalal I, Kadriu B, Grayson DR, Davis JM, et al. Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropharmacology* 2013;68:184–194.
  - (19) Bérubé NG, Kramer JM. Roles of epigenetics in the neural stem cell and neuron. In: Peedicayil J, et al. (eds), *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier, 2014.
  - (20) Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013;309:570–577.
  - (21) Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:80–89.
  - (22) Ferguson SA, Berry KJ, Hansen DK, Wall KS, White G, Antony AC. Behavioral effects of prenatal folate deficiency in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73: 249–252.
  - (23) Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Hart PH, Kusel MM. Maternal vitamin D levels and the autism phenotype among offspring. *J Autism Dev Disord* 2013;43: 1495–1504.
  - (24) Morales E, Julvez J, Torrent M, Ballester F, Rodríguez-Bernal CL, Andiarena A, et al. Vitamin D in pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder-like symptoms in childhood. *Epidemiology* 2015;26:458–465.
  - (25) Burne THJ, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004;154:549–555.
  - (26) Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:227–232.
  - (27) Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Dev Brain Res* 2004;153:61–68.
  - (28) Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord* 2008;38:481–488.
  - (29) Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;48:70–91.
  - (30) Diz-Chaves Y, Astiz M, Bellini MJ, Garcia-Segura LM. Prenatal stress increases the expression of proinflammatory cytokines and exacerbates the inflammatory response to LPS in the hippocampal formation of adult male mice. *Brain Behav Immun* 2013;28:196–206.
  - (31) Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012;129: e1121–1128.
  - (32) Reynolds LC, Inder TE, Neil JJ, Pineda RG, Rogers CE. Maternal obesity and increased risk for autism and developmental delay among very preterm infants. *J Perinatol* 2014; 34:688–692.
  - (33) Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:5.
  - (34) Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 2005;19:296–308.
  - (35) O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11beta-HSD2. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37: 818–826.
  - (36) Constantinof A, Moisiadis VG, Matthews SG. Programming of stress pathways: A transgenerational perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;160:175–180.
  - (37) Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci* 2003;23:297–

- 302.
- (38) Bauman MD, Iosif AM, Smith SE, Bregere C, Amaral DG, Patterson PH. Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring. *Biol Psychiatry* 2014;75:332–341.
- (39) Luchicchi A, Lecca S, Melis M, De Felice M, Cadeddu F, Frau R, et al. Maternal immune activation disrupts dopamine system in the offspring. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19(7): pyw007.
- (40) Lin, YL, Wang, S. Prenatal lipopolysaccharide exposure increases depression-like behaviors and reduces hippocampal neurogenesis in adult rats. *Behav Brain Res* 2014;259:24–34.
- (41) Burt MA, Tse YC, Boksa P, Wong TP. Prenatal immune activation interacts with stress and corticosterone exposure later in life to modulate N-methyl-D-aspartate receptor synaptic function and plasticity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1835–1848.
- (42) French SS, Chester EM, Demas GE. Maternal immune activation affects litter success, size and neuroendocrine responses related to behavior in adult offspring. *Physiol Behav* 2013;119:175–184.
- (43) Rivera H, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci* 2015;9:194.
- (44) Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int* 2010;57:235–247.
- (45) Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J* 2010;24:2104–2115.
- (46) Sakaki A, de Vega WC, St-Cyr S, Pan P, McGowan PO. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience* 2013;240:1–12.
- (47) Tottenham N, Sheridan A. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci* 2010;3:68.