オンコジェニックな *HER2* 遺伝子変異体の活性化メカニズムとゾンゲルチニブの作用機序

近畿大学医学部内科学教室　腫瘍内科部門

米阪仁雄　　林　秀敏

要　約

ERBB2 遺伝子でコードされるヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）は細胞の増殖や分化などを制御する 1 回膜貫通型タンパク質である。HER2 の過剰発現・遺伝子増幅はとくに乳がんや胃/食道胃接合部がんなどでオンコジェニックなドライバーとして確立している。*HER2* 遺伝子（*ERBB2* 遺伝子）変異（以下 HER2 変異）は非小細胞肺がんを含む広範な固形がんでみられる。オンコジェニックな HER2 変異は，細胞外ドメイン，膜貫通ドメイン，チロシンキナーゼドメインすべての領域に分布している。本稿ではオンコジェニックな HER2 変異による HER2 の恒常的活性化機構を紹介し，経口の HER2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤であるゾンゲルチニブを例に，キナーゼドメインをターゲットとした抗がん剤開発の可能性について概説する。

はじめに

ERBB2 遺伝子でコードされる，ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2 または ErbB2）はさまざまな臓器の上皮細胞に発現している[1]。HER2 はオンコジェニックなドライバーであり，これを標的とすることは，がん治療を一変させた。HER2 の過剰発現ならびに遺伝子の増幅は，とくに乳がんや胃/食道胃接合部がんなどでオンコジェニックなドライバーとして確立し，また大腸がん，卵巣がん，非小細胞肺がん（NSCLC），唾液腺がんなどで観察される。*ERBB2* 遺伝子変異（以下，HER2 変異）のうち，オンコジェニックな変異は，肺がん，乳がん，大腸がん，胃がん，膀胱がんなどの広範ながん種で確認されている[2,3]。

2000 を超える HER2 変異がヒトのがん組織で観察されており，その変異は *ERBB2* 遺伝子のさまざまな領域に分布している[4]。HER2 変異陽性の定義は研究によってばらつきがあるが，NSCLC では HER2 変異が 1%から 5%に認められ[3,5]，日本人患者でも 2.6%に認められると報告されている[6]。HER2 変異にはさまざまなサブタイプがあり，NSCLC では，*ERBB2* 遺伝子のすべてのドメインで変異が同定されている[7]。日本人 NSCLC 患者の HER2 変異のサブタイプでもっとも多いのはキナーゼドメインをコードするエクソン 20 の挿入変異（79%）であり，次いでエクソン 20 挿入変異以外のチロシンキナーゼドメインの変異（10%），細胞外ドメインの変異（7%），膜貫通ドメインの変異（3%）と報告されている[6]。また，日本人 NSCLC 患者では HER2 変異は女性と非喫煙者に多いことも示されている[8,9]。

本稿では，HER ファミリーに共通する特徴や

Key words：ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2），非小細胞肺がん（NSCLC），ゾンゲルチニブ，ドライバー変異，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

オンコジェニックなHER2変異がどのようなメカニズムでHER2を恒常的に活性化するかを紹介し，HER2チロシンキナーゼドメインの選択的かつ不可逆的な経口の阻害剤であるゾンゲルチニブを例に，チロシンキナーゼドメインが抗がん剤開発のターゲットとして有望であることを概説する。

Ⅰ　HER（ErbB）ファミリーの一般的な特徴

HERファミリーは，細胞の増殖，代謝，生存，分化などの重要な生物学的過程を制御するチロシンキナーゼを含む1回膜貫通型受容体である。HERファミリーにはEGFR（HER1），HER2，HER3，HER4の4つのメンバーが含まれ，それぞれ構造上，細胞外ドメイン，膜貫通ドメイン，細胞質内チロシンキナーゼドメイン等を有している[10,11]。なお，HER3ではキナーゼドメインの活性は著しく損なわれている[10]。各受容体は二量体を形成し，同種の受容体（たとえばHER2同士）ではホモ二量体，異なる受容体（たとえばHER2とHER3）ではヘテロ二量体と称する。ヘテロ二量体はホモ二量体よりも強いシグナルを伝達し，とくにHER2を含むヘテロ二量体は高いリガンド結合能とシグナル伝達能を示す[12]。これは，HER2が“open”な構造をとっており，HERファミリーのなかで優先的な二量体形成パートナーとなるためである。活性化において，HERファミリーは細胞質内チロシンキナーゼドメインにおいてアデノシン三リン酸（ATP）を基質として，細胞質内のC末端にあるチロシン残基をリン酸化する。そしてこのリン酸化部位へのアダプタータンパク質等の結合を介してMAPKやPI3K/Aktなどの下流シグナル経路を活性化し，細胞増殖や細胞死の制御などのさまざまな機能をもたらす[11,12]（**図1**）。

Ⅱ　野生型HER2活性化のメカニズム

HERファミリーの活性化は，リガンド結合に伴う受容体の構造変化によってもたらされる。たとえば，EGFRはリガンド非結合時には細胞外ドメインは“tethered（折りたたまれた）”構造をとり不活性な状態である。しかしリガンドの結合により“open”な構造に変化することで活性化される。一方でHER2ではそのリガンドの存在は報告されておらず，EGFRおよびその他のHERファミリーと異なり，活性化状態かどうかにかかわらずリガンドの結合がなくともHER2の細胞外ドメインは“open”な構造を保っている（**図2A**）[13]。

一般にHER2は過剰発現等の条件でないかぎり，ホモ二量体を形成しにくいことが報告されている[13~16]。むしろ単量体あるいはEGFRまたはHER3，HER4とのヘテロ二量体として存在する。EGFRはそのリガンドの非結合時には構造上不活性である（**図2A**）。この背景として膜貫通ドメインの二量体形成における構造的な理由によってキナーゼドメインに受容体末端のチロシン残基がアクセスできないことが報告されている[17]。一方でEGFRへのリガンドの結合により膜貫通ドメインの3次元構造の変化がもたらされ，その結果キナーゼドメインでの受容体のC末端のチロシン残基のリン酸化が亢進するとされる[17,18]（**図2A**）。

Ⅲ　HER2変異によるHER2活性化のメカニズム

これまでのBa/F3細胞を用いた変異型*ERBB2*遺伝子導入細胞での増殖実験によりスクリーニングされた111種類のHER2変異のうち，37種類がドライバー変異である可能性が報告された（**図3A**）[4]。この37種類には，既報の15のドライバー変異とBa/F3細胞で新たに同定された22の形質転換・増殖のドライバー変異候補が含まれていた。Ba/F3細胞系は潜在的な発がん性を評価するためのアッセイであり，これらの知見はさらに検証を要するものである。候補についてはドライバーであるという臨床的証拠は得られていないが，これらのオンコジェニックなドライバー変異の候補はHER2のアミノ酸配列全体に分布し，ほとんどがATP結合部位外に存在していた。これらのドライバー変異

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

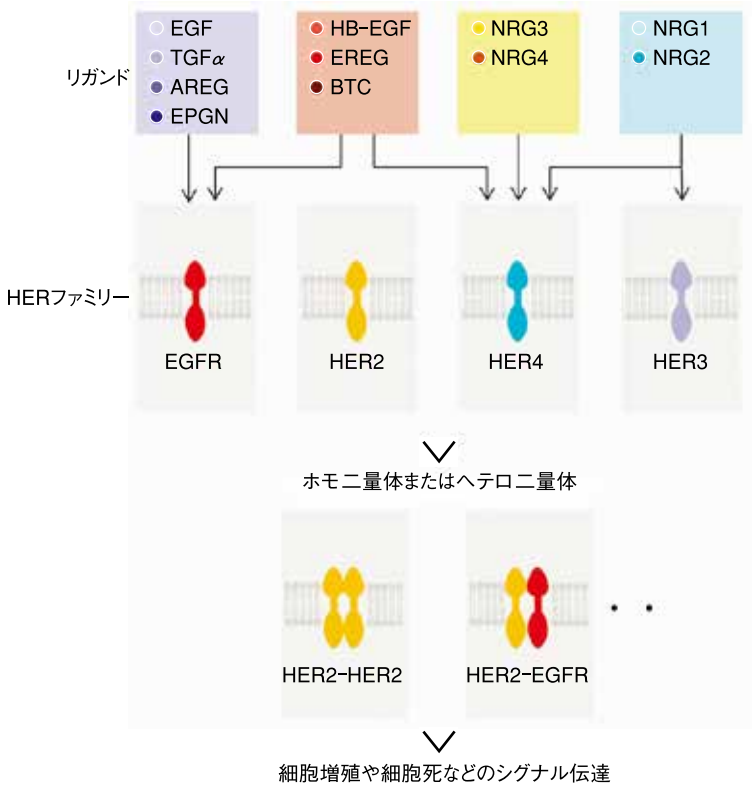


図 1　HER ファミリータンパク質の活性化[11)]
EGFR，HER3，HER4 はリガンドが結合することで活性化する。HER2 には対応するリガンドがなく，HER2 同士のホモ二量体か EGFR や HER3 などの他のファミリーとのヘテロ二量体を形成することにより活性化する。
Abud HE, et al. Front Cell Dev Biol. 2021;9:685665 より改変。©2021 Abud, Chan and Jardé.（This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License［CC-BY］.）

候補の HER2 活性化への影響は変異の生じるドメインによって異なっている。

HER2 チロシンキナーゼドメインの変異はおもにエクソン 20 領域に存在し，EGFR エクソン 20 領域の変異と構造的に相同である。NSCLC における HER2 変異のうち，もっとも頻度の高いエクソン 20 挿入変異は YVMA 挿入変異（p.Y772dupYVMA または p.A775_G776insYVMA）であり，全体の 34〜83％を占めている[19)]。HER2 エクソン 20 の挿入変異はチロシンキナーゼの αC ヘリックスの 3 次元構造を変化させることが示されている（**図 2B**）[19)]。すなわち不活性型の HER2 では αC ヘリックスは外向きに回転した状態にあるが，エクソン 20 変異例では内向きに回転する[19)]。この結果，二量体の安定化がもたらされ，リガンド非依存的なリン酸化を恒常的に引き起こすと考えられている[19)]。乳がんにおける V777L，D769H/Y などのキナーゼドメイン変異でも，変異は αC ヘリックス内またはその近傍に位置することが報告されている[20)]。これらの変異は乳がん以外のがん種でも認められている。また，これらの変異のほかに，L755S もオンコジェニックなキナーゼドメイン変異として知られている[21,22)]。

HER2 膜貫通および膜直下ドメインのドライバー変異は，HER2 ホモ二量体および EGFR あ

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

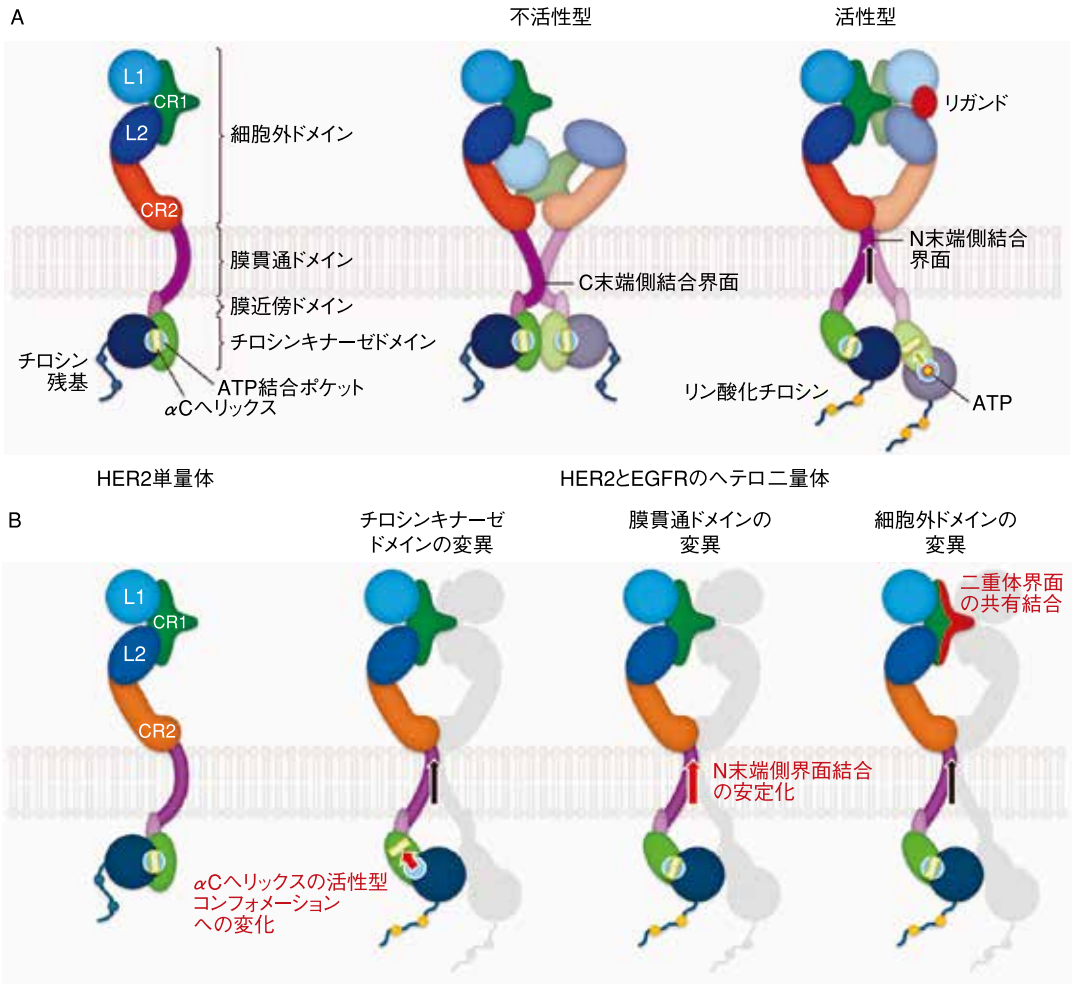


図 2　HER2 の活性化メカニズム

(A) 野生型 HER2 の活性化メカニズム。EGFR とヘテロ二量体を形成した HER2 は，①EGFR にリガンドが結合すると，②膜貫通ドメインの結合界面が C 末端側から N 末端側に変化し，③細胞内にあるチロシン残基がリン酸化される。(B) HER2 のドライバー変異における二量体安定化機構。
L：ロイシンリッチドメイン，CR：システインリッチドメイン

るいはその他の HER ファミリーとのヘテロ二量体の安定化や膜貫通領域のヘリックス構造を変化させると考えられている[17,23]。膜貫通ドメインにドライバー変異が入った HER2 では，膜貫通ヘリックスの N 末端側同士の結合を安定化させる水素結合や塩橋が形成されることで，構造的に HER2 の状態が活性型である二量体優位になると考えられた(**図 2B**)[17]。また，R678Q 変異などの膜直下ドメインの変異では，膜貫通領域のヘリックスの配向が変化し，活性型の構造を形成している可能性が示されている[23]。そのため，膜貫通および膜直下ドメインの変異ではリガンド非依存的にキナーゼが活性化される。

HER2 細胞外ドメインのドライバー変異では，共有結合による細胞外ドメインの二量体化の促進が活性化メカニズムの一つと考えられている（**図 2B**)[4,24]。細胞外ドメインは，複数の分子内ジスルフィド結合を含むシステインに富

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

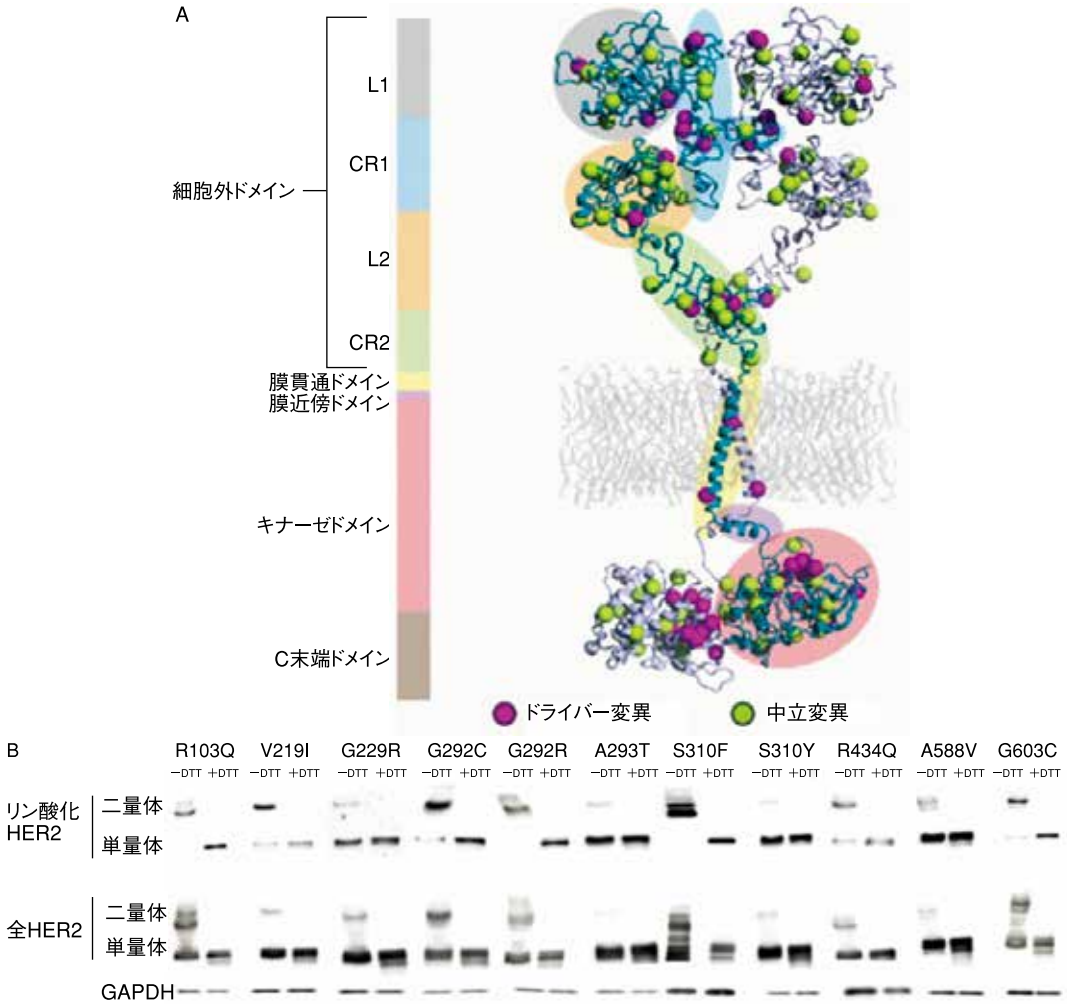


図 3　HER2 変異タンパク質の構造[4)]

(A) HER2 の変異を，ホモ二量体構造モデル上に，ドライバー変異（マゼンタ）または中立変異（緑）をマッピングした。各タンパク質ドメインは異なる色で示されている。(B) 還元剤（DTT）非存在下（−）および存在下（+）における，共有結合性ホモ二量体の検出。Ba/F3 細胞における HER2 ドライバー変異のウェスタンブロットで検出した，リン酸化状態の HER2 と全 HER2 を示した。

CR：システインリッチドメイン，DTT：ジチオスレイトール，L：ロイシンリッチドメイン

Ishiyama N, et al. Cancer Res 2023, 83 (9):1531-42. より転載。©2022 The Authors; Published by the American Association for Cancer Research (This open access article is distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license.)

んだ 2 つのサブドメイン（CR1，CR2）と，ロイシンに富んだ 2 つのサブドメイン（L1，L2）から構成される（**図 2A**）[4,25,26)]。CR1，CR2 領域は細胞外ドメインの二量体界面に位置しており，細胞外ドメインのドライバー変異のなかで高頻度に認められる S310F 変異などが同部位でみられる[4)]。Ishiyama らが評価した HER2 細胞外ドメインの 14 種類のドライバー変異のうち，S310F 変異を含む 9 種類で共有結合によるホモ二量体の形成とその活性化を認めている（**図**

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

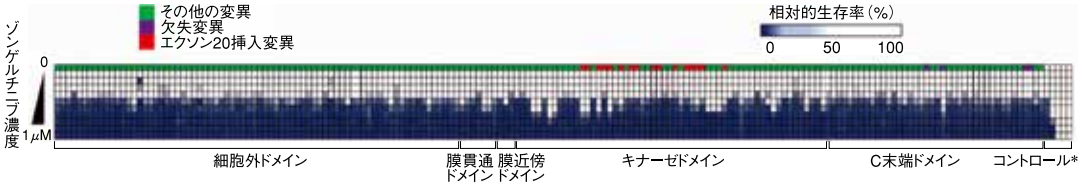


図 4　さまざまな HER2 変異に対するゾンゲルチニブの細胞抑制[27)]

Ba/F3 細胞を用いたゾンゲルチニブのスクリーニング結果を示す。使用したゾンゲルチニブの濃度［nM］は，1000，500，100，50，10，5，1，0.5，0.1。ヒートマップは細胞生存率を定量的に示しており，白は生存細胞，濃い青は死細胞を示す。上の行の色は変異の種類を示しており，エクソン 20 挿入変異は赤，欠失変異はマゼンタ。その他の変異は緑で示されている。

＊左から順に，野生型 HER2，$EGFR^{L858R}$，$EGFR^{L858R/T790M}$，$EGFR^{L858R/T790M/C797S}$，$KRAS^{G12D}$。

Wilding B, et al. Cancer Discov 2025, 15(1):119–38. より改変転載。©2022 The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature America, Inc.

3B）。

HER2 のドライバー変異はキナーゼドメインだけでなく HER2 全体にわたっており，その活性化機構もさまざまである。しかし HER2 の恒常的活性化により HER2 あるいは二量体パートナーのリン酸化を促進し，下流のシグナル伝達を ON にするという点では共通している。HER2 の幅広いドライバー変異に対する有効な薬剤開発のアプローチとして，チロシンキナーゼドメインの阻害があげられる。

Ⅳ　ゾンゲルチニブの作用機序：HER2 キナーゼドメイン阻害による細胞増殖抑制作用

HER2 のキナーゼドメイン阻害剤の開発では，異なる変異に伴う構造的多様性に対応すること，また HER2 は EGFR と相同性が高いため，野生型 EGFR の阻害を回避しつつ HER2 を選択的に阻害することが課題であった。これらの課題を克服し，HER2 のキナーゼドメインに選択的かつ不可逆的に結合するよう設計された最初の低分子薬にゾンゲルチニブがあり，これは HER2 の ATP 結合ポケットに位置する C805 と不可逆的な共有結合を，そして HER2 特異的で EGFR には存在しない S783 と水素結合を形成する[27,28)]。野生型の EGFR および HER2 ならびに HER2 変異体を導入した Ba/F3 細胞の増殖阻害アッセイの結果，野生型 EGFR に対するゾンゲルチニブの IC_{50}値は 1541 nM であったのに対し，野生型 HER2 では 7 nM，HER2 の各種変異では 1〜25 nM と HER2 に対して高い選択性が示された[29)]。また，その細胞増殖阻害活性は**図 4** に示したように，さまざまな HER2 変異に対して確認されている[27)]。

EGFR や HER2 に対する阻害剤はいくつか開発されているが，EGFR に対しても阻害活性があることで皮膚障害や下痢などの共通した副作用の問題が生じるほか[30)]，エクソン 20 挿入変異に対しては臨床的な阻害活性が限られているなどの問題がある[31)]。上述したように，ゾンゲルチニブはエクソン 20 挿入変異をはじめとする幅広い領域の HER2 のドライバー変異に対して細胞増殖抑制が確認されている。野生型 EGFR を阻害せず HER2 を選択的に阻害する一貫したプロファイルとして，前臨床モデルにおける抗腫瘍活性および HER2 変異 NSCLC 患者に対する管理可能な安全性を伴う臨床効果が示されており[32,33)]，ゾンゲルチニブは，HER2 変異がん治療において有望な選択肢であると考えられる。

現在，ゾンゲルチニブは日本を含む複数の国で，化学療法後に増悪した *ERBB2* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を対象に承認されている。希少 HER2 変異や NSCLC 以外のがんに関するエビデンスは引き続き蓄積されており，これらの新たな知見が医薬品開発に活用され，臨床応用につながることが期待される。

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

ま と め

HER2のドライバー変異は構造上HER2のすべての領域に分布しており，二量体化の促進などさまざまな機序に基づき活性化をもたらす。とくにホモあるいはヘテロに二量体化したHER2はその下流シグナル伝達を亢進させる。野生型EGFRを阻害しないHER2チロシンキナーゼの選択的阻害は治療薬開発において重要となる。がん細胞増殖阻害試験においてゾンゲルチニブはさまざまなHER2変異細胞に対して高い選択性と効果を認めた。ゾンゲルチニブのもう一つの特徴であるHER2キナーゼドメインとの強力な共有結合は，他の可逆的に作用する薬剤とくらべて作用持続時間の延長など薬理学的ならびに臨床的利点をもたらす[34]。HER2のキナーゼドメインに存在するATP結合ポケットはHER2ドライバー変異を有するがん治療薬開発の有望なターゲットと考えられる。

【利益相反】 筆者は，ICMJEの著者資格基準を満たしており，本論文の作成に関連する報酬を受け取っていない。ベーリンガーインゲルハイムは，医学的および科学的な正確性ならびに知的財産上の観点から，本論文をレビューした。

米阪仁雄は，日本がん分子標的治療学会理事，日本臨床腫瘍学会学術企画委員であり，第一三共および日本ベーリンガーインゲルハイムより研究助成を，アストラゼネカ，アムジェン，第一三共，中外製薬，日本ベーリンガーインゲルハイム，ファイザーより講義・プレゼンテーション・講演・原稿執筆または教育イベントに対する報酬または謝礼金を受領しており，第一三共と関連する特許を取得している。林秀敏は，International Journal of Clinical Oncology 副編集長，厚生科学審議会再生医療等評価部会委員，世界肺癌学会（International Association for the Study of Lung Cancer）会員委員会委員，「次世代のがんプロフェッショナル養成プラン」阪神5大学サステナブルがん人材養成プラン事業責任者，西日本がん研究機構（WJOG）常任理事，日本がん治療認定医機構教育委員会専門部会委員，日本肺癌学会国際・IASLC連携小委員会副委員長，日本臨床腫瘍学会副理事，日本臨床腫瘍学会専門医制度委員会委員長であり，アストラゼネカ，アッヴィ，イノベント・バイオロジクス，上海ヘンリウス・バイオテック，ジュンシー・バイオサイエンシズ（君実生物），第一三共，中外製薬，日本化薬，日本ベーリンガーインゲルハイム，ノボキュア，ブリストル マイヤーズ スクイブ，ヤンセンファーマのデータ安全監視委員会または諮問委員会に参加している。また，アストラゼネカ，アッヴィ，アムジェン，MSD，小野薬品工業，協和キリン，中外製薬，日本化薬，日本ベーリンガーインゲルハイム，日本イーライリリー，ノボキュア，ファイザー，ブリストル マイヤーズ スクイブ，メルクバイオファーマより研究助成および講義・プレゼンテーション・講演・原稿執筆または教育イベントに対する報酬または謝礼金を，IQVIAサービシーズジャパン，ICONクリニカルリサーチ，愛知キャンサーネットワーク，アステラス製薬，アセント・デベロップメント・サービス，イーピーエス，インテリム，エイツーヘルスケア，大阪暁明館病院，九州消化器癌化学療法研究会，胸部腫瘍臨床研究機構，グラクソ・スミスクライン，国立がん研究センター，小林製薬，サイネオス・ヘルスクリニカル，サノフィ，CSPOR-BC，JBCRG，シスメックス，新日本科学PPD，大鵬薬品工業，西日本がん研究機構，日本胃癌学会，バイエル薬品，パブリックヘルスリサーチセンター，パレクセル・インターナショナル，PRAヘルスサイエンス，ファイザーR＆D，Fortrea Japan，Boehringer Ingelheim International GmbH，メディサイエンスプラニング，メドペイス・ジャパン，メビックス，持田製薬，ヤンセンファーマ，ラボコープ・ラボラトリーズ・ジャパンより研究助成を，医歯薬出版，エグザクト・サイエンス，ギリアド・サイエンシズ，武田薬品工業，ノバルティス ファーマ，ビーワン・メディシンズ，久光製薬，リジェネロン・ジャパン，リノ・メディカルより講義・プレゼンテーション・講演・原稿執筆または教育イベントに対する報酬または謝礼金を受領している。

【謝　辞】 本論文の初稿作成および編集は，筆者の指示に基づいてSpringer Health＋の小山こころ（PhD，CMPP）が行った。これらにかかわる資金は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が提供した。

文　献

1）The_Human_Protein_Atlas. ERBB2. https://www.proteinatlas.org/ENSG00000141736-ERBB2/tissue.（2026年9月30日閲覧）
2）Chmielecki J, Ross JS, Wang K, Frampton GM, Palmer GA, Ali SM, et al. Oncogenic alterations in ERBB2/HER2 represent potential therapeutic targets across tumors from diverse anatomic sites of origin. Oncologist 2015;20:7-12.
3）Yu X, Ji X, Su C. HER2-altered non-small cell lung cancer: biology, clinicopathologic features, and emerging therapies. Front Oncol 2022;12:860313.
4）Ishiyama N, O'Connor M, Salomatov A, Romashko D, Thakur S, Mentes A, et al. Computational and

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

functional analyses of HER2 mutations reveal allosteric activation mechanisms and altered pharmacologic effects. Cancer Res 2023;83:1531–42.
5) Goto K, Hayashi H, Maruti SS, Zettl H, Mittal L, Pathak S, et al. Epidemiology and real-world outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-mutant non-small cell lung cancer by region: a targeted literature review. Target Oncol 2026;21:337–56.
6) Kato Y, Udagawa H, Matsumoto S, Izumi H, Ohe Y, Kato T, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations: results from LC-SCRUM-Asia. Lung Cancer 2024;197:107992.
7) Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, Nilsson MB, Hu L, He J, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 Activity. Cancer Cell 2019;36:444–57 e447.
8) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, et al. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration in Japan (HER2-CS STUDY). Chest 2019;156:357–66.
9) Hayashi T, Kohsaka S, Takamochi K, Kishikawa S, Ikarashi D, Sano K, et al. Histological characteristics of lung adenocarcinoma with uncommon actionable alterations: special emphasis on MET exon 14 skipping alterations. Histopathology 2021;78:987–99.
10) Lemmon MA, Schlessinger J, Ferguson KM. The EGFR family: not so prototypical receptor tyrosine kinases. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6:a020768.
11) Abud HE, Chan WH, Jarde T. Source and impact of the EGF family of ligands on intestinal stem cells. Front Cell Dev Biol 2021;9:685665.
12) Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. Mol Biol Int 2014;2014:852748.
13) Jost C, Stuber JC, Honegger A, Wu Y, Batyuk A, Pluckthun A. Rigidity of the extracellular part of HER2: evidence from engineering subdomain interfaces and shared-helix DARPin-DARPin fusions. Protein Sci 2017;26:1796–806.
14) Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. Mol Cell 2003;11:495–505.
15) Vega JF, Ramos J, Cruz VL, Vicente-Alique E, Sanchez-Sanchez E, Sanchez-Fernandez A, et al. Molecular and hydrodynamic properties of human epidermal growth factor receptor HER2 extracellular domain and its homodimer: experiments and multi-scale simulations. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2017;1861:2406–16.
16) Peckys DB, Hirsch D, Gaiser T, de Jonge N. Visualisation of HER2 homodimers in single cells from HER2 overexpressing primary formalin fixed paraffin embedded tumour tissue. Mol Med 2019;25:42.
17) Ou SI, Schrock AB, Bocharov EV, Klempner SJ, Haddad CK, Steinecker G, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. J Thorac Oncol 2017;12:446–57.
18) Ward MD, Leahy DJ. Kinase activator-receiver preference in ErbB heterodimers is determined by intracellular regions and is not coupled to extracellular asymmetry. J Biol Chem 2015;290:1570–9.
19) Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, Banna GL, Malapelle U, Rolfo C, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol 2022;19:51–69.
20) Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. Cancer Discov 2013;3:224–37.
21) Kancha RK, von Bubnoff N, Bartosch N, Peschel C, Engh RA, Duyster J. Differential sensitivity of ERBB2 kinase domain mutations towards lapatinib. PLoS One 2011;6:e26760.
22) Memorial Solan Kettering Cancer Center. ERBB2 L755S. OncoKB™. Available from: https://www.oncokb.org/gene/ERBB2/somatic/L755S. Accessed August 25, 2026
23) Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, Prabhash K, Thaker TM, Senger K, et al. Actionable activating oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane and juxtamembrane domain mutations. Cancer Cell 2018;34:792–806. e5.
24) Greulich H, Kaplan B, Mertins P, Chen TH, Tanaka KE, Yun CH, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:14476–81.
25) Roskoski R, Jr. Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供

in human cancers. Pharmacol Res 2019;139:395–411.
26) Kovacs E, Zorn JA, Huang Y, Barros T, Kuriyan J. A structural perspective on the regulation of the epidermal growth factor receptor. Annu Rev Biochem 2015;84:739–64.
27) Wilding B, Woelflingseder L, Baum A, Chylinski K, Vainorius G, Gibson N, et al. Zongertinib（BI 1810631）, an irreversible HER2 TKI, spares EGFR signaling and improves therapeutic response in preclinical models and patients with HER2–driven Cancers. Cancer Discov 2025;15:119–38.
28) Heymach JV, Popat S, Smit EF, Christopoulos P, Planchard D, Yoshida T, et al. The role of zongertinib, a highly selective tyrosine kinase inhibitor, in targeting HER2–mutant NSCLC: a bench–to–bedside review. Expert Rev Anticancer Ther 2026;26:797–807.
29) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社．ヘルネクシオス錠 60 mg に関する資料 2025. https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250929002/index.html.（2026 年 9 月 30 日閲覧）
30) Klufa J, Bauer T, Hanson B, Herbold C, Starkl P, Lichtenberger B, et al. Hair eruption initiates and commensal skin microbiota aggravate adverse events of anti–EGFR therapy. Sci Transl Med 2019;11:eaax2693.
31) Shi Y, Wang M. Afatinib as first–line treatment for advanced lung adenocarcinoma patients harboring HER2 mutation: a case report and review of the literature. Thorac Cancer 2018;9:1788–94.
32) Heymach JV, Ruiter G, Ahn MJ, Girard N, Smit EF, Planchard D, et al. Zongertinib in previously treated HER2–mutant non–small–cell lung cancer. N Engl J Med 2025;392:2321–33.
33) Heymach JV, Yamamoto N, Girard N, Ruiter G, Smit EF, Planchard D, et al. First–line zongertinib in advanced HER2–mutant non–small–cell lung cancer. N Engl J Med 2026;394:1675–84.
34) Singh J, Petter RC, Baillie TA, Whitty A. The resurgence of covalent drugs. Nat Rev Drug Discov 2011;10:307–17.

Activation Mechanism of Oncogenic *HER2* Mutants and Mechanism of Action of Zongertinib

Kimio Yonesaka and Hidetoshi Hayashi

Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan

The human epidermal growth factor receptor 2（HER2）, which is encoded by *ERBB2*, is a single transmembrane protein that regulates cell proliferation and differentiation. HER2 overexpression and gene amplification are established oncogenic drivers particularly in breast and gastric/gastroesophageal junction cancers. *HER2* gene（*ERBB2* gene）mutations（hereafter “HER2 mutations”）occur across multiple solid tumors, including non–small cell lung cancer. Oncogenic HER2 mutations are distributed across all three domains: the extracellular domain, transmembrane domain, and tyrosine kinase domain. This article introduces the mechanism of constitutive activation of HER2 by oncogenic HER2 mutations and outlines the possibility of developing anticancer agents targeting the kinase domain using zongertinib, an oral HER2 selective tyrosine kinase inhibitor.

＜2026 年 9 月 30 日 受稿＞

ライフサイエンス出版 2026. 11. 27 提供