

보편적 생명현상으로서 호메시스: 방사선 호메시스는 예외인가?

이덕희 M.D., Ph.D.
경북의대 예방의학교실
(이메일: lee_dh@knu.ac.kr)



"안전한 방사능은 없다 ...
호메시스 이론은 '거짓말'"

"'인체 무해' 방사능, 핵 업자들이 만든 허구"

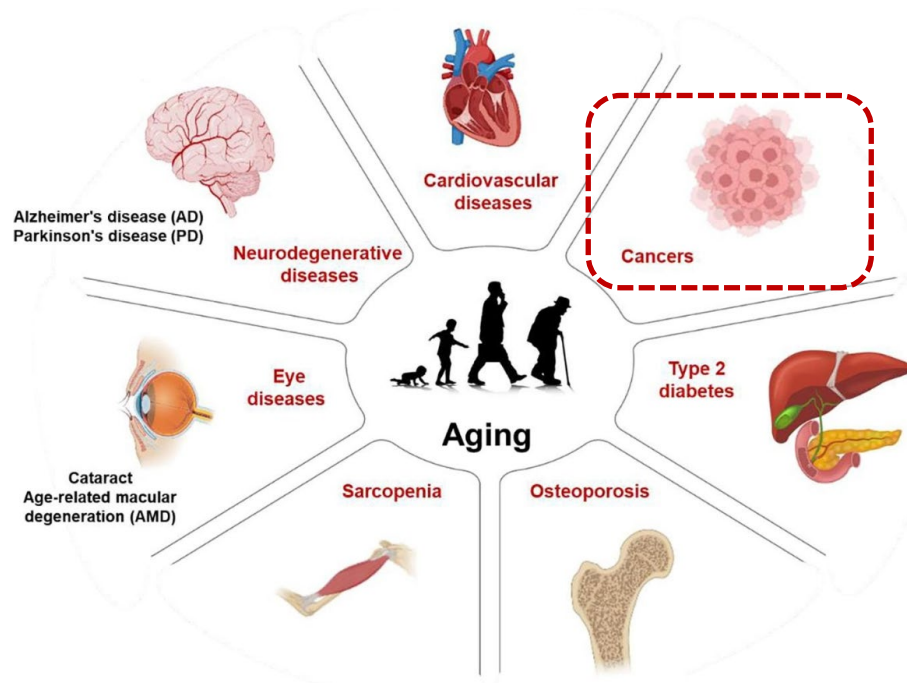
[성명서]사이비 이론으로 국민을 속이려 하지 말라!
-대한방사선방어학회의 방사능아스팔트 설명회에 대한 인의협 의 입장-



- 호메시스 개념없는 건강 서적은 불가능
- 반쪽 짜리 호메시스만 다루고 있다

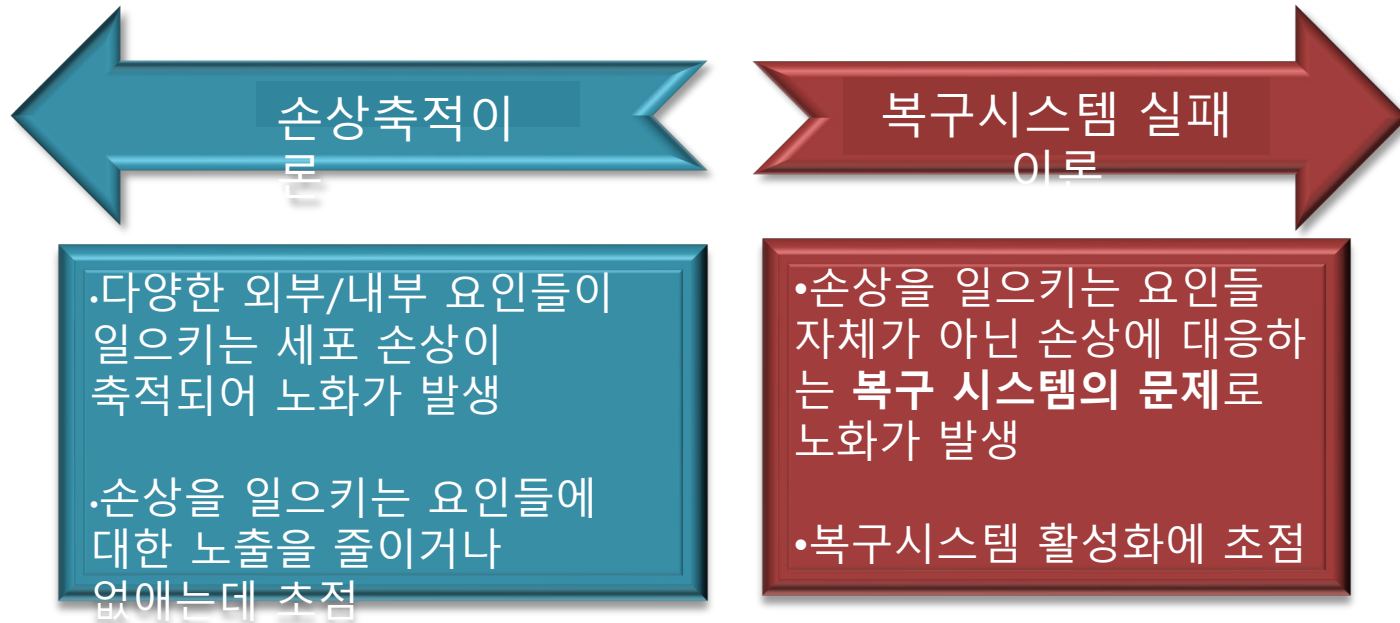


노화라는 공통 기전을 가진 만성 질환들



❖ 대부분 만성 질환들은 노화라는 공통 기전을 가지고 있으므로 노화를 늦추거나 역전시키는 방법을 찾으면 보다 근본적인 해결책을 될 것이다

대표적인노화이론



❖ 복구시스템 실패이론이 최신 연구 결과들을 훨씬 더 잘 반영하고 있음

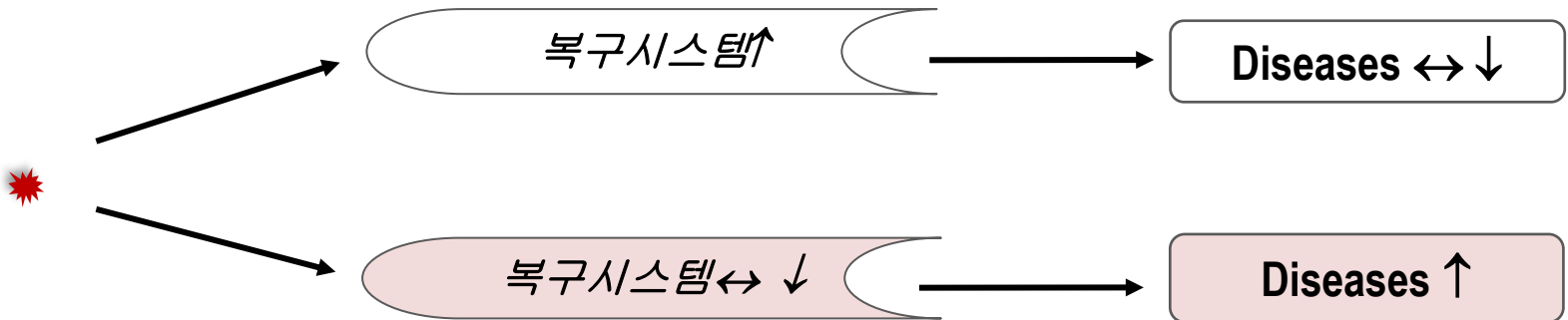
조건에 따라 적용되는노화 이론이 다르다

◆ □□□□□□□□□□ < **고농도** □□□□? ➡ **손상축적이론**



Diseases ↑

◆ □□□□□□□□□□ <저농도> □□□□? ➡ 복구시스템실패이론



❖ **고농도 노출과 저농도 노출은 접근 방식이 달라야 함**

2가지 노화 이론을 암에 적용하면?



- 암은 유전자 돌연변이를 야기하는 요인들에 대한 노출로 발생하며 암을 예방하기 위해서는 돌연변이를 야기하는 요인들에 대한 노출을 낮추거나 없애야 함
- 발암 과정에 대한 고전적 이론인 Somatic Mutation Theory (SMT) 및 LNT모델의 이론적 배경



- 암은 유전자 돌연변이의 축적이 아닌 복구 시스템 실패 및 면역 반응 저하로 발생하며 암을 예방하기 위해서는 복구시스템 활성화에 초점을 맞추어야 함
- 면역항암제의 이론적 배경

Somatic mutation theory는 오류?

❖ 유전자 돌연변이는 정상세포에도 매우 흔하게 존재한다

Science 2018

High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin

Science 2018

Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age

Nature 2019

The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells

Nature 2019

Somatic mutations and clonal dynamics in healthy and cirrhotic human liver

Nature 2020

The mutational landscape of normal human endometrial epithelium

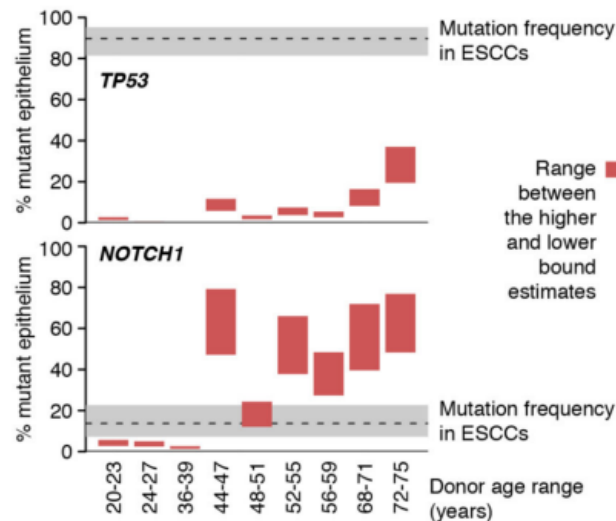
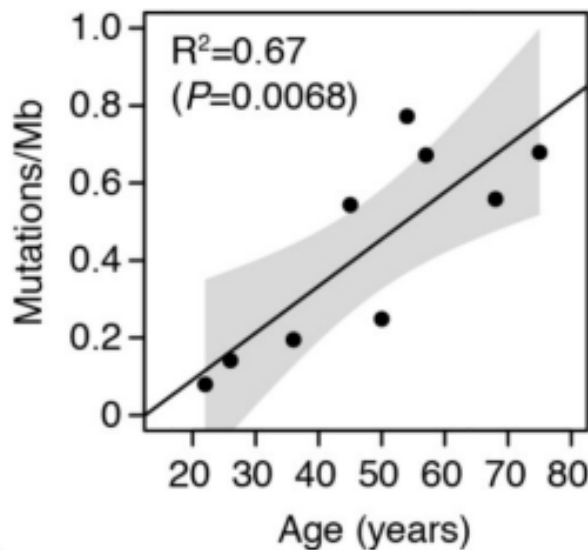
Nature 2020

Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium

정상세포에서돌연변이는얼마나흔한가?

Science 2018

Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age



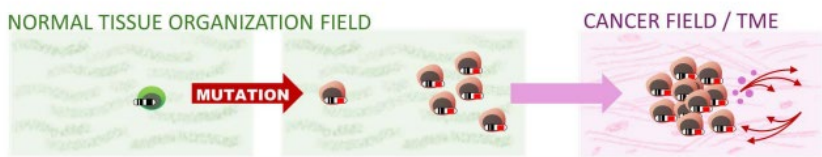
In middle-aged and elderly donors, clones with cancer-associated mutations covered much of the epithelium, with *NOTCH1* and *TP53* mutations affecting 12 to 80% and 2 to 37% of cells, respectively. Unexpectedly, the prevalence of *NOTCH1* mutations in normal esophagus was several times higher than in esophageal cancers.

SMT (Somatic mutation theory)의 종말?

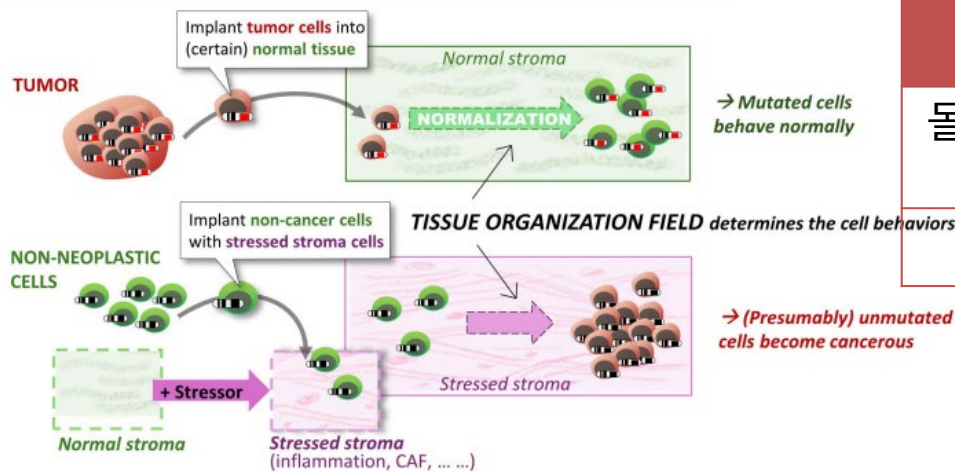
PLOS Biology 2025

The end of the genetic paradigm of cancer

(A) The traditional paradigm of cancer as disease of the cell



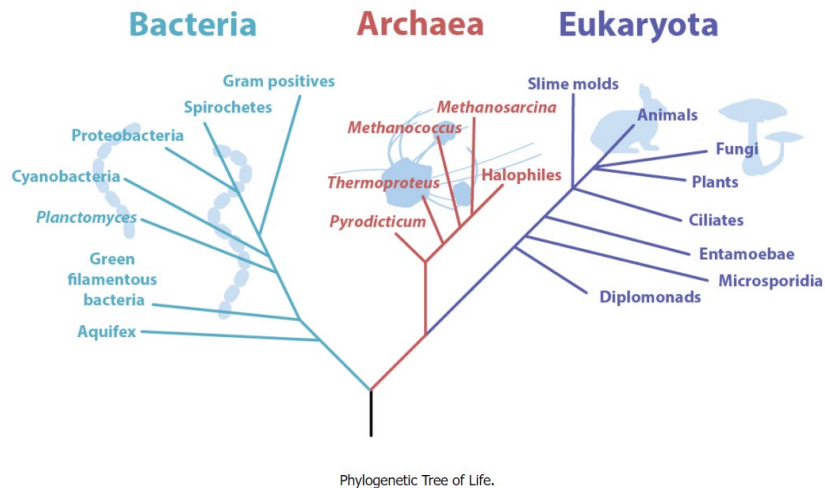
(B) Cancer is not a disease of the cell but of the tissue



세포	조직 환경	결과
돌연변이 암 세포	정상	정상 성장
정상 세포	이상	암 발생

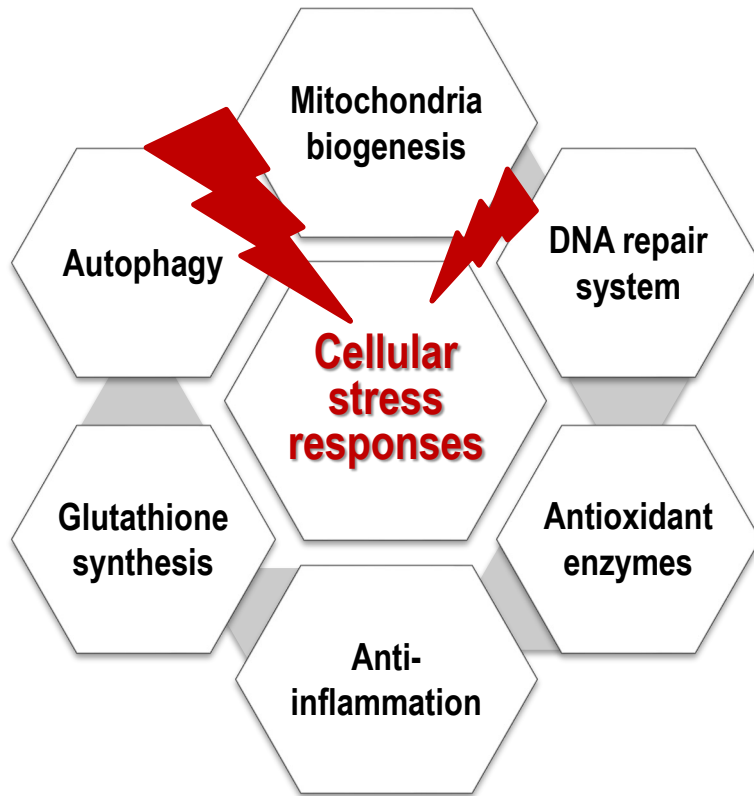
복구시스템은얼마나보편적인생명현상인가?

- 모든 생명체는 세포로 구성되어 있다
- 모든 생명체의 DNA는 A, C, T, G로 구성되어 있다.
- 모든 생명체는 ATP를 에너지원으로 사용한다



박테리아부터 인간까지 지구상의 모든 생명체는 수많은 내부/외부 스트레스에 끊임없이 노출되면서 진화해왔으며, 이런 스트레스를 자신의 생존에 유리하게 이용할 수 있는 각종 복구시스템을 진화과정 중 획득하였음

복구시스템작동을위한trigger가 있어야

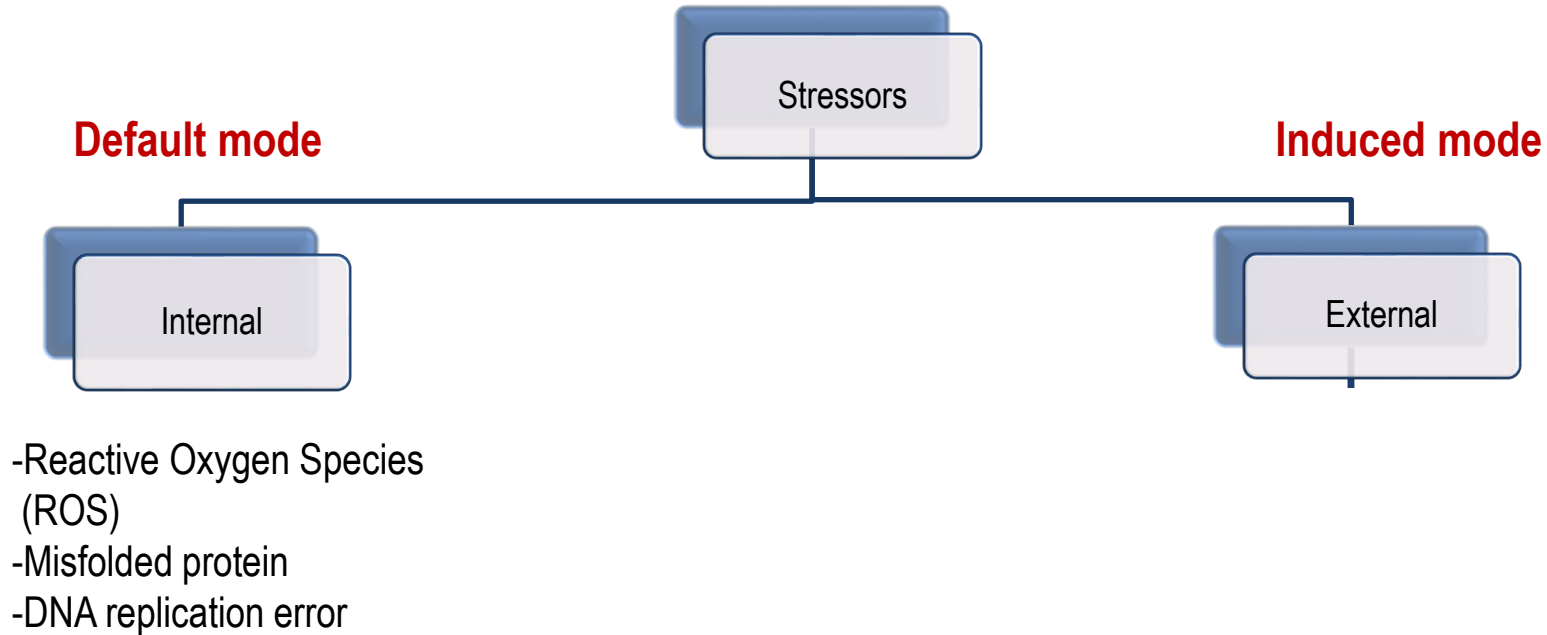


<유사 표현들>

- Hormesis
- Mitohormesis
- Stress adaptation
- Cellular defense mechanisms
- Stress tolerance mechanisms
- Mitochondria retrograde signaling
- Etc..

❖ 생명체 복구시스템이란 단순히 문제를 해결하고 이전 상태로 회복된다는 것에 더하여
이런 경험을 반복함으로써 스트레스 자체에 대한 저항력이 더 커지게 됨
◆ 복구시스템 활성화 = 저속

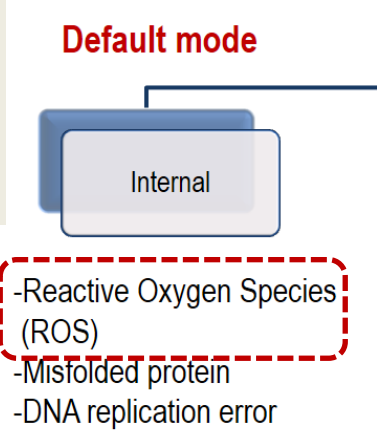
생명체가경험하는stressor 종류



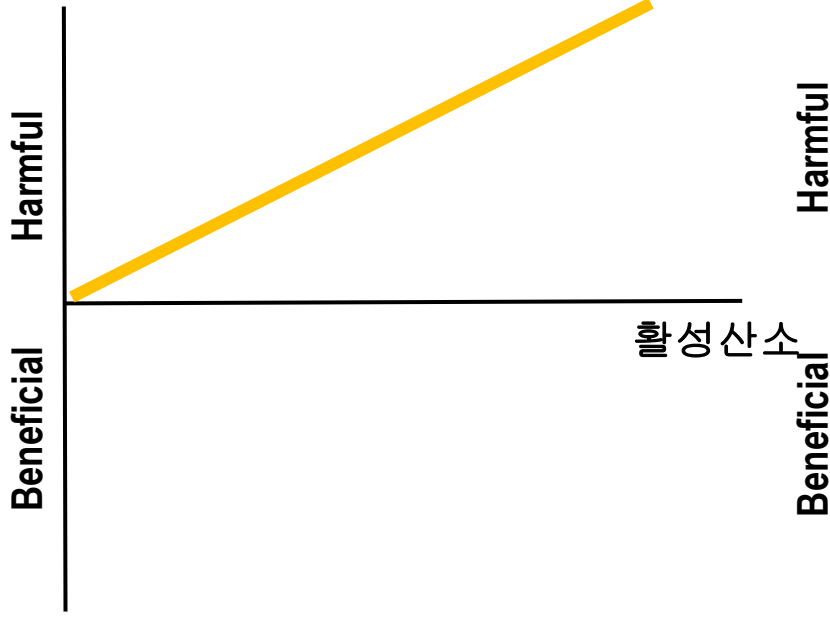
Q: 방사선은 어디에 속하나?

Default mode의 핵심 signal은?

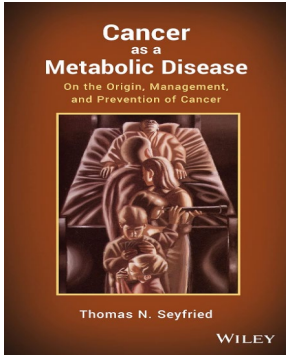
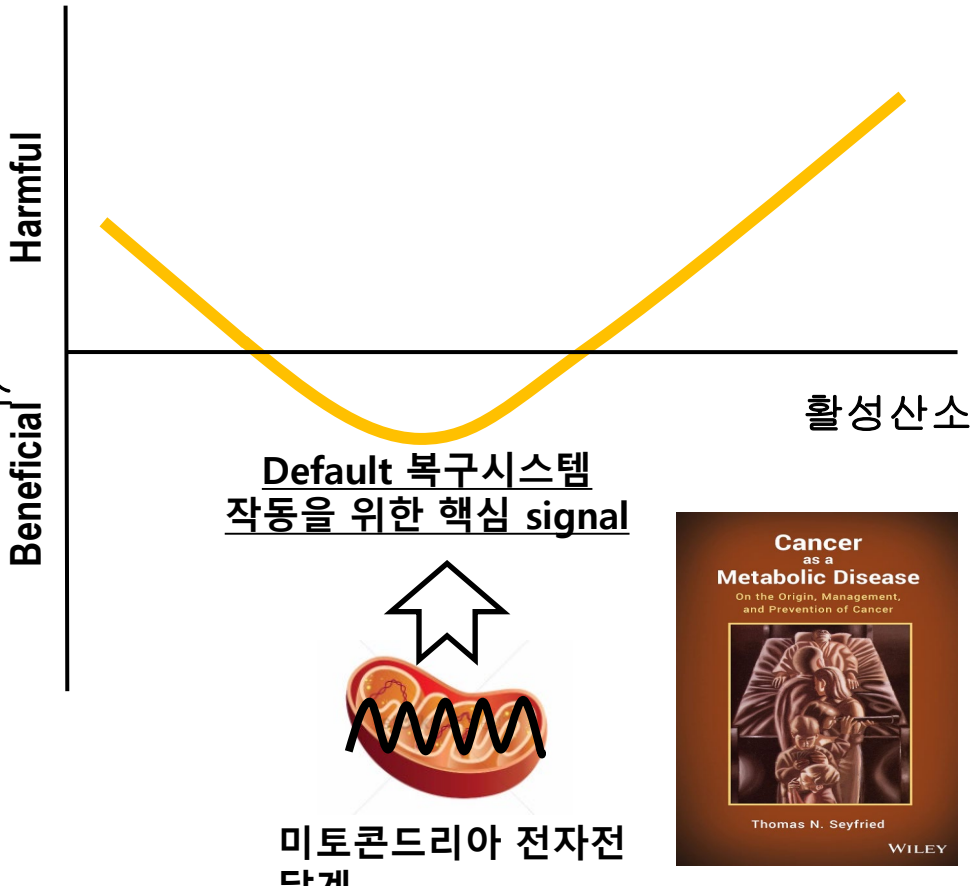
활성산소 (Reactive Oxygen Species, ROS)



과거 활성산소이론
(\approx LNT model)

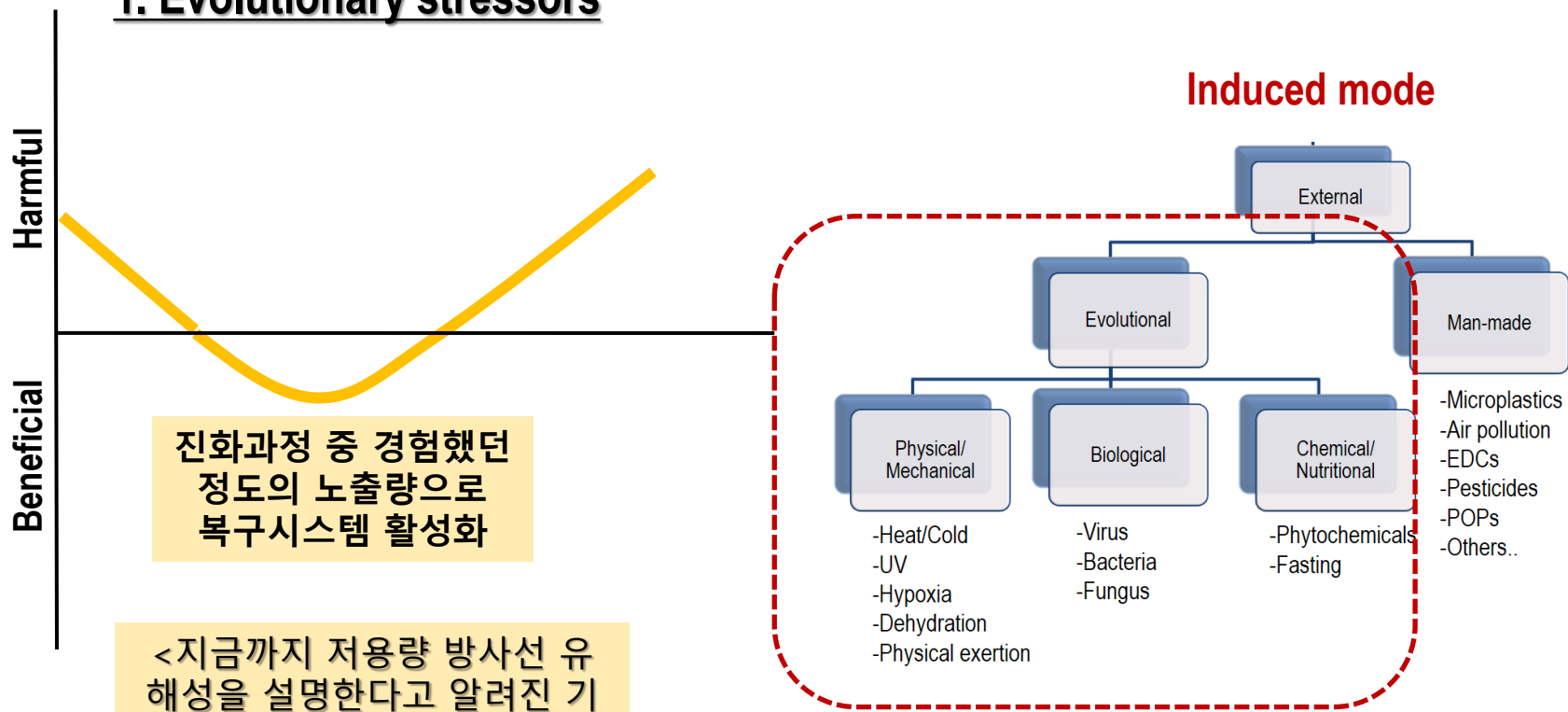


현재 활성산소이론



Induced mode에 관여하는외부스트레스들

1. Evolutionary stressors



진화과정 중 경험했던
정도의 노출량으로
복구시스템 활성화

<지금까지 저용량 방사선 유
해성을 설명한다고 알려진 기
전들>

- Oxidative stress
- Bystander effects
- DNA damage
- Genomic instability
- Epigenetic changes

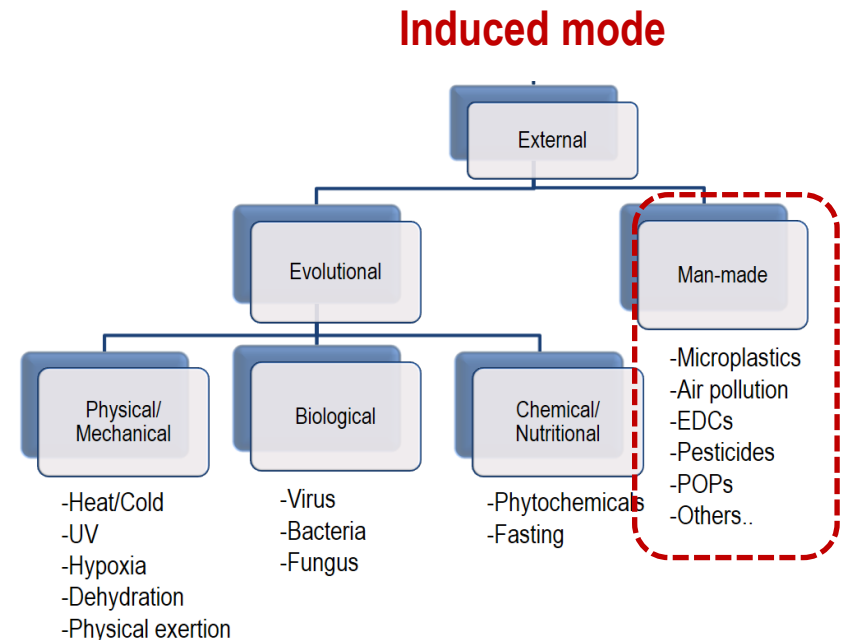
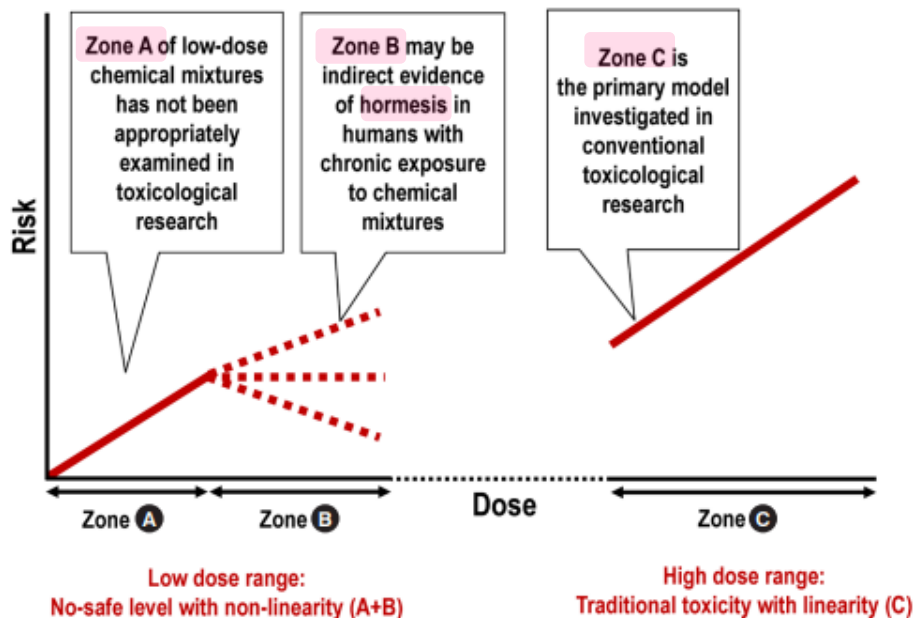
≈ Stress response 야기하는 기전

Induced mode에 관여하는외부스트레스들

2. Man-made stressors

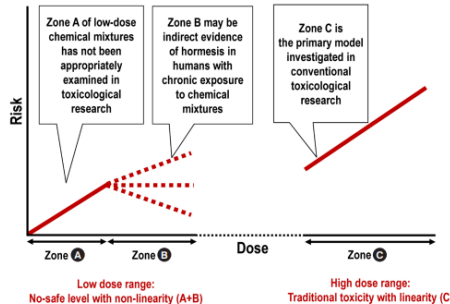
Diabetes Metab J 2019

Mitochondrial Toxins and Healthy Lifestyle Meet at the Crossroad of Hormesis



저농도와고농도영역의유해성을비교하면?

2. Man-made stressors



Low dose 영역

- Environmental exposure
- Complex mixture
- Non-linearity

◆ 역학연구를 통한 인체 유해성 입증은 제한적으로만 가능

◆ 노출허용기준으로 관리 불가능하며 새로운 패러다임을 필요로 함

High dose 영역

- Occupational/Accidental exposure
- One ~ Several
- Linearity

◆ 고농도 노출을 가진 직업군에 대한 역학연구로 인체 유해성 입증 가능

◆ 노출허용기준으로 관리 가능

저농도노출영역에 대한 역학연구의본질적한계



<Insurmountable methodological limitations>

- Mixture effects
- Non-linearity
- No non-exposure group
- Low reliability of exposure assessment
- Complicated interactions with lifestyle factors

Unpredictability

- Lee DH, et al. Methodological issues in human studies of endocrine disrupting chemicals. Review Endocrinology Metabolism Disorder 2015
- Lee DH. Evidence of the possible harms of endocrine-disrupting chemicals in humans: ongoing debates and key issues. Endocrinology and Metabolism 2018
- Lee DH, et al. Firm human evidence on harms of endocrine-disrupting chemicals was unlikely to be obtainable for methodological reasons. Journal of Clinical Epidemiology 2019

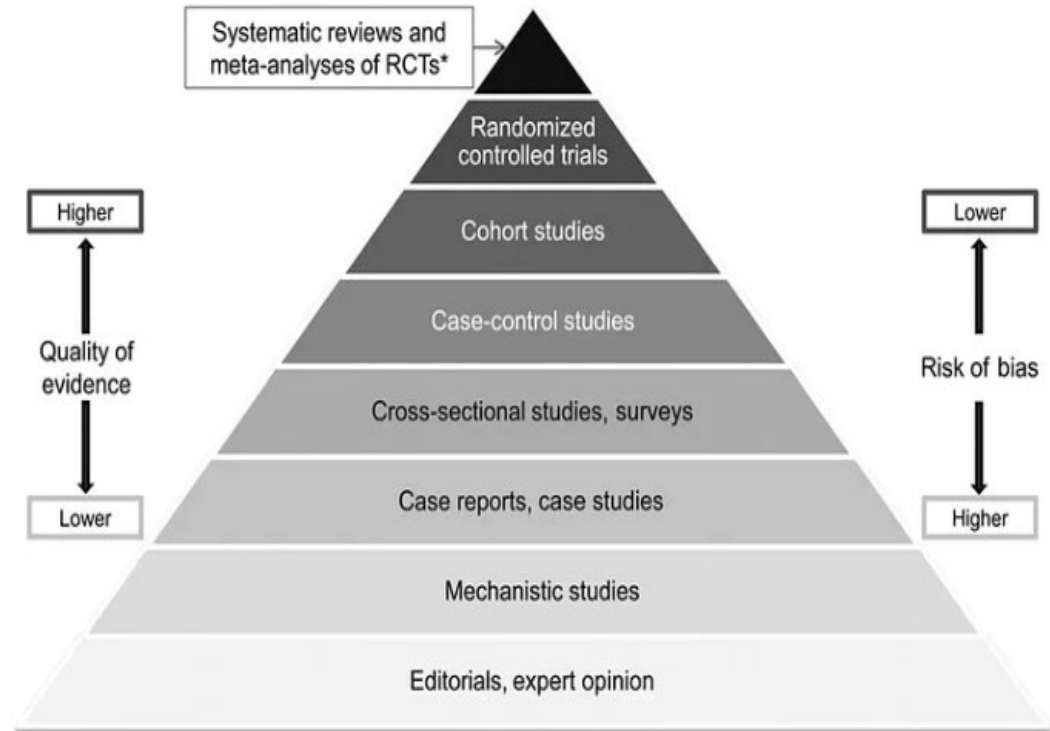
역학 연구에서 나온 증거의 hierarchy?

Analytical Epidemiology
(코호트 연구/환자-대조군 연구)
에서 나온 결과



결론이 상충된
다면?

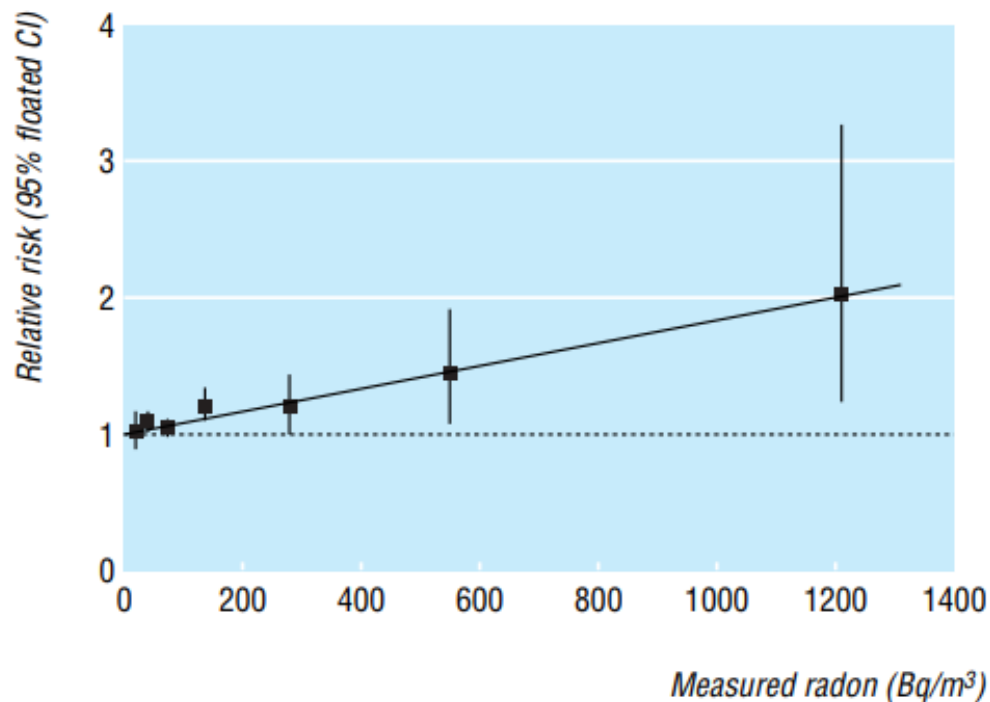
Descriptive Epidemiology,
진화생물학, 세포 및 동물
실험결과들을 통합하여 합
리적으로 추론할 수 있는
사실



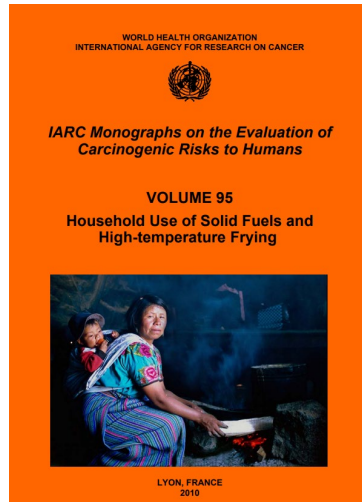
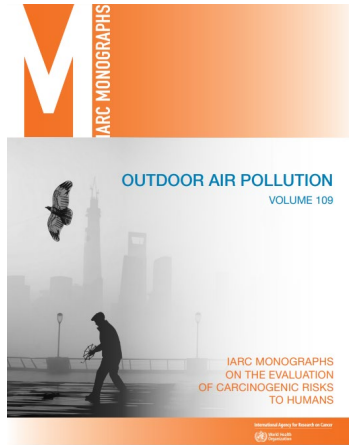
LNT모델을 지지하는역학연구결과?: 라돈과폐암

BMJ 2004

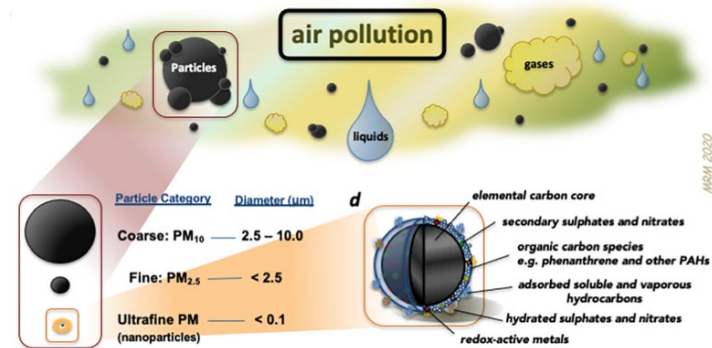
Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies



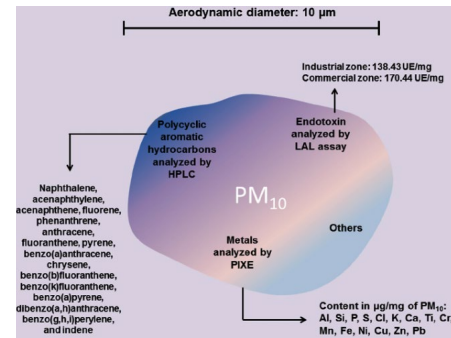
실외/실내 공기 오염과 폐암



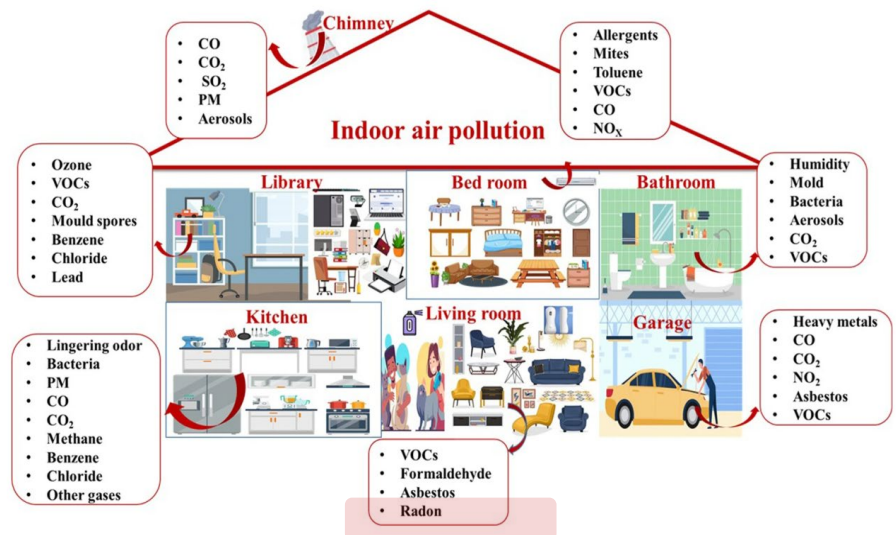
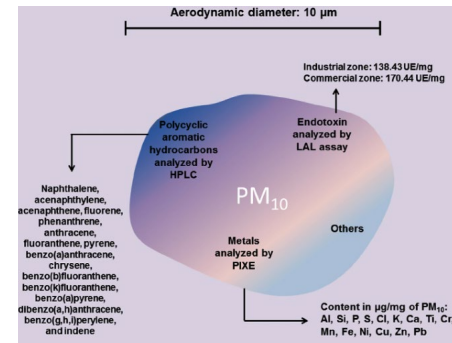
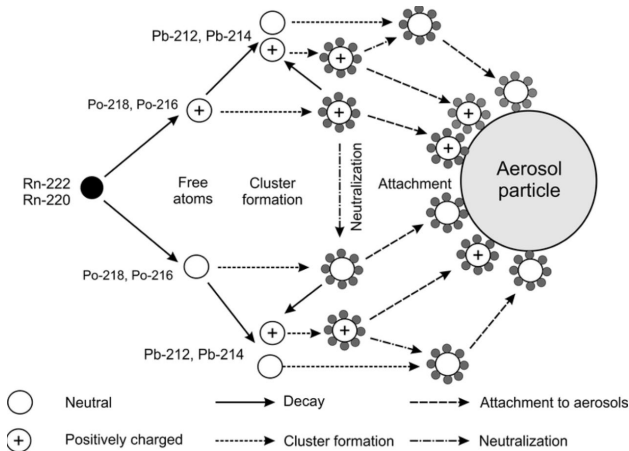
◆ Air pollution에 대한 노출이란?
=Complex chemical mixture에 대한 노출



▶ 미세먼지가 해로운 이유는?



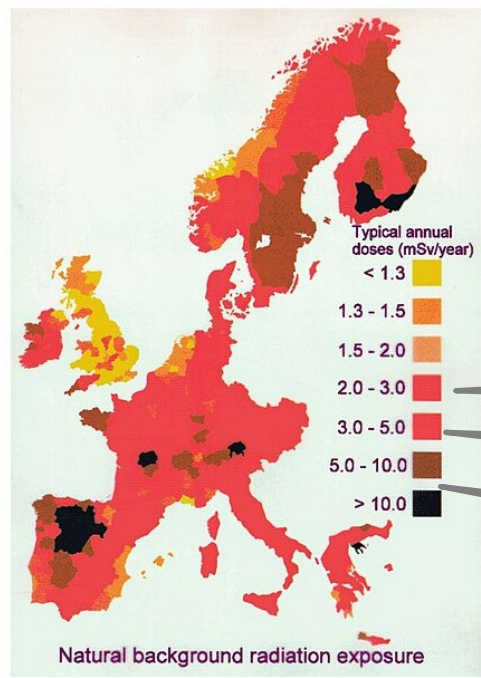
현실에서 라돈은 어떤 형태로 존재하고 있나?



LNT모델을지지하는역학연구결과?: INWORKS 연구

<Background radiation>

- Large geographic variation



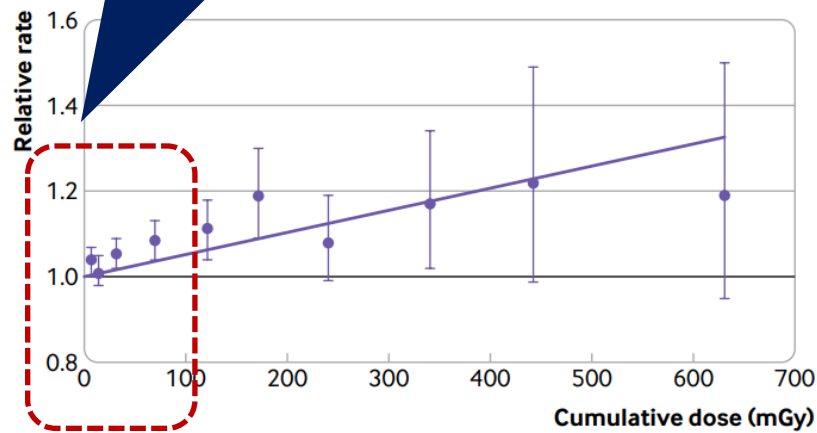
30년 만살면도달
20년 만살면도달
10년 만살면도달

직업적 누적노출량	자연방사선 누적노출량	총 누적노출량
10	90	100
50	50	100
90	10	100

BMJ 2023

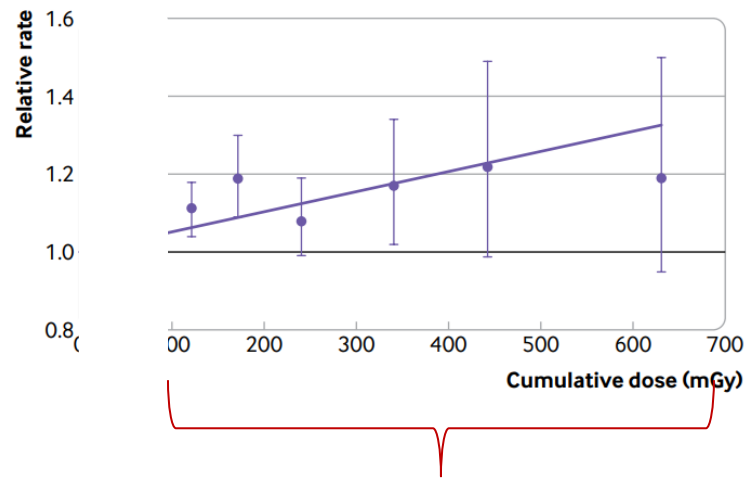
Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS): cohort study

연구대상 90% 이상이 100mGy 이하의 적노출량



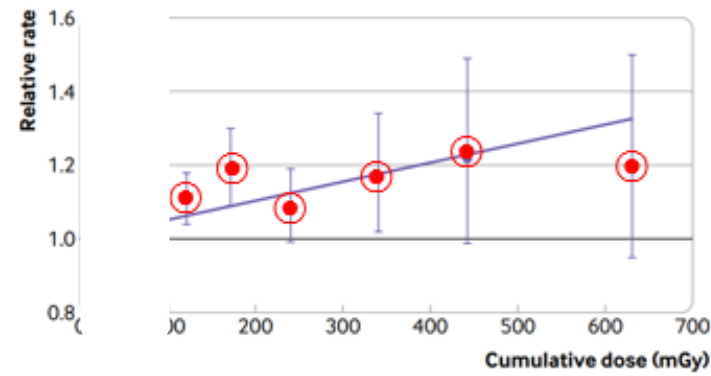
LNT모델을 지지하는역학연구결과?: INWORKS 연구

◆ 실제 Data와 저자들이 사용한 Model 및 해석이 일치하는

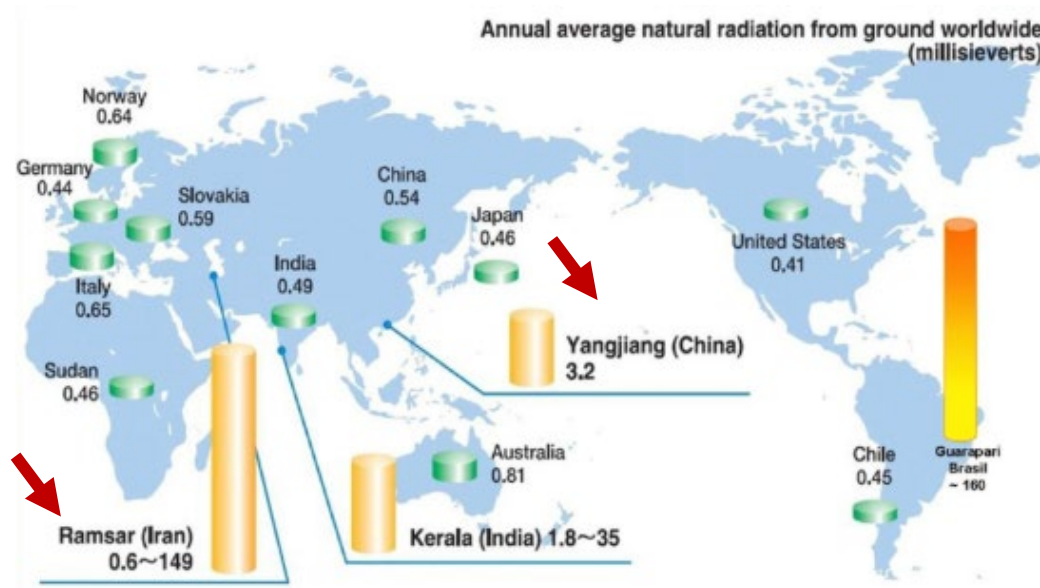


<저자들의 해석>
“suggest a linear increase in the relative rate of cancer with increasing exposure to radiation”

100 mGy이상구간으로만정시키면



방사선역학분야에서나온가장중요한결과는?



Health Phys 2002

VERY HIGH BACKGROUND RADIATION AREAS OF RAMSAR, IRAN: PRELIMINARY BIOLOGICAL STUDIES

Health Phys 2018

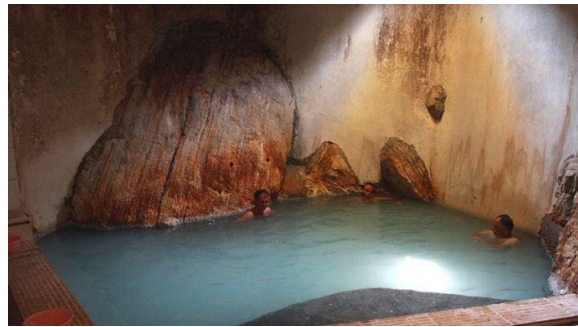
EVIDENCE FOR ADAPTIVE RESPONSE IN A MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE INHABITANTS OF A HIGH BACKGROUND-RADIATION AREA OF YANGJIANG, CHINA

Tourist attraction

Things to Do in Ramsar



Best Hot Springs in Iran: Soak in Nature's Healing



LNT 모델은 그 자체로 건강에 해롭다 사례/1

0만이 안전하다는
LNT 모델

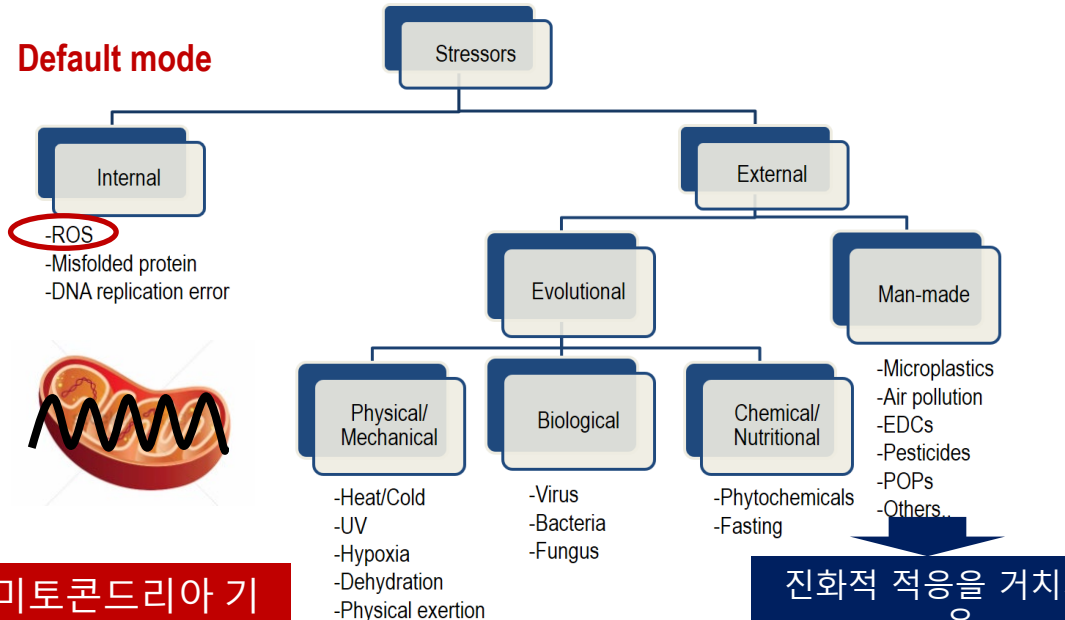


불안, 공포, 걱정과 같은
만성적인 정신적 스트레스

미토콘드리아기능↓

생명체는 어떤 stressor를 경험하는가?

Default mode



미토콘드리아 기능을 저하시켜
default mode 복구
시스템을 방해하

진화적 적응을 거치지 않은
요인에 대한 저능도 만성
노출



미토콘드리아기능↓

미토콘드리아 기능에 영향을 주는 다양한 요인들

Toxicology 2017

Mitochondria as a Target of Environmental Toxicants

Toxicology 2017

Mitochondrial Toxicity of Tobacco Smoke and Air Pollution

Diabetes Metabolism Journal 2022

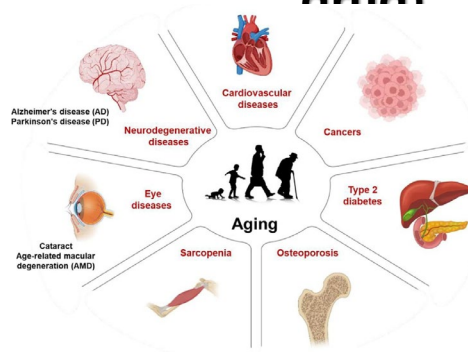
Effect of Low-Dose Persistent Organic Pollutants on
Mitochondrial Function: Human and *in Vitro* Evidence

Psychosom Med 2018

Psychological Stress and Mitochondria: A Conceptual
Framework

LNT 모델은그 자체로건강에해롭다 사례 2

- Hormetin: 호메시스를 유도할 수 있는 약제 (=Antiaging drug)



Biogerontology 2021

Low-dose ionizing radiation as a hormetin: experimental observations and therapeutic perspective for age-related disorders

- 안전하고 효과적인 Hormetin으로의 개발 가능성? : 약 << 방사선
- LNT 모델하에서는 이런 가능성 모색 자체가 불가능



LNT 모델은그 자체로건강에해롭다 사례 3

- 가스 괴저 (Gas gangrene)



- 근육에 괴사를 일으키며 빠르게 진행되는 감염성 질환
- 혐기성 세균인 Clostridium가 주 원인
- 최근 항생제 내성이 문제가 되면서 치료효과 ↓
- 심각한 경우 amputation 시행

- 저용량 방사선의 가스 괴저 치료효과
(1928-1940년에 발표된 논문 결과)
Human & Experimental Toxicology 2000

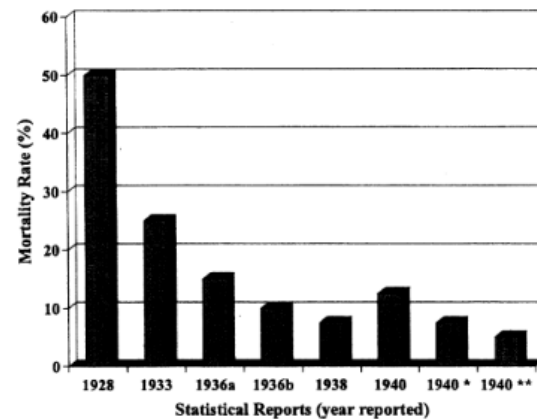


Figure 5 Mortality rate since X-ray therapy was introduced in 1928. Note: mortality associated with patients receiving surgery, serum, and one or more X-ray treatments unless indicated otherwise; (*) indicates mortality associated with patients receiving surgery, serum, and three or more X-ray treatments; and (**) indicates mortality associated with patients receiving three or more X-ray treatments with no surgery or serum treatments. Reports: 1933=Kelly;²⁵⁵ 1936a=Kelly;²⁵⁶ 1936b=Kelly and Dowell;²⁵⁸ and 1938=Kelly *et al.*;²⁶⁴ 1940=Kelly and Dowell²⁵⁹

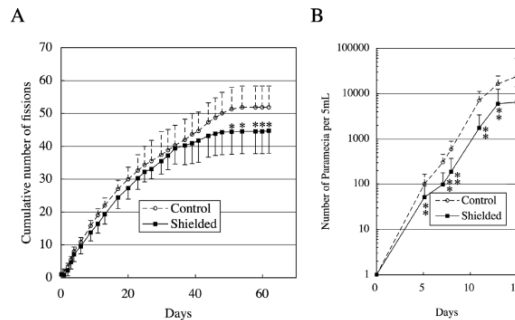
- 왜 현재 의사들은 저용량 방사선을 감염성 질환에 시도해 볼 엄두조차 내지 못하는 걸까?

LNT 모델은그 자체로건강에해롭다 사례 4

◆ 자연 방사선에 대한 노출을 인위적으로 차단

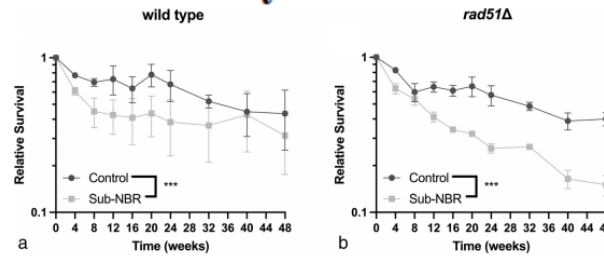
J Radiat Res 2012

Growth Retardation of Paramecium and Mouse Cells by Shielding Them from Background Radiation



Health Physics 2024

Protracted Exposure to a Sub-background Radiation Environment Negatively Impacts the Anhydrobiotic Recovery of Desiccated Yeast Sentinels



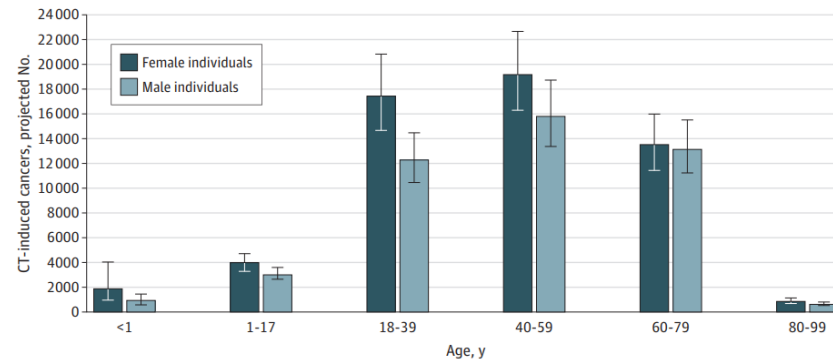
❖ 방사선은 0만이 안전한 것이 아니라 적절한 양의 방사선은 생명체 정상적인 기능에 필수 조건

CT검사로 발생하는 암 환자 수 추정?

JAMA 2025

Projected Lifetime Cancer Risks From Current Computed Tomography Imaging

Figure 2. Total Projected Lifetime Cancers by Sex and Age at Exposure



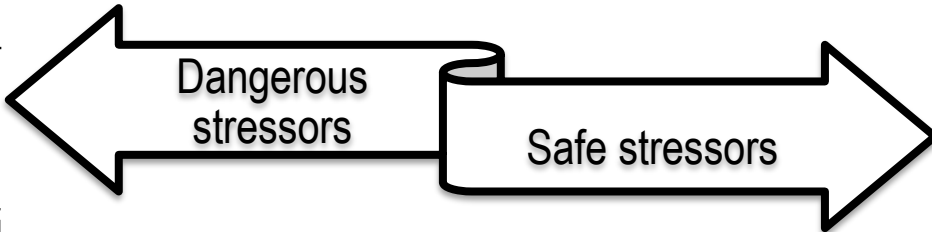
2025 4월 15일

Study reveals CT scan overuse could account for 1 in 20 new US cancers

- (1) LNT모형을 참이라고 가정하고
- (2) 수리모델링으로 추정한 숫자들

LNT모델은과학적이슈? 사회심리적이슈?

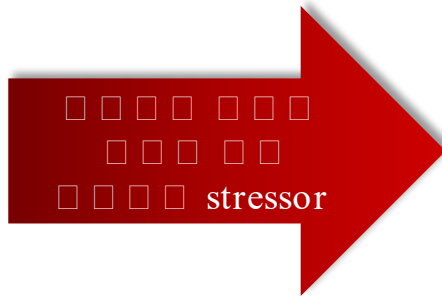
- 현재 사람들의 인식 체계 내에서 위험하다고 느끼는 요인들
- 0에 가까울수록 안전하다는 도그마가 이미 사회를 지배
- LNT모델이 핵심 이데올로기



- 현재 사람들의 인식 체계내에서 안전하다고 느끼는 요인들
- 호메시스를 언급하는 건강 서적에서 적극 권장하는 종류들



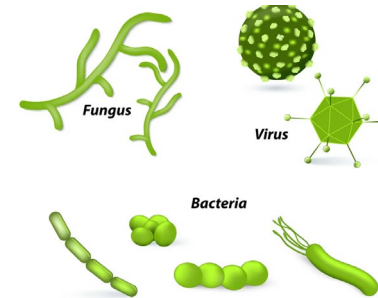
Environmental Pollution 2018



Evolutionarily adapted hormesis-inducing stressors can be a practical solution to mitigate harmful effects of chronic exposure to low dose chemical mixtures



자연은호메시스자극요인으로가득차있다



결론

LNT □ □

- ❖ LNT 모델은 조속히 폐기되어야
 - 생명체는 지금보다 훨씬 더 높은 방사선 노출 하에서 진화해 왔음
 - 현 시점에도 background radiation에 매우 큰 지역간 변이가 존재
 - LNT모델을 지지하는 관찰역학 연구들은 심각한 방법론상 오류 존재
 - LNT모델은 사전주의원칙에 의거한 신중한 모델로 알려져 있지만 그 자체로 거기에 해로운

LT □ □

- ❖ 비선형성에 기반한 모델을 규제 목적으로 사용하는 것은 어렵기 때문에 규제목적으로는 LT모델 사용될 수 있음
- ❖ 문턱값은 최소한 자연 방사선 범위를 넘어야 함

Hormesis □ □

- ❖ 방사선 뿐만 아니라 보편적 생명현상으로서 Hormesis의 중요성을 사회에 적극 알려야 함
- ❖ 저용량 방사선은 각종 난치성 질환 치료제로 시급히 개발되어야 할 필요가 있음