

9132 胸腺における微量元素と免疫不全

荒川 泰昭(静岡県立大学)

いくつかの微量元素ではその欠乏や暴露によって重篤なる免疫不全を誘発する。おそらく、この原因は免疫中枢臓器である胸腺の変化、すなわち量的には胸腺細胞(T細胞)の消失、質的には胸腺細胞の分化・成熟の程度にあるように思われる。従って、本研究ではこの微量元素の欠乏や暴露が免疫機能の低下とどのように結びついているのかを明らかにするために、胸腺を中心に、胸腺の萎縮やT細胞膜表面抗原の変化などについて検討した。その結果、亜鉛欠乏では胸腺やリンパ節など胸腺依存性部位の著しい萎縮とそれに関連した細胞性免疫の不全が観察された。そして、胸腺細胞ではThy1,1抗原のわずかの減少、CD4(Rat T helper cells and macrophages)抗原ならびにCD8(Rat T suppressor/cytotoxic cells)抗原の増大、未分化細胞の減少などが、また末梢血リンパ球ではThy1,1抗原の著しい減少、CD2(E rosette forming T cells)抗原のわずかの減少、 α/β (T cell receptor)抗原の有意の減少、未分化細胞の増大などが観察された。また、マンガン欠乏では胸腺細胞においてはほとんど有意の変化は認められなかったが、末梢血リンパ球においてCD4およびCD8抗原の著しい増大と染色不可細胞(末血の場合、大部分がB cell)の減少が観察された。一方、有機錫(とくにジブチル錫)暴露でも胸腺やリンパ節など胸腺依存性部位の著しい萎縮とそれに関連した細胞性免疫の不全が観察された。そして、胸腺細胞では α/β 抗原の著しい減少、CD4抗原およびCD8抗原の増大、未分化細胞の減少などが、また末梢血リンパ球ではThy1,1抗原の減少、CD2抗原の減少などが観察された。以上の結果は、微量元素の欠乏あるいは暴露によって誘発される免疫不全は、胸腺萎縮というT細胞の量的変化ばかりでなく、T細胞の膜表面抗原の変化という著しい質的变化によるもの、すなわち胸腺におけるT細胞の分化・成熟過程での障害に起因したT細胞の機能障害によるものであることを証明している。

9132 胸腺における微量元素と免疫不全

荒川 泰昭(静岡県立大学)

微量元素の欠乏（とくに亜鉛欠乏）や有機錫による中毒によって胸腺萎縮が誘発され、最終的には免疫機能が低下する。しかし、このような欠乏あるいは中毒による栄養障害が何故、免疫中枢臓器である胸腺を萎縮させるのか、また免疫機能を低下させるのかなど、そのメカニズムについては全く解明されていない。おそらく、そのターゲットは量的には胸腺細胞（T細胞）の消失、質的には胸腺細胞の分化・成熟の程度にあるように思われる。

従って、本研究では微量元素の欠乏が免疫機能の低下にどのように結びついているのかを明らかにするために、胸腺を中心に欠乏あるいは中毒という全く相反する方向から揺さぶりをかけながら、胸腺におけるT細胞の分化・成熟の程度、さらにはT細胞膜表面抗原の変化などを検索した。すなわち、各種モノクローナル抗体を用いて亜鉛欠乏、マンガン欠乏ならびに有機錫誘導胸腺萎縮時のT細胞について、その細胞動態を細胞自動解析分離装置（Fluorescence Activated Cell Sorter）を用いて解析した。

研究方法

1. 動物実験

1) 亜鉛欠乏状態の胸腺の作製：動物はWistar系のSPFラットを使用し、飼料は亜鉛無添加飼料（Zn含量：0.05mg%,オリエンタル酵母KK）もしくは亜鉛添加コントロール飼料（ZnCO₃添加、Zn含量：5.8mg%,同社）を使用した。飲料水は自作の超純水を使用した。亜鉛欠乏状態の胸腺は、SPF動物実験施設において、乳離れしたばかりの幼若ラット（3週齢，雄性，40g前後）からスタートし、4～6週間飼育したラットから採取した。

2) マンガン欠乏状態の胸腺の作製：動物はWistar系のSPFラットを使用し、飼料はマンガン無添加飼料として改変AIN配合精製飼料（Mn含量：0.03mg%）および同組成のマンガン添加コントロール飼料（Mn含量：5.4mg%）を使用した。飲料水は自作の超純水を使用した。マンガン欠乏状態の胸腺は、SPF動物実験施設において2世代にわたって飼育したラットのうち、2代目の10週齢ラットから採取した。

3) 有機錫による萎縮胸腺の作製：Wistar系幼若ラット（雄性，3週齢，40g前後）にジブチル錫を100ppm含むNMF固形飼料を実験開始より10日間自由摂取させた。

2. 細胞表面抗原の解析

各グループのラットから胸腺細胞ならびに末梢血リンパ球を採取し、 5×10^6 cell/100 μ l の細胞浮遊液を作製し、CD2(E rosette forming T cells)、CD4(Rat T helper cells and macrophages)、CD8(Rat T suppressor/cytotoxic cells)、 α/β (T cell receptor)およびThy1,1(総T cells)に対する蛍光標識モノクローナル抗体とそれぞれインキュベートして蛍光染色し、これを細胞自動解析分離装置(FACS can)にかけ、細胞動態を解析した。なお、CD4とCD8はダブル染色した。

研究結果ならびに考察

亜鉛欠乏は免疫不全を誘発し、この不全の特徴は胸腺やリンパ節など胸腺依存性部位の萎縮とそれに関連した細胞性免疫の不全である。胸腺中の亜鉛の動態をTable 1に示す。亜鉛無添加飼料で4~6週間飼育したラットにおける胸腺中のZn量は対照群の1/24に低下しており、明らかにZn欠乏状態の胸腺が確認される。このように、胸腺が亜鉛欠乏状態になるにつれて、胸腺の萎縮の程度が増大し、投与開始後4週目では体重当りの相対臓器重量は対照群の1/4以下に低下する(Fig. 1)。この4週目における胸腺細胞ならびに末梢血リンパ球の細胞動態をFig. 2、3、4およびTable 2に示す。Thy1,1の抗原量はT細胞の成熟に伴って減少し、かつ末梢に出た成熟型T細胞では著しく減少したが、亜鉛欠乏状態では胸腺細胞においてわずかに減少したのに対し、末梢血T細胞ではさらに著しく減少した(Fig. 2)。T細胞の分化や活性化に関与するCD2抗原は、胸腺細胞では著しい胸腺萎縮が起こっているにもかかわらず、有意の変動は見られなかった。末梢血T細胞においても、わずかの減少しか見られなかった。これは、CD2抗原が未熟から成熟までの全段階で膜表面に表現されるためであると思われる。T細胞の抗原認識に重要なT細胞レセプター α/β 抗原は、胸腺細胞よりも末梢血T細胞により多く存在したが、亜鉛欠乏状態では胸腺細胞において有意に変動せず、末梢血T細胞において有意に減少した(Fig. 3)。CD4抗原ならびにCD8抗原をもつ細胞は、胸腺細胞では大部分が両方の抗原を同時に発現したが、末梢血のT細胞では二分化した。しかし、亜鉛欠乏状態になると、胸腺細胞ではCD4抗原あるいはCD8抗原のみをもつ細胞や両抗原をもたない染色不可細胞の割合が著しく増大し、逆に未分化の両抗原をもつ細胞の割合が著しく減少した(Fig. 4)。また、末梢血では逆に両抗原をもたない細胞の割合が減少し、両抗原をもつ細胞の割合が増大した。この胸腺細胞の結果は、未熟細胞の方が成熟細胞に比べ、より損傷を受けやすいことを示しており、また末梢血の結果は、分化が抑制されていることを示している。また、CD4/CD8の比は、末梢血T細胞において減少しており、抗体産生能の低下を示している。

また、マンガン欠乏においては、グルコースの細胞膜透過性の低下などグルコースの利用障害や結合織の異常とくにムコ多糖体の合成障害などがみられる。Table 3に胸腺中の

Table 1. Determination of zinc in the thymus

	Total Zn content		Zn concentration ($\mu\text{g/g}$ tissue)
control	12.27 \pm 1.88	(μg)	26.47 \pm 2.97
Zn-deficiency	512.31 \pm 58.99	(ng)	17.96 \pm 2.36

The thymus were prepared SPF Wistar-derived male rats (9 weeks ages) fed with Zn-deficient diet for 6 weeks. Prior to application to AAS, samples were decomposed by high frequency heating (S.H.F.2450MHz). The determination of Zn was performed by using flame and flameless atomic absorption spectrophotometer (AAS). Each value represents the mean \pm SE of five determinations.

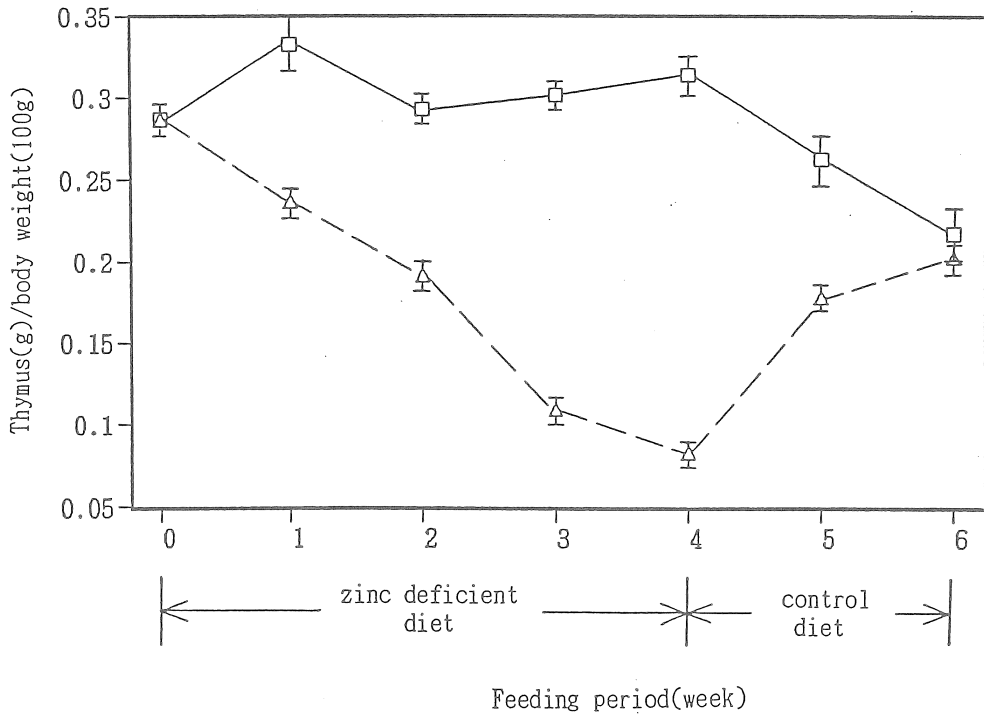


Fig. 1. Relative thymus weight of rats fed zinc deficient diet or control diet for 4 weeks and after that period control diet for 2 weeks
 □—□control group ; △—△zinc deficiency group

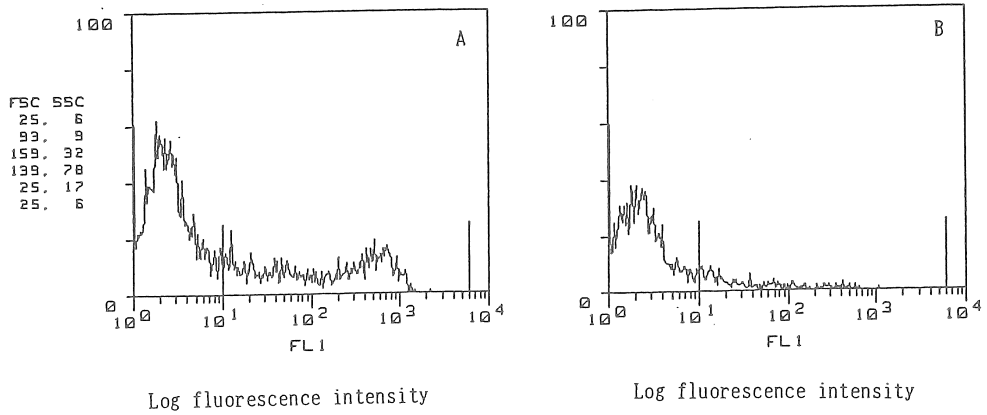


Fig.2. FACS Analysis of FITC-MRC OX-7 labelled rat peripheral T cells
 A:control B:zinc deficiency (Thy1,1)

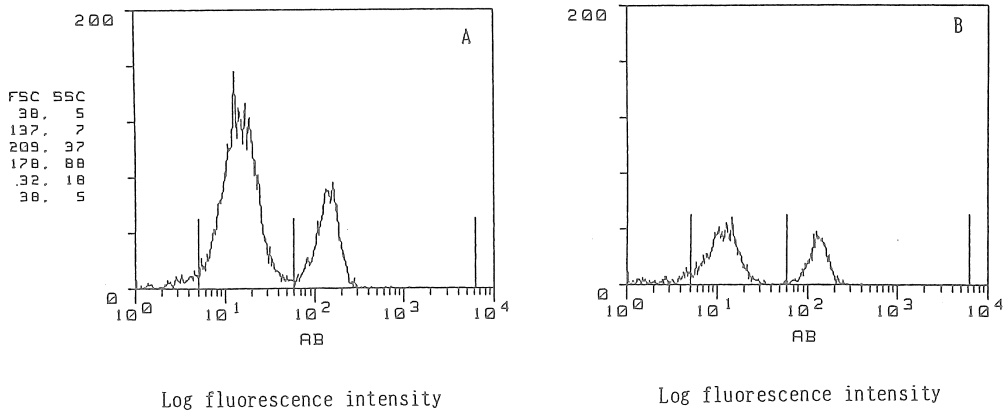


Fig.3. FACS Analysis of FITC-R73 labelled rat peripheral T cells (α/β)
 A:control B:zinc deficiency

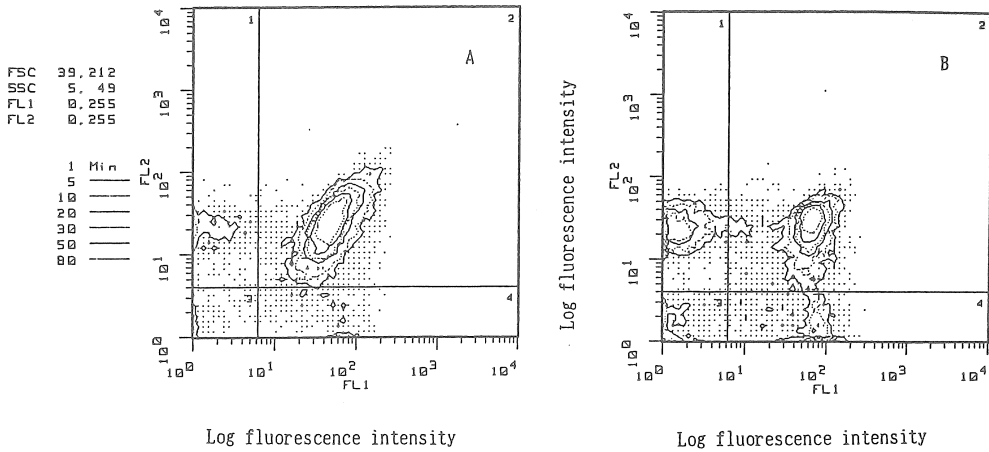


Fig. 4. FACS Analysis of FITC-MRC OX-8 and/or PE-W3/25 labelled rat thymocytes
 A:control B:zinc deficiency
 1.T helper cells(w3/25) 2.undifferentiated cells
 3.unlabelled cells 4.T suppressor cells(ox-8)

Table 2. Cell surface marker analysis of thymocytes and peripheral T cells of zinc deficiency rat

Lymphocyte subpopulation	Relative count(%)			
	Thymocytes		Peripheral T cells	
	Control	Zn-deficiency	Control	Zn-deficiency
Thy 1,1 (MRC OX-7)	98.03 ± 0.40	91.77 ± 8.87	36.36 ± 1.68	15.22 ± 2.90
CD2 (MRC OX-34)	99.02 ± 0.16	97.95 ± 1.31	97.72 ± 1.05	91.03 ± 3.55
α/β (R73)	86.54 ± 1.94	85.13 ± 1.70	96.88 ± 3.09	88.95 ± 5.13
CD4 (W 3/25)	6.40 ± 1.46	22.80 ± 9.40	43.98 ± 6.68	45.48 ± 4.66
undifferentiated cells	84.21 ± 2.62	54.16 ± 9.86	4.66 ± 1.77	14.50 ± 0.53
unlabelled cells	2.51 ± 0.19	11.16 ± 4.68	38.04 ± 5.22	27.56 ± 5.95
CD8 (OX-8)	6.89 ± 2.04	11.88 ± 3.52	13.32 ± 3.40	17.44 ± 3.25
CD4/CD8	1.03	1.75	3.63	2.69

a The values are mean ± SE of 5 SPF Wistar-derived male rats per group. After 4-6 weeks of feeding with Zn-deficient diet(Oriental Yeast Co.Ltd.), cell suspensions were made of the thymus and peripheral blood cells, and lymphocyte subpopulations analyzed on a fluorescence activated cell sorter (FACS) with monoclonal antibodies to rat cell surface determinants.

マンガンの動態を示す。マンガン無添加飼料で飼育した2世代目のラットにおける胸腺中のMn量は10週目では対照群の1/5に低下しており、明らかにMn欠乏状態の胸腺ができています。このときの胸腺細胞ならびに末梢血リンパ球の動態をFig. 5 およびTable 4 に示す。胸腺細胞においてはほとんど有意差はみられなかったが、末梢血リンパ球において著しい有意差がみられた。すなわち、CD4あるいはCD8抗原のみをもつ細胞の割合が増大し、逆に両抗原をもたない染色不可細胞(末血の場合、大部分がB cell)の割合が減少した。また、CD4/CD8の比をみると胸腺細胞ではやや減少傾向を示したが、末梢血リンパ球では逆に増大し、抗体産生能における質の変化も示唆された。

Table 3. Determination of manganese in the thymus

The second generation rat (ages)				
	40days		70days	
	Total Mn content (ng)	Mn concentration (ng/g tissue)	Total Mn content (ng)	Mn concentration (ng/g tissue)
Control	52.23±0.58	141.53±11.48	50.12±6.86	116.4±6.15
Mn-deficiency	41.10±4.46	115.10±6.64	13.14±1.81	39.9±7.38

The thymus were prepared from the second generation rat (SPF Wistar-derived, male, 6-10 weeks ages) being fed with Mn-deficient diet over two generations. Prior to application to AAS, samples were decomposed by high frequency heating (S.H.F. 2450MHz). The determination of Mn was performed by using flameless atomic absorption spectrophotometer (AAS). Each value represents the mean±SE of five determinations.

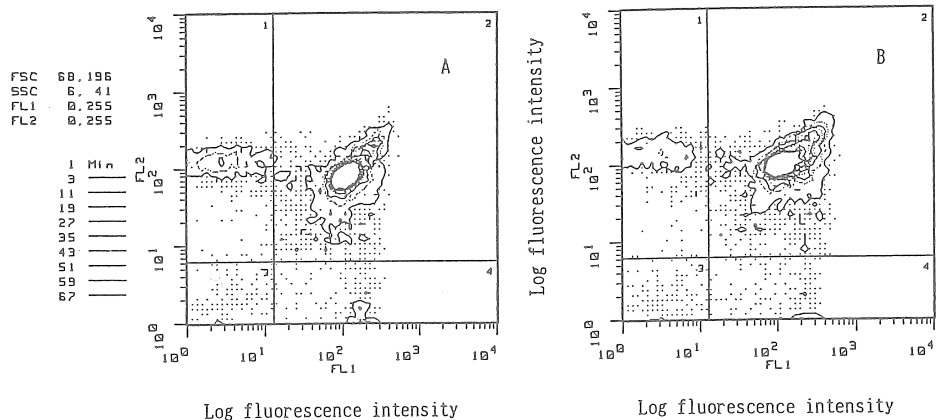


Fig. 5. FACS Analysis of FITC-MRC OX-8 and/or PE-W3/25 labelled rat thymocytes

A: control B: manganese deficiency

1. T helper cells (w3/25) 2. undifferentiated cells

3. unlabelled cells 4. T suppressor cells (ox-8)

Table 4

Cell surface marker analysis of thymocytes and peripheral T cells of manganese deficiency rat

Lymphocyte subpopulation	Relative count(%) ^a			
	Thymocytes		Peripheral T cells	
	Control	Mn-deficiency	Control	Mn-deficiency
T helper cells (W 3/25)	11.79±1.89	9.65±1.32	37.20±2.38	52.60±2.44
undifferentiated cells	82.60±2.28	85.20±1.56	1.31±0.39	1.40±0.66
unlabelled cells	1.73±0.17	1.69±0.18	42.02±4.33	21.85±6.03
T suppressor cells (OX-8)	3.88±0.51	3.40±0.34	19.48±2.18	24.15±4.35
Thy 1,1 (MRC OX-7)	99.88±0.07	99.74±0.19	40.86±1.79	35.98±5.52
CD4/CD8	3.04	2.84	1.91	2.18

^a The values are the mean±SE of 5 animals per group. Using the second generation rat (SPF Wistar-derived, male, 10 weeks ages) being fed with Mn-deficient diet (Modified AIN-B) over two generations, cell suspensions were made of the thymus and peripheral blood cells, and lymphocyte subpopulations analyzed on a fluorescence activated cell sorter (FACS) with monoclonal antibodies to rat cell surface determinants. The clones of antibodies used are indicated between parentheses.

一方、各種有機錫化合物の中で、ジブチル錫、ジオクチル錫、トリブチル錫などは亜鉛と同様に、細胞性免疫の中樞臓器である胸腺を著しく萎縮させる¹⁻⁷⁾。この選択的な胸腺の萎縮はラットにおけるジブチル錫(100ppm含有、NMF固形飼料)経口投与の場合、約1週間で観察され、体重当たりの相対的臓器重量は対照群の40%にまで低下する(カゼイン飼料の場合はジブチル錫5ppm含有で同程度に低下する)(Fig. 6)。しかし、正常食に戻すところの萎縮は速やかに回復する。すなわち、この萎縮現象は量-依存性であり、かつ可逆性である。胸腺中の有機錫の濃度と萎縮の程度との関係をFig. 7に示す。胸腺萎縮の程度は胸腺中のジブチル錫濃度と相関しており、ジブチル錫濃度の低下とともにその萎縮も回復した。胸腺萎縮時の胸腺細胞ならびに末梢血リンパ球の動態をFig 8、9およびTable 5に示す。T細胞膜の表面抗原であるThy1,1をもつ細胞の割合は胸腺細胞ではほとんど変化せず、末梢血リンパ球において若干減少した。同様に、CD2抗原をもつ細胞の割合も胸腺細胞では全く変化せず、末梢血T細胞において若干減少した。これも亜鉛欠乏の場合と同様にCD2抗原がT細胞の未熟から成熟までの全段階に渡って膜表面に表現されているため、差が出にくいものと思われる。 α/β 抗原をもつ細胞の割合は胸腺細胞において著しく減少し、T細胞による抗原認識機能の低下を示唆したが、末梢血リンパ球では有意の変化はみられなかった。次に、CD4およびCD8抗原に対する二重染色の解析では、胸腺細胞において

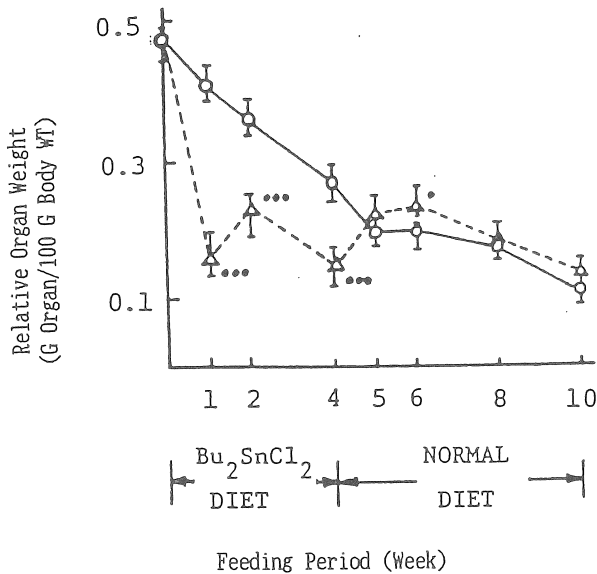


Fig. 6. Relative organ weight of rats fed 0 or 100 ppm Bu_2SnCl_2 for 4 weeks and after that period a normal diet for 6 weeks. \circ , Control (0 ppm) group; \triangle , 100 ppm group. \cdot $p < 0.05$, $\cdot\cdot$ $p < 0.01$, $\cdot\cdot\cdot$ $p < 0.001$.

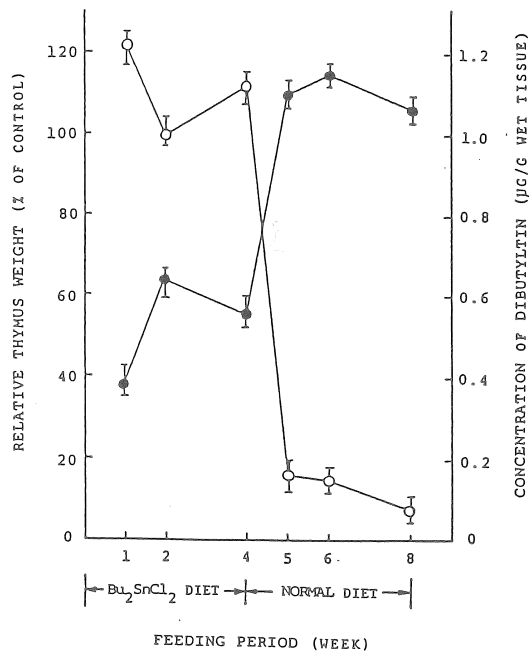


Fig. 7. Relationship between thymus atrophy and the concentration of dibutyltin in the thymus of rats fed 100ppm Bu_2SnCl_2 for 4 weeks and after that period a normal diet for 6 weeks. \circ , Concentration of Bu_2SnCl_2 in rat thymus ($\mu g/g$ tissue); \bullet , relative thymus weights are given as percentages of control values.

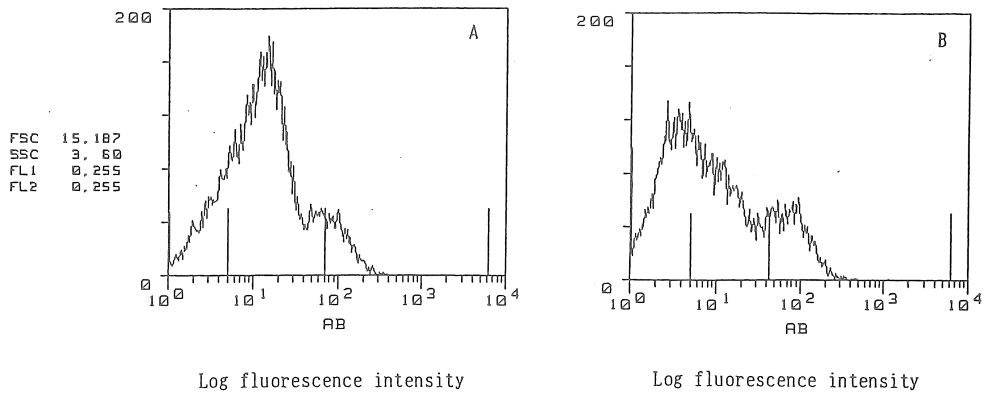


Fig. 8. FACS Analysis of FITC-R73 labelled rat thymocytes (α/β)
 A:control B:organotin-induced thymus atrophy

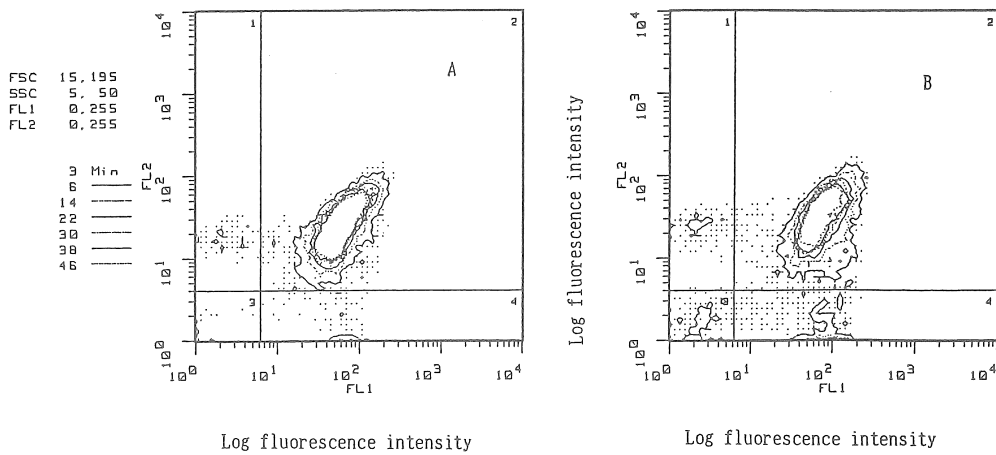


Fig. 9. FACS Analysis of FITC-MRC OX-8 and/or PE-W3/25 labelled rat thymocytes
 A:control B:organotin-induced thymus atrophy
 1.T helper cells(w3/25) 2.undifferentiated cells
 3.unlabelled cells 4.T suppressor cells(ox-8)

CD8抗原あるいはCD4抗原のみをもつ細胞や両抗原をもたない細胞の割合が増大し、両抗原をもつ未分化の細胞の割合が減少した (Fig. 9)。さらに、末梢血リンパ球でも両抗原をもつ未分化の細胞の割合が減少した。この結果は、同じように胸腺萎縮を誘発する亜鉛欠乏の場合とは逆の結果である。有機錫による胸腺萎縮はとくに皮質領域の未熟細胞の消失によるものであるが、これはTable 6 に示すように、未熟細胞の方が分化・成熟した細胞より有機錫に対して抵抗性が弱いためである。従って、胸腺内では相対的に細胞バランス

が崩れ、CD4あるいはCD8抗原のみをもつ細胞の割合が高くなり、両抗原をもつ細胞の割合が低くなっているものと思われる。また、この萎縮による胸腺細胞の絶対数の激減から、分化・成熟した細胞の末梢血への供給は量的に著しく低下しているはずであるが、末梢血リンパ球における抗原比率は期待したほど変化しなかった。

Table 5

Cell surface marker analysis thymocytes and peripheral T cells of rat induced thymus atrophy by organotin compound

Lymphocyte subpopulation	Relative count (%) ^{a)}			
	Thymocyte		Peripheral T Cells	
	Control	Thymus atrophy	Control	Thymus atrophy
Thy 1,1 (MRC OX-7)	99.42±0.19	98.58±0.57	38.90±2.20	32.84±1.68
CD2 (MRC OX-34)	99.60±0.15	99.44±0.15	85.72±3.97	78.98±6.92
Alpha/Beta (R73)	80.26±2.03	61.72±2.12	98.50±0.84	97.60±1.05
CD4 (W 3/25)	4.50±0.91	5.48±1.55	48.41±2.28	48.75±3.06
CD4,CD8 double positive	88.72±1.11	77.12±6.54	6.57±6.04	3.29±0.97
CD4,CD8 double negative	1.35±0.19	6.90±2.64	30.30±4.78	34.97±3.87
CD8 (OX-8)	5.11±0.79	10.50±2.55	14.73±2.41	12.94±1.43

a) The values are the mean±SE of 5 Wistar-derived weanling rats (male,40-45g) per group. After 10 days of feeding with NMF solid diet containing 100 ppm Bu₂SnCl₂ (Oriental Yeast Co.Ltd.), cell suspension were made of the thymus and peripheral blood cells, and lymphocyte subpopulations analyzed on a fluorescence activated cell sorter (FACS) with monoclonal antibodies to rat cell surface determinants. The clones of antibodies used are indicated between parentheses.

Table 6. (³H)-thymidine incorporation in thymocyte cultures of cortisone-treated and -untreated rats under the addition of dibutyltin dichloride (Bu₂SnCl₂).

Cortisone	Uptake of ³ H-labeled thymidine (% of control)		
	Molarity of Bu ₂ SnCl ₂		Control (no Bu ₂ SnCl ₂)
	2,5x10 ⁻⁶	5.0x10 ⁻⁶	
treated	32.1	22.4	100
untreated	8.1	7.4	100

以上の結果を総合すると、亜鉛欠乏、マンガン欠乏、有機錫誘導胸腺萎縮のいずれの場合も、胸腺萎縮というT細胞の量的変化もさることながら、T細胞の膜表面抗原における著しい質的变化が十分に観察される。すなわち、胸腺における分化・成熟の過程での影響が十分に窺われる。今後、他の抗原についても例数を増やし、そのメカニズムを検討してゆきたい。（なお、本研究の一部はソルト・サイエンス研究財団の研究助成金（助成番号9132）によるものである）

文 献

1. 荒川泰昭、新川加奈子、森本絢美、小林俊秀、小石秀夫（1989）微量栄養素研究6:43
2. 荒川泰昭、和田攻（1986）医学のあゆみ 136(3):177
3. 荒川泰昭（1991）蛋白質・核酸・酵素36(3)臨時増刊号“動物細胞におけるリン脂質代謝”：462
4. Arakawa, Y. (1990) Sugiyama Chemical & Industrial Laboratory Annual Report:151
5. Arakawa, Y. (1991) in "Chemistry and Technology of Silicon and Tin" ed. by M. Gielen, Oxford University Press, UK: Chapter 23 (pp.319-333)
6. Arakawa, Y. and O. Wada (1988) in "Tin and Malignant Cell Growth", ed. by J. J. Zuckerman, CRC Press, Florida: Chapter 9 (pp.83-106)
7. Arakawa, Y. and O. Wada (1992) in "Metal Ions in Biological Systems, Vol.29: Biological Properties of Metal Alkyl Derivatives" ed. by H. Sigel, Marcel Dekker, Inc., New York.

研究の発表

学会発表

- (1) 第8回微量栄養素研究シンポジウム（京都）
1991年5月
「胸腺における微量元素とT細胞の動態」
- (2) 第62回日本衛生学会（愛媛）
1992年3月
「亜鉛欠乏におけるT細胞の動態」
「亜鉛欠乏による脱毛と体毛中微量元素の変動」
「マンガン欠乏による体毛中微量元素の変動」
「金属の欠乏あるいは暴露による胸腺の萎縮と胸腺中脂肪酸の変動」
「各種病態における呼気中微量元素の分析」
「有機錫暴露におけるT細胞の動態」

論文雑誌発表

- (1) 微量栄養素研究 第8集 p.117-124 (1991)
「胸腺における微量元素とT細胞の動態」
- (2) 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.) 第47巻 第1号、p.353 (1992)
「亜鉛欠乏におけるT細胞の動態」
- (3) 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.) 第47巻 第1号、p.354 (1992)
「亜鉛欠乏による脱毛と体毛中微量元素の変動」
- (4) 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.) 第47巻 第1号、p.355 (1992)
「マンガン欠乏による体毛中微量元素の変動」
- (5) 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.) 第47巻 第1号、p.356 (1992)
「金属の欠乏あるいは暴露による胸腺の萎縮と胸腺中脂肪酸の変動」
- (6) 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.) 第47巻 第1号、p.357 (1992)
「各種病態における呼気中微量元素の分析」
- (7) 日衛誌 (Jpn. J. Hyg.) 第47巻 第1号、p.247 (1992)
「有機錫暴露におけるT細胞の動態」

Movement of Trace Elements in the Thymus and Immunodeficiency

Yasuaki Arakawa

Department of Hygiene & Preventive Medicine

Faculty of Health Sciences

The University of Shizuoka

Summary

Certain trace elements induce a severe immunodeficiency by their deficiency or exposure. Probably, these causes appear to be due to the changes in the thymus which is the immune central organ, that is to say, the depletion of thymocytes (T cells) in quantitative aspect and the degree of differentiation and maturation of thymocytes in qualitative aspect. Therefore, in this study, the thymus atrophy and the changes in the membrane surface antigens of T cells were examined by analyzing the movement of thymocytes and peripheral T cells of zinc deficiency, manganese deficiency and organotin-induced thymus atrophy in SPF Wistar-derived rats on a Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS) with monoclonal antibodies to rat cell surface determinants. A zinc deficiency induced a severe and reversible thymus atrophy and immunodeficiency. In zinc deficient thymocytes, significant increases in percentage of CD4 antigen cells (Rat T helper cells and macrophages), CD8 antigen cells (Rat T suppressor/cytotoxic cells) and CD4 & CD8 double negative cells and decreases in percentage of CD4 & CD8 double positive cells (undifferentiated cells) and Thy 1,1 antigen cells (Total T cells) were observed. In addition, significant decreases in percentage of Thy 1,1 antigen cells, α/β (T cell receptor) antigen cells and CD2 antigen cells (E rosette forming cells), although to a lesser degree, and increase in percentage of CD4 & CD8 double positive cells were observed in peripheral T cells of zinc deficiency rats. In manganese deficiency rats, there was no significant change in quantity and subpopulations of thymocytes. However, significant increases in percentage of CD4 antigen cells and CD8 antigen cells, and a significant decrease in percentage of CD4 & CD8 double negative cells were seen in peripheral T cells. On the other hand, organotin compound such as dibutyltin dichloride induced a severe, reversible and dose-dependent thymus atrophy and immunodeficiency. In organotin-exposed thymocytes, a significant decreases in percentage of α/β antigen cells and CD4 & CD8 double positive cells, and increases in percentage of CD4 antigen cells and CD8 antigen cells were observed. In peripheral T cells, decreases in percentage of Thy1,1 antigen cells, CD2 antigen cells and CD4 & CD8 double positive cells were observed. These results shows that the immunodeficiency induced by the deficiency and exposure of certain trace elements is manifested as T cell dysfunction which is caused by not only the changes in quantity such as thymus atrophy but also the changes in quality such as the changes in the membrane surface antigens of T cells, that is, the impairment in the process of differentiation and maturation of T cells in the thymus.