

## 대장 샘종에서 MCM7 단백질 발현에 관한 연구

맹 영 회\*

제주대학교 의과대학 병리학교실

### Expression of MCM7 protein in colorectal adenomas

Young-Hee Maeng\*, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,

Cheju National University, Jeju 690-756, Korea

#### Abstract

**Background** : Recently, the role of minichromosome maintenance proteins (MCM2-7) as markers of cell proliferation in human tissues has been studied.

**Aims** : To investigate the use of MCM7 in differentiating the dysplasia of colorectal adenomas

**Methods**: Semiquantitative analysis of MCM7-positive epithelial cells was performed on upper, middle, and lower thirds of normal and adenomatous crypts, and adenocarcinomas.

**Results** : In normal colon, expression of MCM7 protein occurs in the basal third of colonic crypts with loss of the protein in the upper third. In tubular adenomas, the upper third of the crypts shows strong positivity, however, the middle and basal thirds reveal less strong reactions in low-grade dysplasia and only a few positive cells in high-grade dysplasia. Colorectal adenocarcinomas revealed an even distribution of MCM7 protein throughout the tumor with occasional lower expression in the deeper part of the tumor.

**Conclusion** : The patterns of MCM7 protein expression are different between normal colonic mucosa, tubular adenoma with low-grade dysplasia, tubular adenoma with high-grade dysplasia, and colorectal adenocarcinoma. MCM7 protein may be a useful proliferation marker in tubular adenoma and warrants further evaluation as a complementary tool in the diagnosis of low-grade and high-grade dysplasias.

**Key Words** : MCM7, colorectal adenoma, dysplasia

---

\* Corresponding author : yhmaeng@cheju.ac.kr

## 서론

최근 대장내시경 검사가 활발해지면서 대장 폴립의 발견율도 높아지고 있다. 이 중 종양성 폴립을 샘종이라고도 부르는데 이들은 전통적으로는 관상 샘종, 용모상 샘종, 관-용모상 샘종으로 나누어지고 여기에 1990년에 Langacre 와 Fenoglio등이 serrated adenoma를 추가하였으며 최근에는 microtubular adenoma 가 WHO 에 의해 새로이 명명된 바 있다 (1). 대장의 샘종은 샘종-암종 경로를 통해 대장암으로 발전할 수 있는 전암성 병변으로서 샘종의 정확한 병리학적 진단은 대장암과 관련하여 상당한 중요성을 갖는다.

샘종의 진단은 그 정의상 이형성증을 포함하게 되는데 과거에는 이형성증의 정도에 따라 경도, 중등도, 고도 이형성증과 상피내암종으로 분류하였으나 최근에는 저등급과 고등급의 두 단계로 나누며 이는 관상, 용모상, 관-용모상, serrated adenoma 모두에 적용된다 (2). 일반적으로 이형성증은 비정상 세포가 상피층 내에서 차지하는 면적과 선구조의 이상을 기준으로 진단하지만 (2) 병리의사들 간에 진단의 불일치를 보이는 불확실한 경우도 상당수 있는 실정이다. 분류방법에 있어서도 일본에서는 상피내암종을 점막내암종에 포함시키는 반면 WHO 분류에서는 상피내암종과 점막내암종을 모두 고도 이형성증으로 분류하고 있는 등 서로 다른 분류체계가 사용되고 있다(2).

최근 다양한 종양에 대하여 세포중식 표지자와 세포주기 조절인자를 이용한 많은 연구들이 진행되어 이 중 몇몇 암에서는 이들 표지자와 종양의 악성도 및 예후 간에 유의한 상관관계가 있음이 알려졌다. 이 중 하나인 MCM (minichromosome maintenance) 단백질은 세포주기 상태를 반영하는 유용한 표지자로서 세포주기의 모든 시기에 풍부하게 나타났다가 세포가 주기를 빠져나가 휴지거나 노화상태 또는 분화상태에 이르면 발현되지 않는다 (3). 유방암, 뇌종양, 비소세포성 폐암, 전립선암, 방광암, 식도암, 신세포

암, 구강 편평세포암 등 다양한 장기에서 MCM 단백질의 발현이 예후와 상관관계가 있는 것으로 보고되었으며 (3) 악성종양의 전구단계인 이형성증 상태에서도 비슷한 MCM 단백질의 과발현이 나타난다 (4, 5, 6, 7, 8).

본 연구에서는 대장의 샘종에서 MCM7 단백질의 발현 양상을 알아보고 기존의 연구결과들과 비교해보는 것과 아울러 서로 다른 이형성증 등급간에 발현 양상의 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

## 재료 및 방법

2005년 한 해 동안 제주대학교 병원에서 대장내시경 검사를 통하여 진단된 대장 샘종을 재검색 하였다. 파라핀 블록의 상태가 양호하고 전기소작으로 인한 조직변화가 심하지 않으며 선와의 방향성이 잘 유지된 증례를 선정하여 저등급 이형성증으로 진단된 증례 20 예와 고등급 이형성증으로 진단된 증례 20 예를 선택하였고 대장암으로 수술적 치료를 받은 증례 15 예에서 각각 종양을 대표할 수 있는 부위와 정상 점막의 조직을 포함하였다. 샘종의 숫자가 2개 이상인 환자의 경우 한 개의 파라핀 블록만 선택하였다.

각각의 파라핀 조직에서 4 $\mu$ m 두께의 절편을 얻어 silane 도포 슬라이드에 부착하였다. 면역조직염색은 streptavidin-biotin complex immunoperoxidase 방법을 이용하였다. 항원 추출을 위하여 10mM citrate buffer 에 넣어 전자렌지에서 9분간 가열하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위하여 3% 과산화수소와 methanol에 10분간 처리하였다. 일차항체인 MCM7 단클론 항체를 1:200으로 희석한 후 실온에서 2 시간 반응시키고 다시 이차 항체인 biotin-labelled antimouse immunoglobulin G를 1 시간 반응시켰다. 발색은 3, 3'-diaminobenzidine - hydrogen peroxide (DAB)를 이용하였다.

면역염색의 양상을 알아보기 위하여 점막면에 대하여 직각을 유지하며 장축으로 배열된 선와를 여러

시아에서 관찰하였다. 정상 점막과 샘종 표본에서는 선외를 크게 기저부 1/3, 중간부 1/3, 상단부 1/3의 세 부분으로 나누어서 MCM7 단백질이 주로 발현되는 위치를 기록하였다. 샘암종 표본의 평가는 종양을 점막면 쪽 1/2과 장막 방향 1/2로 나누어 각각 관찰하였다. 핵에 양성 반응을 보인 세포의 수를 반정량적으로 평가하여 각 부분의 선상피 세포 중 1/3 이하에서 양성 반응을 보인 경우는 +, 1/3 보다 많고 2/3 보다 낮은 경우 ++, 그 보다 많은 세포가 양성 반응을 보인 경우는 +++로 기록하였다. 염색 양상이 부위에 따라 다른 경우는 가장 강하게 염색된 부위를 평가하였다.

### 결 과

정상 대장 점막에서 MCM7 단백질은 주로 선외의 기저부 1/3에 국한되어 발현되었다. 그러나 상단부 1/3에서는 양성반응이 전혀 나타나지 않았으며 중간부 1/3에서는 기저부의 반응과 비교하였을 때 현저히 낮기는 하나 약 1/3 이하의 세포들이 양성반응을 보였다 (Fig. 1-A)

저등급 이형성증을 보이는 대장 샘종에서의 MCM7 단백질은 정상 점막에서와 달리 17예 (89.4%)에서 상부 1/3에 +++의 강한 발현을 보였고 2예 (10.5%)는 ++로 나타났다. 중간부 1/3에서는 +를 보이는 예가 13예 (68.4%)로 가장 많았고 4예 (12.0%)는 ++, 2예 (10.5%)는 음성반응을 보였다. 기저부 1/3에서는 +를 보인 예가 7예 (42.1%), ++ 5예 (26.3%), +++ 3예 (15.8%)였고 4예 (21.0%)는 음성이었다 (Table 1) (Fig. 1-B).

고등급 이형성증을 보인 샘종에서는 18예 (94.7%)가 선외의 상부 1/3에서 +++의 MCM7 양성 반응을 보였고 1예 (5.3%)는 ++였다. 중간부 1/3에서는 10예 (52.6%)가 +, 1예 (5.3%)는 ++로 발현되었으나 8예 (42.1%)에서는 음성으로 나타났다. 기저부 1/3에서는 16예 (84.2%)가 +의 반응을 보였고 2예

(10.5%)는 MCM7 단백을 발현하지 않았다 (Table 2) (Fig. 1-3).

샘암종에서는 종양성 선들이 이미 방향성을 잃고 있으므로 점막면 쪽과 장막면 방향을 기준으로 반으로 나누어 관찰하였는데 MCM7 단백질이 비교적 고르게 분포되어 발현되었다 (Fig. 1-D). 간혹 장막면 쪽의 종양세포에서 점막면 쪽보다 훨씬 낮은 발현율을 보이기도 하였는데 괴사와 인접해 있는 부위에서 이러한 반응을 관찰할 수 있었다.

### 고 찰

대장 폴립의 정확한 발생빈도는 부검을 통하여 알 수 있을 것이나 부검이 일반화되지 않은 우리나라에서는 정확한 폴립의 발생율을 알기 어려운 실정이다. 병원에 내원한 환자와 건강검진시 시행한 내시경 검사를 이용한 통계를 각각 보면 12.2%에서 25.1%까지 다양하게 나타난다 (9).

이 중 신생물성 폴립, 즉 샘종은 후향적 연구인 김 등(10)의 보고에 의하면 44.5%, 전향적 연구인 김 등(9)에 의하면 66.0%로 나타나고 있어서 보고자에 따라 큰 차이를 보이고 있다.

더욱이 샘종과 동반되는 이형성증의 진단에 있어서는 간혹 재현성에 문제가 제기되는 경우도 있다. 특히 서구와 일본의 병리의사들 간에는 병리학적 진단 기준이 다소 달라 대장의 상피성 병변 중 약 45%에 대해서만 진단이 일치하는 결과를 보이기도 하였다 (11). 많은 수의 대장암종이 샘종-암종 경로를 거쳐 발생한다는 설이 널리 받아들여지고 있는 사실에(12) 비추어볼 때 환자의 치료 및 관리 뿐만 아니라 향후 연구를 위해서도 이러한 불일치에 관한 다양한 연구가 이루어져야 할 것이다.

암종의 발생은 종양 유전자가 활성화되거나 종양 억제 유전자가 소실되면서 정상적인 세포증식 조절 능력이 파괴되는 것으로 시작되는 다단계의 과정으로 이루어진다 (13). 이 과정에서 선외 증식세포군의 변

화가 필수적일 것으로 추측되고 있다 (14). 정상 대장 점막의 상피 세포는 선와의 기저부에 위치하는 줄기세포에서 증식하여 상부로 이동하며 표면에 도달한 후에는 세포자멸사에 의하여 탈락하게 된다 (15). 그러나 샘종에서는 이 증식세포군이 선와의 표면에서 주로 나타나며 그 숫자 또한 증가한다고 한다 (16). 이와 같이 종양성 관들이 표면에서 발생하여 측면과 하방으로 성장해 나가는 방식은 주로 샘종에서 관찰되는 현상으로 이를 하향식 ("top-down") 발생이라 한다 (17). 이와 대조적으로 증식성 폴립이나 serrated adenoma 에서는 선와의 하방에 증식성 구역이 남아 있으며 이 곳에서 세포들이 증식하여 표면 쪽으로 이동하는 방식을 취한다 하여 상향식 ("bottom-up") 발생이라 부르기도 한다 (18).

본 연구에서는 MCM7 단백을 이용하여 선와에서의 증식세포의 분포와 발현양상을 알아보았다. 정상 대장 점막의 선와는 기저부 1/3에서 +++의 강한 발현 양상을 보여 증식세포들이 선와의 기저부에 있음을 다시 한 번 증명하였고 중간 1/3 부분에서는 + 정도의 양성 반응을 보였으나 상부 1/3에서는 MCM7 단백질의 발현이 전혀 나타나지 않아 이미 분화된 세포들임을 보여주었다.

이와는 반대로 저등급 이형성증을 보인 샘종의 89.4% 에서는 선와의 상방 1/3에서 MCM7 단백질의 강한 발현을 보였고 고등급 이형성증을 보인 샘종에서도 역시 94.7%에서 동일한 소견을 보여 정상 대장점막과는 확연히 다른 양상을 나타내었다. 그러나 저등급 이형성증과 고등급 이형성증 군 사이에 큰 차이를 발견할 수는 없었다. 이러한 결과는 MCM2를 이용한 Scott 등의 (6) 연구와 거의 일치하는 소견이었다. 그러나 선와 기저부에서의 MCM7 단백질 발현에서는 정상점막과 비슷한 정도인 90% 이상의 발현율을 보였다는 Scott 등 (6)의 결과와는 다르게 나타났다. 본 연구의 저등급 이형성증을 동반한 샘종에서는 정상점막과 같은 정도인 +++의 반응은 3예 (15.8%)에서만 나타났고 +를 보인 예가 7예 (42.1%)로 가장 많았으며 음성반응과 ++도 비교적 고르게 관찰되었다.

고등급 이형성증을 동반한 샘종에서는 기저부 1/3에서 +로 나타난 예가 84.2%에 해당하는 16예로 저등급 이형성증을 동반한 샘종에서보다 더 많았지만 역시 Scott 등 (6)의 결과와는 달리 +++의 강한 반응을 보인 예는 없었다. 이와 같은 차이는 샘종의 특성상 선와의 방향성이 제대로 유지되지 않은 부분에서 발현을 판정하는 양식의 차이일 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 샘종 표본의 선와 기저부에서 MCM7 발현이 상부에서보다 일관되게 낮게 나온 점은 Kang 등(19)이 발표한 Ki67을 이용한 연구결과와 동일하였다. 또한 다른 표지자들을 이용한 대장 샘종에서의 증식세포군 변화 연구에서 모두 증식세포군이 선와 기저부에서 상부로 이동하였음을 보고한 바와도 일치한다고 할 수 있다 (16). 저등급 이형성증 군과 고등급 이형성증 군의 MCM7 단백 발현을 비교하여 보면 선와의 상부 1/3과 중간부 1/3의 반응은 비슷한 분포를 보인 반면 기저부 1/3에서 다소의 차이가 관찰되었다. 고등급 이형성증을 동반한 샘종의 선와 기저부 1/3에서는 대부분의 세포가 +의 약한 양성 반응을 보인 반면 저등급 이형성증을 동반한 샘종에서는 음성반응에서부터 +++의 강한 양성반응까지 다양하게 나타났다. 이것은 샘종의 발생과정에서 대장상피세포의 숫자뿐만 아니라 각 세포들의 위치, 세포의 구성까지도 변화한다는 Boman 등 (20)의 주장에 비추어볼 때 저등급 이형성증에서는 선와줄기세포들이 아직 제 위치와 숫자를 어느 정도 유지하고 있는 상태라고 추정해 볼 수 있을 것이다. 반면 고등급 이형성증에서는 기저부의 선와줄기세포들은 분화된 세포의 형태로 변하고 오히려 상부의 분화된 세포들이 변이를 일으켜 줄기세포의 특징을 갖게 되는 등 선와상피세포들의 숫자와 위치, 구성에 있어서의 변화가 좀 더 많이 진행된 상태일 것으로 추측하였다.

MCM (minichromosome maintenance) 단백질은 곰팡이의 포자에서 처음 발견되었는데 DNA의 복제를 허가하는 데 필요한 pre-replication complex의 일부를 형성하는 6개의 매우 유사한 단백질 군이다 (21). 모든 유핵 세포의 DNA 합성 개시는 복잡한 다단계

과정으로써 세포주기와 함께 진행된다. 첫 번째 단계인 G1기에는 Cdc6와 MCM2-7을 포함하는 복제개시 인자들이 복제의 시작점이 될 prereplicative complex로 모여들어 복제 시작을 위한 특정구역을 만든다 (22). 이후 MCM 단백질은 활성화된 helicase로 작용하여 DNA 복제가 시작될 부위의 결합을 풀어 양 갈래로 만든다 (22). 이후 S기가 시작되는데 DNA가 복제됨과 동시에 MCM 단백질은 서서히 염색질로부터 탈락되어 prereplication complex의 기능을 소실시킴으로써 DNA의 각 부분이 한 세포주기에 단 한번씩만 복제되도록 조절하는 역할을 한다 (22). 이후 세포가 세포주기를 이탈하여 휴지기, 분화상태 또는 노화상태에 접어들면 Cdc6와 MCM 단백질로 유도되는 DNA 복제경로는 하향 조정된다 (23).

종래에 세포증식 표지자로 널리 사용된 PCNA와 Ki67가 몇 가지 한계를 보이고 있는 데 반해 (4) 많은 연구자들이 MCM 단백질 항체가 정상과 비정상 조직의 증식 구역을 결정짓는데 있어서 Ki67 보다 더 나은 결과를 보이는 것으로 보고하고 있다 (24). MCM5는 자궁경부의 저등급과 고등급 상피내 병변에서 비정상 전구세포들을 인지하는데 Ki67 보다 훨씬 높은 민감도를 보였고 (25) 전립선의 양성 상피세포와 상피내종양 (PIN), 선암종을 구분하는데도 더 좋은 기능을 가진 것으로 나타났다 (26).

자궁내막암을 이용한 Li 등 (4)의 연구에서는 MCM2와 MCM5 단백질 항체에 양성으로 염색되는 핵의 수와 자궁내막 조직의 이형성증 정도가 높은 상관관계가 있다고 보고된 바 있다. 본 연구에서는 대장 샘종의 이형성증에서 고등급 군과 저등급 군 간에 선와 기저부 세포들의 MCM7 단백질 발현의 차이가 관찰되었으나 이에 관하여 더 많은 표본을 이용한 통계적 연구가 필요하다 하겠다.

MCM7 단백질 항체를 이용하여 대장 샘종의 선와에서 증식세포군의 변화를 관찰한 본 연구에서 고등급 이형성증 군에서보다 저등급 이형성증을 보인 샘종이 선와 기저부에서 좀 더 높은 MCM7 단백질 발현을 보였다. 이후 이형성증의 진단과 관련하여 좀 더

다양한 연구가 진행되어 환자의 치료는 물론 샘종의 발생기전 및 암종과의 연관성에 관한 더 많은 결과가 있어야 할 것이다.

## 참고문헌

1. Rubio CA. Colorectal adenomas: time for reappraisal. *Oathol Res Pract* 2002;198:615-620.
2. 장희진, 박철근, 김우호 등. 대장암 병리보고서 기재사항 표준화. *대한병리학회지* 2006;40:193-203.
3. Tachibana KK, Gonzalez MA, Coleman N. Cell - cycle - dependent regulation of DNA replication and its relevance to cancer pathology. *J Pathol* 2005;205:123-129.
4. Freeman A, Morris LS, Mills AD, Stoeber K, Laskey RA, Williams GH, Coleman N. Minichromosome maintenance proteins as biological markers of dysplasia and malignancy. *Clin Cancer Res* 1999;2121-2132.
5. Chatrath P, Scott IS, Morris LS. et al. Aberrant expression of minichromosome maintenance protein-2 and Ki67 in laryngeal squamous epithelial lesion. *Br J Cancer* 2003;89:1048-1054.
6. Scott IS, Morris LS, Bird K, et al. A novel immunohistochemical method to estimate cell-cycle phase distribution in archival tissue: implications for the prediction of outcome in colorectal cancer. *J Pathol* 2003;201:187-197.
7. Sirieix PS, O'Donovan M, Brown J. et al. Surface expression of minichromosome maintenance proteins provides a novel method for detecting patients at risk for developing adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Cancer Res* 2003;9:2560-2566.
8. Going JJ, Keith WN, Neilson L. et al. Aberrant expression of minichromosome maintenance proteins 2 and 5, and Ki67 in dysplastic squamous oesophageal epithelium and Barrett's mucosa. *Gut* 2002;50:373-377.

9. 김태수, 강윤식, 정승용 등. 1683예의 대장내시경 검사에서의 대장용종에 대한 전향적 분석. *대한소화기내시경학회지* 1999;19:887-896.

10. 김문찬, 정태흠, 양혜숙. 가정의가 시행한 S상 결장경 검사에서 대장용종의 유병율. *대한가정의학회지* 2001;22:1375-1382.

11. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.

12. Gray D, Obermann EC, Evans M, et al. MCM-2 immunohistochemical analysis does not aid in identification of serrated colorectal polyps with abnormal proliferation. *Am J Clin Pathol* 2006;125:407-412.

13. Yang H-A, Hsu P-I, Chan S-H, et al. Growth kinetics of colorectal adenoma-carcinoma sequence: an immunohistochemical study of proliferating cell nuclear antigen expression. *Hum Pathol* 1996;27:1071-1076.

14. Boman BM, Walters R, Fields JZ, et al. Colonic crypt changes during adenoma development in familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 2004;165:1489-1498.

15. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501.

16. Polyak, K, Hamilton SR, Vogelstein B, et al. Early alteration of cell-cycleregulated gene expression in colorectal neoplasia. *Am J Pathol* 1996;149:381-387.

17. Ramalho-Santos M, Yoon S, Matsuzaki Y, et al. "Stemness": transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells. *Science* 2002;298:597-600.

18. Moss SF, Liu TC, Petrotos A, et al. Inward growth of colonic adenomatous polyps. *Gastroenterology* 1996;111:1425-1432.

19. Kang M, Mitomi AH, Sada M, et al. Ki-67, p53, and Bcl-2 expression of serrated adenomas of the colon. *Am J Surg Pathol* 1997;21:417-423.

20. Boman BM, Walters R, Fields JZ, et al. Colonic crypt changes during adenoma development in familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 2004;165:1489-1498.

21. Mariorano D, Lemaitre JM, Mechali M. Stepwise regulated chromatin assembly of MCM2-7 proteins. *J Biol Chem* 2000;12:8426-8431.

22. Labab K, Diffley JF. Is the MCM2-7 complex the eukaryotic DNA replication fork helicase? *Curr Opin Genet Dev* 2001;11:64-70.

23. Stoeber K, Tistry TD, Happerfield L, et al. DNA replication licensing and human cell proliferation *J Cell Sci* 2001;114:2027-2041.

24. Li SS, Xue WC, Khoo US, et al. Replicative MCM7 protein as a proliferation marker in endometrial carcinoma: a tissue microarray and clinicopathological analysis. *Histopathol* 2005;46:307-313.

25. Williams GH, Romanowski P, Morris LS, et al. Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14932-14937.

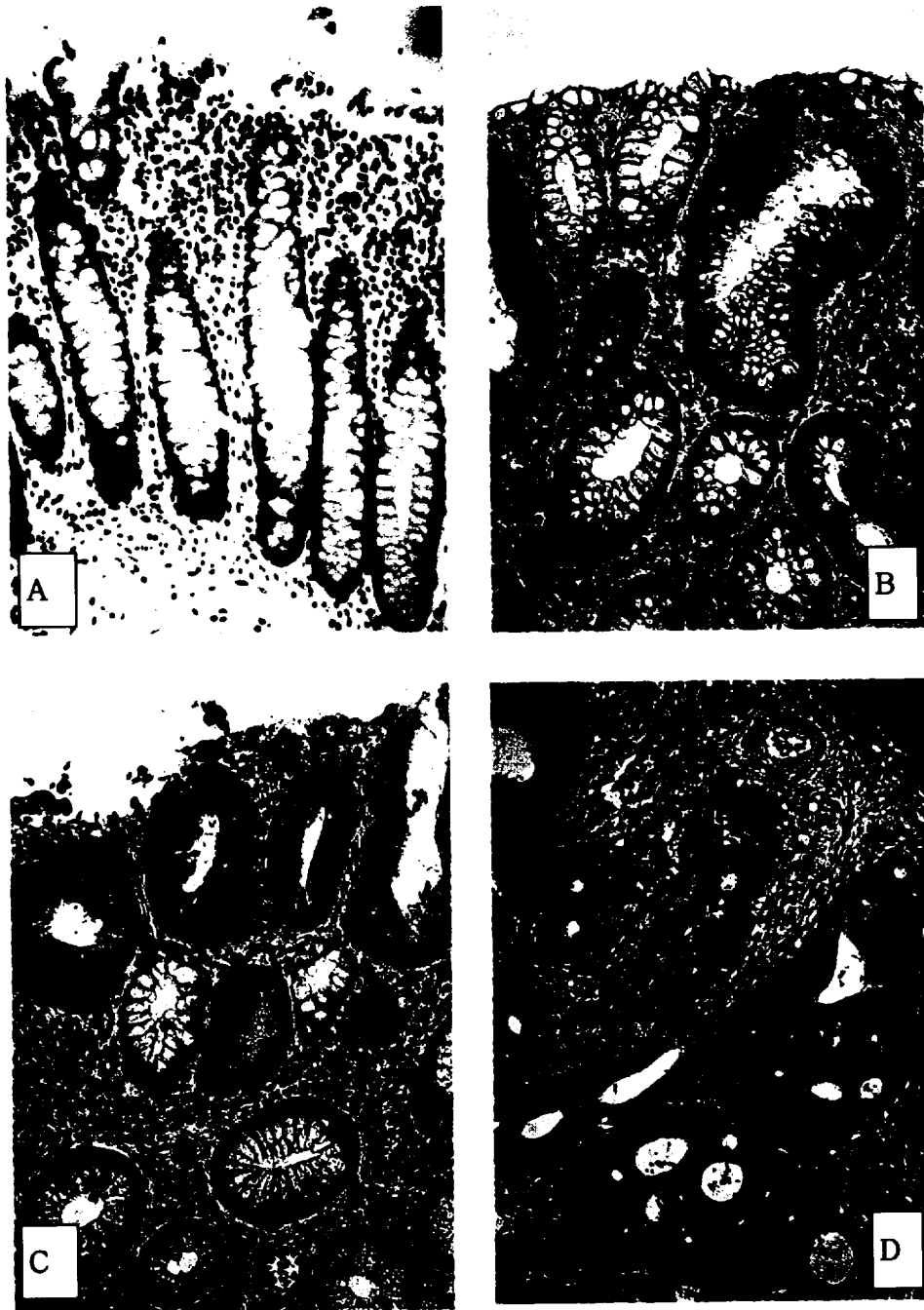
26. Padmanabhan V, Callas P, Philips G, et al. DNA replication regulation protein Mcm7 as a marker of proliferation in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:1057-1062.

**Table 1.** Expression of MCM7 protein in tubular adenoma with low-grade dysplasia

	-	+	++	+++	total
upper 1/3	0	0	2 (10.5%)	17 (89.4%)	19
middle 1/3	2 (10.5%)	13 (68.4%)	4 (21.0%)	0	19
basal 1/3	4 (21.0%)	7 (42.1%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	19

**Table 2.** Expression of MCM7 protein in tubular adenoma with high-grade dysplasia

	-	+	++	+++	total
upper 1/3	0	0	1 (5.3%)	18 (94.7%)	19
middle 1/3	8 (42.1%)	10 (52.6%)	1 (5.3%)	0	19
basal 1/3	2 (10.5%)	16 (84.2%)	1 (5.3%)	0	19



**Figure 1.** Expression of MCM7 protein

A. Normal colonic mucosa shows MCM7-positive cells in the basal third of the crypts. B. Epithelial cells of tubular adenoma with low-grade dysplasia reveal strong positive reaction in the upper portion of the crypts and a weaker expression in the lower areas. C. MCM7 protein is expressed strongly in the upper portion of the crypts with a few positive cells in the deeper parts of tubular adenoma with high-grade dysplasia. D. Diffuse staining pattern of MCM7 antibody in colonic adenocarcinoma. (A, B, C, D, MCM7, X100)