

体内時計と睡眠覚醒調節

山中章弘[✉]

名古屋大学 環境医学研究所 神経系分野2

起きるべきか？寝るべきか？それが問題だ。睡眠と覚醒は何によって調節されているのだろうか？1日の中で眠い時間、眠くない時間帯が存在することから、体内時計が睡眠覚醒に影響を与えているのは間違いない。一方、寝てはいけないような状況下においても、眠ってしまう病気であるナルコレプシーは、視床下部のオレキシン神経細胞の脱落が原因であることが判明している。このことは、視床下部のオレキシン神経が睡眠覚醒調節において重要な役割を担っていることを示している。本稿では、最近の研究で明らかになってきた睡眠覚醒を調節するオレキシン神経を中心として体内時計と睡眠覚醒調節との関係について解説する。

1. はじめに

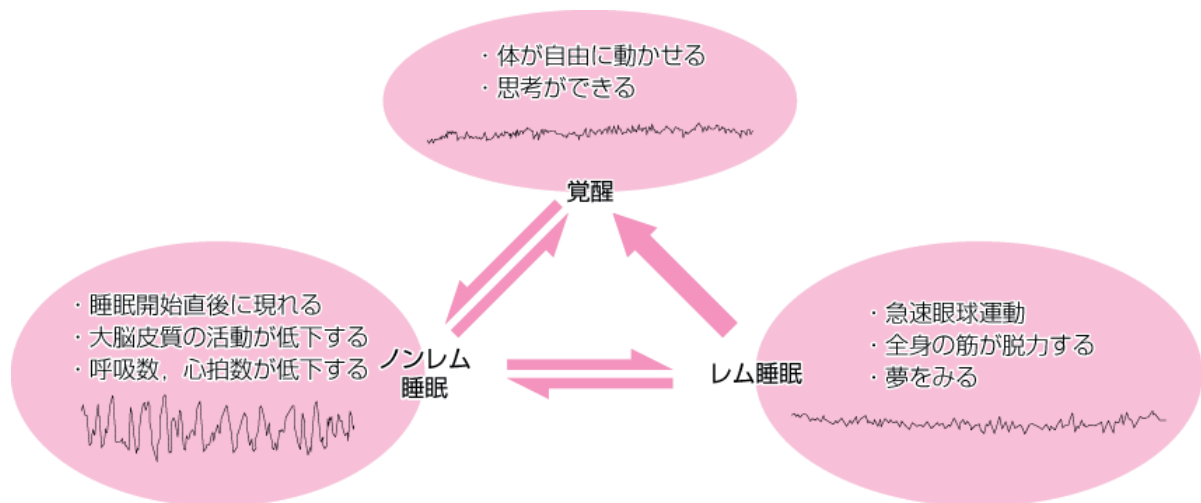
我々は1日に数回睡眠覚醒を繰り返している。ずっと起き続けていたり、1日のうち、ある時間帯になったりすると、自然と眠気が生じて脳は覚醒から睡眠に入ろうとする。しかし、眠くなったからといって、どのような状況下でも眠って良いわけではない。なぜなら、覚醒から睡眠に入ると意識が消失し、明らかに感覚入力に対する反応が鈍化するため、警戒レベルが低下してしまう。そのため、自然界では補食される可能性が極めて高くなる。そこで、睡眠の時間であっても、危険な状況下では睡眠に入らずに、覚醒状態を持続することができるようになっていく。しかし、頑張っても覚醒すると、起き続けることはできるものの、思考、記憶、判断力といった脳の高次機能は著しく低下することが知られている。また、1晩や2晩程度の徹夜はなんとか可能でも、そのまま全く眠らずに活動を続けることは不可能である。動物実験では、長時間断眠させると餌や水があるにも関わらず、絶食させた時よりも短い時間で死に至ることが知られている。これらのことから睡眠は脳自身が自らのために行っており、正常な脳機能を維持するために必須な生理現象であることを示している。現代のストレス社会では、5人に1人が何らかの睡眠に関わる問題を抱えているとされており、睡眠不足が原因による経済損失は3.5兆円/年にもものぼると推計されている。一日（24時間）のう

ち8時間眠るとすると、人生の1/3もの時間を睡眠に費やすことになる。にもかかわらず、この睡眠覚醒がどのように調節されているのかについては未だによく分かっていない。本稿では、体内時計と睡眠覚醒がどのように関連しているのか、また、ある状況下では覚醒を維持出来る仕組みについて、視床下部の神経を中心として考察を試みる。

2. 睡眠覚醒について

我々の睡眠覚醒状態を大別すると以下の3つに分けることが出来る。「覚醒」「ノンレム睡眠」「レム睡眠」である（図1）。恐らくこの文章を読んでいる方は「覚醒」という状態にあると思われる。覚醒時には大脳皮質の活動が高くなっており、意識が生じて、思考が出来るほか、自らの意思で自由に体を動かすことができる。睡眠はノンレム睡眠（徐波睡眠とも呼ばれる）とレム睡眠（逆説睡眠とも呼ばれる）の2つに分かれており、正常であれば、必ずノンレム睡眠が先行する。ノンレム睡眠が開始されると、大脳皮質の活動は低下して意識が消失する。筋肉の緊張が低下し、呼吸や脈拍のリズムは低下して一定の値となる。ヒトでは、ノンレム睡眠の深度が睡眠開始後1時間程度で最も深くなった後、一転して浅くなった後にレム睡眠が開始される。レム睡眠時には脳の活動が活発になり、この時に明瞭な夢を見ていると考えられている（ノンレム睡眠時にも夢

✉yamank@riem.nagoya-u.ac.jp



© YODOSHA CO., LTD.

『はじめの一步のイラスト生理学』 p.180 概略図

図1 睡眠覚醒状態変化

覚醒:大脳皮質の活動が高く、意識が生じ思考など高度な脳機能を発揮できる。このとき、思った通り自由に体を動かすことができる。ノンレム睡眠:睡眠が開始されると、まずノンレム睡眠から始まる。大脳皮質の活動は低下し、意識が消失する。呼吸が一定になり、筋の緊張は徐々に失われる。レム睡眠:ノンレム睡眠の後にレム睡眠が出現する。レム睡眠時には大脳の活動が再び高くなるが、筋緊張は完全に失われ脱力する。呼吸のリズムは乱れる。この時に夢を見ているとされる。通常覚醒状態からレム睡眠に直接移行しない。

を見ているようであるが、不明瞭なことが多い)。また、レム睡眠時には、呼吸や脈拍が乱れ、随意筋は完全に脱力するために夢の内容に従って身体が動くことはない。この時に眼球が左右に動くことからレム(REM:Rapid eye moving急速眼球運動)睡眠と呼ばれる。レム睡眠後は、再びノンレム睡眠に戻るか、通常はレム睡眠から覚醒に移行する。このように正常の睡眠覚醒調節であれば、覚醒から直接レム睡眠に移行することはない。また、これらの状態変化は神経によって調節されており、比較的状態切り替えにかかる時間は短い。これら状態切り替えに関わる神経回路のメカニズムについては、まだ十分分かっていないが、近年の研究から視床下部のオレキシンを産生する神経が、重要な役割を担うことが分かってきた。

3. オレキシンとオレキシン受容体

オレキシンは1998年に櫻井、柳沢ら(現筑波大学教授)によってオーファンGタンパク質共役型受容体(内因性リガンドが不明のGPCR)に対する内因性リガンドとして同定された神経ペプチドである¹。オレキシンを産生する神経、すなわちオレキシン神経の細胞体は、本能行動、恒常性、自律神経、内分泌機能の中核として知られる視床下部のみに存在する²。マウスの脳では数千個、ヒトでは数万個のオ

レキシン神経が両側の視床下部外側野に疎らに分布する。オレキシン神経は、そこから小脳を除く脳のほとんどの領域に軸索を投射している。特に睡眠覚醒調節に重要とされるモノアミン作動性神経(ノルアドレナリン神経、セロトニン神経、ヒスタミン神経)の起始核(青斑核、縫線核、結節乳頭体核)やアセチルコリン作動性神経の起始核(小脳脚橋被蓋核)などに密な投射が認められる。オレキシンにはオレキシンA(33アミノ酸残基:2つの分子内ジスルフィド結合)とオレキシンB(27アミノ酸残基:直鎖状)が知られており、共通の前駆体であるプレプロオレキシンから酵素消化によって産生される(図2)。オレキシンAとオレキシンBは2つのGタンパク質共役型受容体であるOX1RとOX2Rに作用する。OX1RはオレキシンAに対して高い親和性を示すが、OX2RはオレキシンAとBの両方に対して等しい親和性を示す。OX1RとOX2Rは脳内の様々な神経において発現が認められるものの、両者の分布のパターンは異なっている。例えば、青斑核のノルアドレナリン神経には主にOX1Rが、結節乳頭体核のヒスタミン神経には主にOX2Rが発現している。また、縫線核のセロトニン神経にはOX1RとOX2Rの両方が発現している。オレキシン受容体はいずれもGqタンパク質と共役しており、神経細胞を活性化させる作用が知られている。

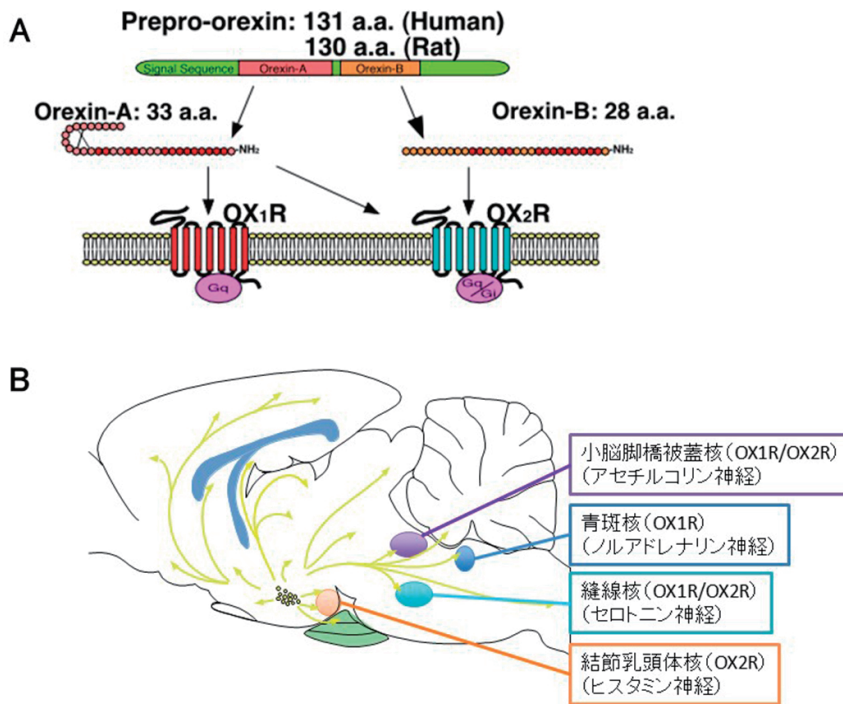


図2 オレキシンについて
 A 前駆体であるプレプロオレキシンからオレキシンAとオレキシンBが産生される。2つの受容体OX1RとOX2Rに作用する。OX1RはオレキシンAに高い親和性を示し、OX2RはオレキシンAとBに同程度の親和性を有する。
 B オレキシンを産生する神経細胞は視床下部外側野のみに存在するが、そこから脳内のほとんどの領域に軸索を投射している。特にモノアミン神経核に密に投射している。モノアミン神経はオレキシン受容体(OX1R、OX2R)を発現し、オレキシンによって活性化される。

4. オレキシンと睡眠障害ナルコレプシー

プレプロオレキシン遺伝子欠損マウスの行動解析から、オレキシンが睡眠覚醒調節に重要な役割を担っていることが明らかになってきた。プレプロオレキシン遺伝子を欠損した動物が、睡眠覚醒を頻繁に繰り返し、また、突然脱力して動けなくなる発作を起こした³⁵。これらの症状は、睡眠障害として知られる「ナルコレプシー」の症状に酷似していたため、オレキシンとナルコレプシーとの関連が指摘された。ナルコレプシーの主症状は、日中の耐え難い眠気、入眠時幻覚、情動脱力発作である。ナルコレプシー患者は、頻繁に耐えがたい眠気に襲われ、どのような状況下においても眠りに落ちてしまう（睡眠発作）。また、睡眠を開始するとノンレム睡眠を経ずに直接レム睡眠に入ってしまうことにより、寝入りばなに現実と区別できない夢を見る（入眠時幻覚）。さらに、一部のナルコレプシー患者では、笑ったり高ぶったりしたときなど感情が動いたときに全身の抗重力筋が脱力して姿勢を維持できずに倒れてしまう発作（情動脱力発作）を起こす。情動脱力発作の時には、通常意識が残っており、急に脱力して身体が動かせなくなって倒れてしまう。ナルコレプシーは100年以上前に記述されている病気であるが、原因が全く分かっていなかった。しかし、これら一連の研究から、オレキシンとナルコレプシーとの関連が指摘された。さらなる研究により、ナルコレプシー患者の脳では脳脊髄液中のオレキシン濃

度が検出限界以下にまで低下しており、死後脳の解析からもオレキシン神経だけが無くなっていることが明らかになった⁶。このように、オレキシン神経特異的な脱落がナルコレプシー発症の直接的原因であることが判明し、オレキシン神経が睡眠覚醒調節において重要な役割を担っていることが明らかとなった。睡眠覚醒調節において、OX1RとOX2Rには役割の違いがあることが分かってきている。OX1Rを欠損したマウスは通常の睡眠覚醒パターンを示すが、OX2Rを欠損したマウスやイヌは、ナルコレプシー症状を呈する。すなわち、覚醒が維持出来ずに頻回に眠り、正常では見られない覚醒からレム睡眠への直接の移行が認められる（正常では必ずノンレム睡眠を経てからレム睡眠が開始される）。これらの結果からOX2Rが睡眠覚醒調節にとって重要であることが示唆されるが、OX1Rが睡眠覚醒調節において全く役割がないということではないらしい。OX1RとOX2Rの両方を欠損したマウス(OX1R、OX2R欠損マウス)が作製されたが、この両受容体欠損マウスはOX2R単独欠損マウスよりも、さらに激しいナルコレプシーの症状を呈するからである。このことから、OX1Rは補助的に睡眠覚醒調節にも関わっていることが推察される。

この睡眠・覚醒リズムの異常と情動脱力発作の神経機序の詳細は長らく不明であったが、遺伝子改変や薬理遺伝学を駆使した最近の研究により、これらのメカニズムが解き明かされつつある。長谷川ら

(2014)⁷は、OX2RとOX1Rの両受容体欠損マウスに部位・細胞種特異的にOX2RあるいはOX1Rを発現させ、機能回復を解析した。例えば、OX2RとOX1Rの両受容体欠損マウスの青斑核のノルアドレナリン作動性神経にOX1Rを発現させると、睡眠・覚醒行動の異常が改善したが、情動脱力発作には変化が見られなかった。また、縫線核のセロトニン作動性神経にOX2Rを発現させると、情動脱力発作が抑制されたが、睡眠・覚醒行動には変化がなかった。さらに、オレキシン神経脱落マウスを用いて、薬理遺伝学的にそれぞれの神経を特異的に活性化させても、同様の結果が得られていることから、睡眠・覚醒行動の異常にはOX1Rを発現する青斑核のノルアドレナリン作動性神経が関与し、情動脱力発作には通常OX2RとOX1Rの両方を発現する縫線核のセロトニン作動性神経を介したシグナル経路によって引き起こされると考えられる。

5. オレキシン神経脱落マウス

ヒトにおけるナルコレプシーの発症は、そのほとんどがオレキシン神経の脱落によるオレキシン欠損が原因である（イヌの場合はオレキシン2受容体遺伝子変異が原因）。それを実験動物で再現するために、オレキシン神経脱落マウスが作製された⁵。オレキシン神経特異的に、マチャド・ジョセフ病(Machado-Joseph disease)の原因遺伝子であるAtaxin-3のトリプレットリピート配列(CAGリピート)を発現させた*orexin-ataxin3*マウスは、オレキシン欠損マウス同様にナルコレプシー症状を示した。*Orexin-ataxin3*マウスでは、オレキシン神経

が生後直ぐに脱落を開始するが、ヒトのナルコレプシーは、思春期頃に好発することから、ヒトのナルコレプシーにより近づけたナルコレプシーモデルマウスを作製するには、時期特異的にオレキシン神経を脱落させる必要があった。そこで著者等は、オレキシン神経を時期特異的に脱落させることが可能な新しいナルコレプシーモデルマウスを作製し、オレキシン神経がどの程度脱落すると、どの症状が現れるのかを明らかにした（図3）⁸。その結果、オレキシン神経の約85%が脱落すると、睡眠覚醒状態に影響が認められ、マウスは活動期である暗期に覚醒を維持できなくなり、頻繁にノンレム睡眠を行うようになった（睡眠覚醒の分断化）。また、通常はレム睡眠が出現しない暗期初期の最も活動レベルの高い時間帯においてもレム睡眠がみられるようになった。その後、さらに残りのオレキシン神経が脱落し、95%以上脱落して残り5%となると脱力発作が認められるようになった。これらのことは、ナルコレプシーの症状が発現する時には（ナルコレプシーの症状発現時）、オレキシン細胞数が相当少なくなっていることを示唆している。これらの結果は、オレキシン神経が覚醒に重要であることを示しているが、オレキシン神経細胞が脱落しているナルコレプシー患者や、ナルコレプシーモデルマウスは、いずれも全く覚醒ができない訳ではない。ナルコレプシーモデルマウスでは、1日の覚醒時間や睡眠時間の合計は、野生型マウスと大差なかった。つまり、ナルコレプシーでは、覚醒状態を続けることができず、覚醒を維持するべき状況下においても眠りに落ちてしまう。このことは、オレキシン神経の生理的

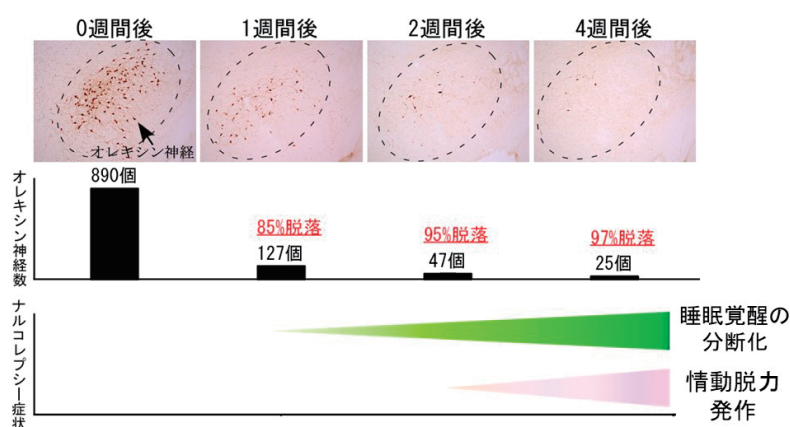


図3 ナルコレプシーモデルマウス

任意の時期にオレキシン神経を脱落させることが可能なマウス。抗オレキシン抗体を用いてオレキシン神経を茶色に染めている。脱落を開始した直後（0週間後）には、視床下部外側野領域にオレキシン神経が数多く残っている（100%）。1週間後、2週間後、4週間後にはオレキシン神経が急速に脱落し、それぞれ残り85%、95%、97%のオレキシン神経が脱落している。約85%脱落時から睡眠覚醒の分断化が認められ、95%以上脱落で情動脱力発作が認められる。

作用は、覚醒を作り出すこと自体ではなく、状況に応じて覚醒を維持することにあると思われる⁷。

6. オレキシン神経の活動操作と睡眠覚醒状態変化

近年特定の神経活動を人為的に操作可能にする研究技術が開発された。そのひとつである光遺伝学⁹は、特定の波長の光を感知して活性化され膜電位に影響を与える膜タンパク分子を特定の神経だけに発現させ、その神経の活動を光を用いて高い時間精度で操作可能にする技術である。インビボ光遺伝学が最初に適用されたのが、オレキシン神経であった。オレキシン神経特異的に青色光を感知して神経活動を惹起するチャンネルロドプシン2(ChR2)を発現させたマウスの視床下部に光ファイバーを刺入して、視床下部のオレキシン神経細胞を青色光パルス(10 Hz)で活性化すると、ノンレム睡眠、レム睡眠中のマウスが覚醒することが報告されている¹⁰。また、筆者等は、薬理遺伝学(化学遺伝学とも呼ばれる)という手法を用いて、オレキシン神経活動を長期間活性化させた。薬理遺伝学は、人工受容体(hM3Dq)を標的神経だけに発現させ、この受容体を活性化させる人工的受容体(Clozapine-N-Oxide(CNO))を投与して、標的神経の活動だけを人為的に操作する手法である。光遺伝学と比較すると、神経活動操作の開始と終了が薬物の拡散と代謝に依存するため、神経活動操作の時間精度が悪くなるデメリットがある。しかし、光ファイバーを刺入する必要がなくなるため、侵襲が少なく、また光照射が難しい広範囲の細胞の活動を長時間操作することができるなどのメリットがある。オレキシン神経細胞特異的にCreリコンビナーゼを発現する *orexin-Cre* マウスを用いて、このマウスの視床下部にCre依存的にhM3Dqを発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を感染させると、オレキシン神経のみでhM3Dqを発現させることができる。CNOを腹腔内投与して、オレキシン神経を投与後約4時間持続的に活性化させた。マウスにとって休息期であり、睡眠している時間帯である(ZT4)にCNO(1 mg/kg)を腹腔内投与すると、CNOは脳に到達し、hM3Dq受容体を発現しているオレキシン神経に作用して、オレキシン神経を活性化させる。これによって、オレキシンが脳内に長時間放出され続けることになる。この時のマウスの様子を観察すると、休息期にも関わらず、CNO投与後4時間の間、活発に活動を続けて全く睡眠をしなかった。このことは、オレキシン神経活動を無理矢理活性化させると、体内時計による睡眠覚

醒調節では、睡眠が優位になる時間帯であっても、覚醒を維持して眠りに入ることを抑制できたことを示唆している。また、筆者等は光遺伝学を用いてオレキシン神経の抑制も行っている。橙色光を感知して神経活動を抑制するハロロドプシンをオレキシン神経特異的に発現させたマウスを用いて、オレキシン神経活動を光で抑制すると、覚醒しているマウスが数秒後にノンレム睡眠を開始した。光照射を止めると、オレキシン神経活動は直ちに復活し、マウスは再び覚醒した¹¹。これらのことは、オレキシン神経活動を操作することで、マウス個体の睡眠覚醒状態変化を制御可能であることを示唆している。

7. 体内時計とオレキシン神経活動

オレキシン神経活動は、睡眠覚醒調節において、覚醒の維持に重要な役割があるために、体内時計の中核である視交叉上核(SCN)との機能連関によって適切な睡眠覚醒調節が成されていることが想定される。つまり、1日の中である時間帯で発生する眠気や、活動・休息期の決定においては、視交叉上核が上位中枢であり、視交叉上核からの時間情報に従ってオレキシン神経の活動が変化し、睡眠覚醒調節に寄与していることが考えられる。このことは、SCNを破壊すると睡眠覚醒リズムが影響を受けることから証明されている。しかしながら、神経回路レベルにおいて、SCNからオレキシン神経への直接的な解剖学的接続は認められておらず、室傍核(PVN)や視床下部背内側核(DMH)などのいくつかの神経核を介した間接的なオレキシン神経活動制御が想定されている。また、SCNからは血管作動性腸管ペプチド(VIP)、バソプレッシン(AVP)やガストリン遊離ペプチド(GRP)などの神経ペプチドをはじめとした数多くの液性因子が遊離されていることが知られており、これらの液性因子が概日リズム発現に関与していることが報告されている。このことは、SCNからの液性因子がオレキシン神経活動に影響を与える可能性を示唆しており、実際にSCNから遊離されるいくつかの神経ペプチドはオレキシン神経活動に影響を与えることが報告されており、これらの分子を介したSCNからオレキシン神経への活動調節が考えられる(図4)。一方で、光遺伝学や薬理遺伝学を用いたオレキシン神経の活性化は、睡眠から覚醒を導き、極めて眠い時間帯であっても覚醒を持続させることができた。実際に睡眠覚醒状態に変化に応じてオレキシン神経活動がどのように変化するのかについては、報告が少ないが、意識下に活動する動物

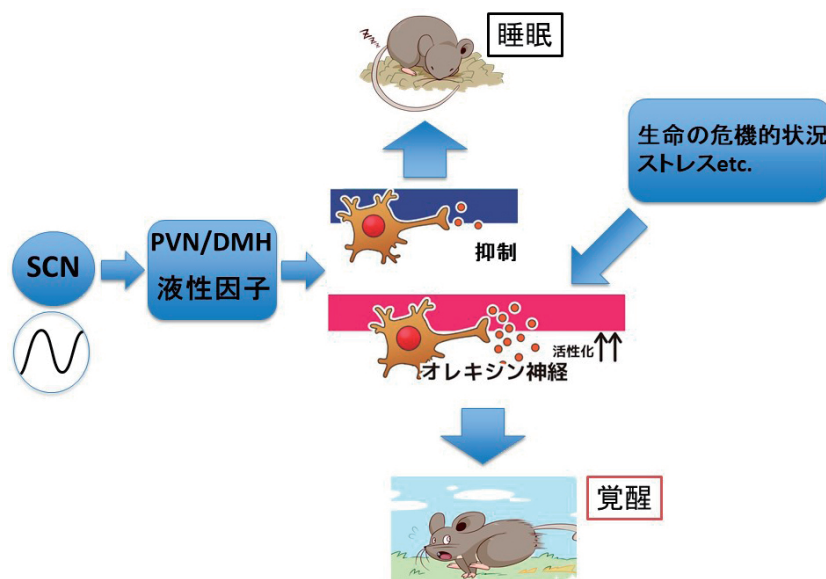


図4 体内時計と睡眠覚醒調節のまとめ
視交叉上核(SCN)からの時間情報は、間接的にオレキシン神経活動を調節し、それによって、活動期・休息期などが形成される。一方、オレキシン神経活動は、生命危機に繋がる外的環境要因、内的なストレスなどによっても活性化され、覚醒を維持して、生存確率上昇に寄与している。

において、オレキシン神経活動をユニット記録や、ファイバーフォトメトリーという方法で測定すると、大きな音や、強い物理的侵害刺激を加えられた時に強く活性化されることが報告されている^{12,13}。これらのことは、オレキシン神経活動は、外的要因(感覚入力)によって影響を受けて、活動レベルが変化し、それに伴い覚醒レベルが変化することを示唆している。また、電気生理学的解析によって、オレキシン神経の活動がストレスホルモンであるコルチコトロピン遊離因子(CRF)によって強く活性化されることが知られており¹⁴、様々な外的環境だけでなく内的なストレス状態によっても活動が影響を受け、覚醒レベルが変化する。これらの結果は、オレキシン神経細胞が脱落したナルコレプシー患者が、覚醒が全くできない訳ではなく、覚醒すべき状況下において適切に覚醒を維持できないこととも良く一致する。これらのことは、オレキシン神経活動が単純にSCNからの時間情報によってのみ制御されている訳ではなく、動物個体が直面する環境状況下において眠ってよいかどうかを決定する重要な役割を担っていることを示唆している。

8. おわりに

オレキシン神経活動が、睡眠覚醒調節において重要であり、特に覚醒すべき状況下において覚醒を維持するのに重要な役割を担っていることが示唆された。このことは、オレキシン神経活動が生存に直結しており、寝てはいけない生命の危機的状況下において、一時的に覚醒を維持し危険から逃れることによって、生存確率を上昇させる役割を担っているこ

とを示している。オレキシンのアミノ酸配列が幅広い動物種において保存されていることから、極めて生存に重要な役割を担っていることが示唆される。これまで動物が生き延びるために長い時間をかけて発達させてきたこの仕組みが、現代社会では、ストレスなどによって過剰に作動し、睡眠が開始できないために不眠などの様々な睡眠に関わる問題が生じている。2つのオレキシン受容体(OX1R, OX2R)を阻害する薬物であるスボレキサントは、近年上市され、オレキシンの作用による過剰な覚醒を抑制することで、睡眠を誘導する新しい作用機序を持った睡眠薬として使用されるなど臨床応用が進んでおり、今後の体内時計や睡眠覚醒の研究の発展がさらに期待されている。

References

- 1 Sakurai, T. *et al.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **92**, 573-585 (1998).
- 2 Nambu, T. *et al.* Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* **827**, 243-260 (1999).
- 3 Willie, J. T. *et al.* Distinct narcolepsy syndromes in Orexin receptor-2 and Orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* **38**, 715-730 (2003).
- 4 Chemelli, R. M. *et al.* Narcolepsy in orexin

- knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* **98**, 437-451 (1999).
- 5 Hara, J. *et al.* Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* **30**, 345-354 (2001).
 - 6 Peyron, C. *et al.* A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* **6**, 991-997 (2000).
 - 7 Hasegawa, E., Yanagisawa, M., Sakurai, T. & Mieda, M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J. Clin. Invest.* **124**, 604-616 (2014).
 - 8 Tabuchi, S. *et al.* Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: a new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. *J. Neurosci.* **34**, 6495-6509, (2014).
 - 9 Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G. & Deisseroth, K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat. Neurosci.* **8**, 1263-1268 (2005).
 - 10 Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K. & de Lecea, L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* **450**, 420-424 (2007).
 - 11 Tsunematsu, T. *et al.* Acute optogenetic silencing of orexin/hypocretin neurons induces slow-wave sleep in mice. *J. Neurosci.* **31**, 10529-10539 (2011).
 - 12 Inutsuka, A. *et al.* The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Sci. Rep.* **6**, 29480 (2016).
 - 13 Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I. & Siegel, J. M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* **46**, 787-798 (2005).
 - 14 Winsky-Sommerer, R. *et al.* Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J. Neurosci.* **24**, 11439-11448 (2004).