

★ 2026년 4월 10일(금) 오전 (온라인 4.9.(목), 낮 12:00 이후) 보도해 주시기 바랍니다.

<b>보도자료</b>	
청렴한 연구지원 신뢰받는 NRF	<대외홍보실> 김윤숙 팀장, 고흥숙 연구원 ☎ 042-869-6119

<자료문의> 포항공과대학교 김기현 교수(054-279-2190)

## 각막 속 신경·면역세포 선명하게 본다

- 형광 없이 고해상도 생체 영상으로 신경과 면역세포 동시에 관찰 -

- 형광 표지 없이 살아있는 각막에서 신경과 면역세포를 동시에 선명하게 관찰할 수 있는 광학 영상 기술이 개발됐다.
- 한국연구재단(이사장 홍원화)은 김기현 교수(포항공과대학교) 연구팀이 윤창호 교수(서울대학교병원) 연구팀, 김경우 교수(중앙대학교) 연구팀과 공동으로, 각막 내부의 감각 신경망과 면역세포를 비표지 방식으로 동시에 영상화할 수 있는 고성능 광학 현미경 기술을 개발했다고 밝혔다.
- 이 기술은 기존의 반사 기반 영상법이 가진 한계를 극복하고, 세포에서 굴절되는 빛을 활용해 세포를 고대비로 시각화하는 방식이다.
- 연구팀은 정상 및 손상 생쥐 모델에서 해당 기술을 검증했고, 이를 통해 각막 신경 손상과 면역 반응을 정량적으로 관찰할 수 있음을 입증했다.
- 이번 연구성과는 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 기초연구실 지원사업으로 수행됐으며, 안과 분야 국제학술지 **안구표면학(The Ocular Surface)**에 2026년 2월 2일에 온라인 게재됐다.
- 각막은 시력 형성에 중요한 역할을 하는 투명한 조직으로, 고밀도의 감각 신경과 면역세포가 분포한다. 특히, 각막 신경은 안구건조

증 등 안구 표면 질환과 밀접하게 관련돼 있으며, 시력교정 수술이나 백내장 수술 과정에서 영향을 받을 수 있어, 그 상태를 정밀하게 관찰하는 것이 중요하다.

- 그러나 기존 생체 공초점 현미경은 반사 신호 기반 영상법을 사용해, 스펙클 잡음\*이 크게 발생하고 신경 구조 방향에 따라 신호 세기가 달라져 신경 섬유가 끊겨 보이거나 세포 형태가 명확히 드러나지 않는 한계가 있었다. 이러한 이유로 신경 손상이나 면역세포 반응 등을 정확하게 관찰하기 어려웠다.
- \* 스펙클 잡음 (Speckle noise): 광학 영상에서 나타나는 노이즈 중 하나로, 물체의 표면이나 조직에서 반사되는 빛이 불규칙적이고 거칠게 보이게 하는 현상.
- 이를 해결하기 위해 연구팀은 차등 위상 대비(differential phase contrast, DPC) 기반의 비표지 생체 영상 기술을 개발했다. 이 기술은 반사가 아닌 굴절 정보를 이용하며, 후방 투과 경사 조명\* 상태에서 각막 내부 세포에 의해 굴절된 빛을 영상 대비로 변환하는 방식이다.
- \* 후방 투과 경사 조명 (Oblique illumination with transmitted light): 광학 현미경에서 샘플에 빛을 비출 때, 세포나 구조의 굴절 특성을 강조하기 위해 사용되는 기술로, 빛을 비스듬하게 투과시키는 방식.
- 해당 기술을 이용하면 각막 신경망과 면역세포를 동시에 비표지 영상화할 수 있다. 특히 기존 방법과 비교해 신경 섬유가 끊임없이 연속적으로 관찰되며, 면역세포 형태도 명확하게 확인할 수 있다.
- 공동연구팀은 정상 생쥐 모델에서 신경망과 면역세포를 고대비로 영상화했으며, 손상 모델에서는 각막신경 손상과 면역세포 증가를 관찰했다.
- 김기현 교수는 “이번 연구성과는 형광 표지 없이 생체 상태에서 신경과 면역세포를 동시에 고해상도로 관찰할 수 있다는 점에서 큰 의의가 있다” 며, “안구 표면 질환 진단, 신경 회복 추적, 말초신경 퇴화 질환 조기 진단 등 다양한 분야에 활용될 수 있다” 고 밝혔다.

## 주요내용 설명

<작성 : 포항공과대학교 김기현 교수>

논문명	High-resolution high-contrast in vivo phase imaging of corneal nerves and immune cells in mice
저널명	The Ocular Surface
키워드	Ocular surface disease (안구 표면 질환), Corneal nerves and immune cells (각막 신경 및 면역 세포); Label-free high-resolution 3D imaging (비표지 고해상도 3차원 영상화); Differential phase contrast microscopy (차등 위상 대비 현미경); High contrast cellular imaging (고대비 세포 영상화)
DOI	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jtos.2026.01.009">https://doi.org/10.1016/j.jtos.2026.01.009</a>
저자	김기현(공동교신저자/포항공대), 윤창호(공동교신저자/서울대학교병원), 김경우(공동교신저자/중앙대), 전수일 (제1저자/포항공대), 박노성(포항공대), 김성한(포항공대)

### 1. 연구의 필요성

- 각막 (cornea)은 투명한 조직이지만, 인체에서 가장 높은 밀도의 감각 신경과 면역세포가 공존하는 복잡한 미세환경을 갖고 있다. 이 신경-면역 시스템은 안구 표면 항상성 유지와 염증 조절에 핵심적인 역할을 하며, 안구건조증, 신경영양성 각막병증, 수술 후 신경 손상 등 다양한 질환과 밀접하게 연관되어 있다.
- 그러나 이러한 신경과 면역세포의 상호작용을 생체 상태에서 동시에 관찰하는 것은 매우 어려운 문제였다.
- 현재 임상 및 연구에서 널리 사용되는 생체 공초점 현미경(in vivo confocal microscopy, IVCM)은 반사 기반 영상 방식으로, 다음과 같은 근본적 한계를 가진다. (1) 레이저 간섭에 의해 발생하는 스펙클 잡음, (2) 각막 신경의 진행 방향에 따라 반사 신호의 세기가 달라짐 (orientation dependent contrast variation), (3) 이로 인한 신경 섬유 불연속적 관찰, (4) 세포 형태 정보 획득의 어려움. 즉, 기존 기술에서는 신경 구조와 면역세포를 동시에 정밀하게 해석하기 어려운 구조적 한계가 존재하였다.

- 형광 표지 기반 영상법은 높은 대비를 제공하지만, 임상 적용이 어렵다. 이로 인해 비표지 상태에서 고대비 세포 영상화 기술이 요구되어 왔다.

### 2. 연구내용

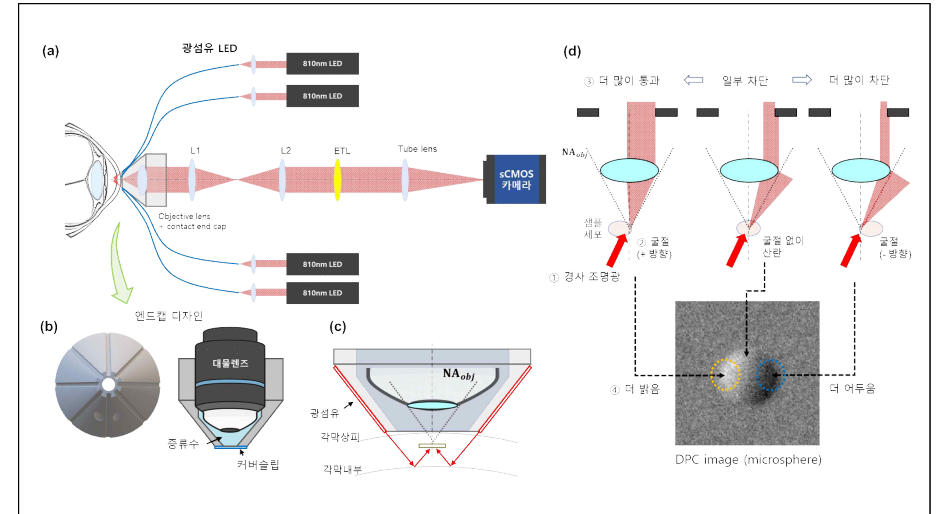
- 연구팀은 이러한 문제를 해결하기 위해 차등 위상 대비(Differential Phase Contrast, DPC) 기반의 고해상도 생체 각막 영상법을 개발하였다. 기존 기술이 반사 신호에 의존하는 것과 달리, 이 기술은 각막 세포에 의한 빛의 굴절(refraction)을 영상 대비로 변환하였다.
- 구체적으로는 가장자리에서 주사된 조명광이 안구 내부에서 반사되어 고각의 경사 후방 조명 (oblique back illumination)을 형성하고, 조명광이 투과하면서 각막 내 세포에서 굴절되어 대비를 형성하는 방식이다. 네 방향에서 경사 조명하고 획득한 각 영상으로부터 차등 영상, 위상 영상을 순차적으로 생성한다.
- 광학 시스템은 4방향 LED 기반 경사 조명 (810nm), 고산술구경 대물렌즈로 투과광 수집, 가장자리 조명광 주사 및 안구 전방 반사를 이용한 고경사 후방 조명 생성, 적절한 조명광 주사 및 투과광 획득을 위한 접촉형 end-cap을 가지고 있으며, 이를 통해 0.6 $\mu$ m/ 2.0 $\mu$ m 횡방향/축방향 해상도, 25 frames/s 영상 속도, 축방향 이송을 통한 3차원 볼륨 영상 획득 등을 구현하였다.
- 또한 호흡 및 미세 움직임 보정, 각막 곡률 보정, 깊이 정렬 및 위상 재구성 알고리즘을 구현하여 생체 환경에서 안정적인 3차원 영상화를 가능하게 하였다.
- 개발된 시스템은 생쥐 각막 모델에 적용되었으며, 정상 및 각막 신경 절단 모델에서 평가되었다. 정상 모델에서 sub-basal nerve plexus (SBNP)의 연속적 구조 영상화, 면역세포의 형태 정보를 획득하였고, 기존 IVCM 과 비교하여 본 영상법에서는 신경 섬유가 끊기지 않고 연속적으로 표현 되었고, 세포 형태 구분 능력이 향상되었다.
- 손상 모델에서 신경망 감소, 면역세포 밀도 증가 및 다양한 형태의 면역세포 출현이 관찰되었다. 또한 면역형광 염색 ( $\beta$ III-tubulin, CD14)을

통해 DPC 영상에서 관찰된 구조가 실제 신경임을 확인하였다

### 3. 연구성과/기대효과

- 본 연구는 비표지 상태에서 생체 각막 내 신경과 면역세포를 고해상도로 영상화하는 기술을 최초 구현하였다. 특히 굴절 기반 영상화로 구조 연속성과 해석 가능성을 크게 향상시켰다. 각막 내 신경-면역 상호작용을 직접 관찰 가능한 플랫폼을 제시하였다.
- 본 기술은 안구건조증 등 안구 표면 질환 진단, 굴절교정 수술 후 신경 회복 평가, 염증 반응 및 면역세포의 동역학 분석, 말초신경 퇴화질환의 조기 진단 연구에 활용될 수 있다.
- 현재는 동물 모델에서 검증된 단계이며, 인체 적용을 위한 시스템 최적화, 임상 연구 수행 등으로 정밀 의료 진단 플랫폼으로 발전시킬 계획이다.

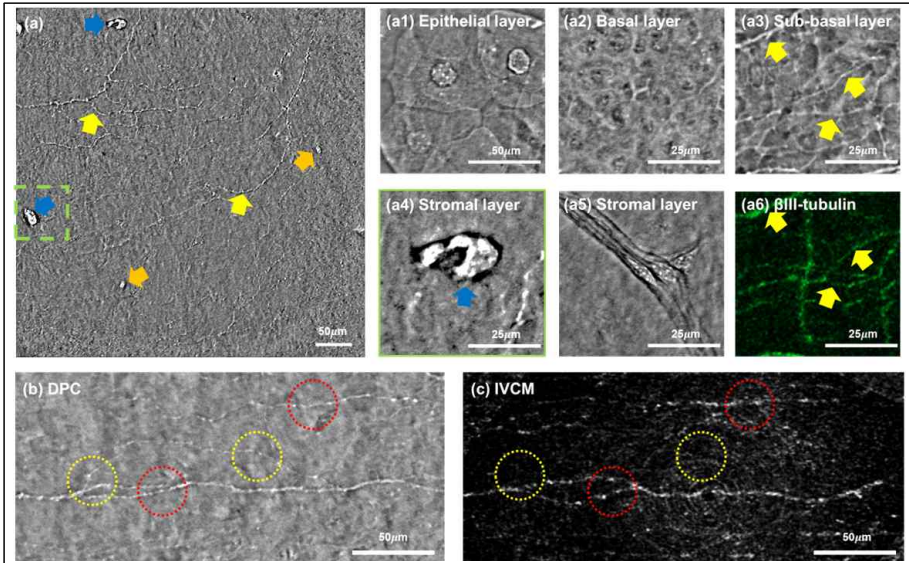
## 그림 설명



(그림1) 각막 신경 및 면역세포 영상화를 위한 차등 위상 대비(DPC) 기반 광학 영상 시스템 개략도

(좌상, a) LED 조명광을 광섬유를 통해 샘플에 전달하고 투과광을 획득하여 영상화하는 광학 시스템 구성도. (좌하, b) 각막과 접촉하며 적절한 위치에 조명광을 전달하고 안정적인 영상 획득을 가능하게 하는 엔드캡 구조. (중, c) 각막 내부에서 반사되어 경사 후방 조명이 형성되는 조명광 경로 도식도. (우, d) 세포에 의해 굴절된 빛이 영상에 대비를 형성하는 원리를 나타낸 도식도.

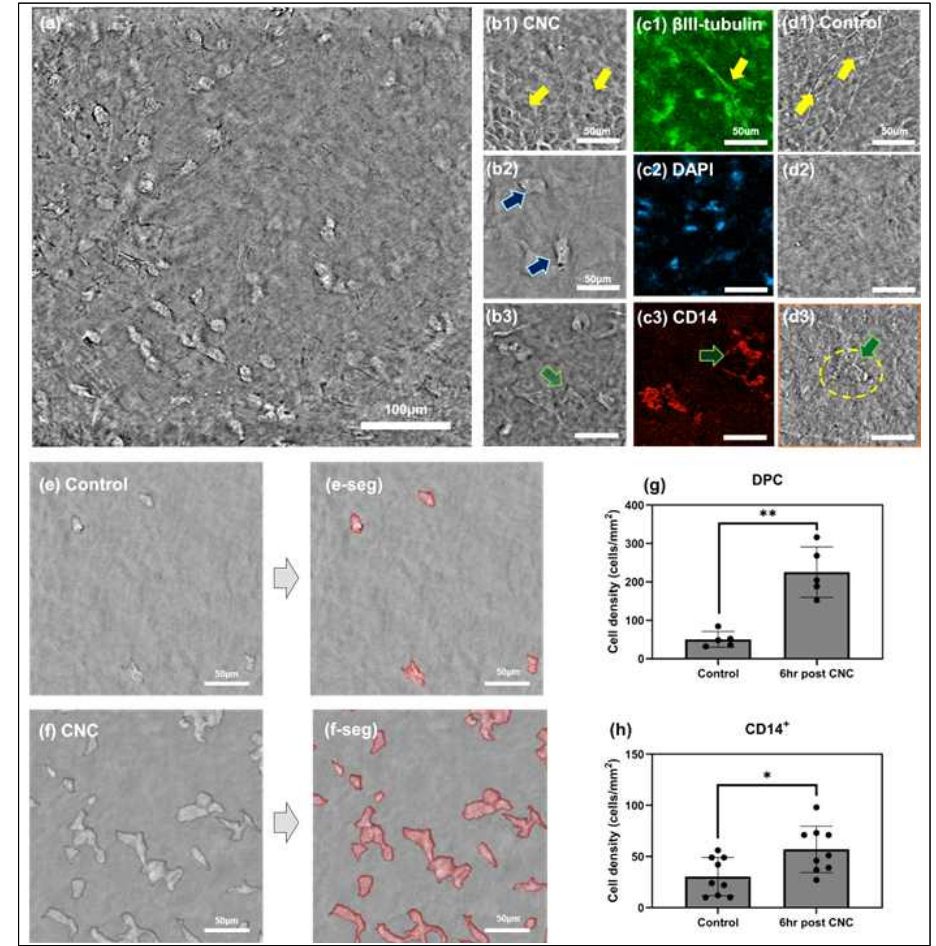
제공 : 포항공과대학교 김기현 교수



(그림2) 정상 생쥐 모델에서 각막 신경 (sub-basal nerve plexus, SBNP) 및 각막 내 여러 세포층 영상화 결과, 면역형광 기반 신경 영상 검증, 그리고 기존 반사 영상법과의 비교

(좌, a) 생쥐 각막의 고해상도 DPC 영상으로, 신경망과 다양한 세포 구조가 함께 관찰됨. (a1-a6) 각막 층별 확대 영상으로 상피층, 기저층, 기저층 아래 신경망, 기질층 세포 및 면역형광( $\beta$ III-tubulin) 결과를 통해 구조를 확인. (좌하, b) DPC 영상에서 관찰된 신경 섬유로, 신경이 끊김 없이 연속적으로 나타남. (우하, c) 기존 생체 공초점 현미경(IVCM) 영상으로, 동일 영역에서 신경 구조가 불연속적으로 나타남.

제공 : 포항공과대학교 김기현 교수



(그림3) 신경 손상 생쥐 모델에서 각막 신경 및 면역세포 영상화 결과 및 정량화

(좌상, a) 신경 손상 후 DPC 영상: 신경 감소와 세포 증가가 관찰됨. (우상, b1-b3) 손상 후 각막에서 관찰된 일부 신경 섬유와 다양한 형태의 면역세포. (우상, c1-c3) 면역형광 영상으로 신경( $\beta$ III-tubulin), 세포핵(DAPI), 면역세포 (CD14)를 확인하여 DPC 영상 결과를 검증. (우상, d1-d3) 손상 전 정상 각막 영상으로, 구조 변화 비교 기준 제시. (좌하, e) 정상 상태에서의 세포 분포 영상 및 확대 결과. (e-seg) 정상 상태에서의 세포 분할 결과. (좌하, f) 손상 후 세포 밀도가 증가한 영상 및 확대 결과. (f-seg) 손상 후 세포 분할 결과. (우하, g) DPC 기반 세포 밀도

정량 분석 결과로 손상 후 유의미한 증가 확인. (우하, h) 면역형광 기반 CD14+ 세포 정량 결과로 동일한 증가 경향 확인.

제공 : 포항공과대학교 김기현 교수

## 연구 이야기

<작성 : 포항공과대학교 김기현 교수>

### □ 연구를 시작한 계기나 배경은?

각막은 인체에서 가장 높은 밀도로 감각 신경이 분포하는 기관이지만, 각막 내 신경망을 선명하게 관찰하는 것은 매우 어려운 문제였다. 안구건조증과 같은 안구 표면 질환이나, 시력교정 수술 과정에서 각막 신경이 손상된다는 사실은 잘 알려져 있음에도 불구하고, 그 변화가 실제로 어떻게 진행되는지 직접 관찰하기는 쉽지 않았다. 연구팀은 기존의 생체 공초점 현미경을 활용하여 각막을 관찰하면서 영상이 각막신경 방향에 따라 달라지고, 신경이 끊겨 보이거나 세포 형태가 명확하지 않은 한계를 지속적으로 경험하였다. 이 과정에서 연구팀은 굴절 영상이 세포 형태를 잘 보여준다는 문헌을 보게 되었고, 이를 각막신경 영상화에 적용하는 방안을 고안하기 시작했다. 이후 2023년 기초연구실 사업을 통해 안과 기초연구팀과의 공동연구를 본격적으로 추진하게 되었고, 광학 설계와 생체 실험을 반복적으로 개선하면서 현재의 고해상도 비표지 각막 영상 기술을 구현하게 되었다.

결국 이번 연구는 생체조직 내 세포를 더 잘 보이게 하려는 염원으로 각막 속 신경과 면역 반응을 동시에 관찰할 수 있게 하는 새로운 영상법 개발로 이어지게 되었다.

### □ 연구 전개 과정에 대한 소개

본 연구는 투명한 각막 내부의 신경과 면역세포 영상화를 위해 기존 반사 기반 영상이 아닌 투과 기반 영상화 방안을 설계하는 것에서 시작되었다. 연구팀은 안구 내부 구조에서 반사된 빛을 활용하여 각막을 경사지게 조명하는 후방 경사 조명 구조를 구현하고, 각막 신경에 의해 굴절된 빛을 수집하여 영상화하는 투과 영상화 장비를 구축하였다. 이후 마우스 각막에서 실제로 신경이 영상화되는지를 확인하는 초기 실험을 수행하였다. 초기 연구에서 관건은 조명광을 안정적으로 도입하고 광수차 없이 고해상도 영상을 얻는 것이었다. 이를 위한 end-cap 구조를 설계하고 실험을 통한 검증, 반복적인 제작과 수정 과정을 거쳤다.

연구를 진행하는 과정에서, 각막 신경 구조는 ex vivo 환경에서는 거의 관찰되지 않고 살아있는 상태에서만 명확하게 영상화된다는 사실을 알게 되었다. 이에 따라 연구 방향을 전환하여, 마취 상태에서 생쥐를 고정하고 인비보(in vivo) 영상이 가능한 실험 시스템을 구축하였다.

충분한 대비를 갖는 각막 신경 영상 확보 이후에는 영상 분석 및 재구성 단계로 연구를 확장하였다. 광학 영상 시스템 모델링 기반으로 시스템 파라미터를 추정하고 최적화하여 각막 신경 구조를 정밀하게 재구성하는 알고리즘을 개발하였으며, 생체 영상에서 필연적으로 발생하는 호흡 및 미세 움직임을 보정하는 영상 처리 기법을 함께 구현하였다.

영상 결과의 타당성 검증을 위해, 연구팀이 기존에 개발한 반사 기반 공초점 현미경을 이용하여 동일 부위를 촬영하고 비교 평가를 수행하였다. 또한 관찰된 구조가 실제 각막 신경임을 확인하기 위해 안과 전문의 공동연구자들과의 협력을 통해 해석을 진행하였다. 더 나아가, 각막에 상주하는 면역세포 역시 고해상도로 영상화할 수 있음을 확인하였고, 세포의 형태 정보를 기반으로

면역세포를 구별할 수 있음을 검증하였다.

공동연구팀은 정상 각막에서의 영상화에 이어, 굴절 수술과 유사한 방식으로 각막 신경을 절단하는 손상 모델을 구축하였고, 손상 이후 신경 구조의 변화와 면역세포의 집합 현상을 생체 상태에서 영상화하였다. 또한 적출된 각막 조직에서 면역형광 염색을 수행하여 영상에서 관찰된 신경 및 면역세포 구조를 독립적으로 검증함으로써, 개발된 영상 기술의 신뢰성을 확보하였다. 이와 같이 본 연구는 광학 설계, 생체 실험 및 분자 영상 검증, 영상 재구성 알고리즘을 통합적으로 발전시키는 반복적인 실험과 검증 과정을 통해 완성되었다.

#### □ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소는 무엇인지? 어떻게 극복(해결)하였는지?

본 연구에서 가장 큰 어려움 중 하나는 각막 신경이 ex vivo 환경에서는 거의 관찰되지 않고, 오직 살아있는 상태(in vivo)에서만 명확하게 영상화된다는 점이었다. 이 사실을 연구 과정 중에 확인하게 되면서, 연구팀은 실험 방향을 전면적으로 수정하여 이후 모든 실험을 인비보 상태에서 수행하였다.

광학 시스템 측면에서는 조명광을 적절하게 도입하면서도 광수차 없이 이미징을 유지해야 했으며, 이를 위해 각막과 광학계를 안정적으로 정렬할 수 있는 접촉형 end-cap 구조의 설계와 제작이었다. 여러 차례 설계 수정과 실험적 검증, 모델 수정 등을 반복 수행하여 안정적인 영상 조건을 확보할 수 있었다.

인비보 영상화에서는 생체 움직임이 가장 큰 장애 요소였다. 호흡이나 미세한 떨림만으로도 영상이 쉽게 흐려졌고, 각막의 곡률로 인해 동일한 구조를 일정하게 관찰하는 것 또한 쉽지 않았다. 이를 해결하기 위해 연구팀은 영상 정렬(image registration), 움직임 보정(motion correction), 각막 곡률 보정 및 layer flattening 등 여러 영상 처리 알고리즘을 함께 개발하였으며, 광학 시스템과 영상 재구성 기법을 동시에 개선하는 방식으로 문제를 해결하였다. 또한 개발된 영상 기술로 관찰된 미세 구조가 실제로 각막 신경이며, 면역세포임을 검증하는 것도 중요한 과제였다. 이를 위해 공동연구진과 협력하여 영상화를 수행한 동일한 안구를 적출한 뒤 면역형광 염색을 진행하고, 공초점 형광 현미경을 이용한 대면적 이미징을 수행한 뒤, 두 영상 간의 유사 패턴 탐색 및 정합을 통해 새로운 영상 기법에서 관찰된 구조가 실제 생물학적 구조와 일치함을 확인하였다.

#### □ 이번 성과, 무엇이 다른가?

기존의 각막 영상화 방법은 반사 신호를 기반으로 영상을 형성하기 때문에, 각막 신경의 방향에 따라 신호 세기가 크게 달라지는 한계가 있었다. 이로 인해 신경 섬유가 끊겨 보이거나 구조가 불균일하게 나타나는 경우가 많았으며, 미세한 신경망을 연속적으로 관찰하는 데 어려움이 있었다.

이번 연구에서는 이러한 한계를 극복하기 위해 빛의 반사가 아닌 투과광의 굴절을 이용한 위상 대비 영상 방식을 적용하였다. 이 방식은 각막 내부 세포에 의한 투과광의 굴절을 영상 대비로 변환함으로써, 신경 섬유를 보다 자연스럽게 연속적인 형태로 관찰할 수 있게 한다. 또한 본

기술은 별도의 형광 표지 없이도 세포 간 굴절률 차이에 기반하여 대비를 형성하기 때문에, 생체 상태에서 비표지 고대비 세포 영상화가 가능하다. 이를 통해 각막 신경뿐만 아니라 다양한 세포 구조를 동시에 관찰할 수 있으며, 세포의 형태 정보까지 함께 제공할 수 있다는 점에서 기존 방법과 뚜렷한 차별성을 가진다.

#### □ 실용화된다면 어떻게 활용될 수 있나? 실용화를 위한 과제는?

본 기술은 각막 내 신경과 면역세포를 비표지 상태에서 동시에 관찰할 수 있기 때문에, 안구 표면 질환의 진단 및 분석에 직접적으로 활용될 수 있다.

특히 안구건조증과 같은 질환에서 나타나는 각막 신경 손상과 면역 반응을 정밀하게 평가할 수 있으며, 라식·라섹과 같은 시력교정 수술 이후 신경 회복 과정을 정량적으로 추적하는 데에도 활용 가능하다.

또한 각막 신경은 전신 말초신경 상태를 반영하는 지표로 알려져 있어, 본 기술은 향후 당뇨병성 신경병증과 같은 말초신경 퇴행성 질환뿐 아니라 치매를 비롯한 신경퇴행성 질환과 연관된 변화의 조기 탐지 연구에도 활용될 수 있는 가능성을 가진다.

다만 현재 연구는 동물 모델에서 기술 검증이 이루어진 단계로, 실제 임상 적용을 위해서는 사람의 각막에 적합한 영상 시스템의 개발 및 안정성 확보, 그리고 임상 검증 과정이 필요하다. 이를 위해 연구팀은 다른 연구재단 연구 과제뿐 아니라 범부처 및 산업통상자원부의 의료기기 개발 사업 등의 연구 과제를 지원하고 있다.

#### □ 꼭 이루고 싶은 목표나 후속 연구계획은?

궁극적인 목표는 본 기술을 실제 안과 진단에 활용할 수 있는 수준으로 발전시키는 것이다. 이를 위해 먼저 사람 대상 임상 적용이 가능한 형태로 영상 시스템을 개발하고, 다양한 안구 질환 환자를 대상으로 기술의 유효성과 활용성을 검증하는 후속 연구를 진행할 계획이다.

특히 반복적인 각막 신경 영상화를 통해 측정의 안정성과 재현성을 확보한 뒤, 라식·라섹 등 굴절교정 수술 환자에서 각막 신경의 손상과 회복 과정을 정량적으로 추적하는 연구로 확장하고자 한다.

나아가 각막 신경이 전신 말초신경 상태를 반영할 수 있다는 점에 주목하여, 당뇨병성 신경병증과 같은 말초신경 퇴행성 질환 환자에 대한 비침습적 검사 방법으로서의 적용 가능성도 탐색할 계획이다.

이러한 연구를 통해 안구 표면 질환의 보다 정밀한 진단뿐 아니라, 말초신경 퇴행성 질환의 조기 진단을 가능하게 하는 새로운 영상 기반 진단 기술로 발전시키는 것을 목표로 하고 있다.

#### □ 기타 특별한 에피소드가 있었다면?

초기 실험에서는 동일한 각막을 반복적으로 촬영해도 영상 결과가 일정하지 않아 어려움을

겪었다. 미세한 움직임이나 광학 정렬의 차이에 따라 영상의 대비와 구조 표현이 크게 달라졌기 때문이다. 연구팀은 이러한 문제를 해결하기 위해 영상 보정과 정렬 과정을 하나씩 적용하며 광학 시스템과 영상 처리 방법을 지속적으로 개선해 나갔다. 그 과정에서 점차 영상이 안정되기 시작했고, 어느 순간 신경 구조가 끊기지 않고 연속적으로 선명하게 나타나는 영상을 처음으로 확인하게 되었다. 그 이미지를 처음 확인했을 때, 연구팀 모두가 “이제 제대로 보인다”는 확신을 느꼈고, 그동안의 노력이 의미 있는 결과로 이어졌음을 실감할 수 있었다.