

第 106 回日本精神神経学会総会

**会 長 講 演**

## 求められる精神医学の将来ビジョン： うつ病の教育・診療・研究を通して考える

山脇 成人

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学)

### 1. はじめに

近年の急速な時代の変化は、様々な側面でストレスを増大させ、子どもから老人に至るすべてのライフサイクルで精神医学的諸問題を誘発し、各世代において精神疾患が急増している。こうした背景にあって、国民からの精神医学・医療に対する要請や期待は多大なものがある。日本精神神経学会は、1万4千人を超える会員で構成され、学術総会参加者も6千人を超える、わが国最大の精神医学学術集団であり、国民からの要請や期待に応える責務を負っている。わが国には80を超える精神医学関連学会が存在し、各々の学会が精力的に活動しているが、必ずしも学会間の横のつながりが緊密であるとは言えないとの指摘がある。そこで、第106回学術総会会長をお引き受けするに当たり、基本テーマを「求められる精神医学の将来ビジョン：多様な領域の連携と統合」として、関連学会との連携シンポジウムを多数企画した。また、統合失調症への呼称変更に多大なる貢献をされた元理事長の佐藤光源先生に特別講演、23名の教授や研究者の方々に最新の精神医学に関する教育講演をお願いした。さらに、欧米の診断基準や治療ガイドラインが主流となる中で、わが国で培われてきた伝統的精神医学の重要性も再認識されており、「温故知新」という観点から7名の

高名な精神科医による「先達に聴く」を企画し、苦言や提言をいただいた。

会長講演としては、基本テーマである「求められる精神医学の将来ビジョン」に関して、専門であるうつ病の教育・診療・研究を通じて日頃考えている私見を発表したので、本稿ではその発表内容をまとめる。

生命の死と生活障害を考慮した病気の社会負担を示す指標であるDALYs (Disability Adjusted Life Years; 障害調整生命年) でみると、精神神経疾患は、日本を含む高所得国の非感染性疾患においては、がん、循環器疾患を凌ぐ三大疾患であり、そのなかでもうつ病は最大の位置を占める(図1)<sup>9)</sup>。

昨今のグローバル化により市場原理優先・民族対立(固有文化軽視)が起り、情報化(インターネット、携帯電話など)が脳機能(情報処理能力)の限界・対人関係変化を生んでいる。うつ病(気分障害)患者は急増し、平成20年には100万人を突破している(厚生労働省:平成20年患者調査)。警察庁発表の年間自殺者数の推移をみると、12年連続で3万人を超えており、動機の半数以上が健康問題であり、うつ病が最も多く、その対策が急務である。

第106回日本精神神経学会総会=会期:2010年5月20~22日,会場:広島国際会議場・アステールプラザ

総会基本テーマ:求められる精神医学の将来ビジョン:多様な領域の連携と統合

会長講演 求められる精神医学の将来ビジョン:うつ病の教育・診療・研究を通して考える 座長:鹿島 晴雄(慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)

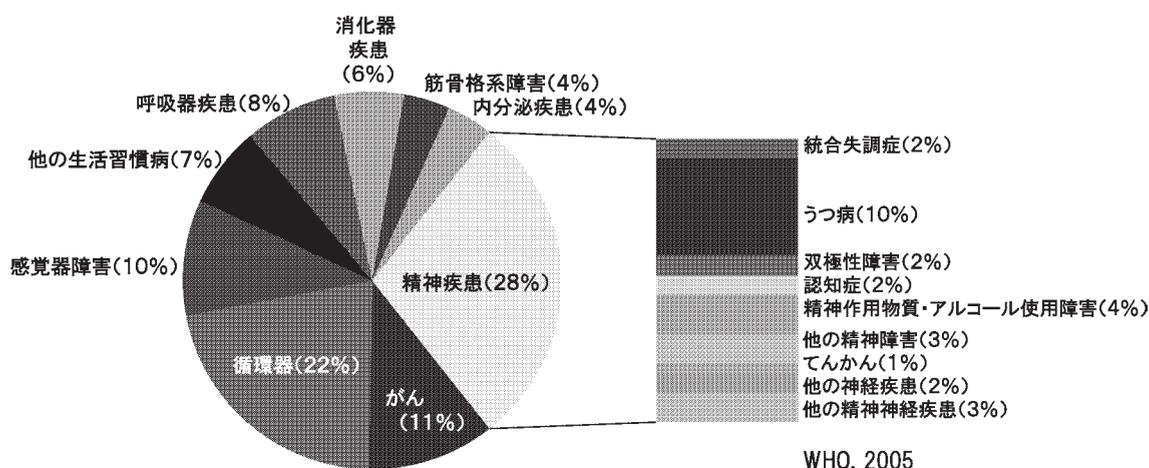


図1 精神神経疾患は、がん・循環器疾患を凌ぐ三大疾患  
DALYs (Disability Adjusted Life Years; 障害調整生命年)  
(高所得国の非感染性疾患における比率)

## 2. うつ病の教育・啓発から考える

一般医療においても精神医学・医療へのニーズが増大している。例えば、がん医療の場合、1983年に Derogatis ら<sup>2)</sup>は、がん患者を面接して診断したところ約半数に精神症状がみられ、その大半が不安・抑うつ状態であったことから、がん患者にも精神医学的ケアが必要であると報告し、サイコオンコロジーという学問領域が登場し始めた。個人的経験ではあるが、1986年に国立呉病院でがん患者のリエゾン回診を開始してから、同院で緩和ケア病棟が新設されるまでに13年、サイコオンコロジーを含めた緩和医療を盛り込んだがん対策基本法制定までに20年かかった。つまり、新たなプロジェクトの実現には、教育・啓発活動開始から10~20年は必要である。教育という観点から見ると、実効あるうつ病あるいは自殺予防対策のためには、メンタルヘルスに関する系統的教育体制が重要であり、10年、20年後を見据えた一貫性のある系統的程序を作成し、継続性、実行性のある国家レベル、市民レベルのうつ病教育体制の確立が望まれる。

## 3. うつ病の診療から考える

1) 精神医療に及ぼしたグローバル化の光と影  
東西冷戦終結後に、アメリカ一極集中のグローバル化が進み、日本でも米国精神医学会のDSM診断やガイドラインなど、Evidence-based Medicine (EBM) の導入が進められ、精神医学に大きな変革をもたらした。これによって根拠に基づいた診断・治療が普及した反面、日本の伝統的な診断・治療法が影を潜め、衰退していった。

うつ病診断におけるDSM診断は、複雑な精神病理の簡潔化と診断の客観性の向上(国際標準化)、構造化面接による精神科医間の診断一致率と信頼性の向上、多軸診断システムによる精神症状の包括的理解の促進という意味では多大な貢献したが、一方で、臨床症状に基づく操作的診断のため病因論(外因・内因・心因)が埋没し、日本人の心性や社会文化的背景が考慮されなくなり、機械的で安易な診断助長による臨床診察力の涵養低下や過剰なうつ病診断と不適切な抗うつ薬処方の要因となっているという批判もされるようになった。

## 2) うつ病の精神病理学的理解の再興

わが国では、1970年代に、精神病理学的考察に基づいたうつ病の笠原・木村分類 (1975)<sup>5)</sup>、逃避型抑うつ (広瀬, 1977)<sup>3)</sup>、退却神経症 (笠原, 1978)<sup>4)</sup>などが提唱されていたが、DSM 診断の登場により水面下に隠れてしまった。しかし、1990年代から、現代型うつ病 (松浪, 1991)<sup>7)</sup>、未熟型うつ病 (阿部, 1995)<sup>1)</sup>、ディスチミア親和型うつ病 (樽味, 2005)<sup>12)</sup> といううつ病概念を提唱する流れが起こり、うつ病の精神病理学的理解の再興の機運が高まっている。

樽味らは、日本における社会文化変容とうつ病の病像の変化を考察している。1950年代・60年代は戦後の復興から経済成長へのプロセスの時代であり、うつ病の表現型としては、メランコリア親和型抑うつ、ヒポコンドリアが特徴的であった。1970年代・80年代は経済成長ベクトルの加速、先鋭化の時代であり、執着気質型うつ病とか一部高学歴者の「退却」傾向やエリート社員の逃避型抑うつなどがみられるようになった。そして、1990年代のバブル崩壊以降は成長ベクトルを見失い、様々な価値観の変化の中で、ディスチミア親和型抑うつが増加するなど、うつ病の病型も社会文化変容とともに変わってきたと報告している<sup>13)</sup>。

## 3) 新規抗うつ薬登場によるうつ病治療の現状

1999年以降 SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) が、2000年以降 SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) が、そして、2009年以降 NaSSA (ノルアドレナリン・選択的セロトニン作動薬) が登場した。

SSRI は欧米に 10 年以上遅れての導入だったが、欧米の臨床データが豊富であり、三環系抗うつ薬に比べて副作用が少なく、安全性・忍容性が高く、薬理作用機序も明確で、病態に応じた治療が可能というメリットがあった。一方で、これらの新規抗うつ薬の登場にもかかわらず、複数の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病患者が 20~30% 存在し、未熟な医師の不適切な診断による安易な抗

うつ薬の処方増加や、SSRI による activation syndrome、若年者における攻撃性・自殺惹起の問題も指摘されるようになった。

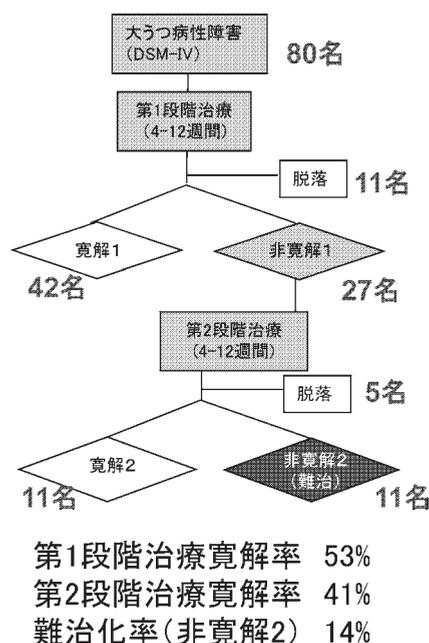
## 4) 難治性うつ病の病態分類と治療戦略

筆者が研究代表者を務めた厚生労働科学研究「難治性うつ病の生物・心理・社会的要因解析」(多施設共同研究)の結果によると、構造化面接 (MINI) により診断した未服薬大うつ病患者 80 例を対象として、治療開始前に心理社会的要因の評価、血中生物学的マーカー測定、脳画像解析検査を行い、標準的薬物療法による治療 (4~12 週間) 後に、治療効果の評価を行った。その結果、第一段階治療の寛解率が 53%、第二段階治療の寛解率が 41% で、うつ病難治化率は 14% であった。寛解群と難治群を群間比較すると、唯一有意差があったのは血中コルチゾール値であり、その高値は抗うつ薬抵抗性の予測因子になることが示唆された (図 2)。

一方、難治性うつ病患者 52 例に対して後方視的研究を行ったところ (相関解析)、平均罹病期間は 5.8 年 (初回エピソードが 38%、反復性 62%)、自殺企図 (今回のエピソードが 13%、生涯 22%)、パーソナリティ障害の併存が 12%、身体疾患の併存が 15%、心理社会的問題の存在が 58%、潜在性脳梗塞の存在が 9.6% であった。また、ETI (幼少期トラウマ) 得点、神経症性格傾向 (NEO-FFI)、自殺企図の存在、生涯エピソード数が難治性うつ病の予測指標となることが示唆された<sup>15)</sup>。

難治性うつ病には精神病性うつ病、双極性うつ病、抑制型うつ病、脳血管性うつ病など様々な病態が混在しており、その疾病概念が曖昧なために混乱している。難治性うつ病の病態に基づいた分類の確立が必要であり、その病態に対応した薬物選択が重要である。ドパミン機能でみると、精神病性うつ病のようなドパミン機能の亢進している難治性うつ病症例では、非定型抗精神病薬などのドパミン系をブロックする作用を有する薬物が奏効するのに対し、逆に抑制型うつ病のようなドパ

### 標準的薬物療法に対する転帰



### 寛解群と難治群の比較

	寛解例 n=53	難治例 n=11
年齢	43.3 (12.4)	41.3 (13.3)
HAMD -治療前	20.7 (3.1)	21.3 (4.0)
-治療後	4.5 (2.3)	16.0 (8.0)
GAF -治療前	52.9 (8.3)	44.6 (11.3)
-治療後	78.3 (7.0)	57.1 (17.5)
ETI	3.6 (3.6)	3.4 (3.9)
NEO-FFI 神経症傾向	29.2 (7.8)	32.8 (8.8)
外向性	22.6 (7.2)	20.7 (5.8)
開放性	26.9 (5.2)	25.1 (6.1)
調和性	29.8 (6.7)	29.0 (5.2)
誠実性	26.5 (7.7)	25.0 (7.3)
Cortisol -治療前	13.6 (6.4)	17.6 (7.3) *
-治療後	10.5 (4.1)	14.7 (5.2) **

HAMD：ハミルトンうつ病尺度，GAF：機能の全体的評定，  
 ETI：幼少期トラウマ尺度，NEO-FFI：NEO-5 因子性格検査  
 平均値(SD)，最小値-最大値 \*\*p<0.01 \*p<0.05

図2 未治療うつ病患者を対象とした前方視的多施設共同研究の結果

ミン機能の低下している症例では、ドパミンアゴニストが奏効する。難治性うつ病の克服戦略のためには、心理社会的特性と脳科学的根拠を統合した病態に基づいた診断分類や新規治療法の開発が今後の重要な課題となるであろう。

#### 4. うつ病の脳科学研究から考える

##### 1) うつ病のモノアミン仮説の限界と脳科学の進歩

「うつ病のモノアミン仮説」は、三環系抗うつ薬が登場した1950年代から提唱されている仮説であり、現在市販されている抗うつ薬開発の根拠となってきたが、この仮説の限界も指摘されている。分子生物学・遺伝解析学の進歩によって、うつ病の神経可塑性・レジリエンス異常仮説が提唱され、うつ病の分子病態として神経新生、神経栄養因子(BDNFなど)の関与が示唆されている。また、脳機能画像解析学の進歩により、うつ病の

病態に関する神経回路異常の解明も急速に進展してきている。

##### 2) うつ病におけるスパイン形成異常と抗うつ薬治療の効果 (図3)

神経細胞の樹状突起にはスパインと呼ばれる棘があり、そこで隣接の神経細胞とシナプスを形成しているが、Nestlerら<sup>9)</sup>は、うつ病患者ではスパインが減少して、シナプス形成不全が存在し、気分調節の神経回路ネットワークが機能不全を起こし、うつ病症状を呈するという仮説を提唱し、注目されている。

##### 3) 養育環境とストレス脆弱性 (図4)

これまでの疫学研究から、幼少期の不遇な養育環境(虐待、養育放棄など)は、成人後のストレス脆弱性を形成し、うつ病発症や自殺の危険因子となることが報告されている。筆者らの研究では、

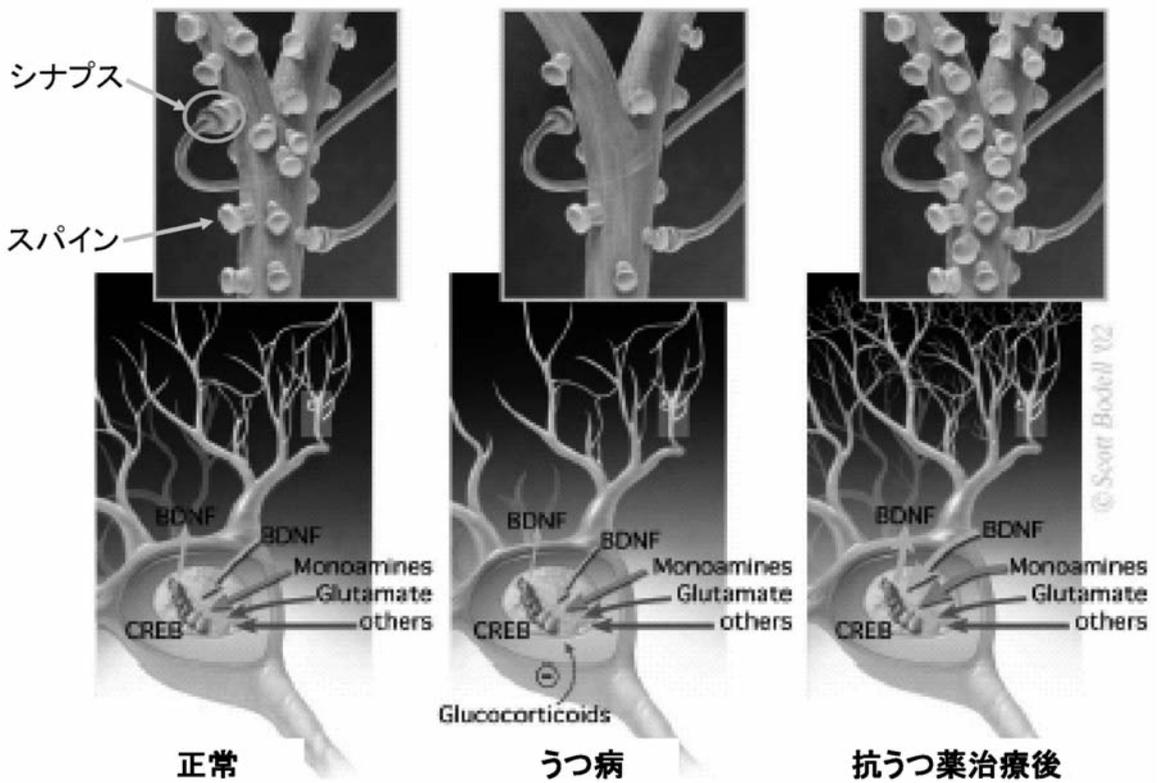
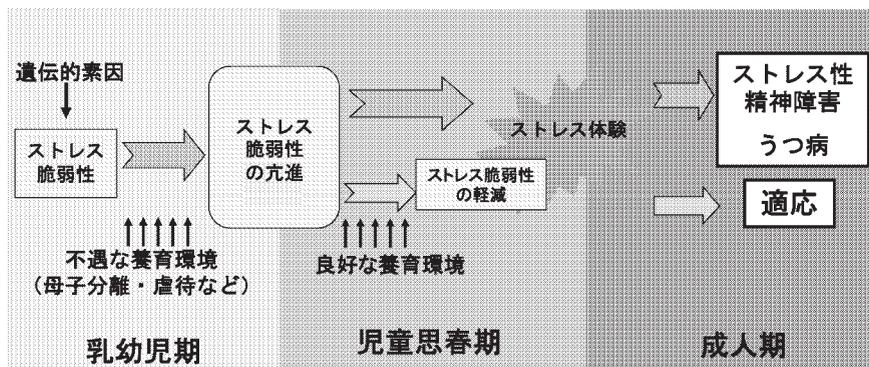


図3 うつ病におけるスパイン形成異常と抗うつ薬治療の効果 (文献8より引用)



・不遇な養育環境は神経発達関連遺伝子発現を介してストレス脆弱性を形成  
 ・このストレス脆弱性の亢進は適切な介入によって修復可能

図4 脳科学からみた養育環境とストレス脆弱性の形成機構

ラットを通常飼育と母子分離に分けて、思春期（生後6週後）に不可避電気ショックを行うと、母子分離ラットでは学習性無力（うつ状態）の出現頻度が有意に高かった。また、成熟期（生後13週後）に拘束ストレスを負荷すると、負荷解放後の自発運動量が母子分離ラットでは有意に低下して回復が遅く、コルチコステロン値が上昇していたことから、母子分離はストレス脆弱性を亢進させ、これに海馬神経の遺伝子発現異常が関与していることが示唆された。

一方で、母子分離ラットを離乳後に、輪回しなどで自由に活動できる豊かな環境で飼育すると、ストレス脆弱性が軽減することから、修復可能であることが報告されており、ヒトにおいても、不遇な養育環境で育った子どもでも里親などの適切な介入の脳科学的根拠の一つとなりうることが示唆されている。小児・児童精神医学、精神分析学などの臨床知見を、脳科学と連携することにより、科学的根拠を積み重ね、それに基づく児童精神保健対策を提言することも、これからの求められる精神医学の重要な戦略となるであろう。

## 5. うつ病の精神病理と脳科学

近年の脳機能画像解析装置の進歩に伴い、構造的MRIにより脳部位体積が、PETや機能的MRIなどにより脳局所における糖代謝や脳血流の変化が測定可能となった。うつ病患者脳研究はこれまで死後脳が中心であったが、生体脳における脳機能解析が可能となり、うつ病の脳機能研究は大きく進歩している。筆者らが行ってきた研究の一部を紹介する。

### 1) 機能的MRI (fMRI) による情動予測の脳機能解析 (図5)

15名の健常人を対象に、画像呈示装置上に、○が呈示されると必ず4秒後に快写真が、□が呈示されると必ず不快写真が出るという予測可能課題と、+のみが呈示され、快か不快かの写真の予測ができないという予測不能課題を遂行時の脳活動をfMRIを用いて解析比較したところ、快予

測時には左背外側前頭前野が、不快予測時には右内側前頭前野と前部帯状回の活動亢進が認められ、快・不快の情動予測時に、異なった神経回路が活動することが示された<sup>14)</sup>。

これを健常人とうつ病患者で比較したところ、うつ病患者では快を予測する機能が低下しており、不快を予測する機能がむしろ亢進していたことから、うつ病患者では常に不快情動に支配されていることが示唆され、うつ病の精神病理の脳科学的理解の一端を示すことができた。

### 2) 短期・小報酬課題と長期・大報酬課題による脳機能解析

ヒトは将来得られる報酬と当面得られる報酬の両方を比較しながら意思決定している。将来の報酬が当面の報酬よりも多いと予測される場合は楽観的になるのに対し、将来の報酬が当面の報酬より少ないと予測される場合は悲観的になるという仮説に基づいて、短期で得られるが報酬が小さい（短期・小報酬課題）と、時間がかかるが報酬が大きい（長期・大報酬課題）を作成し、両者の脳活動を比較した。短期・小報酬課題遂行時には、眼窩前頭前野-腹側（下部）を含む回路が、長期・大報酬課題遂行時には、内側前頭前野-線条体背側（上部）を含む回路が活動していた。また、セロトニン神経の起始核である背側縫線核が、長期報酬予測時に活動することから、セロトニン神経活動は長期の将来報酬予測に関与していることが示唆された<sup>11)</sup>。うつ病では脳のセロトニン（5-HT）が低下しているため、長期報酬予測機能が低下し、短期報酬予測が相対的に優位になり、目先のことにこだわり、将来展望が持てずに（絶望）、興味・関心が喪失されることになる可能性が示唆され、うつ病の脳科学的理解の一つになると考えている。

### 3) 支持的精神療法の脳機能画像解析 (図6)

提示画面において、2名の仮想プレイヤーと被験者の3名でボール投げを行うサイバーボール課題を用いて、3名均等にボールがやり取りされる

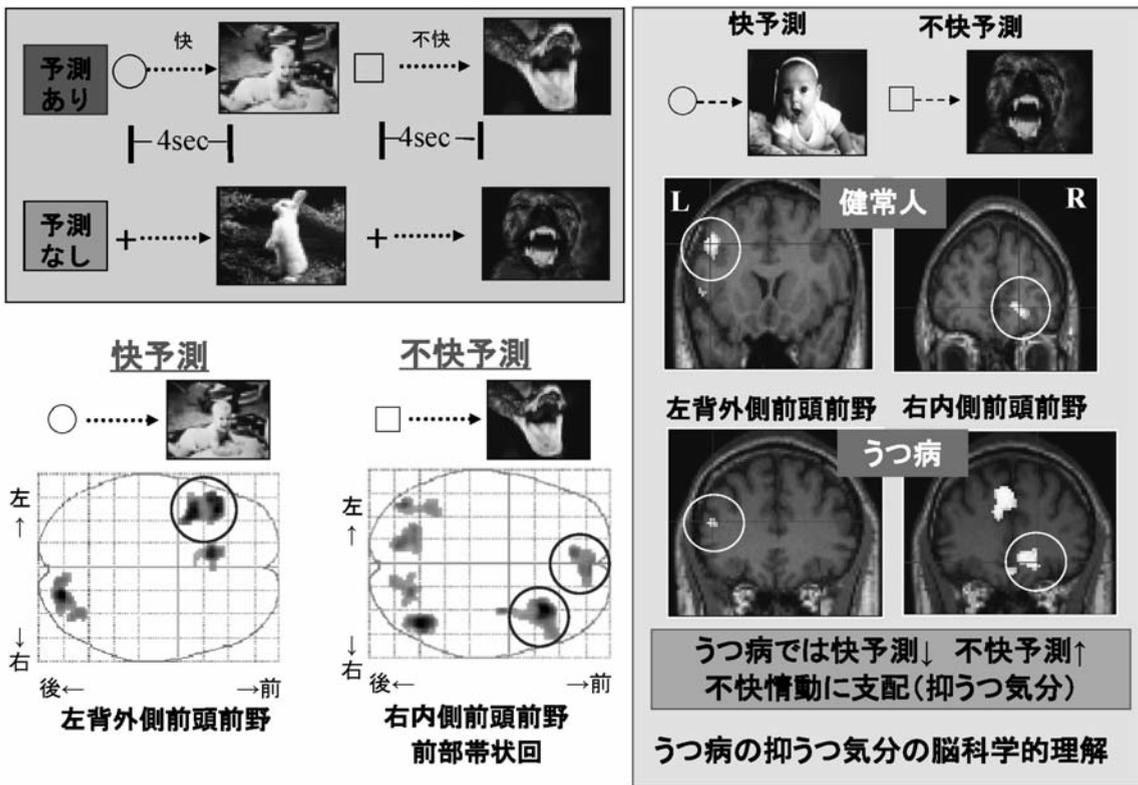


図5 機能的MRI (fMRI) による情動予測の脳機能解析 (未発表データ)

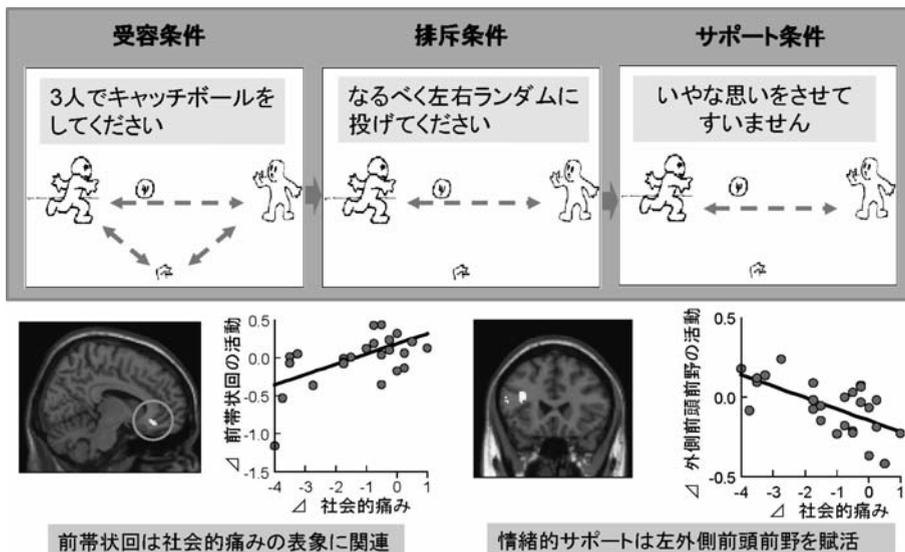


図6 情緒的サポートは左外側前頭前野を賦活する (文献10より引用)

仲間 (Inclusion) 条件, 被験者にほとんどボールが来ない仲間はずれ (Exclusion) 条件, 仲間はずれだが, 情緒的サポートのコメントが呈示される (Support) 条件の3条件の課題遂行時のfMRIによる脳活動測定を行い, その時に評価した社会的痛みスコアと脳活動との関連を検討した。その結果, 前帯状回は仲間はずれに伴う社会的痛みの強さと相関していた。一方, 情緒的サポートによる社会的痛みの減少は左外側前頭前野の賦活の程度と相関していたことから, 支持的精神療法の効果には左外側前頭前野の賦活化が関与する可能性が示唆された<sup>10)</sup>。

#### 4) うつ病の自己認知の歪みと認知行動療法の脳科学

Beckによると, うつ病患者では自己認知の歪み(バイアス)が存在しており, 自己の過小評価により, 物事がうまくいかないのは自分のせいだと決めつけてしまう傾向がある。

筆者らは, 「明るい」「気前がよい」などのポジティブ語, 「無責任な」「軽薄な」などのネガティブ語を用いた自己関連付け課題と他者関連付け課題を遂行時のfMRIによる脳活動を評価した。その結果, ポジティブ語の自己関連付けでは内側前頭前野(MPFC)が活性化されたのに対して, ネガティブ語の自己関連付けではMPFCに加えて腹側前帯状回(VACC)が活性化された<sup>17)</sup>。さらに, うつ病患者では, ネガティブ語の自己関連付けに関するMPFCとVACCの活動が健常対照群に比べて有意に亢進していた<sup>16)</sup>。これに対し, 認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy: CBT)を行った前後で比較すると, 治療前に亢進していたMPFCとVACCの活動はCBTにより有意に抑制された。さらに, 機能的結合の解析により, うつ病患者ではCBT前において腹側前帯状回は内側前頭前野と扁桃体と有意な結合がみられたが, CBT後にこれらの領域間に有意な結合はみられなくなった。これらの結果から, CBTが抑うつ症状を改善する過程に, 内側前頭前野や腹側前帯状回の活動および機能的結合の変

化が介在していることが示唆された(Yoshimura, et al., 投稿中)(図7)。

#### 5) うつ病治療の脳科学的理解

Maybergら<sup>6)</sup>は, 気分モニターや新奇性追求に関わる脳部位, 気分調節, 自己関連付け, 強化学習に関わる脳部位, 注意・評価・行動などの外部表出系に関わる脳部位, 意欲・自律神経系・サーカディアンリズムなどの内部表出系に関わる脳部位を特定している。これまでの研究成果をまとめると, 抗うつ薬は内部表出系, 認知行動療法や支持的精神療法は外部表出系を標的作用部位としていると考えられる。また, わが国では保険適応になっていない反復経頭蓋磁気刺激(rTMS), 迷走神経刺激(VNS), 深部脳神経刺激(DBS)などの非薬物療法の標的作用部位についても研究成果が積み重ねられており, 脳科学的エビデンスに基づいた治療法の合理的選択も夢ではなくなってきている。

#### 6. 求められる精神医学の将来ビジョン(提言)

うつ病の教育・診療・研究を通して, 断片的ではあるが, 求められる精神医学の多面的側面について述べてきた。このような求められる精神医学を実現するためには, 現状の問題点を真摯に直視し, ある意味では大胆な改革が必要になるのではないかと考えられる。最後にこれらを総括して, 求められる精神医学の将来ビジョンに関する個人的な提言を示したい。

① Bio-Psycho-Social Integrationをさらに推進するためには, 精神医学関連の各専門領域による共同プロジェクトの推進, 工学・心理学・神経科学などの異分野との共同プロジェクトの推進, 温故知新(先達から学び, 最新医学と統合すること)が必要である。

② 細分化された学会のあり方に関して再検討し, 関連学会の連携強化, さらに大胆な発展的統合も視野に入れた改革を推進する必要がある。日本精神神経学会はその改革のリーダーシップを発揮していくことが強く期待される。学会法人化

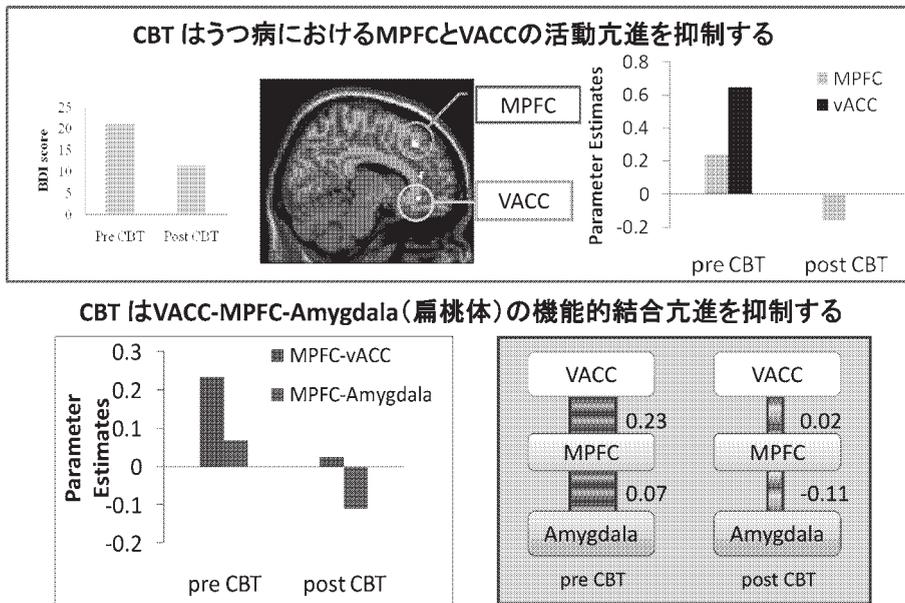


図7 うつ病のネガティブ自己関連付けに対する認知行動療法 (CBT) の効果に関する脳機能解析 (Yoshimura, et al., 投稿中)

MPFC: 内側前頭前野, VACC: 腹側前帯状回, BDI score: ベックうつ病尺度スコア

により総会が5月に集中していく傾向にあるため、精神医学全体を見据えた関連学会の有機的運営が必要である。例えば、教育・研修機能を主体とする日本精神神経学会などを春に、研究機能を主体とする各専門領域の学会を秋に開催するなどの調整も必要ではないかと思われる。

③ 患者・家族・国民のニーズに応える精神医学の構築のために、10年後、20年後を見据えた精神医学のあるべきグランドデザインを日本精神神経学会が中心となって早急に策定し、社会への情報発信、政策提言などを実施することが望まれる。

④ 国際化・グローバル化に関しても、従来の受け手側のスタンスから、むしろ送り手側となるためにも、アジアにおけるリーダーシップの発揮が望まれる。そのためには、臨床研究および脳科学と精神医学の橋渡し研究の推進が不可欠である。

## 文 献

- 1) 阿部高明, 大塚公一郎ほか: 「未熟型うつ病」の臨床精神病理学的検討—構造力動論 (W. Janzarik) からみたうつ病の病前性格と臨床像—。臨床精神病理, 16; 239-248, 1995
- 2) Derogatis, L.R., Morrow, G.R., Fetting, J., et al.: The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA, 249 (6); 751-757, 1983
- 3) 広瀬徹也: 「逃避型抑うつ」について。躁うつ病の精神病理2 (宮本忠雄編)。弘文堂, 東京, p. 61-86, 1977
- 4) 笠原 嘉: 退却神経症 withdrawal neurosis という新カテゴリーの提唱—スチューデント・アパシー—第二報。思春期の精神病理と治療 (中井久夫, 山中康裕編)。岩崎学術出版社, 東京, 1978
- 5) 笠原 嘉, 木村 敏: うつ状態の臨床的分類に関する研究。精神経誌, 77; 715-773, 1975
- 6) Mayberg, H.S.: Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. J Clin Invest, 119 (4); 717-725, 2009
- 7) 松浪克文, 山下喜弘: 社会変動とうつ病。社会精

神医学, 14: 193-200, 1991

8) Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., et al.: Neurobiology of depression. *Neuron*, 34 (1); 13-25, 2002

9) 西田淳志, 中根允文: 精神疾患の疫学と疾病負担 (DALY). *医学のあゆみ*, 231 (10); 948-951, 2009

10) Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., et al.: Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*, 4 (5); 443-454, 2009

11) Tanaka, S.C., Doya, K., Okada, G., et al.: Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci*, 7 (8); 887-893, 2004

12) 樽味 伸: 現代の「うつ状態」現代社会が生む“ディスチミア親和型”. *臨床精神医学*, 34 (5); 687-694, 2005

13) 樽味 伸, 神庭重信: うつ病の社会文化的試論—

とくに「ディスチミア親和型うつ病」について—. *日本社会精神医学会雑誌*, 13; 129-136, 2005

14) Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., et al.: Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport*, 14 (1); 51-55, 2003

15) 山脇成人: 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する生物・心理・社会的統合研究. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業報告書. 2009

16) Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., et al.: Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect Disord*, 122 (1-2); 76-85, 2010

17) Yoshimura, S., Ueda, K., Suzuki, S., et al.: Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain Cogn*, 69 (1); 218-225, 2009